مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال دهم، شماره 1، بهار 1394، صفحات 8-1

بررسی اثرات پیری سلول در ایجاد مقاومت به انسولین در موش های صحرایی ویستار چاق شده توسط رژیم غذایی

ماکان چراغ پور[1]، رقیه شهبازی[2]، رضا همایونفر[3]، حسین ایمانی[4]، حمید زند[5]

1- دانشجوی دکترای تخصصی علوم تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

2- دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

3- دانش‌آموخته دکترای علوم تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

4- دانشجوی دکترای علوم تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

5- نویسنده مسئول: دانشیار گروه علوم پایه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
پست الکترونیکی: hamidzand@gmail.com

تاریخ دریافت: 93/6/8 تاریخ پذیرش: 93/9/16

چکیده

سابقه و هدف: پیری سلول به عنوان یکی از مکانیسم های سرکوب کننده تومور شناخته شده است، اما اخیراً شواهد نشان می دهد که این فرایند یکی از عوامل القاکننده اختلالات متابولیک از قبیل دیابت و مقاومت به انسولین می باشد. در این مطالعه اثر پیری در بافت های محیطی موش های چاق شده توسط رژیم غذایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: 30 موش نر پنج هفته‌ای از نوع ویستار به طور تصادفی در دو گروه رژیم پرکالری با 416 کیلوکالری در هر 100 گرم (ساخت محقق) و رژیم کنترل به مدت 12 هفته تقسیم شدند. در انتهای هفته دوازدهم تغییرات وزنی، پروفایل لیپیدی، مقادیر گلوکز، انسولین و شاخص QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) برای دو گروه سنجش گردید ضمن این که نمونه‌های بافتی جداسازی و ایمنوبلاتینگ برای شناسایی پروتئین های P16INK4a و P53 (نشانگر های پیری سلول) انجام گرفت.

یافته‌ها: سطوح P53 به وضوح هم در بافت چربی و هم در بافت های محیطی موش های چاق شده توسط رژیم در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود. بیان P16INK4a فقط در بافت چربی موش های چاق افزایش یافت ولی این پروتئین در سایر بافت ها بیان نشد. علاوه بر این سطوح گلوکز (183/60±34/90 در مقابل 152/40±15/48؛ P=0/019)، کلسترول (60/70±6/88 در مقابل 46/60 ±7/82؛ P<0/001) و تری گلیسرید (124/60±46/43در مقابل 57/20±24/02؛ P<0/001) سرمی در گروه چاق نسبت به کنترل بالاتر بود. در حالی که شاخص QUICKI در موش‌های چاق شده توسط رژیم نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود (p=0/01).

نتیجه‌گیری: نتایج این بررسی نشان داد که پیری سلول در بافت چربی با ایجاد تغییرات بافتی، می تواند محیط مستعدی را جهت پیشرفت مقاومت به انسولین و بیماری های مرتبط با سن مهیا کند.

واژگان کلیدی: پیری سلول، چاقی ناشی از رژیم، مقاومت به انسولین

• مقدمه

پیری سلولی (Cellular Senescence) سازوکاری است که در آن چرخه سلول به صورت برگشت ناپذیری متوقف می شود (1)، طوری که سلول را از پیام های افزاینده‌ی تکثیر و رشد محافظت می کند (2). عوامل مختلفی مانند استرس سلول می توانند القاکننده این وضعیت در سلول به شمار آیند (3، 1). پروتئین ها و عوامل درون سلولی مختلفی در این سازوکار دخیل هستند که از مهم‌ترین آنها می‌توان به دو پروتئین سرکوب کننده تومور، P53 و P16INK4a، اشاره کرد (5، 4). به عبارت دیگر فعال‌سازی یا بیان بیش از حد P53 و P16INK4a از مهم‌ترین نشانگرهای فرایند پیری سلول در

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]

نظر گرفته می شوند. اگرچه این فرایند به عنوان سد محکمی در برابر تومورزایی در پاسخ به تحریکات انکوژنی محیط میزبان در نظر گرفته می شود (6)، اما اخیراً بعضی از شواهد پیشنهاد می کنند این مکانیسم سرکوب کننده تومور می تواند به صورت یک شمشیر دو لبه عمل نماید: در حالی که پیشرفت تومور را در اوایل زندگی سرکوب می کند از سوی دیگر قادر به تغییر ساختار، سازماندهی و هوموستئاز بافت است که می تواند فنوتیپ و پاتولوژی های مرتبط با سن از قبیل سرطان و اختلالات متابولیک را القا کند (7، 1).

مطالعات نشان می دهند که افزایش میزان چربی بدن و چاقی با افزایش خطر تخریب DNA به واسطه ی استرس اکسیداتیو ارتباط دارد بطوری که عدم تعادل بین عوامل اکسیدکننده‌ی بافتی و آنتی‌اکسیدان ها ممکن است مکانیسمی در پیشرفت عوارض مرتبط با چاقی همانند دیابت، بیماری های قلبی عروقی و سرطان به شمار آید (9، 8). به نظر می رسد که افزایش تخریب ژنوم و استرس اکسیداتیو در چاقی به دلیل سرعت بالای فرایند های متابولیک جهت حفظ اعمال بیولوژیکی در افراد چاق باشد که می تواند منجر به افزایش تولید رادیکال های آزاد و تخریب ژنوم گردد (10). هایپرگلایسمی، افزایش سطوح لیپیدی سرم، عدم کفایت دفاع آنتی‌اکسیدانی و التهاب مزمن از جمله مهم‌ترین عوامل القاکننده تخریب ژنوم در افراد چاق به شمار می آیند (13-11). اخیراً مطالعات نشان داده اند که افزایش میزان دریافت کالری در بافت چربی می‌تواند موجب افزایش پاسخ های استرسی شود، لذا قادر به تحریک مسیر سرکوب کننده ی تومور P53 است که القاکننده ی فنوتیپ شبه پیری نیز به شمار می‌رود (14)؛ به طوری که می تواند منجر به القا پیری زودرس و کاهش طول عمر گردد. بنابراین چاقی را می توان تسریع کننده پیری سلول و اختلالات مرتبط با آن دانست.

بر همین اساس در مطالعه حاضر، اثر فعال‌سازی مسیرهای القاکننده پیری در بافت‌های محیطی موش های چاق شده توسط رژیم مورد مطالعه قرار گرفت. ضمن این که اثر P53 و P16INK4a در القاء مقاومت به انسولین در سطح بافت و سرم بررسی شد. نتایج حاصل از این مطالعه می تواند دانش جدیدی را در زمینه ی اتیولوژی مقاومت به انسولین القاء شده توسط چاقی و نیز یافتن درمان جدیدی برای دیابت نوع 2 فراهم کند.

• مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی و رژیم مورد استفاده: تعداد 30 موش نر پنج هفته‌ای از نوع ویستار انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه تخصیص داده شدند. جهت وفق پیدا کردن با شرایط آزمایشگاه به هر دو گروه به مدت یک هفته رژیم استاندارد که از کارخانه دانه پارس تأمین شده بود داده شد. در پایان هفته اول موش ها به دو گروه تقسیم شدند یکی از گروه ها رژیم پرکالری (41% انرژی از چربی) با چربی از منشأ چربی نشخوار کنندگان (15) (ساخت محقق) دریافت کردند و در گروه دیگر رژیم کنترل (13% انرژی از چربی) ادامه پیدا کرد (جداول 1و2). غذا به صورت آزادانه (ad libitum) در اختیار حیوانات قرار داشت. محیط نگهداری حیوانات دارای درجه حرارت 24-20 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 70-20 درصد و چرخه روشنایی و تاریکی 12 ساعته دقیق بود نکته های اخلاقی مربوط به نگهداری حیوانات و آزمایش های انجام شده در آنها براساس پروتکل مورد تأیید دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رعایت شد. وزن حیوانات در فواصل یک هفته‌ای با استفاده از ترازوی شرکت Kentscientific که دقتی برابر با یک صدم گرم داشت، مورد سنجش قرار گرفت.

جدول1. ترکیبات سازنده و درصد درشت‌مغذی‌های رژیم غذایی پرکالری و رژیم استاندارد

درشت مغذی‌ها	رژیم استاندارد		رژیم پرکالری		
	مقدار انرژی در 100 گرم	درصد انرژی	مقدار انرژی در 100 گرم	درصد انرژی	درصد وزنی
کربوهیدرات	175	%58	187	%45	%47
چربی	39	%13	171	%41	%19
پروتئین	84	%28	58	%14	%14/5
مجموع	302	%100	416	%100	

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]

جدول 2، ترکیب اسیدچرب در هر 100 گرم محصول رژیم پرکالری

اسید چرب	مقدار (گرم)
C4:0	0/55
C6:0	0/41
C8:0	0/26
C10:0	0/60
C12:0	0/85
C:14:0	2/61
C:16:0	0/32
C:16:1	0/55
C:18:0	1/71
C:18:1c	3/42
C:18:1t	0/66
C:18:2c	0/17
C:18:2t	0/12
C:20:0	0/02

تست‌های آزمایشگاهی: در انتهای هفته‌ی دوازدهم، بعد از بیهوشی با اتر (که کمترین تأثیر را بر شاخصه‌های متابولیک دارد)، از قلب خون‌گیری، سرم آن جداسازی و جهت کاهش احتمال سوگیری در آزمایشات کدگذاری گردید. غلظت انسولین سرم با استفاده از کیت الایزا Chemical, Madison (Cayman USA) بر اساس پروتکل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. همه نمونه ها به صورت دوتایی ارزیابی گردید. جذب نوری در طول موج 450 نانومتر سنجیده شد(Bio-Tek instruments, Winooski, Vermont, US). گلوکز ناشتا از خون وریدی دُم، قبل و بعد از دوره‌ی مداخله در شرایط روزه داری شبانه مورد ارزیابی قرار گرفت. غلظت گلوکز 3 بار از خون قلبی با استفاده از glucose oxidase colorimetric kit (ZIST SHIMI, Tehran, Iran) سنجیده شد. پروفایل لیپیدی توسط کیت‌های شرکت پارس آزمون و به طریقه آنزیمی اندازه‌گیری شد. ضمن این که نمونه هایی از بافت کبد، کلیه، روده، ماهیچه و چربی جمع آوری شد و سپس در نیتروژن مایع غوطه ور و در دمای -80^0C برای انجام آنالیز وسترن بلات ذخیره شدند.

سنجش شاخص QUICKI: شاخص QUICKI به عنوان شاخص حساسیت به انسولین مورد استفاده دارد و با افزایش مقادیر این شاخص حساسیت به انسولین بیشتر می گردد. نحوه محاسبه این شاخص به صورت مقابل است:

$$QUICKI = 1/[\log (I0) + \log (G0)]$$

I0 غلظت انسولین ناشتا (میکروگرم/میلی لیتر) و G0 غلظت گلوکز ناشتا (میلی گرم/دسی لیتر).

ایمنوبلاتینگ: جهت استخراج کامل پروتئین ها و انجام آنالیز وسترن بلات، بافت ها توسط بافر لیز کننده RIPA lysis buffer Santa Cruz Biotechnology, (California, USA) همگن شده و سپس به مدت 30 دقیقه روی یخ تیمار و در دور 15000 به مدت 20 دقیقه سانتریفوژ گردید و در ادامه مایع شناور بر سطح به دست آمده که حاوی پروتئین های بافتی بود، جدا شد. با استفاده از روش برادفورد غلظت پروتئین موجود در نمونه‌ها سنجش و بر آن اساس 50 میکروگرم پروتئین مربوط به هر بافت جهت انجام مراحل وسترن بلات استخراج گردید. بطوری که در ابتدا پروتئین ها توسط ژل پلی آکریل آمید 10 درصد (SDS–PAGE) جدا و متعاقب آن با سلول ترانسفر نیمه خشک به غشای نیتروسلولز (Amersham Pharmacia Biotech, USA) منتقل شدند. پروتئین های منتقل شده به غشا با آنتی بادی اولیه اختصاصی انکوبه و شناسایی شدند. آنتی بادی مونو کلنال رت برای P16INK4a از شرکت Abcam (ab54210) و آنتی‌بادی مونو کلنال رت برای P53 (pAB 240) از شرکت Santa Cruz Biotechnology (sc-99) استفاده گردید. پس از افزودن آنتی بادی ثانویه مناسب به غشاها، باندهای تشکیل شده با استفاده از سیستم chemi-luminescence (ECL Select, Amersham Pharmacia) براساس پروتکل شرکت سازنده شناسایی شدند و بر روی فیلم ظاهر گردیدند.

آنالیز آماری: برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS نسخه ی 16 استفاده شد. برای آزمون توزیع طبیعی از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. مقادیر وزنی با استفاده از اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تی مستقل مورد آنالیز قرار گرفت و مقایسه میانگین شاخص‌های سرمی بوسیله آزمون تی مستقل انجام گرفت. داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش و مقادیر $P<0/05$ سطح معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

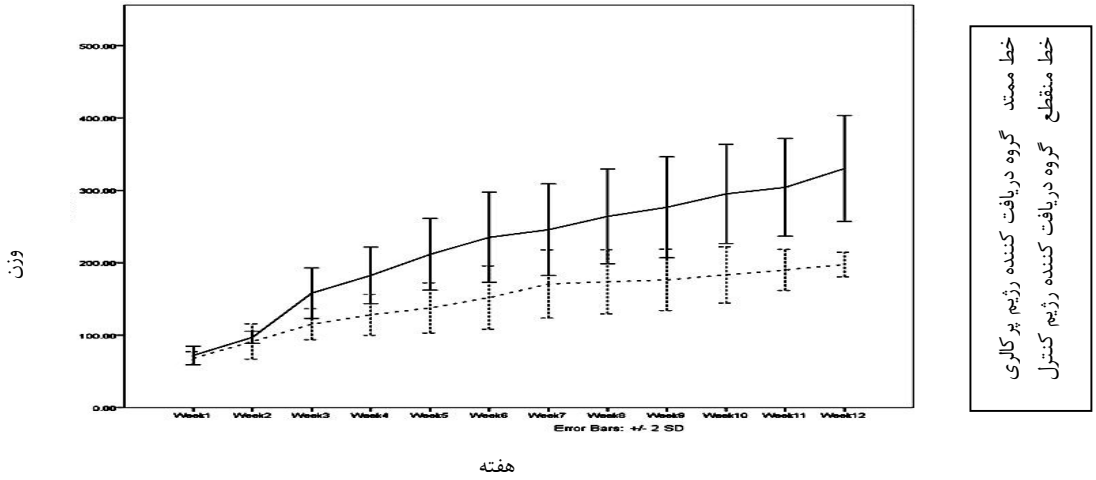
• یافته‌ها

چاقی و تجمع P53 و P16INK4a در بافت‌های محیطی: گروه های موازی موش های ویستار نر 5 هفته‌ای به مدت 12 هفته تحت رژیم پرکالری (41% انرژی از چربی) یا کنترل (13% انرژی از چربی) قرار گرفتند. همانطور که در شکل 1 نشان داده شده است، در ابتدای مطالعه وزن دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت [72±6/23 گرم در گروه کنترل و 68/12±4/58 گرم در گروه پرکالری (p= 0/166)]. در پایان هفته ی سوم، وزن موش ها در گروه پرکالری نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد [115 ±10/69 گرم در

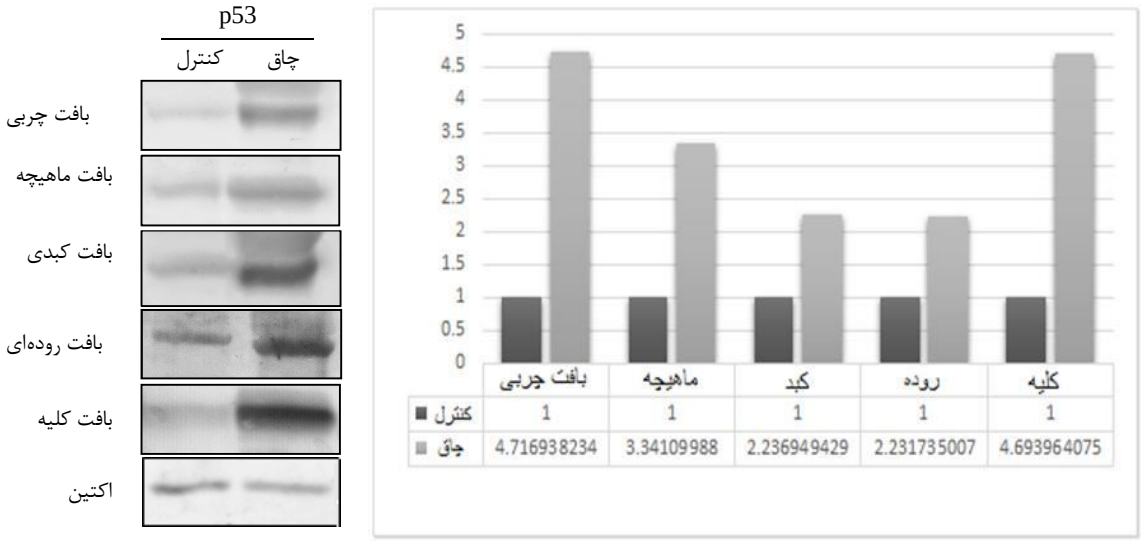
[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]

گروه کنترل و 158±17/35 گرم در گروه پرکالری (p<0/0001)]. بعد از 12 هفته، موش های تحت رژیم پرکالری افزایش وزن قابل ملاحظه‌ای نسبت به موش های تحت رژیم کم چرب کسب کردند [(197/5±8/45گرم در گروه کنترل و 36/67± 330 گرم در گروه پرکالری (p<0/0001)].

نتایج به دست آمده از تکنیک وسترن بلات نشان می دهند که سطوح P53 به وضوح در سلول های بافت کلیه، کبد، روده، ماهیچه و چربی موش‌های چاق در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (شکل 2). ضمن این که نتایج وسترن بلات و دانسیتومتری برای پروتئین P16INK4a (شکل3) نشان می دهد که این پروتئین در تمامی بافت‌های گروه کنترل به میزان کمی بیان شد در حالی که فقط در بافت چربی حیوان چاق شده توسط رژیم، بیان قابل ملاحظه‌ای داشت.

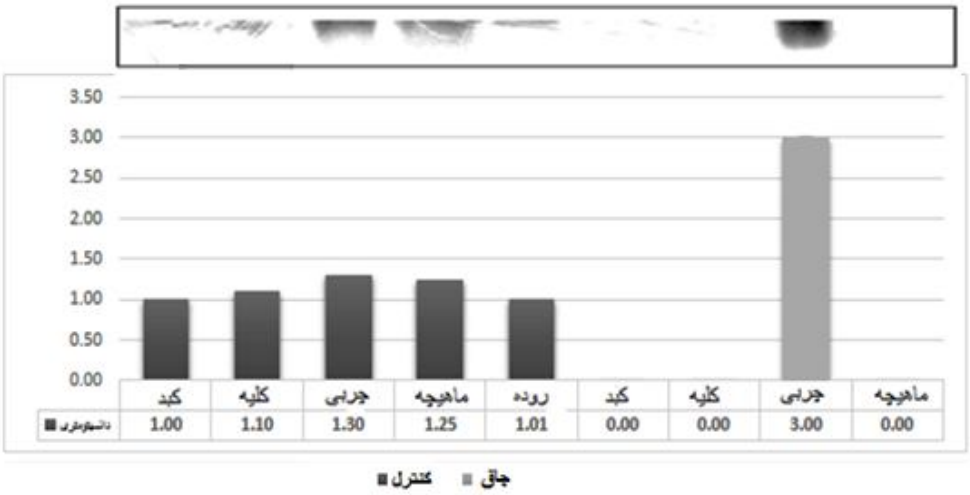


شکل 1. نمودار تغییرات وزن به گرم در دو گروه مصرف کننده رژیم پرکالری و رژیم کنترل در 12 هفته



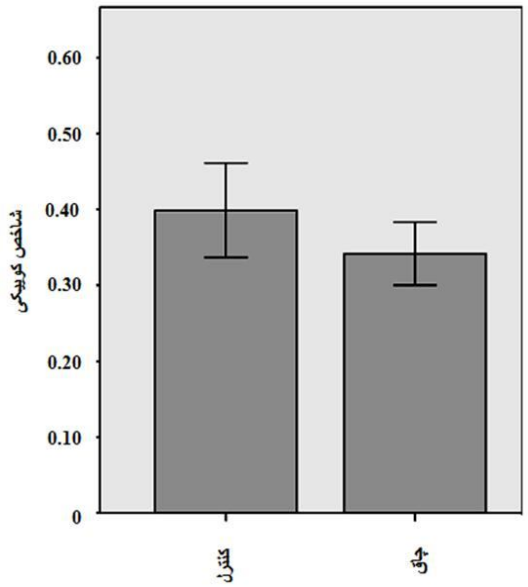
شکل2. دانسیتومتری نتایج وسترن بلات روی بافت های مختلف در مقایسه دو حیوان چاق و کنترل با آنتی بادی اولیه ی anti- P53.
(یکی از 5 آزمایش در اینجا نشان داده شده است).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]



شکل3. نتایج دانسیتومتری و بلات میزان P16INK4a در بافت‌های مختلف در مقایسه دو گروه چاق و کنترل.
(این نتایج نمایانگر بیش از 5 بار آزمایش است).

چاقی و خطر عوامل سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین: نتایج مطالعه نشان داد که سطوح سرمی انسولین به طور معنی‌داری در موش‌های چاق شده توسط رژیم در مقایسه با گروه کنترل بالاتر است (p<0/0001) (جدول 3). در این مطالعه، شاخص QUICKI که ارتباط بیشتری با حساسیت انسولین دارد محاسبه گردید. این شاخص در گروه موش‌های چاق شده توسط رژیم نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود [(0/02 ± 0/34 در گروه پرکالری و 0/01 ± 0/40 برای گروه کنترل؛ p<0/0001)] (شکل 4). سطوح گلوکز در موش‌های چاق نسبت به موش‌های کنترل بعد از 12 هفته تحت رژیم پرکالری به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=0/019). سطوح سرمی کلسترول و تری‌گلسیرید در موش‌های چاق نسبت گروه کنترل نیز به طور معنی‌داری بالاتر بود (به ترتیب p<0/001 و p<0/001)(جدول 3).



شکل 4. مقایسه شاخص QUICKI سرم بین گروه‌های کنترل و چاق در پایان هفته 12

جدول 3. میانگین و انحراف معیار شاخص‌های سرمی در انتهای مطالعه*

شاخص‌های سرمی	رژیم پرکالری	گروه کنترل	میانگین تغییرات**	95% confidence interval	p.value
انسولین (ng/ml)	4/49 ± 1/29	2/15 ± 0/46	2/34	1/42 – 3/25	<0/0001
کلسترول (mg/dl)	60/70 ± 6/88	46/60 ± 7/82	14/10	7/17 – 21/02	<0/0001
گلوکز (mg/dl)	183/60 ± 34/90	152/40 ± 15/48	31/2	5/83 – 56/56	<0/019
HDL (mg/dl)	34/70 ± 8/42	31/80 ± 10/88	2/90	-6/24 – 12/04	>0/05
TG (mg/dl)	124/60 ± 46/43	57/20 ± 24/02	67/40	32/66 – 102/13	<0/001
کوئیکی	0/34 ± 0/02	0/40 ± 0/01	0/05	0/03 – 0/07	<0/0001

*مقادیر بصورت میانگین± انحراف معیارگزارش شده‌اند.
** مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون تی مستقل

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]

• بحث

امروزه بافت چربی، تنها به عنوان یک منبع انرژی در نظر گرفته نمی شود بلکه مطالعات جدید نشان می دهند که بافت چربی در ارتباط با مکانیسم ها و مسیرهای درگیر در طول عمر، بیماری های مرتبط با سن، التهاب و اختلال در عملکرد متابولیک می باشد (16).

در مطالعه حاضر، جهت تعمیم نتایج مطالعه به جامعه انسانی سعی در ایجاد مدل مقاومت به انسولین بدون استفاده از دست‌کاری ژنتیک نمودیم و تأکید اصلی را بر ایجاد مقاومت به انسولین از طریق رژیم غذایی قرار دادیم که مدلی مشابه مقاومت ایجاد شده در جامعه انسانی می باشد. نتایج مطالعه حاضر هم راستا با نتایج مطالعه Minamino و همکاران، نشان داد که پیری سلول در بافت چربی نقش مهمی را در ایجاد مقاومت به انسولین القا شده توسط چاقی ایفا می کند (17). به طوری که بیان بیش از حد P53 و P16INK4a در بافت چربی موش های چاق ممکن است مکانیسم مهمی در اختلال بافت های پاسخ دهنده به انسولین در نظر گرفته شود. در این مطالعه مشاهده شد که سطوح پروتئین P53 در بافت های موش های چاق نسبت به گروه کنترل بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد ضمن این که با توجه به نمودار دانسیتومتری، سطح آن در بافت چربی بیشتر از سایر بافت ها می باشد.

یکی از اهداف مطالعه حاضر اثر دریافت انرژی و چاقی بر بیان پروتئین P16INK4a بود به طوری که ما در ابتدا مطالعه، این فرضیه را داشتیم که چاقی موجب افزایش بیان P16INK4a هم در بافت چربی و هم در سایر بافت های محیطی می گردد اما به صورت غیرمنتظره‌ای در مطالعه حاضر، بافت چربی تنها بافت بیان کننده P16INK4a در موش های چاق بود. مطالعات زیادی نشان دادند که افزایش دریافت انرژی و افزایش میزان بافت چربی موجب افزایش استرس اکسیداتیو و نیز تخریب DNA به واسطه‌ی رادیکال های آزاد می گردد (18، 17). به عبارت دیگر افزایش تولید رادیکال های آزاد که از مهم‌ترین عوامل القاکننده پیری در نظر گرفته می‌شود، بیان پروتئین‌های سرکوب کننده ی تومور P53 و سایر نشانگر های پیری را به صورت قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد (20، 19). بنابراین افزایش رادیکال های آزاد تولیدی در بافت چربی موش های چاق از مهم‌ترین مکانسیم های مقاومت انسولینی مرتبط با چاقی است. نتایج مطالعه حاضر مشابه با مطالعه Onetti و همکاران بود که نشان دادند دریافت رژیم پرچربی و غربی توسط موش‌ها، موجب القا فنوتیپ پیری می‌شود که یکی از علت‌های آن را افزایش تولید رادیکال های آزاد در نظر گرفتند (21). هر چند که موش‌های استفاده شده در این مطالعه برخلاف مطالعه ما به صورت ژنتیکی دست‌کاری شده بودند. همچنین مشخص شده است که یکی از ویژگی های عمومی چاقی و پیری، سطوح پایین التهاب مزمن است (14). مطالعات نشان داده‌اند که فنوتیپ شبه پیری در بافت چربی موش های چاق با افزایش ترشح تعداد زیادی از سیتوکاین های التهابی همراه است (22، 19). بنابراین می توان مقاومت به انسولین ایجاد شده در موش های چاق این مطالعه را به واسطه ی القا فنوتیپ شبه پیری در بافت چربی توجیه کرد.

از سوی دیگر پیری در بافت چربی حیوانات چاق منجر به اختلال در عملکرد سلول های چربی، آدیپوژنز و کاهش بیان پروتئین SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding protein1) شده که می‌تواند منجر به لیپولیز و ترشح اسیدهای چرب آزاد گردد (23). لذا این اختلال در ادیپوژنز ممکن است علت افزایش LDL-C و تری گلیسرید سرمی در گروه چاق مطالعه ی ما نظر گرفته شود. با توجه به این اطلاعات می‌توان به این نتیجه رسید که عمده مکانیسم‌های ارائه شده برای ایجاد مقاومت به انسولین یعنی افزایش میزان اسیدهای چرب، افزایش میزان رادیکال‌های آزاد و عوامل التهابی همگی می توانند مرتبط با یک واسطه مشترک باشند که با توجه به مطالعه حاضر و همچنین نتایج مطالعه Minamino می‌توان فرایند پیری سلول را به عنوان این واسطه مشترک معرفی نمود (17).

این مطالعه چند محدویت داشت. اولاً عدم بررسی مسیرها و پروتئین‌های هدف بیشتر، بزرگترین محدودیت مطالعه محسوب می‌شود. در صورت فراهم بودن امکان بررسی پروتئین‌های بیشتری از قبیل AKT در مسیر پیام‌رسانی انسولین، امکان نتیجه‌گیری بهتر و دقیق‌تری فراهم می‌آمد. ثانیاً عدم استفاده از تکنیک PCR جهت تعیین بیان پروتئین های مورد مطالعه یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه به شمار می آید .در حالی که نقطه قوت این مطالعه، استفاده از مدل حیوانی بدون دست‌کاری ژنتیک بود که نتایج آن به راحتی قابل تعمیم به جامعه است. به طوری که با وجود عدم استفاده از چربی خوک به عنوان منبع چربی (که به اذعان اکثر مطالعات اصلی‌ترین عامل افزایش کلسترول خون و ایجاد مقاومت به انسولین است) و استفاده از چربی حیوانی با منشأ چربی

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]

نشـخوارکنندگان، افـزایش محسوسـی در سـطح گلـوکز، انسولین، کلسترول و تری‌گلیسیرید و همچنین مقاومـت بـه انسولین را مشاهده نمودیم.

در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سـلول هـای پیـر بـا ایجـاد تغییـرات بـافتی، محـیط مسـتعدی را جهـت پیشرفت مقاومت به انسولین و بیماری‌های مرتبط با سـن از قبیل سرطان مهیا می کند. در شرایط افزایش دریافت انرژی، p53 و P16INK4a بـرای جلـوگیری از تجمـع بـیش از حـد چربی مخصوصاً در بافت‌هـای احشـایی فعـال مـی‌شـوند؛ در مجموع، مهار p53 و P16INK4a جهـت بهبـود مقاومـت بـه انسولین و دیابت را می‌توان به شمشیری دولبه تشـبیه کـرد که دو سوی آن خطر ایجاد سرطان یا خطر ایجاد مقاومت به انسولین را باعث می‌شوند. به نظر می‌رسـد کـه فعـال‌سـازی p53 و P16INK4a در بافـت احشـایی حیوانـات چـاق مکانیسـمی محـافظتی در برابـر اثـر کارسـینوژنیک هایپرانسولینمی مزمن در چاقی باشد. نتـایج مطالعـه حاضـر پیشنهاد می‌کند که در بهبودی دیابت نوع 2 باید به دقت به هر دو اثر ضد سرطانی و ضـد لیپوژنیـک p53 و P16INK4a توجه شود.

سپاسـگزاری: هزینـه اجـرای ایـن طـرح توسـط انسـتیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور تـأمین شـده‌اسـت. بدین وسیله از مسئولان انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صـنایع غذایی کشور قدردانی می گردد.

References

1. Campisi J, di Fagagna FdA. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(9):729-40.
2. Collado M, Gil J, Efeyan A, Guerra C, Schuhmacher AJ, Barradas M, et al. Tumour biology: senescence in premalignant tumours. Nature. 2005;436(7051):642-642.
3. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. Cell. 2007;130(2):223-33.
4. Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. Nature Reviews Cancer. 2009;9(10):749-58.
5. Adams PD. Healing and hurting: molecular mechanisms, functions, and pathologies of cellular senescence. Molecular cell. 2009;36(1):2-14.
6. Ben-Porath I, Weinberg RA. When cells get stressed: an integrative view of cellular senescence. Journal of Clinical Investigation. 2004;113(1):8-13.
7. Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? Nature Reviews Cancer. 2003;3(5):339-49.
8. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. International journal of obesity. 2006;30(3):400-18.
9. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup P, Walker M. Overweight and obesity and the burden of disease and disability in elderly men. International journal of obesity. 2004;28(11):1374-82.
10. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. Nature Reviews Urology. 2010;7(3):153-61.
11. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. Cardiovascular Diabetology. 2002;1(1):1-1.
12. Vincent H, Powers S, Dirks A, Scarpace P. Mechanism for obesity-induced increase in myocardial lipid peroxidation. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity. 2001;25(3):378-88.
13. Davì G, Guagnano MT, Ciabattoni G, Basili S, Falco A, Marinopiccoli M, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. Jama. 2002;288(16):2008-14.
14. Tchkonia T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrable H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. Aging cell. 2010;9(5):667-84.
15. Homayounfar R, Ehrampoush E, Koohpaye SA, Meshkibaf MH, Taghizade S, Almasi A, et al. Diet-induced metabolic syndrome model in rats. Journal of Fasa University of Medical Sciences. 2013;2(4):288-96.
16. Arai Y, Takayama M, Abe Y, Hirose N. Adipokines and aging. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2010;18(7):545-50.
17. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. Nature medicine. 2009;15(9):1082-7.
18. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? Free Radical Biology and Medicine. 2000;29(12):1302-6.
19. Monickaraj F, Aravind S, Nandhini P, Prabu P, Sathishkumar C, Mohan V, et al. Accelerated fat cell aging links oxidative stress and insulin resistance in adipocytes. Journal of biosciences. 2013;38(1):113-22.
20. Ahima RS. Connecting obesity, aging and diabetes. Nature medicine. 2009;15(9):996-7.
21. Onetti Y, Jiménez-Altayó F, Heras M, Vila E, Dantas AP. Western-type diet induces senescence, modifies vascular function in non-senescence mice and triggers adaptive mechanisms in senescent ones. Experimental gerontology. 2013;48(12):1410-9.
22. Davalos AR, Coppe J-P, Campisi J, Desprez P-Y. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. Cancer and Metastasis Reviews. 2010;29(2):273-83.
23. Howcroft TK, Campisi J, Louis GB, Smith MT, Wise B, Wyss-Coray T, et al. The role of inflammation in age-related disease. Aging (Albany NY). 2013;5(1):84-93.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]

Effect of Cellular Senescence on Insulin Resistance in Diet-induced Obese Wistar Rats

*Cheraghpour M[1], Shahbazi R[2], Homayounfar R[3], Imani H[4], Zand H[*5]*

1- PhD student of Nutritional Sciences, Faculty of Paramedicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- MSc in Nutrition Science, Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- PhD in Nutrition Science, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- PhD Student in Nutrition Science, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*5- *Corresponding author: Associate Prof, Dept. of Basic Science, National Nutrition & Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, E-mail: hamidzand@gmail.com*

Received 30 Aug, 2014 **Accepted 7 Dec, 2014**

Background and Objectives: Cellular senescence has been known as a tumor suppressor mechanism; however, some evidence shows that cellular senescence is an inducer factor for metabolic disorders, such as insulin resistance and diabetes. In this study, the effect of senescence was assayed in the peripheral tissues of diet-induced obese rats.

Materials and Methods: 30 male 5-week old wistar rats were randomly assigned into high-calorie diet through 416 kcal/100 g (researcher made) or control diet for 12 weeks. Weight changes, lipid profile, glucose, insulin levels and QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) index were measured at the end of the 12th week. Also the tissue samples were isolated, and immune-blotting was performed to identify proteins P16INK4a and P53 (cell senescence markers).

Results: P53 levels in the fat tissue and other peripheral tissues of obese rats were significantly higher compared to the control group. P16INK4a expression was increased only in fat tissue but protein was not expressed in other tissues. In the obese rats, the serum levels of glucose (183/60±34/90 vs. 152/40±15/48 P=0.019), cholesterol (60/70±6/88 vs.46/60±7/82 P<0.001) and triglyceride (124/60±46/43 vs. 57/20±24/02 P<0.001) were more than in the control group but The QUICKI index was significantly lower in the obese rats compared to the control group (p=0.01).

Conclusion: Our results suggest that cell senescence in fat tissue can be predisposed to the development of insulin resistance and age-related diseases by generating some alternation in the fat tissue.

Keywords: Cellular senescence, Diet-induced obesity, Insulin resistance

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-02-18]