

مقایسه سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز نوع عود کننده - فروکش کننده و پیشرونده - ثانویه

آذر برادران^۱، وحید شایگان نژاد^۲، امیر محمد بهرنگ^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به افزایش سطح هورمون لپتین در برخی بیماری‌های خود ایمنی و التهابی از جمله مالتیپل اسکلروز MS به عنوان یک دوره‌ی مزمن پیشرونده‌ی بیماری، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین و مقایسه میانگین سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز نوع RRMS (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) (عودکننده-فروکش کننده) و SPMS (Secondary Progressive Multiple Sclerosis) (پیشرونده-ثانویه) انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی که در سال ۱۴۰۰ در بیمارستان کاشانی اصفهان انجام شد. طبق کرایتیریا مک دونالد ۲۰۱۵، ۱۶ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروز نوع عودکننده-فروکش کننده (RRMS) و ۱۶ بیمار مبتلا به ام‌اس نوع پیشرونده-ثانویه (SPMS) انتخاب و با استفاده از کیت لپتین شرکت LDN و روش الایزا سطح سرمی لپتین در دو گروه ارزیابی و با آزمون‌های آماری Mann-Whitney و Chi-square مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگی سطح سرمی لپتین در دو گروه عودکننده-فروکش کننده و پیشرونده ثانویه به ترتیب ۲۹/۵(۱۵/۵-۳۴/۷۵) و ۴۲(۳۵/۲۵-۴۶/۷۵) بوده و اختلاف بین نمره دو گروه معنی‌دار بود ($P = 0.003$). سایر یافته‌ها نشان داد بین سطح سرمی لپتین با سن، شاخص توده‌ی بدنی و EDSS ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه، احتمالاً می‌توان سطح لپتین سرم در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز را به عنوان یک زیست شناساگر معرفی کرد و در تشخیص و پیگیری بهتر بیماران از آن استفاده نمود.

واژگان کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس؛ لپتین؛ عودکننده-فروکش کننده؛ پیشرونده-ثانویه

ارجاع: برادران آذر، شایگان‌نژاد وحید، بهرنگ امیرمحمد. مقایسه سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز نوع عود کننده-فروکش کننده و پیشرونده-ثانویه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۱): ۷۵۹-۷۶۳.

مقدمه

مالتیپل اسکلروز، بیماری بسیار پیچیده با فنوتیپ‌های پاتولوژی و کلینیکی متفاوت که بین افراد جوان بالغ بسیار شایع است، بر اثر دمی‌لینه شدن التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی به وجود می‌آید. شایع‌ترین نوع بیماری MS، نوع عودکننده-فروکش کننده (-Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) RRMS می‌باشد که حدود ۸۰-۹۰ درصد بیماران در ابتدای شروع بیماری‌شان در این نوع قرار می‌گیرند (۱). محققین ثابت کرده‌اند که در این بیماری سلول‌های TH1-CD4 که در خون و مایع مغزی-نخاعی وجود دارند با سلول‌های میلین فعال

شده، واکنش می‌دهند (۲). بر اساس مطالعات انجام شده چاقی تأثیر منفی روی تنظیم سلول‌های TH1-CD4 دارد و تکثیر این سلول‌ها را مهار می‌کند (۲، ۳).

لپتین، یک هورمون شبه سائتوکین است که اولین بار در بافت چربی شناسایی شد و از این بافت ترشح می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که لپتین بر عملکرد سیستم ایمنی تأثیر دارد (۴-۶). لپتین شبیه سایر سائتوکاین‌های پیش‌التهابی، سلول‌های پیش‌التهابی را فعال، تمایز سلول‌های Th1 را القا و تولید سایر سائتوکاین‌های التهابی مانند IL-2، TNF-a، IL-6 را تنظیم می‌کند. از فعالیت‌هایی که به لپتین نسبت داده

۱- استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه داخلی اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، مرکز آموزشی درمانی آیت الله کاشانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: آذر برادران؛ استاد پاتولوژی، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir

سنجیده شد. نمونه خون وریدی افراد به مقدار ۴-۵ سی سی گرفته شده و پس از جداسازی سرم، با استفاده از کیت لپتین شرکت LDN آلمان و به روش الیزا، سطح لپتین سرم آنها سنجیده شد. در این روش به ۲۰ میکرو لیتر نمونه سرم بیماران ۸۰ میکرو لیتر آنتی بادی مونوکلونال لپتین- بیوتین جهت باند شدن لپتین اضافه شده و یک ساعت در دمای اتاق در دستگاه شیکر (۲۰۰rpm) قرار گرفت و پس از ۳ بار شستشو توسط بافر شستشو جهت خروج مقادیر اضافی آنتی بادی، ۱۰۰ میکرو لیتر از streptavidin_HRP به نمونه‌ها اضافه شد. بعد از ۳۰ دقیقه شیک و ۳ بار شستشو ۱۰۰ میکرو لیتر از TMB substrate به آنها اضافه شد که باندهای لپتین آنتی بادی رنگ آبی بگیرند، بعد از ۱۵ دقیقه شیک، ۵۰ میکرو لیتر از stopping solution اضافه شد که رنگ آبی به زرد تغییر پیدا نمود و قابل خواندن توسط Microwell plate reader در ۴۵۰ نانومتر بود. سپس با رسم نمودار طبق مقادیر به دست آمده از نمونه‌های استاندارد و مقایسه سرم بیماران با آن، سطح سرمی لپتین اندازه‌گیری و در دو گروه مقایسه شد. داده‌های مطالعه در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ (version 27, IBM Corporation, Armonk, NY) شده و با آزمون‌های آماری Chi-square و Mann-Whitney در سطح معنی داری $P < 0/05$ تحلیل شدند. تست نرمال بودن داده‌ها با آزمون Shapiro-Wilk انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۶ بیمار مبتلا به RRMS و ۱۶ بیمار مبتلا به SPMS مورد مطالعه قرار گرفتند. طبق جدول ۱، دو گروه از نظر توزیع سنی، نمایه توده‌ی بدنی و میزان ناتوانی (EDSS) اختلاف معنی‌دار نداشتند. میانگین سطح سرمی لپتین در دو گروه عودکننده- فروکش‌کننده و پیش‌رونده ثانویه به ترتیب $(34/75-15/5)$ و $(29/5-46/75)$ بوده و اختلاف دو گروه معنی‌دار بود ($p = 0/03$). در شکل ۱، میانگین، دامنه و صدک ۲۵-۷۵ درصد سطح سرمی لپتین دو گروه نشان داده شده است. برابر نتایج مطالعه، بین سطح سرمی لپتین با سن ($P = 0/69$)، نمایه توده‌ی بدنی ($P = 0/87$) و میزان ناتوانی ($P = 0/70$) ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد.

جدول ۱: توزیع سن، نمایه توده‌ی بدنی و میزان ناتوانی در دو گروه RRMS و SPMS

P	نوع بیماری MS		متغیر
	پیش‌رونده-ثانویه	عودکننده- فروکش‌کننده	
۰/۸۶۵	۴۰ (۳۲/۷۵ - ۴۲/۷۵)	۳۸/۵ (۳۵/۲۵ - ۴۴/۷۵)	سن
۰/۴۵۱	۲۶/۰۵ (۲۵/۱۵ - ۲۷/۹۰)	۲۶/۵۵ (۲۵/۷۵ - ۲۸/۷۷)	نمایه
۰/۳۹۰	۱/۵ (۱-۲)	۱/۲۵ (۱ - ۱/۵)	میزان ناتوانی

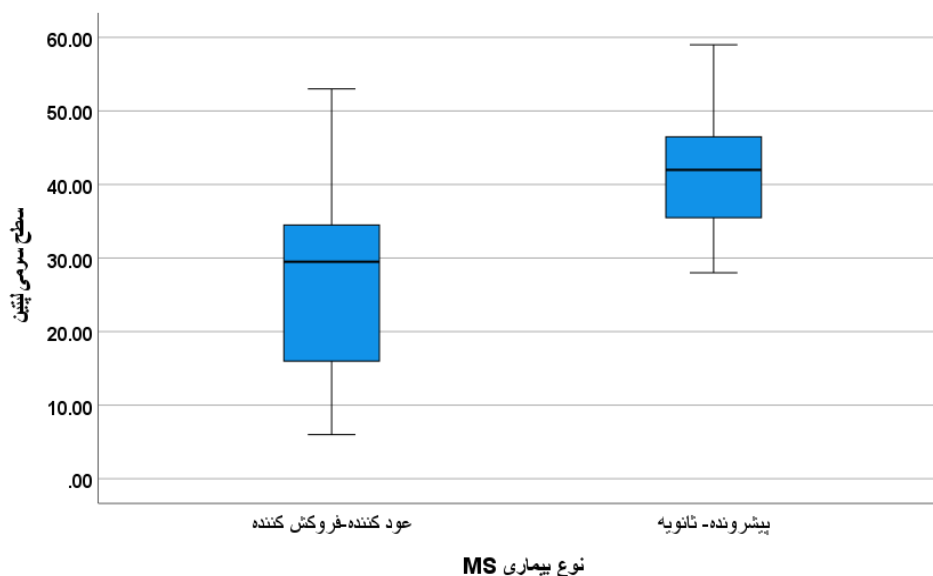
می‌شود تغییر پاسخ‌های سیستم ایمنی به سمت Th1 است زیرا قادر به تسریع تولید ساینوکین‌های التهابی از منوسیت‌های خونی است (۶). بررسی‌های Matarese و همکاران (۷)، Frisullo و همکاران (۸) و Emamgholipour و همکاران (۹) نشان داد، سطح لپتین سرم در افراد مبتلا به RRMS درمان نشده، افزایش یافته است.

با توجه به شیوع بیماری مالتیپل اسکلروز خصوصاً نوع RRMS و احتمال تبدیل آن به نوع (Secondary Progressive Multiple Sclerosis) SPMS اهمیت شناخت مارکرهای مربوط به بیماری جهت تشخیص و پیگیری پاسخ به درمان بیماران، همچنین نقش لپتین در بیماری‌های خودایمنی و التهابی مانند MS مطالعه با هدف تعیین و مقایسه‌ی سطح لپتین در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز در دو نوع عودکننده- فروکش‌کننده (RRMS) و پیش‌رونده- ثانویه (SPMS) انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در سال ۱۴۰۰ بر روی بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک مغز و اعصاب بیمارستان کا شانی انجام شد. جامعه‌ی هدف مطالعه، بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص قطعی MS توسط کرایتریای مک دونالد (۲۰۱۵) و تأیید نورولوژیست، شاخص توده‌ی بدنی بین ۲۰-۳۰، مدت بیماری بین ۱ تا ۴ سال و رضایت به شرکت در مطالعه بود. بیماران با فاکتورهای مداخله‌کننده نظیر سیگار کشیدن، بیماری‌های التهابی، عفونت‌های سیستمیک و سایر بیماری‌های اتوایمیون از مطالعه خارج شدند.

بیماران طبق نظر نورولوژیست در ۲ گروه شامل ۱۶ نفر نوع عودکننده- فروکش‌کننده (RRMS) و ۱۶ نفر نوع (SPMS) پیش‌رونده-ثانویه قرار گرفتند که از نظر سن و جنس و BMI و همسان‌سازی شده‌اند انجام شد. مطالعه را برای افراد شرح داده و اطلاعات دموگرافیک و بالینی شامل سن، جنس، قد و وزن و نمره EDSS (معیاری برای تعیین سطح ناتوانی بیمار MS) برای هر نفر دریافت شد. پس از تأیید سواری پژوهشی و کمیته‌ی اخلاق دانشگاه اصفهان نمونه‌ی خون وریدی افراد گرفته شده و سطح لپتین سرم آنها



شکل ۱. میانه، دامنه و صدک ۲۵-۷۵ درصد سطح سرمی لپتین دو گروه

تاکنون یافته‌های چند مطالعه از جمله این مطالعه نشان داد که سطح سرمی لپتین در افراد مبتلا به ام‌اس و همچنین در بیماران مبتلا به نوع پیشرونده- ثانویه، بالاتر می‌باشد و احتمالاً بین شدت بیماری ام‌اس و سطح سرمی لپتین ارتباط وجود دارد. در این ارتباط نتایج یک مطالعه‌ی حیوانی که بوسیله‌ی Komori و همکاران در ایتالیا انجام گرفت، مشخص شد موش‌هایی که کمبود لپتین دارند در برابر القای آزمایشی آنسفالومیلیت (مدل حیوانی ام‌اس) مقاوم هستند و در صورت دریافت لپتین، سرعت و شدت پاسخ‌های التهابی در موش‌ها افزایش می‌یابد (۱۳)؛ با این حال، محدودیت‌هایی مانند حجم نمونه‌ی کوچک و عدم وجود گروه کنترل، طراحی مقطعی مطالعه و عدم اندازه‌گیری سایر سایتوکاین‌های مرتبط با التهاب نیاز به انجام مطالعات گسترده‌تر با نمونه‌های بزرگ‌تر و طراحی دقیق‌تر را برای تأیید این نتایج و تعمیم آن‌ها به جامعه بزرگ‌تر بیماران نشان می‌دهد. پژوهش‌های آینده می‌توانند با بررسی مکانیسم‌های دقیق تأثیر لپتین بر پیشرفت بیماری، راه‌های جدیدی برای درمان و کنترل مالتیپل اسکلروز ارائه دهند.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز نوع پیشرونده- ثانویه (SPMS) به طور معنی‌داری بالاتر از بیماران مبتلا به نوع عودکننده- فروکش کننده (RRMS) است. این یافته‌ها از نقش احتمالی لپتین به عنوان یک زیست‌شناساگر در تشخیص و پیگیری بیماری حمایت می‌کنند. افزایش سطح لپتین ممکن است با پیشرفت بیماری و شدت علائم مرتبط باشد، که این

بحث

این مطالعه با هدف مقایسه‌ی سطح سرمی لپتین دو گروه مبتلا به MS عود کننده- فروکش کننده و پیشرونده- ثانویه انجام گرفت. طبق نتایج بدست آمده، بیماران مبتلا به نوع پیشرونده- ثانویه از سطح لپتین بالاتری برخوردار بودند. در مطالعه‌ی، ۳۰ بیمار مبتلا به ام‌اس و ۳۰ فرد سالم از نظر سطح سرمی لپتین مقایسه شدند که طبق نتایج این مطالعه، سطح لپتین سرم در بیماران مبتلا به ام‌اس به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود و همچنین همبستگی مثبت و معنی‌داری بین سطح لپتین با ناتوانی، شدت و سرعت پیشرفت بیماری وجود داشت (۱۱).

در مطالعه‌ی دیگری که سطح لپتین در بیماران SPMS, RRMS و گروه کنترل مقایسه شد نشان داده شد که سطح لپتین به طور واضح در گروه RRMS و SPMS بالاتر از گروه کنترل بود و تفاوت سطح لپتین در دو گروه بیماران ام‌اس معنی‌دار و در گروه SPMS بالاتر بود؛ در این مطالعه، شاخص توده‌ی بدنی دو گروه هنگام ورود به مطالعه همسان‌سازی و کنترل نشده بود و این نتیجه نشان داد که برخی از تفاوت‌ها در سطح بیان لپتین ممکن است به دلیل بالاتر بودن شاخص توده‌ی بدنی در RRMS یا SPMS نسبت به گروه کنترل باشد. شایان توجه است که تفاوت بین SPMS و گروه کنترل حتی پس از کنترل شاخص توده‌ی بدنی از نظر آماری معنی‌دار باقی ماند، اما تفاوت بین RRMS و گروه کنترل دیگر از نظر آماری معنی‌دار نبود. یک توضیح بالقوه برای این نتایج این است که در مراحل اولیه بیماری، سطح لپتین ممکن است با توده بافت چربی مرتبط باشد، اما با پیشرفت بیماری و افزایش سن، افزایش سطح لپتین دیگر وابسته به بافت چربی نیست و ممکن است توسط سلول‌های دیگر از جمله مونوسیت‌ها تولید شود (۱۲).

۳۹۹۵۱۴ می باشد که در دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می شود.

موضوع اهمیت پایش این هورمون را در مدیریت بیماران MS برجسته می سازد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه‌ی مقطع دکترا رشته‌ی پزشکی با کد

References

1. Rodi M, Dimisianos N, De Lastic A-L, Sakellaraki P, Deraos G, Matsoukas J, et al. Regulatory cell populations in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients: effect of disease activity and treatment regimens. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9): 1398.
2. Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, Perna F, Sanna V, De Rosa V, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(14): 5150-5.
3. Babaei A, Zarkesh-Esfahani SH, Bahrami E, Ross RJ. Restricted leptin antagonism as a therapeutic approach to treatment of autoimmune diseases. *Hormones (Athens)* 2011; 10(1): 16-26.
4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-32.
5. Cava AL, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(5): 371-9.
6. Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF- α . *J Immunol* 2004; 172(3): 1809-14.
7. Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, Perna F, Sanna V, De Rosa V, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)/CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(14): 5150-5.
8. Frisullo G, Mirabella M, Angelucci F, Caggiula M, Morosetti R, Sanricca C, et al. The effect of disease activity on leptin, leptin receptor and suppressor of cytokine signalling-3 expression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007; 192(1-2): 174-83.
9. Emamgholipour S, Eshaghi SM, Hossein-nezhad A, Mirzaei K, Maghbooli Z, Sahraian MA. Adipocytokine profile, cytokine levels and foxp3 expression in multiple sclerosis: a possible link to susceptibility and clinical course of disease. *PLoS One* 2013; 8(10): e76555.
10. Przybek J, Gniatkowska I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2015; 49(5): 313-21.
11. Messina S, Vargas-Lowy D, Musallam A, Healy BC, Kivisakk P, Gandhi R, et al. Increased leptin and A-FABP levels in relapsing and progressive forms of MS. *BMC Neurol* 2013; 13: 172.
12. Fahmi RM, Kamel AE, Elsayed DA, Zidan AA, Sarhan NT. Serum levels of leptin and adiponectin in patients with multiple sclerosis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2021; 57: 114.
13. Komori M, Matsuyama Y, Nirasawa T, Thiele H, Becker M, Alexandrov T, et al. Proteomic pattern analysis discriminates among multiple sclerosis-related disorders. *Ann Neurol* 2012; 71(5): 614-23.

Comparison of leptin serum levels in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS)

Azar Baradaran¹, Vahid Shaygannejad², Amir Mohammad Behrang³

Original Article

Abstract

Background: Given the increased levels of the hormone leptin in some autoimmune and inflammatory diseases, including multiple sclerosis (MS) as a chronic progressive disease, the present study was conducted to determine and compare the mean serum level of leptin in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS).

Methods: In this cross-sectional study conducted in 2021 at Kashani Hospital in Isfahan, 16 patients with RRMS and 16 patients with SPMS were selected according to the 2015 McDonald criteria. Leptin serum levels were evaluated in the two groups using a leptin kit from the LDN company and the ELISA method, and compared using the Chi-square and Mann-Whitney statistical tests.

Findings: The median leptin serum level in the RRMS and SPMS groups was 29.5 (15.5- 34.75), and 42 (35.25- 46.75) respectively, and the difference between the scores of the two groups was significant ($P = 0.003$). Other findings showed no significant correlation between leptin serum levels and age, BMI, or EDSS.

Conclusion: Based on the results of the study, serum leptin levels in patients with multiple sclerosis could potentially be introduced as a biomarker and used for better diagnosis and follow-up of patients.

Keywords: Multiple sclerosis; Leptin; Relapsing-remitting; Progressive-secondary

Citation: Baradaran A, Shaygannejad V, Behrang AM. Comparison of leptin serum levels in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS). J Isfahan Med Sch 2025; 43(821): 759- 63.

1- Professor of Pathology, Department of Pathology, School of Medicine, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Neurosciences Research Center Kashani Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Azar Baradaran, Professor of Pathology, Department of Pathology, School of Medicine, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir