Archive of SID

مقاله پژوهشی

مقایسه سطوح ویسفاتین سرم در موش‌های صحرایی دارای رژیم محدود، مبتلا به دیابت نوع۲ و مقاوم به انسولین با موش‌های نرمال و تعیین ارتباط آن با شاخص‌های قند خون و پروفایل لیپیدی

سیدمحمدعلی غفاری[۱]، الهام رفیع[۲]، زهرا سالمی[۲و۳*]، محمدتقی گودرزی[۴]، مرضیه قاسمی[۵]

۱- گروه بیوشیمی و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
۲- مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۳- گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۴- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۵- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۳/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۶/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: بافت چربی هورمون‌هایی به نام آدیپوکین ترشح می‌کند. ویسفاتین یک آدیپوکین جدید است که در هموستاز انرژی و گلوکز نقش دارد. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه میزان ویسفاتین در موش‌های صحرایی دارای رژیم غذایی محدود، موش‌های مبتلا به دیابت نوع۲، موش‌های مقاوم به انسولین با موش های صحرایی نرمال و تعیین ارتباط ویسفاتین با قند خون، پروفایل لیپید، انسولین و HOMA-IR است.

مواد و روش‌ها: ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی در ۴ گروه ۸تایی قرار گرفتند. گروه ۱ گروه کنترل، گروه ۲ با رژیم غذایی محدود، گروه ۳ مبتلا به دیابت نوع ۲ و گروه ۴ به انسولین مقاوم شدند. پس از ۶ هفته، وزن حیوانات و فاکتورهای بیوشیمیایی مثل قند خون ناشتا، پروفایل لیپید، انسولین و ویسفاتین اندازه‌گیری شد. اطلاعات به دست آمده در این مطالعه با نرم‌افزار SPSS تحلیل شد. نتایج حاصل از این بررسی به صورت میانگین± انحراف معیار گزارش و اختلاف آماری با P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج این بررسی نشان داد که میزان قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، ویسفاتین و همین طور شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR به ترتیب در گروه‌های دیابتی نوع ۲ و مقاوم به انسولین نسبت به دو گروه دیگر بیشتربوده است.

نتیجه‌گیری: رژیم غذایی محدود یا همان کاهش دریافت انرژی می‌تواند موجب پایین نگه داشتن میزان انسولین و به تبع آن کاهش میزان ویسفاتین پلاسما باشد. همچنین کنترل بهتر قند خون و پروفایل لیپید در این گروه نسبت به سایر گروه‌ها قابل توجه است.

کلمات کلیدی: دیابت نوع دو، مقاومت انسولین، موش صحرایی، ویسفاتین، HOMA-IR

مقدمه

دیابت ملیتوس بیماری متابولیک شایعی است که با افزایش قند خون ناشی از کمبود ترشح انسولین، مقاومت انسولینی و یا ترکیبی از هر دو مورد رخ می‌دهد(۱). دیابت نوع ۲ که بیش از ۹۰ درصد موارد ابتلا به دیابت را تشکیل می‌دهد؛ عوارض طولانی مدت متعددی از جمله عوارض عروقی را در مبتلایان موجب می‌گردد که علاوه بر کاهش کیفیت زندگی و تحمیل هزینه‌های درمانی، خطر مرگ و میر را نیز در این افراد ۲ تا ۴ برابر می‌افزاید (۲). افزایش بافت چربی موجب ایجاد شرایط التهابی مزمن می‌شود که نقش مهمی در پیشرفت مقاومت به انسولین و ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ دارد (۳). مقاومت به

*نویسنده مسئول: زهرا سالمی، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
Email: Dr.zsalemi@arakmu.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

انسولین که به عنوان کاهش پاسخ بافت‌های محیطی به عملکرد انسولین تعریف می‌شود؛ از عوامل اصلی در گسترش دیابت نوع ۲ و عوارض طولانی مدت آن به شمار می‌رود (۴). مطالعات اپیدمیولوژیک مقاومت به انسولین و سطوح بالای انسولین پلاسما را یکی از عوامل مهم گسترش بیماری‌های کرونر قلب دانسته‌اند (۵). مقاومت به انسولین با عوامل زمینه‌ساز بیماری‌های قلبی- عروقی، از جمله هیپرگلیسمی، اختلالات لیپیدی، پرفشاری خون و ترومبوفیلی در ارتباط است (۶ و ۷).

چاقی، مهمترین ریسک فاکتور برای دیابت ملیتوس نوع ۲ است (۸). به نظر می‌رسد که بافت چربی احشایی اثرات شایع بیشتری نسبت به چربی زیر جلدی دارد (۹). برداشت چربی احشایی نیز منجر به پیشرفت حساسیت به انسولین می‌شود (۱۰). امروزه بافت چربی احشایی به عنوان یک ارگان متابولیکی فعال آزاد کننده آدیپوکین‌های مختلف نظیر لپتین، آدیپونکتین و ویسفاتین در نظر گرفته می‌شود. مطالعات اولیه نشان داد که ویسفاتین به عنوان یک آدیپوکین اثر شبه انسولینی نظیر مهار آزادسازی گلوکز کبدی، افزایش مصرف گلوکز کبد و ماهیچه‌ها و افزایش سنتز و تجمع تری‌گلیسرید در پری‌آدیپوسیت‌ها دارد (۱۱). نشان داده شده که ویسفاتین موجود در گردش خون قویاً با چربی احشایی در مقایسه با چربی زیر جلدی مرتبط است (۱۱ و ۱۲). ویسفاتین می‌تواند تحت تأثیر عواملی همچون چاقی و افزایش وزن (۱۳ و ۱۴)، محدودسازی کالری (۱۵ و ۱۶)، دیابت (۱۷ و ۱۸)، کاهش وزن (۱۹) و غذای غنی از چربی (۲۰) قرارگیرد.

از آنجایی که افزایش وزن یکی از مهم‌ترین عواملی است که سلامتی انسان‌ها را در جوامع امروزی تهدید می‌کند، افراد چاق در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری‌هایی نظیر دیابت هستند (۲۱). بنابراین در شیوه‌های متفاوت پیشگیری و درمان، روش‌های غیر دارویی از جمله کنترل رژیم غذایی اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۲). محدودیت در دریافت کالری می‌تواند منجر به افزایش طول عمر و نیز کاهش بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان و دیابت شود (۲۳).

اگر چه یافته‌های به دست آمده توسط محققان در مورد چاقی، آدیپوکین‌ها و دیابت نوع ۲ وابسته به همند اما مکانیسمی که چاقی منجر به مقاومت به انسولین می‌شود نامفهوم است و نقش آدیپوسیتوکین‌ها در این روند پاتولوژیکی مبهم باقی مانده است و از آنجایی که‌گزارشات ضد و نقیض متعددی مبنی بر پژوهش تعدادی از محققان در مورد مقادیر ویسفاتین در افراد چاق، مقاوم به انسولین و دیابتی وجود دارد بنابراین این مطالعه برای ارزیابی میزان ویسفاتین در گروه‌های ذکر شده و تعیین ارتباط احتمالی بین این آدیپوکین و سایر متغیرها انجام شده است.

مواد و روش‌ها

معرف‌ها و مواد شیمیایی: نیکوتین آمید و STZ از شرکت سیگما آلدریچ (آمریکا) خریداری شد. کیت‌های اندازه‌گیری قندخون، کلسترول‌تام، HDL-C و تری‌گلسیرید، از شرکت پارس آزمون (ایران) خریداری شدند و LDL-C طبق فرمول فرید والد محاسبه شد.

LDL cholesterol = total cholestrol - (HDL-C + TG/5)

کیت ویسفاتین از شرکت CRYSTAL DAY BIOTECH (چین) و کیت انسولین از شرکت MERCODIA (سوئد) خریداری شده و هر دو به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. سایر مواد شیمیایی که در این مطالعه استفاده شدند از شرکت MERCK (آلمان) خریداری شدند.

حیوانات: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزنی بین ۳۰۰-۲۶۰ گرم از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تهران خریداری شد، این حیوانات برای خو گرفتن به محیط به مدت یک هفته با دسترسی آزادانه به آب و غذا و همچنین تحت شرایط کنترل شده دمایی (۲±۲۳) از ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی برخوردار شدند و سپس به طور کاملا تصادفی به چهار گروه ۸ تایی تقسیم شدند. روش کار با حیوانات، مطابق با روش‌های استاندارد و مورد تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شد.

القای دیابت نوع۲: در این گروه، پس از یک شب ناشتایی محلول STZ (به صورت تازه تهیه شده در بافرسیترات pH=4.5) به صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن ۱۵دقیقه بعد از تزریق نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن هر موش تزریق شد (۲۴). ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ و نیکوتین آمید، گلوکز خون ناشتای بالای ۱۲۶میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیار مبتلا شدن موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۲۵).

www.SID.ir

Archive of SID

القای مقاومت به انسولین: در این گروه از موش‌های صحرایی ابتدا غذای معمولی به صورت پودر با نسبت ۳۴ درصد و فروکتوز با نسبت ۶۶ درصد به خوبی با آب مخلوط شدند، مخلوط تهیه شده به صورت پلیت در آورده شد و پس از خشک شدن به جای غذای عادی در اختیار این گروه قرار گرفت (۲۶).

۳۲ موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۴ گروه و در هر گروه ۸ موش قرار گرفتند. گروه اول یا گروه کنترل با دسترسی آزادانه به غذا، گروه دوم با غذای محدود که تقریباً معادل ۶۵ درصد غذای معمولی موش‌ها بود (۲۳)، گروه سوم یا مبتلا به دیابت نوع ۲ که با مدل STZ–نیکوتین آمید دیابتی شدند و گروه چهارم یا مقاوم به انسولین که با مخلوط ۳۴ درصد غذای معمولی و ۶۶ درصد فرکتوز، به انسولین مقاوم شدند. طول مدت مطالعه ۶ هفته بود.

خلاصه گروه‌بندی حیوانات به شرح زیر بود:

۱.گروه کنترل

۲.گروه دارای رژیم محدود

۳.گروه مبتلا به دیابت نوع ۲

۴.گروه مقاوم به انسولین

در پایان هفته ششم همه‌ی حیوانات پس از اندازه‌گیری وزن و پس از یک شب ناشتایی با کتامین و زایلازین با تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند و نمونه خون از قلب جمع‌آوری و به منظور اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی جداسازی سرم انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات به دست آمده در این بررسی با استفاده از نرم افزار آماری spss ویرایش ۱۶ تحلیل شد و پس از نرمال‌کردن متغیرها، آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) انجام شد و میانگین متغیرها در ۴ گروه مورد مطالعه آماری قرار گرفت و در صورت معنی‌دار بودن اختلافات آماری بین دو گروه از آزمون پست هوک استفاده شد. نتایج حاصل از این بررسی به صورت Mean±SE گزارش گردید و اختلاف آماری با $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

وزن موش‌ها و میزان قند خون در شروع مطالعه و پس از درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در تمامی گروه‌ها به جز گروه دیابتی افزایش وزن با شدت‌های متفاوت دیده شد. افزایش وزن موش‌ها در گروه کنترل که آزادانه به غذا دسترسی داشتند معنی‌دار بود و پس از آن به ترتیب افزایش وزن در گروه مقاوم به انسولین و سپس در گروه دارای رژیم محدود دیده شد، اما در گروه دیابتی کاهش معنی‌دار در وزن مشاهده شد. قند خون در موش‌های دیابتی افزایش داشت و هیپرگلیسمی شدید دیده شد، در عین حال در گروه مقاوم به انسولین نیز افزایش معنی‌داری ($P=۰/۰۰۱$) در قند خون نسبت به گروه‌های دارای رژیم محدود و کنترل نرمال مشهود بود در حالی که معنی‌داری اختلافش را با

جدول ۱. مقایسه وزن و گلوکز خون ناشتا در چهار گروه موش‌های صحرایی

متغیر / گروه	وزن (گرم)		گلوکز خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	
	شروع مطالعه	بعد۶ هفته	شروع مطالعه	بعد۶ هفته
کنترل	۱۳/۳۱±۲۷۷/۱۷	۱۴/۴۶^{acd}±۳۲۰/۰	۳/۹۸±۶۹/۳۳	۳/۹۸^{cd}±۷۷/۱۶
رژیم محدود	۱۶/۹±۲۸۰/۵۰	۵/۱۹^{bcd}±۲۸۷/۱۷	۱/۷۲±۶۸/۸۳	۱/۷۸^{cd}±۶۹/۰۰
دیابتی	۱۳/۶۵±۲۹۹/۱۷	۱۸/۴۰^{abd}±۲۱۸/۵۰	۸±۲۲/۰^{abd}۲۶۹/	۲۷/۰^{abd}±۲۹۵/۸
مقاوم به انسولین	۷/۵۰±۲۷۶/۳۳	۲/۲۲^{abc}±۳۰۳/۱۷	۳/۵۴±۷۰/۱۶	۸/۵۴^{abc}±۱۰۸/۵

دسته‌بندی گروه‌ها به صورت ۸ تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشد. میزان قند خون ناشتا در گروه دیابتی در شروع مطالعه پس از تزریق STZ است.

$P<0.05^a$ در مقایسه با گروه رژیم محدود، $P< 0.05^b$ در مقایسه با گروه کنترل، $P<0.05^c$ در مقایسه با گروه دیابتی، $P< 0.05^d$ در مقایسه با گروه مقاوم به انسولین

www.SID.ir

Archive of SID

گروه دیابتی نیز حفظ کرده بود. در موش‌های گروه کنترل نیز افزایش قند خون ناشتا نسبت به گروه دارای رژیم محدود مشاهده شد ولی معنی‌دار نبود.

در جدول شماره‌ی ۲، پروفایل لیپید در ۴ گروه موش آورده شده است. کلسترول تام و LDL دو گروه اول یعنی گروه کنترل HDL هم در گروه دیابتی و مقاوم به انسولین کمتر بود که البته فقط گروه دیابتی اختلاف معنی‌داری با گروه رژیم محدود داشت.

با توجه به جدول شماره ۳ میزان انسولین در گروه کنترل و مقاوم به انسولین هر دو بالا بوده و با گروه رژیم محدود (P=۰/۰۰۱) و دیابتی (P=۰/۰۰۰۱) اختلاف معنی‌داری داشتند و همچنین

جدول ۲. مقایسه پروفایل لیپید در چهار گروه موش‌های صحرایی

متغیر / گروه	کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)	تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)	HDL (میلی‌گرم بر دسی لیتر)
کنترل	۸/۶۷±^{cd}۱۲۸/۲۰	۴/۶۶±^{acd}۶۶/۴۰	۱۲/۵۱±^{cd}۷۶/۲	۳/۹۱±۳۴/۶
رژیم محدود	۶/۵۵±^{cd}۱۲۹/۱۷	۵/۴۱±^{bcd}۵۵/۱۶	۷/۱۲±^{cd}۷۷/۰۰	۴/۹۲±^{c}۳۵/۶۶
دیابتی	۳/۰۰±^{ab}۱۰۹/۰۰	۱۱/۵۶±^{ab}۹۶/۲۰	۲/۶۳±^{ab}۵۸/۲۰	۸/۳۶±^{a}۲۹/۲
مقاوم به انسولین	۱۱/۱۴±^{ab}۱۰۷/۱۷	۹/۴۷±^{ab}۹۵/۱۶	۱۲/۰۸±^{ab}۵۸/۰	۴/۷۵±۳۰/۱۶

دسته‌بندی گروه‌ها به صورت ۸ تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.

^{a}P< 0.05 در مقایسه با گروه رژیم محدود، ^{b}P< 0.05 در مقایسه با گروه کنترل، ^{c}P<0.05 در مقایسه با گروه دیابتی، ^{d}P< 0.05 در مقایسه با گروه مقاوم به انسولین

جدول ۳. مقایسه میزان ویسفاتین، انسولین و شاخص مقاومت انسولین در چهار گروه موشهای صحرایی

متغیر / گروه	ویسفاتین (نانوگرم بر لیتر)	انسولین (میکروگرم بر لیتر)	شاخص HOMA-IR (٪)
کنترل	۱۱/۹۷±^{c}۱۵۴/۴۶	۰/۱۰±^{ac}۰/۷۵	۰/۶۹±^{c}۳/۶۲
رژیم محدود	۲۵/۴۸±^{cd}۱۳۹/۶۴	۰/۲۰±^{bd}۰/۵۳	۰/۸۹±^{cd}۲/۳۹
دیابتی	۶/۴۵±^{abd}۱۹۵/۶۶	۰/۰۷±^{b}۰/۳۷	۱/۶۰±^{abd}۶/۸۰
مقاوم به انسولین	۸/۴۵±^{ac}۱۷۱/۳۹	۰/۱۲±^{ac}۰/۷۴	۰/۹۶±^{ac}۵/۱۰

دسته‌بندی گروه‌ها به صورت ۸ تایی و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.

^{a}P< 0.05 در مقایسه با گروه رژیم محدود، ^{b}P< 0.05 در مقایسه با گروه کنترل، ^{c}P<0.05 در مقایسه با گروه دیابتی، ^{d}P< 0.05 در مقایسه با گروه مقاوم به انسولین

و گروه رژیم محدود مقادیر بیشتری را نشان داد، اما مقدار تری-گلیسرید به ترتیب در گروه دیابتی و مقاوم به انسولین بیشتر بود.

میزان مقاومت به انسولین با ارزیابی شاخص‌ها در این جدول آمده که در گروه دیابتی با هر سه گروه دیگر اختلاف معنی‌داری داشت

www.SID.ir

Archive of SID

که به ترتیب p-value آن‌ها نسبت به گروه‌های مقاوم به انسولین تغذیه شده با فروکتوز (P<۰/۰۵) و در گروه رژیم محدود - (P=۰/۰۰۰۱) و در گروهی با رژیم آزادانه(P=۰/۰۰۰۱) است و پس از آن، این شاخص در گروه مقاوم به انسولین تغذیه شده با فروکتوز بیشتر است که البته اختلاف معنی‌داری با گروه رژیم محدود (P=۰/۰۰۳) و دیابتی (P<۰/۰۵) دارد ولی این اختلاف با گروه رژیم آزاد معنی‌دار نبود.

میزان ویسفاتین نیز در گروه دیابتی نسبت به گروه مقاوم به انسولین شده اختلاف معنی‌دار (P<۰/۰۵) و با دو گروه دیگر اختلاف معنی‌داری بیشتری P=۰/۰۰۰۱ داشت و پس از آن گروه مقاوم به انسولین میزان ویسفاتین بیشتری را نشان داد که البته آن نیز اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نداشت. بین ویسفاتین و HOMA-IR و همچنین بین ویسفاتین و قند خون ناشتا ارتباط معنی‌دار مثبتی (P<۰/۰۱) وجود داشت اما این ارتباط بین ویسفاتین و انسولین منفی بود اما معنی‌دار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری

دیابت یک اپیدمی است که بنا برگزارش سازمان بهداشت جهانی تا سال ۲۰۲۵ به ۳۸۰ میلیون نفر خواهد رسید (۲۷). در ایران احتمال داده می‌شود بین ۵ تا ۷ میلیون بیمار مبتلا به دیابت وجود داشته باشد (۲۸). بافت چربی در متابولیسم گلوکز از طریق ترشح آدیپوکین‌ها مخصوصاً آن‌هایی که با عمل انسولین همکاری دارند شرکت می‌کند. ویسفاتین آدیپوکینی است که اخیراً از بافت چربی جدا شده و نقش شبه انسولینی در بافت‌های حساس به انسولین نظیر ماهیچه و چربی دارد.

به دلیل پیچیدگی‌های بیولوژیکی و پاتوژنزی دیابت نوع دو در انسان نمی‌توان مدل‌های حیوانی کاملاً منطبق با آن را اجرا نمود اما مدل‌هایی طراحی شده است که بعضی جنبه‌های پاتوژنز و پیگیری بیماری مثل آسان کردن کار با داروهای ضددیابتی را مهیا می‌کند. یکی از این مدل‌ها، مدل تزریق نیکوتین آمید ۱۵ دقیقه پیش از تزریق STZ است که نیکوتین آمید در گروه دیابتی موجب تقلیل سمیت STZ از طریق جلوگیری از کاهش NAD می‌شود (۲۹).

در مطالعه ما سطح گلوکز خون ناشتا در هر سه گروه، موش‌های کنترل، مقاوم به انسولین و دیابتی نسبت به ابتدای مطالعه بالا رفته، چون ویسفاتین با اتصال به رسپتور انسولین عمل جبرانی انجام داده و قند خون را کم می‌کند و همان طور از آنجا که در مطالعات پیشین (۳۰) با تزریق ویسفاتین به موش‌ها سطوح گلوکز خون کاهش یافت، بنابراین انتظار داریم که با افزایش قند خون در این گروه‌ها ویسفاتین هم زیاد شده باشد که نتایج ما در هر ۴ گروه نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین گلوکز و میزان ویسفاتین خون وجود دارد. اما این که چرا ترشح ویسفاتین در گروه‌های مختلف نتوانسته مانند انسولین قند خون را کنترل کند چند فرضیه را در گروه‌های موجود تقویت می‌کند، فرضیه اول این که چون در افراد چاق و دیابتی تولید آدیپوکین‌های متعدد نظیر رزیستین اتفاق می‌افتد (۳۰) که مخالف انسولین عمل می‌کنند بنابراین ممکن است در گروه کنترل یعنی گروهی که رژیم آزادانه داشته‌اند میزان ویسفاتین به اندازه کافی نبوده باشد که بتواند بر روی قند خون اثر کاهنده داشته باشد اما این افزایش ویسفاتین و اثر کاهندگی گلوکز خون همراه با بالا بودن شاخص مقاومت به انسولین در گروه چهارم یعنی گروه مقاوم به انسولین شده با فروکتوز، به خوبی دیده می‌شود. در این گروه علیرغم بالا بودن انسولین، همچنان قند خون افزایش دارد که این به علت مقاومت به انسولین است اما علت پیشگیری از افزایش ناگهانی قند خون ممکن است همان بالا بودن میزان ویسفاتین در این گروه باشد. در گروه دیابتی شده با STZ علاوه بر مقاومت به انسولین، مقاومت به ویسفاتین نیز ممکن است رخ داده باشد (۳۰) که در این صورت ویسفاتین نتوانسته قند خون را در این گروه کاهش دهد، فرضیه دیگر این است که احتمالاً سطوح افزایش یافته ویسفاتین با سطوح افزایش یافته آدیپوکین‌های دیگر خنثی شده است.

Hammarstedt و همکاران گزارش کرده‌اند که در شرایط چاقی و مقاومت به انسولین چون هیپرانسولینمی اتفاق رایجی است و از اعمال ویسفاتین به خاطر داشتن یک رسپتور یکسان با انسولین، فعال کردن رسپتور انسولین است که در افزایش وزن دیده شده، در گروه دریافت کننده آزادانه غذا و مقاومت به انسولین ویسفاتین موجب افزایش رسپتورهای انسولین شده که در نهایت کاهش سطوح گلوکز خون را در این دو گروه نسبت به گروه دیابتی موجب می‌شود (۳۱).

برخی افراد مانند Pagano و همکاران دریافتند که ویسفاتین پلاسما و RNA پیامبرش در بافت چربی زیر جلدی در افراد چاق

www.SID.ir

Archive of SID

کاهش می‌یابد (۳۲) اما برخی دیگر مثل (۳۳ و ۳۴) گفتند سطح ویسفاتین پلاسما در افراد T2DM و در بچه‌های چاق افزایش می‌یابد. در مطالعه ما نیز، افزایش سطح پلاسمایی ویسفاتین به ترتیب در گروه‌های دیابتی، مقاوم به انسولین و گروه کنترل مشهود بود. Li و همکاران گزارش دادند که غلظت ویسفاتین در دیابتی‌ها در مقایسه با کنترل کاهش یافته و ارتباط مثبت معنی‌داری با BMIدارد (۳۵)، اما Dogru و همکاران نشان دادند که سطوح ویسفاتین با BMI و HOMA-IR در سه گروه افراد (دیابتی نوع ۲، گروه تحمل گلوکز مختل شده و گروه کنترل) ارتباطی ندارد (۳۶). مطالعه ما در توافق با مطالعه *Deluis* و همکاران ارتباط معنی‌داری بین HOMA-IR و ویسفاتین را نشان داد (۳۷). مطالعه مذکور همچنین نشان داده که داشتن دو ماه رژیم محدود غذایی موجب کمتر شدن سطح ویسفاتین خون گشته است که این نیز با مطالعه ما که در گروه دارای رژیم غذایی محدود که میزان ویسفاتین کمتری را نشان داد هم‌خوانی دارد.

Haider و همکاران در یک بررسی نشان دادند که آزاد شدن ویسفاتین از آدیپوسیت‌ها می‌تواند وابسته به مدت زمان بالا بودن قند خون باشد. یافته‌های آن‌ها پیشنهاد می‌کند که ویسفاتین ممکن است به عنوان یک حسگر مرتبط با تغذیه سلول‌های چربی مطرح باشد که تشخیص وجود ارتباط بین سندروم متابولیک و ویسفاتین را دچار مشکل می‌کند (۳۸).

Lopez-Bermeio و همکاران (۳۹) ثابت کردند که ترشح ویسفاتین با پیشرفت تخریب سلول‌های بتای پانکراس افزایش می‌یابد در حالی که تخریب این سلول‌ها منجر به پیشرفت هیپرگلیسمی و مقاومت انسولین در دیابت ملیتوس می‌شود. به هر حال بروز فقط هیپرگلیسمی، همراه با افزایش سطح ویسفاتین مبهم است و پیشنهاد می‌شود که افزایش حضور ویسفاتین ممکن است در شرایط هیپرگلیسمی به علت افزایش استرس اکسیداتیو باشد (۴۰). دیابت نوع ۲ اغلب با اختلالات لیپید از جمله غلظت بالای تری‌گلیسرید، غلظت پایین HDL-C، کاهش اندازه ذرات LDL-C و افزایش توان آتروژنیسیته آن‌ها همراه است (۴۳). به نظر می‌رسد سطوح بالای انسولین در شرایط مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین، به واسطه تغییر در تولید و متابولیسم آپولیپوپروتئین‌های کلیدی در بروز اختلالات لیپیدی باشد (۴۴).

سطوح وسیفاتین سرم به طور معنی‌داری با انسولین ناشتا ارتباط دارد که یافته‌های ما برخلاف آن را نشان داد. در تحقیقاتی که YosofRezk (۴۱) و Sun (۴۲) انجام دادند ارتباط مثبتی بین ویسفاتین و تری‌گلیسرید سرم مشاهده شد که این مشاهدات همسو با مطالعه ما و غیر همسو با یافته‌های Pagano (۳۲) و Dogru (۳۶) بود.

فوکاهارا و همکاران (۱۱) دریافتند که ویسفاتین همانند انسولین تجمع تری‌گلیسریدها را در پری‌آدیپوسیت‌ها موجب می‌شود. Pagano (۳۲) و Dogru (۳۶) مدعی شدند که رابطه‌ای بین انسولین و تری‌گلیسرید با ویسفاتین وجود ندارد. Berndt و همکاران (۴۵) نیز ادعا کردند که سطوح ویسفاتین پلاسمایی ارتباطی با غلظت انسولین ناشتا ندارد که در این مورد با مطالعه ما همسو هستند. یافته‌های پژوهش ما نشان داد که سطح ویسفاتین ارتباط معنی‌داری با گلوکز خون، تری‌گلیسرید و HOMA- IRدارد و عدم معنی‌داری آن را نیز با سطوح انسولین نشان داد.

همان طور که مقایسه شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد، این شاخص در گروه مقاوم به انسولین شده با فروکتوز نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری ندارد، که این امر بیانگر این واقعیت است که رژیم آزادانه غذا می‌تواند موجب افزایش شاخص مقاومت به انسولین شود که البته بالا رفتن وزن با معنی‌داری زیاد در گروه کنترل نسبت به سایر گروه‌ها نیز این مطلب را تائید می‌کند. همچنین عدم اختلاف معنی‌داری میزان ویسفاتین بین گروه مقاوم به انسولین و گروه کنترل نشان می‌دهد که گروه کنترل نیز به علت دسترسی آزادانه به غذا سطوح افزایش یافته ویسفاتین نسبت به گروه رژیم محدود دارد که این نیز تائید کننده اثرات زیان بار دریافت آزاد انرژی است. بنابراین رژیم غذایی محدود یا همان کاهش دریافت انرژی می‌تواند موجب پایین نگه داشتن میزان انسولین و به تبع آن کاهش میزان ویسفاتین پلاسما گردد، چرا که با پایین بودن انسولین مقاومت به انسولین اتفاق نخواهد افتاد و نیاز به وجود ویسفاتین اضافی بر طرف خواهد شد. همچنین کنترل بهتر قند خون و پروفایل لیپید در این گروه نسبت به سایر گروه‌ها قابل توجه است.

www.SID.ir

Archive of SID

تشکر و قدردانی

از خانم نور بهبهانی کارشناس محترم بخش بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز که در تمام مراحل این تحقیق صمیمانه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T,Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. TJEM. 2004;203(3):¬145-54.
2. AbouSeif MA, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients.ClinChimActa. 2004;346(2):161-70.
3. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP.Adipokines: the missing link between insulinresistance and obesity. Diabetes Metab. 2008;34(1):2-11.
4. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulinresistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovasculardisease: an updated review. J Cardiovasc Med. 2010;¬11(9):633-47.
5. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistanceand cardiovascular disease. Recent ProgHorm Res. 2004;59(6):207-23.
6.Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol HeartCirc Physiol. 2004;286(5):1597-602.
7. Toh SA, Rader DJ. Dyslipidemia in insulin resistance: clinicalchallenges and adipocentric therapeutic frontiers. Expert RevCardiovascTher. 2008;6(7):1007-22.
8.Bloomgarden ZT. Adiposity and diabetes.Diabetes Care. 2002;25¬(12):2342–9.
9. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity:the paradox between visceral and subcutaneous fat. Curr Diabetes Rev. 2006;2(4):367–73.
10. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, PattersonBW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulinaction and risk factors for coronary heart disease. N Engl J .2004;350(25):2549–57.
11. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, TanakaM, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted byvisceral fat that mimics the effects of insulin. Sci. 2005;307(5708):426–30.
12. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y,Kawada Y, et al. Plasma visfatin concentration as asurrogate marker for visceral fat accumulation in obesechildren. J Obesity¬.2008;16(2):384–8.
13. De Luis DA, Aller R, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Izaola O, Perez Castrillon JL, et al. Serum visfatinconcentrations are related to dietary intake in obesepatients. Ann NutrMetab. 2010;57(3-4):265-70.
14. Maestu J, Jurimae J, Jurimae T.Visfatin and adiponectinlevels in children: relationships with physical activity andmetabolic parameters. Med Sport Sci. 2010;55(10):56-68.
15. De Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R,Izaola O, Castro MJ, et al. Lack of effect of a moderatehypocaloric diet on visfatin levels in morbid obesepatients: relationship with insulin resistance. Eur RevMed Pharmacol Sci. 2010¬;14(12):1031-6.
16. De Luis DA, Sagrado MG, Conde R, Aller R,Izaola O. Effect of a hypocaloric diet on serumvisfatin in obese non-diabetic patients. Nutrition. 2008;24(6):517-21.
17.Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, RahmanR, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatinconcentrations in women with gestational diabetesmellitus. Clin Sci. 2006;110(5):605-9.
18.Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, GencH. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosedand untreated type 2 diabetes mellitus and impairedglucose tolerance. Diabetes Res ClinPract. 2007;76(1):24-9.
19.Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, TsengLN, et al. Effect of weight loss on proinflammatorystateof mononuclear cells in obese women.Obesity. 2008;16(5):1033-8.
20. Xie W, Zhang Y, Wang N, Zhou H, Du L, Ma X, et al.Novel effects of macrostemonoside A, a compound fromAlliummacrostemon Bung, on hyperglycemia,hyperlipidemia, and visceral obesity in high-fat diet-fedC57BL/6 mice. Eur J Pharmacol. 2008;599(1-3):159-65.
21. Bray GA, Ziegler EE, Filer LJ. Present knowledge in nutrition.WashingtonDC: ILSIPress; 1996:(3):¬19-32.
22. Gregory C. The clinical picture of metabolic syndrome.Postgrade Med.2004;116(1)30-8.

www.SID.ir

Archive of SID

23. Wu A, Sun X, Liu Y. Effect of caloricrestriction on cognition and behavior indeveloping mice. Neurosci Lett.2003;339(2):166-8.
24.Pierre W, Gildas AJ, Ulrich MC, Modeste WN, Benoit NT, Albert K. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Bersamaengleriana leaves in nicotinamide streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. CAM. 2012;12(1):264-69.
25. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of GarugapinnataRoxb. instreptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. J Ethnopharmacol. 2006;107(2):285–290.
26. Daher CF, Baroody KG, Baroody GM. Effect of Urticadioica extract upon bloodlipid profile in the rats.Fitoterapia. 2006;77(3):183-188.
27. Caughey GE, Roughead EE, Vitry AI, McDermottRA, Shakib S, Gilbert AL. Comorbidity in theelderly with diabetes:Identification of areaseofpotential treatment conflicts.Diabetes Res ClinPract.2010;87(3):385-93.
28. Shirazi M, Anoosheh M, Rajab A. The effect ofself care program education by group discussionmethod on self concept in diabetic adolescent girlsreffered to Iranian Diabetes Society. Iran J NursRes.2011;6(22):40-52.
29. Oguri S, Motegi K, Endo Y. Augmented lipopolysaccharideinduction of the histamine-forming enzyme in streptozotocininduced diabetic mice.BiochimBiophysActa.2003;16379(1):¬83–90.
30.Armer P. Insulin resistance in type 2 diabetes-role of adipokines. CurrMol Med. 2005;5(3):333−9.
31. Hammarstedt A , Pihlajamaki J, Sopasakis VR, Gogg S, JanssonPA, Laakso M, et al. Visfatin is an aipokine, but it is notregulated by thiazolidinediones. J Clin Endocrinal Metab .2006;91(3):1181−4.
32. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. J ClinEndocrinolMetab. 2006; 91(8):3165-70.
33.Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW, et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. Clin Endocrinol. 2008;69(6):885-93.
34. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Bozoglu E, Muhsiroglu O, Tapan S, et al. The effects of pioglitazone and metformin on plasma visfatin levels in patients with treatment naive type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res ClinPract. 2008;82(2):214-8.
35. LiL, Yang G, Li Q, Tang Y, Yahg M, Yang H, et al.Changes and relations of circulating visfatin,apelin, and resistin levels in normal, impairedglucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. Clin Endocrinol Diabetes 2006;114(10):¬544-548.
36. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, BozogluE, Yilmaz MI,Genc H,et al. Plasma visfatin levels inpatients with newly diagnosed and untreatedtype 2 diabetes mellitus and impaired glucosetolerance. Diabetes Res ClinPract. 2007;76(1):24-29.
37. DeluisDA, GonzalezS, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ, Romero E.Lack of effect of a moderate hypocaloric dietonvisfatin levels in morbid obese patients:relationship with insulin resistance. EurRevPharmacolSci. 2010;¬14(12):¬1031-1036.
38.Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, LugerA, Woltz M.The release of the adipocytokinevisfatinis regulated by glucose and insulin. Diabetologia. 2006;49(8):¬1909-1914.
39. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-BalsellsM,Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatinincreases with progressive β-cell deterioration. Diabetes .2006;55(10):2871−5.
40. Adeghate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. Curr Med Chem. 2008;15(18):1851−62.
41. YosofRezk M. Effect of visfatin on blood glucose and serum lipids in normal and streptozotocin induced diabetic Rats. IJAP. 2013;2(1):036-041.
42. Sun G, Bishop J, Khalili S, Vasdev S, Gill V, Pace D, et al.Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthyyoungmen. Am J ClinNutr.(2007);85¬(2):¬399-404.
43.Gerich JE. Type 2 diabetes mellitus is associated with multiple cardiometabolic risk factors. Clin Cornerstone. 2007;8(3):53-68.
44. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome:impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovasc Risk. 2000;7(5):325-31.
45.Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P,Fasshauer M, Schon MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes. 2005;54(10):2911–2916.

www.SID.ir

Archive of SID

Original Article

Comparing Serum Visfatin Levels in Restricted Diet, Type 2 Diabetic, and Insulin Resistant Rats and those in Normal Rats: The Relation of Serum Visfatin Levels with Serum Glucose Level and Lipid Profile

Ghaffari MA[1], Rafie E[2], Salemi Z[2,3]*, Goodarzi MT[4], Ghasemi M[5]

1- Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2- Medical and Molecular Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3- Department of Biochemistry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
4- Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
5- Department of Biochemistry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Received: 07 Jun 2015 Accepted: 16 Sep 2015

Abstract

Background & Objectives: Adipose tissue secretes adipokines Visfatin as a new adipokine which has an important role in homeostasis of energy and glucose metabolism. In the present study, serum Visfatin levels in restricted diet, type 2 diabetic, and insulin resistant rats have been measured and compared to the control group. The relationship between Visfatin and blood sugar, lipid profile, insulin, and HOMA-IR in these groups have been also investigated.

Materials & Methods: 32 male Wistar rats were divided into 4 groups (8 rats in each group) as control (group1), restricted diet (group2), induced type 2 diabetic rats (group3), and insulin resistant rats (group4). After 6 weeks, the animal weights and other biochemical factors such as FBS (Fasting Blood Sugar), lipid profile, insulin, and visfatin were measured. The results of this study were analyzed using SPSS16 and then examined and reported as ± average of standard deviation. The values with $p< 0.05$ were considered statistically significant.

Results: In the present study, FBS, Triglyceride, Visfatin, and HOMA-IR increased significantly in type 2 diabetic rats and insulin resistant group.

Conclusion: Restricted diet or reduced energy level kept the insulin level low and therefore reduced serum Visfatin level. The improvement of serum glucose level and lipid profile was better in this group.

Keywords: **Type 2 diabetes, Insulin resistant, Rat, Visfatin, HOMA-IR**

***Corresponding author: Zahra Salemi**, Medical and Molecular Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
Email: dr.zsalemi@arakmu.ac.ir

www.SID.ir