مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و یکم / خرداد و تیر ۱۳۹۵ /۵۲- ۴۳

اثر سلکوکسیب بر سطح سرمی ویسفاتین در دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین در موش های صحرائی نر: نقش مسیر نیتررژیک

سمانه سادات علوی[۱]، غلامعلی حمیدی[۲]، حمیدرضا بنفشه[۲]، مریم حسینی[۱]، سید مهدی تخت فیروزه[۳]، نسترن افسرده[۱]، اژدر حیدری[۴]

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، کاشان، ایران.

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران

۴. استادیار ، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، کاشان، ایران (مولف مسوول)، تلفن ثابت:۵۵۵۴۰۰۲۱- ۰۳۱، heydariazh@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: ویسفاتین یا نیکوتین فسفوریبوزیل ترانسفراز یک سایتوکاین پیش‌التهابی است که تحت تاثیر گلوکز خون و انسولین قرار می‌گیرد.در دیابت سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند پروستاگلندین E2 و نیتریک‌اکساید سطح ویسفاتین را افزایش می‌دهند و ویسفاتین نیز بیان آنها را تحریک می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر آنزیم سیکواکسیژناز و سیستم نیتررژیک بر سطح ویسفاتین در دیابت بود.

روش بررسی: دیابت در ۷۰ موش بزرگ آزمایشگاهی بوسیله استرپتوزوسین (STZ) القاء شده و نمونه‌ها بوسیله سلکوکسیب، ال‌آرژنین و L-NAME هر یک به تنهایی و سلکوکسیب به همراه ال‌آرژنین و یا به همراه L-NAME تحت درمان قرار گرفتند. برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن تست توکی (نرم افزارspss) استفاده گردید.

یافته ها: در همه گروه‌های درمانی کاهش معنادار درسطح قند خون و تری‌گلیسرید مشاهده شد (P<۰/۰۵). در گروه دریافت‌کننده L-NAME سطح انسولین بصورت معنادار (P<۰/۰۰۱) کاهش یافت در حالی‌که در گروه‌های دریافت‌کننده سلکوکسیب به تنهایی (P<۰/۰۵) یا همزمان با ال‌آرژنین و L-NAME افزایش معنادار سطح انسولین مشاهده شد (P<۰/۰۱). سطح سرمی ویسفاتین در حیوانات دیابتی در مقایسه با گروه کنترل غیردیابتی بصورت معنادار افزایش یافت (P<۰/۰۵). درمان با ال‌آرژنین تاثیر معناداری بر افزایش سطح ویسفاتین داشت (P<۰/۰۵). سلکوکسیب باعث کاهش سطح ویسفاتین شد (P<۰/۰۱). بعلاوه درمان با سلکوکسیب به همراه L-NAME و یا به همراه ال‌آرژنین تاثیر بیشتری در کاهش ویسفاتین داشت (P<۰/۰۱).

نتیجه‌گیری: سطح سرمی ویسفاتین در دیابت افزایش می‌یابد. مهار سیکلواکسیژناز۲ سبب کاهش سطح ویسفاتین شده که بخشی از این تاثیرات در ارتباط با سیستم نیتررژیک می‌باشد. به نظر می‌رسد که سطح گلوکز و انسولین خون تاثیر مستقیمی بر سطح ویسفاتین نداشته و نقش اصلی بر عهده سایتوکاین‌های پیش‌التهابی باشد.

کلیدواژه ها: نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز، سلکوکسیب، نیتریک‌اکساید، دیابت ملیتوس، استرپتوزوتوسین

وصول مقاله:۹۴/۷/۱۱ اصلاحیه نهایی:۹۴/۱۲/۱۰ پذیرش:۹۴/۱۲/۱۲

مقدمه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

شیوع دیابت در سطح جهان رو به افزایش است (۱) و تخمین زده شده که تا سال ۲۰۳۰ حدود ۴۳۹ میلیون یعنی ۷/۷٪ جمعیت دچار این بیماری باشند که یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان خواهد بود (۳و۲). براساس تعریف WHO و ADA دیابت به دسته‌ای از بیماری‌های متابولیک با فنوتیپ افزایش قند خون ۱۲۶میلی گرم در دسی لیتر (۶,۹۹میلی مول در لیتر و بالاتر) اطلاق می‌شود (۴). بافت چربی اصلی بدن به چربی زیرپوستی و چربی احشائی تقسیم می‌شود که توده چربی احشائی می‌تواند درایجاد بیماری‌های متابولیک نظیردیابت نقش بیشتری داشته باشد (۵). بافت چربی در بیان و ترشح انواع متنوعی از فراورده‌ها تحت عنوان آدیپوکین نقش دارد (۶) که دارای فعالیت‌های موضعی و یا سیستمیک بسیاری می‌باشند (۷). ویسفاتین یکی از آدیپوکین‌هاست که اخیراً مورد مطالعه قرار گرفته و بطوراساسی از محصولات بافت چربی احشایی بحساب می‌آید (۸). در میان نقش‌های متعدد ویسفاتین، نقش تقلید کننده عمل انسولین آن، در کاهش سطح گلوکز سرم و افزایش حساسیت به انسولین اهمیت بیشتری دارد (۹). سیکلواکسیژناز (COX) آنزیم کاتالیز کننده مسیر تولید پروستاگلندین‌ها از اسید آراشیدونیک و دارای دو ایزوآنزیم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ می‌باشد (۱۰). سیکلواکسیژناز ۱ بطور پایه و نوع ۲ در بسیاری از شرایط التهابی بیان می‌شود (۱۱). گزارش شده که افزایش بیان سیکلواکسیژناز ۲ و به دنبال آن افزایش تولید پروستاگلندین E2 باعث تخریب سلول‌های بتا و دیابت می‌شود (۱۲). نیتریک اکسید (NO) توسط آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS) تولید می‌شود که تبدیل ال - آرژنین به NO و ال - سیترولین را کاتالیز می‌کند و تا کنون سه ایزوفرم nNOS (نرونی)، eNOS (اندوتلیالی) و iNOS (القاء پذیر) شناخته شده است (۱۳). بافت چربی از منابع تولید NO و COX بوده و سایتوکاین التهابی اینترلوکین-۱ سبب القا بیان iNOS و COX-2 در سلول‌های بتا می‌شود (۱۴). اگر چه نشان داده شده که NO جهت ورود و جذب گلوکز به سلول‌ها در طی فعالیت مورد نیاز است (۱۵) اما این احتمال وجود دارد که وجود حلقه فیدبک مثبت بین مسیرهای تولید NO و پروستاگلاندین‌ها (PGs) سبب تشدید تخریب سلول‌های بتا و سائر علائم دیابت شود. لذا مهار تولید PGs یا NO از این حلقه فیدبک مثبت می‌تواند اثر حفاظتی بر روند دیابت داشته باشد (۱۶). سایتوکین‌های پیش‌التهابی در دیابت سطح ویسفاتین را افزایش می‌دهند (۱۷) و خود ویسفاتین نیز بیان آنها را تحریک می‌کند (۱۸) که می‌تواند از طریق تحریک آنزیم‌های انتهایی تولید PGE2 باشد (۱۹). لذا هدف از این مطالعه بررسی اثر مهارکننده‌های NOS و COX-2 بر سطح ویسفاتین و برخی شاخص‌های دیابت از جمله سطح کلسترول با دانسیته بالا (HDL) و کلسترول با دانسیته پایین (LDL) و تری‌گلیسرید (TG)، در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزتوسین بوده است.

روش بررسی

در یک مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، ۷۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۱۸۰ گرم از حیوان‌خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه کاشان تهیه شده و در قفس‌های مختلف و دمای مناسب حیوان‌خانه و شرایط تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته و دسترسی آسان به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات بصورت تصادفی به هفت گروه تقسیم شدند (n=۱۰) که شامل یک گروه کنترل غیر دیابتی، یک گروه کنترل دیابتی و پنج گروه درمانی بود. سه گروه از رت های دیابتی به ترتیب داروهای سلکوکسیب (۵ میلی گرم به ازاء هر گیلوگرم وزن حیوان)، ال‌آرژنین (۵۰ میلی گرم به ازاء هر گیلوگرم) و L-NAME (۵۰ میلی گرم به ازاء هر گیلوگرم) را به مدت ۱۴ روز دریافت می کردند. در دو گروه آزمایشی دیگر ابتدا سلکوکسیب (۵ میلی گرم به ازاء هر گیلوگرم) را ۶۰ دقیقه قبل از داروی ال-آرژنین (۵۰ میلی گرم به ازاء هر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

گیلوگرم) و یا L-NAME (۵۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم) دریافت می‌کردند. در همه گروه‌ها روز تزریق استرپتوزوسین روز صفر در نظر گرفته شده و تعداد روزهای آزمایش از روز پس از آن محاسبه می‌گردید. داروی سلکوکسیب در حلال کربوکسی متیل سلولز ۰/۵٪ حل شده و گاواژ می‌شد. ال-آرژنین و L-NAME در نرمال سالین حل شده و بصورت داخل صفاقی تزریق می‌شد.

روش القاء دیابت: استرپتوزوسین در بافر سیترات تازه ۰/۱ مولار با اسیدیته ۴/۵ رقیق شده و با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازاء هر گیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد. سنجش سطح گلوکز غیر ناشتا بین ساعات ۹ تا ۱۰ صبح بوده، و جهت تشخیص نمونه‌های دیابتی با دستگاه گلوکومتر ساخت شرکت accu-check و با نمونه‌گیری از خون ورید دم حیوان (قرار دادن حیوان در مقیدکننده، پیدا کردن ورید دمی و ایجاد شکاف با استفاده از اسکالپر، گرفتن قطره خونی و سنجش با نوارهای گلوکومتر) ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ صورت می‌گرفت. موش‌های صحرائی که غلظت پلاسمایی گلوکز آن‌ها بالاتر از ۲۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، به‌عنوان نمونه‌های دیابتی به‌حساب می‌آمدند.

خون‌گیری نهایی از حیوانات در روز بعد از آخرین دریافت دارو پس از قطع کردن سر حیوان انجام می‌گرفت. نمونه‌های خونی به مدت ۱۵ دقیقه در دمای $4^{o}C$ گذاشته می‌شدند تا لخته شکل بگیرد؛ و بعد از آن سرم نمونه‌های خونی با استفاده از سانتریفیوژ (با دور ۳۵۰۰ و به مدت ۱۵ دقیقه) جداسازی شده و تا زمان انتقال به آزمایشگاه برای اندازه‌گیری سطح گلوکز خون، HDL، LDL و تری‌گلیسرید در دمای $-80^{o}C$ نگهداری می‌شد. کیت های سنجش تری‌گلیسرید، HDL و LDL ساخت شرکت پارس آزمون ایران تهیه شد. غلظت انسولین به روش الایزا با استفاده از کیت آزمایشگاهی ساخت شرکت Mercodia سوئد و نیز ویسفاتین به روش الایزا توسط کیت ساخت شرکت Sigma امریکا اندازه‌گیری شد.

این کیت‌ها جهت سنجش در محیط in vitro بوده و عملکرد آن‌ها بر پایه رقابت آنزیمی می‌باشد. بر این اساس ابتدا با توجه به راهنمای کیت، محلول‌های استاندارد، محلول‌های شستشو، نمونه‌ی کنترل مثبت، آنتی‌بادی ویسفاتین، پپتید ویسفاتین بیوتنیله و SA-HRP و بعلاوه نمونه‌های سرم با رقت مورد نظر آماده‌سازی شد. سپس پرکردن چاهک‌ها بر طبق دستور العمل به ترتیب انجام گرفته و در نهایت میزان OD جذب هر کدام از چاهک‌ها در دستگاه الایزا ثبت گردید. شدت سیگنال‌های رنگی بطور مستقیم به میزان کمپلکس SA-HRP- پپتیدهای بیوتنیله و به‌صورت معکوس با مقدار پپتید ویسفاتین در محلول‌های استاندارد و نمونه‌های سرم مربوط می‌شد.

نتایج بصورت میانگین ±انحراف معیار بیان شده و برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن تست توکی استفاده گردید. سطح $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج نشان داد سطح گلوکز، TG و کلسترول تام گروه دیابتی در مقایسه با گروه غیر دیابتی به طور معنادار افزایش و سطح انسولین کاهش یافته است(جدول۱). سطح سرمی ویسفاتین در گروه دیابتی در مقایسه با گروه غیر دیابتی بطور معناداری افزایش یافت (شکل ۱).

نتایج حاصل از درمان با سلکوکسیب، ال‌آرژنین و L-NAME به تنهایی و یا درمان با سلکوکسیب همراه با ال‌آرژنین یا L-NAME در جدول شماره ۲ آورده شده است. این نتایج نشان می‌دهد که در همه گروه های درمانی سطح سرمی گلوکز و TG بطور معنادار کاهش یافته است. درمان با L-NAME به تنهایی سبب کاهش بیشتر سطح انسولین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد در حالی‌که سلکوکسیب به تنهایی و یا به همراه ال‌آرژنین و L-NAME سبب افزایش معنادار انسولین شده است. سطح سرمی HDL

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

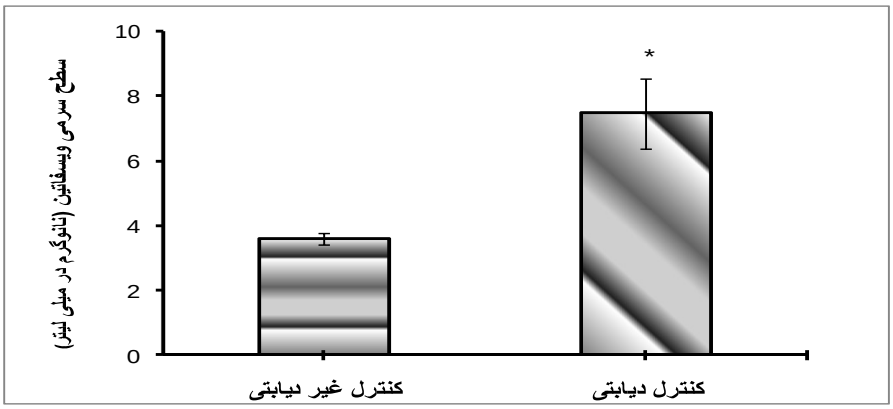
تنها در گروه دریافت کننده ال‌آرژنین افزایش یافت و در سطح سرمی سایر پروفایل‌های لیپیدی تغییر معناداری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی دیده نشد.

همان‌طور که در شکل شماره ۲ دیده می‌شود ال‌آرژنین سبب افزایش معنادار سطح ویسفاتین شد، در حالی که استفاده ازسلکوکسیب به تنهایی یا همزمان با ال‌آرژنین و L-NAME سبب کاهش معنادار آن شده است.

جدول۱ – مقایسه سطح سرمی گلوکز، انسولین، تری گلیسرید، HDL و LDL بین گروه‌های کنترل غیردیابتی، کنترل دیابتی و گروه‌های دریافت‌کننده دارو، در روز ۱۴، (تعداد:۷)، داده ها براساس میانگین± انحراف استاندارد بیان شده است.

	گلوکز(میلی گرم/دسی لیتر)	انسولین(میکرو گرم/لیتر)	تری گلیسرید(میلی گرم/دسی لیتر)	LDL(میلی گرم/دسی لیتر)	HDL(میلی گرم/دسی لیتر)
کنترل غیر دیابتی	۱۷۰±۷/۱۹	۱/۲۹±۰/۲	۱۰۳±۱۳/۲	۲۷/۱۹±۲/۷۲	۶۱/۴±۷/۰۲
کنترل دیابتی	۵۸۱/۵±۸/۴۱$^{###}$	۰/۴۶±۰/۰۴$^{##}$	۲۲۸ ±۲۵/۱$^{###}$	۳۴/۰۹±۸/۴۵	۵۴/۹۹±۶/۹۹
سلکوسیب	۵۰۷/۵۷±۲۰/۳۶*	۰/۶۵±۰/۰۸*	۱۳۱/۲±۱۲/۴***	۳۴/۶±۹/۹۱	۷۳/۳۳±۵/۰۶
ال آرژنین	۴۳۹/۵۷±۳۱/۳۳**	۰/۲۹±۰/۰۷	۱۳۰/۷±۱۳/۲***	۲۲/۲۶±۴/۸۳	۱۱۹/۰۶±۸/۹***
L-NAME	۴۱۰±۱۰/۱۷***	۰/۱۹±۰/۰۱***	۱۷۴/۵±۱۴/۷**	۴۲/۷۹±۹/۵۷	۶۲/۹۲±۵/۷۹
سلکوکسیب+ ال -آرژنین	۲۳۷/۱۴±۵۰/۸۱***	۱/۵۸±۰/۲۶**	۷۸/۵±۵/۱***	۲۹/۰۶±۱/۸۳	۵۶/۸۸±۲/۳۸
سلکوکسیب+L-NAME	۳۰۵/۶±۴۱/۹۵***	۱/۹۹±۰/۱۷**	۹۷/۸±۸/۲***	۳۳/۲۷±۴/۷۷	۵۶/۸۶±۲/۷۲

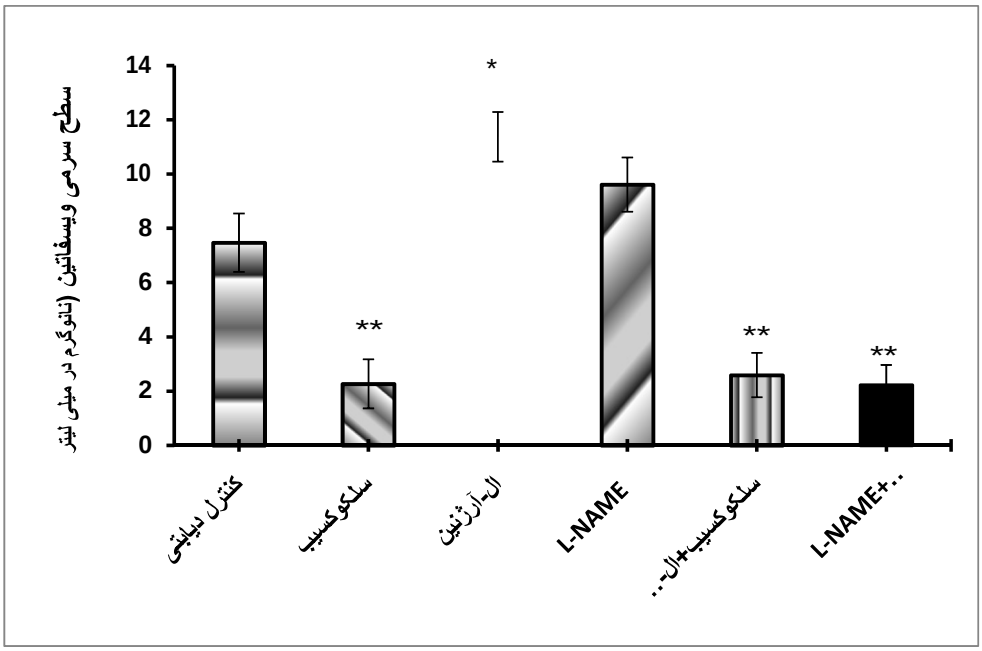
(P<۰/۰۵##، P<۰/۰۰۱ ### مقایسه با گروه کنترل غیر دیابتی) (P<۰/۰۵ *، P<۰/۰۱**، P<۰/۰۰۱ *** مقایسه با گروه کنترل دیابتی)



نمودار -۱ مقایسه سطح سرمی ویسفاتین در گروه های کنترل دیابتی و غیر دیابتی، در روز ۱۴ ، (تعداد: ۷) ، مقادیر بصورت میانگین ±انحراف استاندارد بیان شده است. (P<۰/۰۵ *)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]



نمودار ۲- مقایسه سطح سرمی ویسفاتین در گروه های کنترل دیابتی و گروه های درمانی دریافت کننده داروهای سلکوکسیب به تنهایی و در ترکیب با ال-آرژنین و یا L-NAME ، در روز ۱۴، (تعداد: ۷) ، مقادیر بصورت میانگین ±انحراف استاندارد بیان شده است. (P<۰/۰۵ *، P<۰/۰۱ **)

بحث

در این مطالعه STZ باعث افزایش قند خون و کاهش انسولین شده و سلکوکسیب اثر اختصاصی ضعیفی بر روی گلوکز و سطح انسولین داشت. نتایج گزارشات منتشر شده در رابطه با اثر مهار اختصاصی COX-2 بر فعالیت سلول های پانکراس در یک راستا نمی باشد (۲۰و ۱۶). در جزائر لانگرهانس انسان ایزوآنزیم COX-2 تنها فرم از این آنزیم است که در یک شرایط پایه بیان می‌شود و بیان آن در دیابت افزایش می‌یابد (۲۱). هایپرگلایسمی باعث تحریک ترشح IL1 از سلول‌های β و در نتیجه سبب افزایش بیان COX-2 می‌شود که با افزایش تولید PGE2 باعث مهار ترشح انسولین در پاسخ به افزایش قندخون می‌شود (۲۲). مطالعه‌ی Corbett و همکاران و نیز مطالعه‌ی Robertson نشان داد که PGE باعث افزایش سطح IL6 ، فسفولیپاز A2 در ادامه بیان iNOS و TNF و حتی افزایش COX-2 می‌شود که همگی باعث افزایش و تقویت اثرالتهاب‌زایی PGE بر روی سلول‌های β می‌شود (۲۱و ۱۴). به نظر می‌رسد که علت این‌که مهار COX-2 باعث کاهش سطح گلوکز و افزایش سطح انسولین در مطالعه ماشد همین نکته باشد. در مطالعه ما همزمانی بکارگیری سلکوکسیب با ال‌آرژنین و یا LNAME باعث تقویت اثر سلکوکسیب می‌شود که نشان می‌دهد احتمالا سایتوکاین دیگری مانند NO می‌تواند در این پروسه نقش ایفا کند. در مطالعه حاضر سطح سرمی ویسفاتین در موش‌های دیابتی نسبت به کنترل بالاتر بود و تجویز سلکوکسیب به تنهایی و نیز همراه با ال آرژنین و LNAME باعث کاهش آن شد. اگرچه افزایش ویسفاتین در مدل‌های دیابتی در مطالعات متعددی گزارش شده بود (۲۵-۲۳) اما در این مطالعه برای نخستین بار ارتباط بین مسیرهای COX و NOS با سطح سرمی ویسفاتین سنجیده شد. تاثیرات افزایش قند خون و کاهش انسولین بر روی سطوح ویسفاتین در مطالعات گذشته بررسی شده است (۲۶)، اما این مسئله همچنان مورد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

بحث است که تغییرات سطح انسولین و گلوکز بتواند نقش کلیدی در تنظیم بیان ویسفاتین داشته باشند. برای مثال همزمانی استفاده از سلکوکسیب و ال‌آرژنین باعث افزایش اثر سلکوکسیب بر روی سطح قند خون و افزایش سطوح انسولین شد، اگر چه بر روی سطح ویسفاتین تاثیر چندانی نداشت. این مسئله به طور حتم مشخص شده که افزایش سطح ویسفاتین می‌تواند از طریق مسیر COX-2 در مطالعه‌ی ما ایجاد شده باشد. به نظر می‌رسد که تاکنون گزارشی مبنی بر نقش COX-2 برروی سطح پلاسمایی ویسفاتین ارائه نشده است. اما ارتباط مثبت بین COX-2 با سایر سایتوکاین‌ها از جمله لپتین بررسی شده است (۲۷). لپتین یکی از فعال‌کننده‌های اصلی پروتئین‌کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) است (۲۸) که نقش مهمی در شرایط دیابت ایفا می‌کند ودر کاهش ترشح انسولین (۲۹) و افزایش سطح ویسفاتین (۳۰) نقش دارد. لذا این احتمال وجود دارد که تاثیرات COX-2 بر روی بیان ویسفاتین از طریق تاثیر آن بر روی فعالیت AMPK باشد، اگرچه تحقیقات بیشتر مورد نیاز است. از طرف دیگر بسیاری از مطالعات به بیان پایه ایزوآنزیم‌های eNOS و nNOS در سلول‌های بتا و هم چنین حضور iNOS در برخی بیماری‌ها از جمله دیابت اشاره دارد (۳۲و۳۱). نقش NO در دیابت همچنان مورد بحث است. برخی از مطالعات به تاثیرات حفاظتی NO بر روی سلول‌های بتا (۳۴و ۳۳) و برخی به نقش مخرب آن در سلول‌های بتا اشاره می‌کند (۳۶و ۳۵). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که درمان ۱۴ روز با ال‌آرژنین باعث افزایش سطح ویسفاتین شد. از طرف دیگر L-NAME تاثیر مشخصی بر روی سطح ویسفاتین نداشت. سایتوکاین‌های پیش التهابی باعث افزایش سطح ویسفاتین در دیابت می‌شوند (۳۷). همچنین افزایش سطح iNOS و در نتیجه افزایش تولید NO در حضور ال‌آرژنین در دیابت به اثبات رسیده است (۳۳). با توجه به آن‌که NOS و COX-2 در سلول‌های بتا بیان می‌شوند و NO می‌تواند باعث افزایش سطح COX-2 در این سلول‌ها شود این امکان وجود دارد که بخشی از تاثیرات ال‌آرژنین بر افزایش بیان ویسفاتین از طریق افزایش سطح COX۲ باشد. به منظور بررسی این روند در این آزمایش به‌طور همزمان ازسلکوکسیب و ال‌آرژنین و L-NAME استفاده شد که در هر دو مورد کاهش سطح ویسفاتین، با میزان کاهش آن در گروهی که سلکوکسیب را به تنهایی دریافت کرده بودند یکسان بود. لذا به نظر می‌رسد در این فرایند COX-2 مدیاتور اصلی افزایش سطح ویسفاتین بوده و این مسئله مستقل از تاثیر مسیر نیتررژیک صورت می‌گیرد. از نتایج مطالعات گذشته به دست می‌آید که تغییر در سطح ویسفاتین مستقل از تغییرات سطح گلوکز است (۲۶). ال آرژنین وL-NAME همانند سلکوکسیب باعث کاهش سطح گلوکز می‌شوند در حالی که کاهش سطح ویسفاتین تنها در گروه دریافت کننده‌ی سلکوکسیب دیده می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر تجویز ۱۴ روز L-NAME سبب کاهش سطح انسولین شد. نتایج برخی از مطالعات گذشته نشان می‌دهد کهL-NAME سبب مهار ترشح انسولین از سلول‌های ایزوله‌ی بافت پانکراس انسانی و نیز در رت‌ها می‌شود (۳۸). همچنین ترشح انسولین در افراد سالم را نیز کاهش می‌دهد. این یافته‌ها نشان دهنده‌ی تاثیر NO بر ترشح انسولین است و البته در تناقض با مطالعاتی است که نشان می‌دهد مهار NOS باعث افزایش سطح انسولین در بافت ایزوله‌ی رت‌ها شده است (۴۰و۳۹). به نظر می‌رسد تاثیر NO بر ترشح انسولین به سطوح غلظتی آن وابسته باشد، به گونه‌ای که در غلظت‌های پایین NO از طریق مسیر وابسته به CGMPباعث افزایش ترشح انسولین می‌شود، در حالی که در غلظت‌های بالا از طریق افزایش تولید پروکسی‌نیتریت و تخریب سلول‌های بتا نقش مهاری در ترشح انسولین دارد (۴۱). نتایج مطالعه حاضر بیان‌گر آن است که تزریق ۱۴ روز ال‌آرژنین باعث کاهش سطح گلوکز خون بدون تاثیر بر سطح انسولین شده است. بررسی‌های Mendes و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

همکاران نشان داد که تزریق ادامه‌دار ال‌آرژنین در موش‌های دیابتی باعث کاهش سطح گلوکز در سرم و افزایش ترشح انسولین می‌شود (۴۲). در نتایج مطالعات متعدد این مسئله که حضور NO جهت ورود گلوکز به سلول‌ها در بیماران دیابتی و نیز درافراد غیر دیابتی ضروری است بیان شده است (۴۳). لذا به نظر می‌رسد که ال‌آرژنین باعث تقویت ورود گلوکز به سلول‌ها شده بدون آن‌که بر سطح انسولین تاثیرگذار باشد.

نکته قابل توجه در این مطالعه آن است که هم ال‌آرژنین و هم L-NAME باعث تقویت اثر سلوکوکسیب در کاهش قندخون و افزایش سطح انسولین شده‌اند. افزایش بیان COX-2 از طریق میان‌کنش بین مسیرهای PGE-2 و NO گزارش شده است (۴۴). به علاوه تزریق مهارکننده‌ی iNOS باعث کاهش تولید PGE-2 می‌شود (۴۵). به نظر می‌رسد که سیستم نیتررژیک باعث تنظیم بیان PGE-2 و COX می‌شود اما این مسئله چندان مشخص نیست که چرا هر دوی L-NAME و ال‌آرژنین باعث تقویت اثر سلکوکسیب می‌شود. مکانیسم احتمالی آن است که ال‌آرژنین باعث افزایش سطح eNOS شده و همزمان iNOS را مهار می‌کند (۴۶) و L-NAME اثر غیراختصاصی بر مهار هر سه نوع ایزوفرم دارد (۴۱).

نتیجه گیری

بطور خلاصه می‌توان نتیجه گیری کرد که بر طبق فرضیه ابتدایی سطح ویسفاتین در زمان دیابت افزایش می‌یابد و مسیر سیکلواکسیژناز در مقایسه با مسیر نیتررژیک تاثیر بیشتری در تغییر سطح سرمی ویسفاتین در زمان دیابت ایفا می‌کند. ضمن آن که بنظر می‌رسد روند تغییرات ویسفاتین مستقل از تغییرات گلوکز و انسولین بوده و بکارگیری همزمان ال‌آرژنین و یا L-NAME با سلکوکسیب باعث تقویت اثر آن در تغییرات سطح گلوکز خون می‌شود.

تشکر و قدردانی

با سپاس از دکتر اصغر قاسمی (مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران) و دکتر محمد سلیمیان (آزمایشگاه تحقیقات پلاکت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان) بخاطر راهنمایی‌های ارزنده ایشان در انجام طرح.

Reference

1.Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. Diabetes research and clinical practice. 2011;93:1-9.
2.Organization WH. Diabetes fact sheet No. 312, URL: http://www. who. int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index. html [accessed *March* 2013][WebCite Cache].2015
3.Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. The Lancet. 2011;378:169-81.
4.Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. 2011.
5.Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine reviews. 2000;21:697-738.
6.Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2012;36:658-76.
7.Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89:2548-56.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

8.Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, Albarado DC, Thomas SC, Xie H, et al. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans. AJP -Endocrinology and Metabolism. 2010;298:E117-E26.
9.Chang Y-C, Chang T-J, Lee W-J, Chuang L-M. The relationship of visfatin/pre–B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. Metabolism. 2010;59:93-99.
10.Krause M, Rodrigues-Krause J, O'Hagan C, De Vito G, Boreham C, Susta D, et al. Differential nitric oxide levels in the blood and skeletal muscle of type 2 diabetic subjects may be consequence of adiposity: a preliminary study. Metabolism. 2012;61:1528-37.
11.Wood AJ, FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. NEJM. 2001;345:433-42.
12.Luo P, Wang M-H. Eicosanoids, β-cell function, and diabetes. Prostaglandins & Other Lipid Mediators. 2011;95:1-10.
13.Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. Pharmacological reviews. 2009;61:62-97.
14.Corbett JA, Kwon G, Turk J, McDaniel ML. IL-1. beta. induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by Islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide. Biochemistry. 1993;32:13767-70.
15.Kingwell BA, Formosa M, Muhlmann M, Bradley SJ, McConell GK. Nitric oxide synthase inhibition reduces glucose uptake during exercise in individuals with type 2 diabetes more than in control subjects. Diabetes. 2002;51:2572-80.
16.Tabatabaie T, Waldon AM, Jacob JM, Floyd RA, Kotake Y. COX-2 inhibition prevents insulin-dependent diabetes in low-dose streptozotocin-treated mice. Biochemical and biophysical research communications. 2000;273:699-704.
17.Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J of Immunology. 2007;178:1748-58.
18.Bo S, Ciccone G, Baldi I, Gambino R, Mandrile C, Durazzo M, et al. Plasma visfatin concentrations after a lifestyle intervention were directly associated with inflammatory markers .Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2009;19:423-30.
19.Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, Sautet A, Pigenet A, Tahiri K, et al. Crucial role of visfatin/pre–B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: Possible influence on osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism. 2008;58:1399-409.
20.Fujita H, Kakei M, Fujishima H, Morii T, Yamada Y, Qi Z, et al. Effect of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor treatment on glucose-stimulated insulin secretion in C57BL/6 mice. Biochemical and biophysical research communications. 2007;363:37-43.
21.Robertson RP. Dominance of cyclooxygenase-2 in the regulation of pancreatic islet prostaglandin synthesis. Diabetes. 1998;47:1379-83.
22.Tran POT, Gleason CE, Poitout V, Robertson RP. Prostaglandin E2 mediates inhibition of insulin secretion by interleukin-1β. Journal of Biological Chemistry. 1999;274:31245-8.
23.L?pez-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernàndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive β-cell deterioration. Diabetes. 2006;55:2871-5.
24Chen M-P, Chung F-M, Chang D-M, Tsai JC-R, Huang H-F, Shin S-J, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91:295-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

25.Toruner F, Altinova A, Bukan N, Arslan E, Akbay E, Ersoy R, et al. Plasma visfatin concentrations in subjects with type 1 diabetes mellitus. Hormone Research in Paediatrics. 2009;72:33-7.
26.Haider D, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. Diabetologia. 2006;49:1909-14.
27.Fain JN, Leffler CW, Bahouth SW. Eicosanoids as endogenous regulators of leptin release and lipolysis by mouse adipose tissue in primary culture. Journal of lipid research. 2000;41:1689-94.
28.Sarnowska E, Balcerak A, Olszyna-Serementa M, Kotlarek D, Sarnowski TJ, Siedlecki JA. [AMP-activated protein kinase (AMPK) as therapeutic target]. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online). 2012;67:750-60.
29.Fisher JS, Gao J, Han D-H, Holloszy JO, Nolte LA. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2002;282:E18-E23.
30.Brandauer J, Vienberg SG, Andersen MA, Ringholm S, Risis S, Larsen PS, et al. AMP-activated protein kinase regulates nicotinamide phosphoribosyl transferase expression in skeletal muscle. The Journal of physiology. 2013;591:5207-20.
31.Nakada S, Ishikawa T, Yamamoto Y, Kaneko Y, Nakayama K. Constitutive nitric oxide synthases in rat pancreatic islets: direct imaging of glucose-induced nitric oxide production in β-cells. Pflügers Archiv. 2003;447:305-11.
32.Mosén H, ? stenson C-G, Lundquist I, Alm P, Henningsson R, Jimenez-Feltstr?m J, et al.Impaired glucose-stimulated insulin secretion in the GK rat is associated with abnormalities in islet nitric oxide production. Regulatory peptides. 2008;151:139-46.
33.Schmidt HH, Warner TD, Ishii K, Sheng H, Murad F. Insulin secretion from pancreatic B cells caused by L-arginine-derived nitrogen oxides. Science. 1992;255:721-3.
34.Spinas G, Laffranchi R, Francoys I, David I, Richter C, Reinecke M. The early phase of glucose-stimulated insulin secretion requires nitric oxide. Diabetologia. 1998;41:292-9.
35.Jones P, Persaud S, Bjaaland T, Pearson J, Howell S. Nitric oxide is not involved in the initiation of insulin secretion from rat islets of Langerhans. Diabetologia. 1992;35:1020-7.
36.Weigert N, Dollinger M, Schmid R, Schusdziarra V. Contribution of neural intrapancreatic non-cholinergic non-adrenergic mechanisms to glucose-induced insulin release in the isolated rat pancreas. Diabetologia. 1992;35:1133-9.
37. Tilg H, Moschen A. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. Clinical science. 2008;114;275-88.
38.Natali A, Ribeiro R, Baldi S, Tulipani A, Rossi M, Venturi E, et al. Systemic inhibition of nitric oxide synthesis in non-diabetic individuals produces a significant deterioration in glucose tolerance by increasing insulin clearance and inhibiting insulin secretion. Diabetologia. 2013;56:1183-91.
39.Eckersten D, Henningsson R. Nitric oxide (NO)—Production and regulation of insulin secretion in islets of freely fed and fasted mice. Regulatory peptides. 2012;174:32-7.
40.Panagiotidis G ,? kesson B, Rydell EL, Lundquist I. Influence of nitric oxide synthase inhibition, nitric oxide and hydroperoxide on insulin release induced by various secretagogues. British journal of pharmacology. 1995;114:289-96.
41.Kurohane Kaneko Y, Ishikawa T. Dual Role of Nitric Oxide in Pancreatic β-Cells. Journal of pharmacological sciences. 2013;123:295-300.
42.Mendez J, Balderas F. Regulation of hyperglycemia and dyslipidemia by exogenous L-arginine in diabetic rats. Biochimie. 2001;83:453-8.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]

43.Dai Z, Wu Z, Yang Y, Wang J, Satterfield MC, Meininger CJ, et al. Nitric oxide and energy metabolism in mammals. Biofactors. 2013;39:383-91.
44.Pelletier J-P, Lascau-Coman V, Jovanovic D, Fernandes J, Manning P, Connor J, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. The Journal of rheumatology. 1999;26:2002-14.
45.Nogawa S, Forster C, Zhang F, Nagayama M, Ross ME, Iadecola C. Interaction between inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 after cerebral ischemia. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998;95:10966-71.
46.Claybaugh T, Decker S, McCall K, Slyvka Y, Steimle J, Wood A, et al. L-Arginine Supplementation in Type II Diabetic Rats Preserves Renal Function and Improves Insulin Sensitivity by Altering the Nitric Oxide Pathway. International journal of endocrinology. 2014;8:1-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.22102/21.2.43]