مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته اثر مکمل کورکومین بر بیان برخی ژن‌های تنظیم‌گر فرآیندهای آتروفی در بافت قلبی موش‌های صحرایی چاق شده با رژیم غذایی پرچرب

عاطفه رئوفی[۱]، سیروس فارسی[۱*]، سید علی حسینی[۲]

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد لارستان، دانشگاه آزاد اسلامی، لارستان، ایران
۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۱۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: چاقی موجب آتروفی عضله قلبی می‌شود. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر مکمل کورکومین بر بیان ژن‌های PGC1α، FoxO3a، MuRF1 و MAFbx به‌عنوان تنظیم‌گرهای آتروفی عضله قلبی رت‌ها بود.

مواد و روش‌ها: ۱۲ سر موش نر نژاد اسپراگ داولی بعد از هشت هفته استفاده از رژیم غذایی پرچرب به دو گروه کنترل چاق (n=۶) و مکمل کورکومین (n=۶) تقسیم شدند. رت‌های گروه مصرف کورکومین هشت هفته و روزانه ۱۵۰ mg/kg دریافت نمودند. میزان بیان ژن‌های مربوطه با تکنیک Real time-PCR انجام گرفت. میزان بیان ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه شد. برای تعیین معنادار بودن متغیرها بین گروه‌های تحقیق از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد.

نتایج: مصرف کورکومین منجر به کاهش معنادار بیان ژن‌های *FoxO3a* (P=۰/۰۰۸)، MAFbx (P=۰/۰۲۰)، MuRF1 (P=۰/۰۰۱) و افزایش معنادار بیان ژن *PGC1* (P=۰/۰۰۴) داشت.

نتیجه‌گیری: احتمالاً بتوان با مصرف کورکومین از آتروفی عضله قلبی ناشی از چاقی با مهار مسیر آتروفی عضله استفاده نمود.

کلمات کلیدی: چاقی، کورکومین، بیماری‌های قلبی، پلی فنول‌ها

مقدمه

چاقی یک فرایند پرهزینه است که می‌تواند منجر به یک زندگی با کیفیت ضعیف شود و درنهایت مرگ زودرس را به دنبال داشته باشد (۱). بیماری‌های قلبی عروقی نتیجه‌ی اصلی چاقی محسوب می‌شوند. افرادی که در معرض افزایش بافت چربی هستند، ازنظر میزان مرگ‌ومیر ناشی از قلبی و عروق احتمال بیشتری دارند (۲).

مکانیسم‌های مختلفی ازجمله سایتوکاین‌ها و واسطه‌های زیستی فعال، سیگنال‌های بتا آدرنژیک و مسیر پیام‌رسان تغذیه-ای چاقی (۳-۶) را به بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط می‌کنند؛ اما یکی از مهم‌ترین دلایل بروز بیماری‌های قلبی عروقی از بین رفتن پروتئین‌های سلولی و جایگزین شدن کلاژن‌ها بجای سلول‌های ازدست‌رفته است (۶). مسیر اصلی تجزیه پروتئین فعال شدن پروتئین FOXO بوده که زیرمجموعه‌ای از خانواده بزرگ فاکتورهای نسخه‌برداری است (۷). شواهد نشان می‌دهد درصورتی‌که ایزومرهای FOXO فعال‌شده و از سیتوزل به هسته

*نویسنده مسئول: **سیروس فارسی**، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد لارستان، لارستان، ایران
Email:Sirous.farsi@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-5339-4205

جابجا شوند، سبب فعال شدن دو ژن به نام‌های رینگ فینگر عضلانی ۱(MuRF1) و اف-باکس (MAFbx/atrogin-1) می‌شود که نتیجه آن مهار چرخه متابولیسم سلول، مرگ سلولی و آغاز تخریب بافت قلبی خواهد بود (۷، ۸). دیوید رلینگ (۲۰۰۶) نشان داد چاقی به دلیل ایجاد نقص عملکردی قلب و آسیب به میتوکندری سلول‌های قلبی، موجب افزایش FOXO3a در سلول‌های قلبی موش‌های چاق شد (۹). ویدیا کاندولا (۲۰۱۶) نیز نقش خانواده FOXO را در بروز کاردیومایوپاتی به‌خوبی اثبات کرد (۱۰).

به نظر می‌رسد با مهار آن بتوان از میزان تجزیه پروتئینی و بروز بیماری‌های قلبی عروقی کاست. FOXO از طریق AKT و PGC1α مهار می‌شود (۱۱). مشخص شده است که FOXO، با کوفاکتور حیاتی در بیوژنز میتوکندری یعنی PGC1α اثر متقابلی دارد و سطوح بالای PGC1α می‌تواند سبب مهار این فاکتور تخریب‌کننده پروتئینی شود؛ بنابراین PGC1α از طریق مهار رونوشت فاکتورهای پیش-آتروفی از فعال شدن سیستم پروتئولیتیک جلوگیری می‌کند (۱۲). فعال شدن PGC1α علاوه بر مهار FOXO با کاهش فعالیت NF-κB و مارکرهای التهابی موجب کاهش آتروفی عضله قلبی می‌شود (۱۳).

از میان موارد گیاهی و طبیعی مؤثر بر فعال شدن PGC1α، پلی فنول‌ها و فلاونوئیدها بسیار تأثیرگذار هستند. اثرات پلی فنول‌ها از طریق مسیر AMPK-SIRT1-PGC-1α میانجی‌گری می‌شود اما مکانیسم دقیق آن در حال حاضر به‌خوبی شناخته نشده است (۱۴، ۱۵). از میان این پلی فنول‌ها، کورکومین یا همان عصاره زرد از گیاه زردچوبه، یک پلی‌فنول اصلی زیستی است که به‌طور گسترده به‌عنوان ادویه، افزودنی‌های غذایی و به‌عنوان یک داروی گیاهی در آسیا مورداستفاده قرار می‌گیرد (۱۶). تحقیقات به‌خوبی نشان داده‌اند کورکومین اثرات ضدالتهابی، حفاظت سلولی، آپتوزیسی و آنتی‌اکسیدانی دارد. با فعال کردن AMPK موجب افزایش بیان PGC-1α و در ادامه مهار FOXO می‌شود (۱۷، ۱۸). علاوه بر این کورکومین اثرات محافظتی قلبی عروقی دیگری نیز دارد که می‌تواند موجب سلامت قلب در بیماران و افراد در معرض خطر شود (۱۷).

اگرچه اثرات سودمند کورکومین به‌خوبی نشان داده شده است اما بر اساس جستجوهای انجام‌شده هنوز مطالعات کافی برای اثبات اثر کورکومین بر مهار FOXO در قلب رت‌های چاق و مهار مسیر تجزیه پروتئینی وجود ندارد و همچنین اینکه آیا مهار این مسیر از طریق فعال شدن PGC1α است یا خیر؛ بنابراین با توجه به عدم وجود مطالعات کافی در این زمینه مطالعه حاضر به‌منظور بررسی اثرات کورکومین بر بیان ژن‌های PGC-1α، FOXO، MuRF-1 و atrogin-1 صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع بنیادی و به روش تجربی بود. تعداد ۱۸ موش نر نژاد اسپراگ داولی در سن هشت هفتگی با میانگین وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم از مرکز آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز و به آزمایشگاه حیوانات منتقل و در شرایط دمایی ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد تحت چرخه خواب‌وبیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. سپس موش‌ها به دو گروه کنترل سالم (n=۶) و گروه چاق (n=۱۲) تقسیم شدند. موش‌ها به مدت هشت هفته تحت رژیم غذایی در دسترس پرچرب، شامل ۵۰ درصد کل انرژی چربی (مشتق شده از روغن سویا)، ۲۰ درصد پروتئین و ۳۰ درصد کربوهیدرات (۱۹) بدون هیچ‌گونه محدودیتی در غذا و آب، در قفس‌های پلی‌اتیلن قرار گرفتند تا به وزن ۳۰±۳۱۹ گرم رسیدند و بر اساس شاخص لی چاق محسوب شدند (۱۹). سپس حیوانات، به صورت تصادفی به دو گروه کنترل چاق (n=۶) و گروه مکمل کورکومین (n=۶) تقسیم شدند. رت‌های گروه کورکومین، روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که مشخص شده این دوز مصرفی تأثیر معناداری بر کاهش وزن و مقاومت به انسولین دارد (۲۰). کورکومین خالص، ساخت شرکت سیگما آلمان به شماره محصول c۱۳۸۶ و شماره فروش ۷-۳۷-۴۵۸ به‌صورت گاواژ در ترکیب با متیل، سلولز را مصرف کردند. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها پس از ناشتایی شبانه نمونه‌برداری شدند و برای جمع‌آوری نمونه‌ها، ابتدا وزن حیوان اندازه‌گیری و سپس با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به‌صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش شدند. سپس، قفسه سینه حیوان شکافته و برای اطمینان از کمترین آزار حیوان معدوم کردن آن، نمونه‌های خون مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. سپس، عضله قلب حیوان برداشته و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و با ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن‌کشی، سپس بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی در دمای ۸۰- فریز گردید. استخراج RNA با استفاده از ۵۰mg

از عضله بطن چپ قلب به‌طور جداگانه انجام گرفت. بافت‌ها با استفاده از یک میلی‌مول محلول تریزول لیز شده و با دستگاه همگن کننده بافت کاملاً هموژن شده و در مرحله بعد، جداسازی از فاز آبی به کمک ۰/۲۵ ml کلروفرم انجام پذیرفت. RNA استخراج‌شده با ۱ ml اتانول سرد ۷۰ درصد شستشو و خشک شد و سپس به آن آب استریل (1/5 ul/mg tissue) اضافه گردید. جهت سنجش کمی RNA استخراج‌شده از دستگاه بایو فتومتر با طول‌موج 260 nm استفاده شد. برای هر نمونه سه مرحله ساخت cDNA انجام گرفت. به‌منظور اندازه‌گیری سطح بیان ژن-های مربوطه از روش Real Time-PCR (qRT-PCR) با بررسی نمودار ذوب، محصولات توسط الکتروفورز در سطح ژل آگارز مورد ارزیابی قرار گرفت. توالی پرایمرهای مورداستفاده در این پژوهش نرم‌افزار آنلاین Primer-BLAST(NCBI) طراحی شدند که در جدول ۱ ارائه شده است و همچنین از ژن Beta 2 Microglobulin (B2M) به‌عنوان ژن کنترل داخلی استفاده گردید. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها بر اساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع B2M مربوطه نرمالیزه شد. در این مطالعه، اختلاف CT به‌دست‌آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های کنترل محاسبه و با استفاده از فرمول $۲^{-\Delta\Delta CT}$ نسبت ژن هدف به ژن مرجع محاسبه گردید. اطلاعات موردنیاز پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار آماری SPSS-23 و کلیه نتایج به‌صورت (Mean±Sem) بیان و در سطح معنی‌داری (α≤۰/۰۵) پردازش و سپس تحلیل شد. جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف – اسمرینوف استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها نیز از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه مورداستفاده قرار گرفت.

جدول ۱. پرایمر های مورداستفاده در پژوهش

نام پرایمر	توالی پرایمر
MuRF1	F:5- TGTTCTGGTAGGTCGTTTCCG-3
	R:5- ATGCCGGTCCATGATCACTT-3
FOXO3a	F: 5- TTCGCAAGGACCCAATGA-3
	R:5- TCCAAGCTCCCATTGAACAT-3
MAFbx	F:5-CCATCAGGAGAAGTGGATCTATGTT-3
	R:5-GCTTCCCCCAAAGTGCAGTA-3
PGC1α	F:5- CCAAACCAACAACTTATCTCTTCC-3
	F:5- CACACTTAAGGTGCGTTCATAGTC-3

کمک آنزیم RealQ Plus 2x Master Mix Green محصول شرکت (Ampliqon, Inc) و با استفاده از دستگاه applied Biosystems StepOne™ (USA) صورت گرفت. مخلوط واکنش بر اساس پروتکل پیشنهادی بدین‌صورت آماده شد. ۲ میکرو لیتر از cDNA الگو، ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس، 10X PCR Buffer ۶/۸ میکرو لیتر، ۱ میکرولیتر از هر دو پرایمر جلویی و عقبی و ۰/۴ میکرولیتر از Tag DNA Polymerase و آب که حجم نهایی واکنش به ۲۵ میکرولیتر رسید. برنامه زمانی-گرمایی دستگاه طبق مراحل زیر انجام شد. پروتکل دمایی به‌صورت دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، به دنبال آن ۴۰ چرخه متوالی به‌صورت دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و در مرحله آخر ضمن

نتایج

تغییرات وزن موش‌ها در طی دوره تمرین و بی‌تحرکی با میانگین ± انحراف استاندارد و نتایج آزمون آماری تی وابسته و مستقل که نشان‌دهنده تفاوت معنادار در بین تمامی گروه‌ها است که اطلاعات آن در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. میانگین ± انحراف استاندارد وزن رت‌ها و نتایج آزمون تی وابسته و مستقل

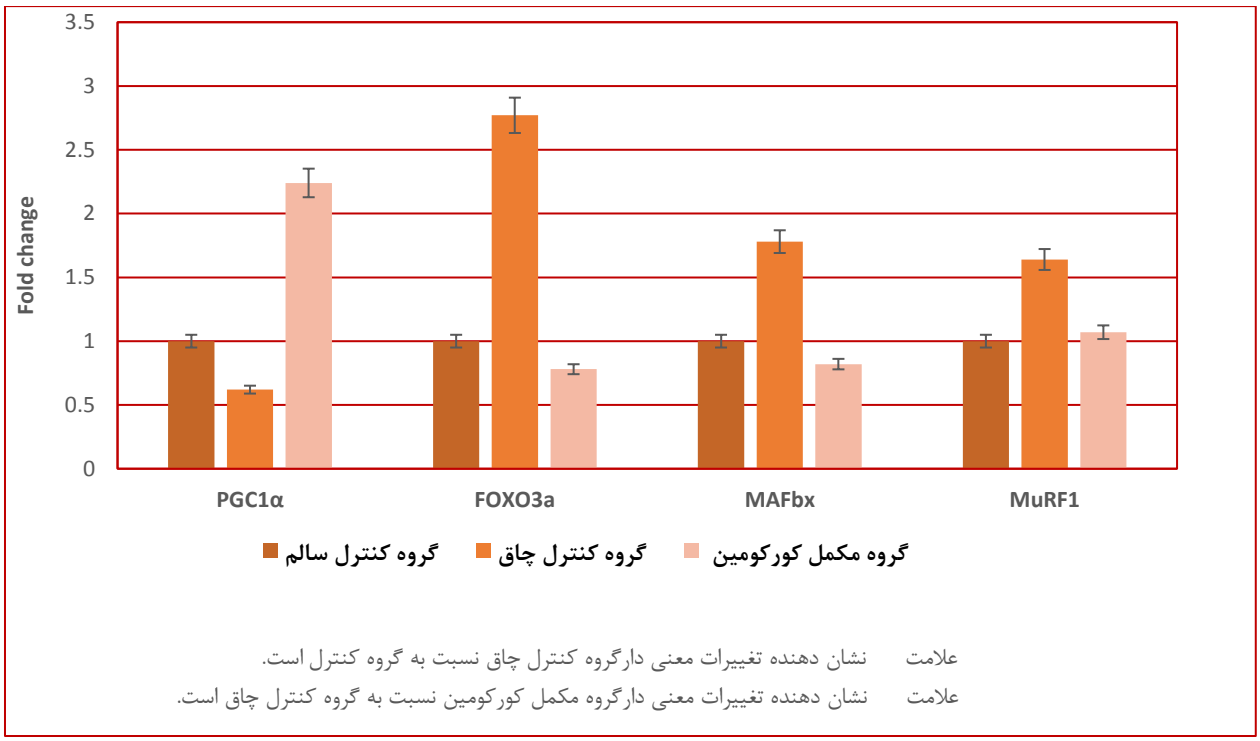
متغییر	گروه	زمان	میانگین ± انحراف استاندارد	آزمون t وابسته	آزمون t مستقل
وزن بدن	کنترل	هفته اول	۸±۱۸۵/۲۶	t=-۱۱/۲۴۵ P=۰/۰۰۰ ¥	t=۶/۰۱۲ P=۰/۰۱۴ €
		هفته اخر	۴±۳۰۱/۳۲		
	چاق	هفته اول	۶±۱۹۱/۳۶	t=-۱۶/۰۲۹ P=۰/۰۰۱ ¥	
		هفته اخر	۸±۳۲۵/۵۹		
	چاق دارونما	هفته اول	۸±۳۲۵/۵۹	t=-۶۳/۸۰۴ P=۰/۰۰۱ ¥	t=-۵/۱۸۷ P=۰/۰۰۳
		هفته اخر	۸±۴۳۶/۰۲		
	مکمل کورکومین	هفته اول	۸±۳۲۵/۵۹	t=-۷۲/۰۷۶ P=۰/۰۲۰ ¥	
		هفته اخر	۶±۳۹۶/۱۱		

* نشانه ¥ تفاوت معنی‌دار آزمون تی وابسته- نشانه € تفاوت معنی‌دار آزمون تی مستقل

جدول ۳. میانگین ± انحراف استاندارد سطح بیان ژن گروه‌ها و نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه

متغییر	گروه	میانگین ± انحراف استاندارد	آزمون آنووای یک راهه
FOXO3a	مکمل کورکومین	۰/۷۸±۰/۲۶	F=۴۰۳/۰۱ P=۰/۰۰۰
	چاق دارونما	۲/۷۷±۰/۰۷	
	کنترل	۱±۰/۰۱	
MAFbx	مکمل کورکومین	۰/۸۲±۰/۰۸۲	F=۷۴/۳۶۶ P=۰/۰۰۶
	چاق دارونما	۱/۷۸±۰/۰۶	
	کنترل	۱±۰/۰۱	
MuRF1	مکمل کورکومین	۱/۰۷±۰/۰۵	F=۱۶۷/۳۴۲ P=۰/۰۱۱
	چاق دارونما	۱/۶۴±۰/۰۴۳	
	کنترل	۱±۰/۰۱	
PGC1α	مکمل کورکومین	۲/۲۴±۰/۰۵	F=۲۱۹/۱۸۴ P=۰/۰۰۳
	چاق دارونما	۰/۶۲±۰/۰۴۳	
	کنترل	۱±۰/۰۱	

نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که گروه مکمل کورکومین نسبت به گروه دارونما چاق منجر به کاهش بیان ژن‌های FoxO3a (P=۰/۰۰۸)، MAFbx (P=۰/۰۲۰) و MuRF1 (P=۰/۰۰۱)، شد که این اختلافات ازلحاظ آماری معنادار بودند از طرفی میزان بیان ژن *PGC1α* (P=۰/۰۰۴) افزایش‌یافته بود که ازلحاظ آماری معنادار بود. همچنین بررسی‌ها مشخص کرد گروه دارونما چاق نسبت به گروه کنترل سالم موجب افزایش بیان ژن‌های FoxO3a (P=۰/۰۰۱)، MAFbx (P=۰/۰۰۶)، MuRF1 (P=۰/۰۱۴)، کلاژن ۱ (P=۰/۰۰۰) و کلاژن ۳ (P=۰/۰۰۰) شده است و میزان بیان ژن PGC1α (P=۰/۰۰۲) کاهش‌یافته بود که این تغییرات ازلحاظ آماری معنادار بود و بیان نسبی ژن‌های و نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه در جدول ۳ و نمودار ۱ ارائه شده است.



نمودار۱. تغییرات بیان ژنهای مورد مطالعه در پژوهش

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد هشت هفته رژیم پرچرب و چاقی موجب کاهش تقریباً ۴۰ درصدی بیان ژن PGC1α و در مقابل افزایش بیان تقریباً ۳ برابری بیان FoxO3a و ۲ برابری MAFbx و MuRF1 شد. این نتایج همسو با غالب تحقیقات درزمینه‌ی چاقی بود. سینگ و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند کاهش بیان PGC1α موجب بروز نقص میتوکندریایی در موش‌های چاق می‌شود که نتیجه آن افزایش التهاب سلولی و تجزیه پروتئینی خواهد شد (۲۱) که در این مطالعه نیز در گروه چاق کاهش بیان PGC1α و افزایش ژن‌های تجزیه‌کننده پروتئینی مشاهده گردید. اگرچه به دلیل محدودیت قادر اندازه‌گیری پاتولوژیک میسر نشد اما ازآنجایی‌که FoxO3a نقش اصلی را در اتوفاژی عضله قلبی بازی می‌کند (۲۲)، قطعاً شاهد آتروفی بافت قلبی در پی ایجاد چاقی در رت‌های چاق شده است.

اما مهم‌ترین یافته این پژوهش اثر مصرف کورکومین بر بیان ژن‌های مربوطه بود. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد مصرف کورکومین منجر به افزایش چشمگیر بیان PGC1α در گروه چاق با مصرف کورکومین نسبت به گروه چاق کنترل شد. همچنین منجر به کاهش معنادار بیان ژن‌های FoxO3a، MAFbx و MuRF1 شده است. این یافته‌ها همسو با مطالعات رونالد ری و همکاران (۲۰۱۵) (۲۳)، کوکمان و همکاران (۲۰۱۹) (۲۴)، ژاو و همکاران (۲۰۱۵) (۲۵) بود. در این مطالعات نشان داده شده است کورکومین موجب افزایش PGC1α و در ادامه کاهش FoxO3a، MAFbx و MuRF1 می‌شود. این مطالعه نیز نشان داد در قلب رت‌های چاق مصرف کورکومین این تأثیرات را دارد و موجب کاهش تجزیه پروتئینی می‌شود.

افزایش بیان PGC1α موجب محتوی میتوکندریایی عضله قلبی، بهبود متابولیسم سلولی و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود (۱۷، ۱۸) و با کاهش فعالیت NF-κB و مارکرهای التهابی از آتروفی بافت جلوگیری می‌کند (۲۶)؛ اما اینکه مصرف کورکومین فقط از طریق فعال کردن PGC1α موجب کاهش بیان FoxO3a، MAFbx و MuRF1 شده است یا خیر، متأسفانه از محدودیت‌های این پژوهش بود زیرا ما قادر به سنجش ژن‌های فاکتورهای رشدی نبودیم. تویسوکه اونو و همکاران (۲۰۱۵) تأثیر مصرف کورکومین بر مهار آتروفی عضلانی را نشان دادند اما مشخص نکردند مهار مسیر FoxO3a از طریق فعال شدن PGC1α است یا AKT (۲۷) زیرا همان‌گونه که بیان شد AKT

نیز موجب مهار FoxO3a می‌شود (۱۱) و مشخص شده است پلی فنول‌ها با افزایش IGF-1 موجب افزایش بیان AKT می‌شوند (۲۶). به نظر می‌رسد که AKT مستقیماً بر FoxO عمل می‌کند. زمانی که محرک رشدی IGF-1 وجود دارد AKT فاکتور آتروفی یعنی FoxO را فسفریله می‌کند، FoxO فسفریله شده در سیتوزول باقی می‌ماند اما زمانی که محرک رشدی IGF-1 وجود نداشته باشد AKT غیرفعال می‌شود و منجر به دفسفریله شدن FoxO می‌گردد و اجازه می‌دهد که FoxO از سیتوزل به هسته جابجا شود و ژن‌های درگیر در مهار سیکل سلولی، متابولیسم و مرگ سلول را فعال کند (۸-۱۰). به‌هرحال مشخص شد درنهایت مصرف کورکومین موجب مهار مسیر تجزیه پروتئینی می‌شود اما نکته جالب دیگر این پژوهش بررسی دوز مصرفی کورکومین بود. علی‌رغم اینکه دوز مصرفی مؤثر بر محافظت قلبی و مهار حجیم شدن آسیب‌شناختی قلبی کورکومین ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیان شده است (۲۸)، اما در مطالعه حاضر ازآنجایی‌که مشخص بود، دوزهای بالای مصرفی کورکومین سمی نیستند (۲۹) و بر اساس اینکه اثر دوز مصرفی ۱۵۰ میلی‌گرم بر کاهش چربی‌های خون و کاهش وزن و همچنین بهبود مقاومت به انسولین روشن بود (۳۰) از این دوز مصرفی استفاده شد و مشاهده گردید این دوز مصرفی موجب تأثیر مثبت بر قلب رت-های چاق بوده که البته برای مشخص شدن مسیر سیگنالی آن به تحقیقات جامع‌تر نیاز است.

نتیجه‌گیری

بنابراین، با توجه به اثر مخرب احتمالی چاقی بر ساختار هیپرتروفی پاتولوژیک عضله قلبی افراد چاق و همچنین مؤثر بودن کورکومین بر تعدیل مسیرهای آتروفی و مشخص نبودن تأثیر دوز مصرفی مناسب بر ساختار قلبی افراد چاق در این پژوهش جهت کاهش هایپرتروفی پاتولوژیک قلبی و پیری عضله قلبی به نظر می‌رسد که چاقی منجر به آتروفی عضله قلبی می‌شود ولی مصرف مکمل کورکومین با دوز ۱۰ میلی‌گرم تا حدودی می‌تواند از آتروفی عضله قلبی از طریق کاهش یا عدم افزایش بیان ژن‌های FoxO3a، atrogin-1 و MuRF1 تأثیرگذار بر روند آتروفی عضلانی در دوره مصرف مکمل کورکومین جلوگیری کند. البته برای مشخص شدن مسیر سیگنالی آن به تحقیقات جامع‌تر نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد لارستان با کد ۱۵۵۲۱۴۲۳۹۶۱۰۰۷و دارای کد اخلاق به شماره IR.SUMS.REC.1396.S446 بوده و هیچ‌گونه حامی مالی نداشته است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از دانشگاه علوم پزشکی شیراز که نویسندگان را در انجام این مطالعه یاری نمودند تقدیر به عمل‌آورند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Skinner AC, Perrin EM, Skelton JA. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2014. Obesity. 2016,24(5):1116-23.
2. Puhl RM, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. Obesity. 2009,17(5):941-64.
3. Akram Z, Abduljabbar T, Hassan A, Ibrahim M, Javed F, Vohra F. Cytokine profile in chronic periodontitis patients with and without obesity: a systematic review and meta-analysis. Disease markers. 2016;2016.
4. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y,et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. The Journal of clinical investigation. 2017;114(12):1752-61.
5. Baek K, Kang J, Lee J, Kim M, Baek JH. The Time Point-Specific Effect of Beta-Adrenergic Blockade in Attenuating High Fat Diet-Induced Obesity and Bone Loss. Calcified tissue international. 2018 (19):1-13.
6. Perl A. mTOR activation is a biomarker and a central pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging. Annals of the New York Academy of Sciences. 2015;1346(1):33-44.
7. Milan G, Romanello V, Pescatore F, Armani A, Paik JH, Frasson L, et al. Regulation of autophagy and the ubiquitin–proteasome system by the FoxO transcriptional network during muscle atrophy. Nature communications. 2015,10;6:6670.

8. Martins R, Lithgow GJ, Link W. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. Aging cell. 2016,15(2):196-207.
9. Relling DP, Esberg LB, Fang CX, Johnson WT, Murphy EJ, Carlson EC et al. High-fat diet-induced juvenile obesity leads to cardiomyocyte dysfunction and upregulation of Foxo3a transcription factor independent of lipotoxicity and apoptosis. Journal of hypertension. 2006 (3):549-61.
10. Kandula V, Kosuru R, Li H, Yan D, Zhu Q, Lian Q, et al. Forkhead box transcription factor 1: role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Cardiovascular diabetology. 2016;15(1):44.
11. Dey G, Bharti R, Dhanarajan G, Das S, Dey KK, Kumar BP, et al. Marine lipopeptide Iturin A inhibits Akt mediated GSK3β and FoxO3a signaling and triggers apoptosis in breast cancer. Scientific reports. 2015,14;5:10316.
12. Puigserver P, Rhee J, Donovan J, Walkey CJ, Yoon JC, Oriente F, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1–PGC-1α interaction. Nature. 2003;423(6939):550.
13. Palomer X, Álvarez-Guardia D, Rodríguez-Calvo R, Coll T, Laguna JC, Davidson MM, et al. TNF-α reduces PGC-1 α expression through NF-κB and p38 MAPK leading to increased glucose oxidation in a human cardiac cell model. Cardiovascular research. 2008 (4):703-12.
14. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. The Journal of nutritional biochemistry. 2014,1;25(1):1-8.
15. Ye Q, Ye L, Xu X, Huang B, Zhang X, Zhu Y,et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses 1-methyl-4-phenyl-pyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1α signaling pathway. BMC complementary and alternative medicine. 2012 (1):82.
16. Lee CY, Sharma A, Cheong JE, Nelson JL. Synthesis and antioxidant properties of dendritic polyphenols. Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2009 (22):6326-30.
17. Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, et al. The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017.
18. Zhai X, Qiao H, Guan W, Li Z, Cheng Y, Jia X,et al. Curcumin regulates peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α expression by AMPK pathway in hepatic stellate cells in vitro. European journal of pharmacology. 2015;746:56-62.
19. Salesi M, Mehrtash M, Daryanoosh F, Tanide N. The Role of Caloric Restriction on Lipid Coat Proteins Gene Expression and Insulin Resistance after 8 Weeks High Caloric Diet in Male Rats. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21 (5):21-31. [in Persian]
20. Na LX, Zhang YL, Li Y. Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2011 Jul 1;21(7):526-33.
21. Singh SP, Bellner L, Vanella L, Cao J, Falck JR, Kappas A, et al. Downregulation of PGC-1α prevents the beneficial effect of EET-heme oxygenase-1 on mitochondrial integrity and associated metabolic function in obese mice. Journal of nutrition and metabolism. 2016;2016.
22. Hariharan N, Maejima Y, Nakae J, Paik J, DePinho RA, Sadoshima J. Deacetylation of FoxO by Sirt1 Plays an Essential Role in Mediating Starvation-Induced Autophagy in Cardiac MyocytesNovelty and Significance. Circulation research. 2010 (12):1470-82.
23. Hamidie RD, Yamada T, Ishizawa R, Saito Y, Masuda K. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. Metabolism. 2015 (10):1334-47.
24. Kukkemane K, Jagota A. Therapeutic effects of curcumin on age-induced alterations in daily rhythms of clock genes and Sirt1 expression in the SCN of male Wistar rats. Biogerontology. 2019:1-5.
25. Zhao Z, Li C, Xi H, Gao Y, Xu D. Curcumin induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the induction of forkhead box O1 and inhibition of the PI3K/Akt pathway. Molecular medicine reports. 2015 (4):5415-22.
26. Li HL, Liu C, De Couto G, Ouzounian M, Sun M, Wang AB, et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. The Journal of clinical investigation. 2008 (3):879-93.
27. Ono T, Takada S, Kinugawa S, Tsutsui H. Curcumin ameliorates skeletal muscle atrophy in type 1 diabetic mice by inhibiting protein ubiquitination. Experimental physiology. 2015 (9):1052-63.
28. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. The Journal of clinical investigation. 2008 (3):868-78.
29. Epstein J, Sanderson IR, MacDonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. British journal of nutrition. 2010 (11):1545-57.
30. Na LX, Zhang YL, Li Y. Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2011 (7):526-33.

Original Article

The Effect of Eight Weeks of Curcumin Supplementation on the Expression of Some Regulatory Genes of Atrophic Processes in the Heart Tissue of High Fat Diet Obesity Rats

Raoufi A[1], Farsi S[1*], Hoseini A[2]

1. Department of Sport Physiology, Larestan Branch, Islamic Azad University, Larestan, Iran
2. Department of Sport Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Ira

Received: 04 Dec 2018 Accepted: 07 May 2019

Abstract

Background & Objective: Obesity causes heart muscle atrophy. The purpose of this study was to investigate the effect of curcumin supplement on expression of PGC1α, FoxO3a, MuRF1, MAFbx as regulators of cardiac muscle atrophy of rats.

Materials & Methods: 12 male Sprague Dawley rats were divided into two groups: obese (n = 6) and curcumin supplement (n = 6) after eight weeks of using high fat diet. The rats received curcumin for eight weeks and 150 mg / kg daily. The expression of genes was performed using Real Time-PCR technique. The expression of genes was calculated using the $2^{-\Delta\Delta CT}$method. One-way ANOVA was used to determine the significance of the variables among the study groups.

Results: The administration of curcumin resulted in a significant reduction in the expression of genes of FoxO3a (P = 0.008), MAFbx (P = 0.02), MuRF1 (P = 0.001), and a significant increase in PGC1α gene expression (P = 0.004).

Conclusion: Probably, administration of curcumin can be used to suppress heart muscle atrophy due to obesity by controlling the muscle atrophy pathway.

Keywords: Obesity, Curcumin, Heart Diseases, Polyphenols

***Corresponding Author: : Farsi Sirous,** Department of exercises Physiology, Islamic Azad University, Larestan Branch, Larestan, Iran
Email:Sirous.farsi@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-5339-4205