(مقالهٔ پژوهشی)

بررسی اثر جنیستئین به همراه محدودیت کالری بر اصلاح پروفایل لیپیدی، گلوکز و فاکتورهای التهابی در موش‌های چاق‌شده با رژیم پرچرب

حسین رفیعی[1]، فاطمه حیدری[2]، مجید کاراندیش[3]، کوثر امیدیان[1]، مجید محمدشاهی[2*]

۱- کارشناس ارشد تغذیه.
۲- استادیار گروه تغذیه.
۳- دانشیار گروه تغذیه.

۱و۲- گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.
۳- گروه تغذیه، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.

* نویسندهٔ مسؤول:
مجید محمدشاهی؛ گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۹۱۲۴۳۹۲۸۳۶
Email: shahi334@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: چاقی یکی از بزرگ‌ترین مشکلات بهداشت عمومی است که موجب اختلالاتی از جمله دیابت، دیس‌لیپیدمی، بیماری‌های عروق کرونر و برخی انواع سرطان‌ها می‌شود. به‌نظر می‌رسد ایزوفلاوون‌های سویا می‌توانند بر بهبود چاقی و کاهش عوارض ناشی از آن مؤثر باشند. در این مطالعه، اثر تجویز جنیستئین به همراه محدودیت کالری بر موش‌های چاق‌شده با رژیم پرچرب مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: ۳۰ سر موش نر چاق‌شده با رژیم پرچرب به‌طور تصادفی به ۳ گروه ۱۰ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: ۱) گروه موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری به‌همراه ۵۰ mg/kgbw جنیستئین ۲) گروه موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری به‌همراه Dimethyl Sulphoxide (DMSO) (شاهد ۱ و ۳) گروه موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ غذای استاندارد جوندگان به میزان آزاد (شاهد ۲). پس از ۴ هفته نمونه‌های خون در حالت ناشتا جهت بررسی آزمایشگاهی جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: تجویز جنیستئین به‌همراه محدودیت کالری موجب تشدید بهبود غلظت تری‌گلیسیرید (P=۰/۰۰۵)، VLDL (P=۰/۰۰۵)، کلسترول تام (P=۰/۰۰۲) و LDL-C (P=۰/۰۰۳) شده و HDL-C (P=۰/۰۰۱) را نیز افزایش می‌دهد، ولی بر وزن، فاکتورهای پیش‌التهابی رزیستین و C-Reactive Protein (CRP) بی‌تأثیر بود. محدودیت کالری نیز موجب کاهش معنادار گلوکز، تری-گلیسیرید، کلسترول تام، LDL-C، CRP و افزایش HDL-C می‌شود (p<۰/۰۵)، ولی بر روی غلظت سرمی رزیستین بی‌تأثیر بود.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که ترکیب محدودیت کالری به‌همراه ایزوفلاوون‌های سویا روشی مؤثر در بهبود پروفایل لیپیدی در افراد هایپرلیپیدمیک می‌باشد.

کلید واژگان: جنیستئین، محدودیت کالری، رزیستین، پروفایل لیپیدی.

دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۷/۲۳ **دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده**: ۱۳۹۰/۱۱/۵ **اعلام قبولی**: ۱۳۹۰/۱۱/۱۵

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

شیوع چاقی در دهه‌های گذشته به‌میزان قابل توجهی در سراسر جهان افزایش یافته است. چاقی عامل خطری برای برخی از بیماری‌ها از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، هایپرلیپیدمی و سرطان می‌باشد و شیوع آن نیز به سرعت در حال افزایش است (۲-۱). چاقی و افزایش بافت چربی بدن موجب ترشح انواعی از آدیپوکین‌های مترشحه از بافت چربی از جمله رزیستین، آدیپونکتین، لپتین، ویسفاتین و غیره می‌شود که تأثیرات مختلفی را بر متابولیسم گلوکز، لیپید و فاکتورهای التهابی دارند (۳).

تودهٔ چربی بدن به‌وسیلهٔ فاکتورهای مختلفی از جمله استروژن که موجب کنترل و تنظیم بافت چربی شده و بر متابولیسم بافت چربی نیز اثرگذار است، تنظیم می‌شود (۴). امروزه حجم زیادی از مطالعات بر نقش فاکتورهای تغذیه‌ای در اتیولوژی، پیشگیری و درمان چاقی متمرکز شده‌اند (۵). از بین این فاکتورهای تغذیه‌ای، مطالعه و بررسی ایزوفلاوون‌ها و نقش آنها در پیشگیری از چاقی در هفت سال گذشته بسیار قابل توجه بوده است (۸-۶).

فیتواستروژن‌ها، استروژن‌هایی مشتق از گیاهان هستند که هم به رسپتور استروژن α (ERα) و هم β (ERβ) متصل می‌شوند و موجب تقلید اثرات استروژن بر بافت‌های هدف خود می‌شوند (۹). ایزوفلاوون جنیستئین (۷، ۵، ۴) (Trihydroxyisoflavone) فیتواستروژنی است که در غلظت‌های زیاد در سویا و محصولات ناشی از سویا یافت می‌شود (۱۰). این ترکیب به‌علت تأثیر در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله: دیابت، علایم یائسگی، استئوپروز، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های کلیوی و انواعی از سرطان‌ها، توجهات زیادی را بین عموم مردم و محققان علوم پزشکی به‌خود جلب کرده است (۱۱). اثرات سودمند جنیستئین بر متابولیسم گلوکز و لیپید به‌وسیلهٔ برخی از مطالعات قبلی گزارش شده است که به‌نظر می‌رسد به دلیل اثر آن به‌عنوان آگونیست PPAR باشد (۱۲-۱۴).

مطالعات مختلف خواص مختلفی را برای جنیستئین بر شمردند از جمله: مهار فعالیت آنزیم‌های عمل‌کننده با ATP از قبیل توپوایزومراز۲ و تیروزین کیناز و آنزیم‌های دخیل در متابولیسم (Turnover) فسفاتیدیل اینوزیتول، القای آپوپتوز و تمایز سلول‌های سرطانی، جلوگیری از پرولیفراسیون سلولی، اصلاح سیکل تکثیر سلولی، اعمال خواص آنتی‌اکسیدانی، مهار آنژیوژنز (رگ‌سازی) و سرکوب فعالیت استئوکلاست‌ها و فعالیت لنفوسیت‌ها (۱۵).

اگرچه مطالعات مختلفی از سودمند بودن جنیستئین بر هایپرلیپیدمی و بیماری‌های قلبی- عروقی خبر می‌دهند و اینکه می‌تواند موجب بهبود دیابت و چاقی شود (۱۶، ۱۷)، ولی به‌دلیل متناقض بودن نتایج، انجام مطالعات بیشتر در زمینهٔ اثرات جنیستئین ضروری می‌باشد. مطالعهٔ حاضر به بررسی اثر تجویز جنیستئین به‌همراه محدودیت کالری بر تسریع بهبود پروفایل لیپیدی، قندی و التهابی همراه با تجویز محدودیت کالری می‌پردازد.

روش بررسی

آماده‌سازی حیوانات

۳۶ سر موش صحرایی نژاد ویستار با محدودهٔ وزنی ۱۶۰-۱۴۰ گرم و متوسط سنی ۸-۷ هفته از مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز خریداری شدند. حیوانات در قفس‌های مخصوص فلزی با شرایط رطوبت ۶۰-۵۵ درصد و تحت شرایط کنترل‌شدهٔ دما (۲±۲۳) و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (۷ صبح تا ۷ شب) نگهداری و برای سازش با شرایط محیط ۲ هفته تحت رژیم غذایی آزاد قرار داده شدند.

القای چاقی با استفاده از رژیم پرچرب

القای چاقی، با استفاده از تجویز رژیم پرچرب به مدت ۶ هفته (۱۸) در ۳۰ سر موش صورت پذیرفت و ۶ سر موش نیز به‌عنوان گروه کنترل (جهت اطمینان از چاق شدن

Archive of SID

www.SID.ir

موش‌ها)، غذای استاندارد جوندگان (Chow) را مصرف کردند. این رژیم پرچرب حاوی ۴۰ درصد انرژی از چربی، ۲۰ درصد از پروتئین و ۲۰ درصد نیز از کربوهیدرات بود جدول ۱. هر گرم از این رژیم حاوی (۴/۷kcal) ۱۹/۶KJ انرژی بود. وزن بدن و وزن غذای خورده‌شده نیز به‌صورت یک روز در میان اندازه‌گیری گردید.

طراحی مطالعه

پس از ۶ هفته، ۳۰ سر موش چاق‌شده به‌طور تصادفی به ۳ گروه (n=۱۰) به قرار زیر تقسیم شدند:

گروه۱: موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری به‌همراه ۵۰ mg/kgbw جنیستئین

گروه ۲: موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری به‌همراه DMSO (شاهد ۱) برای خنثی کردن اثر احتمالی DMSO

گروه۳: موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ غذای استاندارد جوندگان به میزان آزاد (شاهد ۲) به‌منظور کنترل اثربخشی محدودیت کالری

جنیستئین (شرکت LC Lab آمریکا) و DMSO (حلال جنیستئین) به‌صورت گاواژ از راه دهان، یک‌بار در روز در ساعت ۹ صبح و به‌مدت ۴ هفته به این موش‌ها تجویز شدند. وزن غذای دریافتی و وزن بدن در این مرحله به‌صورت ۳ بار در هفته اندازه‌گیری شد. در طی تجویز محدودیت کالری، میزان کالری دریافتی موش‌ها در گروه جنیستئین و DMSO به میزان ۴۰ درصد کالری دریافتی همتاهای آنان در گروه شاهد ۲ محدود گردید؛ به‌طوری که هر سر موش گروه شاهد ۲ روزانه ۱۲ گرم غذا (۳۳ کیلوکالری) و در نتیجه هر موش در گروه محدودیت کالری ۴۰ درصد آن یعنی معادل ۵ گرم (۱۳ کیلوکالری) را مصرف می‌کرد.

آنالیز بیوشیمیایی

در پایان مطالعه، نمونهٔ خون پس از بیهوش کردن موش‌ها با اتر و پس از ۱۲ ساعت ناشتا به‌طور مستقیم از قلب جمع‌آوری گردید. سپس سرم نمونه‌ها با استفاده از سانتریفوژ (۴۰۰۰ دور در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجهٔ سانتی‌گراد) جدا گردید و به‌منظور بررسی بیوشیمیایی در دمای۲۰- درجه نگهداری شد. غلظت hsCRP و رزیستین سرم با استفاده از تکنیک ELISA و با استفاده از کیت‌های مخصوص (BioVendor، جمهوری چک) با توجه به دستورالعمل کارخانهٔ سازنده اندازه‌گیری شدند. غلظت گلوکز، تری گلیسیرید، کلسترول تام و HDL-C با استفاده از روش آنزیمی و کیت‌های مخصوص (شرکت پارس آزمون با حساسیت ۹۵ درصد) و با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر SA1000 ساخت کشور سوئد اندازه‌گیری شدند. VLDL نیز از رابطهٔ TG/۵ به‌دست آمد و LDL-C نیز با استفاده از فرمول Friedwald به طریق زیر محاسبه شد: LDL cholesterol = total cholesterol − HDL cholesterol − (triglyceride/5).

آنالیز آماری

آنالیز آماری با استفاده از برنامهٔ SPSS نسخهٔ ۱۷ انجام گردید. داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف معیار (mean±SD) بیان شدند. آنالیز آماری به‌صورت Independent Sample t-test و ANOVA یک‌طرفه و با استفاده از تست Tukey's Post Hoc HSD انجام گردید. اختلاف بین میانگین‌ها با P<۰/۰۵ معنادار فرض گردید. توزیع نرمال داده‌ها نیز توسط آزمون Kolmogrov-Smirnov تعیین شد.

یافته‌ها

میانگین غلظت گلوکز و لیپید سرم در جدول ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که از داده‌های این جدول بر می‌آید، سطح گلوکز سرم در گروه شاهد ۲ که مقدار آزادی

Archive of SID

www.SID.ir

از غذای استاندارد مصرف می‌کردند به‌طور معناداری بیشتر از گروه جنیستئین و DMSO بود (به‌ترتیب P=۰/۰۰۱ و P=۰/۰۰۲)، اما اختلاف بین میانگین گلوکز سرم در گروه جنیستئین و DMSO از لحاظ آماری معنادار نبود (p=۰/۹۲۷).

غلظت TG، TC، VLDL-C و LDL-C در گروه شاهد ۲ به‌طور معناداری بالاتر از گروه جنیستئین وDMSO بود (P=۰/۰۰۰). موش‌های چاق گروه شاهد ۲ همچنین میزان پایین‌تری از HDL-C در مقایسه با دو گروه دیگر داشتند (P=۰/۰۰۰). به همراه تجویز جنیستئین، غلظت سرمی TG، TC، VLDL-C و LDL-C نسبت به گروه شاهد ۲ کاهش یافت (P<۰/۰۵) و غلظت HDL-C نیز به‌طور معناداری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱).

وزن اولیه و نهایی گروه‌های مورد مداخله در جدول ۳ خلاصه شده است. همان‌طور که در این جدول مشاهده می‌شود در ابتدای مطالعه، گروه‌ها از نظر وزنی یکسان بودند (P=۰/۹۸۵). محدودیت کالری موجب کاهش معنادار وزن در گروه جنیستئین و DMSO در مقایسه با گروه شاهد ۲ گردید (P=۰/۰۰۰).

تغییرات وزن بدن در طی مدت ۴ هفته مداخله در گروه‌های مورد نظر در نمودار ۱ نشان داده شده است. در پایان مطالعه، وزن موش‌های گروه جنیستئین کمتر از گروه DMSO بود، ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود (p=۰/۹۸۵).

در جدول ۴ اثر محدودیت کالری به‌همراه تجویز جنیستئین بر غلظت سرمی رزیستین و hsCRP نشان داده شده است. همان‌طور که از جدول مشخص است هیچ اختلاف معناداری در پایان مطالعه بین غلظت رزیستین سرم ما بین گروه شاهد ۲ و دو گروه دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری وجود نداشت (به‌ترتیب p=۰/۵۱۹ و p=۰/۶۵۴). تجویز خوراکی جنیستئین نیز موجب تغییر معنادار غلظت رزیستین و hsCRP در گروه مورد مداخله در مقایسه با گروه DMSO (شاهد ۱) نشد (P>۰/۰۵).

داده‌های حاضر همچنین از وجود یک رابطهٔ مثبت و معنادار بین hsCRP و وزن بدن (r=۰/۶۶۸،P=۰/۰۰۰) حکایت می‌کند نمودار ۲، ولی بین رزیستین و وزن بدن هیچ رابطهٔ معناداری وجود ندارد (r=۰/۱۰۷، P=۰/۵۷۲).

جدول ۱ : ترکیبات رژیم پرچرب

ترکیبات	(g/kg diet)
کازئین	۲۰۰
D-L methionine	۳
نشاستهٔ ذرت	۱۱۱
شکر	۳۷۰
سبوس گندم	۵۰
روغن ذرت	۳۰
کرهٔ حیوانی	۱۷۰
[۱] Mineral mixture	۴۰
[۲] Vitamin mixture	۱۲
کولین بی تارتارات	۲
درصد انرژی حاصل از چربی	۴۰ درصد
KJ/Kg diet، کل انرژی	۱۹۳۱۵

۱- Mineral mixture for AIN-76A rodent diet
۲- Vitamin mixture for AIN-76A rodent diet

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۲ : میانگین و انحراف معیار سطوح سرمی گلوکز و پروفایل لیپیدی در گروه‌های مورد نظر در پایان مطالعه

گروه (n=۱۰)	FBS (mg/dl)	TG (mg/dl)	VLDL-C (mg/dl)	TC (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)
موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ مقادیر آزاد غذا (شاهد ۲)	۱۶۸±۱۳**	۱۲۸±۱۴**	۲۶±۳**	۱۵۱±۱۳**	۱۰۵±۱۵**	۲۰±۲**
گروه دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری+ جنیستئین (۵۰mg/kgbw)	۱۳۸±۱۵††	۶۲±۷††	۱۲±۲††	۱۰۲±۴††	۵۷±۴††	۳۳±۲††
گروه دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری + DMSO (شاهد۱)	۱۴۲±۱۴††	۸۱±۱۱*††	۱۶±۲*††	۱۲۱±۱۱*††	۷۸±۱۳*††	۲۷±۳*†

† به معنای P<۰/۰۵ و†† به معنای P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد ۲ می‌باشد.

* به معنای P<۰/۰۵ و ** به معنای P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه جنیستئین می‌باشد.

جدول ۳ : میانگین و انحراف معیار وزن بدن موش‌ها در گروه‌های مورد مداخله در شروع و پایان مطالعه

گروه (n=۱۰)	وزن اولیه (گرم)	وزن نهایی(گرم)	P_a	P_b
موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ مقادیر آزاد غذا (شاهد ۲)	۲۵۱±۳۴	۲۷۶±۳۸	--	۰/۰۰۰
گروه دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالر+ جنیستئین (۵۰mg/kgbw)	۲۵۴±۱۶	۱۷۷±۱۵	۰/۰۰۰	--
گروه دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری+ DMSO (شاهد۱)	۲۵۵±۲۰	۱۹۰±۱۸	۰/۰۰۰	۰/۶۲۸

P_a= مقایسهٔ میانگین‌های وزن نهایی گروه شاهد ۲ با سایر گروه‌ها.

P_b = مقایسهٔ میانگین‌های وزن نهایی گروه جنیستئین با سایر گروه‌ها

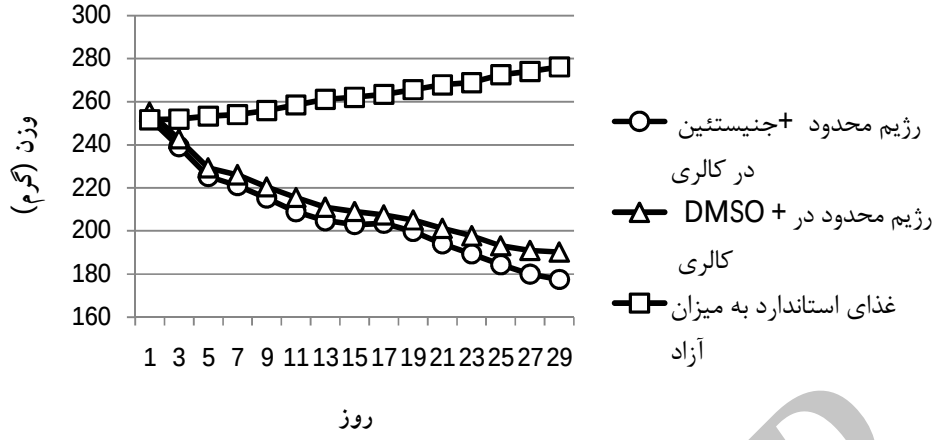
جدول ۴ : میانگین و انحراف معیار رزیستین و hsCRP سرم در گروه‌های مورد مداخله در پایان مطالعه

گروه (n=۱۰)	رزیستین(ng/dl)	hsCRP (ng/dl)
موش‌های چاق دریافت‌کنندهٔ مقادیر آزاد غذا (شاهد ۲)	۱/۱۷±۰/۳۳	۱۲۲±۱۳
گروه دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری + جنیستئین(۵۰mg/kgbw)	۰/۹۸±۰/۲۷	۸۲±۱۲*
گروه دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری + DMSO (شاهد ۱)	۱/۰۱±۰/۳۳	۹۳±۱۴*

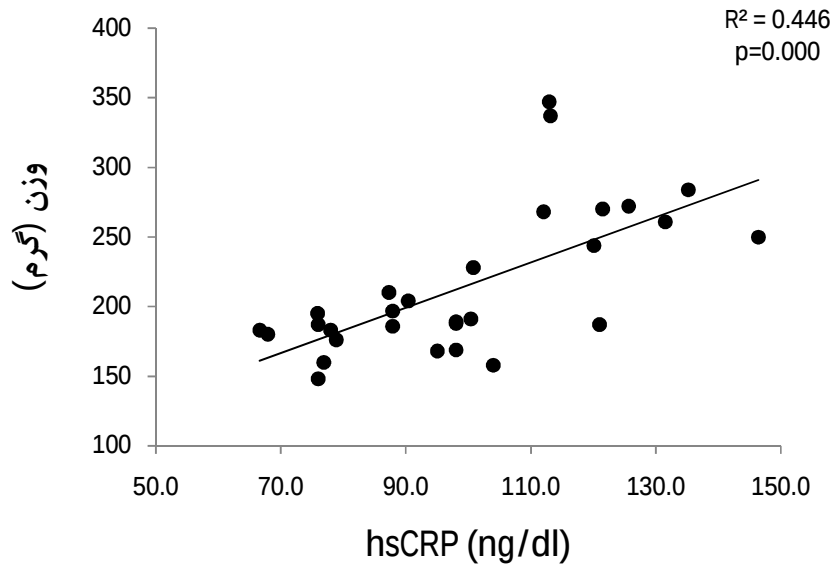
* به معنای P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد ۲ می‌باشد.

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار ۱: تأثیر محدودیت کالری به‌همراه تجویز جنیستئین بر تغییرات وزن بدن در طی مطالعه



نمودار ۲: پراکنش سطوح سرمی hsCRP و وزن نهایی

بحث

در مطالعهٔ ما مشخص شد که جنیستئین موجب کاهش معنادار TG، TC، VLDL-C و LDL-C و افزایش HDL-C می‌شود. Kirk و همکاران ثابت کردند که توانایی ایزوفلاوون‌های جنیستئین و دایدزئین در کاهش کلسترول سرم ممکن است به‌علت افزایش فعالیت رسپتورهای LDL-C در کبد باشد (۱۹) که با نتایج دیگر مطالعات In Vitro در این زمینه سازگاری دارد (۲۱،۲۰). تأثیر ایزوفلاوون‌ها بر روی میزان بیان رسپتور LDL-C در مطالعه‌ای که توسط مولن (Mullen) و همکاران انجام شد ثابت گردید (۲۱). این مطالعه نشان داد که ایزوفلاوون‌های

www.SID.ir

سویا (حاوی ۲۰ میکرومول جنیستئین و دایدزئین) موجب افزایش فرم بالغ SREBP-2 و بیان ژن‌های تنظیم‌شونده با استرول می‌شود که این تغییرات به نوبهٔ خود موجب افزایش بیان رسپتورهای سطحی LDL-C می‌شوند و در نتیجه غلظت کلسترول تام و LDL-C کاهش می‌یابد (۲۱). علاوه بر این مکانیسمی که جنیستئین موجب کاهش غلظت تری-گلیسیرید می‌شود توسط شین (Shin) (۲۲) و همکاران توضیح داده شد. این محققان نشان دادند که غلظت ۱۰ میکرو مولار جنیستئین موجب کاهش بیان SREBP-1 می‌شود که این امر به نوبهٔ خود موجب کاهش بیان ژن‌های لیپوژنیک از قبیل Fatty Acid Synthetase (FAS) می‌شود که در نتیجه کاهش غلظت تری‌گلیسیرید سرم و کبد را به‌همراه دارد.

حجم زیادی از اطلاعات و مقالات پیشنهاد می‌کنند که سویا و ایزوفلاوون‌های آن می‌توانند موجب کاهش دریافت غذا، وزن و آدیپوژنز شوند (۱۹). به هر حال در مطالعهٔ ما مشخص شد که تجویز ۵۰mg/kgbw جنیستئین همراه با محدودیت کالری تأثیری بر سرعت کاهش وزن ناشی از محدودیت کالری ندارد. نتایج موجود در زمینهٔ تأثیر جنیستئین بر وزن بدن و آدیپوژنز بسیار متناقض می‌باشند و نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه وجود دارد. بعضی از مطالعات نشان می‌دهد که جنیستئین مانند استروژن موجب مهار فعالیت آنزیم LPL در بافت چربی می‌شود (۹). علاوه بر این چندین مطالعه نشان دادند که ایزوفلاوون‌ها نه تنها از طریق رسپتورهای استروژن (ER) بلکه از طریق دیگر مسیرهای موجود از جمله مسیرهایی که توسط PPARها تنظیم می‌شود نیز فعالیت می‌کنند (۱۸). بر خلاف رسپتورهای استروژن که بسیار اختصاصی هستند، PPARها می‌توانند به انواع مختلفی از لیگاندها متصل و مستقیماً از طریق افزایش رونویسی ژن‌های تنظیم‌شونده با PPAR موجب تأثیر بر متابولیسم لیپید شوند (۱۸). علاوه بر این، جنیستئین می‌تواند به‌عنوان مهارکنندهٔ آنزیم تیروزین کیناز عمل کند و در نتیجه در تمایز آدیپوسیت‌ها شرکت کند (۱۸). به‌نظر می‌رسد که در مطالعهٔ ما اثر محدودیت کالری بر کاهش وزن به‌قدری زیاد بوده که مانع اثربخشی اندک جنیستئین بر وزن شده است. البته ممکن است تجویز جنیستئین در دوز بالاتر و مدت طولانی‌تر موجب اثرگذاری آن بر وزن شود.

در مطالعهٔ حاضر همچنین مشخص شد که گروه‌های دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری(گروه جنیستئین و DMSO) غلظت پایین‌تری از گلوکز خون را در مقایسه با گروه شاهد ۲ (دریافت‌کنندهٔ مقادیر آزاد غذا) داشتند. به نظر می‌رسد که کاهش وزن ناشی از محدودیت کالری، دلیل اصلی کاهش گلوکز خون در گروه شاهد ۲ در این مطالعه می‌باشد. اما تجویز جنیستئین در گروه مورد مداخله در مقایسه با گروه DMSO تأثیری بر کاهش گلوکز خون نداشت. نتایج مطالعه ما با نتایج تحقیق امانی (۲۳) و همکاران سازگاری دارد؛ به‌طوری‌که در آن مطالعه مشخص شد که تجویز ایزوفلاوون‌ها موجب بهبود پروفایل لیپیدی می‌شود، ولی تأثیری بر غلظت گلوکز خون در خرگوش‌های هایپرکلسترولمیک ندارد.

سدروس (Cederoth) (۲۴) و همکاران نشان دادند که درمان موش‌های CD-1 با فیتواستروژن‌های سویا موجب بهبود حساسیت به انسولین می‌شود که بخشی از آن به‌علت فعال کردن AMPK در بافت‌های مختلف از جمله عضلات اسکلتی و بافت چربی سفید می‌شود. مکانیسم دیگری که توسط آن جنیستئین موجب بهبود گلوکز خون می‌شود توسط لی (Lee) (۲۵) و همکاران نشان داده شد. این محققان نشان دادند که پروتئین سویا و جنیستئین می‌توانند موجب افزایش فعالیت آنزیم گلوکوکیناز و کاهش گلوکز ۶ فسفاتاز در موش‌های دیابتی شود. به هر حال به‌نظر می‌رسد که محدودیت شدید کالری در مطالعهٔ ما موجب تحت تأثیر

Archive of SID

www.SID.ir

قرار دادن اثر جنیستئین بر گلوکز خون شده است. علاوه بر این در مطالعهٔ سدروس و همکاران، موش‌ها از زمان لقاح تا بزرگسالی تحت تأثیر رژیم غنی از فیتواستروژن قرار داشتند و ممکن برای اثربخشی جنیستئین بر گلوکز سرم نیاز به زمانی طولانی‌تر از مطالعهٔ ما باشد.

در مطالعهٔ حاضر مشخص شد که محدودیت کالری همراه با جنیستئین اثری بر سطوح رزیستین سرم در موش‌های چاق ندارد. رزیستین یک آدیپوکین۱۲ کیلودالتونی می‌باشد که در بدن انسان و جوندگان از بافت چربی و ماکروفاژها و مونوسیت‌های موجود در بافت چربی ترشح شده و موجب اختلال در قند خون می‌شود (۲۶). مطالعات کمی در زمینه اثر ایزوفلاوون‌ها بر رزیستین سرم وجود دارد. چن (Chen) (۲۷) و همکاران مشابه با کار ما اثر مکمل یاری با ایزوفلاوون را بر میزان بیان ژن رزیستین در موش-های مقاوم به انسولین در اثر مصرف رژیم پرچرب بررسی کردند. آنها متوجه شدند که تجویز ۴۵۰mg/kgbw ایزوفلاوون موجب کاهش سطوح رزیستین می‌شود. یک احتمال ممکن برای بی‌اثر بودن جنیستئین در مطالعه ما بر غلظت رزیستین ممکن است پایین‌تر بودن دوز جنیستئین استفاده‌شده در مطالعهٔ ما باشد (۵۰mg/kgbw در مقایسه با ۴۵۰ mg/kgbw در مطالعه چن و همکاران) به‌طوری‌که در مطالعهٔ چن و همکاران نیز دوزهای پایین‌تر ایزوفلاوون بر میزان بیان رزیستین بی‌تأثیر بودند. به هرحال مکانیسم دقیقی که توسط آن ایزوفلاوون‌ها موجب کاهش بیان و ترشح رزیستین می‌شوند مشخص نیست و نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه وجود دارد.

نتایج مطالعهٔ حاضر همچنین نشان می‌دهد که سطوح hsCRP در موش‌های دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری کمتر از گروه شاهد ۲ می‌باشد. علاوه بر این، در مطالعهٔ ما رابطهٔ مثبتی بین غلظت hsCRP سرم با وزن وجود داشت که نشان می‌دهد کاهش غلظت hsCRP به دلیل کاهش وزن موش‌های دریافت‌کنندهٔ محدودیت کالری می‌باشد. نتایج مطالعهٔ ما با نتایج مطالعهٔ سلوین (Selvin) (۲۸) و همکاران مشابه است؛ به‌طوری‌که نویسندگان نشان دادند که کاهش وزن موجب کاهش غلظت سرمی hsCRP می‌شود که احتمالاً به‌دلیل کاهش تولید و ترشح عامل محرک hsCRP یعنی IL-6 می‌باشد.

در مطالعهٔ ما مشخص شد که ۴ هفته مکمل یاری با جنیستئین هیچ اثری بر کاهش غلظت hsCRP سرم در مقایسه با گروه کنترل ندارد. نتیجهٔ ما در بی‌اثر بودن جنیستئین و ایزوفلاوون‌ها بر غلظت hsCRP سرم با نتایج دیگر مطالعات سازگاری دارد (۳۰،۲۹). یک دلیل ممکن برای این امر می‌تواند این باشد که بین غلظت سرمی hsCRP و وزن، ارتباط تنگاتنگی وجود دارد و محدودیت شدید کالری در مطالعهٔ ما ممکن است موجب پوشش اثر هر چند اندک جنیستئین بر hsCRP شده باشد.

نتیجه‌گیری

اگرچه تجویز جنیستئین همراه با محدودیت کالری موجب بهبود بیشتر پروفایل لیپیدی می‌شود، ولی بر غلظت سرمی گلوکز، رزیستین، hsCRP و وزن بی‌تأثیر است. این مطالعه نشان می‌دهد که محدودیت کالری موجب کنترل و بهبود پروفایل لیپیدی، گلوکز و hsCRP می‌شود، ولی بر غلظت رزیستین بی‌تأثیر است و بنابراین تأثیرات ضد التهابی دارد. در این مطالعه، ما فقط یک دوز ایزوفلاوون را مورد استفاده قرار دادیم. بنابراین ممکن است استفاده از دوزهای بالاتر موجب تأثیر بیشتر بر پارامترهای ذکرشده شود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که هنوز هم ایزوفلاوون‌های سویا ترکیبی ایده‌آل برای مطالعهٔ چاقی در آینده باشند.

قدردانی

این مطالعه، حاصل بخشی از کار پایان‌نامهٔ مقطع کارشناسی ارشد آقای حسین رفیعی دانش آموختهٔ مقطع

Archive of SID
www.SID.ir

کارشناسی ارشد رشتهٔ تغذیه می‌باشد. بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز به‌دلیل حمایت مالی از این پروژه قدردانی می‌شود.

منابع

1-Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. Science 2005;307:373–5.
2-Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Obesity: the new worldwide epidemic threat to general health and our complete lack of effective treatment. Endocrinology 2004;145:1501–2.
3-Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE.. Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. Dig Dis Sci 2009;54:1847–56.
4-Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000;404:635–643.
5-Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. Obes Rev 2008; 9 Suppl 1:48–52.
6-Cope MB, Erdman JW Jr, Allison DB. The potential role of soyfoods in weight and adiposity reduction: an evidence-based review. Obes Rev 2008;9:219–35.
7-Orgaard A, Jensen L. The effects of soy isoflavones on obesity. Exp Biol Med (Maywood) 2008;233:1066–80.
8-Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Phytochemicals and regulation of the adipocyte life cycle. J Nutr Biochem 2008;19:717–26.
9-Naaz A, Yellayi S, Zakroczymski MA, Bunick D, Doerge DR, Lubahn DB, et al. The soy isoflavone genistein decreases adipose deposition in mice. Endocrinology 2003;144:3315–20.
10-Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods--a compendium of literature values. Nutr Cancer 1996;26:123–48.
11-Dang ZC. Dose-dependent effects of soy phyto-oestrogen genistein on adipocytes: mechanisms of action. Obes Rev 2009;10:342–9.
12-Mezei O, Banz WJ, Steger RW, Peluso MR, Winters TA, Shay N. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells. J Nutr 2003;133:1238–43.
13-Kim S, Shin HJ, Kim SY, Kim JH, Lee YS, Kim DH, et al. Genistein enhances expression of genes involved in fatty acid catabolism through activation of PPARalpha. Mol Cell Endocrinol 2004;220:51–8.
14-McCrindle BW. Hyperlipidemia in children. Thromb Res 2006;118:49-58.
15-Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. Acta pol pharm 2000;57:135-55.
16-Banz WJ, Davis J, Peterson R, Iqbal MJ. Gene expression and adiposity are modified by soy protein in male Zucker diabetic fatty rats. Obes Res 2004;12:1907–13.
17-Jones KL, Harty J, Roeder MJ, Winters TA, Banz WJ. In vitro effects of soy phytoestrogens on rat L6 skeletal muscle cells. J Med Food 2005;8:327–31.
18-Guo Y, Wu G, Su X, Yang H, Zhang H. Antiobesity action of a daidzein derivative on male obese mice induced by a high-fat diet. Nut Research 2009:29(9);656-663.
19-Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, Chait A, LeBoeuf RC. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. J Nutr 1998;128:954–9.
20-Owen AJ, Roach PD, Abbey M. Regulation of low-density lipoprotein receptor activity by estrogens and phytoestrogens in a HepG2 cell model. Ann Nutr Metab 2004;48:269–75.
21-Mullen E, Brown RM, Osborne TF, Shay NF. Soy isoflavones affect sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and SREBP-regulated genes in HepG2 cells. J Nutr 2004;134:2942–7.
22-Shin ES, Lee HH, Cho SY, Park HW, Lee SJ, Lee TR. Genistein downregulates SREBP-1 regulated gene expression by inhibiting sit-1 protease expression in HepG2 cells. J Nutr 2007;137:1127–31.
23-Amani R, Zand Moghaddam A, Baghdadchi J. Effects of soy protein isoflavones on serum lipids, lipoprotein profile and serum glucose of hypercholesterolemic rabbits. Int J Endocrinol Metab 2005;2:87-92.

Archive of SID
www.SID.ir

24-Cederroth CR, Vinciguerra M, Gijnovci A, Kuhne F, Klein M, Cederroth M, et al. Dietary phytoestrogens activate AMP-activated protein kinase with improvement in lipid and glucose metabolism. Diabetes 2008;57:1176–85.
25-Lee JS. Effects of soy protein and genistein on blood glucose, antioxidant enzyme activities, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci 2006;79:1578–84.
26-Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. Cell Mol Life Sci. 2004;61: 2485–96.
27-Chen SW, Zhang HM, Zhang LS, Feng XF. Effects of soy isoflavone on gene expression of resistin in insulin-resistance rats. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2006;37:717-20.
28-Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive Protein: a systematic review. Arch Intern Med 2007;167:31-9.
29-Yildiz MF, Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S. Effects of raloxifene, hormone therapy, and soy isoflavone on serum high-sensitive C-reactive protein in postmenopausal women. Int J Gynaecol Obstet 2005;90:128-33.
30-Jenkins D, Kendall CW, Connelly PW, Jackson CJ, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high-and low-isoflavone (phytoestrogen) soy foods on inflammatory biomarkers and proinflammatory cytokines in middle-aged men and women. Metabolism 2002;51:919-24.

Archive of SID

www.SID.ir

Effect of Low-calorie Diet Supplemented with Genistein on Lipid Profile, Blood Glucose and Proinflammatory Biomarkers in Diet-induced Obese Rats

Hossein Rafiei [1], Fatemeh Haidari [2], Majid Karandish [3], Kosar Omidian [1], Majid Mohammad Shahi [2*]

1-M.Sc. of Nutrition.
2-Assistant Professor of Nutrition.
3-Associate Professor of Nutrition.

1,2-Department of Nutrition, Faculty of Paramedicine, Nutrition Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3-Department of Nutrition, Faculty of Paramedicine, Diabetes Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Corresponding author:*
Majid Mohammad Shahi; Department of Nutrition, Faculty of Paramedicine, Nutrition Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel:+989124392836
Email: shahi334@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Obesity is a worldwide public health problem that results in comorbidities including diabetes, dyslipidemia, coronary artery disease and some types of cancer. It seems that soy isoflavones can improve obesity and reverse subsequent metabolic disorders. In this study, we assessed the effect of restriction of calorie supplemented with genistein on diet-induced obese rats.

Subjects and Methods: Thirty rats obesed with high fat diet were divided randomly into 3 experimental groups (n=10) as follows: group 1: low calorie diet supplemented with 50mg/kgbw genistein, group2: low calorie diet supplemented with Dimethyl Sulphoxide (DMSO) (as vehicle) and group3: obese control rats with ad libitum access to standard food. After 4 weeks, fasting blood samples were collected and analyzed for biochemical analysis.

Results: The results showed that administration of genistein in conjunction with low calorie diet can synergistically improve triglyceride (p=0.005), VLDL (p=0.005), total cholesterol(p=0.002) and LDL-C (P=0.003) and increase HDL-C (p=0.001) but has no effect on body weight and proinflammatory biomarkers (resistin and CRP). Restriction of calorie also resulted in the decrease of glucose level, TG, TC, LDL, proinflammatory biomarker (CRP) and increase in HDL-C ($p<0.05$) but has no effect on resistin level.

Conclusion: It seems that administration of genistein with restriction of calorie is useful for improvement of hyperlipidemia in obese hyperlipidemic patients.

Sci Med J 2012;11(1):57-67

Keywords: Genistein, Restriction of Calorie, Resistin, Lipid Profile.

►*Please cite this paper as:*
Rafiei H, Haidari F, Karandish M, Omidian K, Mohammad- Shahi M. Effect of Low-calorie Diet Supplemented with Genistein on Lipid Profile, Blood Glucose and Proinflam- matory Biomarkers in Diet-induced Obese Rats. Jundishapur Sci Med J 2012;11(1):57-67

Received: Oct 15, 2011 **Revised: Jan 25, 2012** **Accepted: Feb 4, 2012**

Archive of SID

www.SID.ir