Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 19(113): 1-7

Comparison of Serum Nesfatin-1 Level in Type 1 and 2 Diabetic Rats

Maryam Eskandari Mehrabadi [1], Zahra Salemi [2*]

1- M.sc Student in Biochemistry, Department of Biochemistry, Student Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2- Associate Professor, PhD in Biochemistry, Department of Biochemistry, Molecular and Cellular Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 8 May 2016, Accepted: 11 Jul 2016

Abstract

Background: Diabetes mellitus was induced, when the body doesn't produce enough insulin (diabetes type 1) or is unable to use insulin properly (diabetes type 2). In this study, we compare serum nesfatin-1 level in type 1 and 2 diabetic male rats.

Materials and Methods: 18 male Wistar rats were divided randomly into 3 groups: control, diabetes type 1, and diabetes type2. Diabetes type 1 was induced by a single injection of STZ (55 mg/kg) and diabetes type 2 was induced by STZ (60 mg/kg) and NA (110 mg/kg). Weight, FBG (fasting blood glucose), insulin, nesfatin-1were measured in all groups after 6 weeks.

Results: Nesfatin-1 levels were increased in diabetic rats compared to the control. Its level in serum was significantly higher in type 2 compared to type 1 diabetic rats. Serum insulin and body weight were reduced significantly in diabetic rats compared to control. Body weight was lower significantly in type 1 than type 2 diabetic rats. FBG was increased significantly in diabetic rats compared to control and it was higher in type 2 compered to type 1 diabetic rats significantly.

Conclusion: The results indicated that nesfatin-1 level in serum of type 2 diabetic rats was higher than type 1, probably because of higher weight and less destruction of beta cells in type 2 diabetic rats.

Keywords: Adipokine, Insulin, Streptozotocin

*Corresponding Author:
Address: Department of Biochemistry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Email: Dr.zsalemi@arakmu.ac.ir

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۹، شماره۸ (شماره پیاپی ۱۱۳)، آبان ۱۳۹۵، ۷-۱

مقایسه سطح سرمی فاکتور نسفاتین-۱ در رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ و نوع ۲

مریم اسکندری مهر آبادی[۱]، زهرا سالمی[۲*]

۱- دانشجوی، کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- دانشیار، دکتری تخصصی بیوشیمی، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۴/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس در نتیجه‌ی ناتوانی بدن در تولید هورمون انسولین (دیابت نوع ۱) یا ناتوانی بدن در پاسخ به انسولین (دیابت نوع ۲) ایجاد می‌شود. در این مطالعه، سطح سرمی نسفاتین -۱ در رت‌های نر ویستار دیابتی نوع ۱ و ۲ بررسی و مقایسه می‌شود.

مواد و روش‌ها: ۱۸ عدد رت نر ویستار به طور تصادفی به سه گروه کنترل، دیابتی نوع۱ و دیابتی نوع ۲ تقسیم شدند. دیابت نوع ۱ با تزریق استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و دیابت نوع ۲ با تزریق استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و نیکوتین آمید (۱۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) القا شد. ۶ هفته پس از ابتلا، وزن، قند خون ناشتا، انسولین و نسفاتین-۱ سرم اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: سطح نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتی نسبت به رت‌های کنترل سالم افزایش داشت. نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتی نوع ۲ به نسبت معنی‌داری بیشتر از رت‌های دیابتی نوع ۱ بود. سطح انسولین و میزان وزن رت‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت. میزان وزن رت‌های دیابتی نوع ۱ نسبت به نوع ۲ به طور معنی‌داری کمتر بود. قند خون رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافت. این افزایش در رت‌های دیابتی نوع ۱ نسبت به نوع ۲ بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتی نوع ۲ نسبت به نوع ۱ بود که دلیل احتمالی آن وزن بیشتر یا تخریب کمتر سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی نوع ۲ بود.

واژگان کلیدی: آدیپوکاین، استرپتوزوسین، انسولین

* **نویسنده مسئول:** ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه بیوشیمی

Email:Dr.zsalemi@arakmu.ac.ir

مقدمه

دیابت ملیتوس یک اختلال متابولیکی شایع می‌باشد که بسیاری از شهروندان جوامع صنعتی و در حال پیشرفت را تحت تأثیر قرار داده است(۱). دوگروه عمده دیابت شیرین شامل نوع ۱ و نوع ۲ وجود دارد(۲). دیابت نوع ۱، نوعی بیماری خود ایمنی است که در آن سلول‌های T ایمنی باعث تخریب سلول‌های بتای پانکراس می‌شوند، که نتیجه آن کمبود مطلق انسولین می‌باشد. در حالی که دیابت نوع ۲، یک بیماری غیراتوایمیون می‌باشد که ظهور و پیشرفت آن با مقاومت به انسولین شکل می‌گیرد(۳). مقاومت به انسولین عمدتاً در اثر افزایش سن، چاقی، فعالیت بدنی پایین، مصرف دخانیات و ... به وجود می‌آید(۱).

گرچه در گذشته بافت چربی به عنوان جایگاهی برای سنتز و ذخیره‌ی تری گلیسیرید در نظر گرفته می‌شد؛ اما امروزه مشخص شده است بافت چربی یک اندام فعال اندوکرین است که چندین پروتئین مختلف به نام آدیپوکاین تولید می‌کند(۴). آدیپوکاین‌ها نقش‌های مهمی در پاتوژنز دیابت ملیتوس بازی می‌کنند(۵).

نسفاتین-۱، نوعی آدیپوکاین جدید با ۸۲ اسید آمینه و نیمه عمر ۶ ساعت در خون است. این آدیپوکاین از یک مولکول پیش ساز به نام NUCB۲ مشتق می‌شود و علاوه بر بافت چربی در دیگر نقاط بدن شامل: نواحی از هیپوتالاموس، معده و سلول‌های بتای پانکراس نیز تولید می‌شود(۶، ۷). نقش شناخته شده‌ی نسفاتین-۱، تأثیرآن برکاهش دریافت غذاوبی اشتهایی می‌باشد(۸). اما مطالعات اخیر نشان داده است نسفاتین-۱، در تنظیم گلوکزوهموستازانرژیوتحریکانسولین نیز نقش دارد(۹). نسفاتین -۱ احتمالاً با تاثیر بر ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیمی نوع L سبب آزاد سازی انسولین از سلول‌های بتا می‌شود(۱۰). هم‌چنین مشخص شده است که نسفاتین-۱ با افزایش سیگنالینگ انسولین از مسیر ۲Akt/AMPK/TORC سبب افزایش حساسیت انسولینی می‌شود(۱۱).

هدف از تحقیق حاضر بررسی سطح سرمی فاکتور نسفاتین-۱ به عنوان یک آدیپوکاین کاهنده‌ی قند خون در موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۱ و نوع ۲ است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی، ۱۸ عدد رت نر نژاد ویستار (۲۰۰ – ۲۵۰ گرم) از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک تحویل گرفته شد. رت‌ها به مدت یک هفته جهت خو گرفتن به محیط، با دسترسی آزادانه به آب و غذا، تحت شرایط کنترل شده‌ی دمایی(۲±۲۲) و برخورداری از ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. به طور تصادفی به ۳ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. به این ترتیب که گروه اول: رت‌های سالم، گروه دوم و سوم به ترتیب رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ و نوع ۲. Streptozotocin (STZ) ونیکوتین آمید از شرکت سیگما آلدریچ (امریکا) خریداری گردید القای دیابت نوع ۱: دیابت نوع ۱، در رت‌های گروه دو به وسیله‌ی تزریق داخل صفاقی STZ با دوز mg/kg ۵۵) در بافر سیترات با (PH=۴/۵) القا شد. برای تأیید ایجاد دیابت ۷۲ ساعت بعد، قند خون ناشتا با گلوکومتر اندازه‌گیری شد. ابتلا به دیابت نوع ۱، توسط مقادیر گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰mg/dl تأیید شد.

القای دیابت نوع ۲: با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین(۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، پانزده دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی نیکوتین آمید(۱۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن). در رت‌های گروه سه، دیابت نوع ۲ القا شد. در این گروه نیز ابتلا به دیابت نوع ۲ پس از گذشت ۷۲ ساعت، توسط اندازه‌گیری مقادیر گلوکز خون ناشتای بالاتر از ۱۲۶mg/dl تایید گردید(۱۲).

پس از ابتلا به دیابت رت‌ها به مدت ۶ هفته نگهداری شدند. در آخر دوره حیوانات وزن شدند و پس ار القای ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات با استفاده از کتامین و زایلازین بی‌هوش و نمونه‌های خون ازطریق خون‌گیری از قلب

جمع‌آوری گردید. نمونه‌های خون، بلافاصله در دور ۳۰۰۰ و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شده و سرم آنها جدا گردید. قند خون ناشتا (به روش آنزیمی)، انسولین (با استفاده از کیت شرکت CRYSTAL DAY BIOTECH ساخت کشور چین) و نسفاتین-۱ سرم (با استفاده از کیت شرکت CUSABIO ساخت کشور چین) به روش الایزا در سرم آنها اندازه‌گیری و با یکدیگر مقایسه شد.

به منظورتجزیه و تحلیل آماریاز آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVAone-way)، ابتدابااستفاده ازنرمافزار SPSS انجام و از نظر آماری مقادیر p< ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. در صورت وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌ها از آزمون (Post Hoc) توکی (Tukey) برای بررسی دوبه دو میانگین گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

جدول ۱ مقادیر قندخون ناشتا و انسولین را در گروه‌های تحت مطالعه در پایان روز ۴۲ نشان می‌دهد. قند خون رت‌های دیابتی نوع ۱ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش داشت هم‌چنین قند خون در رت‌های دیابتی نوع ۲درمقایسه با گروه کنترل نیز به طور معنی‌داری افزایش یافت. میزان قند خون رت‌های دیابتی نوع ۱ در مقایسه با گروه دیابتی نوع ۲ به طور معنی‌داری بالاتر بود.

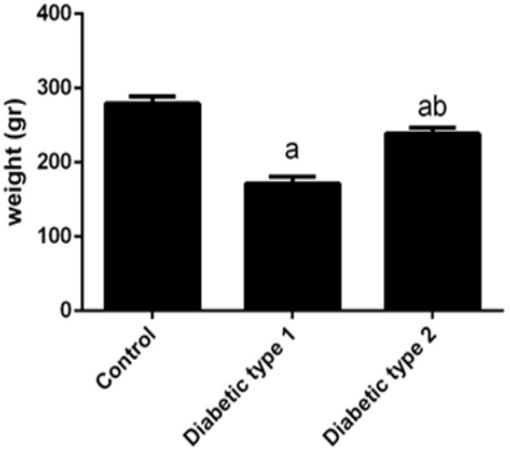
سطح انسولین سرم در رت‌های دیابتی نوع ۱ در مقایسه با رت‌های کنترل کاهش معنی‌داری داشت هم‌چنین میزان انسولین سرم در رت‌های دیابتی نوع ۲ در مقایسه با رت‌های کنترل نیز به طور معنی‌داری کاهش داشت. مقایسه‌ی میزان انسولین در دو گروه دیابتی نشان دهنده‌ی کاهش بیشتر میزان آن در رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ نسبت به دیابت نوع ۲ بود.

جدول ۱. میزان قند خون ناشتا و انسولین سرم در گروه های تحت مطالعه

گروه ها	انسولین(mIU /L)	قندخون ناشتا(mg/dl)
کنترل	۴/۰±۵/۲۴	۸۳/۶±۳۳/۳۰
دیابتی نوع ۱	۲/۰±۴۵/۴۵a	۶۹۰/۱۶±۳۳/۲۶a
دیابتی نوع ۲	۲/۰±۸۳/۲۳a	۲۹۹/۷±۱۶۷/۰۳ab

مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین نشان داده شده اند. a درمقایسه با گروه کنترل و b در مقایسه با گروه دیابتی نوع ۱ در سطح ۰/۰۵ معنی دار است (p<۰/۰۵).

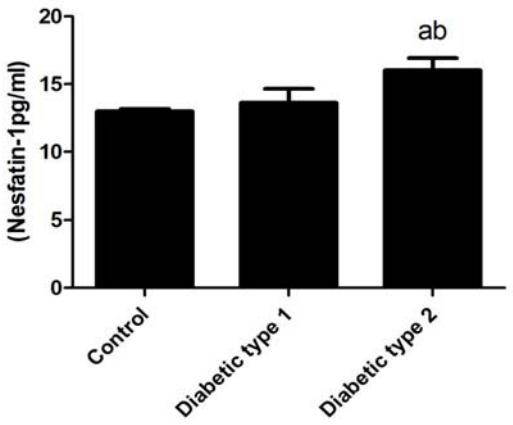
نمودار ۱ وزن رت‌های سه گروه مورد مطالعه رانشان می‌دهد. در پایان مطالعه وزن رت‌های دیابتی نوع ۱ و نوع ۲ نسبت به کنترل سالم به طور معنی‌داری کاهش یافت. وزن رت‌های دیابتی نوع ۱ نسبت به نوع ۲ به شکل معنی‌داری کمتر بود.



نمودار۱. مقایسه وزن در گروه‌های تحت مطالعه مقادیر به صورت انحراف معیار±میانگین نشان داده شده‌اند. a در مقایسه با گروه کنترل و b در مقایسه با گروه دیابتی نوع ۱ در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار است (p<۰/۰۵).

نمودار ۲ میزان نسفاتین-۱ را در گروه‌های تحت مطالعه نشان می‌دهد. سطح نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتی دیابتی نوع ۱ و نوع ۲ نسبت به کنترل در پایان روز ۴۲ افزایش داشت، هر چند این افزایش در رت‌های دیابتی نوع ۱ معنی‌دار

نبود. سطح نسفاتین-۱ سرم در رت‌های دیابتی نوع ۲ به شکل معنی‌داری بیشتر از رت‌های دیابتی نوع ۱ بود($p<۰/۰۵$).



نمودار۲. مقایسه نسفاتین -۱ در گروه‌های تحت مطالعه مقادیر به صورت انحراف معیار±میانگین نشان داده شده‌اند. a در مقایسه با گروه کنترل و b در مقایسه با گروه دیابتی نوع ۱ در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار است($p<۰/۰۵$).

بحث

مطالعه ما نشان داد که ابتلا به دیابت سبب افزایش نسفاتین-۱ می‌شود و این افزایش در دیابت نوع ۲ چشم‌گیرتر است نتایج مطالعه‌ی ما حاکی از آن است که ابتلا به دیابت موجب کاهش کاهش وزن و انسولین می‌شود واین کاعش وزن در رت‌های دیابتی نوع ۱ نسبت به نوع ۲ کاملاً مشهود است. آشکار است که قند خون رت‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش دارد که این افزایش در رت‌های دیابتی نوع ۱ نسبت به نوع ۲ بیشتر می‌باشد.

در این مطالعه‌ی تجربی به منظور بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی فاکتور نسفاتین-۱ به عنوان یک آدیپوکاین کاهنده‌ی قند خون در موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۱ و نوع ۲ از STZ به منظور القای دیابت نوع ۱ و از STZ به همراه NA به منظور ایجاد دیابت نوع ۲ استفاده نمودیم. تزریقSTZ در دوزهای ۵۰-۶۰ mg/kg در رت‌های آزمایشگاهی سبب تخریب پانکراس و کاهش سطح انسولین به میزان ۱۰-۳۰ درصد می‌شود و بنابراین سبب القای هایپر گلایسمی در حد دیابت نوع ۱ می‌شود(۱۳). تزریق STZ-NA در رت‌ها سبب ایجاد یک هایپرگلایسمی متوسط مرتبط با کاهش ترشح انسولین در فاز اولیه پس از صرف غذا می‌شود(۱۴). STZ به سلول‌های بتای پانکراس به وسیله‌ی ترانسپورتر GluT-2 (glucose transporter-2) وارد می‌شود که منجر به تولید رادیکال‌های آزاد، تغییر در غشا پلاسمایی سلول‌های بتا و آسیب به DNA می‌شود. هم‌چنین با مهار آنزیم پلیADP-ریبوز سنتتاز موجب کاهش سوبسترای آنزیم هسته‌ای، نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید، کاهش سنتز انسولین در سلول‌های بتا و نهایتا مرگ سلولی می‌شود. تزریق نیکوتین آمید، با جلوگیری از کاهش NAD موجب تقلیل سمیت STZ می‌شود. در این مطالعه نیز قند خون رت‌ها پس از ۶ هفته افزایش یافت و این افزایش در رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ به شکل معنی‌داری نسبت به رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بیشتر بود؛ زیرا همان طور که در بالا اشاره شد استفاده از نیکوتین آمید سبب حفاظت نسبی از سلول‌های بتا در مقابل آسیب STZ می‌شود(۱۵). از طرفی سطح انسولین بیشتر در رت‌های دیابتی نوع ۲ نسبت به رت‌های دیابتی نوع ۱ هم به همین دلیل است. نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتی افزایش داشت که علت این افزایش این طور توجیه می‌شود که دیابت سبب افزایش قند خون می‌شود به جبران این افزایش نسفاتین-۱ به عنوان یک فاکتور کاهنده‌ی قند خون از بافت‌های مربوطه ترشح شده و درصدد کاهش قند خون می‌باشد. علت افزایش بیشتر نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتیک نوع ۲ این طور توجیه می‌شود که به دلیل این که یکی از بافت‌های ترشح کننده‌ی نسفاتین-۱ بافت چربی است(۱۸) و از آن جایی که با افزایش وزن میزان بافت چربی هم بیشتر می‌شود، می‌توان این طور نتیجه گرفت که چون رت‌های دیابتی نوع ۲ در پایان مطالعه وزن بیشتری داشتند در نتیجه میزان بافت چربی آن‌ها بیشتر بنابراین میزان نسفاتین تولیدی نیز بیشتر خواهد بود. از طرفی یکی از منابع تولید نسفاتین-۱ در بدن سلول‌های بتای پانکراس

هستند(۷) که در دیابت نوع یک با تخریب سلول‌های بتای پانکراس میزان تولید این فاکتور کاهش می‌یابد. نتایج ما با نتایجZhang و همکاران مشابه بود؛ نتایج مطالعه حاکی از این بود که سطح نسفاتین-۱ پلاسما در بیمارانی که به تازگی مبتلا به دیابت نوع ۲ شده‌اند و هم‌چنین افرادی که اختلال عدم تحمل گلوکز دارند نسبت گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری یافته است(۱۶، ۱۷). با توجه به مشاهدات فوق از آن جایی که گروهی از داروهای کاهنده‌ی قند خون به نام خانواده‌ی تیازولیدن دیون‌ها با اثر گذاری بر رسپتورهای PPAR GAMA (Peroxisome proliferator – activated receptor gama) عمل می‌کنند(۱۹) و از طرفی یکی از رسپتورهای مسئول تحریک تولید نسفاتین -۱، رسپتورهای PPAR GAMA می باشند(۲۰، ۲۱) پیشنهاد می‌شود که از این داروی کاهنده‌ی قند خون که می‌تواند نسفاتین-۱ را افزایش دهد در درمان بهتر دیابت نوع ۱ استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

نسفاتین-۱ در رت‌های دیابتی نوع۲ نسبت به نوع۱ افزایش معنی‌داری داشت که احتمالاً به دلیل وزن بیشتر و یا تخریب کمتر سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر مستخرج از طرح تحقیقاتی مصوب کمیته تحقیقات دانشجویی با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1394.144 می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان از همکاری کمیته تحقیقات دانشجویی نهایت سپاس را به عمل می‌آورند.

منابع

1. Florence N, Thierry T, Dedire D, Emery T, Dertrand D, Pierre K, et al. Protective Role of Terminalia superba Ethyl Acetate Extract Against Oxidative Stress in Type2 Diabetes. Pharmacologia; 2011.
2. Fauci A. Braun wald E, Kasper DS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, et al. Power A. Diabetes Melitus Harrisons Internal Medicine. 7-2008:2275.
3. Mandrup-Poulsen T. Type 2 diabetes mellitus: a metabolic autoinflammatory disease. Dermatologic clinics. 2013;31(3):506-495.
4. Spiegelman B, Choy L, Hotamisligil G, Graves R, Tontonoz P. Regulation of adipocyte gene expresión in differentiation and sindromes of obesity/diabetes. J Biol Chem. 1993; 268.
5. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nature Reviews Immunology. 2006; 6(10):83-772.
6. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. Endocrinology. 2008;149(3):301-1295.
7. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. Biochemical and biophysical research communications. 2009; 381(4):8-643.
8. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. Endocrinology. 2009;150(11):9-4911.
9. Gonzalez R, Perry R, Gao X, Gaidhu M, Tsushima R, Ceddia R, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. Endocrinology. 2011;152(10):37-3628.
10. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca2+ influx through L-type channels in mouse islet. BETA.-cells. Endocrine journal. 2011; 58(4):13-305.

11. Yang M, Zhang Z, Wang C, Li K, Li S, Boden G, et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. Diabetes. 2012; 61(8):68-1959.
12. Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R. Effect of aqueous bark extract of Garuga pinnata Roxb. in streptozotocin-nicotinamide induced type-II diabetes mellitus. Journal of ethnopharmacology. 2006; 107(2):90-285.
13. Oztürk Y, Altan VM, Yildizoğlu-Ari N. Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. Pharmacological Reviews. 1996; 48(1):112-69.
14. Lu M-P, Wang R, Song X, Chibbar R, Wang X, Wu L, et al. Dietary soy isoflavones increase insulin secretion and prevent the development of diabetic cataracts in streptozotocin-induced diabetic rats. Nutrition Research. 2008;28(7):71-464.
15. Hoorens A, Pipeleers D. Nicotinamide protects human beta cells against chemically-induced necrosis, but not against cytokine-induced apoptosis. Diabetologia. 1999; 42(1):9-55.
16. Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2012; 120(2):5-91.
17. Li Q-C, Wang H-Y, Chen X, Guan H-Z, Jiang Z-Y. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. Regulatory peptides. 2010; 159(1):7-72.
18. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. Endocrinology. 2010; 151(7):80-3169.
19. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2008;18(S2):S10-S5.
20. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. Endocrinology.2009; 71-662:(2)150.
21. Yamada M, Horiguchi K, Umezawa R, Hashimoto K, Satoh T, Ozawa A, et al. Troglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor-γ, stabilizes NUCB2 (nesfatin) mRNA by activating the ERK2/1 pathway: isolation and characterization of the human NUCB2 gene. Endocrinology.2010;151(6):503-2494.