

# دانشور

## پزشکی

# اثر محدودیت غذایی کوتاه مدت و میانه مدت بر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای موش سفید بزرگ نر

نویسندگان: دکتر محمدرضا واعظ مهدوی<sup>۱</sup>، دکتر مهرداد روغنی<sup>۱\*</sup>، دکتر  
توران‌دخت بلوچ‌نژاد مجرد<sup>۲</sup> و ریحانه طاعتی<sup>۳</sup>

۱. دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی
۲. استاد گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳. دانشجوی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

مستول:

نویسنده

Email: mehjour@yahoo.com

چکیده

مقدمه و هدف: محدودیت غذایی دارای اثر حفاظتی بر علیه مواد آسیب رسان است و می‌تواند از بروز بیماری‌های قلبی عروقی جلوگیری کند. در بررسی حاضر اثر محدودیت غذایی بر پاسخگویی انقباضی آئورت سینه‌ای موش صحرایی نر با استفاده از بساط بافت ایزوله مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: موش‌های سفید بزرگ نر نژاد ویستار به یک گروه کنترل و سه گروه تجربی تقسیم شدند. گروه کنترل به مدت ۶ هفته از رژیم غذایی عادی استفاده کرد. در مورد گروه تجربی ۱، میزان غذا به حد یک سوم تا پایان کار رسانده شد و در کنار سایر موش‌ها نگهداری شد. در مورد گروه تجربی ۲، مشابه قبل بوده و در یک محیط ایزوله قرار گرفتند. در مورد گروه تجربی ۳ نیز به مدت ۲ هفته به میزان یک سوم غذا دریافت کرده و سپس رژیم غذایی طبیعی تا پایان کار دریافت کردند. در پایان کار، پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی به نورآدرنالین و کلرور پتاسیم ثبت شد.

نتایج: به دنبال اعمال محدودیت غذایی ۲ هفته‌ای، حداکثر پاسخ انقباضی آئورت برای کلرور پتاسیم و نورآدرنالین تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل نشان نداد و اعمال محدودیت کامل و ایزوله و یا داشتن چنین محدودیتی بدون ایزوله کردن موجب افزایش معنادار پاسخگویی آئورت به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در مقایسه با گروه کنترل گردید (به ترتیب  $p=0/027$  و  $p=0/041$ ). نتیجه‌گیری: اعمال محدودیت غذایی کوتاه مدت حداکثر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و اعمال محدودیت میانه مدت صرفنظر از ماهیت آن موجب افزایش معنادار پاسخگویی آئورت سینه‌ای به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین می‌شود.

واژه‌های کلیدی: نابرابری، محدودیت غذایی، بیماری قلبی-عروقی، آئورت سینه‌ای، پاسخ عروقی

دوماهنامه علمی -

پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال شانزدهم - شماره ۸۰

اردیبهشت ۱۳۸۸

وصول: ۸۷/۱۱/۹

آخرین اصلاحات: ۸۷/۱۲/۱۳

پذیرش: ۸۸/۱/۲۹

پژوهش حاضر حاصل پایان‌نامه دانشجویی مصوب دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد (تهران) در سال ۱۳۸۶ است که با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی این دانشگاه به انجام رسیده است.

## مقدمه

مشکلات قلبی عروقی ناشی از بیماری‌ها به‌ویژه اختلالات متابولیک نظیر دیابت قندی، هیپرلیپیدمی و چاقی، درصد بالایی از افراد جامعه را به‌ویژه در سنین بالا گرفتار می‌کند و با در نظر گرفتن عادات‌های غذایی نامطلوب که به‌طور روز افزون در حال گسترش است پیش‌بینی می‌شود شیوع مشکلات قلبی عروقی در آینده افزایش بیش‌تری در افراد نشان دهد که این بار زیادی به سیستم درمانی و بهداشتی تحمیل می‌کند [۱]. به‌علاوه مشکلات قلبی عروقی اولین و مهم‌ترین علت مرگ و میر و ناخوشی در جوامع پیشرفته و در برخی کشورهای در حال توسعه محسوب می‌گردند [۲]. از نظر بالینی، حتی در زمان تشخیص بیماری به میزان زیادی پیشرفت کرده است که این اهمیت کنترل رژیم غذایی و لزوم استفاده از درمان‌ها و اقدامات پیشگیری‌کننده (نظیر ورزش) را به خوبی مشخص می‌کند. با توجه به این که امکان تغییر برخی ریسک فاکتورها شامل جنسیت، سن، و سابقه فامیلی عملاً وجود ندارد لذا تغییر دادن سایر ریسک فاکتورها از طریق مصرف غذاهای کم چرب و کم کالری که موجب حفظ اندیس توده بدن در حد نرمال می‌گردد و از بروز چاقی جلوگیری می‌کند از اهمیت بالینی زیادی برخوردار است [۳ و ۴]. از طرف دیگر مشخص شده است که محدودیت غذایی دارای اثر حفاظتی بر علیه مواد آسیب رسان است و موجب افزایش طول عمر در موجوداتی نظیر موش و انسان می‌گردد [۵]. همچنین اثر ضد سرطانی آن مورد اثبات قرار گرفته است [۶-۸]. نتایج مطالعات متعدد حاکی از اثرات سودمند و غیر سودمند انواع استرس‌ها با پروتکول‌های مختلف بر پاسخگویی سیستم قلب و گردش خون بر اثر عوامل منقبض‌کننده و متسع‌کننده

عروقی است در یک مطالعه توسط فورنیری و همکاران مشخص شد در مقایسه با گروه کنترل حیوانات با محدودیت کالری تغییرات وابسته به سن کم‌تری در بافت آئورت نظیر تحلیل رفتن بافت الاستیک، تجمع کلاژن و تغییرات نامطلوب سلولی نشان می‌دهند. بررسی‌های تکمیلی ایمونوسیتو شیمی در این بررسی نشان داد که بافت الاستیک آئورت در موش‌ها با محدودیت غذایی در وضعیت مطلوب‌تری به سر می‌برد که این خود احتمال بروز هیپرتانسیون را در چنین موش‌هایی کاهش می‌دهد [۱]. در مطالعه دیگر اثر سودمند محدودیت غذایی دراز مدت به مدت ۶ ماه در جلوگیری از اثرات آسیب رسان ایسکمی میوکارد در موش‌های صحرائی مورد بررسی قرار گرفت. در این رابطه مشخص شد که محدودیت غذایی کوتاه مدت در موش‌های صحرائی پیر و جوان موجب بهبود تحمل ایسکمی میوکارد می‌شود و محدودیت غذایی دراز مدت (۶ ماهه) در موش‌های سفید بزرگ نر موجب بهبود عملکرد بطن چپ و افزایش جریان خون در بافت‌های ایسکمیک قلبی می‌شود [۹]. لذا در بررسی حاضر اثر محدودیت غذایی بر پاسخ انقباضی آئورت سینه‌ای موش سفید بزرگ نر با استفاده از بساط بافت ایزوله مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در تحقیق حاضر از ۴۰ موش سفید بزرگ نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۴۰ گرم در شروع بررسی استفاده گردید. حیوانات به مدت ۱۰ روز در شرایط آزمایشگاهی به آب و غذای کافی بدون محدودیت دسترسی داشتند تا با شرایط آزمایشگاهی سازش یابند. تمام حیوانات در دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر

۴- این گروه نیز متشکل از ۱۰ موش بود که در کنار گروه دوم و سوم به عنوان گروه کنترل نگهداری شدند. این گروه از همان ابتدای مطالعه تا پایان تحقیق با رژیم غذایی عادی تغذیه شدند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

#### داروها

مواد مورد استفاده در این مطالعه شامل نورآدرنالین (شرکت دارویی سیگما)، استیل کولین (شرکت دارویی سیگما)، دی اتیل اتر (شرکت مرک) بودند. ضمناً سایر مواد از شرکت مرک تهیه گردیدند. غلظت‌های مورد نیاز نورآدرنالین از  $10^{-8}$  تا  $10^{-4}$  مولار در محلول کریس تهیه می‌گردید. در مورد کلرور پتاسیم نیز غلظت‌های ۵۰-۱۰ میلی‌مولار تهیه گردید.

#### روش انجام پژوهش

پس از گذشت ۶ هفته، موش‌ها با استفاده از اتر بیهوش شده، با باز کردن قفسه سینه آئورت سینه‌ای را جدا کرده و در داخل محلول کریس (که به‌طور مداوم بداخل آن گاز کربوژن دمیده می‌شد) قرار داده شد. ترکیب شیمیایی محلول کریس مورد استفاده در تمام آزمایش‌ها به قرار زیر بود: (بر حسب میلی‌مولار):

NaCl, ۱۱۸/۵; KCl, ۴/۷۴; CaCl<sub>2</sub>, ۵/۲; MgSO<sub>4</sub>, ۱/۱۸;  
NaHCO<sub>3</sub>, ۲۴/۹; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, ۱/۱۸; Glucose, ۱۰

در داخل محلول کریس سرد (به منظور کاهش دادن متابولیسم بافت و کاهش مرگ و میر سلولی)، آئورت به دقت از بافت پیوندی اطراف پاک شده، سپس به حلقه‌هایی به طول حدوداً ۵-۳ میلی‌متر (طول متوسط ۴ میلی‌متر) تقسیم گردید. برای حصول اطمینان از سلامت آندوتلیوم، پس از ایجاد انقباض با غلظت  $10^{-6}$  مولار نورآدرنالین، استیل کولین با غلظت  $10^{-5}$  مولار به حمام بافت اضافه شد. مشاهده پاسخ شل شدگی بیش‌تر از ۳۰ درصد در حلقه‌های آئورت به‌عنوان ملاک سالم بودن آندوتلیوم در نظر گرفته شد. برای ثبت پاسخگویی

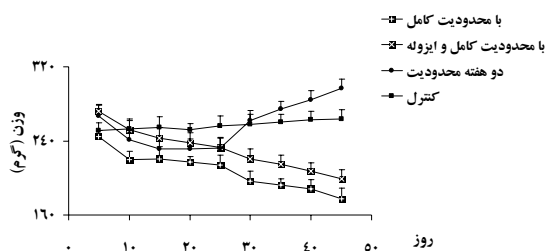
قفس قرار داده شدند. غذای حیوانات نیز به‌طور مرتب کنترل گردید و قفس‌های حیوانات هر روز یکبار تمیز شد. در این فاصله زمانی میزان مصرف غذا اندازه‌گیری گردید و میانگین مصرف غذا به‌صورت ۹۰ گرم ماده غذایی به‌ازاء ۱ کیلوگرم وزن موش‌ها در روز مشخص شد. غذای موش‌ها پس از توزین موش‌ها به‌صورت روزانه به تناسب وزنشان در اختیارشان قرار گرفت. همچنین، موش‌ها به‌طور یک‌روز در میان توزین شدند و با توجه به وزن جدید حیوان، جیره غذایی آن‌ها محاسبه گردید. موش‌ها به‌طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند. پس از این که حیوانات به‌زندگی در شرایط آزمایشگاه عادت کردند به‌صورت تصادفی به چهار گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

۱- با محدودیت و مواجهه (غیر ایزوله): شامل ۱۰ موش که به مدت ۶ هفته تمام (تا پایان مطالعه) محدودیت غذایی به همراه مواجهه با دیگران (خوردن غذا را توسط گروه‌های دیگر می‌دیدند و بوی غذا را استشمام می‌کردند) داشتند. حیوانات این گروه به یک سوم غذای مورد نیاز روزانه دسترسی داشتند.

۲- با محدودیت و بدون مواجهه (ایزوله): شامل ۱۰ موش که به مدت ۶ هفته تمام (تا پایان مطالعه) محدودیت غذایی بدون مواجهه با دیگر گروه‌ها داشتند. در طی محدودیت غذایی، حیوانات یک سوم نیاز غذایی روزانه را دریافت می‌کردند اما به آب آشامیدنی دسترسی کامل داشتند. این گروه نه خوردن غذا را توسط گروه‌های دیگر می‌دیدند و نه بوی غذا را استشمام می‌کردند و در اتاق دیگری جدا از سایر گروه‌ها نگهداری شدند.

۳- دو هفته محدودیت شامل ۱۰ موش که در ابتدا دو هفته محدودیت غذایی داشتند (به‌صورت دسترسی به یک سوم غذای روزانه و دسترسی کامل به آب) و در طی روزهای بعدی مطالعه تغذیه آن‌ها به حالت عادی برگشت. این گروه با گروه‌های اول و چهارم در یک اتاق قرار داشتند.

برقراری رژیم غذایی طبیعی یک افزایش بارز در وزن مشاهده گردید که در هفته ششم تفاوت آن نسبت به وزن ابتدای کار در حد معنادار بود ( $p=0/039$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات وزن در گروه‌های مورد مطالعه با گذشت زمان

$p<0/05^*$ ،  $p<0/01^{**}$ ،  $p<0/005^{***}$ ،  $p<0/001^{****}$

(در مقایسه با وزن هفته قبل کار در همان گروه)

### پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای به کلرور پتاسیم

نمودار ۲ پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورتی دارای اندوتلیوم را به غلظت‌های افزایش یابنده کلرور پتاسیم در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در این ارتباط تمام گروه‌ها یک پاسخ انقباضی افزایش یابنده وابسته به غلظت نشان دادند. در مورد دو گروه کنترل و با دو هفته محدودیت حداکثر پاسخ انقباضی برای کلرور پتاسیم (۵۰ میلی‌مولار) در گروه با محدودیت ۲ هفته تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل نشان نداد. به‌علاوه، حالت محدودیت کامل و ایزوله موجب افزایش معنادار پاسخگویی حلقه‌های آئورتی به کلرور پتاسیم از غلظت ۲۰ میلی‌مولار به بعد در مقایسه با گروه کنترل گردیده است بدین صورت که حداکثر پاسخ انقباضی برای کلرور پتاسیم در گروه با محدودیت کامل و ایزوله ۱۹۱/۴ درصد ( $p=0/037$ ) بیش‌تر از گروه کنترل بود. همچنین، حالت محدودیت کامل موجب افزایش معنادار پاسخگویی حلقه‌های آئورتی به کلرور پتاسیم در غلظت ۵۰ میلی‌مولار در مقایسه با گروه کنترل گردیده است

حلقه‌های آئورتی، آن‌ها به کمک سیم‌های پلاتینی L شکل که بموازات هم قرار می‌گرفتند از یک طرف به قلاب شیشه‌ای و از طرف دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریک F-60 متصل شدند. در این بررسی کشش استراحتی و اولیه اعمال شده به حلقه‌های آئورتی ۱/۵ گرم بود. پس از اعمال این کشش، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه به بافت اجازه داده شد تا وضعیت ثابت پیدا کند. محلول کربس داخل حمام بافت هم هر ۳۰ دقیقه تعویض شد. پس از حصول حالت تعادل، بافت به ترتیب در معرض غلظت‌های افزایش یابنده کلرور پتاسیم (۱۰ تا ۵۰ میلی‌مولار) و نورآدرنالین ( $10^{-8}$  تا  $10^{-4}$  مولار) قرار گرفت. برای ثبت و آنالیز داده‌ها نیز از نرم‌افزار فیزیوگراف نسخه ۱ (شرکت بهینه آرمان، تهران) استفاده گردید. پاسخ انقباضی در تمامی بررسی‌ها به صورت گرم به ازاء یک میلی‌متر مربع سطح رگ بیان شد.

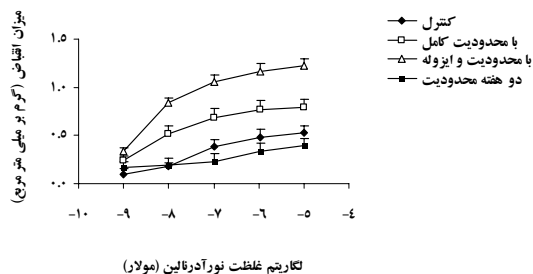
از نظر آماری نیز تمامی نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار بیان گردید. برای مقایسه نتایج پارامتر وزن در گروه‌های مختلف در زمان‌های مختلف و نتایج انقباض عروقی در گروه‌های مختلف و در غلظت‌های مختلف کلرور پتاسیم یا نورآدرنالین از آزمون آنوای دو طرفه و پست-تست توکی استفاده گردید. به‌علاوه سطح معنادار در تمام بررسی‌ها،  $p<0/05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

#### وزن حیوانات

گروه کنترل یک افزایش مختصر و غیر معنادار در طی مدت آزمایش و در پایان کار در مقایسه با وزن شروع کار نشان داد. کاهش وزن در دو گروه با محدودیت کامل و گروه با محدودیت کامل و ایزوله بارزتر بود و در پایان هفته ششم در مقایسه با نتایج شروع کار در مورد هر گروه معنادار بود (به ترتیب  $p=0/00096$  و  $p=0/00089$ ). در این خصوص، موضوع جالب توجه آن‌که در گروه با محدودیت دو هفته‌ای، یک هفته پس از

$10^{-8}$  مولار) به بعد در مقایسه با گروه کنترل گردیده است بدین صورت که حداکثر پاسخ انقباضی برای نورآدرنالین در گروه با محدودیت کامل و ایزوله  $191/4$  درصد ( $p < 0/00091$ ) بیش‌تر از گروه کنترل بود و حالت محدودیت کامل موجب افزایش معنادار پاسخگویی حلقه‌های آئورتی به نورآدرنالین از غلظت  $10^{-8}$  مولار به بعد در مقایسه با گروه کنترل گردیده است بدین صورت که حداکثر پاسخ انقباضی برای نورآدرنالین در گروه با محدودیت کامل به میزان  $49/1$  درصد ( $p < 0/027$ ) بیش‌تر از گروه کنترل بود. همچنین، بین دو گروه با محدودیت کامل و با محدودیت کامل و ایزوله نیز از نظر پاسخ انقباضی از غلظت  $10^{-8}$  مولار به بعد تفاوت معنادار وجود داشت بدین ترتیب که پاسخ انقباضی در غلظت  $10^{-5}$  مولار نورآدرنالین در گروه با محدودیت کامل و ایزوله به میزان  $71/3$  درصد بیش‌تر از گروه محدودیت کامل بود ( $p = 0/0098$ ).

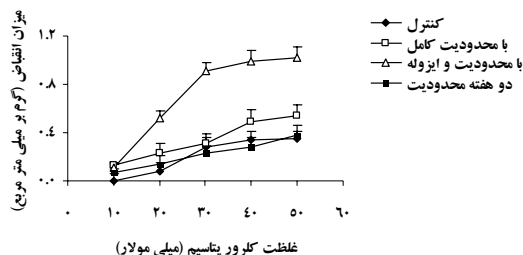


نمودار ۳. پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای دارای اندوتلیوم به نورآدرنالین در گروه‌های مختلف  
 $p < 0/05$  \*  $p < 0/01$  \*\*  $p < 0/005$  \*\*\*  $p < 0/001$  \*\*\*\*  
 (در مقایسه با گروه کنترل در همان غلظت)

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که به دنبال اعمال محدودیت غذایی ۲ هفته‌ای، حداکثر پاسخ انقباضی آئورت برای عامل غیر اختصاصی کلرور پتاسیم و آگونست اختصاصی آدرنرژیک (نورآدرنالین) تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل نشان نمی‌دهد و اعمال محدودیت کامل و ایزوله و یا داشتن چنین محدودیتی بدون ایزوله

بدین صورت که حداکثر پاسخ انقباضی برای کلرور پتاسیم در گروه با محدودیت کامل  $54/2$  درصد ( $p = 0/041$ ) بیش‌تر از گروه کنترل بود و در سایر غلظت‌ها تفاوت معناداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. همچنین، بین دو گروه با محدودیت کامل و با محدودیت کامل و ایزوله نیز از نظر پاسخ انقباضی از غلظت  $20$  میلی‌مولار به بعد تفاوت معنادار وجود داشت بدین ترتیب که پاسخ انقباضی در غلظت  $50$  میلی‌مولار در گروه با محدودیت کامل و ایزوله به میزان  $88/9$  درصد بیش‌تر از گروه محدودیت کامل بود ( $p = 0/0073$ ).



نمودار ۲. پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای دارای اندوتلیوم به کلرور پتاسیم در گروه‌های مختلف  
 $p < 0/05$  \*  $p < 0/005$  \*\*  $p < 0/001$  \*\*\*  
 (در مقایسه با گروه کنترل در همان غلظت)

### پاسخ انقباضی حلقه‌های آئورت سینه‌ای به نورآدرنالین

نمودار ۳ پاسخ انقباضی حلقه‌های دارای اندوتلیوم آئورت سینه‌ای را به غلظت‌های افزایش‌یابنده نورآدرنالین در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در این ارتباط تمام گروه‌ها یک پاسخ انقباضی افزایش‌یابنده وابسته به غلظت نشان دادند. در این خصوص، حداکثر پاسخ انقباضی برای نورآدرنالین ( $10^{-5}$  مولار) در گروه با محدودیت ۲ هفته تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل نشان نداد. به علاوه، حالت محدودیت کامل و ایزوله موجب افزایش معنادار پاسخگویی حلقه‌های آئورتی به نورآدرنالین از غلظت

کردن موجب افزایش معنادار پاسخ انقباضی آنورت به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در مقایسه با گروه کنترل می‌شود.

بر اساس یافته‌های این مطالعه اعمال محدودیت کوتاه مدت (۲ هفته‌ای) عملاً پاسخ انقباضی آنورت سینه‌ای را به‌طور معنادار تحت تأثیر قرار نداد که این خود نشان‌دهنده آن است که بروز تغییرات انقباضی عملاً به بیش از ۲ هفته زمان نیاز است و ایزوله کردن نیز ظاهراً از طریق افزایش دادن میزان استرس روانی در حیوان موجب افزایش پاسخ انقباضی در مقایسه با حالت بدون ایزوله کردن گردیده است. در همین ارتباط، نتایج مطالعات متعدد حاکی از اثرات سودمند و غیر سودمند انواع استرس‌ها با پروتکول‌های و شدت‌های مختلف بر پاسخگویی سیستم قلب و گردش خون بر عوامل منقبض‌کننده و متسع‌کننده است [۷، ۱۰، ۱۱]. در یک مطالعه توسط نیوس و همکاران (۲۰۰۸) اثر اعمال استرس دراز مدت و غیر منتظره بر حساسیت و پاسخگویی آنورت مورد بررسی قرار گرفت. در این خصوص مشخص شد که سطح لیپیدهای نامطلوب سرم شامل کلسترول تام، کلسترول LDL، و تری‌گلیسیرید افزایش یافته و سطح سرمی کلسترول HDL کاهش می‌یابد، اندپس پلاک آترواسکلروز افزایش می‌یابد و پاسخگویی سیستم عروقی به عوامل منقبض‌کننده افزایش می‌یابد که این از طریق کاهش سطح آنزیم اندوتلیال نیتریک اکسید سنتاز به انجام می‌رسد. هر چند این نتایج به‌طور کلی می‌تواند تا حدودی توجیه‌کننده نتایج حاصل در بررسی ما باشد (افزایش پاسخ انقباضی به‌دنبال اعمال محدودیت غذایی میانه مدت) ولی از نظر نوع استرس با مطالعه ما که در آن یک استرس سبب کرونیکی و پیوسته که در دو گروه با محدودیت کامل و ایزوله و محدودیت کامل و با مواجهه وجود داشت تفاوت دارد [۱۱]. در مطالعه دیگر از طریق محدود کردن مصرف غذا در مورد موش‌های صحرائی از اوان تولد تا پیری مشخص گردید که در مقایسه با گروه

کنترل که رژیم غذایی نرمال دریافت می‌کرد تغییرات معنادار کم‌تر در دژنراسیون بافت الاستیک، تجمع کلاژن، و تغییرات سلولی در بافت آنورت با استفاده از روش‌های ایمنونوهیستوشیمی مشاهده می‌شود که این به نفع افزایش طول عمر در موش‌های با محدودیت غذایی بوده است [۱]. هر چند در مطالعه ما بررسی بافت شناسی آنورت انجام نپذیرفت ولی نتایج کلی تحقیق حاضر با نتایج مطالعه قبلی همخوانی ندارد. در بررسی دیگر با تجویز هورمون لپتین، اثرات اعمال همزمان محدودیت غذایی و کاهش وزن بر عملکرد اندوتلیوم از جمله میزان آزادسازی ماده گشاده‌کننده عروقی نیتریک اکسید و میزان فعالیت سمپاتیک عروقی مورد بررسی قرار گرفت. در این خصوص مشخص گردید که محدودیت غذایی کوتاه مدت و افزایش سطح لپتین در حد متوسط دارای اثرات سودمند بر عملکرد اندوتلیوم از طریق افزایش سطح بیان آنزیم نیتریک اکسید سنتاز می‌گردد [۶] که این می‌تواند تا حدودی توجیه‌کننده یافته‌های به‌دست آمده در مورد گروه با محدودیت ۲ هفته‌ای باشد هر چند این گروه تفاوت معنادار در پاسخ آنورت نسبت به گروه کنترل نشان نداد. در مطالعه دیگر توسط کارازاما و همکاران در سال ۱۹۹۸، اثر محدودیت غذایی از نظر کلسیم بر روی خواص انقباضی آنورت ایزوله موش‌های صحرائی مورد بررسی قرار گرفت. در این رابطه معلوم شد که تغییرات کلسیم خارج سلولی شدیداً خواص انقباضی آنورت را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اعمال چنین محدودیتی موجب افزایش پاسخ گشادشدگی عروقی وابسته به اندوتلیوم (القائه شده توسط استیل کولین) و غیر وابسته به اندوتلیوم (القائه شده توسط سدیم نیتروپروساید) در حلقه‌های پیش منقبض شده توسط فنیل افرین به صورت وابسته به دوز و در حد غیرمعناداری می‌گردد. البته برای اثرات بارز این تیمار نیاز به اعمال چنین محدودیتی در حد شدیدتر است [۷] که این نتایج با یافته‌های به‌دست آمده در مورد گروه‌های با محدودیت کامل (ایزوله و غیر ایزوله) تا

- caloric restriction on the aortic tissue of aging rats. *Connect Tissue Res.* 1999;40(2):131-43.
- Andraws R, Chawla P, Brown DL. Cardiovascular effects of ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47(4):217-25 .
  - Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol.* 2005;98(1):1-14 .
  - Hermann DD. Naturoceutical agents in the management of cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2002;2(3):173-96 .
  - Thompson HJ, McGinley JN, Spoelstra NS, Jiang W, Zhu Z, Wolfe P. Effect of dietary energy restriction on vascular density during mammary carcinogenesis. *Cancer Res.* 2004;64(16):5643-50.
  - Zanetti M, Barazzoni R, Vadori M, Stebel M, Biolo G, Guarnieri G. Lack of direct effect of moderate hyperleptinemia to improve endothelial function in lean rat aorta: role of calorie restriction. *Atherosclerosis.* 2004;175(2):253-9 .
  - Karasawa F, Adachi Y, Hashimoto K, Ohishi S, Kizaki T, Ookawara T, Ohno H, Sato T. Effects of dietary calcium restriction on vascular constriction and relaxation of the rat isolated aorta. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1998;101(2):187-99.
  - Castello L, Froio T, Cavallini G, Biasi F, Sapino A, Leonarduzzi G, Bergamini E, Poli G, Chiarpotto E. Calorie restriction protects against age-related rat aorta sclerosis. *FASEB J.* 2005;19(13):1863-5.
  - Shinmura K, Tamaki K, Saito K, Nakano Y, Tobe T, Bolli R. Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase. *Circulation.* 2007; 116: 2779-81.
  - Neves VJ, Moura MJ, Tamascia ML, Ferreira R, Silva NS, Costa R, Montemor PL, Narvaes EA, Bernardes CF, Novaes PD, Marcondes FK. Proatherosclerotic effects of chronic stress in male rats: Altered phenylephrine sensitivity and nitric oxide synthase activity of aorta and circulating lipids. *Stress* 2008;1.
  - Wycherley TP, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008.
  - Sharifi AM, Mohseni S, Nekoparvar S, Larijani B, Fakhrzadeh H, Oryan S. Effect of caloric restriction on nitric oxide production, ACE activity, and blood pressure regulation in rats. *Acta Physiol Hung* 2008; 95: 55-63.

حدودی مطابقت دارد. همچنین در یک مطالعه توسط شریفی و همکاران (۲۰۰۸) اثر محدودیت غذایی بر میزان تولید نیتریک اکسید، فعالیت آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و تنظیم فشار خون در موش های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. در این ارتباط مشخص شد که محدودیت غذایی به طور بارز و معنادار موجب کاهش فشار خون در موش های صحرایی می شود و نیز سطح نیتریک اکسید سرم به طور معناداری در موش های صحرایی تحت محدودیت غذایی افزایش نشان می دهد و همچنین سطح فعالیت آنزیم تبدیل کننده آنژیو تانسین سرم در موش های صحرایی تحت محدودیت غذایی به طور معناداری نسبت به گروه کنترل پایین تر بود [۱۲] که این نتایج با یافته های به دست آمده در مورد گروه با محدودیت ۲ هفته ای تا حدودی مطابقت دارد هر چند با نتایج گروه های با محدودیت کامل مغایرت دارد. به طور خلاصه، اعمال محدودیت غذایی کوتاه مدت حداکثر پاسخ انقباضی آئورت سینه ای را تحت تأثیر قرار نمی دهد و اعمال محدودیت میانه مدت صرف نظر از ماهیت آن (ایزوله و غیرایزوله) موجب افزایش معنادار پاسخگویی آئورت سینه ای به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین می شود.

### سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد در کمک به انجام آزمایش ها اعلام می دارند.

### منابع

- Fornieri C, Taparelli F, Quaglino D Jr, Contri MB, Davidson JM, Algeri S, Ronchetti IP. The effect of