

همراهی دوره‌ی عود بیماری Multiple Sclerosis در زنان با افزایش سطح سرمی لپتین و کاهش ظرفیت هوازی

مطهره مختارزاده^۱، نسترن مجدی‌نسب^۲، رئوف نگارش^۱، روح‌اله رنجبر^۳

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: Multiple sclerosis (MS)، یک بیماری خودایمن با مکانیسم ناشناخته است که به وسیله‌ی آسیب آکسونی، دمیلبه شدن و افزایش التهاب مشخص می‌شود. به تازگی، مشخص شده است که لپتین در بیماری‌زایی MS نقش دارد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی سطح سرمی لپتین و ظرفیت هوازی در دوره‌ی عود و بهبود زنان مبتلا به MS بود.

روش‌ها: ۳۲ زن مبتلا به MS شامل ۱۲ نفر در دوره‌ی عود و ۲۰ نفر در دوره‌ی بهبودی در این پژوهش شرکت کردند. سطح سرمی لپتین با استفاده از کیت روش‌ها: ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay (و ظرفیت هوازی با استفاده از آزمون پیش‌رونده‌ی دوچرخه‌ی ارگونومتر اندازه‌گیری شد. برای تحلیل نتایج، از آزمون Independent t و همبستگی Pearson استفاده شد ($P \leq 0.05$).

یافته‌ها: لپتین در گروه عود بیشتر بود، در حالی که ظرفیت هوازی در گروه بهبود بیشتر بود ($P \leq 0.05$). همچنین، ارتباط منفی و معنی‌داری بین لپتین و ظرفیت هوازی در دو گروه و لپتین با شاخص توده‌ی بدنی در گروه بهبود مشاهده شد ($P \leq 0.05$).

نتیجه‌گیری: افزایش سطح سرمی لپتین و کاهش ظرفیت هوازی با دوره‌ی عود در مبتلایان به MS نوع عود یابنده- بهبود پذیر ارتباط دارد.

واژگان کلیدی: Multiple sclerosis، لپتین، ظرفیت هوازی

ارجاع: مختارزاده مطهره، مجدی‌نسب نسترن، نگارش رئوف، رنجبر روح‌اله. **همراهی دوره‌ی عود بیماری Multiple Sclerosis در زنان با افزایش سطح سرمی لپتین و کاهش ظرفیت هوازی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۳): ۱۲۵۵-۱۲۵۱

مقدمه

کاهش نسبی فعالیت جسمانی روزانه به دنبال پیشرفت تکنولوژی با بروز برخی بیماری‌های مرتبط با افزایش وزن و عدم آمادگی جسمانی حتی در افراد جوان همراه است. بافت چربی که افزایش آن منجر به چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن می‌شود، علاوه بر ذخیره‌ی لیپیدها، باعث ترشح چندین پروتئین می‌شود که اثرات زیستی مختلفی را میانجی‌گری می‌کنند؛ لپتین، از جمله‌ی این پروتئین‌ها لپتین است (۱).

میزان ترشح لپتین در گردش خون به میزان بافت چربی بستگی دارد و عوامل دیگری که روی غلظت آن تأثیرگذار هستند، کاهش و افزایش وزن می‌باشد که به ترتیب باعث کاهش و افزایش غلظت لپتین در خون می‌شود (۲). جنبه‌ی قابل توجه اثرات لپتین بر سیستم

ایمنی، عملکرد آن به عنوان یک سیتوکاین پیش التهابی است که به وسیله‌ی سلول‌های التهابی ساخته می‌شود. همچنین، در مطالعه‌ای مشاهده کردند که موش‌های دچار کمبود لپتین، نسبت به موش‌هایی که کمبود لپتین نداشتند، کمتر در معرض خطر ابتلا به بیماری بودند. این مشاهدات، منجر به این فرضیه می‌شود که لپتین، یک میانجی مهم است که وضعیت تغذیه‌ای فرد را با دستگاه ایمنی ارتباط می‌دهد (۳). احتمال می‌رود لپتین در پیشرفت بیماری Multiple sclerosis (MS) و دیگر بیماری‌های التهابی نقش داشته باشد و افزایش تولید آن در سرم و مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به MS عود کننده-بهبود پذیر (Relapsing-remitting MS یا RRMS) مشاهده شده است (۴).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات توان‌بخشی عصبی عضلانی و گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، اهواز، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، اهواز، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مطهره مختارزاده

Email: mz.mokhtarzade@yahoo.com

جدول ۱. مقایسه‌ی برخی ویژگی‌های گروه عود و بهبود

سن (سال)	مدت بیماری (سال)	EDSS	لپتین (نانوگرم بر میلی لیتر)	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	VO ₂ max (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)	گروه عود
۳۲/۱۵ ± ۶/۱۱	۳/۲۰ ± ۱/۴۱	۳/۰۳ ± ۰/۴۲	۲۹/۴۸ ± ۸/۳۶	۲۴/۵۲ ± ۴/۱۶	۱۸/۲۹ ± ۲/۴۲	گروه عود
۳۱/۱۶ ± ۵/۸۴	۲/۸۱ ± ۱/۶۳	۲/۶۹ ± ۰/۳۱	۱۷/۲۹ ± ۶/۰۱	۲۵/۰۷ ± ۴/۲۷	۲۱/۶۷ ± ۳/۰۴	گروه بهبود

EDSS: Expanded disability status scale; BMI: Body mass index

* مقادیر معنی‌دار

روش همبستگی Pearson استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج جدول ۱ نشان می‌دهند که اختلاف معنی‌داری در غلظت لپتین و VO₂max بین دو گروه وجود دارد؛ به طوری که غلظت لپتین در گروه عود و VO₂max در گروه بهبود بالاتر بود ($P \leq 0/05$). همچنین، نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین لپتین با VO₂max در دو گروه و با BMI در گروه بهبود وجود دارد ($P \leq 0/05$).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که غلظت لپتین در گروه عود بالاتر است و ارتباط معنی‌داری بین لپتین و BMI در گروه بهبود وجود دارد. Correale و همکاران، انواع مختلف سیتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی را در ۲۱۰ فرد مبتلا به MS با افرادی که در سنین ۲۰-۱۵ سالگی بودند، مقایسه کردند. آن‌ها مشاهده کردند که افراد نوجوان با BMI ≤ 30 کیلوگرم بر مترمربع، بیشتر در معرض ابتلا به MS قرار دارند و نتیجه گرفتند بین چاقی و افزایش عوامل التهابی در مبتلایان به MS رابطه وجود دارد (۸)؛ این یافته‌ها، از یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در گروه بهبود حمایت می‌کند. چندین مطالعه نشان دهنده‌ی تأثیر لپتین در بیماری‌زایی MS هستند و احتمال می‌دهند که لپتین، پیش‌برنده‌ی التهاب در بیماری MS باشد (۷). تأثیر لپتین بر روی عملکرد ایمنی به خوبی شناخته شده است. لپتین، باعث تحریک تکثیر لنفوسیت‌های T و تولید سیتوکاین‌ها مانند Interleukin-1 (IL-1)، IL-2، و Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)، فعال شدن ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و فاگوسیتوز می‌شود (۹).

روش‌ها

این پژوهش، از نوع مقایسه‌ای و همبستگی بود. ۱۲ زن مبتلا به RRMS که به تازگی عود داشته‌اند و ۲۰ زن مبتلا به RRMS که حداقل ۶ ماه از آخرین عود بیماری آن‌ها می‌گذرد، با شاخص ناتوانی جسمانی ویژه‌ی افراد مبتلا به MS (Expanded disability status scale) یا EDSS (کمتر یا مساوی ۴، شاخص توده‌ی بدن ≥ 35 کیلوگرم بر مترمربع (Body mass index یا BMI) مصرف داروهای یکسان و از یک خانواده، عدم مصرف سیگار و نداشتن رژیم غذایی خاص در این پژوهش شرکت کردند. غلظت سرمی لپتین با استفاده از کیت R&D ساخت آمریکا در حالت ناشتا در دو گروه اندازه‌گیری شد. حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂max) نیز با استفاده از آزمون ورزشی دوچرخه‌ی ارگونومتر Storer و همکاران محاسبه شد (۶).

لازم به ذکر است که VO₂max و غلظت لپتین در گروه عود کرده، به ترتیب ۶ و ۱۰ روز بعد از عود اندازه‌گیری شد، در حالی که درمان مقتضی عود در گروه عود کرده نیز تحت نظر پزشک متخصص انجام می‌شد (۷). برای تحلیل نتایج از آزمون Independent t و

جدول ۲. بررسی ارتباط بین لپتین با (BMI) Body mass index و (EDSS) Expanded disability status scale در گروه عود و بهبود

لپتین	ارتباط	گروه عود			گروه بهبود		
		BMI	VO ₂ max	EDSS	BMI	VO ₂ max	EDSS
		۰/۴۶	-۰/۶۱	۰/۴۸	۰/۴۹	-۰/۵۸	۰/۳۶
مقدار P		۰/۰۶۱	۰/۰۱۱	۰/۱۱۶	۰/۰۰۳	۰/۰۰۱	۰/۲۴۱

EDSS: Expanded disability status scale; BMI: Body mass index

* مقادیر معنی‌دار

Langeskov-Christensen و همکاران، در مطالعه‌ی مروری که بر روی مبتلایان MS انجام دادند، مشاهده کردند که ظرفیت هوازی این بیماران نسبت به افراد سالم کمتر است؛ به طوری که ظرفیت هوازی آن‌ها حدود $0/2 \pm 25/5$ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در دقیقه می‌باشد (کمتر از میانگین مطلوب) و با افزایش هر درجه از EDSS، مقدار ظرفیت هوازی $2/6$ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در دقیقه کاهش می‌یابد که این پدیده، خطر ابتلا به بیماری‌های ثانویه را بالا می‌برد (۵).

در سال‌های اخیر، استفاده از روش‌های غیر دارویی در بین بیماران از جمله افراد مبتلا به MS، با استقبال زیادی مواجه شده است که به عنوان درمان‌های مکمل، شناخته می‌شوند. این نوع درمان می‌تواند پیشرفت بیماری را کاهش دهد و از تعداد حملات بکاهد. فعالیت بدنی منظم از تدابیر غیر دارویی است که می‌توان به آن اشاره کرد. طی چند سال گذشته، توجه خاصی به فعالیت بدنی شده است. اگر چه ورزش نمی‌تواند روند از بین رفتن میلین را متوقف یا آن را بازسازی کند، اما با روش‌های دیگری فرد مبتلا به MS را حمایت می‌کند که تأثیر مثبت در روحیه، کنترل وزن، کاهش خستگی و غلظت لپتین است (۵).

برای نمونه، مسعودی‌نژاد و شیروانی در مطالعه‌ای مشاهده کردند که یک دوره‌ی هشت هفته‌ای، فعالیت بدنی منظم با کاهش لپتین در مبتلایان به MS همراه است (۱۴). در مطالعه‌ی حاضر نیز ارتباط منفی و معنی‌داری بین ظرفیت هوازی و لپتین مشاهده شد که کمتر بودن ظرفیت هوازی در دوره‌ی عود، می‌تواند ناشی از محدودیت‌های حرکتی ایجاد شده بر اثر عود در افراد مبتلا به MS باشد. در پایان، به نظر می‌رسد که دوره‌ی عود MS با کاهش غلظت لپتین و VO_{2max} همراه است. هر چند که مطالعات بیشتری در این زمینه برای شناخت مکانیزم‌های این رویداد مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله، مستخرج از طرح پژوهشی به شماره‌ی PHT-۹۴۳۱ با کد کارآزمایی بالینی IRCT2016031427047N1 می‌باشد. نویسندگان مقاله، از معاونت توسعه‌ی پژوهش و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز به خاطر حمایت مالی بابت انجام این طرح تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تحقیقات دو دهه‌ی اخیر، جنبه‌های مهم و پیچیده‌ای از تعامل تغذیه، متابولیسم و هموستاز سیستم ایمنی را مشخص کرده است. بدین جهت، اکنون لپتین نه فقط به عنوان هورمون کنترل کننده‌ی وزن از طریق مهار مصرف مواد غذایی و مصرف بیشتر انرژی (از طریق تولید حرارات) شناخته می‌شود، بلکه پیشنهاد شده است که لپتین، در تنظیم چندین پاسخ ایمنی اکتسابی و ذاتی شرکت دارد (۱۰). در یک نمونه‌ی MS آنسفالومیلیت خودایمن آزمایشگاهی (EAE یا Experimental autoimmune encephalitis) نقش لپتین با استفاده از موش‌های مبتلا به کمبود لپتین بررسی شد. نتایج حاصل از مطالعات نشان داد که وجود لپتین برای ایجاد و پیشرفت تخریب غلاف سلول‌های عصبی بیماری خودایمن، ضروری است. همچنین، محققان توانستند با استفاده از تزریق پادتن ضد لپتین یا مسدود کردن گیرنده‌های لپتین، عملکرد هورمون لپتین را در موش‌های مبتلا به EAE مهار کنند. آن‌ها با مهار لپتین، شاهد بهبود نشانه‌های بالینی بیماری قبل و بعد از حمله، کاهش پیشرفت بیماری، کاهش عود بیماری و کاهش تعداد آنتی‌ژن‌های مخصوص سلول‌های T بودند (۱۱).

در سال‌های اخیر، برخی از محققین تأثیر لپتین بر سلول‌های ایمنی را مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که لپتین می‌تواند تعادل $Th1/Th2$ را در سلول‌های ایمنی تنظیم کند (۱۰، ۷) و بر این اساس پیشنهاد شده است که افزایش سطح لپتین، ممکن است در برخی از بیماری‌های خودایمنی شناخته شده مثل MS و التهاب مفصلی با تخریب تعادل $Th1/Th2$ نقش داشته باشد و به پیدایش بیماری کمک کند (۷).

Batocchi و همکاران، در مطالعه‌ی خود به تأثیر داروی ایتترفرون بتا بر تغییرات میزان لپتین پرداختند. طی این پژوهش، مشاهده کردند که مقدار لپتین پس از یک دوره‌ی بلند مدت مصرف این دارو به طور معنی‌داری کاهش داشته است. آن‌ها پیشنهاد کردند که لپتین در ایجاد عود در بیماران MS نقش دارد، در صورتی که نتیجه‌ی قطعی برای ارتباط بین افزایش لپتین سرم در بیماران MS و EDSS وجود ندارد (۱۲). Frisullo و همکاران، نشان دادند که لپتین از طریق تحریک ترشح $IL-6$ و $TNF-\alpha$ ، با عود بیماری MS ارتباط دارد (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر نیز مشاهده شد که ارتباطی بین لپتین و EDSS در گروه‌ها وجود ندارد.

References

1. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(4): 823-54, vii.
2. Zhang Y, Scarpance PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2006; 88(3): 249-56.
3. Najmi M, Hajifaraji M, Abd Mishani M. The Effect of adipokines secreted from adipose tissue on immune function in obese subjects. *Iran J Nutr Sci Food Technol* 2013; 7 (5): 887-96. [In Persian].
4. Teryaeva NB. Leptin as a Neuroprotector and a central nervous system functional stability factor.

- Neurosci Behav Physiol 2015; 45(6): 612-8.
5. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015; 45(6): 905-23.
 6. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO₂max in cycle ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22(5): 704-12.
 7. Kraszula L, Jasinska A, Eusebio M, Kuna P, Glabinski A, Pietruczuk M. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2012; 46(1): 22-8.
 8. Correale J, Aguirre MEB, Farez M. Body mass index and multiple sclerosis risk. The role of leptin. *Neurology* 2014; 82(10 Suppl): S24.004.
 9. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V. The intricate interface between immune and metabolic regulation: a role for leptin in the pathogenesis of multiple sclerosis? *J Leukoc Biol* 2008; 84(4): 893-9.
 10. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism* 2015; 64(1): 92-104.
 11. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, Lord GM, Howard JK, Di Tuoro A, et al. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2001; 166(10): 5909-16.
 12. Batocchi AP, Rotondi M, Caggiula M, Frisullo G, Odoardi F, Nociti V, et al. Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-beta. *J Neuroimmunol* 2003; 139(1-2): 150-4.
 13. Frisullo G, Angelucci F, Mirabella M, Caggiula M, Patanella K, Nociti V, et al. Leptin enhances the release of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from relapsing multiple sclerosis patients. *J Clin Immunol* 2004; 24(3): 287-93.
 14. Masoudinejad M, Shirvani H. Effect of selected combined training program on leptin serum level of men with multiple sclerosis. *Journal of Exercise Physiology and Physical Activity* 2011; 4(1): 545-53. [In Persian].

Association of Relapse of Multiple Sclerosis with Increased Serum Levels of Leptin and Decreased Aerobic Capacity in Women

Motahareh Mokhtarzadeh¹, Nastaran Majdinasab², Raof Negaresh¹, Rohollah Ranjbar⁴

Short Communication

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating autoimmune disease, with an unclear mechanism, and characterized by axonal damage, demyelination and increase inflammatory. Recently, it has been found that leptin plays a role in the pathogenesis of multiple sclerosis. The current study aimed to compare serum level of leptin and aerobic capacity in relapsing and remitting duration in women with multiple sclerosis.

Methods: 32 women with multiple sclerosis including 12 in relapsing and 20 in remitting phases participated in this study. Serum level of leptin was assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit and aerobic capacity was measured using ergometer cycle incremental test. Independent t and Pearson correlation tests were used for data analysis at the significant level of $P \leq 0.05$.

Findings: Data indicated that leptin was higher in relapsing group; but, aerobic capacity was higher in remitting group ($P \leq 0.05$). In addition, a negative and significant correlation was observed between leptin and aerobic capacity in both groups and leptin and body mass index in remitting group ($P \leq 0.05$).

Conclusion: According to the result, increasing of leptin and decreasing of aerobic capacity associated with relapsing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis (MS), Leptin, Aerobic capacity

Citation: Mokhtarzadeh M, Majdinasab N, Negaresh R, Ranjbar R. Association of Relapse of Multiple Sclerosis with Increased Serum Levels of Leptin and Decreased Aerobic Capacity in Women. J Isfahan Med Sch 2016; 34(403): 1251-5.

1- MSc Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

2- Associate Professor, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center AND Department of Neurology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Motahareh Mokhtarzadeh, Email: mz.mokhtarzade@yahoo.com