

## اثرات مکمل‌یاری با امگا ۳ و ویتامین E بر روی بیان ژن‌های SIRT1، hTERT و سطح سرمی hs-CRP در بیماران مرد مبتلا به CAD: یک کار آزمایشی بالینی

سمیه صبوری<sup>۱</sup>، محمود جلالی<sup>۲</sup>، ابراهیم فلاحی<sup>۳</sup>، امیر عباس نژاد<sup>۴</sup>، سجاد روستا<sup>۴</sup>، اسماعیل یوسفی راد<sup>۱\*</sup>  
۱-استادیار، دکترای تخصصی علوم تغذیه، مرکز تحقیقات بهداشت تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران  
۲-استاد، دکترای تخصصی علوم تغذیه، بخش تغذیه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۳-استاد، دکترای تخصصی علوم تغذیه، مرکز تحقیقات بهداشت تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران  
۴-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره بیست و یکم / شماره ۲ / تابستان ۹۸ / مسلسل ۸۰

### چکیده

دریافت مقاله: ۹۸/۱/۲۸ پذیرش مقاله: ۹۸/۴/۱

مقدمه: مطالعات نشان داده‌اند که سیرتوئین‌ها نقش‌های کلیدی در تنظیم التهاب و استرس اکسیداتیو داشته و hTERT دارای نقش محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی از طریق افزایش طول تلومرها می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی اثرات مکمل امگا ۳ و اثرات توأم آن با ویتامین E بر روی بیان ژن‌های SIRT1 و hTERT و همچنین سطح سرمی hsCRP در مردان مبتلا به بیماری عروق کرونر قلبی (CAD) طراحی شده است. مواد و روش‌ها: افراد شرکت‌کننده در این کار آزمایشی بالینی تصادفی شده مشتمل بر ۶۰ مرد غیر سیگاری مبتلا به CAD در محدوده سنی ۴۵-۶۵ سال بودند که به سه گروه دریافت‌کننده ۴ گرم اسید چرب امگا ۳ و پلاسبو ویتامین E (OP)، دریافت‌کننده توأم ۴ گرم اسید چرب امگا ۳ و IU۴۰۰ ویتامین E (OE) و دریافت‌کننده پلاسبو امگا ۳ و پلاسبو ویتامین E (pp) به مدت ۲ ماه تقسیم شدند. یافته‌ها: بیان ژن SIRT1 در گروه OE افزایش معنی‌داری پیدا کرد ( $P=0/039$ ) اما بیان ژن hTERT در بین گروه‌های شرکت‌کننده در مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. مکمل‌یاری با امگا ۳ به تنهایی و همچنین تجویز آن به همراه ویتامین E منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی hsCRP در هر دو گروه OP و OE گردید (به ترتیب  $P=0/008$  و  $P=0/05$ ). بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که مکمل‌یاری با امگا ۳ و ویتامین E دارای اثرات مفیدی بر روی بیماران مبتلا به CAD از طریق افزایش بیان ژن SIRT1 و همچنین بهبود التهاب از طریق کاهش سطوح hsCRP سرمی باشد.

واژه‌های کلیدی: CAD، ویتامین E، امگا ۳، hsCRP، SIRT1، hTERT

\*آدرس مکاتبه: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، مرکز تحقیقات بهداشت تغذیه

پست الکترونیک: esyussefirad2@yahoo.com

## مقدمه

مطالعات نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو و التهاب نقش اساسی در ایجاد بیماری قلبی عروقی دارد (۱). اختلال در وضعیت ردوکس نرمال باعث ایجاد اثرات سمی از طریق تولید پراکسیدها و رادیکال‌های آزاد می‌گردد که باعث آسیب تمامی اجزای سلول‌ها از جمله پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA می‌گردد. بنابراین استراتژی‌هایی که باعث تنظیم هم التهاب و هم استرس اکسیداتیو می‌گردند، می‌توانند باعث کاهش وضعیت‌های پاتولوژیکی گشته و طول عمر را افزایش دهند (۲).

سیرتوئین‌ها پروتئین‌های هیستون دآستیلاز وابسته به NAD کلاس ۳ می‌باشند که باعث انتقال باقیمانده استیل از رزیدو استیل لیزین هیستون به جزء ADP-ریبوز در NAD می‌شوند. تاکنون ۷ نوع سیرتوئین شناخته شده است: SIRT1-7 (۳،۴). سیرتوئین‌ها باعث دآستیل شدن و تنظیم طیف وسیعی از سوبستراها از جمله FOXO, Tubulin, NF-kb, و پروتئین‌های متابولیک مثل P53, PGC-1a, PPAR می‌گردند. بنابراین مسیرهای متابولیسمی مختلف، التهاب، پیری سلولی، پرولیفراسیون، آپوپتوز و استرس اکسیداتیو را تنظیم می‌کنند (۵،۶).

تلومرها کمپلکس‌های DNA و پروتئین می‌باشند که انتهای کروموزم را شامل می‌شوند و باعث افزایش پایداری کروموزوم‌ها می‌گردند. مطالعات نشان داده‌اند که کوتاه شدن تلومر منجر به پیری سلولی در سلول‌های ماهیچه صاف می‌گردد که نقش مهمی در پاتوژنز بیماری قلبی عروقی دارد (۷،۸). مکانیسم زمینه‌ای محافظتی SIRT1 در برابر کوتاه شدن تلومر در مرحله رونویسی ژن تلومراز ترنس کریپتاز (hTERT) است که نقش مهمی در طولی سازی تلومر دارد (۹). گمان بر این است که اسید چرب امگا ۳ از طریق مکانیسم‌های مرتبط با SIRT و bcl2 بتواند باعث افزایش فعالیت آنزیم سلولی تلومراز گردد (۱۰).

افزایش مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ منجر به کاهش تولید واسطه‌های مشتق از آراشیدونیک و سیتوکین‌های پیش التهابی در سلول‌ها و بافت‌ها می‌گردند. اسیدهای چرب امگا ۳ فعال سازی NF-KB را در سلول‌ها و بافت‌ها مهار می‌کنند (۱۱،۱۲). ویتامین E نیز بعنوان جاروب کننده رادیکال آزاد شناخته شده و باعث محافظت غشای سلول‌ها از آسیب اکسیداتیو می‌گردد. از سویی دیگر ویتامین E با فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ مختلف می‌تواند نقش موثری در بیان ژن‌های آنتی اکسیدانی داشته باشد (۱۳).

با توجه به اینکه استرس اکسیداتیو و التهاب نقش مهمی در توسعه آترواسکلروز ایفا می‌نمایند، بنابراین به نظر می‌رسد فعال‌سازی سیرتوئین‌ها باعث کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به بیماری قلبی عروقی از طریق تنظیم کاهشی پیری سلولی وابسته به استرس اکسیداتیو می‌گردد. به علت اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی اسیدهای چرب امگا ۳ و ویتامین E و نقش بالقوه‌ی سیرتوئین‌ها و hTERT در محافظت سلولی در برابر استرس اکسیداتیو و التهاب و همچنین تاثیرگذاری آن‌ها بر روی بسیاری از اعمال متابولیکی بدن، این مطالعه با هدف بررسی اثرات مکمل امگا ۳ و اثرات توأم آن با ویتامین E بر روی بیان ژن‌های SIRT1 و hTERT و سطح سرمی hsCRP در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر قلبی صورت گرفت.

## مواد و روش‌ها

بیماران شرکت کننده در این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور و کنترل شده با دارونما ۶۵ مرد مبتلا به بیماری عروق کرونری مراجعه کننده به مرکز قلب شهر تهران بودند که دارای بیش از ۵۰٪ گرفتگی در حداقل یکی از عروق کرونری بودند. از کلیه شرکت کنندگان در ابتدای مطالعه رضایتنامه کتبی آگاهانه گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل جنسیت مذکر، محدوده سنی ۴۵-۶۵ سال،

از مداخله- در شرایط استریل از ورید بازویی بیمار گرفته شد. ۱۰ سی سی از این خون برای جداسازی سلول‌های خونی محیطی تک هسته‌ای (PBMC) با استفاده از فایکول مورد استفاده قرار گرفت و از باقی‌مانده خون وریدی سرم استخراج گردید و تا زمان اندازه‌گیری غلظت HsCRP در دمای  $80^{\circ}\text{C}$  - نگهداری گردید. پس از جداسازی PBMC از خون، RNA با استفاده از کیت Rneasy plus mini kit شرکت Qiagen و طبق دستورالعمل کیت استخراج گردید و RNA های استخراج شده تا زمان سنتز cDNA در فریزر  $-80^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شدند. cDNA توسط کیت Quantitect reverse transcriptase شرکت Qiagen از RNA استخراج شده طبق دستورالعمل کیت ساخته شد و تا انجام تست Real-time PCR در دمای  $20^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شد. ژن  $\beta$ -actin به عنوان ژن housekeeping مورد استفاده قرار گرفت. برای محاسبه بیان ژن‌های مورد مطالعه از فرمول  $2^{-\Delta\Delta\text{Act}}$  استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

Gene name	Sequence
Forward hTERT	CTGTACTTTGTCAAGGTGGATGTG
Reverse hTERT	CTGGAGGTCTGTCAAGGTAGAG
Forward SIRT1	GCCGGAAACAATACCTCCAC
Reverse SIRT1	ACACCCAGCTCCAGTTAG
Forward $\beta$ -actin	CCTGGCACCCAGCACAAATGAAG
Reverse $\beta$ -actin	CTAAGTCATAGTCCGCCTGAAG

### آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۸ صورت گرفت و برای توصیف داده‌ها از میانگین و خطای معیار (SEM) استفاده گردید. با استفاده از آزمون

بیماران با گرفتگی بیش از ۵۰٪ در حداقل یکی از عروق کرونری ثابت شده با آنژیوگرافی در سه ماه اخیر، تمایل به حفظ فعالیت‌های معمول و شیوه زندگی کنونی در طول مدت مطالعه، پرهیز از مکمل‌های رژیمی، ویتامینی دست کم از ۴-۶ هفته پیش از مداخله و در سرتاسر آن و تمایل به همکاری با طرح بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به بیماری کلیوی، کبدی، دیابت، سرطان و اختلالات تیروئیدی، مصرف مکمل‌های امگا ۳ و یا روغن ماهی و ویتامین E در سه ماه گذشته و استعمال سیگار بود. از کلیه بیماران درخواست گردید تا فعالیت‌های معمول فیزیکی و شیوه زندگی کنونی خود را در طول مدت مطالعه حفظ کنند. پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره طرح ۲۳۶۰۵ تصویب شده و در سایت [www.clinicaltrial.org](http://www.clinicaltrial.org) به شماره NCT02011906 ثبت گردیده است.

بیماران با روش تخصیص تصادفی به سه گروه دریافت کننده مکمل امگا ۳ (OP)، دریافت کننده توأم مکمل امگا ۳ و ویتامین E (OE)، و دریافت کننده پلاسبو امگا ۳ و پلاسبو ویتامین E (PP) تقسیم شدند. گروه OP روزانه ۴ کپسول یک گرمی حاوی امگا ۳ (مجموعاً حاوی ۷۲۰ میلی‌گرم EPA و ۴۸۰ میلی‌گرم DHA) را به همراه یک کپسول دارونمای ویتامین E دریافت می‌کردند. گروه OE روزانه ۴ کپسول یک گرمی حاوی امگا ۳ (مجموعاً حاوی ۷۲۰ میلی‌گرم EPA و ۴۸۰ میلی‌گرم DHA) را به همراه یک عدد کپسول حاوی IU400 ویتامین E دریافت می‌کردند و گروه PP کپسول‌های حاوی دارونمای امگا ۳ و ویتامین E را دریافت می‌کردند. این مکمل‌یاری به مدت دو ماه ادامه یافت.

قد، وزن، دور کمر و دور باسن بیماران پیش و پس از مداخله تعیین شد. نمایه توده بدنی (BMI) افراد نیز با استفاده از فرمول مربوطه ( $BMI = \frac{\text{weight}(\text{kg})}{\text{height}(\text{m})^2}$ ) بدست آمد (۱۴). ۱۵ سی سی نمونه خون وریدی - پیش و پس

## یافته‌ها

از ۶۵ بیمار مورد بررسی در این مطالعه ۳ نفر به علت بستری شدن در بیمارستان و ۲ نفر به علت مصرف نکردن کامل مکمل‌ها از مطالعه خارج گردیده و این مطالعه با ۶۰ نفر تکمیل شد که در هر کدام از گروه‌های OE، OP و PP در انتهای مطالعه به ترتیب ۲۰، ۲۱ و ۱۹ نفر بیمار قرار گرفت.

Kolmogorov-Smirnov نرمال بودن توزیع داده‌ها بررسی گردید. مقایسه نتایج به صورت قبل و بعد در داخل گروه‌ها با استفاده از آزمون آماری t زوج صورت پذیرفت و مقایسه متوسط اختلاف‌های ایجاد شده در سه گروه نیز از آزمون ANOVA استفاده گردید. در این مطالعه P.value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنی دار آماری پذیرفته شد.

جدول ۲. مشخصات آنتروپومتریک و غلظت hsCRP در گروه‌های مورد مطالعه در ابتدا و انتهای مداخله

P value <sup>#</sup>	گروه PP (n=۱۹)	گروه OE (n=۲۱)	گروه OP (n=۲۰)		
۰/۶۲۳	۱۷۰/۳۲±۱/۱۹	۱۷۰/۳۲±۱/۱۹	۱۶۹/۰۴±۱/۳۶	پیش	قد (cm)
۰/۱۸۶۴	۷۸/۳۵±۱/۸۷	۷۸/۵۴±۲/۱۷	۷۹/۹۵±۲/۶۸	پیش	
۰/۹۱۶	۷۹/۲۳±۱/۸۲	۷۸/۸۵±۲/۱۴	۸۰/۱۳±۲/۷۰	پس	وزن (kg)
۰/۳۲۲	۰/۸۸±۰/۴۰	۰/۳۰±۰/۳۰	۰/۱۸±۰/۳۳	اختلاف	
	۰/۱۳۹	۰/۳۳۵	۰/۵۹۱	P value*	
۰/۵۳۰	۲۶/۸۵±۰/۶۱	۲۷/۰۸±۰/۷۰	۲۷/۹۵±۰/۸۳	پیش	نمایه توده بدنی (BMI)
۰/۶۱۶	۲۷/۱۴±۰/۵۸	۲۷/۱۷±۰/۶۶	۲۸/۰۰±۰/۸۱	پس	
۰/۳۱۸	۰/۳۹±۰/۱۳	۰/۰۹±۰/۱۰	۰/۰۵±۰/۱۲	اختلاف	
	۰/۱۷	۰/۳۷	۰/۶۸۷	P value*	
۰/۴۷۹	۹۶/۱۸±۱/۸۸	۹۵/۷۶±۱/۵۸	۹۸/۷۲±۲/۱۱	پیش	دور کمر (cm)
۰/۵۵۶	۹۶/۴۲±۱/۸۸	۹۵/۶۴±۱/۴۵	۹۸/۳۰±۲/۰۱	پس	
۰/۶۱۸	۰/۲۴±۰/۳۹	-۰/۱۲±۰/۵۳	-۰/۴۲±۰/۴۵	اختلاف	
	۰/۵۴۸	۰/۸۲۷	۰/۳۵۹	P value*	
۰/۷۰۱	۹۹/۶۳±۰/۸۰	۱۰۰/۳۳±۱/۱۵	۱۰۱/۱۲±۱/۵۹	پیش	دور باسن (cm)
۰/۶۴۴	۹۹/۳۷±۰/۸۳	۱۰۰/۷۸±۱/۲۳	۱۰۰/۷۵±۱/۴۲	پس	
۰/۴۵۵	-۰/۲۶±۰/۴۵	۰/۴۵±۰/۵۴	-۰/۳۷±۰/۵۲	اختلاف	
	۰/۵۶۷	۰/۴۱۱	۰/۴۸۱	P value*	
۰/۷۲۰	۲/۳۴±۰/۴۵	۳/۱۲±۰/۵۵	۲/۷۶±۰/۴۸	پیش	hsCRP (mg/dl)
۰/۰۰۱	۳/۵۷±۰/۶۴	۱/۶۰±۰/۲۳	۱/۸۰±۰/۱۸	پس	
۰/۱۳۲	۰/۲۳±۰/۶۴	-۱/۲۱±۰/۴۸	-۰/۹۶±۰/۴۶	اختلاف	
	۰/۷۱۶	۰/۰۰۸	۰/۰۵۰	P value*	

خطای معیار ± میانگین؛ #آزمون ANOVA؛ \*آزمون تی زوج

بین پارامترهای آنتروپومتریک دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه، و همچنین از نظر درون گروه‌ها در هیچکدام از گروه‌های مورد بررسی تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید. در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه هم در گروه دریافت‌کننده اسید چرب امگا ۳ و هم در گروه دریافت‌کننده توأم اسید چرب امگا ۳ و ویتامین E سطح hsCRP بطور معنی‌داری کم شد.

یافته‌های مربوط به بین زن‌ها در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۳ آورده شده است. همانطور که مشاهده می‌گردد، میزان بیان ژن SIRT1 در بین سه گروه مورد

در ابتدای مطالعه بین سه گروه از نظر میانگین سنی و طول ابتلا به بیماری قلبی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (به ترتیب  $P=۰/۰۷۹$  و  $P=۰/۲۹۹$ ). همچنین در مطالعه حاضر بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری از نظر دریافت انرژی، درشت‌مغذی‌ها و ریزمغذی‌ها به ویژه فولات، ویتامین C، ویتامین E، سلنیوم و ... در ابتدا و انتهای مداخله وجود نداشت. مشخصات مرتبط با یافته‌های آنتروپومتریک به همراه غلظت hsCRP در ابتدای مطالعه و دو ماه پس از مکمل‌یاری در گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ آورده شده است. همانطور که قابل مشاهده است،

مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری از نظر میزان بیان ژن hTERT مشاهده نشد.

مطالعه به طور معنی‌داری متفاوت بود. آزمون Tukey حاکی از وجود این اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های OE و PP بود ( $P=0.037$ ). اما در انتهای مطالعه بین سه گروه

جدول ۳. یافته‌های مربوط به بیان ژن های SIRT1 و hTERT در گروه‌های مورد مطالعه

P value	گروه PP (n=19)	گروه OE (n=21)	گروه OP (n=20)	
0.039	0.95±0.16	2.77±0.79	1.44±0.31	SIRT1
0.158	1.63±0.54	5.24±2.50	1.89±1.25	hTERT

نتایج این مطالعه نشان داد که بیان ژن‌های SIRT1 در گروه دریافت‌کننده توأم امگا ۳ و ویتامین E نسبت به دو گروه دیگر به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد. مطالعات کشت سلولی قبلاً نشان داده بودند که اسیدهای چرب امگا ۳ قادر به افزایش بیان ژن SIRT1 از طریق افزایش بیان، فسفریلاسیون و فعالسازی AMPK در ماکروفاژها بوده و از این طریق می‌توانند بیان سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش دهند (۲۰). SIRT1 قادر به داستیله کردن NFkB پس از فعال سازی AMPK بوده که منجر به مهار سیگنالینگ NFkB و بیان ژن‌های التهابی می‌گردد (۲۱). SIRT1 همچنین منجر به مهار پیری سلول‌های اندوتلیال شده و اثرات آن در این سلول‌ها منجر به کاهش عواقب آترواسکلروز می‌گردد (۲۲). قبلاً نشان داده شده بود که مکمل‌یاری توأم امگا ۳ و ویتامین E منجر به افزایش بیان ژن PGC1a در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب می‌گردد (۲۳). نتیجه مطالعه حاضر همچنین نشان داد که مکمل‌یاری با امگا ۳ و یا ویتامین E باعث ایجاد تغییر معنی‌دار در سطح بیان ژن hTERT نمی‌گردد. هر چند مکمل‌یاری توأم با امگا ۳ و ویتامین E باعث افزایش نسبتاً قابل توجه سطح بیان ژن hTERT در بیماران گروه OE گردید، اما از لحاظ آماری این افزایش معنی‌دار نبود. در یک مطالعه که به منظور بررسی اثر امگا ۳ بر روی سن تلومریک در بیماران قلبی انجام شد، مشخص گردید که گروه دریافت‌کننده پایین‌ترین مقدار EPA+ DHA سریع‌ترین سرعت را در

## بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر مکمل‌یاری با امگا ۳ به تنهایی یا همراه با ویتامین E منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی hsCRP گردید. البته لازم به ذکر می‌باشد که گروه دریافت‌کننده امگا ۳ و ویتامین E کاهش بیشتری را در سطوح سرمی hsCRP نسبت به گروه دریافت‌کننده تنها امگا ۳ تجربه نمودند. به نظر می‌رسد که امگا ۳ در ترکیب با ویتامین E به صورت سینرژیکی عمل می‌کنند تا منجر به کاهش فرایند التهاب از طریق کاهش CRP گردند. اثرات مکمل‌یاری با ویتامین E بر روی سطوح سرمی CRP در مطالعات مختلف ثابت نبوده است. به عنوان مثال، در مطالعه Aryaeian و همکاران مکمل‌یاری با IU 400 ویتامین E به مدت ۳ ماه منجر به کاهش معنی‌داری در سطح CRP افراد مبتلا به آرتریت روماتوئیدی نگردید (۱۵). اما در مطالعه Bhattacharya و همکاران مکمل‌یاری با IU 200 ویتامین E به مدت ۲ ماه سطح CRP را در بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت زانو به طور معنی‌داری کاهش داد (۱۶). نتایج یک متآنالیز اخیر نشان داده است که مکمل‌یاری با ویتامین E می‌تواند منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی CRP گردد (۱۷). اسیدهای چرب امگا ۳ نیز می‌توانند خاصیت ضد التهابی داشته و منجر به کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی نظیر IL-1، IL-12 و TNF- $\alpha$  گردند (۱۸). این نوع اسید چرب همچنین می‌تواند سطح hsCRP سرمی را به خصوص در افراد با سطح hsCRP بالا کاهش دهد (۱۹).

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل‌یاری با امگا ۳ و ویتامین E می‌تواند میزان بیان SIRT1 را در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری افزایش داده اما تاثیر معنی‌داری در بیان ژن hTERT در این افراد ندارد. همچنین، مکمل‌یاری با امگا ۳ و ویتامین E می‌تواند به علت کم کردن میزان hsCRP سرمی احتمالاً به عنوان یک استراتژی مناسب برای کاهش عوارض التهاب و استرس اکسیداتیو دیده شده در افراد مبتلا به بیماری قلبی-عروقی مورد استفاده قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی که ما را در انجام این پروژه یاری کردند خصوصاً اساتید راهنما و مشاور کمال تقدیر و سپاسگزاری را داریم.

کوتاه شدن تلومرها داشتند و سرعت کوتاه شدن با افزایش دریافت امگا ۳ کاهش می‌یافت (۲۴). مطالعه دیگری نشان داد که تغییرات شیوه زندگی در کنار مصرف روزانه ۳ گرم روغن امگا ۳ در ارتباط با افزایش معنی‌دار فعالیت تلومراز در لکوسیت‌های افراد بزرگسال سالم می‌گردد (۲۵). همچنین، Bermuda و همکاران نشان دادند که تجویز ویتامین E منجر به سرکوب فعالیت تلومراز اندوژن در سلول‌های سرطانی تخمدان می‌گردد. تجویز ویتامین E همچنین منجر به کاهش سطوح mRNA hTERT شده و فعالیت پروموتور آن را کاهش داد (۲۶). اینکه چرا در مطالعه حاضر علی‌رغم افزایش سطح بیان ژن hTERT در بیماران گروه OE این افزایش معنی‌دار نبود، احتمالاً به این خاطر می‌باشد که فعالیت تلومراز در سلول‌های PBMC پایین می‌باشد. همچنین بایستی ذکر گردد که دریافت مواد مغذی تنها یکی از عوامل تاثیرگذار بر روی hTERT بوده و فاکتورهای متعدد دیگری نظیر التهاب سیستمیک، چاقی، استرس اکسیداتیو و فعالیت بدنی تعیین کننده طول تلومرها در سراسر دوران بزرگسالی افراد می‌باشد (۲۴).

## References

1. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001;54(3):176-186.
2. Adams DH, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Nature Review Immunology.* 2006;6(3):244-251.
3. Revollo JR, Grimm AA, Imai S-i. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2004;279(49):50754-50763.
4. Zhang T, Berrocal JG, Frizzell KM, Gamble MJ, DuMond ME, Krishnakumar R, et al. Enzymes in the NAD<sup>+</sup> salvage pathway regulate SIRT1 activity at target gene promoters. *J Biol Chem.* 2009;284(30):20408-20417.
5. Lavu S, Boss O, Elliott PJ, Lambert PD. Sirtuins—novel therapeutic targets to treat age-associated diseases. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2008;7(10):841-853.
6. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J.* 2007;404(1):1-13.
7. Fuster JJ, Andrés V. Telomere biology and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2006;99(11):1167-1180.
8. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med.* 2012;44(sup1):S138-S142.
9. Yamashita S, Ogawa K, Ikei T, Uono M, Fujiki T, Katakura Y. SIRT1 prevents replicative senescence of normal human umbilical cord fibroblast through potentiating the transcription of human telomerase reverse transcriptase gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;417(1):630-634.
10. López-Diazguerrero NE, Pérez-Figueroa GE, Martínez-Garduño CM, Alarcón-Aguilar A, Luna-López A, Gutiérrez-Ruiz MC, et al. Telomerase activity in response to mild oxidative stress. *Cell Biol Int.* 2012;36(4):409-413.
11. Sun D, Krishnan A, Zaman K, Lawrence R, Bhattacharya A, Fernandes G. Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res.* 2003;18(7):1206-1216.
12. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010;2(3):355-374.
13. Azzi A, Breyer I, Feher M, Pastori M, Ricciarelli R, Spycher S, et al. Specific cellular responses to  $\alpha$ -tocopherol. *J Nutr.* 2000;130(7):1649-1652.
14. Singh S, Ahlawat S, Pandya S, Prafull B. Anthropometric measurements and body composition parameters of farm women in north Gujarat. *Journal of Ergonomics.* 2013;3(1):1-4.
15. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, et al. Effect of conjugated linoleic acid, vitamin E and their combination on lipid profiles and blood pressure of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(6):1423-1432.
16. Bhattacharya I, Saxena R, Gupta V. Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *her Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4(1):11-19.
17. Saboori S, Shab-Bidar S, Speakman J, Rad EY, Djafarian K. Effect of vitamin E

- supplementation on serum C-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(8):867-873.
18. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6(6):461-467.
19. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation.* 2003;108(2):155-160.
20. Xue B, Yang Z, Wang X, Shi H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids antagonize macrophage inflammation via activation of AMPK/SIRT1 pathway. *PloS one.* 2012;7(10):e45990.
21. Yang Z, Kahn BB, Shi H, Xue B-z. Macrophage  $\alpha 1$  AMP-activated protein kinase ( $\alpha 1$ AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem.* 2010;285(25):19051-19059.
22. Ota H, Eto M, Kano MR, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, et al. Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(9):1634-1639.
23. Saboori S, Koohdani F, Nematipour E, Rad EY, Saboor-Yaraghi A, Javanbakht M, et al. Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 $\alpha$  and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2016;26(6):489-494.
24. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *Jama.* 2010;303(3):250-257.
25. Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1048-1057.
26. Bermudez Y, Ahmadi S, Lowell NE, Kruk PA. Vitamin E suppresses telomerase activity in ovarian cancer cells. *Cancer Detect Prev.* 2007;31(2):119-128.



## Effects of omega 3 and vitamin E supplementation on Gene Expression of SIRT1, hTERT and serum level of hsCRP in CAD male patients: a randomized clinical trial study

Saboori S<sup>1</sup>, Djalali M<sup>2</sup>, Falahi E<sup>3</sup>, Abbasnezhad A<sup>1</sup>, Roosta S<sup>4</sup>, Yousefi Rad E<sup>1\*</sup>

1. Assistant professor, Nutritional Health Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran, esyussefirad2@yahoo.com

2. Full Professor, Department of Cellular and Molecular Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Full Professor, Nutritional Health Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

4. Student Research Committee, School of Health and Nutrition, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

Received: 17 April 2019

Accepted: 22 Jun 2019

### Abstract

**Background:** Studies have shown that Sirtuins have critical roles in the regulation of inflammation and oxidative stress, while hTERT has a protective effect via increasing the length of telomers in cardiovascular disease. The aim of this study was to assess the effects of omega 3 and vitamin E supplementation on the gene expressions of SIRT1 and hTERT and serum hsCRP level in CAD patients.

**Materials and Methods:** Participants in this Randomized Clinical Trial consisted of 60 non-smoking male CAD patients, with age ranges 45- 65 years, who were categorized into three groups, receiving: 4g/day of omega 3 and vitamin E placebo (OP); omega 3 (4g/day) and vitamin E 400IU/day (OE); and omega 3 and vitamin E placebos (PP) for two months.

**Results:** Gene expression of SIRT1 increased significantly in the OE group ( $P = 0.039$ ), but gene expression of hTERT was not significantly different between the study groups. Supplementation with omega 3 and also co-administration of these fatty acids with vitamin E significantly decreased hsCRP level in OP and OE groups ( $P=0.008$  and  $P= 0.050$ , respectively).

**Conclusion:** Supplementation with omega 3 and vitamin E seems to include beneficial effects on CAD patients, possibly via increasing gene expression of SIRT1, and also by lowering inflammation through decreasing serum level of hsCRP in these patients.

**Keywords:** CAD, vitamin E, omega 3, hsCRP, SIRT1, hTERT.

\***Citation:** Saboori S, Djalali M, Falahi E, Abbasnezhad A, Roosta S, Yousefi Rad E. Effects of omega 3 and vitamin E supplementation on gene expressions of SIRT1, hTERT and serum level of hsCRP in CAD male patients: A randomized clinical trial study. *Yafte*. 2019; 21(2):84-92.