تاثیر سن بر پاسخ غلظت سرمی ویسفاتین ومقاومت به انسولین به یک جلسه فعالیت استقامتی

سجاد احمدی زاد[۱]، هیوا رحمانی[۲]✉، مینو باسامی [۳]، مهدی هدایتی [۴]

۱. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی
۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی
۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبایی
۴. مهدی هدایتی، دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۰۷/۲۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۰۸/۲۱

چکیده

هدف: هدف از این تحقیق بررسی تاثیر سن بر پاسخ سرمی ویسفاتین و مقاومت به انسولین به یک جلسه فعالیت استقامتی بود. **روش شناسی:** چهل و پنج آزمودنی مرد به سه گروه سنی ۱۵ نفری جوان (۲۰- ۳۰ سال. BMI:۲۲/۹)، میانسال (۴۰-۵۰ سال،BMI:۲۵/۹) و مسن (۶۰-۷۰ سال، BMI:۲۶/۴) تقسیم شدند. آزمودنی‌ها در همه گروهها ، پس از تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی، ۳۰ دقیقه فعالیت را با شدت ۶۰ درصد توان هوازی خود بر روی دوچرخه انجام دادند و متعاقب آن ۳۰ دقیقه ریکاوری غیر فعال داشتند. سه نمونه خونی قبل از فعالیت، بلافاصله بعد از فعالیت و نیز پس از ۳۰ دقیقه گرفته شد و برای اندازه‌گیری گلوکز، انسولین، اینترلوکین-۶ ویسفاتین آنالیز شدند. مقاومت به انسولین نیز با استفاده از غلظت گلوکز و انسولین محاسبه گردید. جهت بررسی اثر سن بر پاسخ فاکتورهای مختلف از آنوای یک راهه مستقل استفاده شد. **نتایج:** نتایج نشان داد که بین پاسخ سرمی ویسفاتین به فعالیت حاد استقامتی در گروهای سنی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P= ۰/۰۰۱) در حالی که تاثیر سن بر پاسخ گلوکز، انسولین، اینترلوکین -۶ و شاخص مقاومت به انسولین به فعالیت معنی دار نبود (P>۰/۰۵). صرف نظر از عامل سن، یک جلسه فعالیت حاد استقامتی تاثیر معنی‌داری بر همه فاکتورهای اندازه‌گیری شده غیر از اینترلوکین- ۶ داشت (P<۰/۰۵). **بحث و نتیجه گیری:** بر اساس نتایج تحقیق سن عامل موثری بر پاسخ سرمی ویسفاتین به فعالیت حاد استقامتی می‌باشد، و اینکه ویسفاتین در کاهش مقاومت به انسولین نقش ندارد بلکه احتمالا از طریق مسیرهای دیگری در تعادل انرژی نقش دارد.

واژه‌های کلیدی: ویسفاتین، فعالیت حاد استقامتی، اینترلوکین-۶، NAMPT، سن

The influence of age on the responses of serum visfatin and insulin resistance to a single session of endurance exercise

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to investigate the effects of age on the responses of serum visfatin and insulin resistance index to a single session of endurance exercise. **Methods:** For this reason, 45 male subjects were allocated to three age groups (n=15) of young (20-30 yr,BMI:22.9), middle-aged (40-50 yr,BMI:25.9) and old (60-70 yr,BMI:26.4). After determining the maximal oxygen consumption (Vo_2max), all subjects performed an exercise trial in a separate session encompassed performing 30 minutes of cycling at 60% of Vo_2max which was followed by 30 minutes of passive recovery. Before exercise, immediately after and at the end of 30 minutes recovery three blood samples were taken and were analyzed for determining the glucose, insulin, IL-6 and visfatin concentrations. Insulin resistance index was calculated using the glucose and insulin concentrations. To determine the effects of age on responses of all parameters to exercise and recovery, one way independent ANOVA was used. **Results:** Data analysis revealed that responses of visfatin to endurance exercise was affected by age (P<0.001). However, effects of age on responses of glucose, insulin, IL-6 and insulin resistance index were not significant (P>0.05). Irrespective of age, a single session of endurance exercise induced significant (P<0.05) changes in all parameters except for IL-6. **Conclusion:** It could be concluded that age is an effective factor on responses of visfatin to acute endurance exercise and that visfatin has no effect on reductions in insulin resistance index but it might be more an effective factor for energy balance through other pathways.

Key words: Visfatin, acute endurance exercise, IL-6, NAMPT, age

✉ **نویسنده مسئول:** هیوا رحمانی تلفن:۰۹۱۸۷۸۵۴۶۱۷-۰۲۱۸۸۶۲۲۸۵۷

دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی.

E-Mail: H_rahmani@sbu.ac.ir

مقدمه

همزمان با افزایش سن توانایی تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین کاهش یافته و سطح پلاسمایی چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها و نیز چربی و وزن افزایش می‌یابد. تجمع بافت چربی به ویژه درناحیه تنه ارتباط بالایی با ابتلا به دیابت نوع ۲ و چاقی دارد (۱-۲). اگرچه عوامل و مکانیزم‌های زیربنایی افزایش درصد چربی بدن در اثر سن کاملا شناسایی نشده است، اما کاهش حساسیت به انسولین به عنوان عامل اصلی معرفی شده است. شناسایی آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی در سال‌های اخیر سرنخ‌های جدیدی را برای تشخیص مکانیزهای درگیر در مقاومت به انسولین فراهم نموده‌است (۳). ترشح برخی از آدیپوکاین‌ها در بافت چربی احشایی که ارتباط قویتری با مقاومت به انسولین دارد، بیشتر بوده و از این رو می‌توان گفت که این سایتوکاین‌ها حلقه ارتباطی مهمتری را بین چربی و مقاومت به انسولین فراهم می‌کنند (۴) در این راستا در سال ۲۰۰۵ فوکوهارا و همکاران آدیپوکاین جدیدی را شناسایی کردند که به علت ترشح و بیان ژنی بیشتر در بافت چربی احشایی، آن را ویسفاتین نامیدند (۵). این آدیپوکاین که قبلا در سال ۱۹۹۴ با نام PBEF[1] شناسایی شده بود (۶-۸) به عنوان آنزیمی درون سلولی در بیوسنتز NAD نیز نقش داشته، و با نام نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز یا NAMPT نیز شناخته می‌شود (۶). شناسایی مجدد آن با نام ویسفاتین به عنوان یک آدیپوکاین مترشحه از بافت چربی به دلیل اعمال شبه انسولینی آن و امکان ارتباط آن با مقاومت به انسولین و چاقی حائز اهمیت می‌باشد

مکانیزم‌ها و عواملی که تولید و ترشح ویسفاتین را تحت تاثیر قرار می‌دهند هنوز کاملا مشخص نشده است. بیشتر تحقیقات افزایش ویسفاتین را در شرایط چاقی و دیابت گزارش کرده‌اند (۹-۱۲). در همین راستا مشاهدات حاکی از ارتباط مثبت بین افزایش تخریب سلولهای بتای لانگرهانس و افزایش سطح پلاسمایی ویسفاتین است که در نتیجه آن اثرات تحریکی و یسفاتین روی گیرنده‌های PPAR-γو بیان ژنی آدیپونکتین افزایش یافته و مقاومت به انسولین کمتر می‌شود (۱۳). اکثر تحقیقات ارتباط ویسفاتین با نسبت دور کمر به باسن (۴, ۱۴-۱۶) را نشان داده‌اند در حالی که ارتباطی بین درصد چربی بدن (۱۵-۱۶) شاخص توده بدن (۴) و بیان ژنی و سطح پلاسمایی ویسفاتین مشاهده نشده است ولی نتایج به دست آمده در مورد شاخص توده بدن ضد و نقیض می باشد (۴, ۹, ۱۴, ۱۷). اگرچی برخی محققان معتقدند که ویسفاتین می تواند با مقاومت به انسولین و شاخص های کلی چاقی (شاخص توده بدن و جرم چربی) مرتبط باشد (۱۸)اما پاگانو و همکاران (۲۰۰۶) ضمن مخالفت با آن علت این عدم ارتباط را به متفاوت بودن بیان ژنی ویسفاتین در چربی‌های زیر پوستی در نواحی مختلف بدن نسبت داده‌اند (۴).

برخی از محققین بر نقش ورزش و فعالیت بدنی به عنوان یکی از عواملی که می‌تواند درتولید و ترشح ویسفاتین نقش داشته باشد تاکید کرده‌اند (۸, ۱۹-۲۰)، اما مطالعات انجام گرفته در این زمینه محدود است. تحقیقات انجام گرفته روی افراد دیابتی در کل افزایش ویسفاتین در این افراد را نشان داده‌اند و از ورزش به عنوان روشی جهت کاهش سطح ویسفاتین پلاسمایی در سالمندان چاق (۱۱, ۲۱)، دیابت نوع ۱ (۲۰) و نیز دیابت نوع ۲ (۱۲, ۲۲) نام برده‌اند. برخی این نتایج را در مورد کودکان نیز مشاهده کرده‌اند (۲۳-۲۴). اما نتایج بررسی‌های انجام گرفته روی آزمودنی‌های سالم متفاوت بوده است چون با وجود اینکه بین سطوح استراحتی ویسفاتین با حداکثر اکسیژن مصرفی ارتباطی مشاهده نشد (۲۵) اما هم افزایش سطح پلاسمایی و بیان ژنی آن[۸] و هم کاهش سطح پلاسمایی در آزمودنی های نخبه(۲۶) و معمولی(۲۷) در تحقیقات مختلف گزارش شده است. برخی محققان نیز با وجود اینکه تغییری را به دنبال فعالیت بلند مدت استقامتی(۲۸-۲۹) و قدرتی (۳۰) در انسان و حتی موش(۱۹) گزارش نکردند اما افزایش آن را در کوتاه مدت و با تمرینات هوازی مشاهده کردند.

تاکنون اثرات افزایش سن بر روی دیگر هورمون‌ها و آدیپوکاین‌ها که با ویسفاتین ارتباط دارند، بررسی شده و نتایج حاکی از تاثیرگذاربودن عامل سن روی هورمون انسولین و افزایش آن با افزایش سن می‌باشد (۳۱) بر همین اساس کاهش فعالیت SIRT1 همراه با افزایش سن (۳۲) (۳۳) و افزایش آدیپوکاین‌هایی نظیر لپتین و اینترلوکین-۶ نیز در اثر افزایش سن گزارش شده است (۳۴-۳۵). برخی محققان وجود ارتباط مثبت بین فاکتورهای التهابی نظیر CRP و IL-6 با ویسفاتین را در کارهای خود گزارش کرده اند(۳۶) و حتی علاوه بر آن از افزایش اینترلوکین–۶ به عنوان یک آدیپوکاین پیش التهابی، به صورت عاملی موثر در افزایش بیان ژنی

ویسفاتین البته در سلول های 3T3-L1 بافت چربی یاد کرده اند. علت این ارتباط مثبت بین این دو آدیپوکاین را فعال سازی STAT3 توسط ویسفاتین و در نتیجه افزایش معنی دار mRNA و سطح پروتئین اینترلوکین-۶ دانسته اند (۳۷). با توجه به تفاوت قابل توجه ویژگی های ترکیب بدنی به ویژه درصد چربی بدن و حجم عضلانی در گروه های مختلف سنی و تاثیر چنین شرایطی بر هورمون ها و آدیپوکاین های مختلف از یک طرف و افزایش تخریب سلولهای بتای پانکرانس و ارتباط مثبت آن با سطح ویسفاتین پلاسما و نیز تغییرات حساسیت به انسولین و سطوح پلاسمایی هورمونها و آدیپوکاین‌هایی مرتبط با ویسفاتین نظیر اینترلوکین-۶، به عنوان یک شاخص التهابی، در اثر افزایش سن و نیز نقش ویسفاتین در تعادل انرژی و متابولیسم و افزایش آن در چاقی و دیابت از طرفی دیگر، سوالی که برای محقق پیش می آید این است که آیا سن نیز می تواند بر این ویسفاتین موثر باشد؟ و تغیرات احتمالی آن در زمان ورزش در گروه های مختلف سنی چگونه خواهد بود؟ لذا تحقیق حاضر طراحی گردید تا تاثیر سن بر تغییرات سطوح سرمی ویسفاتین و مقاومت به انسولین درپاسخ به فعالیت حاد استقامتی مورد بررسی قرارگیرد، تا بدین وسیله مشخص شود که آیا سن عامل تاثیرگذاری بر پاسخ ویسفاتین و مقاومت به انسولین به فعالیت حاد استقامتی هست یا خیر؟

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش

آزمودنی های این تحقیق را ۴۵ مرد سالم تشکیل دادند که به سه گروه سنی جوان، میانسال و مسن تقسیم شدند (جدول۱). آزمودنی ها از طریق اطلاعیه و بصورت داوطلبانه در این تحقیق شرکت کردند و از آنها درخواست شد که فرم رضایت نامه را بعد از مطالعه کامل جزئیات تحقیق امضاء کنند. از پرسشنامه سلامت و فعالیت بدنی جهت تعیین سطح سلامت و فعالیت بدنی آزمودنی‌ها و بازداری افراد دارای سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی، فشارخون، دیابت، سیگار کشیدن و یا مصرف داروی خاص استفاده شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد که ۲۴ ساعت قبل از شروع آزمون‌های ورزشی، از فعالیت بدنی شدید و یا مصرف مواد غذایی حاوی کافئین خودداری نمایند.

تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی(Vo2max)

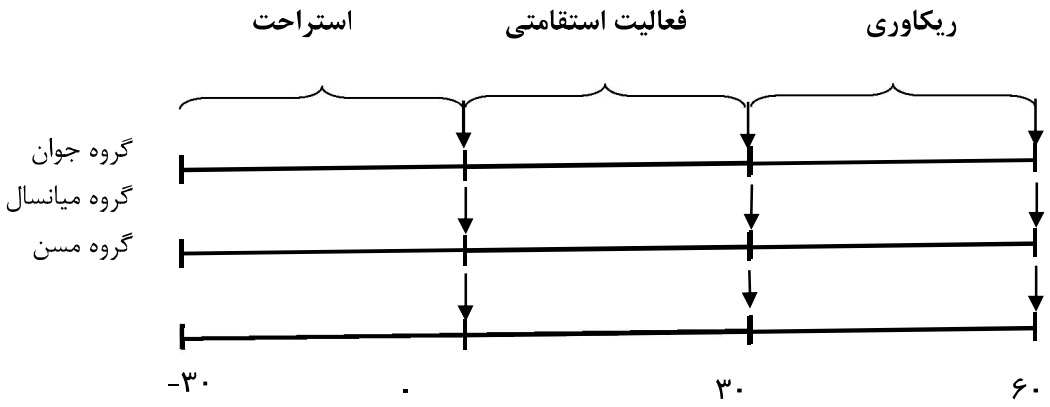
حداکثر اکسیژن مصرفی در این تحقیق با استفاده از آزمون پیشرونده برروی دوچرخه ارگومتر (Monark Ergo medic, 839E, Seweden) تا حد خستگی ارادی تعیین شد. بعد از ۵ دقیقه گرم کردن و انجام حرکات کششی، آزمون با توان ۵۰ وات شروع شد و هر ۲ دقیقه ۲۵ وات به آن افزوده شد تا زمانی که آزمودنی ها خسته شوند. تجزیه گازهای تنفسی با استفاده از دستگاه گازآنالیزر (Cortex, Metalyzer-3B R2, Germany) انجام شد. حداکثر اکسیژن مصرفی با استفاده از معیارهای فیزیولوژیکی انجمن بریتانیایی علوم ورزش و فعالیت بدنی[۲] تأیید شد که شامل: نسبت تبادل تنفسی بالاتر از ۱/۱۵، رسیدن به فلات اکسیژن مصرفی با وجود افزایش میزان بار، ضربان قلب در سطح حداکثر میزان پیش بینی شده بر اساس فرمول (HRmax=220-age) و شاخص درک از تلاش بورگ ۲۰.

پروتکل پژوهش

تمامی آزمودنی‌ها در سه جلسه جداگانه به آزمایشگاه مراجعه کردند. هدف از جلسه اول آشنایی با محیط آزمایشگاه و ابزار و پروتکل تحقیق بود. در جلسه دوم حداکثر اکسیژن مصرفی آنان بر روی دوچرخه کارسنج

جدول ۱. میانگین (± انحراف معیار) مشخصات عمومی آزمودنی‌ها

	تعداد (نفر)	سن (سال)	قد (cm)	وزن (kg)	BMI (kg/m^2)	Vo_2max (ml/kg/min)
جوان (۳۰-۲۰ سال)	۱۵	۲۴/۳±۱/۹۸	۱۷۴/۱±۴/۹	۶۹/۴±۱۰/۷	۲۲/۹±۳/۰۳	۳۷/۹±۳/۶۶
میانسال (۵۰-۴۰ سال)	۱۵	۴۳/۹±۳/۰۳	۱۶۹/۴±۴/۷	۷۴/۳±۵/۷	۲۵/۹±۲/۰۹	۳۱/۶±۴/۸۸
مسن (۷۰-۶۰ سال)	۱۵	۶۲±۳/۵	۱۷۱/۷±۵/۴	۷۷/۴±۱۰/۷	۲۶/۴±۲/۸	۳۰/۹±۵/۴۲



شکل ۱. پروتکل تمرین و خون گیری (↓ = خون گیری)

اندازه گیری شد. وزن (ترازوی دیجیتالی Seca با دقت ۰/۰۱ کیلوگرم)، قد (قد سنج Seca با دقت ۰/۱ سانتیمتر)، توده بدنی و درصد چربی نیز در همین جلسه اندازه گیری گردید. برای اندازه گیری درصد چربی بدن از روش برآورد سه نقطه‌ای (سینه، شکم و ران) جکسون- پولاک استفاده شد(۳۸). آزمودنی‌ها در جلسه سوم فعالیتی اصلی خودرا انجام دادند. دو روز قبل از اجرای آزمون با آزمودنی ها تماس گرفته می شد تا ضمن یادآوری زمان جلسه سوم از عدم انجام فعالیت شدید ۲۴ ساعت قبل از اجرای آزمون و رعایت حالت ناشتا از ۸ ساعت قبل از آزمون اطمینان حاصل شود. آزمودنی‌ها در روز آزمون بعد از مراجعه به آزمایشگاه و پوشیدن لباس مناسب ورزشی، نیم ساعت در حالت نشسته استراحت نمودند و پس از اندازه گیری فشار خون، خون گیری از ورید ناحیه ساعد به عمل آمد. پس از آن فعالیت استقامتی خود را بر روی دوچرخه با شدت ۶۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی انجام داده و بلافاصله بعد از پایان فعالیت و نیز پس از نیم ساعت ریکاوری دوباره خون گیری به عمل می آمد (شکل ۲).

به دلیل حرکت آب از مویرگ‌ها به فضای بینابینی و تغییر حجم خون و پلاسما طی فعالیت ورزشی حجم پلاسما کاهش پیدا می‌کند. بنابراین برای کنترل این اثر، مقادیر هماتوکریت و هموگلوبین در قبل و بعد از فعالیت ورزشی جهت محاسبه تغییرات حجم پلاسما (PV) در معادله دیل و کاستیل (۱۹۷۴) مورد استفاده قرار گرفتند (۳۹).

خون‌گیری و آنالیز نمونه‌ها

نمونه خونی گرفته شده ار ورزید بازویی قدامی جهت لخته شدن کامل و تهیه سرم به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق نگهداری شد. سپس برای جدا نمودن سرم، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد و با سرعت ۳۰۰۰ g در دقیقه سانتریفوژ شدند. سرم جدا شده در میکروتیوب الیکوت شده و در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد تا بعداً میزان ویسفاتین، گلوکز، انسولین و اینترلوکین-۶ آنها اندازه گیری شود. سطح گلوکز سرم با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی (گلوکز اکسیدار، شرکت پارس آزمون، تهران، ایران)، سطح انسولین و اینترلوکین-۶ سرم با استفاده از روش الیزای ساندویچی (انسولین، مرکودیا، uppsala، سوئد و اینترلوکین-۶، کموبایوتک، کره جنوبی، به ترتیب)، وسطح ویسفاتین با استفاده از روش EIA (ویسفاتین انسانی C-Terminal، فونیکس کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا) تعیین شد. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)[۳] با استفاده از فرمول شماره ۱ محاسبه گردید (۴۰).

فرمول شماره ۱: شاخص مقاومت به انسولین

$$\text{HOMA-IR}=\frac{\text{انسولین ناشتا}\left(\text{میکرو یونیت بر میلی لیتر}\right)\times\text{گلوکز ناشتا}\left(\text{میلی مول بر لیتر}\right)}{22/5}$$

جدول ۲. میانگین (±انحراف معیار) متغیرهای فیزیولوژیک آزمودنی‌ها

	جوان (۳۰-۲۰ سال)			میانسال (۵۰-۴۰ سال)			مسن (۷۰-۶۰ سال)		
	قبل	بعد	ریکاوری	قبل	بعد	ریکاوری	قبل	بعد	ریکاوری
گلوکز	&۸۳/۸±۳/۹	۸۳/۶±۶/۹	#۹۰/۱±۸/۸۳	۹۹/۹±۱۲	۹۷/۵۳±۱۲/۷	۹۷/۲±۱۲/۶	۹۲/۹±۱۰/۳۷	۹۴/۳±۱۸/۹	$۱۰۳/۹±۱۵/۷
انسولین	*۵/۱±۲/۳	۲/۵±۱/۱	#۸/۲±۳/۴	۷/۲۸±۲/۹	۷/۲±۲/۹	®۷/۲±۲/۹	۷/۲±۲/۹	۷/۲±۲/۹	$۷/۲±۲/۹
IL-6	۳۲۲/۷±۲۱۸/۸	۳۶۳/۳±۲۵۰/۹	۳۳۲/۷±۲۰۳/۷	۷۵/۵±۱۰۲/۲	۶۱/۲۵±۷۸/۲	۱۱۲/۵±۱۷۴/۲	۶۹±۵۳/۶	۶۵/۹±۶۱/۳	۷۵/۹±۷۲/۳
مقاومت به انسولین	❋۱/۰۸±۰/۴۸	۰/۷۷±۰/۶۲	۱/۲۶±۰/۵۳	۳/۳۲±۱/۴۰	۲/۶۷±۱/۵۸	۶/۲۵±۲/۸	۱/۴۶±۰/۸۹	۰/۹۲±۰/۵۵	۱/۹۰±۱/۱۲

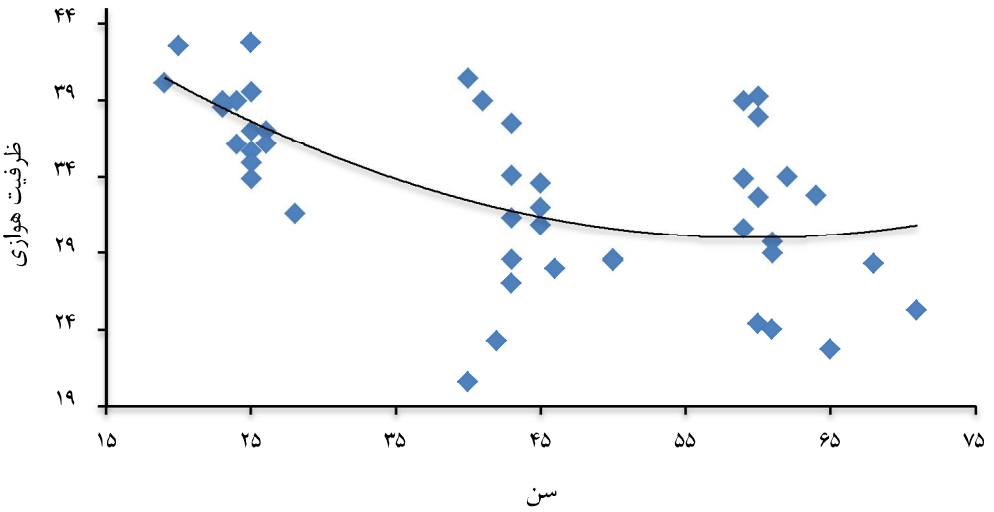
$ نشان دهنده تفاوت معنی دار در پاسخ فاکتورهای مختلف در دوره ریکاوری در گروه های میانسال و مسن ® و تفاوت در گروه های میانسال و جوان می باشد. ❋ تفاوت معنی دار قبل و بعد از فعالیت، # تفاوت معنی دار ریکاوری نسبت به بعد از فعالیت، & تفاوت معنی دار ریکاوری نسبت به قبل از فعالیت را صرف نظر از عامل سن نشان می دهد.

تحلیل آماری

جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنف استفاده شد. برای بررسی تأثیر سن بر پاسخ پارامترهای خونی به فعالیت بدنی و ریکاوری از آنالیز واریانس یک طرفه مستقل استفاده شد. از آزمون بان فرونی[۴] جهت تعیین محل تفاوت و مقایسه زوج‌ها استفاده شد. سطح معنی داری برای تمام تحلیل های آماری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

هنگامی که تاثیر فعالیت ورزشی و ریکاوری صرف نظر از سن مورد بررسی قرار گرفت نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین قبل و بعد از فعالیت ورزشی و پس از ۳۰ دقیقه ریکاوری در غلظت گلوکز (P= ۰/۰۰۷) و انسولین (P= ۰/۰۰۱) وجود دارد در حالی که برای اینترلوکین-۶ این تفاوت دیده نشد (P= ۰/۶۰۵) (شکل ۲). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که افزایش غلظت گلوکز بعد از ۳۰ دقیقه ریکاوری نسبت به قبل از فعالیت (P= ۰/۰۵۲) و نیز بعد از فعالیت (P= ۰/۰۰۱) معنی دار بوده است ولی غلظت انسولین بعد از فعالیت نسبت به قبل از فعالیت (P= ۰/۰۰۱) و نیز بعد از ریکاوری بطور معنی داری پایین‌تر بوده است (P= ۰/۰۱۱). آنالیز آماری دادها نشان داد که سن بر پاسخ گلوکز (P=۰/۷۵۶)، انسولین (P=۰/۸۲۵) و اینترلوکین-۶ (P=۰/۴۴۷) به فعالیت بدنی تاثیر معنی‌داری ندارد در حالی که پاسخ گلوکز و انسولین به دوره ریکاوری



نمودار ۱. ارتباط سن و حداکثر اکسیژن مصرفی

در سه گروه سنی از نظر آماری معنی دار بود (به ترتیب P=۰/۰۰۸ و P=۰/۰۰۲) اما در مورد اینترلوکین-۶ تفاوت معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۲۲۲). آزمون تعقیبی بانفرونی نشان داد که غلظت سرمی گلوکز دوره ریکاوری در گروه میانسال تفاوت معنی داری با گروه مسن داشته است (P= ۰/۰۰۸) ولی انسولین در پاسخ به دوره ریکاوری در گروه میانسال تفاوت معنی داری با گروه جوان (۰/۰۰۷ =P) و همچنین مسن (۰/۰۰۴ =P) داشته است.

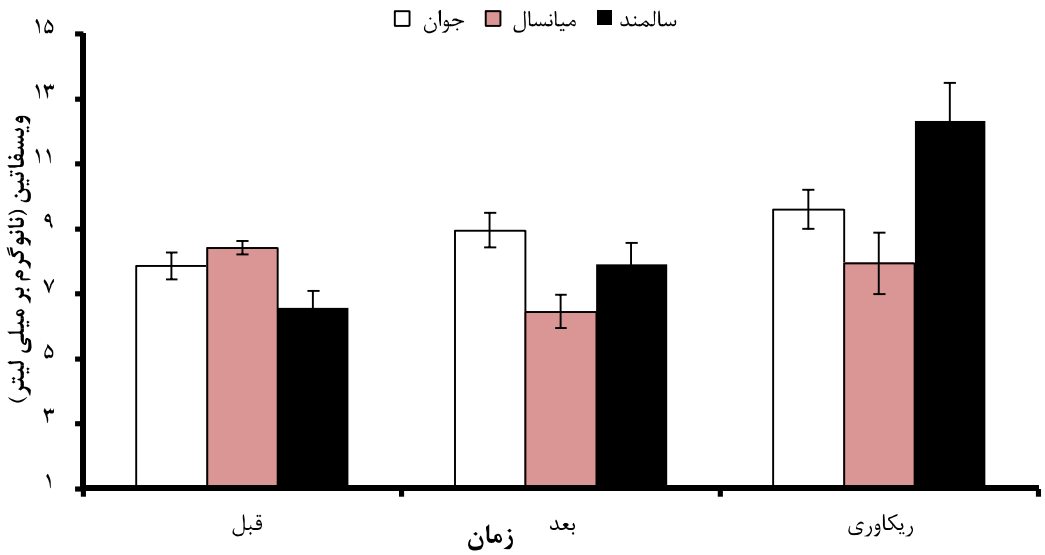
صرف نظر از سن، غلظت ویسفاتین در پاسخ به فعالیت ورزشی کاهش (۰/۰۰۱ =P) و طی دوره ریکاوری افزایش معنی داری داشت (۰/۰۰۲ =P). به علاوه مقاومت به انسولین نیز بعد از فعالیت، نسبت به قبل از فعالیت کاهش یافت (۰/۰۱۳ =P).

آنالیز آماری دادها نشان داد که سن بر پاسخ ویسفاتین به فعالیت بدنی تاثیر معنی داری دارد (P=۰/۰۰۱). بررسی نتایج نشان داد که بین پاسخ ویسفاتین در گروه میانسال با جوان (۰/۰۰۱ =P) و نیز میانسال با مسن (۰/۰۰۰ =P) تفاوت معنی‌داری وجود دارد. همچنین پاسخ ویسفاتین به دوره ریکاوری نیز در سه گروه سنی متفاوت بود (P=۰/۰۱۸) به طوری که گروه های جوان و پیر با هم تفاوت معنی داری داشتند (۰/۰۱۹ =P). در حالی عامل که سن بر پاسخ مقاومت به انسولین به فعالیت (۰/۶۵۲ =P) و ریکاوری (۰/۵۲۶ =P) تاثیر معنی داری نداشت.

بررسی ارتباط بین سن و حداکثر اکسیژن مصرفی نشان داد که سن آزمودنی ها ارتباط منفی و معنی داری با حداکثر اکسیژن بدن به عنوان شاخص ظرفیت هوازی آزمودنی ها دارد (P=۰/۰۰۱ ،۰/۵۱۷- =r) (نمودار ۱). با محاسبه R۲ مشخص گردید که ۲۷٪ از تغییرات ظرفیت هوازی ناشی از سن آزمودنی ها می باشد (نمودار ۱). ارتباط بین فاکتورهای مختلف اندازه گیری شده در این تحقیق نشان داد که میزان ارتباط بین سن با شاخص توده بدن ۰/۵۱-، با نسبت کمر به باسن ۰/۶۵- و با درصد چربی بدن ۰/۷۱- می باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از این تحقیق بررسی تاثیر سن بر پاسخ سرمی ویسفاتین بود. نتایج تحقیق نشان داد که فعالیت حاد استقامتی تاثیر معنی داری بر ویسفاتین داشته است. به طوری که غلظت سرمی آن بعد از فعالیت ۲۶٪ و بعد از ۳۰ دقیقه ریکاوری ۲۹٪ نسبت به قبل از فعالیت افزایش یافت. سن نیز عامل تاثیر گذاری بر پاسخ ویسفاتین به فعالیت حاد استقامتی بود. الگوی تغییر در پاسخ به فعالیت در گروههای سنی متفاوت بود به طوری که گروه های جوان و مسن به ترتیب افزایش ۱۳ و ۲۰٪ در غلظت ویسفاتین را نشان داده اند ولی گروه میانسال با وجود بالاتر بودن غلظت پایه نسبت به دو گروه دیگر، کاهش ۲۳درصدی در غلظت



نمودار ۴. میانگین (± انحراف خطا) ویسفاتین در قبل از فعالیت، بعد از فعالیت و پس از ۳۰ دقیقه ریکاوری در گروه های سنی. $ نشان دهنده تفاوت معنی دار فعالیت گروه های میانسال و مسن و ® نیز تفاوت در میانسال و جوان می باشد. * تفاوت معنی دار ریکاوری گروه های مسن و جوان را نشان می دهد. & تفاوت معنی دار غلظت ویسفاتین در ریکاوری نسبت به قبل از فعالیت و # نیز تفاوت در ریکاوری نسبت به بعد از فعالیت نشان می دهد.

سرمی ویسفاتین را تجربه کرده است. ولی نکته قابل توجه افزایش ویسفاتین در هر سه گروه سنی بعد از ۳۰ دقیقه ریکاوری می باشد هر چند میزان افزایش در گروه مسن بیشتر بوده است (۵۵٪). در میان محققانی که به بررسی اثر فعالیت حاد بر ویسفاتین پرداخته اند لارسن و همکاران (۲۰۰۶) تغییری در غلظت پلاسمایی ویسفاتین را مشاهده نکردند (۸) در حالی که جوریماعی و همکاران (۲۰۰۹) (۲۶) و نیز فلاح و همکاران (۱۳۹۰) کاهش ویسفاتین را بعد از فعالیت را گزارش کردند (۱۹) اما قنبری نیاکی و همکاران (۲۰۰۶) و اخیرا نیز رادویل و همکاران (۲۰۱۳) افزایش ویسفاتین را بعد از به ترتیب فعالیت بی هوازی و هوازی گزارش کردند (۲۹, ۴۱) و تحقیق حاضر با نتایج آنها همسو می باشد. هیچکدام از این محققان به تغییرات ناشی از سن در تحقیق خود اشاره نکرده‌اند و از این لحاظ این اولین تحقیقی است که به تاثیر سن بر پاسخ ویسفاتین پرداخته است. نقطه مشترک بیشتر تحقیقات انجام شده بر روی افراد مسن بالاتر بودن درصد چربی و شاخص توده بدن در این گروه سنی بوده است بطوری که نتایج حاصل از این تحقیق نیز بالاتر بودن این فاکتورها را همراه با نسبت کمر به باسن و نیز کاهش ظرفیت هوازی همزمان با افزایش سن نشان داد. اختلال در سوخت و ساز و تنظیم گلوکز و انسولین به عنوان عامل اصلی افزایش فاکتورهای مختلف ترکیب بدن و کاهش حساسیت به انسولین به عنوان عامل این اختلال معرفی شده است. نتایج به دست آمده در گروه میانسال را می‌توان با یافته‌های چویی و همکاران (۲۰۰۷) مقایسه نمود(۱۱). .سطوح استراحتی ویسفاتین، گلوکز و انسولین و حتی شاخص مقاومت به انسولین در گروه میانسال شباهت زیادی با سطوح ابتدایی این فاکتورها در زنان با میانگین سنی ۴۸ سال تحقیق آنان دارد. اگرچه به دلیل متفاوت بودن پروتکل تحقیقی (۱۲ هفته تمرین) و نوع آزمودنی نمی توان بین دو تحقیق مقایسه ای انجام داد ولی ممکن است کاهش مشابه این فاکتورها بعد از تمرین و فعالیت در هر دو تحقیق نشان دهنده عملکرد متفاوت این فاکتورها در این گروه سنی باشد. نتایج این تحقیق نیز حاکی از تفاوت معنی دار بین گروه های سنی در میزان مقاومت به انسولین بود به طوری که مقاومت به انسولین در گروه های سنی میانسال و مسن بالاتر از گروه جوان بود و این نشان دهنده بروز اثرات سن بر مقاومت سلول ها به انسولین حداقل از دهه چهارم زندگی به بعد می باشد. این در حالی است که نه سطوح پایه مقاومت به انسولین و نه تغییرات آن در اثر ورزش در این گروه های سنی با سطوح سرمی ویسفاتین و تغییرات آن در اثر ورزش همبستگی نداشت. این عدم وجود ارتباط بین ویسفاتین و شاخص مقاومت به انسولین نتیجه‌ای است که بسیاری از محققان دیگر نیز به آن اشاره کرده اند(۴, ۳۶). بر همین اساس می توان گفت که باید بر ادعای فوکوهارا و همکاران (۲۰۰۵) مبنی بر نقش شبه انسولینی ویسفاتین و تاثیر احتمالی آن درکاهش مقاومت به انسولین با دیده تردید نگریست (۵).

آزمودنی‌ها در این تحقیق فعالیتی با شدت متوسط را انجام دادند. در این شدت انرژی مورد نیاز بدن از طریق مسیر هوازی و با تکیه بر سوخت چربی انجام می شود و آنچنان که نتایج این تحقیق نیز نشان می‌دهد گلوکز خون تغییرات معنی داری بعد از فعالیت نسبت به قبل از آن ندارد اما نکته قابل توجه در مورد گروه مسن است، به دلیل کاهش ظرفیت هوازی در این دوره تکیه بدن بر تولید انرژی از کربوهیدرات و مسیر گلوکونئوژنز و استفاده از ذخایر کبدی بیشتر است(۴۲). آنچنان که گفته شد افزایش ویسفاتین یا همان NAMPT خارج سلولی با افزایش تولید NAD همراه می باشد که محرکی جهت افزایش تولید و فعالیت آنزیم SIRT1 می باشد. لی دایه هو (۲۰۱۰) معتقد است که فعالیت SIRT1 در بافت‌ها و اندام‌های مختلف، متفاوت می باشد. به طوری که در بافت چربی افزایش رهاسازی اسیدهای چرب آزاد و در بافت عضلانی افزایش اکسیداسیون چربی را عهده دارد و در کبد SIRT1 از طریق استل زدایی پروتئین های PGC-1 alpha و FOXO1 باعث افزایش گلوکونئوژنز و رهاسازی بیشتر گلوکز به جریان خون می‌شود (۴۳). در واقع SIRT1 از طریق مجموعه‌ای از این اعمال در همئوستاز گلوکز نقش دارد. در زمان فعالیت به دلیل نیاز بدن به تولید انرژی و فراهم کردن سوبسترا برای قسمت‌های درگیر در فعالیت، جریان خون در بدن دچار تغییر می‌شود به طوری که جریان خون به لوزالمعده و معده کاهش و به عضلات و کبد افزایش می یابد. این افزایش جریان خون به کبد می تواند بستر را جهت افزایش فعالیت این آنزیم در کبد فراهم نموده و درنتیجه گلوکز بیشتری را برای سوخت به ویژه در افراد مسن فراهم نماید. اما در دوره ریکاوری با وجود پایان یافتن فعالیت هنوز، جریان خون به کبد و در نتیجه فعالیت SIRT1 و هورمون‌های درگیر در گلوکونئوژنز بالاست (۴۴).

همزمان با کاهش نسبی جریان خون به عضلات، پانکراس خون بیشتری دریافت می‌کند. آنچنان که گفته شد SIRT1در سلول‌های بتای لانکرهانس از طریق متوقف کردن فعالیت پروتئین جفت نشده -۲ باعث افزایش تولید انسولین می‌شود. در نتیجه ویسفاتین در دوره ریکاوری در هر سه گروه سنی افزایش یافت اگرچه میزان افزایش در گروه مسن بیشتر بود. قنبری نیاکی و همکاران (۲۰۱۰) نیز اگرچه به سازوکاری اشاره نکرده‌اند اما ویسفاتین را عاملی جهت تولید انسولین دانسته‌اند (۴۱).

با وجود کاهش سطح سرمی اینترلوکین-۶ همزمان با افزایش سن در این تحقیق، بررسی داده های به دست آمده از سه گروه سنی تفاوت معنی داری را در پاسخ به فعالیت و نیز در دوره ریکاوری نشان نداد. بسیاری از محققان فرایند افزایش سن را از دیدگاه التهابی بررسی کرده و پیری را همراه با افزایش واسطه های التهابی می‌دانند که به دلیل ضعیف شدن سیستم ایمنی بدن در خون تجمع یافته‌اند اما گومز و همکاران (۲۰۱۰) در تحقیقی که انجام داده‌اند کاهش IL-6 را به عنوان یکی از سایتوکاین های التهابی گزارش کرده اند (۴۵). در واقع آنان IL-6 را تنظیم کننده پاسخ های التهابی در بدن می‌دانند که به دلیل اختلال ناشی از سن در ماکروفاژها، تولید آنها نیز کاهش می‌یابد(۴۶). کاهش هرچند غیرمعنی دار اینترلوکین-۶ در تحقیق حاضر نیز همسو با نتایج گومز و همکارن می باشد. اگرچه کرالیش و همکاران (۲۰۰۵) اینتروکین - ۶ را به عنوان تنظیم کننده منفی ویسفاتین معرفی کردند (۴۷) ولی فریدلند لارسن و همکاران (۲۰۰۷) نیز ارتباط معنی داری را بین IL-6 حتی پس از افزایش آن از طریق تزریق درون وریدی و ویسفاتین مشاهده نکردند که با نتیجه تحقیق حاضر مشابه می باشد (۸). افزیش نیافتن غلظت سرمی اینترلوکین-۶ در تحقیق حاضر همزمان با عدم تغییر معنی دار در سطح گلوکز بعد از ورزش می تواند دلیلی بر عمل پاراکراینی این سایتوکاین و مشارکت آن در اکسیداسیون چربی ها در بافت عضلانی در هنگام فعالیت باشد. به طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد که سن عامل تاثیری گذاری بر پاسخ ویسفاتین به یک جلسه فعالیت استقامتی می باشد و به دلیل عدم ارتباط با تغییرات ویسفاتین میزان مقاومت به انسولین، ویسفاتین را می توان نه به عنوان یک عامل شبه انسولینی بلکه به عنوان عاملی جهت تنظیم سوخت مورد نیاز بدن از طریق تولید NAD در زمان فعالیت به ویژه در افراد مسن در نظر گرفت و پیشنهاد می شود با توجه به نقش‌های ذکرشده ویسفاتین یا NAMPT خارج سلولی، محققان با استفاده از روش نمونه برداری بافتی ارتباط آن با NAD در زمان فعالیت در افراد جوان و پیر بررسی نمایند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی که از این طرح حمایت مالی نموده است و نیز کلیه آزمودنی های گرامی که با حضور خود موجبات عملی شدن این تحقیق را فراهم نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می نماییم.

پی‌نوشت‌ها

1. Pre-B cell colony-enhancing factor
2. British Association of Sport and Exercise Sciences
3. Homeostatic Model Assessment
4. Bonferroni

منابع

1.Wajchenberg BL. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev.21(6):697-738.
2.Mazzeo RS, Tanaka H. (2001). Exercise prescription for the elderly. Sports Medicine.31(11):809-18.
3.Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity. 2006;14:242S-9S.
4.Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. (2006). Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.91(8):3165-70.
5.Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 307(5708):426-30.
6.Tanaka T, Nabeshima Y-i. (2007). Nampt/PBEF/ Visfatin: a new player in β cell physiology and in metabolic diseases? Cell Metab.6(5):341-3.
7.Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. (1994). Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol.14(2):1431-7.
8.Frydelund-Larsen L, Akerstrom T, Nielsen S, Keller P, Keller C, Pedersen BK. (2007). Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 292(1):E24-E31.
9.Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger A, Bluher M, Stumvoll M, et al. (2008). Visfatin/ PBEF/ Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. Clinical Science.

glucose tolerance. Medicine Science in Sports Exercise. 41(6):1255.
22.Brema I, Hatunic M, Finucane F, Burns N, Nolan J, Haider D, et al. (2008). Plasma visfatin is reduced after aerobic exercise in early onset type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism. 10(7):600-2.
23.Lai A, Chen W, Helm K. (2013). Effects of Visfatin Gene Polymorphism RS4730153 on Exercise-induced Weight Loss of Obese Children and Adolescents of Han Chinese. International journal of biological sciences. 9(1):16.
24.Aggeloussi S, Theodorou AA, Paschalis V, Nikolaidis MG, Fatouros IG, Owolabi EO, et al. (2012). Adipocytokine levels in children: effects of fatness and training. Pediatr Exerc Sci. 24(3):461-71.
25.Ahmadizad S, Rahmani H, Bassami M, Tahmasebi W. (1391). Relationship between resting plasma visfatin levels and its changes in response to acute endurance exercise with aerobic fitness and body composition in healthy men.
26.JÜRIMÄE, R R, J M, P P, T J, P A. (2009). Plasma visfatin and ghrelin response to prolonged sculling in competitive male rowers. Medicine & Science in Sports & Exercise. 41(1).
27.Vatani DS, Faraji H, Rahimi R, Ahmadizad S. (2011). Acute effect of exercise type on serum visfatin in healthy men. MED SPORT. 65:75-83.
28.Plinta R, Olszanecka-Glinianowicz M, Drosdzol-Cop A, Chudek J, Skrzypulec-Plinta V. (2012). The effect of three-month pre-season preparatory period and short-term exercise on plasma leptin, adiponectin, visfatin, and ghrelin levels in young female handball and basketball players. J Endocrinol Investig. 35(6):595-601.
29.Rudwill F, Blanc S, Gauquelin-Koch G, Chouker A, Heer M, Simon C, et al. (2013). Effects of different levels of physical inactivity on plasma visfatin in healthy normal-weight men. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 38(999):1-5.
30.Ahmadizad S, Tahmasebi W, Bassami M, Sajadi M, Fathi I. (1391). Effects of progressive resistance training on plasma visfatin, insulin resistance and effective hormoneson visfatin.
31.Paolisso G, Rizzo MR, Mazziotti G, Tagliamonte MR, Gambardella A, Rotondi M, et al. (1998). Advancing age and insulin resistance: role of plasma tumor necrosis factor-α. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 275(2): E294-E9.
32.Marton O, Koltai E, Nyakas C, Bakonyi T, Zenteno-Savin T, Kumagai S, et al. (2010). Aging and exercise affect the level of protein acetylation and SIRT1 activity in cerebellum of male rats. Biogerontology. 11(6):679-86.
33.Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, Woerle HJ, van Haeften TW, Meyer C, et al. (2008). Effect of Aging on Glucose Homeostasis Accelerated deterioration of β-cell function in individuals with 115:13-23.
10.Haider D, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. (2006). The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. Diabetologia. 49(8):1909-14.
11.Choi K, Kim J, Cho G, Baik S, Park H, Kim S. (2007). Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. European Journal of Endocrinology. 157(4):437-42.
12.Kadoglou N, Fotiadis G, Kapelouzou A, Kostakis A, Liapis C, Vrabas I. (2013). The differential anti-inflammatory effects of exercise modalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with Type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 30(2):e41-e50.
13.López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernàndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. (2006). Serum visfatin increases with progressive β-cell deterioration. Diabetes. 55(10): 2871-5.
14.Arner P. (2006). Editorial: Visfatin—A True Or False Trail To Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 91(1):28-30.
15.Sun G, Bishop J, Khalili S, Vasdev S, Gill V, Pace D, et al. (2007). Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men. The American journal of clinical nutrition. 85(2):399-404.
16.Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. (2005). Plasma visfatin concentrations and fat depot–specific mRNA expression in humans. Diabetes. 54(10):2911-6.
17.Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee M-J, et al. (2007). Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 92(2):666-72.
18.Jürimäe J, Gruodytė R, Saar M, Cicchella A, Stefanelli C, Passariello C, et al. (2011). Plasma visfatin and adiponectin concentrations in physically active adolescent girls: relationships with insulin sensitivity and body composition variables. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 24(7-8):419-25.
19.Falah S, Kordi Mr, Ahmadizad S, Ravasi AA, Hedayati M. (1390). The effects of 8 weeks of endurance training on resting levels and responses of visfatin and insulin resistance index to acute endurance exercise in diabetics rats Sport Physiology & Management Investigations. 8.
20.Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Müller M, Wolzt M. (2006). Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 91(11):4702-4.
21.Haus J, Solomon T, Marchetti C, O'Leary V, Gonzalez F, Kirwan J. (2009). Decreased visfatin after exercise training correlates with improved

R, Stumvoll M, et al. (2005). Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. J Endocrinol. 185(3):R1-R8.

impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 31(3):539-43.

34. Wolden-Hanson T, Marck BT, Smith L, Matsumoto AM. (1999). Cross-sectional and longitudinal analysis of age-associated changes in body composition of male Brown Norway rats: association of serum leptin levels with peripheral adiposity. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 54(3):B99-B107.
35. Sacheck JM, Cannon JG, Hamada K, Vannier E, Blumberg JB, Roubenoff R. (2006). Age-related loss of associations between acute exercise-induced IL-6 and oxidative stress. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 291(2):E340-E9.
36. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. (2007). Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. Clinical endocrinology.67(5):796-800.
37. Kim J-Y, Bae Y-H, Bae M-K, Kim S-R, Park H-J, Wee H-J, et al. (2009). Visfatin through STAT3 activation enhances IL-6 expression that promotes endothelial angiogenesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research.1793(11): 1759-67.
38. Jackson A, Pollock M. (2004). Generalized equations for predicting body density of men. 1978. The British journal of nutrition. 91(1):161.
39. Dill D, Costill DL. (1974). Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. J Appl Physiol.37(2):247-8.
40. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 27(6):1487-95.
41. Ghanbari-Niaki A, Saghebjoo M, Soltani R, Kirwan JP. (2010). Plasma visfatin is increased after high-intensity exercise. Annals of Nutrition and Metabolism. 57(1):3-8.
42. Davidson MB. (1979). The effect of aging on carbohydrate metabolism: a review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. Metabolism. 28(6):688-705.
43. Lee DH. Sirt1 as a New Therapeutic Target in Metabolic and Age-Related Diseases. Chonnam Medical Journal. 2010;46(2):67-73.
44. Nie Y, Erion DM, Yuan Z, Dietrich M, Shulman GI, Horvath TL, et al. (2009). STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SirT1. Nat Cell Biol.11(4):492-500.
45. Gomez CR, Karavitis J, Palmer JL, Faunce DE, Ramirez L, Nomellini V, et al. (2010). Interleukin-6 contributes to age-related alteration of cytokine production by macrophages. Mediat Inflamm.
46. Mahbub S, Deburghgraeve CR, Kovacs EJ. (2012). Advanced age impairs macrophage polarization. J Interferon Cytokine Res. 32(1):18-26.
47. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke