

دکتر مسعود امینی<sup>۱</sup>، دکتر محمود ناطقی، دکتر مهرداد حسین پور

## چکیده مقاله

**مقدمه.** هدف از این مطالعه بررسی تغییرات آزمون تحمل گلوکز خوراکی برحسب مقادیر طبیعی دی‌نیدرواپی آندروسترون (DHEA) می‌باشد.

**روشها.** در این مطالعه، ۳۷ زن جوان با شاخص توده بدن (BMI) زیر  $30 \text{ kg/m}^2$  که هیچگونه مشکل طبی نداشتند، انتخاب شدند. در تمام افراد مورد مطالعه، آزمون تحمل گلوکز خوراکی انجام شد. سپس افراد در دو مرحله، مورد بررسی قرار گرفتند. در مرحله اول به دو گروه برحسب میانگین مساحت زیر منحنی آزمون تحمل گلوکز خوراکی تقسیم شدند. مقادیر DHEA در دو گروه با هم مقایسه شد. در مرحله بعدی برحسب مقادیر میانگین DHEA  $\pm$  انحراف معیار به سه گروه تقسیم شدند و آزمون تحمل گلوکز در آنها مقایسه شد. DHEA بروش رادیویوایمنواسی و گلوکز بروش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد.

**نتایج.** در ۳۷ زن، میانگین DHEA،  $2895 \pm 1113 \text{ ng/ml}$  بود. در زنان زیر میانگین (زیر  $2895 \text{ ng/ml}$ ) (تعداد ۱۵ نفر)، مقدار AUC معادل  $745 \pm 104/7$  و در زنان بالای میانگین (۱۲ نفر) مقدار  $670 \pm 51/9$  میلی‌مول بر لیتر بر دقیقه بود ( $P < 0/05$ ). در مقایسه سه گروه زنان بر حسب DHEA (گروه اول: زیر  $1780 \text{ ng/ml}$ ، گروه دوم:  $1780$  تا  $4008$  و گروه سوم: بیشتر از  $4008 \text{ ng/ml}$ ) مقادیر AUC بترتیب  $786 \pm 88/3$ ،  $691/7 \pm 77/5$  و  $670/8 \pm 92/5$  میلی‌مول بر لیتر بر دقیقه بود. بین گروه‌های اول و سوم و همچنین بین گروه‌های دوم و سوم تفاوت وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

**بحث.** بنظر می‌رسد DHEA بصورت فیزیولوژیک باعث بهبود تحمل گلوکز می‌شود.

● واژه‌های کلیدی. دی‌نیدرواپی آندروسترون، قند، دیابت، تحمل گلوکز.

## مقدمه

هرچند دی‌نیدرواپی آندروسترون (DHEA) یکی از مهمترین استروئیدهای آدرنال، در جریان خون می‌باشد ولی هنوز بسیاری از اثرات فیزیولوژیک آن شناخته نشده است (۱). مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان می‌دهند که تغییرات هورمون DHEA می‌تواند بر بیماری‌های مختلف از جمله هیپرلیپیدمی، آترواسکلروز، سرطان، چاقی، دیابت و بیماری‌های اتوایمون مؤثر باشد (۲-۱۲). از طرفی تأثیر این هورمون بر متابولیسم قندها نیز در

برخی مطالعات دیگر مورد بررسی قرار گرفته که نتایج متضادی را نشان داده است (۱۳، ۱۴). در این راستا مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطالعه‌ای برای زنان جوان ترتیب داد که با استفاده از آن، فرضیه تغییرات آزمون تحمل گلوکز خوراکی برحسب مقادیر طبیعی DHEA را بررسی نماید.

## روشها

افراد مورد بررسی در این تحقیق از بین زنان ۳۵ تا ۴۰ سال مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و بصورت تصادفی انتخاب گردیدند. هیچیک از ۵۰ زن مورد مطالعه، سابقه بیماری مزمن، مصرف داروهای مؤثر بر متابولیسم هیدراتهای کربن، تست تحمل گلوکز خوراکی مختل (OGTT) براساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت افزایش فشار خون (براساس سابقه مصرف داروهای ضد فشار خون یا فشار خون بیشتر از  $160$  به  $90$  میلی‌متر جیوه) نداشتند (۱۵). علاوه بر این تمام زنهای مورد مطالعه از لحاظ تستهای عملکرد کلیوی، کبدی و تیروئید طبیعی بودند. وزن تمامی زنان با استفاده از ترازوی عقربه‌ای و قد آنها با متر به نوار اندازه‌گیری گردید. اندیس توده بدن (BMI) عنوان معیاری برای میزان کلی بافت چربی بدن در نظر گرفته شد. برای جلوگیری از اثرات چاقی، موارد BMI بالای  $30$  از مطالعه خارج گردیدند (۱۱ نفر).

برای انجام آزمون، در ابتدا با افراد مصاحبه شده و رضایت ایشان کسب گردید. به افراد مورد مطالعه توصیه شد که سه روز قبل از انجام آزمون از رژیم غذایی طبیعی که در آن کمبود نیدرات کربن وجود نداشته باشد، استفاده نمایند. افراد مورد آزمایش، شب قبل از آزمون، از ساعت ۱۰ شب به بعد غذا نخورده و در صبح روز بعد در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدا از ورید آرنج دست چپ ۵ سی‌سی نمونه خون اولیه برای بررسی مقادیر DHEA گلوکز ناشتا تهیه گردید، سپس به هر خانم پودر گلوکز ۷۵ گرمی که از قبل تهیه و بسته‌بندی شده بوده داده شد. سپس سه نمونه خون دیگر به روش مشابه فوق‌الذکر در دقایق ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ پس از مصرف گلوکز خوراکی تهیه گردید. در تمامی زنان، زمان آزمون به صورتی انتخاب شد که از لحاظ سیکل قاعدگی وسط فاز فولیکولر (روز ۶ تا ۹ سیکل)

۱ - مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای دموگرافیک و متابولیک

متغیر	میانگین
سن (سال)	25/2 ± 5/3
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	24/57 ± 5/4
DHEA (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	2894/9 ± 1113/0.8
قند (میلیگرم در دسی‌لیتر)	82/2 ± 7/2
ناشتا	0/00889/2 ± 10/4
2 ساعت پس از OGTT	

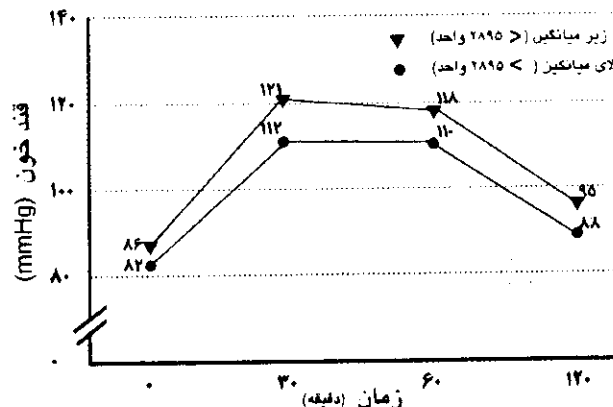
باشند. در صورتی که فردی تست تحمل گلوکز خوراکی مختلفی داشت، از مطالعه خارج گردید (۲ نفر).

در این مطالعه مقادیر قند خون با استفاده از روش گلوکز اکسیداز و مقادیر DHEA نیز با استفاده از کیت‌های تجاری رادیوایمنواسی (RIA) [کیت‌های کاوشیار- ایران] اندازه‌گیری گردید. ضریب پراکندگی بین اندازه‌گیری و داخل اندازه‌گیری (Interassay and intraassay) هر دو زیر ۱۰ درصد و در حد قابل قبول بودند.

در این مطالعه، نتایج توصیفی متغیرهای پیوسته بصورت میانگین به همراه یک انحراف معیار گزارش گردید. زنان در ابتدا برحسب میانگین محاسبه شده برای DHEA به دو گروه تقسیم شدند و برای هر گروه مقادیر سطح زیر منحنی (AUC) تست تحمل گلوکز خوراکی با استفاده از فرمول دوزنقه محاسبه گردید. در مرحله بعد افراد مورد مطالعه برحسب یک انحراف معیار در دو طرف میانگین به سه گروه تقسیم شده و مجدداً مقادیر AUC در آنها مقایسه شد. قبل از انجام تجزیه و تحلیل، تبعیت از توزیع نرمال متغیرها مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t غیرجفت و برای بررسی رابطه متغیرهای مورد مطالعه از آزمون ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. مقادیر P زیر ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه شماره ۶) انجام گرفت.

## نتایج

پس از خارج نمودن افرادی که شرایط ایده‌آل مطالعه را نداشتند، نتایج



نمودار ۱. تست تحمل گلوکز خوراکی در زنان مورد مطالعه بر حسب میانگین DHEA

جدول ۲. همبستگی پیرسون بین دِهیدرواپی آندوسترون و متغیرهای مطالعه

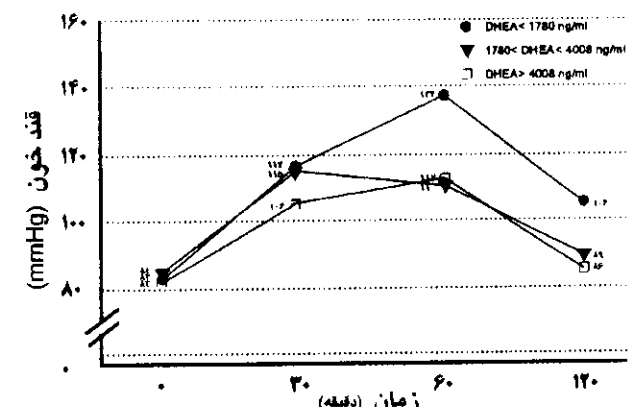
متغیر	ضریب همبستگی
سن <sup>†</sup> (سال)	-۰/۲۳۸
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	۰/۰۰۱۱
قند (mg/dl)	-۰/۲۳۲
ناشتا	۰/۰۰۰۸
2 ساعت پس از OGTT	-۰/۳
%AUC	

<sup>†</sup>P < ۰/۰۵

مربوط به ۳۷ نفر در بررسی نهایی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جدول یک نتایج دموگرافیک و متابولیک زنان مورد مطالعه را نشان می‌دهد. زنان برحسب میانگین DHEA (۲۸۹۵ نانوگرم در میلی‌لیتر) به دو گروه (یک گروه کمتر از میانگین و یک گروه بیشتر از میانگین) تقسیم شدند و سپس منحنی تست تحمل گلوکز آنها ترسیم و مقادیر AUC آنها مقایسه گردید (نمودار ۱). مقادیر AUC در زنان زیر میانگین (تعداد ۱۵ نفر) 670 ± 51/9 و در زنان بالای میانگین (تعداد ۱۲ نفر) 670 ± 51/9 میلی‌مول بر لیتر بر دقیقه بود (P < ۰/۰۵). این نتیجه نشان می‌دهد در افراد با DHEA بالاتر، بهبود تحمل گلوکز دیده می‌شود.

در مرحله بعدی، زنان براساس میانگین به همراه یک انحراف معیار به سه گروه (گروه الف: زیر ۱۷۸۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، گروه ب: بین ۱۷۸۰ و ۴۰۰۸ و گروه ج: بیشتر از ۴۰۰۸) تقسیم گردیدند. تعداد زنان گروه الف، ۶ نفر، گروه ب ۲۴ نفر و گروه ج ۷ نفر بود. نمودار ۲ تست تحمل گلوکز خوراکی در سه گروه مزبور را نشان می‌دهد. مقادیر AUC در سه گروه به ترتیب 670 ± 51/9، 786 ± 88/3 و 691/7 ± 77/5 میلی‌مول بر لیتر بر دقیقه بود. آزمون آماری نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در بین گروه‌های ۱ و ۳ و همچنین ۲ و ۳ بود (P < ۰/۰۵). که این نتیجه نیز نشان دهنده بهبود وضعیت تحمل گلوکز با افزایش DHEA می‌باشد.

جدول ۲ نشان دهنده ضریب همبستگی پیرسون DHEA با سن،



نمودار ۲. آزمون تحمل گلوکز خوراکی در زنان مورد مطالعه بر حسب گروه‌های دِهیدرواپی آندوسترون

## Abstract

در زنان یائسه نشان داد که افزایش DHEA با اختلاف در تست تحمل گلوکز رابطه مثبتی دارد (۱۴). این یافته با نتایج مطالعه قبلی متفاوت است (۱۳). ولی در مطالعه مزبور چاقی مرکزی زنان در این امر دخیل شناخته شده است. در مطالعه حاضر برای جلوگیری از تأثیر این عامل، مقادیر BMI بالای ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع از مطالعه خارج گردیدند و از طرفی مقادیر DHEA با BMI ارتباط معنی داری نشان ندادند.

در مطالعه دیگری اثرات متضاد تستوسترون و DHEA بر حساسیت بافت به انسولین گزارش شده است (۲۱). در این مطالعه مقادیر AUC - انسولین برای بیماران مبتلا به بیماری تخمدان پلی کیستیک (PCO) و هیپرپلازی آدرنال (AH) مقایسه گردیده است و طبق نتایج حاصل در گروه AH سطح زیر منحنی انسولین پایین تر از بیماران PCO بوده است. بنابراین نتایج مطالعه فوق نیز مشابه مطالعه حاضر بود. ولی در این مطالعه، به علت عدم امکانات، مقادیر انسولین اندازه گیری نگردید. در یک بررسی دیگر اثرات تستوسترون و DHEA بر حساسیت انسولین با یکدیگر نسبت عکس نشان داده است (۲۲).

در مجموع مطالعه حاضر تأیید کننده این فرضیه می باشد که DHEA در زنان، دارای فعالیت بیولوژیکی بوده و می تواند تست تحمل گلوکز را بهبودی بخشد. لیکن برای روشن شدن دقیق مکانیسمهای این فعالیت مطالعات بیشتری در آینده لازم خواهد بود.

## قدردانی و تشکر

با تشکر از آقای مجید آبیاری برای انجام خدمات کامپیوتری و خانم مهری فروغی فر برای تهیه و حروفچینی مقاله.

BMI و قندهای صفر و ۲ ساعت پس از OGTT می باشد. DHEA در این آنالیز فقط با سن بصورت معکوس ارتباط نشان داد ( $P < 0.05$ ). در آنالیز رگرسیون بین DHEA و AUC، ارتباط معکوس مشاهده شد ( $P > 0.05$ ,  $r = 0.3$ ).

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که با افزایش DHEA بصورت فیزیولوژیک، تست تحمل گلوکز بهبودی می یابد. در یکی از مطالعات انجام شده در این زمینه مشاهده گردیده است که اثر اصلی افزایش DHEA، تغییر در سیستم IGF-I می باشد (۱۳). IGF-I یک فاکتور رشد قوی بوده که توسط کبد ترشح شده و فاقد منابع ذخیره ای می باشد و برای حفظ سطح خونی باید به یک سری پروتئین (IGF-BPs) متصل گردد (۱۶). مهمترین این پروتئینها TGFβ-3 می باشد (۱۷). زیرا با افزایش آن، مقادیر آزاد IGF-I کاهش یافته و سطح قند خون افزایش می یابد (۱۷). در مطالعه مذکور مشاهده گردیده که DHEA قادر است نسبت IGF-I به TGFβ-1 را افزایش دهد که این امر می تواند ناشی از افزایش تولید کبدی IGF-I یا تغییر در رسپتورهای هورمون رشد (عامل تنظیم کننده IGF-I) باشد (۱۳). لیکن اثبات این ادعا احتیاج به مطالعات بیشتری دارد. از طرفی مطالعات دیگر نشان می دهد که افزایش حاد IGF-I می تواند در مردان سالم باعث کاهش قند خون شود (۱۸).

یافته دیگر این تحقیق رابطه معکوس DHEA با سن افراد مورد مطالعه بود که با نتایج سایر مطالعات مشابه بود (۱۹، ۲۰). در مطالعه دیگری بررسی اثرات DHEA بر تست تحمل گلوکز خوراکی

## مراجع

- 1- Joen E, Nestler. Suppression of serum DHEA-Sulfate level by insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(5): 1040-1046.
- 2- Ben David M, Dikstein S, Bismuth G, Sulman FG. Anti hypercholesterolemic effect of dehydroepiandrosterone in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967; 125: 1136-40.
- 3- Macewen EG, Kurzman ID, Haffa ALM. Antiobesity and hypocholesterolemic activity of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the dog. In: Lardy HA, Stratman F. *Hormones, thermogenesis and obesity. Proceedings of the eighteenth Steenbock symposium*. 1st Ed. New York: Elsevier; 1988: 399-404.
- 4- Gordon GB, Bush DE, Weisman HF. Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. *J Clin Invest* 1988; 82: 712-20.
- 5- Schwartz AG. Inhibition of spontaneous breast cancer formation in female C3H (A/a) mice by long-term treatment with dehydroepiandrosterone. *Cancer Res* 1979; 39: 1129-32.
- 6- Nyce JW, Magee PN, Hard GC, Schwartz AG. Inhibition of 1, 2- dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in BALB/c mice by dehydroepiandrosterone. *Carcinogenesis (Lond)* 1984; 5: 57-62.
- 7- Yen TY, Allan JA, Pearson DV, Acton JM. Prevention of obesity in A/a mice by dehydroepiandrosterone. *Lipids* 1977; 12: 409-13.
- 8- Cleary MP, Shepherd A, Jenks B. Effect of dehydroepiandrosterone on growth in lean and obese Zucker rats. *J Nutr* 1981; 114: 1242-51.
- 9- Coleman DL, Leiter EH, Schwizer RW. Therapeutic effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetic mice. *Diabetes* 1982; 31: 830-3.

- 10- Coleman DL, Schwizer RW, Leiter EH. Effect of genetic back ground on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetes obesity mutants and in aged normal mice. *Diabetes* 1981; 33: 26-33.
- 11- Lucas JA, Ahmed SA, Casey LM, MacDonald PC. Prevention of autoantibody formation and prolonged survival in New Zealand black/New Zealand White F<sub>1</sub> mice fed dehydroepiandrosterone. *J Clin Invest* 1985; 75: 2091-3.
- 12- Tannen RH, Schwartz AG. Reduced weight gain and delay of coombs positive hemolytic anemia in NZB mice treated with dehydroepiandrosterone (DHEA). *Fed Proc* 1982; 42: 463.
- 13- Ariene J. Morales. Effects of replacement dose of DHEA in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(5): 1360-7.
- 14- Barret conner E. Lower endogenous androgen levels and dys lipidemia in men with non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117 (10): 807-11.
- 15- World Health Organization. Diabetes Mellitus report of a who study Group Geneva, World Health Org. 1985 (Tech Rep Ser. no 127).
- 16- Holly JMP. The physiology role of IGFBP 1. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 55-62.
- 17- Clemmons DR. IGF binding proteins. regulatin of cellular actions. *Growth Regul* 1992; 2: 80-87.
- 18- Clemmons D. Editorial: role of insulin like growth factor -1 in reversing catabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1183-1185.
- 19- Migeon CJ, Keller AR, Lawrence B, Shepard II TH. Dehydroepiandrosterone and androsterone levels in human plasma. Effect of age and sex; day to day and diurnal variations. *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1051-62.
- 20- Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman, JH. Age changes and sex difference in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations. throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551-5.
- 21- Buffington CK; Givens JR. opposing actons of debydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity. *Diabetes* 1991; 40(6): 693-700.
- 22- Kitabchi AE, Buffinqton CK. case report: amelioration of insulin resistance in diabetes with dehydroepian drosterone. *Am J Med Sci* 1993; 306(5): 320-4.