

## ارزیابی گرلین و لپتین در بیماران مبتلا به کم کاری و پرکاری تیروئید

دکتر غلامرضا مشتاقی کاشانیان<sup>۱\*</sup>، دکتر احمد غلامحسینیان<sup>۲</sup>، دکتر مژگان سجری<sup>۳</sup> و مریم کر

### خلاصه

مقدمه: لپتین و گرلین هورمون‌هایی هستند که در دهه اخیر کشف گردیده‌اند و نشان داده شده که در تنظیم متابولیسم چربی و قند و تنظیم اشتها و وزن بدن نقش دارند. هورمون‌های تیروئیدی نیز در تنظیم متابولیسم کلی بدن نقش داشته و تغییرات آنها باعث تغییرات در اشتها و وزن می‌شود. هدف: از آنجا که نتایج مطالعات حیوانی و انسانی در مورد لپتین و وابستگی آن به هورمون‌های تیروئیدی متناقض یکدیگر بوده و در مورد گرلین هیچ مطالعه‌ای در گذشته صورت نگرفته است، این تحقیق به منظور بررسی تغییرات لپتین و گرلین در بیماران تیروئیدی درمان نشده و پی بردن به همبستگی این هورمون‌ها انجام گردید.

روش: تعداد ۳۰ زن هیپرتیروئیدی و ۳۰ زن هیپوتیروئیدی که سن آنان بین ۱۴-۵۲ سال بود به عنوان بیماران تیروئیدی و ۳۰ زن سالم در همان محدوده سنی به عنوان گروه شاهد به صورت تصادفی انتخاب گردیدند. از هر شرکت کننده ۵ سی‌سی خون ناشتا گرفته شد و پس از پردازش نمونه‌ها سطح سرمی  $T_4$ ،  $T_3$ ،  $T_3$ -uptake،  $TSH$ ، لپتین و گرلین به روش‌های رادیوایمینواسی و الیزا تعیین گردید.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده نشان داد که سطح سرمی لپتین و گرلین در بیماران تیروئیدی (پرکار و کم کار) در مقایسه با افراد گروه شاهد تغییر معنی‌داری ندارد. لیکن همبستگی منفی و معنی‌داری ( $r=0/27$ ،  $P<0/05$ ) بین سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و گرلین وجود دارد. همچنین همبستگی مثبت و معنی‌داری بین سطح سرمی لپتین و شاخص توده بدنی (BMI) افراد شرکت کننده در تحقیق وجود داشت ( $r=0/41$ ،  $P<0/01$ ).

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق به روشنی نشانگر این نکته می‌باشد که تغییرات لپتین وابسته به BMI می‌باشد. به علاوه، وجود همبستگی ضعیف و منفی، بین هورمون‌های تیروئیدی و غلظت گرلین این نکته را نشان می‌دهد که افزایش اشتها مشاهده شده در بیماران هیپرتیروئیدی و کاهش آن در بیماران هیپوتیروئیدی ممکن است ارتباطی با سطح پلاسمایی گرلین نداشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** لپتین، گرلین، هیپرتیروئیدی، هیپوتیروئیدی و BMI

۱- استادیار گروه بیوشیمی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۲- دانشیار گروه بیوشیمی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۳- استادیار بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۴- کارشناس ارشد بیوشیمی

\* نویسنده مسؤول: کرمان، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان • آدرس پست الکترونیک: gkashanian@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱/۲۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۴/۱/۸ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۱/۱۲

## مقدمه

هورمون‌های تیروئیدی در سوخت و ساز کلی بدن نقش داشته و نقص در عملکرد غده تیروئید و ترشح نامناسب این هورمون‌ها عواقب متعدد فیزیولوژیک را به دنبال دارد. برای مثال کاهش غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی باعث افزایش وزن و کاهش اشتها می‌گردد و افزایش آنها کاهش وزن و پرخوری را به دنبال دارد. لپتین و گرلین دو هورمونی هستند که در دهه اخیر کشف گردیده‌اند. نتایج مطالعات صورت گرفته نشان داده که این هورمون‌ها در سوخت و ساز بدن سهیم می‌باشند و تغییر سطح آنها باعث تغییرات متابولیسم، وزن و اشتها می‌گردد (۲۷، ۲۹). گرچه تمام این هورمون‌ها در متابولیسم دخیل هستند، لیکن نتایج تحقیقات گذشته هنوز نتوانسته رابطه بین عملکرد این هورمون‌ها را به خوبی مشخص نماید.

لپتین از طریق اتصال به گیرنده خود در سیستم عصبی مرکزی در تنظیم انرژی بدن دخالت دارد (۱۵). افزایش غلظت پلاسمایی این هورمون باعث کاهش برداشت انرژی یا کاهش اشتها می‌گردد، در صورتی که همزمان با کاهش دریافت انرژی افزایش مصرف انرژی از منبع ذخیره بدن (چربی) را نیز سبب می‌گردد (۱۷). نتایج بدست آمده از مطالعات حیوانی نشان داده که تزریق لپتین باعث افزایش هورمون‌های تیروئیدی، کاهش تیروتروپین (TSH) و افزایش سلول‌های فولیکولی (۱۳، ۱۷، ۱۹) می‌شود. هم‌چنین معلوم گردیده که تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ ) نیز بر روی بافت چربی گیرنده داشته و می‌تواند باعث آزادسازی لپتین از این بافت گردد (۲۸). رابطه مشاهده شده بین عملکرد تیروئید و غلظت پلاسمایی لپتین در حیوانات آزمایشگاهی، نمی‌تواند در مورد انسان و بیماران با اختلال در عملکرد تیروئید صادق باشد زیرا افزایش غلظت پلاسمایی لپتین باعث کاهش دریافت انرژی و افزایش مصرف انرژی می‌گردد (۱۷)، در صورتی که، افزایش هورمون‌های تیروئیدی با افزایش اشتها (دریافت انرژی) و کاهش وزن همراه است. به‌علاوه، اثرات کاهش دریافت انرژی در بیماران هیپوتیروئیدی مشاهده می‌گردد، در صورتی که افزایش مصرف انرژی مربوط به بیماران هیپرتیروئیدی می‌باشد. به همین دلیل بر اساس مقالات مروری موجود ارتباط بین عملکرد تیروئید و لپتین تاکنون به خوبی

مشخص نگردیده و نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد (۱۱، ۱۲، ۱۸، ۲۹).

گرلین نیز هورمونی است که سلول‌های معده، روده، پانکراس، کلیه، هیپوتالاموس و هیپوفیز توانایی ساخت آن را دارند (۳). این هورمون پس از ساخت به جریان خون می‌ریزد و در تنظیم فشارخون و عملکرد قلب نقش مستقیم دارد (۱۶). علاوه بر اثرات مستقیم بر عملکرد قلب و عروق، گرلین به واسطه گیرنده اختصاصی که در هیپوفیز دارد باعث سنتز و آزادسازی هورمون رشد (GH) از هیپوفیز می‌گردد (۱۶). هورمون رشد نیز باعث آزادسازی هورمون شبه انسولین یک (IGF-1) از کبد می‌گردد. مقالاتی وجود دارد که نشان میدهند سطح سرمی لپتین وابسته به غلظت سرمی IGF-1 می‌باشد (۲۰، ۲۵). به‌علاوه گرلین اشتها را نیز کنترل نموده و با افزایش کاتابولیسم قند و کاهش کاتابولیسم چربی باعث چاقی می‌گردد (۲۸، ۲۶). این اثرات گرلین بر متابولیسم کلی بدن، دقیقاً مخالف اثرات لپتین می‌باشند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که افزایش تجربی هورمون‌های تیروئیدی در موش صحرائی باعث کاهش گرلین می‌گردد (۴)، لیکن اطلاعی از غلظت سرمی این هورمون در بیماران واقعی (مدل انسانی) وجود ندارد.

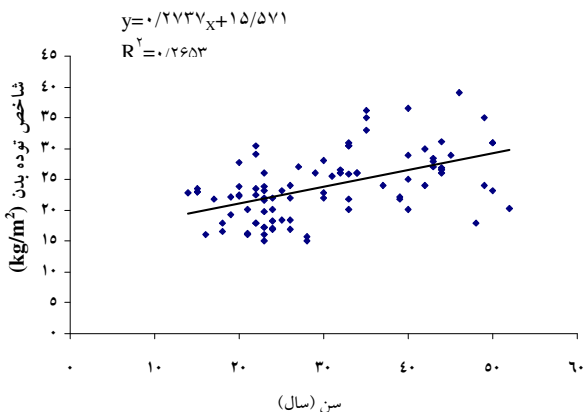
با توجه به این نکته که هورمون‌های تیروئیدی شناخته شده‌ترین این هورمون‌ها در متابولیسم کلی بدن می‌باشند و اختلالات تیروئیدی در جامعه شایع می‌باشد، در این تحقیق بر آن شدیم تا غلظت لپتین و گرلین را در بیماران با اختلال در عملکرد تیروئید قبل از درمان بررسی نماییم.

## روش بررسی

در این تحقیق، ۳۰ بیمار هیپرتیروئیدی و ۳۰ بیمار هیپوتیروئیدی به عنوان گروه‌های بیمار به صورت تصادفی توسط پزشک فوق تخصص غدد انتخاب گردیدند. تمام بیماران شرکت کننده در این تحقیق زنانی بودند که برای اولین بار جهت تشخیص بیماری تیروئید به پزشک مراجعه نموده بودند. محدوده سنی این افراد از ۱۴ تا ۵۲ سال بود. تعداد ۳۰ زن نیز که از نظر تیروئید سالم بوده و بیماری زمینه‌ای دیگری نداشتند گروه شاهد را تشکیل دادند. سن این گروه نیز بین ۱۵ تا ۵۱ سال بود. کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه توسط پزشک معاینه شده و

## نتایج

میانگین سن، شاخص توده بدن (BMI)، نتایج تست‌های تیروئید، گرلین و لپتین افراد گروه‌های مختلف تحت مطالعه در جدول یک نشان داده شده است. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین میانگین سنی گروه‌های بیماران و گروه شاهد وجود نداشت. همچنین اختلاف معنی‌داری بین BMI گروه‌های مختلف پیدا نشد. همان‌گونه که انتظار می‌رفت، اختلاف معنی‌داری بین غلظت‌های  $T_3$ ،  $T_4$ ،  $T_3$ -uptake و TSH بیماران هیپوتیروئیدی یا هیپرتیروئیدی و گروه شاهد وجود داشت ( $P < 0.001$ ). نکته قابل توجه دیگری که نتایج آماری نشان داد، همبستگی معنی‌دار ( $r = 0.52$ ،  $P < 0.01$ ) بین BMI و سن افراد شرکت‌کننده در تحقیق بود (شکل ۱). بررسی این همبستگی به تفکیک گروه‌ها نشان داد که در گروه شاهد همبستگی معنی‌دار نیست، در صورتی که همبستگی مثبت و معنی‌داری در گروه بیماران هیپوتیروئیدی ( $r = 0.62$ ،  $P < 0.01$ ) و هیپرتیروئیدی ( $r = 0.51$ ،  $P < 0.01$ ) وجود داشت.



شکل ۱: همبستگی بین سن و BMI در کلیه افراد تحت مطالعه اعم از بیمار و شاهد ( $R = 0.41$ ،  $P < 0.01$ )

میانگین و انحراف معیار غلظت لپتین در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج بررسی آماری نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین میانگین غلظت سرمی لپتین در گروه‌های مختلف وجود ندارد، لیکن همبستگی مثبت و معنی‌داری بین غلظت لپتین و BMI در تمام گروه‌ها وجود دارد ( $P < 0.05$ )، که این رابطه در گروه شاهد ( $r = 0.61$ ) بیشتر از گروه‌های هیپوتیروئیدی ( $r = 0.39$ ) و یا هیپرتیروئیدی ( $r = 0.38$ ) بود.

هیچ‌کدام از آنان تحت درمان با هیچ دارویی قرار نداشتند. سن، قد و وزن کلیه شرکت‌کنندگان در مطالعه نیز توسط پزشک معاینه کننده ثبت گردید. از نظر اخلاقی به بیماران و افراد گروه کنترل نیز گفته شد که نمونه خون آنان علاوه بر بررسی هورمون‌های تیروئیدی، جهت طرح تحقیقاتی نیز استفاده خواهد شد.

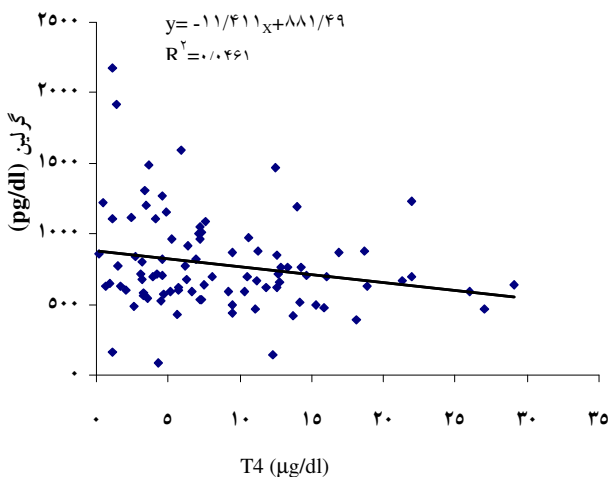
از تمام افراد شرکت‌کننده در طرح، راس ساعت ۸ صبح ۵ سی‌سی خون ناشتا گرفته و در یخچال نگهداری شد (گرلین به حرارت حساس می‌باشد) تا لخته گردد. پس از لخته شدن، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۵ درجه سانتی‌گراد و نیروی گریز از مرکز  $800g$  سانتریفیوژ گردیدند. سرم جدا شده به دو قسمت تقسیم گردید. قسمت اول جهت تعیین غلظت هورمون‌های تیروئیدی استفاده گردید و قسمت دوم تا زمان اندازه‌گیری لپتین و گرلین در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. نمونه‌های سرم افراد شرکت‌کننده، پس از تأیید آزمایشگاهی از نظر عملکرد تیروئید، جهت تعیین غلظت سرمی لپتین و گرلین مورد استفاده قرار گرفت.

غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی  $T_3$  و  $T_4$ ، سطح سرمی  $T_3$ -resin uptake و TSH برای کلیه افراد شرکت‌کننده در تحقیق، تعیین شد تا نتیجه تشخیص بالینی تأیید گردد. اندازه‌گیری این هورمون‌ها به روش رادیوایمنواسی (RIA و IRMA) و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (کاوشیار، ایران) انجام شد. غلظت سرمی گرلین نیز با روش IRMA (DRG، آلمان) و غلظت سرمی لپتین به روش آنزیم لینک‌ایمنواسی (ELISA) و طبق دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (Biosource، اروپا) تعیین گردید. جهت اندازه‌گیری تشعشعات رادیو اکتیو و محاسبات نتایج تست‌های انجام شده، از دستگاه گاما کانتر (Genesis، آمریکا) استفاده شد. نتایج آزمایش لپتین نیز توسط دستگاه ELISA-reader (Ststfax، آمریکا) بررسی گردید.

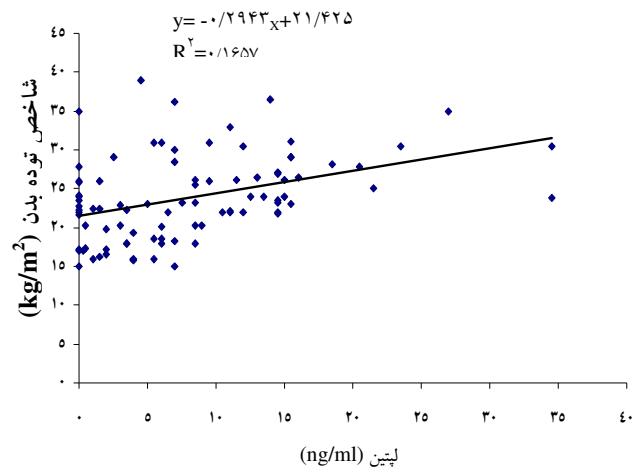
محاسبات آماری توسط نرم افزار SPSS-11.5 انجام گرفت. جهت مقایسه بین گروه‌ها از تست آنالیز واریانس یک‌طرفه (one way ANOVA) مدل توکی (Tukey) و سطح معنی‌داری  $0.05 <$  استفاده شد. جهت تعیین همبستگی از آزمون همبستگی دوطرفه دو-واریانس پیرسون (Bivariate two-tailed Pearson correlation test) در سطح معنی‌داری  $0.05 <$  استفاده گردید.

جدول ۱: میانگین سن، شاخص توده بدن ( $BMI$ )، نتایج تست‌های تیروئید، گرلین و لپتین افراد گروه‌های مختلف تحت مطالعه. علامت ستاره نشانگر اختلاف معنی دار ( $P < 0.001$ ) بین گروه کنترل و دیگر گروه‌ها می‌باشد.

مشخصه	گروه	هیپرتیروئید	هیپوتیروئید	شاهد
سن (سال)		۲۹/۷±۹/۹	۳۱/۶±۱۱/۰	۲۹/۳±۹/۸
$BMI$		۲۲/۸۹±۴/۶۵	۲۵/۲۰±۶/۱۹	۲۳/۴۱±۵/۱۲
$T_4$ ( $\mu g/dl$ )		۱۶/۱۷±۴/۹۳*	۲/۶۹±۱/۳۷*	۷/۱۸±۱/۷۸
$T_3$ -uptake		۳۹/۳۷±۵/۸۲*	۲۰/۹۳±۴/۱۵*	۲۷/۵۷±۲/۲۴
$T_3$ ( $ng/dl$ )		۲۹۷/۱±۱۰۷/۷*	۶۶/۶±۱۵/۷*	۱۳۸/۵±۱۵/۷
TSH (mIU/ml)		۰/۰۹±۰/۰۷*	۳۶/۸۳±۲۵/۷۲*	۱/۹۳±۱/۰۰
Ghrelin (pg/dl)		۲۶۲/۳±۶۹۸/۸	۸۶۷/۵±۴۵۱/۸	۷۸۱/۰±۲۶۵/۴
Leptin (ng/dl)		۷/۹۰±۶۶/۴۶	۶/۱۰±۵/۵۰	۱۰/۵۳±۹/۴۷



شکل ۳: همبستگی بین سطح سرمی  $T_4$  و گرلین در کلیه افراد تحت مطالعه اعم از بیمار و شاهد ( $R = -0.21$ ,  $P < 0.001$ )



شکل ۲: همبستگی بین سطح سرمی لپتین و  $BMI$  در کلیه افراد تحت مطالعه اعم از بیمار و شاهد ( $R = 0.41$ ,  $P < 0.001$ )

BMI بوده و تغییرات هورمون‌های تیروئیدی تأثیری بر ترشح این هورمون از بافت چربی ندارد. همبستگی بین BMI و لپتین به دست آمده در گروه شاهد نیز با نتایج تحقیقات انجام شده بر روی افراد سالم (۱، ۷) نیز هم‌خوانی دارد. تنها Hsieh و همکاران (۱۰) همبستگی مستقلی میان  $T_4$  آزاد و سطح سرمی لپتین را نشان دادند. تفاوت نتایج به دست آمده در این تحقیق و مطالعات حیوانی این نکته را نشان می‌دهد که تفاوت در گونه جانوری باعث به دست آمدن نتایج مختلف گشته و یا در کوتاه مدت ممکن است هورمون‌های تیروئیدی در سنتز و آزادسازی لپتین نقش مثبت داشته باشند. تفاوت همبستگی بین BMI و لپتین در گروه‌های شاهد و بیماران تیروئیدی درمان نشده در تحقیق حاضر نیز شاید تأییدی بر این نکته باشد که هورمون‌های تیروئیدی و لپتین از طریق غیرمستقیم همچون سیستم اعصاب مرکزی با هم رابطه داشته باشند (۲۱). برای روشن شدن این نکته مطالعات بیشتری لازم است. به علاوه، نتایج این تحقیق به روشنی نشانگر این نکته می‌باشد که کاهش وزن مشاهده شده در بیماران هیپرتیروئیدی و کاهش اشتها در بیماران هیپوتیروئیدی نمی‌تواند مستقیماً وابسته به سطح سرمی لپتین باشد.

یافته قابل توجه دیگری که از نتایج این طرح به دست آمد، همبستگی معنی‌دار بین سن و BMI ( $P < 0/01$ )،  $r = 0/52$ ) افراد شرکت‌کننده در طرح بود. همبستگی بین سن و BMI شاید نشانگر این نکته باشد که خانم‌های جامعه ما کمتر به افزایش وزن خود توجه می‌نمایند. از طرفی قامت کوتاه ( $158/2 \pm 5/7$  سانتی‌متر) و میانگین وزنی  $60/1 \pm 13/7$  کیلوگرم می‌تواند دلیلی بر عدم فعالیت بدنی بانوان و عدم توجه به افزایش وزن در این منطقه جغرافیایی باشد.

گرلین هورمونی است که در تنظیم اشتها نقش دارد. این هورمون از طریق اتصال به گیرنده اختصاصی خود در هیپوفیز باعث آزادسازی هورمون رشد از این غده می‌گردد. افزایش هورمون رشد نیز باعث افزایش غلظت سرمی IGF-1 می‌شود (۹، ۲۷). هر دو این هورمون‌ها در

شکل دو همبستگی بین سطح سرمی لپتین کلیه افراد تحت مطالعه و BMI آنها را نشان می‌دهد.

بررسی آماری میانگین و انحراف معیار غلظت سرمی گرلین بیماران (هیپو و یا هیپرتیروئیدی) و گروه شاهد نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحت مطالعه وجود ندارد. به علاوه، همبستگی معنی‌داری بین غلظت گرلین و هورمون‌های تیروئیدی یا سطح سرمی لپتین در گروه‌های مختلف نیز وجود نداشت. با در نظر گرفتن نتایج به دست آمده برای سطح سرمی گرلین در کل افراد تحت مطالعه، همبستگی مثبت و معنی‌داری بین غلظت TSH و گرلین مشاهده شد ( $r = 0/27$ ،  $P < 0/05$ ). هم‌چنین همبستگی منفی و معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) بین سطح سرمی گرلین و  $T_4$  ( $r = 0/22$ )،  $T_3$  ( $r = 0/21$ )، و یا  $T_3$ -uptake ( $r = 0/25$ ) نیز مشاهده گردید. شکل شماره سه همبستگی بین غلظت سرمی گرلین و سطح سرمی  $T_4$  کلیه افراد تحت مطالعه را نشان می‌دهد.

### بحث و نتیجه‌گیری

لپتین به دلیل تنظیم اشتها و افزایش مصرف انرژی در دهه اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است (۶). مطالعات گذشته نشان دادند که غلظت سرمی لپتین در خانم‌ها بیشتر از آقایان است (۵)، در نتیجه ما به بررسی تغییرات این هورمون در بیماران هیپو و هیپرتیروئیدی زن پرداختیم تا بتوانیم تغییرات احتمالی را بهتر پیدا نماییم. اگر چه سن افراد شرکت‌کننده در تحقیق حاضر بین ۱۴ تا ۵۲ سال و BMI آنان نیز گسترده (۱۵-۳۹) کیلوگرم بر مترمربع) بود، لیکن نتایج ما نشان داد که تغییرات هورمون‌های تیروئیدی تأثیری بر سطح سرمی لپتین ندارد. از طرفی، ما همبستگی مثبت و معنی‌داری بین BMI و غلظت لپتین در تمام گروه‌ها مشاهده کردیم، که برای گروه کنترل ( $r = 0/61$ ،  $P < 0/01$ ) این همبستگی بیشتر از گروه بیماران ( $r = 0/5$ ،  $P < 0/05$ ) بود. نتایج تحقیق حاضر نیز هم‌سو با نتایج تحقیقات مشابه انسانی (۶، ۱۴، ۲۳، ۲۴) نشانگر این نکته می‌باشد که غلظت سرمی لپتین وابسته به

است نیز مشاهده می‌گردد. از نتایج به دست آمده در این تحقیق اینگونه نتیجه گرفته می‌شود که تغییرات مشاهده شده در بیماران تیروئیدی تنها به دلیل تغییرات هورمون‌های تیروئیدی پدیدار گشته و رابطه مستقیمی با سطح سرمی گرلین ندارد. با توجه به همبستگی ضعیف یافته شده بین سطح سرمی گرلین و عملکرد تیروئید، لازم است تحقیقات مشابهی با جمعیت بیشتر انجام گردد، تا نتایج این تحقیق و تحقیقات مشابه به اثبات برسد.

نهایتاً، افزایش گرلین باعث افزایش اشتها و افزایش وزن از طریق کاهش سوخت چربی‌ها می‌گردد، در صورتی که افزایش لپتین باعث کاهش اشتها و کاهش وزن از طریق افزایش لیپولیز می‌شود. عدم همبستگی بین گرلین و لپتین به دست آمده در این تحقیق شاید نشان‌دهنده این نکته باشد که سطح پلاسمایی این هورمون‌ها در تنظیم اشتها و وزن بدن احتمالاً مستقل از یک دیگری بوده و این مستقل بودن حتی در شرایط بحرانی چون هیپر یا هیپوتیروئیدی حفظ می‌گردد.

### سیاسگزاری

هزینه این تحقیق طی طرح شماره ۸۳/۲۰ از طرف معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان پرداخت گردیده است و انجام برخی از آزمایش‌های اختصاصی در آزمایشگاه رازی کرمان صورت گرفته است. بدین وسیله از دو مرکز فوق قدردانی می‌گردد.

عملکرد غده تیروئید نقش دارند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی گرلین در گروه‌های بیماران و گروه شاهد وجود ندارد. به علاوه، همبستگی معنی‌داری بین غلظت گرلین و هورمون‌های تیروئیدی در گروه‌های بررسی شده (پرکار، کم‌کار و شاهد) وجود ندارد، لیکن همبستگی معنی‌داری بین سطح سرمی گرلین کلیه افراد تحت مطالعه و هورمون‌های تیروئیدی و TSH وجود داشت. این بدان معنی است که با افزایش هورمون‌های تیروئیدی سطح سرمی گرلین کاهش می‌یابد. نتایج تحقیق حاضر، اولین موردی است که به طور گسترده به بررسی سطح سرمی گرلین در بیماران درمان نشده تیروئیدی پرداخته است، و با نتایج مطالعه حیوانی گزارش شده قبلی مطابقت دارد (۴). هم‌چنین همبستگی منفی بین غلظت سرمی گرلین و هورمون‌های تیروئیدی با نتایج Riis و همکاران (۲۲) که گزارش نموده‌اند ترشح گرلین در بیماران هیپرتیروئیدی کاهش می‌یابد هم‌خوانی دارد. همبستگی ضعیف منفی بین هورمون‌های تیروئیدی و غلظت گرلین این نکته را نشان می‌دهد که افزایش اشتهای مشاهده شده در بیماران هیپرتیروئیدی و کاهش آن در بیماران هیپوتیروئیدی ممکن است وابستگی مستقلی با سطح پلاسمایی گرلین نداشته باشد. زیرا کاهش گرلین باعث کاهش اشتها می‌گردد، در صورتی که در بیماران هیپرتیروئیدی نه تنها افزایش اشتها وجود دارد بلکه کاهش وزن نیز که یکی از علائم بالینی شناخته شده در این بیماران

## Summary

### Evaluation of Ghrelin and Leptin in Patients with Thyroid Malfunction

Moshtaghi-Kashanian Gh.R, Ph.D.<sup>1</sup>, Gholamhoseinian A., Ph.D.<sup>2</sup>, Sanjari M., M.D.<sup>3</sup>, and Kor M., M.Sc.<sup>4</sup>

1. Assistant Professor of Biochemistry, School of Medicine and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran 2. Associate Professor of Biochemistry, School of Medicine and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran 3. Assistant Professor of Internal Medicine, School of Medicine and Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran 4. Master of Science in Biochemistry

**Introduction:** *Leptin and Ghrelin are hormones that have been discovered in the last decade and were shown to be involved in appetite and metabolism regulation and body weight. Thyroid hormones are also*

involved in general metabolism and changes in their circulating levels bring about changes in appetite and body weight. Results of animal and human studies regarding Leptin level and its relation to thyroid hormones are opposing each other, and there is no data about Ghrelin level in thyroid malfunction. To determine the relation between thyroid function and circulating levels of Ghrelin and Leptin, we evaluated serum concentration of these hormones in patients with untreated thyroid malfunction.

**Method:** Thirty hyperthyroid and 30 hypothyroid females that were aged between 14-52 years and 30 healthy females with the same age range (control group) were randomly selected. From each participant 5 ml of fasting blood was collected and after processing, serum levels of  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $T_3$ -uptake, TSH, Leptin and Ghrelin were evaluated by radio-immunoassay or enzyme-link immunoassay methods.

**Results:** Evaluated results showed that neither Ghrelin nor Leptin levels show significant change in patients with thyroid malfunction. But there was a positive significant correlation between Leptin level and BMI of all participants ( $r=0.41$ ,  $P<0.01$ ). In addition, there were negative significant correlations between Ghrelin and thyroid hormones ( $r=0.27$ ,  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** The present results show that Leptin variation is due to BMI. Furthermore, negative and weak correlation between thyroid hormones and Ghrelin may indicate that increase in appetite of hyperthyroid patients and its decrease in hypothyroid patients are not due to circulating level of Ghrelin.

**Key words:** Ghrelin, Leptin, Hyperthyroidism, Hypothyroidism and BMI

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2005; 12(4): 219-227*

## References

1. Asami T, Ciomarten T, Uchiyama M. Relationship between serum leptin and thyroid hormones in children. *Pediatr Int* 2000; 42 (3): 293-5.
2. Broglio F, Benso A, Gottero C, Prodam F, et al. Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(2): 265-71.
3. Bronsky J, Kotaska K, Prusa R. [Ghrelin--structure, function and clinical applications]. *Cesk Fysiol* 2004;53(2):80-5.
4. Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, et al. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(1): 159-63.
5. Chow VT, Phoon MC. Measurement of serum leptin concentrations in university undergraduates by competitive ELISA reveals correlations with body mass index and sex. *Adv Physiol Educ* 2003; 27(2): 70-7.
6. Corbetta S, Englano P, Giambona S, Persani L, et al. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(6): 659-63.
7. Erel CT, Senturk LM, Kaleli S, Gezer A, et al. Is serum leptin level regulated by thyroid functions, lipid metabolism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(3): 223-9.
8. Gillberg P, Bramnert M, Thoren M, Werner S, et al. Commencing growth hormone replacement in adults with a fixed low dose. Effects on serum lipoproteins, glucose metabolism, body composition, and

- cardiovascular function. *Growth Horm IGF Res* 2001; 11(5): 273-81.
9. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, *et al.* The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2988.
  10. Hsieh CJ, Wang PW, Wang ST, Liu RT, *et al.* Serum leptin concentrations of patients with sequential thyroid function changes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(1): 29-34.
  11. Korbonits M. Leptin and the thyroid--a puzzle with missing pieces. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(5): 569-72.
  12. Kotulska A, Kucharz EJ. [Leptin and thyroid hormones]. *Przegl Lek* 2002; 59(12): 1024-7.
  13. Lisboa PC, Oliveira KJ, Cabanelas A, Ortiga-Carvalho TM, *et al.* Acute cold exposure, leptin, and somatostatin analog (octreotide) modulate thyroid 5'-deiodinase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(6): E1172-6.
  14. Matsubara M, Yoshizawa T, Morioka T, Katayose S. Serum leptin and lipids in patients with thyroid dysfunction. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7(1): 50-4.
  15. Menendez C, Baldelli R, Camina JP, Escudero B, *et al.* TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol* 2003; 114(2-3): 71-7.
  16. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114(2-3): 71-7.
  17. Nowak KW, Kaczmarek P, Mackowiak P, Ziolkowska A, *et al.* Rat thyroid gland expresses the long form of leptin receptors, and leptin stimulates the function of the gland in euthyroid non-fasted animals. *Int J Mol Med* 2002; 9(1): 31-4.
  18. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res* 1998; 30(5): 231-5.
  19. Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, Pazos-Moura CC. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Endocrinol* 2002; 174(1): 121-5.
  20. Ozbey N, Algun E, Turgut AS, Orhan Y, *et al.* Serum lipid and leptin concentrations in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(5): 619-26.
  21. Riccioni G, Menna V, Lambo MS, Della Vecchia R, *et al.* [Leptin and hypothalamus-hypophysis-thyroid axis]. *Clin Ter* 2004; 155(1): 29-31.
  22. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, *et al.* Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 853-7.
  23. Song YM, Sheu WH, Lee WJ, Wu CJ, *et al.* Plasma leptin concentrations are related to body fat mass and gender but not to thyroid dysfunction. *Kaohsiung J Med Sci* 1999; 15(3): 119-26.
  24. Sreenan S, Caro JF, Refetoff S. Thyroid dysfunction is not associated with alterations in serum leptin levels. *Thyroid* 1997; 7(3): 407-9.
  25. Van den Berghe G, Wouters P, Carlsson L, Baxter RC, *et al.* Leptin levels in protracted critical illness: effects of growth hormone-secretagogues and thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9)
  26. Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, *et al.* Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and



- risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5442-8.
27. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, *et al.* The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141(11): 4325-8.
28. Yoshida T, Monkawa T, Hayashi M, Saruta T. Regulation of expression of leptin mRNA and secretion of leptin by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232(3): 822-6.
29. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(4): 257-71.