

تغییرات بیان ژن ویسفاتین بافت چرب احشایی در پاسخ به یک جلسه فعالیت ورزشی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

رزیتا فتحی*^۱، وازگن میناسیان^۲، محمد علی نژاد^۳

۱- استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه مازندران

۲- استادیار دانشکده تربیت بدنی دانشگاه اصفهان

۳- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران

* نشانی نویسنده مسئول: مازندران- بابلسر- پردیس دانشگاه مازندران- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی- رزیتا فتحی؛

E-mail:roz_fathi@yahoo.com

پذیرش: ۹۱/۱۰/۱۶

اصلاح: ۹۱/۶/۲۱

وصول: ۹۱/۴/۷

چکیده

مقدمه: ویسفاتین آدیپوکاینی است که در بافت چرب احشایی بیان شده و ترشح می‌گردد. نشان داده شده که حساسیت انسولینی را بهبود می‌دهد.

هدف: هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر یک جلسه تمرین هوازی بر بیان ژن ویسفاتین در بافت چرب احشایی موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

روش‌شناسی: در این مطالعه تجربی دیابت بوسیله تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین (۵۰ mg/kg) در موش‌ها ایجاد گردید. ۲۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با میانگین وزن 165 ± 5 گرم به‌طور تصادفی و به‌طور مساوی به ۳ گروه تمرینی و ۱ گروه کنترل تقسیم شدند. گروه‌های تمرین برای یک نوبت با سرعت ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۴۵ دقیقه روی نوارگردان دویند. حیوانات در گروه‌های مجزا به ترتیب بلافاصله، ۴ ساعت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی بیهوش و نمونه‌برداری از آن‌ها انجام گرفت. بیان ژن ویسفاتین بافت چرب، گلیکوژن کبد و گلوکز پلاسما همراه با نیمرخ لیپیدی اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: نتایج بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ویسفاتین در گروه‌های ۴ ساعت و ۲۴ ساعت پس از تمرین در مقایسه با گروه کنترل بود. سطح کلسترول-HDL و اسیدهای چرب آزاد غیراشباع پلاسمایی بلافاصله پس از فعالیت افزایش و گلیکوژن کبد کاهش معنی‌داری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: به‌طور خلاصه، تمرین باعث بهبود سطوح mRNA ویسفاتین در بافت چرب احشایی می‌شود. افزایش بیان mRNA ویسفاتین بافت چرب احشایی، نشان می‌دهد ویسفاتین بافت چرب احشایی احتمالاً می‌تواند به‌صورت پاراکرین عمل کند و همچنین می‌تواند در سوخت و ساز گلوکز و لیپید نقش مهمی ایفا نماید.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، موش‌های صحرایی دیابتی، ویسفاتین، بیان ژن

مقدمه

کرده و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ بالغ بر ۳۶۰

میلیون نفر به دیابت مبتلا شوند (۱). بسیاری از افراد

شیوع دیابت در سرتاسر دنیا نسبت همه‌گیر پیدا

مبتلا به دیابت به اختلالات قلبی عروقی نارسایی کلیوی، نابینایی، قطع عضو ناشی از نوروپاتی، و اختلال‌های رفتاری مواجه هستند (۲،۳). شایع‌ترین ویژگی متابولیکی در بیماری دیابتی نوع ۲، دیس لیپیدی و افزایش بافت چربی به ویژه در ناحیه شکمی است (۴). تجمع بافت چربی در مناطق احشایی شکمی با ایجاد مقاومت به انسولین مرتبط است (۵). شواهد به دست آمده از بررسی‌های بالینی و تجربی نشان می‌دهد التهاب نقش مهمی در پیدایش و پیشرفت دیابت دارد. ترشح آدیپوکاین‌ها منجر به ایجاد حالت پیش التهابی می‌شود که در پیشرفت مقاومت به انسولین و ابتلا به دیابت نقش مهمی ایفا می‌کند (۶، ۷). از سوی دیگر آدیپوکاین‌ها حساسیت به انسولین را تنظیم می‌کنند و در این راستا نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت انسولین و ابتلا به بیماری را دارند (۸-۱۰).

ویسفاتین نخستین بار توسط فوکوهارا و همکاران در سال ۲۰۰۵ شناسایی شد و همان عامل رشد سلولهای بتا می‌باشد که به تازگی با توجه به عملکرد آنزیمی مشاهده شده توسط آن، نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز (NAMPT) نیز نام گرفته است. از نظر جایگاه ژنی در انسان و موش به ترتیب روی کروموزوم‌های ۷ و ۱۲ قرار دارد. NAMPT آنزیمی است که با انتقال یک گروه فسفوریبوزیل از ۵ فسفوریبوزیل -۱- پیروفسفات به نیکوتین آمید، تشکیل نیکوتین آمید مونونوکلوئید (NMN) را می‌دهد. NMN سپس توسط نیکوتین آمید مونونوکلوئید آدنیلیل ترانسفراز (NMNAT) به NAD^+ تبدیل می‌شود. این آدیپوکینکه قبلا با نام عامل افزایشدهنده کلونی پیش سلولی بتا شناخته می‌شد پروتئینی با وزن مولکولی ۵۵-۵۲ کیلودالتون است و در هوموستاز قند خون نقش مهمی ایفا می‌کند (۱۱).

ویسفاتین در بافت چرب احشایی تولید می‌شود، بیان ژن و غلظت پلاسمایی آن با افزایش چاقی ارتباط

مستقیم دارد. ویسفاتین عمل شبه انسولینی را نشان می‌دهد که منجر به کاهش گلوکز می‌شود و افزایش غلظت ویسفاتین به طور مستقل و معنی داری با دیابت نوع ۲ مرتبط است (۱۲).

سطوح ویسفاتین پلاسما در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاق افزایش می‌یابد (۱۳-۱۵). فعالیت بدنی یکی از محرک‌های عصبی-هورمونی و سوخت و سازی است که لیپیدها را برای انرژی به حرکت و می‌دارد و یک مداخله‌گر اساسی برای چاقی و دیابت است (۱۶، ۱۷). تمرین استقامتی (۱۸، ۱۷)، تمرین استقامتی حاد (۲۰، ۱۹) و تمرین پارورزی طولانی مدت (۲۱)، غلظت ویسفاتین در بیماران مبتلا به دیابت و چاقی را افزایش داد در حالیکه در ورزشکاران رقابتی مرد سطوح ویسفاتین پلاسمایی بدون تغییر باقی ماند.

فوکوهارا و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که ویسفاتین درمانی، تاثیری بر کاهش مقاومت به انسولین ندارد، اما موجب بهبود حساسیت انسولین، سطوح گلوکز و انسولین در موش‌های دیابتی می‌شود (۱۲). از آنجایی که ویسفاتین از بافت چرب احشایی ترشح می‌شود، فعالیت ورزشی به واسطه اثری که بر کاهش بافت چربی احشایی و در نتیجه بهبود برخی آدیپوکاین‌ها دارد ممکن است بتواند در کاهش ویسفاتین پلاسما موثر باشد (۲۲). تصور می‌شود که ویسفاتین در اصل از طریق فعال‌سازی و پیوند با گیرنده انسولین، اثرات شبه انسولینی اعمال می‌کند (۱۲). تمرین تاثیر عمیقی بر تعادل مواد مغذی و بهبود حساسیت انسولینی دارد. در نتیجه، تمرین اولین مداخله‌گر در کنترل چاقی، مقاومت انسولین و دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود (۱۲).

تاکنون تنها یک مطالعه پاسخ ویسفاتین را به تمرین حاد در انسان‌ها بررسی کرده است (۲۱). محققان دریافتند که گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، افزایش ۳ برابری بیان mRNA ویسفاتین بافت چربی شکمی را دارد. در واقع در زمان‌های ۳، ۴، ۵ و ۶ ساعت

پس از تمرین این تغییرات مشاهده شدند. اگر چه، بیان mRNA ویسفاتین عضله اسکلتی و سطوح ویسفاتین پلازما تغییر معنی داری در پاسخ به تمرین حاد نداشت (۲۱). در حالیکه، به نظر می‌رسد سطوح ویسفاتین پلاسمایی در پاسخ به تمرینات هوازی کاهش می‌یابد. هر چند، مطالعاتی که تاثیر تمرین روی غلظت ویسفاتین گردش خون را بررسی کردند، محدود هستند (۱۸، ۲۰، ۲۱). با این حال مطالعه دیگری نشان داده است که رابطه‌ای بین سطوح ویسفاتین و پارامترهای مختلف حساسیت انسولین (مهار هایپرانسولینمی - یوگلیسمی) وجود ندارد. بنابراین مطالعات قبلی که رابطه بین سطوح ویسفاتین و دیابت، چاقی و یا دیس لیپیدمی را بررسی کردند، نتایج متناقضی را به دست آورده (۱۳).

بررسی های انجام شده پیرامون اثر فعالیت ورزشی بر بیان ژن ویسفاتین بسیار اندک و محدود است و تغییرات این آدیپوکاین در پاسخ به فعالیت حاد در آزمودنی‌های دیابتی تا کنون بررسی نشده است. از این رو هدف پژوهش حاضر بررسی پاسخ حاد و تاخیری فعالیت هوازی بر بیان ویسفاتین بافت چرب احشایی موش‌های صحرایی نر دیابتی بود.

مواد و روش‌ها

تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن 165 ± 5 پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه دیابتی شدند. در این پژوهش، موش‌ها در گروه‌های پنج‌تایی و در قفس‌های مجزا از جنس پلی-کربنات در گروه‌های پنج‌تایی و در شرایط کنترل شده محیطی با دسترسی آزاد به آب و غذا که به صورت پلت می‌باشد، نگهداری شدند. پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه ونحوه دویدن روی نوارگردان ویژه جوندگان، به منظور القای دیابت از یک بار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین حل شده در بفرسیترات ۰/۱ مولار و به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن

بدن، استفاده شد. ۵ روز پس از تزریق، ن مونه های خونی از شبکه رتر و اوربیتال چشم موش‌ها جمع آوری و با استفاده از لوله های موینه و روش آنزیمی گلوکز اکسیداز غلظت گلوکز خون اندازه گیری شد. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر صد میلی‌لیتر بود. پس از تایید دیابتی شدن، حیوانات به یک گروه کنترل و ۳ گروه تمرینی (بلافاصله پس از فعالیت، ۴ ساعت پس از فعالیت و ۲۴ ساعت پس از فعالیت) تقسیم شدند. برنامه فعالیت ورزشی شامل ۴۵ دقیقه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه بود. همچنین، به منظور اجرای مراحل گرم و سرد کردن، حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه در ابتدا و ۵ دقیقه در انتهای پروتکل اصلی با سرعت ۱۰ متر در دقیقه دویدند که به زمان آن اضافه گردید. تمام مراحل مطالعه به خصوص روش بیهوشی و جراحی حیوان زیر نظر و مورد تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل بود.

آزمودنی‌ها بلافاصله، ۴ و ۲۴ ساعت پس از فعالیت با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (70 mg/kg) و زایلازین ($3\text{-}0 \text{ mg/kg}$) بیهوش شدند. سپس با برش در ناحیه شکم و قفسه سینه به مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از قلب با سرنگ کشیده شد و در لوله‌های حاوی EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده سریعاً به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۲۸۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. پلاسمای به دست آمده در اپندورف‌های شماره‌گذاری شده ریخته شدند. بافت چربی احشایی نیز سریعاً جدا و پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های عاری از RNAase و DNAase (جهت جلوگیری از هرگونه آلودگی برای انجام تخلیص mRNA و RT-PCR) قرار داده شد و فوراً در نیتروژن مایع منجمد گردیدند. پس از آن نمونه‌ها جهت مراحل بعدی تحقیق به فریزر با دمای -80°C درجه سانتی‌گراد انتقال یافتند.

مراحل استخراج RNA و سنتز cDNA تک رشته‌ای

ابتدا له کردن بافت‌ها و لیز سلول‌ها در ۱ میلی‌لیتر از محلول RNX-PLUS kit (Cinagen, Iran) با استفاده از دستگاه هموژنایزر در میکروتیوب‌های عاری از آنزیم RNase انجام گرفت. بعد از ۵ دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق، ۱۵۰ میکرولیتر کلروفرم به هر میکروتیوب اضافه شد. پس از همگن‌سازی مخلوط باسر و ته کردن و انکوباسیون مخلوط در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، سانتریفیوژ میکروتیوب‌ها با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه انجام گرفت. با تشکیل سه فاز، RNA موجود در فاز بی رنگ بالایی به تیوب جدید منتقل گردید. بعد از اضافه کردن ایزوپروپانول به اندازه حجم مایع انتقال یافته، مخلوط کردن و انکوباسیون به مدت ۲۰ دقیقه در یخ، سانتریفیوژ نمونه در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه، در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد. تخلیه فاز روئی، افزودن ۱ میلی‌لیتر اتانول ۷۵ درصد و ور تکس مخلوط تاکنده از ته میکروتیوب، سانتریفیوژ نمونه در ۷۵۰۰ دور در دقیقه، در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۸ دقیقه، تخلیه محلول رویی و خشک شدن نمونه‌ها در دمای اتاق انجام گرفت. حل نمودن رسوب در آب تیمار شده با DEPC و در نهایت RNA به دست آمده از نظر میزان و کیفیت به روش اسپکتروفوتومتری مورد بررسی قرار گرفت و سپس برای سنتز cDNA مورد استفاده قرار گرفت. برای سنتز cDNA، ابتدا انتقال ۱ میکرولیتر از RNA به تیوب دیگر و اضافه کردن یک میکرولیتر آنزیم DNAase I و ۱ میکرولیتر بافر 10X تا رسیدن به حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر انجام شد. سپس انکوبه تیوب‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه و اضافه کردن ۱ میکرولیتر EDTA و انکوبه کردن آن در دمای ۶۵ درجه به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. بعد، افزودن ۱ میکرولیتر پرایمر هگزامر تصادفی به میکروتیوب‌ها و انکوباسیون آن در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه صورت

گرفت. این مرحله باعث دناتور شدن RNA و از بین رفتن ساختارهای ثانویه آن می‌گردد. بلافاصله پس از انتقال تیوب‌ها به روی یخ مواد RNasin ۰/۵ میکرولیتر، مخلوط dNTP ۲ میکرولیتر و آب عاری از RNase ۰/۵ میکرولیتر به ترتیب اضافه گردید. در مرحله بعدی، انکوباسیون مخلوط واکنش به مدت ۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در دستگاه ترمال سایکلر -Eppendorf - آلمان انجام شد. سپس، اضافه کردن یک میکرولیتر آنزیم RT، انکوباسیون مخلوط واکنش به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد در دستگاه ترمال سایکلر انجام گرفت. به علت استفاده از پرایمرهای هگزامر تصادفی تمام انواع RNAهای موجود به cDNA تبدیل میشوند. حرارت ۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه در دستگاه ترمال سایکلر، جهت غیر فعالسازی آنزیم RT و دناتور RNA-cDNA صورت گرفت.

مراحل انجام PCR:

تکثیر قطعات ژن‌های ویسفاتین و بتا اکتین توسط روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) با جفت پرایمرهای طراحی شده (جدول ۱) انجام گرفت. محلول واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، 40 PmoI از هر یک از پرایمرها، ۱/۵ میلی‌مول در لیتر MgCl₂، ۰/۲ میلی‌مول در لیتر dNTP و ۰/۲۵ واحد از آنزیم Taq پلیمرز تهیه شد. تکثیر قطعه مورد نظر در دستگاه ترموسایکلر (شرکت کوربت، کشور استرالیا) طبق برنامه ذیل انجام گرفت. مرحله واسرشت اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، مرحله تکثیر (۳۵ سیکل) در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، ۶۴ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه انجام شد. سپس مرحله طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه انجام گرفت. برای تشخیص محصولات PCR، قطعات تکثیر یافته به

سالیین (PBS 0.1M) توسط دستگاه هموژنایزر (Potter Elvehjem) به مدت ۶ ثانیه با ۸۰۰۰ دور در دقیقه سرد شده با یخ، هموژن شد. سپس به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ گردید. پس از آن مایع رویی جدا گشته و جهت اندازه‌گیری ویسفاتین مورد استفاده قرار گرفت.

روش‌های تعیین غلظت متغیرهای تحقیق

غلظت ویسفاتین با استفاده از کیت مخصوص اندازه‌گیری ویسفاتین به روش الیزا و براساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (USCN LIFE Science Inc، ساخت کشور چین، ضریب تغییرات برون‌آزمون ۱/۷٪، حساسیت روش اندازه‌گیری ۰/۰۸ ng/ml) تعیین گردید. غلظت گلیکوژن نیز با استفاده از کیت Glycogen Colorimetric ساخت کشور چین با ضریب تغییرات ۴/۵ و حساسیت ۰/۰۹ mg/ml اندازه‌گیری شد. غلظت گلوکز پلاسما با روش آنزیمی - رنگ سنجی با فن‌آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب ۱/۸٪ و ۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. غلظت گلیکوژن کبد با استفاده از کیت رنگ سنجی گلیکوژن (ساخت شرکت نانچینگ چین) با ضریب تغییرات ۴/۵٪ و حساسیت ۰/۰۹ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. جهت سنجش غلظت پلاسمایی HDL-C و کلسترول از روش آنزیمی - فتومتریک (شرکت پارس آزمون، ایران) و تری‌گلیسیرید از روش آنزیمی - رنگ سنجی (شرکت پارس آزمون، ایران) استفاده شد. غلظت اسیدهای چرب آزاد نیز از روش آنزیمی - رنگ سنجی (Wako chemicals GmbH) اندازه‌گیری شد. برای تعیین غلظت LDL-C از روش محاسباتی فریدوالد و همکاران استفاده شد. ضریب تغییرات برون‌آزمونی و حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب برای HDL-C، ۲/۲٪ و ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر؛ کلسترول، ۱/۲٪ و ۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر؛

روش الکتروفورز در ژل آگارز ۲٪ قابل تفکیک بودند. پس از تایید صحت تکثیر ژن با سکوانسینگ (ارسال به شرکت ژن فناوران)، قطعات DNA حاصل از تکثیر در ژل آگارز به مدت ۱۰ دقیقه در ۱ μgr/dl از محلول اتیدیوم بروماید الکتروفورز شد و شدت رنگ قطعات DNA در ژل رنگ آمیزی شده با اتیدیوم برماید، با دستگاه Gel-doc (شرکت Bio-rad، امریکا) و نرم افزار Uvi-doc بررسی شدند.

بتا اکتین یک ژن همیشه بیان شونده است و می‌تواند شاهد خوبی برای بررسی کل فرایند تخلیص mRNA باشد. بیان ژن ویسفاتین، از طریق تخلیص RNA با استفاده از کیت RNX-Plus و سپس سنتز cDNA از آن و سپس تکثیر ژنهای ویسفاتین و بتا اکتین در شرایط کاملاً همسان، در نهایت تعیین سطوح نسبی بیان ژن ویسفاتین در مقایسه با ژن بتا اکتین، با استفاده از روش نیمه کمی RT-PCR انجام گردید. از هر یک از ازموش‌ها، یک میکروگرم RNA برای ساخت اولین رشته cDNA به کار رفت. در این مطالعه برای ساخت cDNA از پرایمر هگزامر تصادفی در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ساعت استفاده شد و کیت مزبور از شرکت فرمنتاز آلمان خریداری شده بود. سطح نسبی mRNA ویسفاتین با روش RT-PCR نیمه کمی اندازه‌گیری شد. پرایمرهای ویژه ویسفاتین عبارت‌اند از:

For-vis 5`-ACCAACTGGATTGAGACTATTC-3`
Length: 22

Rev-vis P: 5`-GACTCCTCTGTAGCCGAAG-3`
Length: 19

پرایمرهای ویژه بتا اکتین برای تکثیر این ژن به عنوان کنترل به کار رفت. این پرایمرها عبارت‌اند از:

Forward-beta-act: 5`-
TTGTAACCAACTGGGACCCCGATATG-3`
(27 bp)
Reverse-beta-act: 5`-
CGCTCTTGCCGATAGTGATG-3` (20 bp)

نحوه آماده‌سازی بافت‌ها

۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۱ میلی‌لیتر بافر فسفات

تری‌گلیسیرید، $2/4\%$ و 1 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و NEFA، $3/1\%$ و $0/1$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.

بحث و نتیجه‌گیری

اثرات فعالیت ورزشی منظم بر شاخص‌های متابولیکی در بسیاری از پژوهش‌ها گزارش شده است. با وجود این، داده‌های اندکی در مورد تاثیر آن بر سیستم ایمنی و شاخص‌های التهابی در بیماران دیابتی وجود دارد. هدف پژوهش حاضر، بررسی تغییرات بیان ژن ویسفاتین بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی در پاسخ به یک جلسه فعالیت هوازی بود.

همانطور که انتظار میرفت القای دیابت موجب افزایش سطح گلوکز در پلاسما گردید. سطح گلوکز، بلافاصله پس از فعالیت ورزشی با کاهش نسبی همراه بود. فعالیت‌های ورزشی از راه سازوکارهای مختلفی می‌توانند موجب بهبود دریافت و مصرف گلوکز خون به هنگام و پس از فعالیت ورزشی شوند. برخی از این سازوکارها عبارتند از افزایش جریان خون عضلانی، افزایش اتصال انسولین به گیرنده آن، افزایش تغییر و تبدیل گیرنده انسولین و افزایش انتقال گلوکز به وسیله تحریک در جابجایی GLUT4 به سطح سلول عضلانی. مهمترین یافته این پژوهش، افزایش بیان ژن ویسفاتین پس از یک جلسه فعالیت هوازی در موش‌های صحرایی دیابتی است. افزایش معنی‌دار بیان ژن ویسفاتین در بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی، ۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی هوازی مشاهده شد، و تا ۲۴ ساعت پس از فعالیت نیز نسبت به سطح پایه افزایش داشت.

از آن جایی که نقش بیولوژیک ویسفاتین کمتر شناخته شده است، بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر که سطوح mRNA ویسفاتین در بافت چرب احشایی توسط تمرین افزایش داشت، احتمالاً می‌توان این گونه فرض نمود که ویسفاتین در بافت چرب احشایی نقش متابولیکی در دوره بازیافت پس از تمرین داشته باشد و

روش تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

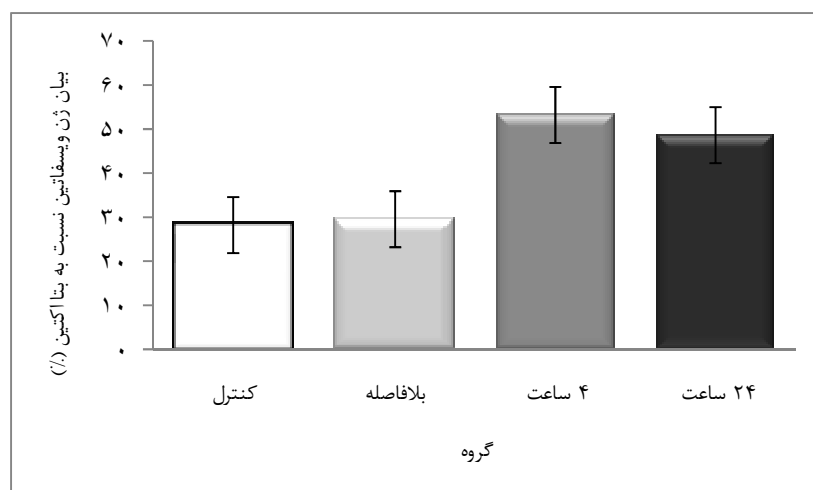
برای دسته بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی استفاده از نرم افزار (SPSS 19) و از برنامه اکسل نیز برای رسم نمودار استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است. پس از تایید توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، برای مقایسه بین میانگین گروه‌ها، از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و از آزمون تعقیبی LSD استفاده گردید. مقادیر $(P \leq 0/05)$ به عنوان حداقل سطح معنی‌داری تفاوت میانگین‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج و یافته‌ها

القای دیابت در موش‌های صحرایی موجب افزایش سطح پلاسمایی گلوکز گردید. همان‌طور که در جدول ۱ آمده در گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه کنترل، سطح پلاسمایی گلوکز پایین‌تر ولی غیر معنی‌دار بود. در گروه بلافاصله پس از فعالیت این تفاوت از نظر آماری به سطح معنی‌داری نزدیک بود $(P=0/062)$. اختلاف معنی‌داری در سطح پلاسمایی کلسترول و LDL در گروه‌های مختلف مشاهده نشد. با این وجود در گروه بلافاصله پس از فعالیت، سطح تری‌گلیسرید کاهش غیر معنی‌دار و سطح کلسترول HDL $(P=0/011)$ و NEFA $(P=0/002)$ افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. گلیکوژن کبد در گروه بلافاصله پس از فعالیت در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت $(P=0/034)$. بیان ژن ویسفاتین بلافاصله، پس از ۴ و ۲۴ ساعت از فعالیت، افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد $(P=0/04)$. مشاهده شد (جدول ۱). تصاویر ژل الکتروفورز

جدول ۱: تغییرات پارامترهای اندازه‌گیری شده گروه‌های تحقیق (انحراف استاندارد ± میانگین)

متغیر	گروه	کنترل	بلافاصله پس از تمرین	۴ ساعت پس از تمرین	۲۴ ساعت پس از تمرین
غلظت ویسفاتین بافت چرب (نانو گرم / گرم)	۱۰۷۷/۷۸ ± ۵۰/۸۵	۱۲۰/۱/۶۵ ± ۱۱۸/۶۰	۱۳۰/۸/۳۰ ± ۸۱/۲۴	۱۰۷۰/۴۶ ± ۱۶۷/۱۵	
ویسفاتین پلاسما (نانو گرم / میلی‌لیتر)	۳۷/۵۶ ± ۲۳/۷۴	۱۲/۶۰ ± ۴/۸۲	۱۵/۳۸ ± ۱۰/۸۹	۱۷/۱۸ ± ۱۴/۵۵	
گلوکز (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۴۱۲/۰ ± ۲۴/۵	۳۴۰/۸ ± ۳۷/۵	۳۶۰/۴ ± ۶۸/۴	۳۸۲/۰ ± ۷۶/۹	
HDL (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۲۹/۱ ± ۵/۶	۳۸/۲ ± ۶/۱	۲۸/۰ ± ۳/۲	۲۷/۳ ± ۴/۵	
LDL (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۷۸/۵ ± ۳/۵	۸۰/۴ ± ۲۳/۶	۸۲/۸ ± ۹/۳	۸۰/۳ ± ۱۶/۲	
TC (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۱۳۰/۸ ± ۹/۰	۱۳۵/۶ ± ۱۸/۹	۱۳۰/۴ ± ۱۵/۶	۱۲۸/۸ ± ۱۲/۷	
TG (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۱۱۵/۸ ± ۴۴/۹	۸۵/۲ ± ۱۱/۹	۹۷/۸ ± ۴۱/۶	۱۰۵/۸ ± ۴۰/۳	
اسید چرب استریفه نشده (میلی گرم بر دسی‌لیتر)	۴/۵۷ ± ۱/۲۵	۶/۶۴ ± ۰/۹۸	۴/۴۱ ± ۰/۵۸	۴/۹۶ ± ۰/۵۴	
گلیکوژن کبد (میلی گرم بر گرم)	۰/۳۰ ± ۰/۰۶۹	۰/۲۴ ± ۰/۰۳۳	۰/۲۷ ± ۰/۰۱۴	۰/۳۱ ± ۰/۰۲۵	



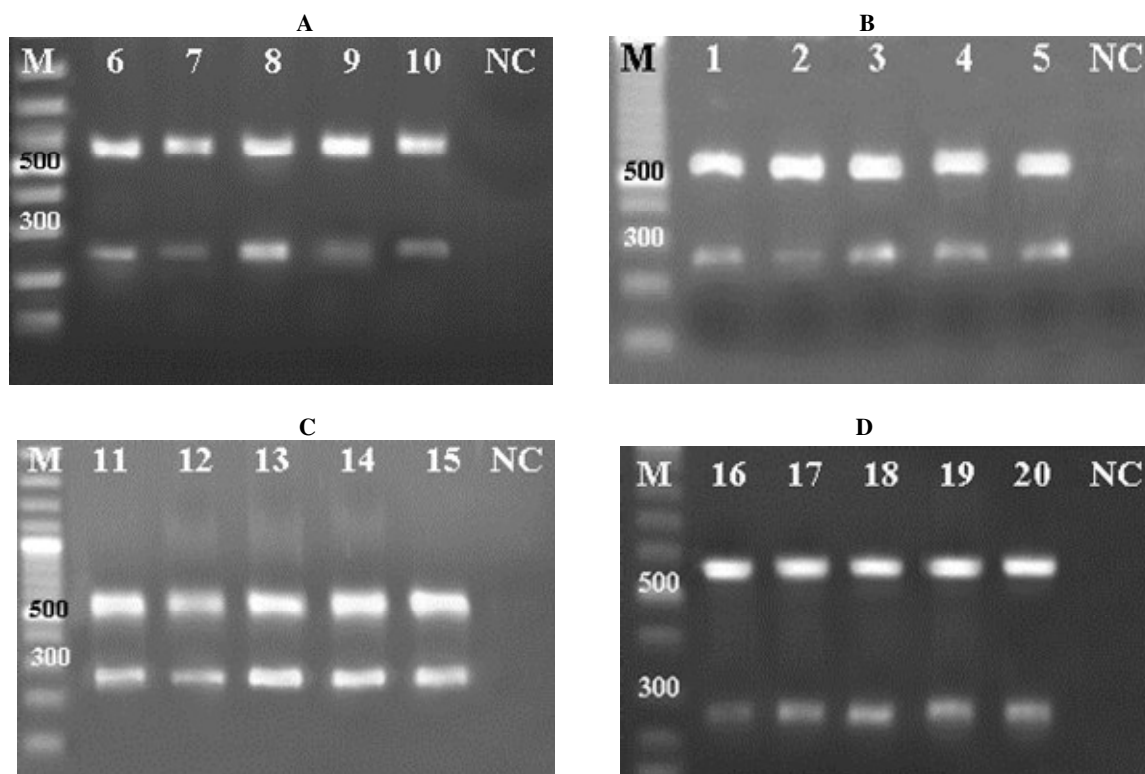
شکل ۱: تغییرات بیان ویسفاتین در گروه‌های مختلف، گروه کنترل: ۱؛ بلافاصله پس از تمرین: ۲؛ ۴ ساعت پس از تمرین: ۳ و ۲۴ ساعت پس از تمرین: ۴

شده است که این تغییرات احتمالاً بافت‌ها را برای جذب گلوکز تحریک می‌کند که این افزایش برای بازسازی گلیکوژن ضروری است (۲۹).

مطالعه‌ای که توسط ون و همکاران انجام شد، نشان داد که افزودن اسیدهای چرب آزاد اولئیک و پالمیتیک در محیط کشت سلول‌های 3T3L1 منجر به مهار عملکرد انسولین به منظور انتقال گلوکز به داخل سلول‌های بافت چربی (پری‌آدیپوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها)

افزایش معنی‌دار بیان آن در گروه‌های تمرین در مقایسه با گروه کنترل، احتمالاً می‌تواند نشان‌دهنده تاثیر شبه برای سوخت و ساز گلوکز باشد.

قنبری نیایکی و همکاران (۲۰۱۰) تاثیر تمرین دایره‌ای کیک‌بوکسورهای مرد جوان، بلافاصله پس از یک جلسه فعالیت کوتاه مدت بی‌هوای آزمون رست را بر سطوح ویسفاتین پلاسما بررسی کردند که با افزایش معنی‌دار ویسفاتین همراه بود. در این مطالعه نتیجه‌گیری



شکل ۲: بیان ژن ویسفاتین بافت چربی احشایی موش‌های صحرایی دیابتی، ستون M مارکر (Ladder)، NC کنترل منفی و گروه‌های A: کنترل، B: بلافاصله پس از تمرین، C: ۴ ساعت پس از تمرین، D: ۲۴ ساعت پس از تمرین

در پژوهش حاضر، تمایل به کاهش ویسفاتین پلاسما در گروه‌های تمرین نسبت به گروه کنترل، با گزارش فوق‌مخوانی داشته است. با این حال، تغییرات ناشی از تمرین در سطوح mRNA بافت چربی احشایی با تغییرات سطوح ویسفاتین پلاسما همسو نبود. چون تاکنون تحقیقی در خصوص تاثیر یک جلسه تمرین هوازی بر بیان ژن ویسفاتین در نمونه‌های انسانی و حیوانی صورت نگرفته است اطلاعات در این خصوص بسیار محدود خواهد بود. بنابراین احتمالاً، نقش ویسفاتین در ارتباط با تمرین هوازی حاد در این پژوهش، ناشی از تنظیم تاثیرات پاراکرین است نه تاثیرات اندوکراین (۲۰).

مطالعات اخیر نشان دادند که ویسفاتین در فرایندهای التهاب درگیر بوده و بخش مهم آترواسکلروز است. سطوح ویسفاتین پلاسما رابطه مثبتی با سطوح سرمی IL-6 و CRP دارد که نشان می‌دهد ویسفاتین گردش خون می‌تواند وضعیت التهاب را نشان دهد

می‌شود (۳۰). با توجه به اینکه در پژوهش حاضر دیابتی کردن با تزریق استرپتوزوتوسین انجام شد و این عمل منجر به تخریب سلول‌های بتای پانکراس می‌شود، نقش ویسفاتین در غیاب ترشح انسولین در این مطالعه به‌عنوان سوخت و ساز گلوکز و لپید تقویت می‌شود (۳۰).

در یکی از مطالعات جدید رابطه بین سطوح ویسفاتین پلاسما با تغییرات mRNA ویسفاتین در بافت چربی احشایی با تمرین هوازی حاد نشان داده شد (۱۲). مشخص نشده است که ویسفاتین، به داخل گردش خون عمومی ترشح می‌شود یا خیر، چون توالی اولیه آمینواسید ویسفاتین حاوی یک پپتید مجزا نیست (۳۲). گزارش‌های قبلی نشان دادند که ویسفاتین عمدتاً در هسته سلول و سیتوپلاسم قرار دارد که نقش اندوکراین ویسفاتین را زیر سؤال می‌برد. همچنین نشان داده شده است که سطوح پلاسمایی ویسفاتین با بیان ژن ویسفاتین در بافت چربی احشایی مرتبط است (۲۰).

(۳۳). علاوه بر این نشان داده شده است که ویسفاتین، نقش مهمی در مسیر بیوستتاز NAD ایفا می‌کند. مطالعات اخیر همچنین نشان داده‌اند ویسفاتین که غلظت پلاسمایی آن در چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن مانند دیابت نوع ۲ تغییر می‌کند، ممکن است در التهاب خفیف درگیر باشد (۳۴).

طبق داده‌های کازاپیس و همکاران (۲۰۰۵)، یک جلسه تمرین، افزایش رهایی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی وابسته به لوکوسیت‌ها و افزایش غلظت پلاسمایی پروتئین واکنشی C را تحریک می‌کند. این پاسخ پیش‌التهابی به تمرین حاد با افزایش ناگهانی استرس اکسایشی و پس از آن با سازوکارهای سازگاری‌های در مقابل التهاب همراه هستند (۳۵). علاوه بر این، مطالعات طولی نشان داده‌اند که تمرین منظم منجر به کاهش سطوح پروتئین واکنشی C می‌شود، که نشان‌دهنده عمل التهابی است که در شرایطی مانند دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولین مشاهده می‌شود (۳۶). طالبی و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای با پروتکل تمرینی مشابه با پژوهش حاضر، تاثیر یک جلسه تمرین هوازی را بر بیان ژن لیپوکالین-۲ بررسی کرده‌اند که در این پژوهش بیان بافتی و غلظت پلاسمایی لیپوکالین-۲ کاهش معنی‌داری را نشان داد (۳۷). سطوح لیپوکالین-۲ در پاسخ به تحریکات التهابی افزایش می‌یابد (۳۸) و بین سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ و شاخص التهابی CRP همبستگی قوی و مثبت وجود دارد (۳۹). در این راستا استائلز و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که سطوح لیپوکالین-۲ و CRP در افراد چاق افزایش می‌یابد و تغییرات نسبی در غلظت لیپوکالین-۲ کاملاً با تغییرات غلظت CRP همبستگی دارد (۴۰).

با توجه به شواهد فوق‌الذکر، و با توجه به اینکه زمان دیابتی کردن موش‌ها بیش از یک هفته طول نکشد، احتمالاً این فاصله زمانی دیابت و شدت تمرین نتوانست منجر به ایجاد شرایط التهابی کافی جهت افزایش غلظت

پلاسمایی ویسفاتین شود.

از یافته‌های دیگر این تحقیق، کاهش گلوکز در گروه‌های تمرینی نسبت به گروه کنترل بود، هر چند این تفاوت‌ها به لحاظ آماری معنی‌دار نبودند. فوکوهازا و همکاران در ابتدا از طریق توانایی‌های ویسفاتین (فعال کردن گیرنده انسولین، افزایش مصرف گلوکز) آن را با سوخت و ساز گلوکز و چاقی ارتباط دادند (۱۲).

با توجه به نتایج متناقض موجود، سازوکار دقیق تاثیر تمرین بر ویسفاتین به خوبی شناخته‌شده نیست. از طرفی، این احتمال وجود دارد که کاهش ویسفاتین پلاسمایی و یا افزایش آن صرف‌نظر از بیان بافتی‌اش از چند عامل متأثر شود که کاهش و یا افزایش قند خون، انسولین، کاهش و افزایش وزن، شاخص توده بدنی، محدودیت کالری و غذای غنی از چربی از عوامل مورد توجه باشند. در این رابطه قنبری نیکی و همکاران (۲۰۱۰) افزایش سطح ویسفاتین پلاسمایی را بلافاصله پس از فعالیت اظهار داشتند که افزایش ویسفاتین با ازدیاد انسولین، گلوکز و لاکتات همراه بوده است (۲۹). بالعکس در پژوهش‌هایی که کاهش ویسفاتین را گزارش نمودند به کاهش سطح گلوکز پلاسمایی و انسولین، کاهش وزن و شاخص توده بدنی اشاره داشتند (۴۵-۳۴، ۱۸). نشان داده شده است که بیان ژن ویسفاتین، گلوکز پلاسمای و غلظت‌های لیپید را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۴۲). مطالعات بیشتری لازم است تا سازوکارهای مولکولی ویسفاتین بر روی سوخت و ساز گلوکز و لیپید پلاسمای را روشن سازد.

از دیگر یافته‌های این پژوهش، افزایش معنی‌دار HDL و NEFA بلافاصله پس از فعالیت ورزشی در مقایسه با گروه کنترل بوده است. اخیراً رابطه بین ویسفاتین سرمی با HDL در آزمودنی‌های هندی گزارش شده است، اما چنین رابطه‌ای را در آزمودنی‌های قفقازی نیافتند (۴۶). رابطه بین ویسفاتین و نیمرخ لیپیدی را می‌توان از نمای عملکرد سیتوزولی ویسفاتین به‌عنوان

فسفوریبوزیل ترنسفرآز (NAMPT)، شرح داد. مشاهدات نشان داده‌اند که حفظ تری‌گلیسیرید پایین و HDL بالای پلاسما می‌تواند با سوخت و ساز NAD در ارتباط باشد. همچنین نشان داده شده است که رابطه سطوح ویسفاتین با نیمرخ لیپیدی اشاره می‌کند که ویسفاتین می‌تواند به‌عنوان رابطی بین این دو فرایند باشد. رابطه مثبت ویسفاتین با HDL و رابطه منفی ویسفاتین با تری‌گلیسیرید نشان می‌دهد که ویسفاتین گردش خون، شاخص مفیدی از سوخت و ساز لیپید است که احتمالاً با سوخت و ساز NAD مرتبط است (۴۷). مطالعات بیشتر در این خصوص می‌تواند به درک نقش فیزیولوژیکی ویسفاتین گردش خون کمک کند.

در پژوهش حاضر بررسی سطوح ویسفاتین بافت چرب احشایی نشان داد که سطوح ویسفاتین در گروه کنترل نسبت به گروه‌های بلافاصله و ۴ ساعت پس از تمرین تفاوت معنی‌داری داشت. با توجه به اثر فعالیت بر ویسفاتین بافت چرب، در تنها پژوهش موجود که اثر فعالیت سه ساعت تمرین بر روی دوچرخه کارسنج با شدت ۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه در ۱۵ مرد جوان سالم را بررسی کرده، اعلام شد که انجام فعالیت ورزشی باعث افزایش بیان mRNA ویسفاتین بافت چربی زیرجلدی شکم می‌شود (۲۰).

بررسی‌ها همچنین نشان می‌دهد که سطوح پلاسمایی و بافتی ویسفاتین می‌تواند تحت تاثیر عواملی چون چاقی، افزایش وزن (۲۷، ۴۸، ۴۹)، محدودسازی کالری (۱۸، ۵۰)، دیابت (۵۱، ۴۳)، سطح TNF- α پلاسما (۵۲)، گلوکز و انسولین (۵۳)، کاهش وزن (۵۴)، سطح چربی خون و سیری مجدد (۵۵-۵۷) و غذای غنی از چربی (۵۸) قرار گیرد. در تحقیق حاضر تمایل به افزایش ویسفاتین بافت چرب احشایی در گروه‌های تمرین با گزارشات فوق همخوانی داشته و نشان می‌دهد که سطوح استراحتی ویسفاتین بافتی می‌تواند با انجام

فعالیت هوازی تحت تاثیر قرار گیرد.

با این وجود، پرسش‌های زیادی مطرح می‌شود که راجع به اثرات شبه‌انسولینی و پیش‌التهابی آن باید بررسی شود. بنابراین مشخص نیست که ویسفاتین چگونه با گیرنده انسولین پیوند داده و آنها را فعال می‌کند. علاوه بر این، نتایج کافی وجود ندارد که نشان دهد کدام‌یک از مسیرهای پیام‌رسانی در عملکرد پیش‌التهابی و تنظیم ایمنی این آدیپوکاین درگیرند. مشخص نیست که ویسفاتین از طریق چه سازوکاری به داخل گردش خون منتقل می‌شود. هورمون‌های پپتیدی مانند انسولین، در ساختار اولیه خود جهت ترشح به داخل جریان خون از طریق فرایندهای واسطه شبکه اندوپلاسمی، حاوی توالی سیگنال هستند. به طرز جالبی، ویسفاتین دارای چنین توالی نیست (۳۲). به‌طور خلاصه، در این تحقیق یک جلسه فعالیت ورزشی حاد ورزشی روی نوارگردان باعث بهبود سطوح mRNA ویسفاتین در بافت چرب احشایی گردید. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ویسفاتین در بافت چرب احشایی ممکن است نقش متابولیک در دوره بازیافت پس از تمرین داشته باشد و همچنین در فرایندهای التهابی ناشی از تمرین درگیر باشد. افزایش بیان mRNA بافت چرب احشایی با افزایش سطوح ویسفاتین پلاسما همراه نبود، که نشان می‌دهد ویسفاتین بافت چرب احشایی احتمالاً می‌تواند به صورت پاراکرین عمل کند تا اندوکراین و با توجه به نتایج متناقض موجود، این موضوع نیازمند تحقیق و بررسی بیشتر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری سرکار خانم دکتر رهبری زاده و از تمامی کسانی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
2. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(4):473-81.
3. Van Tilburg MA, McCaskill CC, Lane JD, Edwards CL, Bethel A, Feinglos MN, et al. Depressed mood is a factor in glycemic control in type 1 diabetes. *Psychosom Med*. 2001;63(4):551-5.
4. Sam S, Haffner S, Davidson MH, D'Agostino RB, Sr, Feinstein S, Kondos G, et al. Relationship of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue with lipoprotein particle number and size in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(8):2022-7.
5. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000 21:697-738.
6. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):51-9.
7. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):2-11.
8. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
9. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005;5:333-9.
10. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Rahmani M, Shafaei AR. Relationship between leptin concentration and insulin resistance. *Horm Metab Res*. 2007;39(12):903-7.
11. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S192-203.
12. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426-30.
13. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):295-9.
14. Berndt J, Klötting 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):2911-6.
15. Garcia-Fuentes E, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Garcia-Serrano S. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15 2391-5.
16. Kiens B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2006;86: 205-43.
17. Hackney A. Exercise as a stressor to the human neuroendocrine system. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:788-79.
18. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):437-42.
19. Haus JM, Solomon TP, Marchetti CM, O'Leary VB, Brooks LM, Gonzalez F, et al. Decreased visfatin after exercise training correlates with improved glucose tolerance. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(6):1255-60.
20. Frydelund-Larsen L, Akerstrom T, Nielsen S, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(1):E24-31.
21. Brema I, Hatunic M, Finucane F, Burns N, Nolan JJ, Haider D, et al. Plasma visfatin is reduced after aerobic exercise in early onset type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(7):600-2.
22. Mohebbi H, Moghadasi M, Rahmani-Nia F, Hassan-Nia S. 12 weeks of intense aerobic activity a week not training plasma adiponectin concentrations, insulin resistance and volume of central and peripheral fat in obese middle-aged men. *Olympics 2010* 91:280-34.
23. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2003;3(4):293-8.
24. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit*. 2006;12(6):RA112-9.
25. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007;6(5):363-75.
26. Guang S, Jessica B, Sammy K, Sudesh V, Vicki G, David P, et al. Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men. *American Society for Nutrition*. 2007(85):399-404.

27. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*. 2011;54(5):1200-11.
28. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2004;279(49):50754-63.
29. Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Soltani R, Kirwan JP. Plasma visfatin is increased after high-intensity exercise. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(1):3-8. Epub 2010/07/08.
30. Wen Y, Wang HW, Wu J, Lu HL, Hu XF, Cianflone K. Effects of fatty acid regulation on visfatin gene expression in adipocytes. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119:1701-8.
31. Foroughi M, Hosseinzadeh M, Zahediasl S, Hoseinpanah F, Momenan A, Eshraghiyan M et al. Serum Visfatin Concentration in Patients with Metabolic Syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2010; 11 (2):151-157. [in presian]
32. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994;14(2):1431-7.
33. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748-58.
34. Yan JJ, Tang NP, Tang JJ, Jia EZ, Wang MW, Wang QM, et al. Genetic variant in visfatin gene promoter is associated with decreased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Chim Acta*. 2010;411(1-2):26-30.
35. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1563-9.
36. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:12.
37. Talebi-garakani E, Hoseini-Andargoli M, Fathi R, Safarzade A. Changes of Adipose Tissue Lipocalin-2 gene Expression in Response to One Session Exercise in the Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012; 14 (2):178-184. [in presian]
38. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem*. 2007;53(1):34-41.
39. van Dam RM, Hu FB. Lipocalins and insulin resistance: etiological role of retinol-binding protein 4 and lipocalin-2?. *Clin Chem*. 2007;53(1):5-7.
40. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes*. 2005;54:2460-70.
41. Davutoglu M, Ozkaya M, Guler E, Garipardic M, Gursoy H, Karabiber H, et al. Plasma visfatin concentrations in childhood obesity: relationships with insulin resistance and anthropometric indices. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(1-2):22-7.
42. Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med*. 2006;23(9):967-73.
43. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition*. 2008;24(6):517-21.
44. Jurimae J, Ramson R, Maestu J, Purge P, Jurimae T, Arciero PJ, et al. Plasma visfatin and ghrelin response to prolonged sculling in competitive male rowers. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):137-43.
45. Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, Tseng LN, et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(5):1033-8.
46. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(5):667-72.
47. Wang P, van Greevenbroek MM, Bouwman FG, Brouwers MC, van der Kallen CJ, Smit E, et al. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch*. 2007;454(6):971-6.
48. de Luis DA, Aller R, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Izaola O, Perez Castrillon JL, et al. Serum visfatin concentrations are related to dietary intake in obese patients. *Ann Nutr Metab*. 2010;57(3-4):265-70.
49. Maestu J, Jurimae J, Jurimae T. Visfatin and adiponectin levels in children: relationships with physical activity and metabolic parameters. *Med Sport Sci*. 2010;55:56-68.
50. De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ, et al. Lack of effect of a moderate hypocaloric diet on visfatin levels in morbid obese patients: relationship with insulin resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(12):1031-6.

51. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5):605-9.
52. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):24-9.
53. Li L, Yang G, Shi S, Yang M, Liu H, Boden G. The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in vivo. *Cytokine*. 2009;45(1):12-9.
54. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*. 2006;49(8):1909-14.
55. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Wu MT, et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism*. 2007;56(9):1216-20.
56. Ciardi C, Tatarczyk T, Tschoner A, Kranebitter M, Niederwanger A, Ebenbichler CF, et al. Effect of postprandial lipemia on plasma concentrations of A-FABP, RBP-4 and visfatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(9):662-8.
57. 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 healthy young men. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):399-404.
58. Xie W, Zhang Y, Wang N, Zhou H, Du L, Ma X, et al. Novel effects of macrostemonoside A, a compound from *Allium macrostemon* Bung, on hyperglycemia, hyperlipidemia, and visceral obesity in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. *Eur J Pharmacol*. 2008;599(1-3):159-65.

Changes of adipose tissue visfatin gene expression in response to one session exercise in the streptozotocin-induced diabetic rats

Fathi R^{1*}, Minasiyan V², Alinejad M¹

1. University of Mazandaran

2. University of Esfahan

Received: 27/06/2012

Revised: 11/09/2012

Accepted: 05/01/2013

*Correspondence:

Rozita Fathi, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Mazandaran
E-mail: roz_fathi@yahoo.com

Abstract

Background: Diabetes is a metabolic disorder that caused followed the decline in insulin secretion or insulin resistance. Visfatin is a recently discovered protein that is expressed and secreted in visceral fat tissue that will improve insulin sensitivity.

Purpose: The purpose of this study was to explore of one session of aerobic exercise on visceral adipose tissue visfatin gene expression in rats with diabetes type 2.

Materials and Method: diabetes in this experimental study was induced by streptozotocin (50 mg/kg) injection in single dose in mice. 20 male wistar rats with average weight of 165 ± 5 g were randomly divided into a control group and three exercise groups. The training groups run a session with a speed of 20 meters per minute for 45 minutes on the treadmill. Rats were anesthetized in separated group, immediately, 4h after exercise and 24h after exercise and sampling were done. Finally, to determine the relative levels of gene expression, semi-quantitative RT-PCR was performed.

Results: The results showed significantly increased expression of visfatin in 4 h and 24 h after exercise compared with the control group ($P < 0.05$).

Discussion and Conclusion: In summary, exercise can improve the visceral fat tissue levels of visfatin mRNA expression. Increasing the visceral fat tissue visfatin mRNA suggested that visfatin in visceral fat tissue could possibly act as Paracrine and also may be play important rol in glucose and lipid metabolism.

Key words: Aerobic Exercise, Visfatin, Diabetic Rats, Gene Expression