مجله دیابت و متابولیسم ایران. بهمن- اسفند ۱۳۹۲؛ دوره ۱۳ (شماره ۳) ۲۵۱-۲۴۳

بررسی اثر رژیم گرسنگی یک روز در میان بر وزن، غذای دریافتی و گلوکز خون ناشتا در موش صحرایی

مجید کاراندیش[۱]، فاطمه مفیدی*[۲]، محمدطه جلالی[۳]، آناهیتا منصوری[٤]

چکیده

مقدمه: برنامه گرسنگی یک روز در میان، یکی از راهبردهای رژیمی است که در آن غذا تنها به‌صورت یک روز در میان در دسترس قرار می‌گیرد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این رژیم دارای آثار مفیدی مشابه رژیم‌های کلاسیک کاهنده انرژی شامل کاهش وزن و فواید مرتبط با آن می‌باشد.

روش‌ها: موش‌های صحرایی دوازده هفته‌ای نژاد ویستار از مرکز حیوانات دانشگاه جندی شاپور اهواز تهیه شده و تا ۱۳ هفتگی به‌طور آزاد تحت رژیم استاندارد قرار گرفتند. سپس به دو گروه AL (دسترسی آزادانه به غذا) یاADF (دسترسی به غذا به‌صورت یک روز در میان) تقسیم شدند. گلوکز خون ناشتا قبل و بعد از مداخله اندازه‌گیری شد. توزین روزانه غذای مصرفی و اندازه‌گیری هفتگی وزن حیوانات تا پایان مداخله انجام شد. آزمون‌های آماری به‌صورت دو دامنه انجام و مقدارP کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در انتهای مطالعه اندازه وزن بدن و مقدار غذای دریافت شده در گروه مداخله (ADF) به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل پایین تر بود، اما تفاوت آماری معنی‌داری در سطح سرمی گلوکز خون ناشتا بین در گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد (ADF) به‌مدت چهار هفته در کاهش وزن تاثیر مثبتی داشته اما بر سطح گلوکز خون ناشتا بی تاثیر بود.

واژگان کلیدی: رژیم گرسنگی یک روز در میان، کاهش وزن، گلوکز خون ناشتا

۱- مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۲- دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- مرکز تحقیقات هیپرلیپیدمی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

٤- گروه آموزشی تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

* ***نشانی***: تهران، شهرک غرب، بولوار فرحزادی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن:۰۹۱۳۱۷۸۱۹٦۸، آدرس پست الکترونیک : Email: tadai337@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۰۲ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۲/۱۱/۲۰** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۴**

مقدمه

به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی شامل چاقی مرکزی، اختلال لیپیدهای خون، مقاومت به انسولین و افزایش فشار خون، سندرم متابولیک گفته می شود که از آن به‌عنوان یک مشکل مهم سلامت عمومی در سراسر دنیا یاد می‌شود. از جمله راه‌های مؤثر برای کنترل این عامل تهدید کننده سلامتی می‌توان به رژیم‌های محدود از کالری اشاره کرد [۱،۲]. رژیم‌های محدود از کالری یا به عبارت دیگر کاهش دریافت انرژی بدون ایجاد سوء تغذیه [۵-۳] دارای فواید متعددی در تندرستی از جمله: افزایش طول عمر [۳،۵]، بهبود شاخص‌های عملکردی [۷، ٦] ، کاهش عوامل خطر بیماری‌های متابولیک [۳،۵] و بیماری‌های مرتبط با سن [۱۱-۸، ۵-۳] است، که سازوکار عمل آنها هنوز به‌صورت کامل شناخته نشده است[۳،۵].

رژیم گرسنگی یک روز در میان (Alternate Day Fasting= ADF) شکلی از محدودیت انرژی است که به‌صورت دوره‌های متناوب ۲٤ ساعت خوردن به‌صورت آزاد و ۲٤ ساعت گرسنگی تعریف می‌شود [۷،۱۱-۳]، یعنی غذا به‌صورت آزادانه در روزهای دریافت غذا در دسترس است و در پی آن یک روزگرسنگی وجود دارد و این روند به‌طور متناوب تکرار می شود [۱۲، ٦-۳]. نکته کلیدی در مورد رژیم ADF این است که کل کالری دریافتی محدود نشده و فقط دفعات دریافت غذا تغییر می‌یابد یعنی در روز غذا خوردن دریافت غذا محدودیتی نداشته اما در روز گرسنگی دریافت غذا کاملاً محدود شده و فقط اجازه نوشیدن آب و مایعات فاقد کالری داده می‌شود [۱۱،۱۳- ٤،٦ ،۳] . بنابراین افراد غیر چاق هم می‌توانند در مدت زمان کوتاه اجرای چنین رژیم‌هایی از آثار مفید آنها بهره‌مند شوند[۳]. اگر چه شواهد فروانی مبنی بر آثار مفید رژیم های کلاسیک محدود از کالری بر کاهش خطر بیماری‌های مزمن وجود دارد[۷،۸]، اما به‌دلیل جدید بودن، مطالعات اندکی در مورد اثر رژیمADF انجام شده است.

با این وجود براساس مطالعاتی که تا کنون در مورد ADF منتشر شده پیشنهاد شده این رژیم دارای بعضی از آثار مفید رژیم‌های کلاسیک محدود از کالری شامل افزایش حساسیت انسولینی [۱٦-٦ ،٤]، تنظیم قند خون [۱٤-٦ ،٤ ،۳]، مقاومت نورون‌ها به جراحت[۱۷ ،۱۵-٦، ٤ ،۳] ، کاهش استرس اکسیداتیو [۱۸، ٦] ، کاهش وقوع بیماری‌های قلبی [۲۰ ،۱۹، ٦ ،۳]، افزایش طول عمر [۲۲ ،۲۱، ۱۸، ۱۷، ۱٤]، کاهش پرولیفراسیون سلولی [۲۵-۲۳]، کاهش وقوع سرطان [۲٦، ۲۳، ۲۱، ۱۱، ۹، ۵-۳]، کاهش بیماری‌های کلیوی[۲۱ ،۱۱]، کاهش وزن بدن[۲۷] و پیشگیری از بیماری‌های مزمن است [۲۸ ،۱۱]. علاوه بر این تا کنون چندین مطالعه با استفاده از مدل‌های حیوانی اثر برنامه ADF را بر خطر بیماری‌های مزمن بررسی کرده‌اند که تعدادی از این مطالعات مربوط به دیابت شامل تغییرات غلظت‌های گلوکز و انسولین ناشتا و میزان وقوع دیابت نوع دو هستند. در بعضی از این مطالعات گزارش شده که سطوح گلوکز ناشتا در مدل‌های حیوانی کاهش می‌یابد[۳۰ ،۲۹]

رژیمADF می‌تواند در بعضی افراد که به‌دلایل مختلفی آمادگی اجرای رژیم‌های کلاسیک محدود از کالری را ندارند مورد ملاحظه قرار گیرد[۳]. به‌دلیل تعداد اندک مطالعات انجام شده هنوز در مورد اثر رژیمADF، اتفاق نظر کلی وجود ندارد. بنابراین این مطالعه با هدف تعیین اثر٤ هفته رژیم ADF بر مقدار دریافت غذا، وزن و غلظت گلوکز خون ناشتا در موش‌های صحرایی انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه مداخله‌ای از ۱۲موش صحرایی ٤ تا ۵ ماهه نژاد Wistar با محدوده وزنی ۳۰±۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات از خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه شده و در همان مرکز، در قفس‌های انفرادی از جنس پلی کربنات، تحت شرایط دوره طبیعی نور(۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی) و رطوبت نسبی ٦۰-۵۵ درصد و دمای ۲٤-۲۲ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. حیوانات به‌مدت ۱ هفته تحت رژیم آزاد، به‌منظور سازش با شرایط آزمایش قرار گرفتند. در طی این مدت مقدار غذای روزانه خورده شده توسط هر موش با ترازویی به دقت gr ۱ اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین غذا هر روز در ساعت ۱ بعد از ظهر به حیوانات داده یا از آنها گرفته شد. به این‌صورت که ظرف غذا و آب هر روز در این ساعت برداشته، گذاشته یا تعویض می‌شد. همه حیوانات به‌طور مداوم به آب دسترسی داشتند[٦ ،۵].

نمونه‌ها سپس به‌طور تصادفی در یکی از دو گروه (در هرگروه شش راس) AL (دسترسی آزادانه به غذا) و ADF (دسترسی به غذا به‌طور یک روز در میان) قرار گرفتند. این۱۲ موش به مدت ٤ هفته تحت آزمایش قرار گرفته و در طی این مدت پارامترهای فیزیولوژیکی از جمله وزن بدن ومقدار غذای خورده شده ثبت شد [۳۱، ٦]. در پایان مطالعه ضمن بیهوشی با کتامین، با جدا کردن قلب، حیوانات کشته شدند. تمام پروتکل‌های مورد استفاده توسط کمیته استفاده از حیوانات ثبت و تائید شده است.

در گروه کنترل، مقدار غذای مصرف شده موش‌های صحرایی که به‌صورت جداگانه در قفس‌های انفرادی نگهداری می‌شدند، به‌صورت یک روز درمیان و در زمان‌هایی مشابه، از یک هفته قبل از شروع مطالعه تا پایان اندازه‌گیری شد. مقدار غذای مصرف شده در گروه مداخله رژیم غذایی گرسنگی یک روز در میان (ADF) که آنها هم جداگانه و در قفس های انفرادی گرسنگی و عادی به‌صورت یک روز در میان نگهداری می‌شدند، در روزهای عادی اندازه‌گیری می‌شد و در همان روز ضمن انتقال حیوان به قفس گرسنگی، غذا از حیوان گرفته می‌شد. قفس‌های گرسنگی از جنس پلی کربنات بوده که با قرار دادن یک عدد توری فلزی دو لایه با پایه‌های ٦ سانتی‌متری کف قفس را بالا آورده و حیوانات به‌منظور جلوگیری از دسترسی به مدفوع خود، روی این توری قرار می‌گرفتند. توزین نمونه‌ها در هر دو گروه از هفته قبل از شروع مداخله به‌طور هفتگی (در روز و زمان مشابه) و با استفاده از ترازوی قپانی با دقت d=1mg و حداکثر 1000 gr تا پایان مداخله صورت گرفت[۳۱، ٦].

به‌منظور غذا دادن به حیوان از غذای استاندارد حیوانات آزمایشگاهی موجود در خانه حیوانات استفاده شد. بر اساس میانگین مصرف غذای خورده شده توسط حیوانات گروه کنترل و با این فرض که حیوانات قرار گرفته در این گروه ۱۰۰٪ نیازمندی انرژی روزانه خود را دریافت می‌کردند، محاسبه شد. به این‌صورت که میانگین هفتگی غذای خورده شده در هر دو گروه محاسبه، و سپس با محاسبه درصد دریافت کل انرژی نیازمندی در هر هفته در گروه ADF در مقایسه با گروه کنترل، پاسخ هیپرفاژیکی را به‌دست آمد.

خون‌گیری از حیوانات در ابتدای مطالعه (روز۱)، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی در ساعات صبح، ضمن بیهوشی با کتامین ۱۰٪با دوز ۹۰ mg/kg که به شکل IP تزریق می‌شد، از قلب حیوانات صورت گرفت. به این‌صورت که با قرار دادن موش در وضعیت خوابیده بر پهلوی راست، به‌وسیله سرنگ ۲ ml ونیدل انسولین خون‌گیری از قلب صورت گرفت. سپس به منظور جلوگیری از شوک هیپو والمی به اندازه خون برداشته شده، نرمال سالین به روش IP تزریق شد و به‌منظور جلوگیری از هیپوترمی، بدن حیوان با پوشال خشک پوشانده شد. در پایان مداخله (روز ۲۸) نیز مجدداً بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی و تحت شرایط بیهوشی با کتامین نمونه‌گیری به‌طور مستقیم از قلب موش‌های صحرایی صورت گرفت. به این ترتیب که پس از بیهوشی کامل با کتامین، توسط قیچی جراحی از ناحیه جناغی یک برش عمودی داده شده و با دسترسی به قلب حیوان، به‌طور مستقیم خون‌گیری از قلب توسط سرنگ ۲ ml بانیدل انسولین صورت گرفت و در پایان با جدا کردن قلب، حیوان کشته شد.

بعد از انجام خون‌گیری حدود ۲ ml خون در میکروتیوب‌های بدون ماده ضد انعقاد جهت تهیه سرم جمع آوری کرده و ۲۰ دقیقه بعد از جمع‌آوری و ایجاد لخته با سرعت ۲۰۰۰ دور در دقیقه، سانتریفوژ شد. سپس نمونه سرم در میکروتیوب‌های در پوش دار نگهداری شد. در نهایت سرم تهیه شده در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد فریز شده و برای انجام آزمایش‌های پروفایل لیپیدی به آزمایشگاه برده شد.

اندازه‌گیری قند خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر[۳۲] که توسط آزمایشگاه کالیبراسیون و صحت اندازه‌گیری آن با نتایج آزمایشگاه تائید شده بود انجام شد. به این ترتیب که، یک قطره خون بلافاصله بعد ازخون‌گیری به‌منظور جلوگیری از افت قند خون، روی نوار تست قرار داده شده و در دستگاه گلوکومتر گذاشته شد. سپس غلظت قند خون حیوان ثبت شد. سطح انسولین خون هم توسط روش Radio Immuno Assay اندازه‌گیری شد[۳۳].

تجزیه و تحلیل آماری

مقایسه بین متغیرهای مورد مطالعه در هر گروه پیش و پس از مداخله با استفاده از آزمون تی مزدوج (Paired t-test) و

مقایسه بین متغیرهای دو گروه ADF و کنترل با استفاده از (Independent t-test) انجام شد.

تمامی آزمون‌ها با استفاده از بسته آماری SPSS ویرایش ۱۶ انجام و تمامی مقادیر P Value به‌صورت دو دامنه در نظر گرفته شد. P<0.05 از نظر آماری معنی‌دار محسوب گردید.

یافته‌ها

نتایج مربوط به وزن، مقدار غذای مصرف شده و غلظت قند خون ناشتا قبل و بعد از مداخله در جدول ۱ نشان داده شده است. مقایسه قبل وبعد از مداخله گروها نشان داد وزن بدن در گروه ADF در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است (جدول ۱ و نمودار۱).

از سوی دیگر میانگین مقدار غذای خورده شده در گروه ADF در مقایسه با ابتدای مطالعه افزایش معنی‌داری را نشان داد. درحالی‌که در گروه کنترل تفاوت معنی‌دار نبود. به‌علاوه مقایسه میانگین غذای خورده شده بعد از مداخله بین دو گروه هم تفاوت آماری معنی‌داری را نشان داد (جدول ۱).

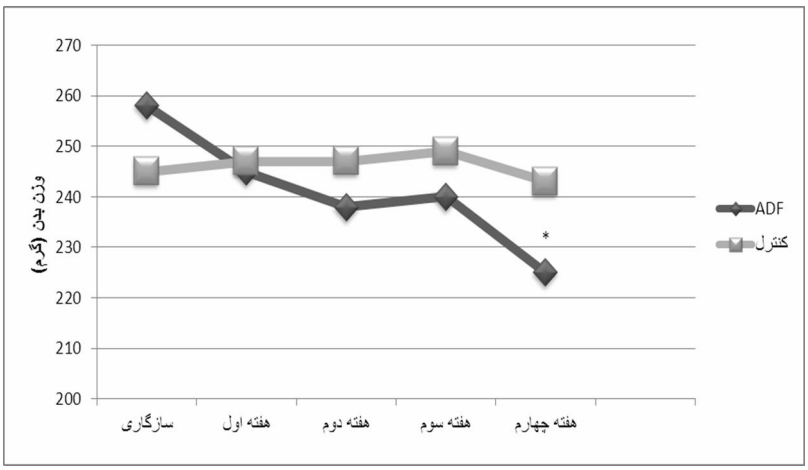
در گروه‌های ADF وکنترل بین میانگین‌های قند خون ناشتا قبل از مداخله همچنین بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱). آزمون آماری Independent t-test تفاوت آماری معنی‌داری از نظر سطح قند خون ناشتا بین این دو گروه نشان نداد (جدول۱).

جدول۱- میانگین و انحراف معیار وزن، مصرف غذای روزانه و قند خون ناشتا در دو گروه کنترل و گرسنگی یک روز در میان(ADF) قبل و بعد از مداخله

متغیر	کنترل (n=6)		ADF (n=6)	
	قبل	بعد	قبل	بعد
وزن (gr)	۲٤۵±۱۸	۲٤۳±۱۲	۲۵۸±۱٦	۲۲۵±۱۳*†
مصرف غذای روزانه (gr)	۱٤±۳	۱٤±۱	۱٦±۳	۲۵±۳*†
قند خون ناشتا ($mgdl^{-1}$)	۷۷±۲۹	۱۱/۷±۸۷	۲۱±۷۹	۲۳±۸۵/۵

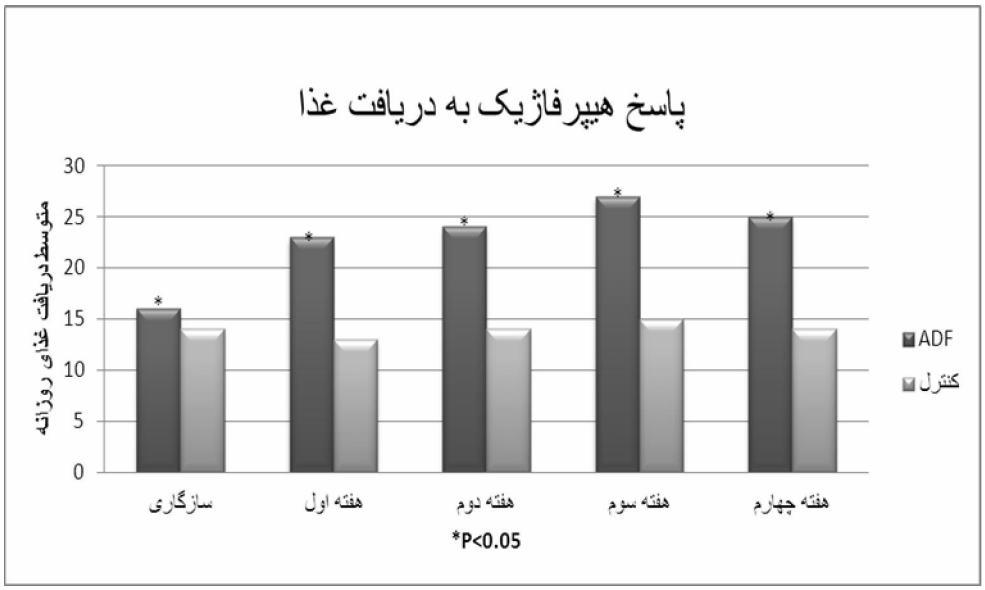
* ۰/۰۵ >p آزمون شده به‌وسیله Paired Samples t-test

†۰/۰۵> P آزمون شده به‌وسیله Independent Samples t-test



نمودار۱- میانگین وزن موش‌های صحرایی در دو گروهگرسنگی یک‌روز در میان (ADF) و کنترل در مدت زمان سازگاری و در طی ۴ هفته مداخله (در هر گروه ۶ راس)

*در سطح ۰/۰۵>P اختلاف معنی‌دار تلقی می‌شود



نمودار۲- پاسخ هیپرفاژیک به گرسنگی در موش‌های صحرایی در دو گروه (ADF) و کنترل در مدت زمان سازگاری و در طی ۴ هفته مداخله (در هر گروه ۶ راس)

*در سطح P<۰/۰۵ اختلاف معنی‌دار تلقی می شود

بحث

یافته‌های این مطالعه، حاکی از کاهش معنی‌دار وزن در گروه ADF بود. اما تفاوت آماری معنی داری در گلوکز خون ناشتا بین گروه‌ها مشاهده نشد.

در مطالعه Siegel و همکاران[۳۰] در سال ۱۹۸۸ برای اولین بار اثر ADF بر وزن مورد بررسی قرار گرفت وآنالیز داده‌های آن مطالعه ارتباطی بین دریافت رژیم ADF ووزن بدن نشان نداد. بعد از آن نتایج مطالعات انجام شده روی انواع مختلف موش‌های آزمایشگاهی یکسان نبوده[۴۰-۳۴، ۲۴، ۲۲، ٤، ۳]. بعضی در نژادهای خاص یا در محدوده‌های مختلف سنی این ارتباط را مشاهده کرده [٤۰، ۳۹، ۳۷، ۳۵، ۲٤، ۲۲، ٤] و در بعضی مطالعات این ارتباط مشاهده نشده است[۳۸، ۳٤، ۳۰، ٦]. مطالعه انجام گرفته توسط Goodrick و همکاران [۲۲] در سال ۱۹۹۰ مطالعه‌ای است که در آن تاثیر رژیمADF بر وزن در گونه‌های مختلف موش‌های آزمایشگاهی مورد مطالعه قرارگرفته است و در آن تغییر وزن ناشی از رژیم ADF وابسته به ژنوتیپ و سن اعلام شده است. آنها نتیجه‌گیری کردند، بعضی نژادها قادر به دریافت انرژی ایزوکالریک با گروه کنترل جهت باقی ماندن بر وزن قبل از شروع مطالعه نمی‌باشند که نتیجه آن در وزن به‌صورت کاهش معنی‌دار آن در مقایسه با گروه کنترل منعکس می‌شود. به‌علاوه در بعضی ژنوتیپ‌ها با بالارفتن سن توانایی حیوان جهت دریافت مقدار غذای بیشتر در روزهای آزادی جهت جبران روزهای گرسنگی افزایش می‌یابد. Mager و همکاران (۳۸) در سال ۲۰۰٦ اثر ADF و برنامه‌های کلاسیک کم کالری (Classic Restriction=CR) را بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی بررسی کردند و مشاهده کردند که اثر رژیم ADF بر وزن موش‌های صحرایی به ۳ تا٤ هفته اول شروع مطالعه محدود شده که در این مدت وزن کاهش یافت اما بعد از آن به‌علت افزایش رفتار هیپرفاژیک، وزن‌گیری با سرعت ثابتی شروع شد و تا پایان مطالعه حیوانات به وزنی بالاتر از وزن اولیه رسیدند. اما Ahmet و همکاران [۳٤] در سال ۲۰۰۵ با قرار دادن تعداد ٦۰ موش صحرایی تحت رژیمADF به‌مدت ۳ ماه، مشاهده کردند که وزن بدن در هفته اول به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت اما بعد از آن تا پایان مطالعه با سرعت ثابتی افزایش یافت. اما در نهایت به وزن ابتدایی نرسید و

در کل وزن پایان مداخله نسبت به وزن قبل از شروع مطالعه کمتر بود. Varady و همکاران [۳۱] در مطالعه‌ای به مدت ٤ هفته موش‌های آزمایشگاهی را تحت برنامه ADF قرار دادند و مشاهده کردند که در هفته اول وزن به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و با اینکه از هفته دوم به بعد روند وزن‌گیری کندتر شد. با این حال در پایان مطالعه وزن به‌طور معنی‌داری نسبت به وزن اولیه افزایش یافته بود. اما مقایسه بین گروه‌ها در پایان مطالعه، کاهش معنی‌دار وزن در گروه ADF نسبت به گروه کنترل را نشان داد. Rocha و همکاران [۳۹] با طولانی‌تر کردن مدت زمان مداخله ADF (۸ هفته) تاثیر مثبت ADF بر کاهش وزن را در موش‌های صحرایی مشاهده کردند. به‌علاوه در بین مطالعات قوی‌تر از نظر حجم نمونه و مدت زمان مداخله مثل مطالعه Wan و همکاران [٤٠] در سال ۲۰۰۳، Rocha و همکاران [۳۹] در سال ۲۰۰۲، Ahmet و همکاران [۳٤] در سال ۲۰۰۵، Pedersen و همکاران (٤) در سال ۱۹۹۹ که به ترتیب با ۲٤ موش صحرایی Sprague Dawley به مدت ۲٤ هفته،۲٤ موش Wistar به‌مدت ٤۸ هفته ،٦۰ موش صحرایی SD به مدت ۱۲ هفته و ۱٦۱ موش صحرایی BioBreeding (BB) به مدت ۲۰ هفته در همه این مطالعات هم وزن بدن به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود که احتمالاً طولانی شدن زمان مداخله توانسته با اثر پاسخ هیپرفاژیک مقابله کند. بنابراین به‌نظر می‌رسد ADF بتواند وزن را به شکل معنی‌داری کاهش دهد.

در تفسیر نتایج به‌دست آمده از مطاالعات حیوانی می‌توان گفت نحوه عملکرد ADF در کنترل وزن به توانایی دریافت غذا در روزهای آزاد بستگی دارد که با پاسخ هیپرفاژیک مشخص می‌شود. در صورتی که این پاسخ ۱۰۰٪ باشد یعنی حیوان قادر به دریافت ۲ برابر غذا در این روزها جهت جبران روزهای گرسنگی باشد، در کل انرژی دریافتی با گروه کنترل برابر شده و بنابراین تغییر قابل ملاحظه‌ای در وزن ایجاد نمی‌شود و همان‌طور که ذکر شد از بین ۱۱ مطالعه حیوانی صورت گرفته در این خصوص در ۵ مطالعه [،۳۸، ۳٤، ۳۰، ۲۲، ٦] این پاسخ کامل بود و در ٤ مورد [٤۰، ۳۵، ۲٤، ٤] پاسخ کامل نبوده وسبب کاهش وزن شد. به‌علاوه در ۲ مطالعه دیگر [۳۹، ۳۷] افزایش وزن مشاهده شد اما در همه مطالعات انسانی [٤۱، ۳] این پاسخ کامل نبوده و آنها قادر به دریافت کالری کافی جهت باقی ماندن بر وزن قبل از شروع رژیم نبودند که در نتیجه یک تعادل انرژی منفی به‌وجود آمده و وزن بدن کاهش یافته است. از جمله هالبرگ و همکاران [٤۱] که در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده ۸ مرد سالم را به مدت ۱۵ روز تحت رژیم ADF قرار دادند. در نهایت تاثیر معنی‌دار ADF بر کاهش وزن بدن را مشاهده کردند. به‌علاوه Heilbronn [٤۱] هم در سال ۲۰۰۵ با انجام یک کارآزمایی بالینی مداخله‌ای در مردان و زنان غیرچاق این نتیجه را تائید کرد. به‌علاوه او در این کار آزمایی به‌منظور حذف اثر عامل مخدوش کننده، فعالیت افراد را با ۳ سطح فعالیت فیزیکی (خفیف، متوسط، شدید) انتخاب کرد که در همه افراد شرکت کننده، ADF سبب کاهش معنی‌دار وزن و توده چربی بدن شد.

به‌طور خلاصه در این مطالعه ADF تاثیر معنی‌داری بر کاهش وزن نشان داد به‌طوری که هم در مقایسه میانگین بین دو گروه ($P<0.05$) وهم در مقایسه میانگین‌های قبل و بعد از مطالعه در گروهADF ($P<0.05$) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد که نشان می‌دهد بر خلاف ۵ مطالعه [٤۰، ۳۸، ۳٤، ۳۰، ۲۲] حیوانات قادر به دریافت ۲ برابر غذا در روزهای آزاد جهت جبران روزهای گرسنگی نبودند و بنابراین تغییر قابل ملاحظه‌ای در وزن ایجاد شد.

در واقع در این مطالعه با بررسی پاسخ هیپرفاژیک به گرسنگی در روزهای متوالی مشخص شد که گروه ADF تنها تقریباً در هفته (٪٦۵/۸) از کل نیازمندی انرژی خود را دریافت کردند (نمودار۲)

بنابراین پاسخ هیپرفاژیک کامل نبوده واین حیوانات نسبت به گروه کنترل دچار کاهش وزن شدند.

در این مطالعه تغییری در سطح قند خون ناشتا با رژیم ADF مشاهده نشد (جدول ۱).

این نتیجه با نتیجه مطالعات قبلی انجام گرفته برنمونه‌های حیوانی همسو نمی‌باشد که به‌عنوان مثال می‌توان به مطالعه Anson و همکاران [٦] اشاره کرد که در آن رژیم ADF در موش‌های آزمایشگاهی نژاد C57BL/6 سطح قند خون را کاهش داد که البته مدت مطالعه ۲۰ هفته بود.

همچنین در مطالعه Wan و همکاران[٤٠] هم سطح قند خون ناشتا در موش‌های صحرایی Sprague-Dawley بعد از ۳ ماه از شروع مطالعه کاهش پیدا کرد. همچنین در مطالعه Pedersen و همکاران [٤] هم که سطح قند خون ناشتا بعد از اجرای رژیم ADF کاهش پیدا کرد، مدت مطالعه ۲۰ هفته بود. البته ذکر این نکته حائز اهمیت است که در هر ۳ مطالعه ذکر شده، سطح قند خون هم قبل از شروع مطالعه و هم بعد از اتمام آن نسبت به مطالعه حاضر بالاتر بود. به‌علاوه قبلاً در مطالعه Goodrick و همکاران [۲۲] نشان داده شد که تاثیر رژیم ADF وابسته به ژنوتیپ است و احتمالاً پاسخ این رژیم به جنسیت هم بستگی دارد و بین دو جنس نر و ماده متفاوت می‌باشد. همچنین علت دیگری که می‌توان در توجیه این عدم تغییر بیان کرد این است که از ابتدا سطح قند خون ناشتا در این مطالعه در محدوده طبیعی رو به پایین قرار داشت که عدم مشاهده چنین اثری با توجه به سازوکار جبرانی گلوکو نئوژنز که در طی فقر غذایی غالب می‌شود و در جهت نرمال نگه داشتن سطح قند خون به‌کار می‌رود طبیعی است. به‌علاوه کوتاه بودن مدت زمان مطالعه هم از دیگر علل عدم مشاهده چنین اثری است زیرا در مطالعات قبلی حداقل زمان تاثیر رژیم ADF بر سطح قند خون،۳ ماه ذکر شده است. بنابراین پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی مدت زمان مطالعه افزایش یابد.

نتیجه گیری

نتایج تحقیق مداخله‌ای حاضر نشان داد که رژیم ADF تاثیر معنی‌داری در کاهش وزن دارد و این اثر حاکی از سودمند بودن این رژیم به‌عنوان یک راهبرد موثر جهت کنترل وزن است و در صورتی که مطالعات کافی مشابه روی انسان نتایج فوق را تایید کند، با استفاده از آن احتمالاً می به هدف کاهش وزن دست یافت. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده بررسی انسولین، قند خون ناشتا و سایر پارامترهای متابولیک در مدت زمان طولانی‌تر بررسی شود.

سپاسگزاری

این مقاله بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فاطمه مفیدی است که با حمایت مالی معاونت توسعه تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شده است. ضمن سپاس و قدردانی از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه، از همه افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری فرمودند نهایت سپاس را داریم.

ماخذ

1. Mattison JA, Lane MA, Roth GS, Ingram DK. Calorie restriction in rhesus monkeys. *Experimental gerontology* 2003;38(1-2):35.
2. Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. *The New England journal of medicine* 1997;337(14):986.
3. Heilbronn LK, Civitarese AE, Bogacka I, Smith SR, Hulver M, Ravussin E. Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting. *Obesity research* 2012;13(3):574-81.
4. Pedersen CR, Hagemann I, Bock T, Buschard K. Intermittent feeding and fasting reduces diabetes incidence in BB rats. *Autoimmunity* 1999;30(4):243-50.
5. Varady KA, Roohk D, Hellerstein MK. Dose effects of modified alternate-day fasting regimens on in vivo cell proliferation and plasma insulin-like growth factor-1 in mice. *Journal of Applied Physiology* 2007;103(2):547-5.
6. Anson RM, Guo Z, De Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003;100(10):6216-20.
7. Minamiyama Y, Bito Y, Takemura S, Takahashi Y, Kodai S, Mizuguchi S, et al. Calorie restriction improves cardiovascular risk factors via reduction of mitochondrial reactive oxygen species in type II diabetic rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2007;320(2):535-43.
8. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie Restriction, Aging, and Cancer Prevention: Mechanisms of Action and Applicability to Humans*. *Annual review of medicine* 2003;54(1):131-52.
9. Lane M, Ingram D, Roth G. Calorie restriction in nonhuman primates: effects on diabetes and

cardiovascular disease risk. Toxicological Sciences 1999;52(suppl 1):41-8.
10. Manco M, Mingrone G. Effects of weight loss and calorie restriction on carbohydrate metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2005;8(4):431-9.
11. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *The American journal of clinical nutrition* 2007;86(1):7-13.
12. Park SY, Choi GH, Choi HI, Ryu J, Jung CY, Lee W. Calorie restriction improves whole-body glucose disposal and insulin resistance in association with the increased adipocyte-specific GLUT4 expression in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Archives of biochemistry and biophysics* 2005;436(2):276.
13. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. The *Journal of nutritional biochemistry* 2005;16(3):129-37.
14. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes care* 2006;29(6):1337-44.
15. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical* nutrition 2006;84(5):1033-42.
16. Beigy M, Vakili S, Berijani S, Aminizade M, Ahmadi□Dastgerdi M, Meshkani R. Alternate□day fasting diet improves fructose□induced insulin resistance in mice. Journal *of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2013.
17. Qin W, Yang T, Ho L, Zhao Z, Wang J, Chen L, et al. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *Journal of Biological Chemistry* 2006;281(31):21745-54.
18. Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, Sturtz LA, Defossez PA, Culotta VC, et al. Calorie restriction extends Saccharomyces cerevisiae lifespan by increasing respiration. *Nature* 2002;418(6895):344-8.
19. Castello L, Maina M, Testa G, Cavallini G, Biasi F, Donati A, et al. Alternate-day fasting reverses the age-associated hypertrophy phenotype in rat heart by influencing the ERK and PI3K signaling pathways. *Mechanisms of ageing and development* 2011;132(6):305-14.
20. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism* 2012.
21. Gehrig Jr JJ, Ross J, Jamison RL. Effect of long-term, alternate day feeding on renal function in aging conscious rats. *Kidney Int*. 1988;34:620-30.
22. Goodrick C, Ingram D, Reynolds M, Freeman J, Cider N. Effects of intermittent feeding upon body weight and lifespan in inbred mice: interaction of genotype and age. *Mechanisms of ageing and development* 1990;55(1):69-87.
23. Brunton W, Percy-Robb I. A rapid method for the measurement of plasma glucose concentration. *Clinica Chimica Acta*. 1976; 69(1): 131-135.
24. Hsieh EA, Chai CM, Hellerstein MK. Effects of caloric restriction on cell proliferation in several tissues in mice: role of intermittent feeding. American Journal of Physiology-Endocrinology *And Metabolism* 2005;288(5):E965-E72.
25. Murray K, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ. Harper's Illustrated Biochemistry. 28: New York: McGraw-Hill; 2009.
26. Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. Effect of energy restriction on tissue size regulation during chemically induced mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999;20(9):1721-6.
27. Klempel M, Bhutani S, Fitzgibbon M, Freels S, Varady K. Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss. *Nutrition journal* 2010;9(1):35.
28. Bouchard-Mercier A, Godin G, Lamarche B, Pérusse L, Vohl ML. Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, Dietary Fat Intakes and Gene–Diet Interactions on Peak Particle Diameters of Low-Density Lipoproteins. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* 2011;4(1):36-48.
29. Redman LM, Martin CK, Williamson DA, Ravussin E. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. Physiology & behavior. 2008;94(5):643-8.
30. Siegel I, Liu TL, Nepomuceno N, Gleicher N. Effects of short-term dietary restriction on survival of mammary ascites tumor-bearing rats. Cancer investigation. 1988;6(6):677-80.
31. Varady K, Roohk D, Loe Y, McEvoy-Hein B, Hellerstein M. Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *Journal of lipid research* 2007; 48(10): 2212 -9.
32. Agarwal MM, Dhatt S, Safraou MF. Gestational diabetes: using a portable glucometer to simplify the approach to screening. Gynecologic and obstetric investigation 2008;66(3):178-83.
33. Temple RC, Clark PM, Nagi DK, Schneider AE, Yudkin JS, Hales CN. Radioimmunoassay may overestimate insulin in non-insulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;32(6):689-93.
34. Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M. Cardioprotection by intermittent

fasting in rats. *Circulation* 2005;112(20):3115-21.
35. Descamps O, Riondel J, Ducros V, Roussel AM. Mitochondrial production of reactive oxygen species and incidence of age-associated lymphoma in OF1 mice: effect of alternate-day fasting. *Mechanisms of ageing and development* 2005;126(11):1185-91.
36. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Géloën A, Even PC, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003;421(6919):182-7.
37. Krizova E, Simek V. Influence of intermittent fasting and high-fat diet on morphological changes of the digestive system and on changes of lipid metabolism in the laboratory mouse. *Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 1996;45(2):145.
38. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *The FASEB journal* 2006;20(6):631-7.
39. Rocha NS, Barbisan LF, de Oliveira MLC, de Camargo JLV. Effects of fasting and intermittent fasting on rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis* 2002;22(2):129-38.
40. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent fasting and dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improve functional and metabolic cardiovascular risk factors in rats. *Faseb Journal* 2003;17(9):1133-4.
41. Heilbronn LK ,Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. The *American journal of clinical nutrition* 2005;81(1):69-73.

THE EFFECT OF ALTERNATE DAY FASTING ON WEIGHT, FOOD INTAKE AND FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS IN RAT

Majid KArandish[1], Fateme Mofidi[2*], Mohamad Taha Jalali[3], Anahita Mansouri[4]

1. *Nutrition and Metabolic Research Institute, Jondi Shapor University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.*
2. *Department of Industry Nutrition, School of Nutrition, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
3. *Hyperlipidemia Research Institute, Jondi Shapor University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.*
4. *Department of Nutrition training, School of Par medicine, Jondi Shapor University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.*

ABSTRACT

Background: Alternate Day Fasting (ADF) is one of dietary regimens in which food is available only every other day. Available limited evidence shows that this regimen may result in beneficial effects similar to classic caloric restriction, including weight loss and other associated useful effects of weight loss.
Methods: Twelve week-old Wistar rats were obtained from animal house of Jundi Shapur University and fed a standard diet. Food was provided ad-libittum (AL) until 13 week of age. At that time rats were assigned to one of two groups: AL fed ad libitum or ADF, provided access to food every other day. Body weight was measured each week on the same day and time. Food intake was measured daily. Fasting blood glucose levels were measured before and after the intervention. Statistical tests performed as two-tailed and P value of less than 0.05 was considered as statistically significance level.
Results: At the end of the intervention period body weight and food intakes of the (ADF) group were significantly lower than AL group ($p<0.05$) but there were not significant changes in fasting blood glucose levels.
Conclusion: According to findings of this experimental study, ADF regimen could be used as an individualized eating strategy for weight loss but it could not have beneficial effects on fasting blood glucose levels.

Keywords: Alternate Day Fasting, Food intake, Weight loss, Fasting blood glucose

* Tehran - Park West - Boulevard Farahzadi - Department of Nutrition and Food Sciences, Beheshti University of Medical Sciences, Tel: +989131781968, Email: tadai337@yahoo.com