



دانشگاه علوم پزشکی

وخدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع دکتری تخصصی رشته فیزیولوژی پزشکی

عنوان

مقایسه اثرات دو الگوی متفاوت گرسنگی در سنین مختلف بر فشار خون، الکتروکاردیوگرام، مقاومت به انسولین و بیان برخی پروتئین های موثر بر طول عمر و کارایی سیستم قلبی - عروقی در موش های صحرایی نر

توسط

فیروزه بدره

اساتید راهنما

دکتر سیاوش جوکار | دکتر محمد بدوی

استاد مشاور

دکتر محمد رشنو

سال تحصیلی (بهمن 98)

شماره پایان نامه: (313)



KERMAN UNIVERSITY
OF MEDICAL SCIENCE
Faculty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree PhD

Title

Comparison of the effects of two various models of fasting in different ages on blood pressure, electrocardiogram, insulin resistance, expression of some proteins affecting longevity and cardiovascular system performance in male rats

By

Firuzeh Badreh

Supervisors

1- Siyavash joukar | 2- Mohammad Badavi

Advisor

Mohammad Rashno

Thesis No : (313)

Date (**January, 2020**)

چکیده

مقدمه و اهداف: گرسنگی متناوب (Intermittent fasting (IF)) یک مداخله تغذیه ای است که در آن محدودیت انرژی بدون سوء تغذیه توسط دوره های متناوبی از تغذیه آزاد و گرسنگی ایجاد می شود. IF می تواند در کاهش اختلالات متابولیک و بیماری های مرتبط با سن مؤثر باشد. با این وجود، سؤالاتی درباره تأثیر گرسنگی با توجه به سن شروع گرسنگی، الگوها و سازوکارهای مرتبط با آن وجود دارد. در مطالعه حاضر اثرات سن شروع گرسنگی و الگوهای مزمن خفیف و شدید آن بر فشار خون، الکتروکاردیوگرام، پروفایل انسولین / گلوکز و بیان ژن های ضد پیری Klotho، SIRT1 و SIRT3 در بافت های قلب، آئورت و کلیه موش های صحرایی نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اثر رژیم های IF بر سطح پلاسمایی آنژیوتانسین II (Ang II)، بیان گیرنده های آنژیوتانسین II (AT2R و AT1aR) و آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین 2 (ACE2) در قلب، آئورت و کلیه حیوانات مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق: حیوانات جوان (3 ماه)، میانسال (12 ماه) و پیر (24-22 ماه) به طور تصادفی به سه زیر گروه تقسیم شدند: زیرگروه اول با تغذیه آزاد (Ad libitum (AL))، زیرگروه دوم تغذیه آزاد همراه با گرسنگی یک روز در هفته (Fasted 1 day per week (FW)) و زیرگروه آخر، تغذیه آزاد با گرسنگی یک روز در میان (Every other day (EOD) fasting) که به مدت سه ماه تحت تیمار قرار داشتند.

یافته ها: رژیم غذایی FW شیب افزایش وزن را در گروه جوان کاهش داد ($P < 0.001$). رژیم EOD در هر سه گروه سنی بطور معنی داری موجب کاهش وزن حیوانات گردید ($P < 0.001$). پیری با فشار خون، مقدار بالای گلوکز و انسولین همراه بود، با این حال بر فواصل RR، PR، QRS و QTc اثر معنی داری نداشت. هر دو تغذیه FW و EOD باعث کاهش فشار خون و قند خون ($P < 0.001$) شده و EOD انسولین را در حیوانات پیر کاهش داد ($P < 0.05$). به موازات پیری بیان Klotho و SIRT1 در پلاسما کاهش یافته و تغذیه EOD این روند کاهشی را بهبود بخشید. هر دو تغذیه FW و EOD بیان SIRT3 در موش های میانسال و پیر را افزایش داد. پیری با سطح بالای

گردش خون Ang II ، سطح بالای بیان پروتئین AT1aR در قلب و آئورت و سطح پایین بیان پروتئین AT2R در قلب و آئورت همراه بود. هر دو رژیم FW و EOD باعث کاهش سطح Ang II ($P < .01$, $P < .001$) و بیان پروتئین AT1aR در قلب ($P < .01$, $P < .001$) و آئورت ($P < .001$) موش های صحرایی پیر شدند. هر دو رژیم FW و EOD بیان پروتئین AT2R را در قلب افزایش دادند ($P < 0.05$, $P < 0.001$ به ترتیب) با این حال، تنها EOD بیان پروتئین AT2R در آئورت را افزایش داد ($P < 0.05$). در گروه پیر، هر دو رژیم FW و EOD باعث افزایش معنی داری در بیان پروتئین ACE2 قلب ($P < .01$, $P < .001$ به ترتیب) و کلیه ($P < 0.05$) شدند.

بحث و نتیجه گیری: سن عاملی تعیین کننده برای اثربخشی رژیم گرسنگی است و حیوانات پیر به طرز مطلوب تری نسبت به آن واکنش نشان می دهند. تأثیر الگوی غذایی EOD نسبت به رژیم FW در بهبود عوامل متابولیکی، تا حدودی از طریق بازیابی SIRT1 و کلوتو می باشد. نتایج نشان می دهد که بخشی از اثر بهبودی گرسنگی بر روی سیستم قلبی- عروقی در موش های صحرایی بواسطه ترمیم تعادل سیستم رنین-آنژیوتانسین می باشد.

واژه های کلیدی: گرسنگی متناوب، پیری، فشارخون، سیرتوئین ها، کلوتو، سیستم رنین- آنژیوتانسین

Abstract

Introduction and goals: Intermittent fasting (IF) is a nutritional intervention where energy restriction without malnutrition is induced by alternate periods of ad libitum feeding and fasting. IF can be effective in reducing metabolic disorders and age-related diseases. However, there remain questions about the effects of fasting with respect to the age in which fasting begins, the fasting models and the mechanisms involved. Present study investigated the effects of the age of beginning fasting and chronic mild and severe fasting models on blood pressure, electrocardiogram, insulin/glucose profile and expression of antiaging gene klotho, SIRT1 and SIRT3 in male Wistar rats. Also, we investigated the effects of IF regimens on the plasma level of angiotensin II (Ang II), the expression of angiotensin II receptors (AT1aR and AT2R) and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in the heart, aorta and kidney of animals.

Methods: Young (3 months), middle-aged (12 months) and old (22-24 months) animals were randomly divided into three subgroups and fed as ad libitum (AL), ad libitum with fasting 1 day per week (FW), and ad libitum with fasting every other day (EOD) for three months.

Results: FW reduced the slope of weight gain in young animals ($P < 0.001$). The EOD regimen was associated with significant weight loss in all animal groups ($P < 0.001$). Aging was associated with high blood pressure, high glucose and insulin levels. However, it had no significant effect on RR, PR, QRS and QTc intervals. Both FW and EOD feeding decreased blood pressure and blood glucose level ($P < 0.001$) and EOD decreased insulin level ($P < 0.05$ vs. AL) in old animals. Parallel to aging the expression of SIRT1 and klotho significantly decreased in plasma and EOD feeding recovered

this defect. Both FW and EOD feedings increased the expression of SIRT3 in middle-aged and old rats. Aging was associated with high circulating levels of Ang II, high level of AT1aR protein expression in the heart and aorta and low level of AT2R protein expression in the heart and aorta. Both FW and EOD decreased Ang II levels ($P < .01$, $P < .001$) and AT1aR protein expression in the heart ($P < .01$, $P < .001$) and aorta ($P < .001$) of old rats. Both FW and EOD increased the expression of AT2R protein in the heart ($P < 0.05$ and $P < .001$ respectively). However, only EOD increased the expression of AT2R protein ($P < 0.05$) in the aorta. In the old group, both FW and EOD regimens induced a significant increase in expression of ACE2 protein of heart ($P < .01$, $P < .001$ vs. age-matched AL group, respectively) and kidney ($P < 0.05$).

Discussion and conclusion: Age is a determining factor for the effectiveness of fasting and old animals respond more desirably to fasting. The effect of EOD fasting is more effective than FW fasting in improving the metabolic factors, partly through the recovery of SIRT1 and klotho. The results suggested that a part of the recovery effect of fasting on cardiovascular system in old rats is mediated through restoration of the balance of renin-angiotensin system.

Keywords: Intermittent fasting, Aging, Blood pressure, Sirtuins, Klotho, Renin-angiotensin system



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
مدیریت تحصیلات تکمیلی دانشگاه

بسمه تعالی

صورتجلسه دفاع از پایان نامه

تاریخ: ۱۳۹۸/۱۱/۷

شماره: ۹۸۲/۵۷۲

کد اخلاق: ۱۳۹۵-۲۱۳

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم **فیروزه بدره** دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) رشته **فیزیولوژی پزشکی** دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان "مقایسه اثرات دو الگوی متفاوت گرسنگی در سنین مختلف بر فشار خون، الکتروکاردیوگرام، مقاومت به انسولین و بیان برخی پروتئین های مؤثر بر طول عمر و کارایی سیستم قلب و عروق در موشهای صحرایی نر" در ساعت 12 ظهر روز دوشنبه مورخ 98/11/7 با حضور اعضای محترم هیات داوران به شرح ذیل:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استادان راهنما	1- جناب آقای دکتر سیاوش جوکار 2- جناب آقای دکتر محمد بدوی	
ب: استاد مشاور	جناب آقای دکتر محمد رشنو	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر محمد خاکساری	
ح: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر نادر شاهرخی	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر علی شمسی زاده	
ذ: عضو هیات داوران (خارجی)	سرکار خانم دکتر ایران پور ابوبی	
ه: نماینده تحصیلات تکمیلی	سرکار خانم دکتر شادان صابری	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۱۹/۸۸ مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

