

اثر محدودیت انرژی بر برخی نشانگرهای مرتبط با طول عمر و التهاب در موش صحرایی

مونا پورقادری^۱، محمدجواد حسین زاده^۲، محمود جلالی^۳، فاطمه نبوی زاده^۴،
محمد رضا اشراقیان^۵، فریدون سیاسی^۶

چکیده

زمینه و هدف: دریافت انرژی مازاد و چاقی متعاقب آن، باعث افزایش بروز بیماری‌های مزمن و کاهش امید به زندگی می‌شود. محدودیت انرژی، با در نظر گرفتن دریافت کافی مواد مغذی، خطر بروز بیماری‌های مزمن در حال پیشرفت را کم می‌کند. این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر محدودیت دریافت انرژی بر روی تغییرات نشانگرهای التهاب و طول عمر موش‌های صحرایی انجام شد. روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، ۵۰ موش صحرایی نر از نژاد ویستار به صورت تصادفی به دو گروه شاهد (رژیم با دسترسی آزاد) و محدودیت انرژی (۴۰٪ محدودیت نسبت به انرژی پایه مورد نیاز) تقسیم شدند. وزن، شاخص توده بدن (BMI)، دمای بدن و سطوح سرمی گلوکز، انسولین، لپتین، عامل نکروز تومور-آلفا (TNF- α) و اینترلوکین ۶ (IL-6) در پایان مطالعه اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ و آزمون تی مستقل در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند. یافته‌ها: محدودیت انرژی باعث کاهش معنی‌داری در وزن ($P = 0/001$)، BMI ($P = 0/001$)، دمای بدن ($P = 0/001$) و همچنین سطوح سرمی گلوکز ($P = 0/035$)، انسولین ($P = 0/021$)، IL-6 ($P = 0/045$) و لپتین ($P = 0/001$) شد، اما سطح TNF- α تغییر معنی‌داری نکرد ($P = 0/3$).

نتیجه‌گیری: کاهش سطح انسولین و دمای بدن، به عنوان دو نشانگر طول عمر، تحت اثر محدودیت انرژی می‌تواند علامت کاهش میزان متابولیسم باشد؛ همچنین کاهش نشانگر التهابی IL-6 نشان‌دهنده این مطلب است که محدودیت انرژی می‌تواند فرایندهای التهابی را که عامل خطر عمده برای بسیاری از بیماری‌های مزمن است، کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: محدودیت انرژی، پیری، التهاب، موش صحرایی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۹؛ ۱۷(۲): ۹۸-۱۰۶

دریافت: ۱۳۸۸/۱۰/۲ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۳/۵ پذیرش: ۱۳۸۹/۳/۳۰ درج در پایگاه وب: ۱۳۸۹/۳/۳۱

^۱ نویسنده مسؤول؛ کارشناس ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
آدرس: کرج- خیابان طالقانی شمالی- بالاتر از میدان طالقانی- شهرک اداری- دانشکده علوم پزشکی کرج- معاونت غذا و دارو- اداره نظارت بر مواد غذایی
تلفن: ۰۲۶۱-۲۵۵۸۹۲۰ پست الکترونیکی: pourghaderi2601@yahoo.com
^۲ استادیار گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۳ استاد گروه بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۴ دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۵ استاد گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۶ استاد گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

مقدمه

مطالعات اثر محدودیت پروتئین و حتی اسیدهای آمینه خاصی را در این زمینه نشان داده‌اند، ولی به نظر می‌رسد در مجموع اثرات ضد پیری محدودیت انرژی به واسطه کاهش در کل انرژی دریافتی باشد و نمی‌توان آن را به هیچ گروه غذایی نسبت داد (۵).

محدودیت انرژی به صورت یک روز در میان، سن شروع و درجات مختلف محدودیت انرژی، مدل‌های مختلف این زمینه مطالعاتی هستند (۸)؛ به طور کلی، بهترین نتایج (حداقل در موش‌ها) در سطح محدودیت انرژی به میزان ۴۰٪ رخ می‌دهد. علاوه بر آن، شروع این مداخله در اوایل زندگی، در فاصله میان دوران شیرخوارگی و قبل از بلوغ، بیشترین اثر را در افزایش طول عمر و سلامتی به دنبال دارد (۵، ۶). این مطالعه نیز با اعمال این میزان محدودیت و در روزهای نخستین عمر (۳۵ روزگی) نمونه‌های مورد بررسی انجام شده است.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی، ابتدا ۵۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار^۲ در سن ۳۵ روزگی از مؤسسه پاستور ایران تحویل گرفته شدند. از این موش‌ها در محل آزمایشگاه حیوانات گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران به صورت انفرادی در قفس‌های پلاستیکی به ابعاد ۳۰×۲۰×۲۰ سانتیمتر نگهداری شد. دمای اتاق در 24 ± 2 درجه سانتیگراد تنظیم شد و چرخه ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب) روشنایی و تاریکی در طول مطالعه برقرار بود. موش‌ها به مدت ۷ روز با رژیم پایه تغذیه شدند و به آنها فرصت داده شد تا به محیط جدید عادت کنند؛ سپس موش‌ها بر حسب وزن و دمای بدن دسته‌بندی شدند و هر نمونه به طور تصادفی و بر مبنای دسته‌بندی صورت گرفته در یکی از دو گروه پایه (تعداد=۲۵) یا تحت محدودیت انرژی به میزان ۴۰٪ (تعداد=۲۵) قرار گرفتند.

پیری به عنوان مجموعه تمامی تغییرات فیزیولوژیکی، ژنتیکی و مولکولی که با گذشت زمان، از مرحله لقاح تا مرگ رخ می‌دهند در نظر گرفته می‌شود (۱). این پدیده را می‌توان نتیجه دو فرایندی دانست که ضمن داشتن اثرات متقابل بر یکدیگر، هم‌پوشانی نیز دارند. این فرایندها تحت عناوین پیری طبیعی (فیزیولوژیک) و پیری بیمارگونه (پاتولوژیک) مطرح می‌باشند (۲). پیری طبیعی یک تحلیل پیش‌رونده در ساختار فیزیکی و عملکرد زیستی است که به تنهایی و مستقل از سایر عوامل رخ می‌دهد؛ به طور مثال تغییرات در ترکیب بدن (کاهش چگالی معدنی استخوان، کاهش توده ماهیچه‌ای و تجمع چربی شکمی)، کاهش پیش‌رونده عملکرد قلبی-ریوی، کلیوی و کاهش قدرت سیستم ایمنی، به طور طبیعی با افزایش سن رخ می‌دهند (۳، ۴)؛ در حالی که پیری بیمارگونه تحلیل تسریع شده در ساختار و عملکرد اندام‌ها با واسطه بیماری‌هایی نظیر دیابت و پرفشاری خون است و یا به واسطه عوامل مضر محیطی و مرتبط با شیوه زندگی همچون قرارگیری زیاد در معرض نور خورشید و کشیدن سیگار رخ می‌دهد (۲).

میزان دریافت انرژی یکی از مهمترین عوامل اثرگذار بر وضعیت سلامتی است (۵). کمی و زیادی دریافت انرژی به شکل‌های مختلف سوءتغذیه را ایجاد می‌کند که منتهی به تغییرات نامطلوب در ترکیب بدن، بدی عملکرد اندام‌ها و در نهایت مرگ و میر زودرس می‌شود (۳).

با گذشت بیش از هفت دهه از نخستین مطالعه انجام شده در زمینه اثرات مفید محدودیت انرژی، این مداخله همچنان به عنوان تنها ابزار تعمیم‌پذیر و قابل تکرار جهت کند کردن روند پیری، افزایش طول عمر و طول سلامت محسوب می‌شود (۶). محدودیت انرژی (ER) را کاهش در دریافت انرژی ضمن تأمین تمامی ریز مغذی‌های ضروری تعریف کرده‌اند (کم خوری بدون سوء تغذیه) (۷)؛ هر چند برخی

^۲ Wistar^۱ Energy Restriction

به غذا تأمین می‌شد (غذا بیش از نیاز). در پایان هفته یازدهم، نمونه‌ها پس از اندازه‌گیری وزن، شاخص توده بدن (BMI)، دمای بدن و ۱۲ ساعت ناشتایی به روش بیهوشی و سر بریدن مورد خونگیری قرار گرفتند. BMI حیوان با تعیین نسبت وزن (گرم) به مجذور طول بدن (سانتیمتر مربع) محاسبه شد. طول بدن حیوان با اندازه‌گیری از نوک بینی تا انتهای تنه (ابتدای دم) به دست آمد. نمونه‌های خون در سرعت ۲۰۰۰ دور و به مدت ۵-۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند و هر نمونه سرم در لوله آزمایش مربوط به گروه خود منتقل شد و پس از برچسب‌گذاری و کدگذاری در فریزر در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد تا زمان اندازه‌گیری فراسنج‌های خونی نگهداری شد. غلظت گلوکز سرم به روش آنزیمی و با استفاده از کیت آزمایشگاهی ساخت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. سطوح لپتین و انسولین به روش الیزا^۱ به ترتیب با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی ساخت شرکت‌های Biovendor (کشور آلمان) با حساسیت ۰/۰۴ng/mL و شرکت IBL (کشور آمریکا) اندازه‌گیری شدند.

جدول ۱- ترکیب رژیم غذایی مورد استفاده در گروه‌های پایه و تحت محدودیت انرژی با توجه به سن بلوغ موش‌ها

AIN-93M		AIN-93G		رژیم	ترکیبات (g/kg)
محدودیت انرژی	رژیم پایه	محدودیت انرژی	رژیم پایه		
۴۰۰	۶۲۰/۷	۲۱۰/۵۲	۵۲۹/۴۸		نشاسته ذرت
۲۳۳/۳	۱۴۰	۳۳۳/۲۸	۲۰۰		کازئین
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰		سوکروز
۶۶/۷	۴۰	۱۱۶/۷۳	۷۰		روغن لوبیا سویا
۶۷/۸	۵۰	۶۷/۸	۵۰		سلولز
۵۸/۳	۳۵	۵۸/۳	۳۵		مخلوط املاح
۱۶/۷	۱۰	۱۶/۷	۱۰		مخلوط ویتامین
۳	۱/۸	۵	۳		L-سیستین
۴/۲	۲/۵	۴/۲	۲/۵		کولین کلراید
۰/۰۱۳	۰/۰۰۸	۰/۰۲۵	۰/۰۱۴		بوتیل هیدروکینون ^۲

^۱ ELISA
^۲ Butyl hydroquinone

پس از توزیع نمونه‌ها، میانگین و انحراف‌معیار وزن و دمای بدن در هر دو گروه محاسبه و با استفاده از آزمون تی مستقل عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر تایید شد.

حیوانات در گروه پایه و تحت محدودیت انرژی به مدت یازده هفته رژیم غذایی مربوط به خود را دریافت کردند (جدول ۱). با توجه به سن بلوغ موش‌ها، رژیم غذایی نمونه‌های مورد بررسی در چهار هفته نخست، طبق راهنمای AIN-93G و در هفته‌های بعد با راهنمای AIN-93M Ad Hoc شد (۹،۸). دو راهنمای ذکر شده توسط کمیته Ad Hoc متعلق به مؤسسه تغذیه آمریکا جهت مطالعات تغذیه‌ای بر روی موش‌های آزمایشگاهی طراحی شده است. راهنمای AIN-93G، رژیم طراحی شده برای مرحله رشد و راهنمای AIN-93M برای مرحله پس از بلوغ است.

در پایان هر هفته، وزن موش‌ها با ترازوی سه اهرمی (ساخت آمریکا) با دقت ۱ گرم اندازه‌گیری و یادداشت می‌شد. دمای بدن نیز به عنوان یکی از نشانگرهای طول عمر به طریق معدنی با دماسنج جیوه‌ای با دقت ۰/۱ درجه سانتیگراد هر ۱۵ روز یک بار و در زمان مشخصی در طی روز (ساعت ۱۰ الی ۱۲ صبح) اندازه‌گیری می‌گردید. غذای موش‌ها نیز به صورت روزانه توزین و در اختیار آنها قرار می‌گرفت. با توجه به این که گروه تحت محدودیت انرژی، از نظر وزنی بایستی ۶۰٪ مقدار غذای خورده شده توسط گروه شاهد را دریافت می‌کردند، عملاً باقیمانده غذایی در این گروه وجود نداشت و یا به قدری کم بود که قابل محاسبه نبود؛ بنابراین اندازه‌گیری غذای باقیمانده در مورد گروه شاهد انجام می‌شد؛ به این ترتیب که هر سه روز یک بار مقدار غذای باقیمانده در پوشال‌ها توزین و از میزان غذای داده شده قبلی کم و به صورت میانگین دریافت روزانه محاسبه می‌شد. از این مقدار ۴۰٪ وزنی کاسته و به عنوان مقدار چیره غذایی در سه روز آینده برای گروه تحت محدودیت در نظر گرفته می‌شد؛ لازم به ذکر است با پایش مداوم، همواره دسترسی آزاد گروه شاهد

وزن، BMI، دمای بدن و نیز فراسنج‌های خونی شامل گلوکز، انسولین، لپتین و IL-6 سرم را تحت تاثیر قرار دهد؛ به طوری که اختلاف این متغیرها بین دو گروه رژیمی از نظر آماری معنی‌دار نشان داده شد ($P < 0/05$) (جدول ۲) ولی در مورد سطح سرمی TNF- α تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/3$).

بحث

بر اساس یافته‌های این تحقیق، محدودیت انرژی باعث کاهش معنی‌داری در میزان وزن، BMI، دمای بدن و نیز فراسنج‌های خونی اندازه‌گیری شده، به استثنای TNF- α در مقایسه با گروه شاهد شد. این نتایج همسو با مطالعات متعدد صورت گرفته در خصوص آثار مفید این مداخله بر وضعیت متابولیکی و فیزیولوژیکی است (۱۰-۱۴)؛ برای مثال در مطالعات مختلف میزان متابولیسم پایه و به تبع آن دمای بدن در میمون‌ها و موش‌های تحت محدودیت انرژی به طور محرز پایین‌تر از گروه شاهد بوده است (۶، ۱۰، ۱۲). اعتقاد بر این است که تحت اثر محدودیت انرژی فرایندهای متابولیسم از رشد و تولید مثل به سمت راهبردهای حفظ حیات سوق داده می‌شوند که یکی از نخستین نشانه‌های این تغییر، کاهش در دمای مرکزی بدن است؛ هرچند این تغییر دمایی اندک است ولی می‌تواند حاکی از تغییرات متابولیکی

برای اندازه‌گیری سطوح سرمی نشانگرهای التهابی اینترلوکین ۶ (IL-6) و عامل نکروز تومور آلفا (TNF- α) نیز به روش الایزا از کیت‌های آزمایشگاهی ساخت شرکت BenderMed (کشور استرالیا) با میزان حساسیت به ترتیب ۱۲pg/mL و ۱۱/۲pg/mL استفاده شد.

لازم به ذکر است در این مطالعه، با بکارگیری روش الایزا و طی مراحل پوشش‌دهی، شستشو، افزودن مزدوج (Conjugate)، انکوباسیون، شستشو، افزودن سیستم رنگی و قرائت نمونه‌ها، تمام نمونه‌ها به صورت دوگانه (Duplicate) اندازه‌گیری شدند. (به منظور افزایش دقت اندازه‌گیری، برای هر نمونه آزمایش دو بار تکرار و میانگین آن لحاظ شد.) تمامی آزمایش‌های مذکور در محل آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده بیوشیمی انجام شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌های این مطالعه که از توزیع نرمال تبعیت می‌کردند، از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ استفاده شد. میانگین وزن، BMI، دمای بدن و نیز فراسنج‌های خونی در هر گروه محاسبه و برای مقایسه از آزمون تی مستقل استفاده و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

محدودیت انرژی اعمال شده در طول یازده هفته توانست

جدول ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی در دو گروه شاهد و مورد

متغیر	گروه	شاهد (رژیم پایه) (تعداد=۲۵)	مورد (محدودیت انرژی) (تعداد=۲۵)	سطح معنی‌داری
وزن (گرم)		۳۰۲/۲۱±۱۶/۷۱ (۳۳۵/۵-۲۷۵)	۲۱۶/۳۱±۵/۷۵ (۲۲۴-۲۰۷)	۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی (گرم/سانتیمتر مربع)		۰/۶۵±۰/۰۳	۰/۵۲±۰/۰۳	۰/۰۰۱
دمای بدن (درجه سانتیگراد)		۳۷/۰۴±۰/۳۹	۳۶/۵±۰/۳۲	۰/۰۰۱
میزان غذای مصرفی (گرم)		۱۴۲۹/۶۲±۱۰۹/۴۴	۹۱۳/۵±۴۷/۱۷	۰/۰۰۱
گلوکز سرم (mg/dL)		۱۱۱/۸۳±۲۵/۲۱	۷۹/۸±۱۵/۳۵	۰/۰۳۵
انسولین سرم (ng/mL)		۲/۳۲±۰/۴۷	۱/۳۳±۰/۱۹	۰/۰۲۱
لپتین سرم (ng/mL)		۴/۸±۰/۸۷	۱/۳۲±۰/۳۳	۰/۰۰۱
TNF- α سرم (μ g/L)		۹۷/۷۸±۲۱/۲۰	۸۳/۲۹±۲۰/۲۷	۰/۳
IL-6 سرم (ng/mL)		۵۸/۱۹±۲۱/۶۱	۳۴/۸۳±۱۵/۲۲	۰/۰۴۵

عمده‌ای باشد (۱۵). به نظر می‌رسد کاهش سطوح در گردش هورمون تیروکسین به واسطه محدودیت انرژی، نقش کلیدی در کاهش دمای مرکزی بدن، متابولیسم سلولی و تولید رادیکال‌های آزاد داشته باشد (۱۶). دمای مرکزی بدن، سطوح دهیدرواپی‌آندروستون سولفات^۱ و انسولین را به عنوان نشانگرهای مرتبط با طول عمر در نظر گرفته‌اند (۱۷). نتایج مطالعه Roth و همکاران نیز ارتباط میان عمر طولانی، دمای بدن و سطوح انسولین را تأیید می‌کند؛ به طوری که نشان داده شد که مردان با غلظت پلاسمایی انسولین یا دمای بدن پایین‌تر از میانه، بیشتر عمر کردند (۱۸).

محدودیت انرژی از افزایش توده چربی شکمی و ذخیره چربی درون سلول‌های ماهیچه‌ای که عمدتاً با افزایش سن رخ می‌دهد، ممانعت می‌کند (۱۹)؛ اگر چه مطالعه Bertrand بر روی موش‌های آزمایشگاهی، هیچ ارتباطی بین توده چربی و طول عمر در نمونه‌هایی که تحت رژیم پایه بودند، نشان نداد ولی این ارتباط مثبت در موش‌های تحت محدودیت انرژی بخوبی نشان داده شد (۲۰). در این مطالعه نیز محدودیت اعمال شده در طول یازده هفته، همان‌گونه که انتظار می‌رفت وزن و به تبع آن BMI را که بر اساس مطالعات صورت گرفته بخوبی ارتباط آن با توده چربی در موش نشان داده شده است (۲۱)، در گروه تحت محدودیت در مقایسه با شاهد کاهش داد ($P < 0.001$).

Masoro و Austad فرضیه‌ای را مطرح کردند که بر اساس آن افزایش در غلظت انسولین و گلوکز ممکن است به واسطه عمل میتوژنی^۲ انسولین و قنددار کردن پروتئین‌ها توسط گلوکز، در روند پیری نقش داشته باشند (۲۲)؛ هرچند این فرضیه هنوز در دست بررسی است؛ همچنین مشخص شده است که انسولین علاوه بر تغییر بروز تعدادی از هورمون‌ها، سیستم عصبی سمپاتیک را تحریک و انقباض عروقی را تقویت می‌کند که همگی می‌توانند بالقوه بر طول عمر اثر بگذارند (۱۹)؛ در حالی که کاهش غلظت گلوکز و

انسولین آشکارترین اثرات محدودیت انرژی در مطالعات حیوانی است (۱۹). از آنجا که کربوهیدرات تأمین‌کننده حجم عمده سوخت مورد نیاز بدن است، تنظیم گلوکز بی‌تردید مهمترین فرایند متابولیکی در میانجی‌گری اثرات زیستی محدودیت انرژی است. Kelly نشان داد محدودیت انرژی و کاهش وزن در پی آن در افراد چاق (دیابتی و سالم) به طور آشکارا باعث بهبود متابولیسم گلوکز از طریق بهبود عملکرد انسولین می‌شود (۲۳). در مطالعه Gresl، میمون‌های تحت محدودیت انرژی، پاسخ حساس‌تری به انسولین دادند و سرعت برداشت گلوکز پلازما نیز نسبت به گروه شاهد در طول ۸/۵ سال پیگیری بالاتر بود (۲۴).

با وجود سطوح گلوکز و بخصوص انسولین پایین‌تر، موش‌های تحت محدودیت انرژی در مقایسه با موش‌های دارای رژیم پایه با نسبت مشابهی به ازای واحد توده متابولیکی، گلوکز مصرف می‌کنند. این مطلب نشان‌دهنده افزایش اثربخشی متابولیسم گلوکز یا بهبود پاسخ‌دهی انسولین و یا هر دو در نتیجه محدودیت انرژی است (۲۵). نتایج مطالعه Boden نیز نشان داد که محدودیت انرژی در افراد چاق و لاغر به طور مشابه، حساسیت به انسولین را بهبود می‌دهد. فرایندهای فیزیولوژی دخیل در این پدیده شامل کاهش اسیدهای چرب در گردش، کاهش در محتوی تری‌گلیسرید سلول‌های ماهیچه‌ای و سیتوکین‌های ترشح یافته از بافت چربی است (۲۶).

با توجه به این که سلول‌های چربی بسیاری از عوامل هورمونی نظیر لپتین و نیز عوامل التهابی همچون TNF- α و IL-6 را ترشح می‌کنند، در زمینه اثرات مفید محدودیت انرژی، نقش مهمی را برای توده چربی در نظر می‌گیرند (۲۷). مطالعه Havel نشان داد در افراد چاق، محدودیت انرژی کوتاه‌مدت مستقل از تغییرات در توده چربی، ترشح آدیپوسیتوکین‌های متعددی را تغییر می‌دهد و این تغییرات با بهبود نشانگرهای بیماری‌های وابسته به سن، نظیر آتروسکلروز و دیابت، مرتبط است (۲۷). تعدیل ترشح

^۱ Dehydroepiandrosterone sulfate
^۲ Mitogenic

هورمون‌های پپتیدی مشتق از سلول‌های چربی، سیتوکین‌های پیش‌التهابی و سایر عوامل ممکن است بسیاری از تغییرات متابولیکی و هورمونی - عصبی حیوانات تحت محدودیت انرژی را توضیح دهد (۲۸).

TNF- α ، سایتوکین ترشح‌شده از بافت چربی و ماکروفاژها، نقش اساسی در فرایندهای رشد بافتی، التهاب و ایمنی دارد (۲۹). این عامل پیش‌التهابی با انتقال پیام‌گیرنده انسولین تداخل می‌کند و یک علت احتمالی ایجاد مقاومت به انسولین در چاقی است. محدودیت انرژی با کاهش در توده چربی و به دنبال آن افزایش حساسیت به انسولین می‌تواند یک تعدیل سودمند در خصوص پپتیدهای مشتق از بافت چربی شامل TNF- α و IL-6 را به دنبال داشته باشد (۲۹)؛ از طرفی محدودیت انرژی به طور مؤثری فعال‌سازی عامل نسخه‌برداری هسته‌ای (NF- κ B)^۱ را که عامل رونویسی کلیدی پیش‌التهابی است، متوقف می‌کند. فعال‌سازی مرتبط به سن این عامل، مسؤول رونویسی پروتئین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF- α ، اینترلوکین‌های ۱، ۲ و ۶، کموکین‌ها^۲ و آنزیم‌هایی نظیر iNOS^۳ و COX₂^۴ است که همگی با افزایش سن افزایش و تحت اثر محدودیت انرژی کاهش می‌یابند (۱۳).

کاهش غیرمعنی‌دار سطح TNF- α در گروه مورد، در این مطالعه، شاید به علت کافی نبودن زمان مداخله برای آشکارشدن تغییرات معنی‌دار در سطح سرمی این عامل باشد؛ زیرا بر پایه مطالعات صورت گرفته، انتظار مشاهده تغییراتی هم‌سو با IL-6 وجود داشت (۳۰).

اگر تغییرات عصبی - هورمونی عوامل سبب‌ساز پیری نباشند، اما فرایندهای پیری طبیعی را تعدیل و یا میانجی‌گری می‌کنند. بسیاری از پیام‌های هورمونی از بافت‌های محیطی در تنظیم هموستاز انرژی و دریافت غذایی شرکت می‌کنند.

(به ترتیب $P < 0.001$ و $P = 0.021$).

Ghrelin^۵

Nuclear factor- κ B^۱
Chemokine^۲
Inducible nitric oxide synthase^۳
Cyclooxygenase-2^۴

نتیجه گیری

پزشکی تهران به شماره قرارداد ۱۳۲/۸۶۸۲ مورخ ۱۳۸۶/۱۰/۲۴ می باشد.

نویسندگان مراتب سپاس خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشکده بهداشت این دانشگاه و نیز مشاور محترم این طرح، سرکار خانم دکتر نبوی زاده اعلام می دارند؛ همچنین صمیمانه از مساعدت مسؤولین محترم آزمایشگاه تجربی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی آقایان قاسمی و سوهانکی و نیز آقای عباسی در پشتیبانی از مرحله اجرایی این طرح قدردانی می شود.

در مجموع در این مطالعه محدودیت انرژی اعمال شده توانست به استثنای $TNF-\alpha$ ، به طور معنی داری میزان وزن، BMI، دمای بدن و همچنین غلظت گلوکز، انسولین، IL-6 و سطح لپتین سرم را در مقایسه با گروه دریافت کننده رژیم پایه کاهش دهد که همگی این تغییرات در جهت کاهش بیماری های مزمن و افزایش دوره سلامت می باشند.

تقدیر و تشکر

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم

منابع:

- Weinert BT, Timiras PS. Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol*. 2003; 95(4): 1706-1716.
- Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*. 2007; 297(9): 986-994.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003; 107(2): 346-54.
- Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell*. 2006; 5(2): 97-108.
- Gredilla R, Barja G. Minireview: the role of oxidative stress in relation to caloric restriction and longevity. *Endocrinology*. 2005; 146(9): 3713-7.
- Roth GS, Ingram DK, Black A, Lane MA. Effects of reduced energy intake on the biology of aging: the primate model. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54: Suppl 3: S15-S20.
- Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns. *Mech Ageing Dev*. 2006; 127(1): 1-7.
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American institute of Nutrition ad hoc writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*. 1993; 123(11): 1939-51.
- Pugh TD, Klopp RG, Weindruch R. Controlling caloric consumption: protocols for rodents and rhesus monkeys. *Neurobiol Aging*. 1999; 20(2): 157-65.
- Dean DJ, Gazdag AC, Wetter TJ, Cartee GD. Comparison of the effects of 20 days and 15 months of calorie restriction on male Fischer 344 rats. *Aging (Milano)*. 1998; 10(4): 303-7.
- Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Mantz SL, Biery DN, Greeley EH, et al. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2002; 220(9): 1315-20.
- Mattison JA, Lane MA, Roth GS, Ingram DK. Calorie restriction in rhesus monkeys. *Exp Gerontol*. 2003; 38(1-2): 35-46.
- Yu BP. Why calorie restriction would work for human longevity. *Biogerontology*. 2006; 7(3): 179-82.
- Shimokawa I, Higami Y. Leptin signaling and aging: insight from caloric restriction. *Mech Ageing Dev*. 2001; 122(14): 1511-9.

- 15- Lane MA, Baer DJ, Rumpel VW, Weindruch R, Ingram DK, Tilmont EM, et al. Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated and antiaging mechanism in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93(9): 4159-64.
- 16- Roth GS, Handy AM, Mattison JA, Tilmont EM, Ingram DK, Lane MA. Effects of dietary caloric restriction and aging on thyroid hormones of rhesus monkeys. *Horm Metab Res*. 2002; 34(7): 378-82.
- 17- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295(13): 1539-48.
- 18- Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA, Elahi D, Tobin JD, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science*. 2002; 297(5582): 811.
- 19- Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in human. *Am J Clin Nutr*. 2003, 78(3): 361-9.
- 20- Bertrand HA, Lynd FT, Masoro EJ, Yu BP. Changes in adipose mass and cellularity through the adult life of rats fed ad libitum or a life prolonging restricted diet. *J Gerontol*. 1980; 35(6): 827-35.
- 21- Engelbregt MJ, van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Lips P, Delemarre-van de Waal HA. Body mass index, body composition, and leptin at onset of puberty in male and female rats after intrauterine growth retardation and after early postnatal food restriction. *Pediatr Res*. 2001; 50(4): 474-8.
- 22- Masoro EJ, Austad SN. The evolution of the antiaging action of dietary restriction: a hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996; 51(6): B387-91.
- 23- Kelley DE. Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Rev*. 1995; 3: 366-77.
- 24- Gresl TA, Colman RJ, Roecker EB, Havighurst TC, Huang Z, Allison DB, et al. Dietary restriction and glucose regulation in aging rhesus monkeys: a follow-up report at 8.5 yr. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281(4): E757-65.
- 25- Masoro EJ. Overview of calorie restriction and aging. *Mech Ageing Dev*. 2005; 126(9): 913-22.
- 26- Boden G. Free fatty acids-the link between obesity and insulin resistance. *Endocr Pract*. 2001; 7(1): 44-51.
- 27- Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13(1): 51-9.
- 28- Chiba T, Yamaza H, Higami Y, Shimokawa I. Anti-ageing effects of caloric restriction: involvement of neuroendocrine adaptation by peripheral signaling. *Microsc Res Tech*. 2002; 59(4): 317-24.
- 29- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091): 87-91.
- 30- Wang Z, Al-Regaiey KA, Masternak MM, Bartke A. Adipocytokines and lipid levels in Ames dwarf and calorie restricted mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61(4): 323-31.
- 31- Considine RV. Regulation of leptin production. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001; 2(4): 357-63.
- 32- Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Macro C, Opentanova I, Nyce MR, et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes*. 1996; 45(11): 1511-5.
- 33- Fogtelloo J, Meinders E, Frölich M, McCamish M, Pijl H. The decline in plasma leptin in response to calorie restriction predicts the effects of adjunctive leptin treatment on body weight in humans. *Eur J Intern Med*. 2003; 14(7): 415-418.
- 34- Yildiz BO, Haznedaroglu IC. Rethinking leptin and insulin action: therapeutic opportunities for diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38(5-6): 820-30.

The effect of energy restriction on biomarkers of aging and inflammation in rats

M. Pourghaderi¹, M.J. Hosseinzade², M. Jalali³, F. Nabavizade⁴, MR. Eshraghian⁵, F. Siasi⁶

Background and Aim: Excessive energy intake and subsequent obesity increase the incidence of chronic diseases and decrease life expectancy. Energy restriction, while considering adequate nutrient intake, decreases the risk of developing chronic diseases. The aim of this study was to evaluate the effect of energy restriction on biomarkers of longevity and inflammation in rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 50 male wistar rats were randomly divided into 2 groups for 11 weeks: control (ad libitum diet), and energy restriction (40% energy restriction of baseline energy requirements). Weight, BMI, body temperature, and level of glucose, insulin, leptin, TNF- α , and IL-6 in serum were measured at the end of the study. The obtained data was analysed by means of SPSS (version 11.5) and independent t-test, at the significant level $P < 0.05$.

Results: Energy restriction decreased weight ($P=0.001$), BMI ($P=0.001$), body temperature ($P=0.001$), and also the serum level of glucose ($P=0.035$), insulin ($P=0.021$), IL-6 ($P=0.045$) and leptin ($P=0.001$) significantly, but no significant change happened in TNF- α ($P=0.3$).

Conclusion: Two biomarkers of longevity (fasting insulin level and body temperature) decreased due to energy restriction, which may be a sign of metabolic rate reduction. Moreover, efficacy of energy restriction in the reduction of inflammation biomarker (IL-6) indicates that ER can attenuate inflammatory process, which is a common risk factor for many chronic diseases.

Key Words: Energy restriction, Aging, Inflammation, Rat

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2010; 17(2): 98-106

Received: 23.12.2009 Last Revised: 26.5.2010 Accepted: 20.6.210 Online Version: 21.6.2010

¹ Corresponding Author; MS in Nutrition Health, Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran pourghaderi2601@yahoo.com

² Assistant Professor, Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Professor, Department of Statistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Professor, Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran