مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره هفت، مهر ۱۳۹۸

تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۳/۲۲
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۶/۱۶

تاثیر وابسته به سن ادیپونکتین سرمی در موش صحرایی و ارتباط آن با شاخص‌های مقاومت به انسولین

مرضیه فیضی[۱و۲]، محمدرضا تابنده*[۳]، مهرداد شریعتی[۴]، محمدامین عدالت‌منش[۵]

مقاله پژوهشی

مقدمه: ادیپونکتین از مهم‌ترین هورمون های بافت چربی می‌باشد که اطلاعات متناقضی در خصوص تغییرات سرمی این هورمون در سنین مختلف به‌ویژه در سنین بالا در دسترس می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین تغییرات سرمی وابسته به سن ادیپونکتین و ارتباط آن با شاخص‌های مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی نر طراحی گردیده است.

روش بررسی: سرم موش‌های صحرایی نر در سنین ۲، ۵، ۱۰، ۱۸، ۵۲ و ۷۲ هفته (در هر سن ۱۰ سر موش) جمع‌آوری گردید. تست تحمل گلوکز خوراکی و تست ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز با اندازه‌گیری گلوکز و انسولین سرم در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تجویز خوراکی گلوکز (mg/kg ۱ وزن بدن) در هر سن ارزیابی گردید. مقادیر ادیپونکتین و انسولین با استفاده از کیت الایزای اختصاصی گونه اندازه‌گیری شدند. شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR با استفاده از مقادیر گلوکز و انسولین محاسبه گردید. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS Inc., Chicago, IL; Version 16 و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و پس‌آزمون LSD مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان‌دهنده کاهش وابسته به سن ادیپونکتین بود به‌طوری‌که موش های پیر ۷۲ هفته ای کمترین میزان هورمون را نسبت به سایر سنین نشان دادند ($p< ۰/۰۵$). شاخص‌های مقاومت به انسولین مانند قند خون ناشتا، مقدار سرمی انسولین، IR-HOMA و تست‌های پاسخ به مصرف گلوکز با روندی وابسته به سن افزایش یافتند و بیشترین مقدار این شاخص‌ها در موش های صحرایی ۷۲ هفته مشاهده شد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نقش ادیپونکتین در هموستاز گلوکز بدن و ایجاد حساسیت به انسولین به‌نظر می‌رسد کاهش وابسته به سن ادیپونکتین بخشی از مکانیسم بروز مقاومت به انسولین همراه با افزایش سن باشد.

واژه‌های کلیدی: ادیپونکتین، تغییرات سن، مقاومت به انسولین، ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز، موش صحرایی

ارجاع: فیضی مرضیه، تابنده محمدرضا، شریعتی مهرداد، عدالت‌منش محمدامین. **تاثیر وابسته به سن ادیپونکتین سرمی در موش صحرایی و ارتباط آن با شاخص‌های مقاومت به انسولین.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۷): ۷۴-۱۷۶۴

۱-دانشجوی دکترای تخصصی، گروه زیست شناسی، پردیس علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران
۲-دانشجوی دکترای تخصصی، گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۳-دانشیار، گروه علوم پایه، بخش بیوشیمی و بیولوژی مولکولی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۴-دانشیار،گروه زیست شناسی،دانشکده علوم، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
۵-استادیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۷۳۰۴۹۶۰۶، پست الکترونیکی: m.tabandeh@scu.ac.ir، صندوق پستی: ۶۱۳۵۷۸۳۱۳۵۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

مقدمه

پیری یکی از فاکتورهای اصلی خطر در بروز اختلالات متابولیک مانند چاقی، عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ است. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که علت افزایش احتمالی مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ در افراد با سن بیشتر تجمع چربی در حفره شکمی به صورت چربی احشایی می‌باشد (۱). تغییر عملکرد سلول‌های بافت چربی شامل کاهش قدرت تکثیر و تمایز، تمایل به افزایش حجم و کاهش عملکرد سیستم‌های برداشت گلوکز در سطح مولکولی توام با مقاومت به انسولین در انسان و حیوانات پیر گزارش شده است (۲). تغییرات عمومی بدن به‌دنبال چاقی مربوط به آثار فیزیولوژیک هورمون‌های بافت چربی یا ادیپوسایتوکین‌ها است. علاوه بر آثار اندوکرین آدیپوسایتوکاین‌های مترشحه از بافت چربی، برخی از این هورمون‌ها در بافت پانکراس بیان می‌شوند و احتمالاً به‌طور اتوکرین یا پاراکرین بر عملکرد سلول‌های بتا تاثیر دارند. ادیپوسایتوکین ها ممکن است هم‌چنین آثار محافظتی یا منفی بر عملکرد پانکراس داشته باشند. به‌طور مثال مواجهه سلول‌های بتا با برخی ادیپوسایتوکین‌ها مانند TNF-α و رزیستین سبب مهار ترشح انسولین و القا آپوپتوز در سلول‌های بتا می‌شود در حالی‌که برخی ادیپوسایتوکین‌ها مانند ادیپونکتین و ویسفاتین سبب القا تکثیر و مهار آپوپتوز سلول‌های بتا پانکراس می‌شوند (۳). علی‌رغم شناسایی مکانیسم‌های متعدد مربوط با تغییرات مولکولی توام با افزایش سن در پانکراس، تغییرات وابسته به سن بسیاری از ادیپوسایتوکین ها ناشناخته می‌باشد.

ادیپونکتین یکی از مهم‌ترین هورمون‌های بافت چربی می‌باشد که آثار محافظتی آن در پیشگیری از بروز دیابت به اثبات رسیده است. ادیپونکتین در پلاسما به سه فرم با وزن مولکولی پایین، متوسط و بالا وجود داردکه نوع سوم از لحاظ بیولوژیکی فعال است (۴). سطح سرمی ادیپونکتین در افراد چاق، افراد دیابتی و مبتلایان به بیماری عروق کرونر کاهش می‌یابد. تجویز ادیپونکتین می‌تواند منجر به بهبود حساسیت به انسولین و تسهیل برداشت گلوکز و بهبود هیپرگلایسمی مرتبط با چاقی شود. کاهش هورمون ادیپونکتین با بروز ناکارآمدی سلول‌های بتا پانکراس و مقاومت به انسولین همراه می‌باشد (۵). اطلاعات محدود و متناقضی در خصوص تغییرات وابسته به سن سرمی هورمون ادیپونکتین و ارتباط آن با شاخص‌های مقاومت به انسولین به‌ویژه همزمان با افزایش سن در دسترس می‌باشد. Obata و همکاران در تحقیقی بر روی مردان و زنان سالم و دیابتی نشان داده‌اند که سطح هورمون ادیپونکتین همزمان با افزایش سن در هر دو گروه سالم و بیمار افزایش می‌یابد (۶) در حالی‌که Honda و همکاران ارتباط معکوس بین سطح سرمی ادیپونکتین و سن در زنان سالم مشاهده نموده‌اند (۷). Tomono و همکاران نشان دادند که در دختران همزمان با افزایش سن سطح ادیپونکتین سرم افزایش می‌یابد اما اطلاعاتی در خصوص تغییرات این هورمون در زنان یا مردان پیر گزارش نکرده‌اند (۸). نقش عوامل مداخله‌گر مانند انجام تمرین بدنی، مصرف دارو، شدت پیشرفت بیماری و سایر عوامل مداخله‌گر در ارتباط با تفاوت در تغییرات سرمی ادیپونکتین در سنین مختلف در تحقیقات مختلف گزارش شده است. با این‌حال اطلاعات جامعی در خصوص تغییرات ادیپونکتین سرم در سنین مختلف و ارتباط آن با شاخص‌های حساسیت به انسولین به‌ویژه در سنین بالا در دسترس نمی‌باشد. با توجه به نقش هورمون ادیپونکتین در حساسیت به انسولین بافت‌ها و بروز مقاومت به انسولین همرمان با افزایش سن، شناسایی تغییرات سطح سرمی هورمون ادیپونکتین می‌تواند به شناخت مسیرهای هورمونی مرتبط با بروز مقاومت به انسولین در پیری کمک نماید. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات سرمی وابسته به سن هورمون ادیپونکتین در موش صحرایی و ارتباط آن با شاخص‌های مقاومت به انسولین در موش‌های پیر می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی با استفاده از مدل حیوان آزمایشگاهی می‌باشد. در این مطالعه از ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی که از زمان تولد در خانه حیوانات بخش بیوشیمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز نگهداری می‌شدند استفاده شد. نمونه‌ها حداقل از ۵ کلونی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

متفاوت (هر کلونی شامل یک حیوان نر و سه حیوان ماده) با وزن یکسان و زمان جفت‌گیری مشخص انتخاب شدند. حیوانات در شرایط دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد، دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته، و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در هر قفس ۴ سر موش نگهداری شد. نگهداری حیوانات بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش بر روی آزمودنی‌ها دانشگاه شهید چمران اهواز و قوانین حقوق حیوانات مصوب NIH به کد No. 86-23 انجام شد. نمونه‌گیری از موش‌ها در سنین مختلف شامل سنین ۲، ۵، ۱۰، ۱۸، ۵۲ و ۷۲ هفتگی و در هر سن از ۱۰ سر موش انجام شد. وزن حیوانات قبل از نمونه‌گیری در سنین مختلف ثبت گردید. این زمان‌ها بر اساس چرخه زندگی موش و سیر تکامل پانکراس انتخاب گردید (۹).

تست تحمل گلوکز خوراکی و تست ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز

آزمون تحمل گلوکز خوراکی (Oral Glucose Tolerance Test; OGTT) در حیوانات هر گروه سنی (تعداد=۱۰) انجام شد. پس از ۱۲ ساعت ناشتا، محلول گلوکز ۲۰٪ در آب مقطر استریل تهیه و با دز ۱ گرم بر کیلوگرم وزن بدن از طریق لوله مخصوص گاواژ به موش‌ها خورانده شد. گلوکز خون با استفاده از قطع انتهای دم و اندازه‌گیری قند خون در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه با استفاده از گلوکومتر دستی (On Call Plus, American Acon Company) انجام شد. جهت انجام تست ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز (Glucose Stimulated Insulin Secretion; GSIS) در پایان آزمایش (۱۲۰ دقیقه پس از خوراندن گلوکز) نمونه خون از قلب گرفته شد و سرم قبل و ۲ ساعت پس از مصرف گلوکز خوراکی برای تعیین غلظت انسولین مورد استفاده قرار گرفت (۱۰).

تعیین شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR

به‌منظور محاسبه شاخص HOMA-IR میزان انسولین و گلوکز ناشتای حیوانات اندازه‌گیری گردید و با استفاده از فرمول زیر این فاکتور محاسبه شد (۷).

HOMA–IR =ناشتا انسولین (µU/L) × گلوکز(mmol/L) / ۲۲/۵

مقادیر پایین HOMA-IR نسبت به گروه کنترل نشان‌دهنده حساسیت بیشتر به انسولین است، در حالی که مقادیر HOMA-IR بیشتر نسبت به حیوانات سالم نشان‌دهنده حساسیت به انسولین پایین (مقاومت به انسولین) می‌باشد (۱۱).

ارزیابی هورمونی

سنجش هورمون ادیپونکتین بر اساس دستورالعمل کیت الایزا اختصاصی گونه (EastBiopharm Co Ltd China) صورت گرفت. ضریب تغییرات درونی و بیرونی سنجش به ترتیب ۳/۶ ٪ و ۷/۴ ٪ به‌دست آمد. حداقل حساسیت تست ۰/۸۹۱ نانوگرم بر میلی لیتر بود. ارزیابی سطح سرمی انسولین با استفاده از کیت اختصاصی گونه (Mercodia, Sweden) و بر اساس دستورالعمل کیت انجام شد. ضریب تغییرات درونی و بیرونی سنجش به ترتیب ۶/۱ ٪ و ۸/۵ ٪ به‌دست آمد. حداقل حساسیت تست ۰/۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

تجزیه و تحلیل آماری

به‌منظور آنالیز آماری داده‌ها از SPSS Inc., Chicago, IL; version 16 استفاده شد. تمام داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار نشان داده شدند. سطح معنی‌داری تست‌های آماری در مورد تست‌ها $p<۰/۰۵$ در نظرگرفته شد. به منظور مقایسه میانگین‌های مختلف از تست آنالیز واریانس یک طرفه و پس‌آزمون LSD استفاده گردید.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش بر روی آزمودنی‌ها و مشارکت‌کنندگان انسانی دانشگاه شهید چمران اهواز با کد EE/ 98.26.2.78654/Scu.ac.ir به تایید رسیده است.

نتایج

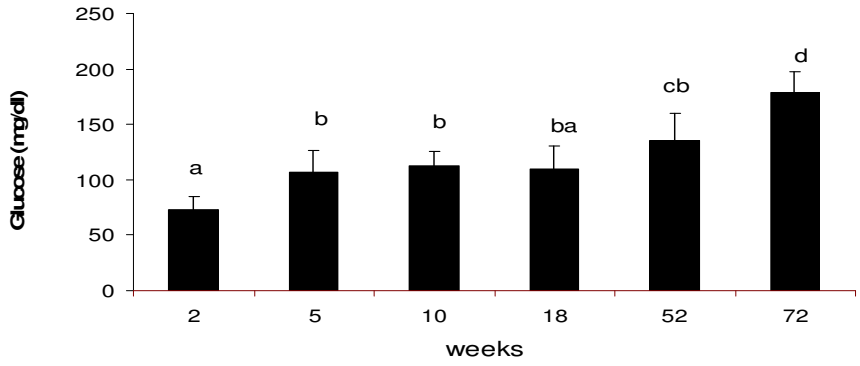
همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌گردد، میزان گلوکز سرم در موش‌های صحرایی با افزایش سن از سن ۲ هفتگی (۱۲/۱ ± ۲۲/ ۷۳ mg/dl) تا سن ۵۲ هفتگی (۲۵/۲۴ ± ۲۳/ ۱۳۵ mg/dl) افزایش معنی‌داری یافت ($p<۰/۰۵$) و در ۷۲ هفتگی (۱۹/۶ ± ۴۱/ ۱۷۸ mg/dl) به حداکثر میزان خود رسید ($p<۰/۰۵$). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان انسولین سرم با افزایش سن افزایش معنی‌داری داشت

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

(p<۰/۰۵) به‌طوری‌که در حیوانات ۵۲ هفته بیشترین مقدار انسولین (۱۵/۴۱ng/ml ± ۱/۱۴ ۱۴۱) مشاهده شد (p< ۰/۰۵). در سن ۷۲ هفته به طور معنی‌داری میزان انسولین (۹/۲۱ng/ml ± ۲۸/ ۵۲) سرم نسبت به هفته ۵۲ کاهش یافت (p< ۰/۰۵). (نمودار ۲)

همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می شود در سنین مختلف قبل از پیری (قبل از ۵۲ هفتگی) شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR ثابت بود (۰/۱۳± ۱/۰۷- ۰/۱۷ ± ۰/۸۹). بروز پیری در سن ۵۲ هفتگی هم زمان با افزایش معنی‌دار شاخص HOMA-IR (۰/۴۴ ± ۳/۷۲) نسبت به سایر سنین بود (p< ۰/۰۵). در سن ۷۲ هفتگی به‌دلیل کاهش میزان انسولین شاخص مقاومت به انسولین که حاصل ضرب مقدار انسولین در گلوکز می‌باشد نسبت به سن ۵۲ هفته کاهش یافت (۰/۳۳ ± ۲/۶۷) با این‌حال هم‌چنان نسبت به سنین کمتر از ۵۲ هفته بالاتر بود. میزان ادیپونکتین سرم از ابتدای زندگی تا قبل از دوران پیری (قبل ۵۲ هفتگی) تغییر معنی‌داری نداشت (۲/۱۳µg/ml ± ۱۲ /۲۷ در سن دو هفتگی تا ۲/۸۹ µg/ml ± ۰/۷۸ در سن ۱۸ هفتگی) (p > ۰/۰۵). با شروع دوران پیری در ۵۲ هفتگی مقدار ادیپونکتین سرم به طور معنی‌داری نسبت به سنین قبل از آن کاهش داشت (۱/۷۸ µg/ml ± ۹ /۵۲) (p < ۰/۰۵) و در ۷۲ هفتگی به حداقل میزان خود رسید (۱/۵۰µg/ml ± ۸ /۶۲) (نمودار۴).

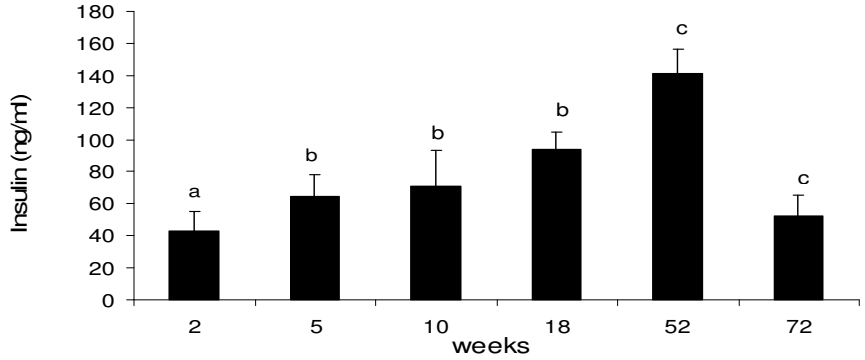
نمودار های ۵A و ۵B به ترتیب نتایج تست تحمل گلوکز خوراکی و تست ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز پس از ۲ ساعت را نشان می‌دهد. همان طور که در نمودار ۵A مشاهده می‌شود در همه گروه‌های سنی، ۱۵ دقیقه بعد از تزریق گلوکز، میزان قند خون به بالاترین سطح خود رسید. در موش‌های سنین ۲، ۵ و ۱۰ هفته الگوی طبیعی کاهش قند خون مشاهده شد به‌طوری‌که در این سنین قند خون پس از ۳۰ دقیقه به سطح قبل از تزریق گلوکز بازگشت. در موش‌های سن ۱۸ هفته، قند خون پس از ۹۰ دقیقه و در موش‌های با سن ۵۲ و ۷۲ هفتگی قند خون پس از ۱۲۰ دقیقه کاهش یافت. نتایج تست GSIS نشان داد که تنها در موش‌های پیر ۷۲ هفته، ۲ ساعت پس از تزریق گلوکز سطح انسولین بالاتر از میزان آن قبل از تزریق گلوکز بود اما در سایر سنین سطح انسولین ۲ ساعت پس از تزریق گلوکز به حالت پایه بازگشت (نمودار ۵B).



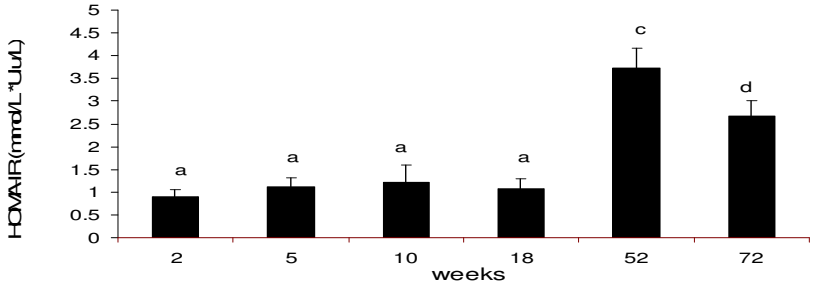
نمودار ۱: تغییرات میزان گلوکز سرم (**mg/dl**) در سنین مختلف (۲ تا ۷۲ هفتگی) در موش‌های صحرایی نر. حروف نامتشابه نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح p< ۰/۰۵ می‌باشد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

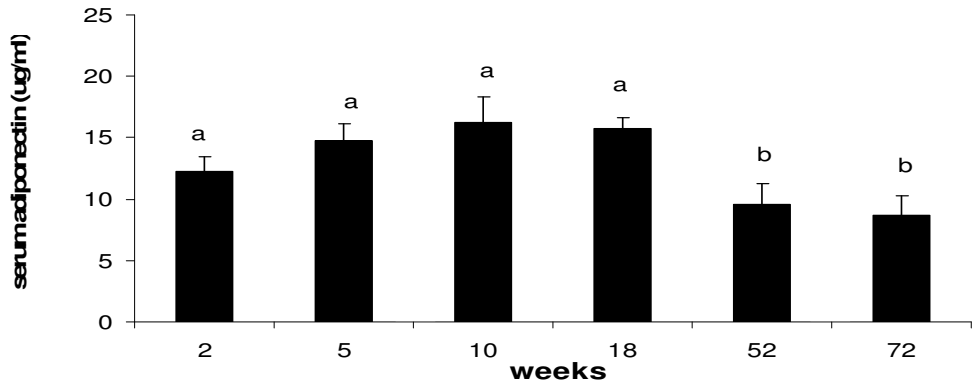
[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]



نمودار۲: تغییرات میزان انسولین سرم (ng/ml) در سنین مختلف (۲ تا ۷۲ هفتگی) در موش‌های صحرایی نر.



نمودار ۳: تغییرات شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در سنین مختلف (۲ تا ۷۲ هفتگی) در موش های صحرایی نر.حروف نامتشابه نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ >p می‌باشد.

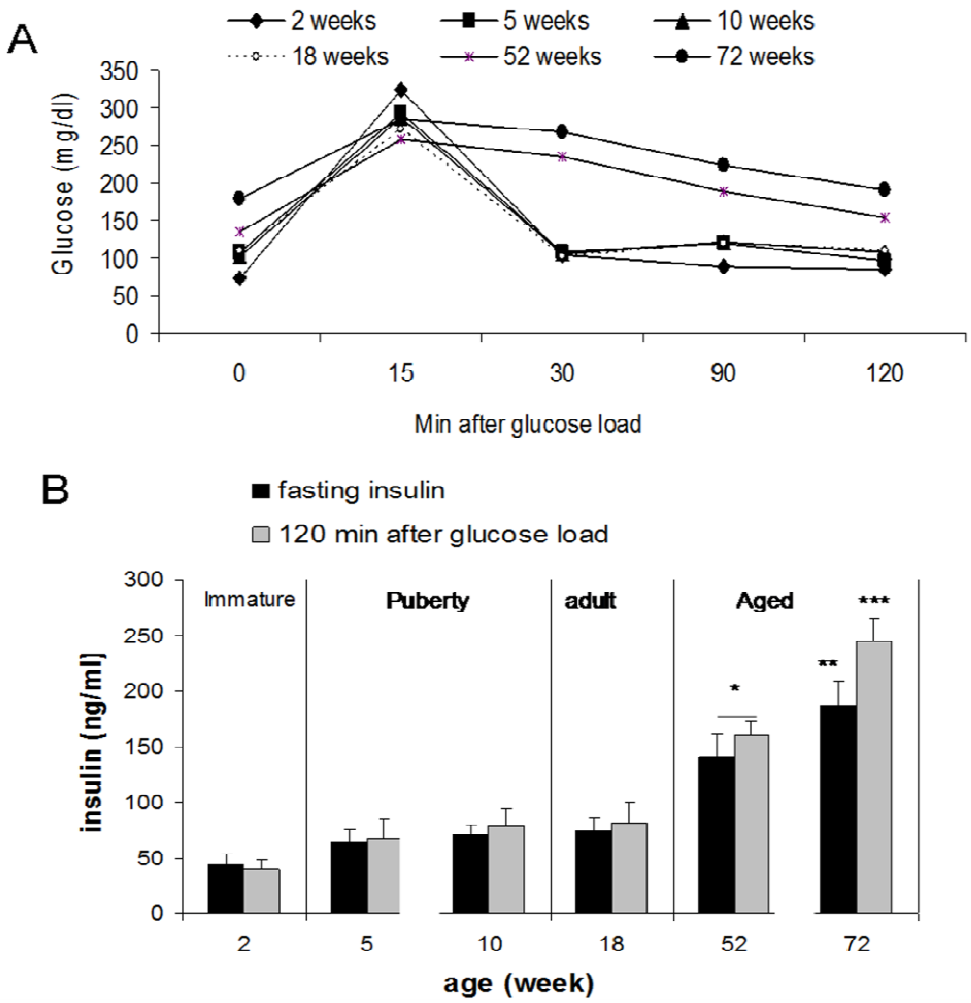


نمودار۴: تغییرات سرمی ادیپونکتین (ng/ml) در سنین مختلف (۲ تا ۷۲ هفتگی) در موش‌های صحرایی نر.

حروف نامتشابه در نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ >p می‌باشد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]



نمودار۵: A: تغییرات میزان قند خون (mg/dl) در زمان های ۰، ۱۵، ۳۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف خوراکی گلوکز ۲۰٪ در موش‌های صحرایی نر سنین مختلف (۲ تا ۷۲ هفتگی) (تست OGTT). B: تغییرات میزان انسولین سرم قبل و ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی گلوکز در موش‌های صحرای نر سنین مختلف (۲ تا ۷۲) (تست GSIS). تعداد متفاوت ستاره‌ها نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار سطح انسولین بین قبل و پس از مصرف خوراکی در هر سن در سطح ۰/۰۵ >p می‌باشد.

بحث

در مطالعه حاضر بررسی تغییرات سرمی وابسته به سن هورمون ادیپونکتین در موش صحرایی و ارتباط آن با شاخص‌های مقاومت به انسولین در موش‌های با سنین مختلف مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان داد که غلظت گلوکز ناشتا هم زمان با افزایش سن افزایش یافت به طوری که میزان گلوکز در موش‌های پیر ۷۲ هفته ۲ برابر گلوکز خون در موش های صحرایی نابالغ ۲ هفته بود. نتایج تست تحمل گلوکز خوراکی نیز نشان داد که در موش‌های نابالغ و بالغ جوان،۳۰ دقیقه پس از تزریق گلوکز قند خون به حالت طبیعی بازگشت اما زمان تست تحمل گلوکز هم زمان با افزایش سن، افزایش یافت به‌طوری که در موش های مسن بعد از ۲ ساعت نیز، گلوکز به میزان پایه اولیه خود باز نگشت. مشابه با نتایج تحقیق حاضر، مطالعه انجام شده توسط Basu و همکاران (۱۲) که بر روی ۶۷ شرکت‌کننده مسن و ۲۱ شرکت کننده جوان انجام شد نیز نشان داد که قبل از تزریق داخل وریدی گلوکز، میزان گلوکز ناشتا در افراد مسن نسبت به جوان‌ها بیشتر بود (۵/۲ mmol/Lدر مقابل ۴/۸). بعد از تزریق داخل وریدی گلوکز، میزان گلوکز سرم در افراد مسن بیش از افراد جوان افزایش می‌یابد (۱۹ mmol/L در افراد مسن در مقابل ۱۶/۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

mmol/L در افراد جوان). ۲۰ دقیقه پس از تزریق نیز هم‌چنان میزان گلوکز در افراد مسن نسبت به جوان‌ها بیش‌تر بود که این روند تا ۱ ساعت بعد نیز ادامه داشت (۱۲).

میزان انسولین در تست ترشح انسولین تحریک شده با گلوگز ۲ ساعت پس از تجویز گلوکز در تمام سنین به جز سن ۷۲ هفتگی روند طبیعی داشت و در سنین پیری ۲ ساعت پس از مصرف گلوکز سطح بالاتری از انسولین نسبت به سایر سنین مشاهده شد. به عبارت دیگر در موش‌های پیر سطح انسولین پس از تحریک با گلوکز مدت زمان بیشتری نسبت به موش‌های سالم بالا باقی ماند. در افراد سالم تحریک هایپر گلیسمیک منجر به تحریک فاز ابتدایی ترشح انسولین از سلول‌های بتا پانکراس پس از چند دقیقه و پاکسازی سریع انسولین در زمان مناسب از خون می‌شود. افزایش انسولین سبب تحریک مسیر انتقال سیگنال در بافت‌های حساس به انسولین و در نهایت کاهش گلوکز خون به واسطه کاهش گلوکونئوژنز کبدی یا برداشت توسط بافت‌هایی چون چربی و عضله می‌شود (۱۳). بالا بودن مقادیر انسولین تحریک شده با گلوکز در سنین پیری نسبت به سنین دیگر می‌تواند نشان دهنده مقاومت به انسولین خفیف و پدیده‌ای بنام آلوستاز گلوکز باشد. بر اساس این پدیده بالا بودن نسبی گلوکز در مقاومت به انسولین خفیف سبب تحریک سلول‌های بتای پانکراس به ترشح مداوم و پایین انسولین به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی می‌شود. هیپرانسولینمی ایجاد شده در وضعیت مقاومت به انسولین خفیف هموستاز گلوکز را بهبود می بخشد (۱۴). تست انسولین تحریک شده با گلوکز روش مهمی به‌منظور تشخیص پاسخ سلول‌های بتا به تحریک ناشی از افزایش گلوکز خون و کارایی صحیح پانکراس می‌باشد و افزایش زمان این تست نشان دهنده ترشح بیشتر انسولین از سلول‌های پانکراس و مقاومت به انسولین اولیه می‌باشد با توجه به مطالب فوق و یافته‌های این تحقیق مبنی بر افزایش سرمی انسولین و افزایش زمان تست های GSIS و OGTT همزمان با افزایش پیشرفته سن، می توان بروز مقاومت به انسولین ابتدایی در سنین پیری را مفروض دانست. نتایج تحقیق حاضر نشان دهنده افزایش انسولین سرم از سن ۲ هفته تا ۵۲ هفته بود، به طوری که در سنین ۵۲ هفته، بالاترین سطح انسولین ناشتا مشاهده شد اما در سنین پیری پیشرفته ۷۲ هفتگی انسولین ناشتا به پایین‌ترین سطح نسبت به سایر سنین رسید. افزایش سطح انسولین در موش‌های ۵۲ هفتگی و قبل از پیری مفرط بسیار قابل توجه بود. همسو با نتایج تحقیق حاضر Bryhni و همکاران (۱۵) نشان دادند که سطح انسولین ناشتا در مردان ۵۰ ساله بیش از مردان بالای ۶۰ سال است. با این‌حال چنین الگویی در زنان مسن مشاهده نشده است و بالاترین میزان انسولین در سنین ۳۰ تا ۴۰ سال گزارش شده است. یکی از مکانیسم‌های پیشنهاد شده افزایش انسولین در سنین ابتدای پیری کاهش پاکسازی انسولین در بافت‌های غیر کبدی و افزایش تغلیظ کبدی آن می‌باشد. نسبت بالای پرو انسولین به انسولین هم زمان با پیری نشان دهنده کاهش پاکسازی انسولین از کلیه ها و افزایش تغلیظ آن توسط کبد و نشانه ای از یک وضعیت پیش دیابتی پیش رونده همراه با اختلال در پردازش پانکراسی انسولین می‌باشد (۱۲،۱۶). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطح سرمی ادیپونکتین از ۲ هفتگی تا ۱۸ هفتگی بالا می‌باشد و با آغاز پیری در سن ۵۲ هفتگی کاهش می یابد. با توجه به کاهش سرمی ادیپونکتین همراه با افزایش سن و بروز مقاومت نسبی به انسولین در موش‌های پیر و نیز با توجه به نقش آن در افزایش حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی ممکن است کاهش ادیپونکتین در سنین پیری در تشدید مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. اطلاعات محدودی در خصوص تغییرات وابسته به سن هورمون ادیپونکتین در دسترس می‌باشد.

Mori و همکاران نشان دادند که میزان ادیپونکتین سرمی در سگ های ۱۲-۸ ساله نسبت به سگ های ۷-۰ ساله به طور قابل توجهی پایین‌تر است (۱۷). Li و همکاران نشان داد که نسبت سطوح ادیپونکتین پلاسما به چربی احشایی در موش‌های ۲۴ ماهه به میزان قابل توجهی کمتر از موش های ۲ و ۶ ماهگی است (۱۸). Song و همکاران نیز نشان داده‌اند که سطوح آدیپونکتین پلاسما با درصد چربی بدن در مردان مسن تر رابطه معکوس دارد (۱۹). به نظر می‌رسد که کاهش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

ادیپونکتین در موش‌های مسن یک مکانیسم پیشرونده برای ایجاد یک وضعیت پیش دیابتی ناشی از ناکارایی پانکراس یا تاثیر بر متابولیسم و برداشت گلوکز در بافت‌های هدف مانند چربی و عضله باشد که همزمان با افزایش سن اتفاق می افتد. در تایید این فرضیه تحقیقات اخیر نشان داده اند که تزریق ادیپونکتین می‌تواند به بهبود حساسیت به انسولین، برداشت گلوکز و اصلاح هایپرگلایسمی مرتبط با دیابت و چاقی منجر شود (۲۰). سطوح پلاسمایی بالای ادیپونکتین در سالمندان با فنوتیپ مناسب متابولیک همراه می‌باشد (۲۱). هم‌چنین تحقیقات Wijesekara و همکاران نشان داده است که ادیپونکتین از طریق فعال سازی مسیر های انتقال سیگنال Akt و Erk مانع از کاهش جمعیت سلول‌های بتا بواسطه آپوپتوز می شود و بیان و ترشح انسولین را تحریک می کند (۲۲).

Liu و همکاران در مطالعه‌ای بر روی موش‌های دیابتی مدل جیره پر انرژی نشان دادند که ادیپونکتین سبب حفاظت اندوتلیوم عروق پانکراس و کاهش تولید واسطه های التهابی از اندوتلیوم عروق می‌شود و بیان نموده اند که ادیپونکتین به این روش در هموستاز تولید و ترشح انسولین نقش دارد (۲۳). ادیپونکتین منجربه افزایش تکثیر سلول‌های بتا و افزایش ترشح انسولین به وسیله تحریک گلوگز می‌شود (۲۴). با توجه به مطالب فوق احتمال داده می‌شود که همزمان با افزایش سن به ویژه در سنین پیری، کاهش ادیپونکتین سرمی بدلیل اثرات محافظتی این هورمون بر پانکراس و نیز ایجاد حساسیت به انسولین در ناکارآمدی پانکراس و بروز مقاومت به انسولین در دوران پیری نقش داشته باشد. حذف اثرات ادیپونکتین در موش‌های پیر با مهار عملکرد گیرنده یا با استفاده از موش های ترانسژن فاقد ژن ادیپونکتین در تحقیقات آینده می‌تواند پاسخ مناسبی جهت تایید یا رد این فرضیه فراهم آورد. هم‌چنین ارزیابی تغییرات بیان ادیپونکتین و گیرنده آن در بافت پانکراس یا بافت‌های محیطی هدف این هورمون همزمان با افزایش سن می‌تواند در تحقیقات آینده مد نظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که همزمان با پیشرفت سن شاخصهای مقاومت به انسولین مانند گلوکز ناشتا، انسولین سرمی و HOMA-IR افزایش می یابد. این تغییرات با کاهش پیشرونده سطح سرمی هورمون ادیپونکتین بویژه در سنین پیری همراه می‌باشد. با توجه به اهمیت هورمون ادیپونکتین در کاهش حساسیت به انسولین، نتایج این تحقیق می تواند زمینه ای برای مطالعات بعدی بمنظور شناسایی و کاربرد داروهایی باشد که با افزایش سطح سرمی ادیپونکتین بتواند تشدید مقاومت به انسولین در سنین پیری را تعدیل نماید.

سپاس‌گزاری

از دانشگاه شهید چمران اهواز و دانشگاه آزاد شیراز به‌دلیل حمایت مالی از انجام این این پایان‌نامه تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض در منافع: منافع وجود ندارد.

References:

*1-*Cartwright MJ, Tchkonia T, Kirkland JL. ***Aging in Adipocytes: Potential Impact of Inherent, Depot-Specific Mechanisms.*** Exp Gerontol 2007; 42(6): 463-71.

*2-*De Tata V. ***Age-Related Impairment of Pancreatic Beta-Cell Function: Pathophysiological and Cellular Mechanisms.*** Front Endocrinol 2014; 5: 1-8

*3-*Dunmore SJ, Brown JE. ***The Role of Adipokines in B-Cell Failure of Type 2 Diabetes.*** J Endocrinol 2013; 216(1): T37-45.

*4-*Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. ***Adiponectinand Adiponectin Receptors***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

in Insulin Resistance, Diabetes, and the Metabolic Syndrome. J Clin Invest 2006; 116(7): 1784-92.

5-Moon HU, Ha KH, Han SJ, Kim HJ, Kim DJ. ***The Association of Adiponectin and Visceral Fat with Insulin Resistance and B-Cell Dysfunction.*** J Korean Med Sci 2019; 34(1): e7.

6-Obata Y, Yamada Y, Takahi Y, Baden MY, Saisho K, Tamba S, et al. ***Relationship Between Serum Adiponectin Levels and Age in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes.*** Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79(2): 204-10.

7-Honda M, Tsuboi A, Minato S, Kitaoka K, Takeuchi M, Yano M, et al. ***Association of Age and Anemia with Adiponectin Serum Levels in Normal-Weight Japanese Women.*** J Clin Med Res 2019; 11(5): 367-74.

8-Tomono Y, Hiraishi C, Yoshida H. ***Age and Sex Differences in Serum Adiponectin and Its Association with Lipoprotein Fractions.*** Ann Clin Biochem 2018; 55(1): 165-71.

9-Bonner-Weir S, Aguayo-Mazzucato C, Weir GC. ***Dynamic Development of the Pancreas from Birth to Adulthood.*** Ups J Med Sci 2016; 121(2): 155-8.

10- Alquier T, Poitout V. ***Considerations and Guidelines for Mouse Metabolic Phenotyping in Diabetes Research.*** Diabetologia 2018; 61(3): 526-38.

11- Bowe JE, Franklin ZJ, Hauge-Evans AC, King AJ, Persaud SJ, Jones PM. ***Metabolic phenotyping guidelines: Assessing Glucose Homeostasis in Rodent Models.*** J Endocrin 2014; 222: 13–25.

12- Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Dalla Man C, Basu A, et al. ***Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance.*** Diabetes 2003; 52(7): 1738-48.

13- Solomon TP, Knudsen SH, Karstoft K, Winding K, Holst JJ, Pedersen BK. ***Examining the Effects of Hyperglycemia on Pancreatic Endocrine Function in Humans: Evidence for in Vivo Glucotoxicity***. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(12): 4682-91.

14- Stumvoll M, Tataranni PA, Stefan N, Vozarova B, Bogardus C. ***Perspectives in diabetes: glucose allostasis***. Diabetes 2003; 52: 903-9.

15- Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyorala K, Hales CN, Laakso M. ***Serum Proinsulin Levels are Disproportionately Increased in Elderly Prediabetic Subjects.*** Diabetologia 1995; 38(10): 1176-82.

16- Mori N, Kawasumi K, Arai T. ***Comparison of the Plasma Insulin and Adiponectin Concentrations as Metabolic Markers in Clinically Healthy Dogs with Ageing.*** J Anim Vet Adv 2012; 11: 971-4.

17- Li JB, Nishida M, Kaimoto K, Asakawa A, Chaolu H, Cheng KC, et al. ***Effects of Aging on the Plasma Levels of Nesfatin-1 and Adiponectin.*** Biomed Rep 2014; 2 (1): 152-6.

18- Song HJ, Oh S, Quan S, Ryu OH, Jeong JY, Hong KS, et al.***Gender Differences in Adiponectin Levels and Body Composition in Older Adults: HallymAging Study.*** BMC Geriatr 2014; 14: 8.

19- Achari A, Jain SK. ***Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction.*** Int J Mol Sci 2017; 18(6): E1321.

20- Arai Y, Hirose N. ***Adiponectinand Healthy Aging in Centenarians.*** Anti-Aging Med 2012; 9(1): 1-5.

21- Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, Suhail A, Sweeney G, Wheeler MB. ***Adiponectin-***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

Induced ERK and Akt Phosphorylation Protects Against Pancreatic Beta Cell Apoptosis and Increases Insulin Gene Expression and Secretion. J Biol Chem 2010; 285(44): 33623-31.

22- Liu XX, Liu KY, Li P, Han S, Peng XD, Shen L. ***AdiponectinIs Expressed in the Pancreas of High-Fat-Diet-Fed Mice and Protects Pancreatic Endothelial Function During the Development of Type 2 Diabetes.*** Diabetes Metab 2014; 40(5): 363-72.

23- Real JI, Garcia BC, Asterholm IW, Rorsman P. ***Adiponectin Increases Glucose-Dependent Electrical Activity and Insulin Secretion in Mouse Pancreatic ß Cells.*** Diabetes 2018; 67(Supplement1): 329.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 7 | Oct 2019

Received: 12 Jun 2019
Accepted: 7 Sep 2019

Age-Related Alteration in Serum Adiponectin in Rats and Its Association with Insulin Resistance Markers

Marziyeh Feyzi[1,2], Mohammad Reza Tabandeh[*3], Mehrdad Shariati[4], Mohammad Amin Edalatmanesh[5]

Original Article

Introduction: Adiponectin is one of the most important adipose derived hormone that conflicting data are available about serum changes of adiponectin at different ages.The present study was done to determine the age related changes in serum adiponectin and its association with insulin resistance (IR) indices in aging in male rats.

Methods: In this study, serum samples were obtained from male rats at different ages, including 2, 5, 10, 18, 52 and 72 weeks age (n=10 in each age group). Oral glucose tolerance and glucose stimulated insulin secretion tests were measured using determination of glucose concentrations at 15, 30, 45 and 60 min after oral ingestion of glucose (1 mg/kg body weight) for each animal. Serum adiponectin and insulin levels were determined using species specific ELISA kits. HOMA-IR was calculated based on glucose and insulin concentrations. Data were analyzed using SPSS version 16 software (SPSS Inc., Chicago, IL) also using one way analysis of variance and LSD posthoc tests.

Results: Our results showed an age dependent decrease in serum adiponectin concentration, and 72-week old rats had the lowest level of adiponectin compared with those in other ages ($p<0.05$). IR indices, including fasting glucose, insulin, HOMA-IR and response to oral glucose ingestion was increased in an age dependent manner and 72-week old rats showed the highest levels of the IR indices.

Conclusion: Regarding the role of adiponectin in glucose homeostasis and insulin sensitization, it seems that reduction of serum adiponectin with age progression may be an important mechanism of insulin resistance in aging.

Keywords: Adiponectin, Aging, Insulin resistance, Glucose stimulated insulin secretion, Rats.

Citation: Feyzi M, Tabandeh MR, Shariati M, Edalatmanesh MA. **Age-related alteration in serum adiponectin in rats and its association with insulin resistance markers.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 27(7): 1764-74.

[1]Department of Biology, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran

[2] Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

[3]Department of Basic Sciences, Division of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

[4]Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

[5]Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

***Corresponding author: Tel:** 09173049606, **email:** m.tabandeh@scu.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1936]