

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

مونا پور قادری^۱، محمدجواد حسین زاده^۲، محمود جلالی^۳، فاطمه نبویزاده^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 (رنژیم 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 گلوكز، انسولین، لپتین، عامل نکروز تومور-آلfa (TNF-α) و اينترلوكين 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 گلوكز ($P = 0.035$)، انسولین ($P = 0.021$) IL-6 ($P = 0.045$) و لپتین ($P = 0.001$) شد، اما سطح TNF-α تغییر معنی‌داری نکرد ($P = 0.13$).

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 پیرند. ۱۳۸۹:۹۸-۱۰۶

دريافت: ۱۳۸۸/۱۰/۲ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۳/۵ پذيرش: ۱۳۸۹/۳/۳۰ درج در پايگاه وب: ۱۳۸۹/۳/۳۱

^۱ نويسنده مسؤول؛ کارشناس ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ايران
آدرس: کرج- خیلابان 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، اiran
استاد گروه بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، اiran
^۳ دانشیار گروه فیزيولوژي، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، اiran
^۴ استاد گروه آمار و اپیدمیولوژي، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، اiran
^۵ استاد گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، اiran

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 (۶)؛ 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 (۶,۵). 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^۱ 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 ۲۴±۲ 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 لقادح 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 تنها یی 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 تسريع شده در ساختار و عملکرد اندام‌ها با واسطه بیماری‌هایی نظیر دیابت و پروفشاری خون است و یا به واسطه عوامل مضر محيطی 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 سوء‌تعذیه 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 انجام‌شده در زمینه اثرات مفید محدودیت انرژی، این مداخله همچنان به عنوان تنها ابزار تعیین‌پذیر و قابل تکرار جهت کندکردن روند پیری، افزایش طول عمر و طول سلامت محسوب می‌شود (۶). محدودیت انرژی (ER)^۱ را کاهش در دریافت انرژی ضمن تأمین تمامی ریز مغذی‌های ضروری تعریف کرده‌اند (کم خوری بدون سوء‌تعذیه) (۷)؛ هر چند برخی

به غذا تأمین می شد (غذا بیش از نیاز). در پایان هفته یازدهم، نمونه ها پس از اندازه گیری وزن، شاخص توده بدن (BMI)، دمای بدن و ۱۲ ساعت ناشستایی به BMI روش بیهوشی و سر بریدن مورد خونگیری قرار گرفتند. حیوان با تعیین نسبت وزن (گرم) به محدود طول بدن (سانتمتر مربع) محاسبه شد. طول بدن حیوان با اندازه گیری از نوک بینی تا انتهای تن (ابتداي دم) به دست آمد. نمونه های خون در سرعت ۲۰۰۰ دور و به مدت ۵-۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و هر نمونه سرم در لوله آزمایش مربوط به گروه خود منتقل شد و پس از برچسب گذاری و کد گذاری در فریزر در دمای -۲۰ درجه سانتیگراد تا زمان اندازه گیری فراسنج های خونی نگهداری شد. غلظت گلوکز سرم به روش آنژیمی و با استفاده از کیت آزمایشگاهی ساخت شرکت پارس آزمون اندازه گیری شد. سطوح لپتین و انسولین به روش الایزا^۱ به ترتیب با استفاده از کیت های آزمایشگاهی ساخت شرکت های Biovendor (کشور آلمان) با حساسیت ۰.۴ ng/mL و شرکت IBL (کشور آمریکا) اندازه گیری شدند.

جدول ۱- ترکیب رژیم غذایی مورد استفاده در گروه های پایه و تحت محدودیت انرژی با توجه به سن بلوغ موش ها

محدودیت انرژی	AIN-93M		AIN-93G		رژیم
	محدودیت روزی	رژیم پایه	محدودیت انرژی	رژیم پایه	
۴۰۰	۶۲۰/۷	۲۱۰/۵۲	۵۲۹/۴۸		نشاسته ذرت
۳۳۳/۳	۱۴۰	۳۳۳/۲۸	۲۰۰		کازائین
۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰		سوکروز
۶۶/۷	۴۰	۱۱۶/۷۳	۷۰		روغن لوپیا 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 کلرايد
۰/۰۱۳	۰/۰۰۸	۰/۰۲۵	۰/۰۱۴		بوتیل هیدروکوئینون ^۲

ELISA^۱
Butyl hydroquinone^۲

پس از توزیع نمونه ها، میانگین و انحراف معیار وزن و دمای بدن در هر دو گروه محاسبه و با استفاده از آزمون تی مستقل عدم وجود تفاوت آماری معنی دار بین گروه های 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 موش ها، رژیم غذایی نمونه های مورد بررسی در چهار هفته نخست، طبق راهنمای AIN-93G و در هفته های بعد با راهنمای M Hoc تهیه شد (۹.۸). دو راهنمای ذکر شده توسط کمیته Ad متعلق به مؤسسه تغذیه آمریکا جهت مطالعات تغذیه ای بر روی موش های 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 موش ها با ترازوی سه اهرمی (ساخت آمریکا)^۱ با دقت ۱ گرم اندازه گیری و یادداشت می شد. دمای بدن نیز به عنوان یکی از نشانگرهای طول عمر به طریق مقداری با دما سنج جیوه ای با دقت ۰/۱ درجه سانتیگراد هر ۱۵ روز یک بار و در زمان مشخصی در طی روز (ساعت ۱۰ الی ۱۲ صبح) اندازه گیری می گردید. غذای موش ها نیز به صورت روزانه توزیں و در اختیار آنها قرار می گرفت. با توجه به این که گروه تحت محدودیت انرژی، از نظر وزنی بایستی ۶۰٪ مقدار غذای خورده شده توسط گروه شاهد را دریافت می کردند، عملاً با قیمانده غذایی در این گروه وجود نداشت و یا به قدری کم بود که قابل محاسبه نبود؛ بنابراین اندازه گیری غذای با قیمانده در مورد گروه شاهد انجام می شد؛ به این ترتیب که هر سه روز یک بار مقدار غذای با قیمانده در پوشال ها توزیں و از میزان غذای داده شده قبلی کم و به صورت میانگین دریافت روزانه محاسبه می شد. از این مقدار ۴۰٪ وزنی کاسته و به عنوان مقدار جیره غذایی در سه روز آینده برای گروه تحت محدودیت در نظر گرفته می شد؛ 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 محضی تر از گروه شاهد بوده است (۱۲، ۱۰، ۶). 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 محدودیت انرژی اعمال شده در طول یازده هفته توانست

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

لازم به ذکر است در این مطالعه، با بکارگیری روش الیزا و طی مراحل پوشش‌دهی، شستشو، افزودن مزوج (Conjugate)، انکوباسیون، شستشو، افزودن سیستم رنگی و قرائت نمونه‌ها، تمام نمونه‌ها به صورت دوگانه (Duplicate) اندازه‌گیری شدند. (به منظور افزایش دقیق 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

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

متغیر	گروه	شاهد (روزیم پایه) (تعداد=۲۵)	مورد (محدودیت انرژی) (تعداد=۲۵)	سطح معنی‌داری
وزن (گرم) شاخص توده بدنی (گرم/سانتیمتر مربع) دمای بدن (درجه سانتیگراد) میزان غذای مصرفی (گرم) گلوکز سرم (mg/dL) انسولین سرم (ng/mL) لپتین سرم (ng/mL) TNF- α سرم (µg/L) IL-6 سرم (ng/mL)	زنگرهای شاهد	(۳۰.۲/۲۱±۱۶/۷۱)	(۲۷.۵/۵±۲۷.۵)	.۰/۰۰۱
	زنگرهای مورد	(۰/۶۵±۰/۰۳)	(۰/۵۲±۰/۰۳)	.۰/۰۰۱
	زنگرهای شاهد	(۳۷/۰۴±۰/۳۹)	(۳۶/۵±۰/۳۲)	.۰/۰۰۱
	زنگرهای مورد	(۱۴۲۹/۶۲±۱۰/۴۴)	(۹۱۳/۵±۴۷/۱۷)	.۰/۰۰۱
	زنگرهای شاهد	(۱۱۱/۸۳±۲۵/۲۱)	(۷۹/۸±۱۵/۳۵)	.۰/۰۳۵
	زنگرهای مورد	(۲/۳۲±۰/۴۷)	(۱/۳۳±۰/۱۹)	.۰/۰۲۱
	زنگرهای شاهد	(۴/۸±۰/۸۷)	(۱/۱۲±۰/۳۳)	.۰/۰۰۱
	زنگرهای مورد	(۹۷/۷۸±۲۱/۲۰)	(۸۳/۲۹±۲۰/۲۷)	.۰/۳
	زنگرهای شاهد	(۵۸/۱۹±۲۱/۶۱)	(۳۴/۸۳±۱۵/۲۲)	.۰/۰۴۵

انسولین آشکارترین اثرات محدودیت انرژی در مطالعات حیوانی است (۱۹). از آنجا که کربوهیدرات‌تأمین‌کننده حجم عمدۀ 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 پلاسمای انسولین را 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).

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 دهیدروپاپی‌اندرستون 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 ($P < 0.001$) (۲۱).

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 قندار کردن پروتئین‌ها توسط گلوکز، در روند پیری نقش داشته باشدند (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 تحريك و انقباض عروقی را تقویت می‌کند که همگی می‌توانند بالقوه بر طول عمر اثر بگذارند (۱۹)؛ در حالی که کاهش غلظت گلوکز و

^۱ Dehydroepiandrosterone sulfate
^۲ Mitogenic

این تنظیم‌کننده‌ها شامل لپتین، انسولین و گرلین^۵ بروز نوروپیتیدهای اشتها آور و ضد اشتها را در هیپوتالاموس تعدیل می‌کنند (۱۷). لپتین که اساساً توسط سلول‌های چربی تولید و ترشح می‌شود، اطلاعات کلیدی را در خصوص وضعیت انرژی به مغز ارسال می‌کند. در طی دوره‌های حفظ وزن، هنگامی که دریافت و مصرف انرژی برابر است، سطوح لپتین کل توده چربی بدن را منعکس می‌کند. در شرایط تعادل منفی (کاهش وزن) و یا مثبت (وزن‌گیری) تغییرات در سطوح لپتین به عنوان حسگر عدم تعادل عمل می‌کند. این پدیده در ناشتاوی کوتاه‌مدت بخوبی نشان داده شده است (۳۱). Kolaczynski در مطالعه خود نشان داد در عرض ۲۴ ساعت ناشتاوی، سطوح لپتین تا ۳۰٪ افت می‌کند و پرخوری پس از آن در طول ۱۲ ساعت، سطوح لپتین را تقریباً ۵۰٪ حد پایه افزایش می‌دهد (۳۲). ناشتاوی، انسولین، گلوکوکورتیکوئید و استروئیدهای جنسی عوامل اصلی هستند که تولید لپتین را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در این میان ناشتاوی و آندروژن‌ها سطوح در گردش لپتین را کاهش می‌دهند؛ در حالی که انسولین، گلوکوکورتیکوئید و استروژن موجب افزایش تولید و ترشح لپتین می‌شود (۳۳). عوامل متعددی نظیر کاهش فراهمی زیستی گلوکز و کاهش غلظت انسولین در گردش تولید لپتین را در طی محدودیت انرژی کاهش می‌دهند (۳۴)؛ همچنین نشان داده شده است غلظت‌های پایه لپتین و انسولین پلاسمای با یکدیگر در ارتباط بوده و پس از کاهش وزن به طور موازی کاهش می‌یابند. بر اساس یافته‌های Yildiz در طی از دست‌دهی وزن، کاهش انسولین یک عامل پیشگویی کننده مستقل کاهش در سطوح لپتین پلاسمای است (۳۴). در مطالعه حاضر نمی‌توان با یک بار اندازه‌گیری لپتین و انسولین پس از طی دوره محدودیت انرژی، در خصوص موازی بودن این تغییرات اظهار نظری نمود؛ در حالی که هر دوی این متغیرها به طور معنی‌داری در پایان مرحله اول مداخله کاهش یافتدند (به ترتیب $P=0.021$ و $P=0.001$).

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 ترشح شده از بافت چربی و ماکروفازها، 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 تعديل 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 مرتبط نسخه‌برداری هسته‌ای (NF-κB)^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، کموکین‌های^۲ و آنزیم‌هایی نظیر iNOS^۳ و COX₂^۴ است که همگی با افزایش سن افزایش و تحت اثر محدودیت انرژی کاهش می‌یابند (۳۰).

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 تعديل و یا میانجی‌گری می‌کنند. بسیاری از پیام‌های هورمونی از بافت‌های محیطی در تنظیم هموستاز انرژی و دریافت غذایی شرکت می‌کنند.

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

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

نویسندها مرتب سپاس خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشکده بهداشت این دانشگاه و نیز مشاور محترم این طرح، سرکار خانم دکتر نبویزاده اعلام می‌دارند؛ 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 می‌شود.

نتیجه‌گیری

در مجموع در این مطالعه محدودیت انرژی اعمال شده توانست به استثنای TNF- α ، به طور معنی‌داری میزان وزن، BMI، دمای بدن و همچنین غلظت گلوکز، انسولین، IL-6 و سطح لپتین سرم را در مقایسه با گروه دریافت‌کننده رژیم پایه کاهش دهد که همگی این تغییرات در جهت کاهش بیماری‌های مزمن و افزایش دوره سلامت می‌باشند.

تقدیر و تشکر

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم

منابع:

- 1- Weinert BT, Timiras PS. Invited Review: Theories of aging. *J Appl Physiol*. 2003; 95(4): 1706-1716.
- 2- Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*. 2007; 297(9): 986-994.
- 3- 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.
- 4- 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.
- 5- Gredilla R, Barja G. Minireview: the role of oxidative stress in relation to caloric restriction and longevity. *Endocrinology*. 2005; 146(9): 3713-7.
- 6- 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.
- 7- Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns. *Mech Ageing Dev*. 2006; 127(1): 1-7.
- 8- 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.
- 9- Pugh TD, Klopp RG, Weindruch R. Controlling caloric consumption: protocols for rodents and rhesus monkeys. *Neurobiol Aging*. 1999; 20(2): 157-65.
- 10- 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.
- 11- 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.
- 12- Mattison JA, Lane MA, Roth GS, Ingram DK. Calorie restriction in rhesus monkeys. *Exp Gerontol*. 2003; 38(1-2): 35-46.
- 13- Yu BP. Why calorie restriction would work for human longevity. *Biogerontology*. 2006; 7(3): 179-82.
- 14- 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, Rumpler 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- Fogteloo 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, MJ. 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