

فصل دوم

مرور ادبیات تحقیق

مقدمه

این فصل بر اساس مطالعات و پژوهش های انجام شده در ارتباط با عوامل تنظیم کننده تعادل انرژی در بدن، دریافت غذا و انرژی، انرژی مصرفی، و به طور کلی عوامل تأثیر گذار بر روی کنترل وزن و چاقی تنظیم شده است. در پیشینه تحقیق مباحث زیر بررسی گردیده است:

مروری بر زمینه موضوعی، مبانی نظری تحقیق، تئوری های مربوط به تعادل انرژی در بدن، کنترل محیطی دریافت غذا، پیام های محیطی از بافت چربی، پیام رسانی محیطی از قطعه روده ای معده ای و اندوکراین پانکراس، مروری بر تحقیقات انجام شده در زمینه عوامل تأثیر گذار بر روی اشتها، پپتید های سرکوب کننده اشتها و تأثیر تمرینات ورزشی بر روی این پپتیدها، ورزش و کنترل دریافت غذا، تأثیر ورزش بر روی انگیزه خوردن و دریافت انرژی، ورزش و اشتها، تحقیقات انجام شده در رابطه با نسفاتین-۱ و احتمال استفاده از نسفاتین-۱ در درمان دارویی چاقی.

۲-۱ مبانی نظری تحقیق

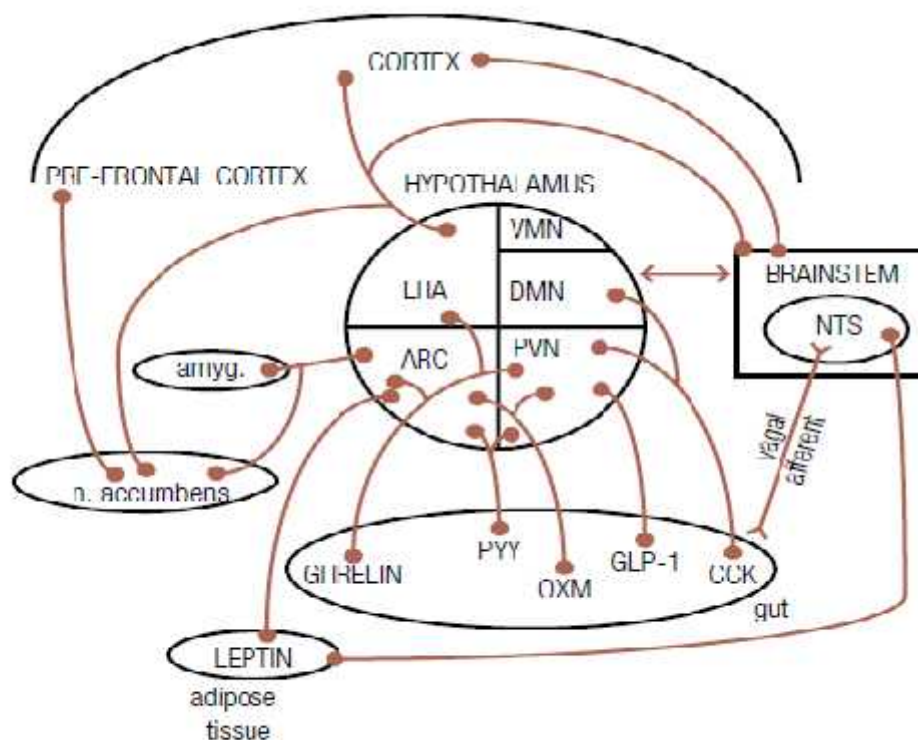
برآوردهای اخیر پیشنهاد می کنند که بیش از یک بیلیون نفر در جهان دارای اضافه وزن بوده و بیش از ۳۰۰ میلیون نفر چاق هستند. اکتساب وزن به علت عدم تعادل بین انرژی مصرفی و دریافت غذا می باشد. وزن بدن به وسیله تعادل بین دریافت غذا و انرژی مصرفی تنظیم می شود و ورزش یک روش مؤثر افزایش انرژی مصرفی است. در بدن سیستم فیزیولوژیکی بسیار پیچیده ای وجود دارد که دریافت انرژی و انرژی مصرفی را به وسیله پیام آوران های محیطی در مغز متعادل می سازد (استنلی و همکاران^۱، ۲۰۰۵). وقتی که غذا در دسترس باشد، فرد تحت تأثیر قرار گرفته و به سمت خوردن تحریک می شود و تغییر جهت رژیم غذایی به سمت دریافت غذاهای پرانرژی افزایش می یابد، که این موقعیت معمولاً با کاهش در کمیت و کیفیت فعالیت بدنی به علت تغییرات سبک زندگی امروزی همراه است. رفتار تغذیه ای تقابل پیچیده ای از فرایندهای متنوع کنترل شروع و پایان غذا خوردن می باشد که شامل اندازه، ترکیب و تکرار وعده غذایی و تنظیم بلندمدت دریافت غذا در رابطه با نیازمندی های انرژی بدن می باشد. دریافت غذا به عنوان رفتاری کلی و اشتها به عنوان وابستگی های ویژه، مانند جنبه های متنوع الگو های خوردن از قبیل چگالی انرژی غذای مصرف شده، تنوع غذاها و دلدیر بودن رژیم غذایی شناخته شده است، که با جنبه های حسی غذا (بینایی، بو و مزه)، احساس، موقعیت و رفاه اجتماعی در ارتباط می باشد. اطلاعات حسی با تعاملات پیام های درونی فیزیولوژیکی مرتبط بوده و با تنظیم حالت های تغذیه ای و انرژی بدن برای تعیین زمان خوردن، اندازه و ترکیب وعده غذایی همراه است. این اطلاعات در سیستم عصبی مرکزی و به طور برجسته ای در هیپوتالاموس سامان دهی می شود (رولز^۲، ۲۰۰۷).

مفهوم فنوتیپ صرفه جو در دهه ۱۹۵۰ رایج شد که پیشنهاد می کند حامل های ژنی قادرند انرژی مؤثر بیشتری را در طول دوره های فراوانی غذا ذخیره کنند، تا فردشان را در دوران قحطی نجات دهند. به هر حال این فنوتیپ صرفه جو در زمان های فراوانی تدارک انرژی، بی فایده بوده و منجر به چاقی می گردد. مجموعه ای از سیستم های پیچیده، تعادل انرژی را حفظ کرده و در جهت در دسترس بودن انرژی کافی وزن بدن را ثابت نگه می دارند. مسیرهای مرکزی بر پایه پیام های محیطی در سطوح سیری و ذخایر انرژی به مانند عوامل کورتیکال بالاتر همچون مسیرهای احساس و پاداش، در مغز قرار دارد. همانطور که

¹ - Stanley S & et al

² - Rolls ET

در شکل ۱ نشان داده شده است هیپوتالاموس در پیام رسانی پیام های آوران از روده و ساقه مغز به همانند پردازش پیام های و ابران که دریافت غذا و انرژی مصرفی را میانجی گری می کنند، نقش حیاتی دارد.



NTS = nucleus tractus solitarius; amyg = amygdala; n. accumbens = nucleus accumbens.

شکل ۲- ۱: هسته های تشکیل دهنده هیپوتالاموس و چگونگی ارتباط آنها با همدیگر (سیمپسون و همکاران، ۲۰۰۹).
 هیپوتالاموس از هسته های متصل به هم تشکیل شده که برخی از آنها: هسته کمانی (ARC)^۲، هسته پاراوینتیکولار (PVN)^۳، هسته جانبی میانی (VMN)^۴، هسته خلفی میانی (DMN)^۵ و نواحی خارجی هیپوتالامیک (LHA)^۶. مسیرهای عصبی بین این هسته ها در داخل یک شبکه توری شکل پیچیده ای سازمان یافته اند که مدارهای اشتها و بی اشتها عصبی مؤثر بر دریافت غذا و انرژی مصرفی را در بر می گیرد (سیمپسون و همکاران، ۲۰۰۹).

به خوبی شناخته شده است که ناحیه هیپوتالامیکی مغز، در تنظیم مرکزی رفتار میل به خوردن نقش کلیدی بازی می کند و نقش هسته های جانبی میانی به عنوان مرکز سیری و هسته های هیپوتالامیک

1- Simpson KA & et al
 2- Arcuate nucleus
 3- Para ventricular nucleus
 4- Ventromedial nucleus
 5- Dorsomedial nucleus
 6- lateral hypothalamic area

خارجی (LHA) به عنوان مرکز گرسنگی پیشنهاد شده است. نتایج تحقیقات تا به امروز اظهار می دارند که رفتار دریافت غذا به وسیله گردش سلول های عصبی تنظیم می شود که از نوروپپتید های ویژه ای برای پیام رسانی استفاده می کنند (کول و همکاران، ۲۰۰۷).

هسته های داخل هیپوتالاموس برای تنظیم مسیرهای داخل سیستم عصبی مرکزی پیام های محیطی همچون چاقی و دریافت کالری را هماهنگ می سازند تا دریافت غذا و انرژی مصرفی کنترل شود. این مسیرها با دو گروه نرون تنظیم می شود. یک مسیر دریافت غذا را تحریک می کند و شامل نرون های اشتهاآور مانند $NPY^2/AgRP^3$ می باشد و مسیر دیگر دریافت غذا را از طریق نرون های ضد اشتها مانند $POMC^4/CART^5$ مهار می کند، که در هسته های کمانی هیپوتالاموس (ARC) هستند. این برون دادها از ARC به دیگر هسته هیپوتالامیکی مهم شامل پاراونتریکولار، خلفی میانی، جانبی میانی و هسته های خارجی هیپوتالامیک می باشد. به علاوه بسیاری از برون دادها به، و از ساقه مغز، نواحی کورتیکال و مسیرهای پاداش، وجود دارند که دریافت غذا را تعدیل می کنند (سیمسون و همکاران، ۲۰۰۹).

گیرنده ملانوکورتین ۴ ($MC4R$) که نرون هایی را در نواحی مغز بیان می کند، در هموستاز انرژی درگیر می باشد. افزایش غلظت لپتین بعد از تغذیه، نرون های POMC را تحریک می کند که سطح ملانوکورتین را افزایش می دهد، در حالیکه نرون های AgRP را مهار می کند. فرایند تبدیل تحریکات پیام رسانی در $MC4R$ ، دریافت غذا را کاهش داده و انرژی مصرفی را افزایش می دهد. در طول حالت روزه داری کاهش لپتین، نرون های POMC را غیرفعال می کند (کاهش سطح ملانوکورتین) و بیان AgRP تحریک می شود. برآیند کاهش در پیام رسانی $MC4R$ تغذیه شدن را تحریک نموده و انرژی مصرفی را کاهش می دهد (کول و همکاران، ۲۰۰۷). NPY مهمترین تحریک کننده تغذیه با یک عمل جانبی کلیدی در هسته پاراونتریکولار (PVN) هیپوتالاموس شناخته شده است (والاسی و همکاران، ۲۰۰۸). CART با MSH^7 - در ARC هم بیان می باشد. ملانوکورتین ها شامل

1- Coll AP & et al

2- Neuropeptide Y

3- Agouti-related peptide

4- Pro-opiomelanocortin

5- Cocaine- and amphetamine-regulated transcript

6- Valassi E & et al

7- Melanocyte-stimulating hormone

آدرنو کورتیکوتروپین و هورمون های تحریک کننده ملانوسیت (MSHs) می باشند که تولیدات تقسیم پپتیدی مولکول POMC هستند و اثرشان را به وسیله اتصال به خانواده گیرنده ملانوکورتین اعمال می کنند (والاسی و همکاران، ۲۰۰۸). قسمت پایینی ساقه مغز هسته های مجرد (NTS) پایانه شروع سیستم عصبی مرکزی برای پیام رسانی پپتید روده و مواد شیمیایی تغذیه ای و حرکات مکانیکی روده ای متنوع می باشد، که مقدار غذای مصرف شده در طول یک وعده غذایی را محدود می کند. پیام های دریافتی، از آوران های احشایی واگی و غیرواگی روده دریافت می شود و به طور دو جانبه به دامنه ای از محل های سیستم لیمبیک و هیپوتالامیک متصل می شود که نقش معناداری در فرایند عصبی تحریک وابسته به خوراکی را بازی می کند و مصرف غذا را تعیین می کند (برتود و همکاران^۱، ۲۰۰۱ و اسپوارتز^۲، ۲۰۰۰).

حالت انگیزی، محصول تأثیر لیمبیک است که به وسیله آمیگدال و عوامل پاداش تقویت می شود. آمیگدال یکی از مراکز ضروری برای تنظیم وزن و رفتار خوردن است. افزایش جثه به وسیله افزایش وزن بدن و دریافت غذا در رت ها با ضایعه آمیگدال خارجی (BLA) و آمیگدال خلفی (PDA) مشاهده شده است (فولتن و همکاران^۳، ۲۰۰۶). به علاوه تجربه پاداش برای غذا و همچنین دوری و اجتناب از غذا با توجه به حس چشایی وجود دارد. برای نمونه دلپذیر بودن و خوشمزه بودن غذا احتمالاً ساز و کارهای طبیعی سیری را باطل نموده و منجر به پرخوری و چاقی می گردد. سیستم گردش پاداش بسیار پیچیده بوده و شامل تقابل بین چندین سیستم پیام رسانی می باشد که اپیوئیدها نقش مهمی را بازی می کنند. سیستم اندوکانابینوئید، دریافت غذا را از طریق ساز و کارهای محیطی و مرکزی تنظیم می کند و شاید در انگیزش برای پاداش یافتن غذا و خوردن غذا درگیر باشد. در هیپوتالاموس اندوکانابینوئیدها شاید دریافت غذا را به وسیله بیان و عمل میانجی های ضد اشتها یا اشتها آور در PVN، LH و VMN تنظیم کند. سطح درونزای کانابینوئیدها در داخل دوازدهه با روزه داری افزایش پیدا می کند و شاید از طریق واگ و ساقه مغز احساس سیری را کاهش دهد (بیلسکی و همکاران^۴، ۲۰۰۹).

¹ - Berthoud HR et al

² - Schwartz GJ

³ - Fulton S & et al

⁴ - Bilski. J & et al

سیستم عصبی مرکزی (CNS) شامل تعدادی از مولکول های عصبی فعال است که هموستاز انرژی را تنظیم می کند. آسیب دیدن تنظیم تعادل انرژی با افزایش اشتها و کاهش انرژی مصرفی می تواند منجر به چاقی گردد. مولکول های تنظیم کننده اشتها در CNS تحت عنوان عوامل بی اشتها بی عصبی و تغذیه ای عصبی سازمان دهی شده اند. در میان مولکول های بی اشتها بی عصبی، MSH- به طور پس ترجمه ای از پروپومیلانو کورتین (POMC) پردازش می شود، فرایندی که نشانه های بی اشتها بی عصبی را از خود بروز داده و به عنوان یک مولکول کلیدی در تعدیل پیام رسانی فرا یا فرو تنظیمی (UP or down regulation) به وسیله دیگر مولکول های سیری عمل می کند (مورتن و همکاران^۱، ۲۰۰۶).

پیام رسانی محیطی تا اندازه ای به مولکول ها در CNS مربوط می باشد که رفتارهای تغذیه ای را تنظیم می کنند. بیان شدن نرون های POMC در CNS به مولکول های هسته های کمانی هیپوتالامیک (ARC) و هسته های مجرد ساقه مغز مربوط می باشند، که به طور متفاوت پیام های متنوع محیطی را با توجه به تنظیم اشتها دریافت کرده و یکپارچه می سازند. این تفاوت ها در فعال سازی CNS به وسیله مولکول های بی اشتها بی عصبی لپتین و کوله سیستوکینین^۲ (CCK) دیده می شود. لپتین از بافت چربی پیرامونی سرچشمه گرفته و به گیرنده ویژه ای در ARC از طریق سیستم هومورال برای فعال کردن POMC می رسد (کولی و همکاران^۳، ۲۰۰۱، هو و همکاران^۴، ۲۰۰۶) در حالیکه CCK از قطعه روده باریک پیرامونی مشتق شده و نرون های POMC را در NTS از طریق سیستم عصبی آوران واگ فعال می سازد. علاوه بر تحریک نرون های POMC این پیام رسان های محیطی شاید تأثیر تحریکی بر روی دیگر مولکول های تنظیم کننده اشتها در CNS اعمال کنند. بنابراین تحریک محیطی به وسیله بیان لپتین و CCK، مولکول های CART را فعال می کند. به این علت که انسان چاق یک شرایط مقاومت به لپتین را نشان می دهد، تشخیص مولکول های بیواکتیو که تأثیر اشتها بی وابسته به پیام رسانی لپتینی اعمال می کنند، مهم می باشد (شیموزو و همکاران^۵، ۲۰۰۸).

۲-۲ کنترل محیطی دریافت غذا

¹- Morton GJ & et al

²- Cholecystokinin

³- Cowley MA & et al

⁴- Huo L & et al

⁵- Shimizu H & et al

تعدادی از مواد در گردش خون می توانند تأثیر مهمی بر روی رفتار دریافت غذا از طریق عملشان بر روی هیپوتالاموس، ساقه مغز یا اعصاب خودمختار آوران داشته باشند. اینها حداقل از سه ناحیه می آیند: بافت چربی، قطعات روده ای و اندوکراین پانکراس.

۲-۲-۱ پیام های محیطی از بافت چربی

بافت چربی تنها یک انبار ذخیره انرژی مازاد نیست، بلکه یک اندام اندوکراین است که نقش مهمی در تنظیم سیری، متابولیسم چربی و کربوهیدرات و حساسیت انسولینی بازی می کند. علاوه بر لپتین دیگر سایتوکاین ها شامل TNF- α ، IL-6، رسیستین، ویسفاتین، پروتئین تحریک کننده اسیلیشن^۱ و آدیپونکتین به عنوان پروتئین های ترشح شده از بافت چربی شناسایی شده اند که روی هم رفته به آدیپوسایتوکاین ها ارجاع داده می شوند (برگرن و همکاران^۲، ۲۰۰۵).

لپتین تحت تأثیر همئوستاز انرژی، سیستم ایمنی و عملکرد اندوکراینی قرار دارد و در CNS از طریق گیرنده سایتوکاین کلاس ۱ عمل می کند. لپتین نرون های NPY/AgRP را مهار می کند و در حالت روزه داری به طور معناداری بیان AgRP و NPY را فراتنظیمی می کند. اگر چه عملکرد آن در داخل هیپوتالاموس برای اثبات ضد اشتها ضروری است. محل های مهم دیگری برای عمل لپتین وجود دارند که شامل آوران های واگ، قسمت پایینی ساقه مغز و نواحی پوشش مزانسفال بطنی می باشند. لپتین همچنین جنبه های انگیزشی و پاداش رفتار خوردن را نیز تحت تأثیر قرار می دهد (رونٹی و همکاران^۳، ۲۰۰۶). آدیپونکتین فراوانترین بیان آدیپوکاین را در بافت چربی دارد و ارتباط مستقیمی را نیز با عمل حساسیت انسولینی دارد. به علاوه آدیپونکتین فعالیت AMP کیناز فعال شده توسط پروتئین کیناز را در هسته های کمانی هیپوتالاموس از طریق گیرنده AdipoR1 برای تحریک دریافت غذا و کاهش انرژی مصرفی بالا می برد (کادواکی و همکاران^۴، ۲۰۰۸).

ویسفاتین آدیپوکاین کشف شده اخیر به میزان بالایی در چربی احشایی بیان می شود. بیان ویسفاتین آدیپوسیت و غلظت پلاسمایی با چاقی در حیوانات و انسان ها افزایش پیدا می کند و یک اثر تقلیدی

¹ - Acylation stimulation protein

² - Berggren JR & et al

³ - Ronti T & et al

⁴ - Kadowaki T & et al

انسولینی را از خود بروز می دهد. تزریق درون بطن مغزی ویسفاتین موجب اثرات اشتها آور در جوجه می شود (کلین و همکاران^۱، ۲۰۰۸).

۲-۲-۲ پیام رسانی محیطی از قطعه روده ای معده ای و اندوکرین پانکراس

انسولین نقش منحصر به فرد و بزرگی در کنترل مزاج مواد غذایی در محیط دارد. گیرنده انسولین به طور وسیعی در داخل مغز توزیع شده اند و در ARC و نرون های POMC یافت می شوند. انسولین وقتی که به صورت مرکزی ترشح می شود، تأثیر سرکوبی اشتها را بر نرومندی اعمال می کند. اگر چه غیرمحمتمل است که این از طریق نرون های POMC میانجی گری شود (پاردینی و همکاران^۲، ۲۰۰۶). لپتین و انسولین نه تنها می توانند به صورت مستقیم، بلکه همچنین به صورت غیر مستقیم و به وسیله تلفیق حساسیت مغز به پیام رسان های سیری، وزن بدن را تنظیم می کنند (بجوربک و کان^۳، ۲۰۰۴). افزایش در سطح گرلین گردش خون شاید به عنوان پیامدی از پیش بینی غذا، یا شاید یک نقش فیزیولوژیکی در شروع تغذیه شدن باشد. گفته می شود که گرلین عمل اشتها آوری را از طریق ARC هیپوتالاموس انجام می دهد که بر روی نروپپتید Y و AgRP عمل می کند. حداقل بخشی از پیام رسانی گرلین از طریق عصب واگ و هسته های ساقه مغز میانجی گری می شود. گرلین همچنین شاید پاداش پیرامونی متابولیسم را برای افزایش انگیزش به دست آوردن غذا به کار گیرد (برتود^۴، ۲۰۰۸). ابستاتین که به وسیله ژن مشابه گرلین کد می شود در معده حضور دارد و گزارش شده است که ابستاتین عملی مخالف گرلین در تنظیم دریافت غذا، تخلیه معده و وزن بدن دارد (رن و همکاران^۵، ۲۰۰۹). پپتید پانکریوتیک^۶ (pp)، پپتید YY و نروپپتید Y ساختاری شبیه همدیگر داشته و به عنوان مجموعه PP شناخته می شوند. PP از اندوکرین پانکراس و PYY از سلول های L در قسمت انتهایی قطعه روده ای معده ای، به طور ویژه ای در ایلئوم، کولون و رکتوم در تناسب با دریافت انرژی ترشح می شوند. تزریق آنها اشتها را کاهش داده و موجب کاهش در دریافت غذا می شود. PP شاید همچنین بعضی اعمال ضد

1- Cline MA & et al

2- Pardini AW & et al

3- Bjorbaek C & Kahn BB

4- Berthoud HR

5- Ren AJ & et al

6- Pancreatic polypeptide

اشتهایی را از طریق مسیر ساقه مغز اعمال کند که به نظر می رسد همانطور که قطع اعصاب واگ عمل می کند، مؤثر باشد. در مقابل عمل مرکزی PYY اشتها آور است (کارا و همکاران^۱، ۲۰۰۹).

اکسیتو مدولین^۲ (OXM) پس از غذا و در تناسب با انرژی دریافتی از معده رها می شود و سطح گردش خونی OXM در شرایط مرتبط با ضد اشتها، بالا می رود. تزریق مرکزی OXM دریافت غذا و اکتساب وزن در جوندگان را کاهش می دهد (واینی و همکاران^۳، ۲۰۰۵). در داخل هیپوتالاموس GLP-1^۴ تارها و پایانه های عصبی را شامل می شود که نشان داده شده در PVN، LHA و DMN واقع شده اند که به خوبی به عنوان نواحی یکپارچه برای تنظیم تغذیه شناخته شده اند. به علاوه GLP-1 در آمیگدال نیز حضور دارد (ساندوال^۵، ۲۰۰۸).

کوله سیستوکینین (CCK) در دودنوم و جوجنوم در پاسخ به چربی یا پروتئین وارد شده به دودنوم، آزاد می شود و در مغز نیز یافت می گردد، که به عنوان نوروترانسمیتر در گیر در فرایندهای گوناگون همچون رفتار پاداش، حافظه و هیجان به عنوان عامل سیری عمل می کند. مدیریت CCK مدت هاست که برای مهار دریافت غذا به وسیله کاهش در اندازه و مدت غذای خوراکی شناخته شده است. CCK پیرامونی شاید بر اساس هر دو دسته عصبی واگ و به طور مستقیم بر روی CNS به وسیله عبور از سد مغزی عمل کند (دی آلیسیو^۶، ۲۰۰۸).

ارکسین^۷ در سلول های اندوکرین معده و همچنین در نرون های LHA تولید می شود. مطالعه دیلو^۸ (۲۰۰۷) نشان می دهد که گیرنده ارکسین-۱ بر روی نرون های آوران واگ متمرکز بوده و پاسخ تارهای عصبی آوران به CCK را مهار می کند.

۲-۳ تنظیم متابولیسم انرژی به وسیله التهاب

ارتباطی بین حالت های انرژی و التهاب پیشنهاد شده است. این ارتباط به وسیله پیشرفت های اخیر در تحقیقات چاقی توسعه یافته است. التهاب بلند مدت به طور وسیعی در چاقی (سندرم متابولیک) مشاهده

¹ - Karra E & et al

² -Oxyntomodulin

³ - Wynne K & et al

⁴ -Glucagon-like peptide-1

⁵ - Sandoval D

⁶ - D'Alessio D

⁷ -Orexin

⁸ - Dhillon WS

شده است. التهاب مرتبط با چاقی بیماری های: پاتوژن دیابت نوع ۲، پر فشار خونی، آرترواسکلروزیس، کبد چرب، سرطان متاستاز و آسم در چاقی را در بر می گیرد. چاقی به عنوان نتیجه ای از کاهش انرژی مصرفی به همراه کاهش فعالیت بدنی؛ بالاترین میزان شیوع را در جمعیت افراد مسن دارد. از طرفی فعالیت بدنی بخش اصلی انرژی را در زندگی روزمره مصرف می کند که معمولاً با بالا رفتن سن کاهش می یابد. این کاهش در انرژی مصرفی شاید منجر به تجمع انرژی در بدن و به دنبال آن اکتساب بافت چربی باشد. در چاقی، التهاب بلند مدت سیستماتیک با بالا رفتن سایتوکاین های پیش التهابی در گردش خون اتفاق می افتد. التهاب سیستماتیک به علت یک پاسخ التهابی در بافت های چربی می باشد، که به سرعت گسترش می یابد. بافت چربی این سایتوکاین ها را تولید می کند. به علاوه تراوش ماکروفاژها به داخل بافت چربی نقش معناداری در تولید سایتوکاین ها دارد. اگرچه در رابطه با مسیرهای پیام رسانی مرتبط با تجمع انرژی (چربی) برای التهاب بلند مدت موارد زیادی را فراگرفته شده است، اما اطلاعات کمی راجع به اهمیت بیولوژیکی واقعی التهاب موجود است (بی و کیلر^۱، ۲۰۱۰).

۲-۴ التهاب بلند مدت ناشی از تجمع انرژی

در تحقیق چاقی، ارتباط بین التهاب بلند مدت و تجمع انرژی (چربی) به خوبی شناخته شده است. مشاهدات اولیه از بالا رفتن TNF- در بافت چربی موش چاق؛ اولین شواهد را برای التهاب بلند مدت در سال ۱۹۹۳ توسط هوتایسلگیل و همکاران^۲ فراهم ساخت. بعد از آن این مفهوم توسط مطالعات فراوان دیگری گسترش یافت و با شناسایی سایتوکاین های التهابی دیگر همچون پروتئین واکنشی C- پلاسما^۳ (CRP)، IL-6، مهار کننده-۱ فعال کننده پلازمینوژن^۴ (PAI-1) در مدل های چاقی افزایش یافت. فعال شدن کینازهای التهابی همچون IKK β ^۵ و JNK1^۶ شواهد مازادی را برای فعال سازی مسیرهای التهابی درون سلولی در چاقی فراهم می کند. التهاب مرتبط با چاقی بلند مدت، سیستماتیک و درجه پایین بوده و با هیچ بیماری عفونی مرتبط نمی باشد. در مقابل التهاب ایجاد شده به وسیله بیماری های باکتریایی یا ویروسی، که نوتروفیل ها در گردش خون بالا می روند، نوتروفیل ها در خون افراد چاق

¹- Ye j & Keller N j

²- Hotamisligil GS & et al

³- C-reactive protein

⁴- plasminogen activator inhibitor-1

⁵- Ikb kinase beta

⁶- Jun N-terminal kinase 1

افزایش نمی یابد. التهابی که سیستماتیک است، از افزایش سایتوکاین های التهابی در گردش خون ایجاد می شود. در چاقی التهاب با درجه پایین بوده و هیچ احساس ناخوشی و تب که اغلب در التهاب مرتبط با بیماری های عفونی باکتریایی/ویروسی مشاهده می شود، با آن وجود ندارد (یی و کیلر، ۲۰۱۰).

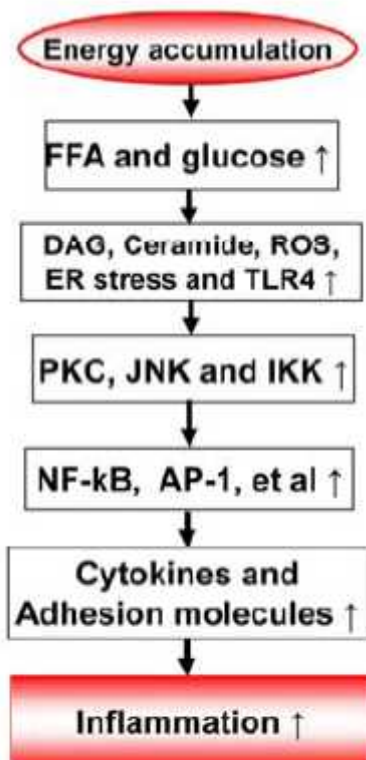
۲-۴-۱ منشا التهاب

تجمع انرژی شاید از طریق متابولیت های اسیدهای چرب و گلوکز موجب التهاب شود. متابولیت های اسیدهای چرب و گلوکز شامل دی اسیل گلیسیرید، سرامید، و گونه های اکسیژن واکنش پذیر می باشند (شکل ۱). آنها پاسخ التهابی را از طریق چندین روش فعال می سازند. آنها شاید تقابل مستقیمی با کینازهای پیام رسان در سلول داشته باشند. همچنین آنها از طریق گیرنده های غشاء سلولی برای لیپیدها، همچون TLR4، CD3 یا GRP عمل کنند. گونه های اکسیژن واکنش پذیر (ROS) از اکسیداسیون، گلوکز و چربی در میتوکندری تولید می شوند. ROS شاید موجب فعال سازی کینازهای التهابی شود. لیپیدها همچنین موجب استرس شبکه اندوپلاسمیک برای فعال سازی JNK و IKK شوند (یی و کیلر، ۲۰۱۰). در شرایط محدودیت کالریک^۱ (CR)، متابولیت های گلوکز و اسیدهای چرب بر اثر دریافت کالری کمتر، کاهش می یابند و بنابراین خطر التهاب کاهش می یابد. در چاقی، بافت چربی منبع اصلی التهاب بلند مدت است. در بافت چربی، سلول های چربی و ماکروفاژهای بافت چربی^۲ (ATM) انواع سلول اصلی مسئول، برای تولید سایتوکاین های التهابی هستند. سایتوکاین های ارائه ارائه شده شامل: IL-6، MCP-1، TNF- و PAI-1 می باشند. آدیپوکاین ها (لپتین و آدیپونکتین) به وسیله آدیپوسیت ها تولید می شوند و همچنین در تنظیم التهاب درگیر می شوند. مطالعات اخیر پیشنهاد می کند که توسعه و گسترش بافت چربی موجب یک پاسخ موضعی هایپوکسی می شود (یی و همکاران^۳، ۲۰۰۷).

¹ - Caloric restriction

² - adipose tissue macrophages

³ - Ye & et al



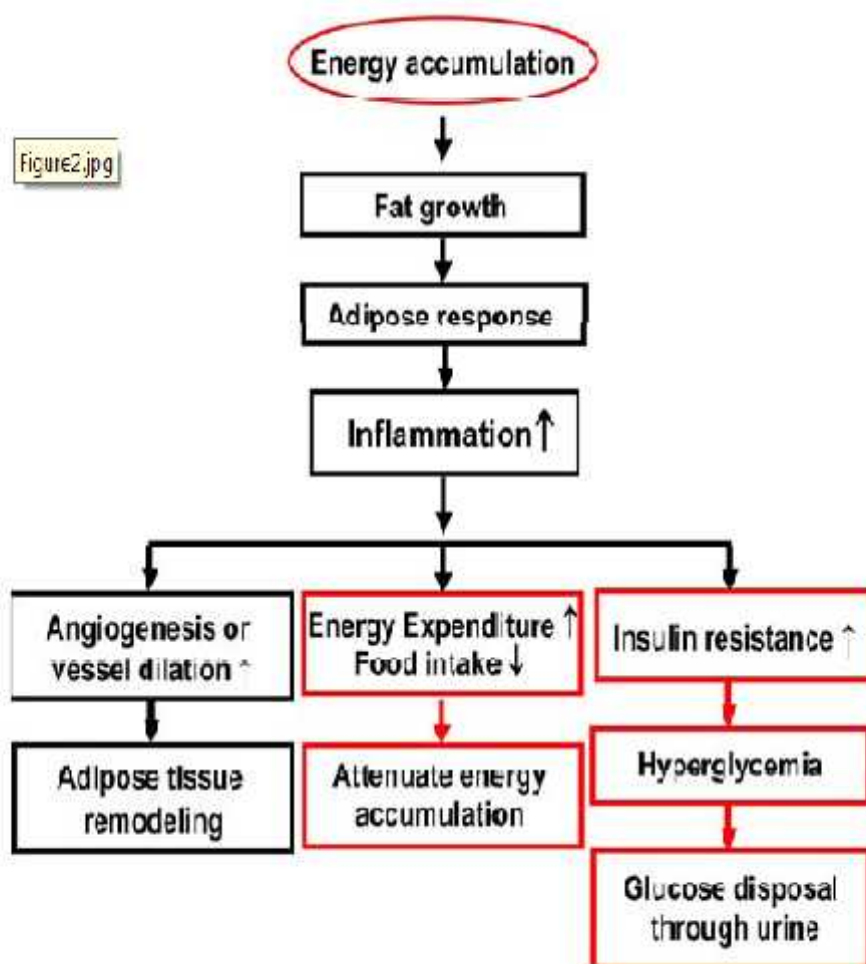
شکل ۲-۲: التهاب ناشی از انباشت انرژی

انباشت انرژی منجر به بالارفتن سطح گلوکز و اسیدهای چرب می شود. این سوبستراها منجر به تولید دی اسیل گلیسرید (DAG)، سرامید، گونه های اکسیژن واکنش پذیر (ROS) فعال کننده گیرنده شبه-تول ۴ (TLR4) در سلول های ماکروفاژی و سلول های اندوتلیال می شود. شاید همه این رویدادها مسیرهای پیام رسانی التهابی همچون JNK/AP-1 و IKK/NF-KB را فعال سازد. به عنوان یک نتیجه، بیان سایتوکاین های التهابی و مولکول های چسبان شاید التهاب مزمن را افزایش دهند. وقتی که سایتوکاین های التهابی در گردش خون افزایش پیدا می کنند، انباشت انرژی موجب التهاب طولانی مدت سیستماتیک می شود که به وسیله محدودیت کالریک محدود شده یا پیشگیری می شود. (پی و کیلر، ۲۰۱۰).

پاسخ هایپوکسی به عنوان ریشه رایجی برای همه پاسخ های استرسی در بافت چربی، همچون استرس اکسیداتیو، استرس ER و استرس التهابی عمل می کند. هایپوکسی به طور مستقیم التهاب بلند مدت را از طریق فعالسازی عوامل نسخه بردار در آدیپوسیت ها و ماکروفاژها توسعه می دهد. پاسخ هایپوکسی نتیجه ای از گستردگی انبساط بافتی است. در محدودیت کالریک، انبساط بافت آدیپوز کاهش یافته یا تحت

¹ - activation of toll-like receptor4

کنترل در می آید. عوامل خطر برای التهاب همچون هایپوکسی بافت چربی، تجمع لیپیدها، استرس ER و استرس اکسیداتیو همگی کاهش یافته یا ناپدید می شوند. این شاید مشخص نماید که چرا محدودیت کالریک، خطر التهابی بلند مدت را برای بدن کاهش می دهد (بی و کیلر، ۲۰۱۰).



شکل ۲-۳: التهاب در چاقی: رشد سریع بافت چربی منجر به انبساط سریع بافت چربی می شود. وقتی که انبساط عروقی یا آنژیوژنز نمی تواند با نیاز ذخایر خونی مبارزه کند، هایپوکسی بافت چربی (ATH) از فقدان ذخایر خونی اتفاق خواهد افتاد. ATH موجب آنژیوژنز و ماشه (چاشنی) التهاب خواهد شد. التهاب، آنژیوژنز و اتساع عروقی موضعی را در بافت برای نوسازی برون سلولی توسعه می دهد. وقتی که سائتوکاین های التهابی و اسیدهای چرب در گردش خون بالا می روند، آنها انرژی مصرفی را به طور سیستماتیک توسعه می دهند. پاسخ های التهابی شاید همچنین موجب هایپرگلیسمیا و دفع انرژی از طریق ترشح گلوکز در ادرار شوند. در این روش التهاب از طریق مقاومت انسولینی و هایپرگلیسمیا عمل می کند (بی و کیلر، ۲۰۱۰).

۲-۴-۲ مهار آدیپوسیت

عمل اصلی آدیپوسیت ها ذخیره چربی می باشد. به علاوه آدیپوسیت ها تعدادی هورمون ها/سایتوکاین ها را ترشح می کنند، که فعالیت اندوکرینی دارند. سایتوکاین های التهابی عمل آدیپوسیت را به چندین طریق مهار می کنند. اینها شامل مهار تمایزسازی پیش آدیپوسیتی، القاء لیپولیز و سرکوب بیان آدیپونکتین در آدیپوسیت های بلوغ یافته می باشد. این فعالیت های مهاری به خوبی برای TNF و IL به اثبات رسیده اند. در سطح مولکولی التهاب، مسیر پیام رسانی انسولین را مهار می کند و PPAR γ را در آدیپوسیت ها فعال می سازد. این اثرات در سرکوب انبساط بافتی نقش داشته و در پروفایل سایتوکاینی تغییر می کنند. این ناهنجاری ها در متابولیسم لیپید و تعادل سایتوکاینی برای مقاومت انسولینی کل بدن نقش داشته که نتیجه ای از آسیب پیام رسانی انسولینی در چندین اندام (عضله اسکلتی، کبد و بافت چربی) می باشد (یی و کیلر، ۲۰۱۰). مقاومت انسولینی شاید موجب هایپرگلیسمیا شود که منجر به دفع گلوکز از طریق ادرار می شود (دیابت نوع ۲). دیابت نوع ۲ وضعیت حادی در بدن است که ذخایر انرژی را در تلاش برای پیشگیری از تجمع انرژی در بدن به بیرون می راند (یی و کیلر، ۲۰۱۰).

۲-۴-۳ نوسازی بافت چربی

تراوش ماکروفاژها نشانگر اصلی التهاب موضعی در بافت چربی در چاقی می باشد. ماکروفاژهای بافت چربی (ATM) از سال ۲۰۰۴ وقتی که تراوش ماکروفاژها به طور اولیه در موش های چاق شناسایی شد، تحت بررسی قرار گرفت و پیدایش منبع TNF- نشان داد که در بافت چربی آدیپوسیت های بالغ، TNF- خیلی کمی تولید می کند. اهمیت بیولوژیکی تراوش ماکروفاژها هنوز ناشناخته باقی مانده است. به هر حال شواهد بیشتر پیشنهاد می کنند که ماکروفاژها برای نوسازی بافت چربی و آدیپوژنز پیش آدیپوسیت ها مورد نیاز می باشند. ماکروفاژها شاید به عنوان یک پیام رسان تقویتی در بافت چربی برای تحریک آنژیوژنز عمل کنند. ماکروفاژها تعدادی عامل آنژیوژنیک همچون PDGF، TGF-B و HGF را تولید می کنند که در بافت چربی افراد چاق افزایش می یابد (کریستیانز و لیجنز^۱، ۲۰۱۰). به طور شگفت انگیزی این فعالیت ماکروفاژی برای رشد بافت چربی در موش لاغر و موش چاق مورد نیاز می باشد (نیشیمورا و همکاران^۲، ۲۰۰۷). ماکروفاژها شاید همچنین جریان خون را از طریق تولید اتساع

¹ - Christiaens V & Lijnen HR

² - Nishimura S & et al

دهنده های عروقی (همچون NO) تنظیم کنند. ماکروفاژها شاید آدیپوسیت های زائد مرده را از داخل بافت چربی تمیز کنند. افزایش مرگ آدیپوسیت ها در بافت چربی موش چاق گزارش شده بود و سلول های مرده به وسیله ATMS با ساختاری شبیه (رشد) احاطه شده اند و مرگ سلولی در بافت چربی شاید نتیجه ای از پاسخ هایپوکسی باشد. در شرایط محدودیت کالریک، انبساط بافت چربی تحت کنترل در می آید و چنین عمل های خطرناکی از فعال سازی ماکروفاژها در بافت چربی وجود ندارند (یی و کیلر، ۲۰۱۰).

۲-۴-۴ به حرکت در آمدن سوخت (جابجایی سوخت)

التهاب به حرکت در آمدن سوخت را تنظیم می کند. به حرکت در آمدن سوخت (اسیدهای چرب) از بافت چربی به بافت های دیگر به وسیله سیستم عصبی و سایتوکاین ها / هورمون ها کنترل می شود. نقش سایتوکاین های التهابی در به حرکت در آوردن سوخت به مقدار زیادی مورد توجه قرار گرفته است. سایتوکاین هایی همچون TNF-، IL-1، IL-6 و... حرکت سوخت به سمت بیرون^۱، آدیپوسیت ها را از طریق لیپولیز فعال می کند که اسیدهای چرب آزاد (FFAs) را از تری گلیسیریدها تحت شرایط هیدرولیز تولید کرده و به داخل جریان خون رها می سازند. FFAs به طور طبیعی در میتوکندری برای تولید ATP اکسیده می شوند. افزایش در ذخایر FFA شاید به تسریع در انرژی مصرفی منجر شود. به هر حال وقتی که ذخایر FFA بیش از حد مصرف شوند آنها در غیر آدیپوسیت ها به شکل چربی تزئین شده اکتوپیک رسوب می کنند. چربی اکتوپیک در پاتوژنز بیماری کبد چرب و آرترواسکلروز (رسوب دیواره عروق خون) نقش دارد. در شرایط فیزیولوژیک IL-6 که به وسیله عضله در حال انقباض ترشح می شود در هماهنگ سازی جابجایی سوخت بین بافت چربی و عضله اسکلتی در حین ورزش درگیر می باشد (پدرسن^۲، ۲۰۰۷، هونه و ویگرت^۳، ۲۰۰۸). در شرایط محدودیت کالریک ذخایر اسید چرب به عنوان نتیجه ای از کاهش دریافت کالری محدود شده و بنابراین خطر رسوب چربی اکتوپیک کاهش خواهد یافت. این شاید به پیشگیری از کبد چرب و آرترواسکلروزیس کمک نماید.

۲-۴-۵ انرژی دریافتی

¹ - efflux

² - Pedersen BK

³ - Hoene M and Weigert C

سایتوکاین های التهابی در تنظیم انرژی دریافتی و مصرفی درگیر می باشند. IL-1 و IL-6 دریافت غذا را کاهش داده و از پرخوری پیشگیری می کنند (چیدا و همکاران^۱، ۲۰۰۶). سایتوکاین ها (TNF و IL-6 و IL-1) همچنین موجب انرژی مصرفی می شوند. این فعالیتهای سایتوکاین ها به عملشان بر روی سیستم عصبی مرکزی بستگی دارند. بنابراین سایتوکاین های التهابی شاید به عنوان یک پیام ضد چاقی به وسیله تعدیل هر دو انرژی دریافتی و انرژی مصرفی عمل کنند. به علاوه این اطلاعات دلالت بر این دارند که سایتوکاین های التهابی شاید به عنوان ارتباطی بین بافت های محیطی و سیستم عصبی مرکزی در کنترل تعادل انرژی عمل کنند (یی و کیلر، ۲۰۱۰).

۲-۵ انرژی مصرفی به وسیله التهاب

فعالیت های سایتوکاین های التهابی بر روی آدیپوسیت ها و نرون ها پیشنهاد می کنند که التهاب شاید تجمع انرژی را مهار نماید. آنها موجب مصرف انرژی و مهار دریافت غذا می شوند. این توانایی ها به طور قوی به وسیله فنوتیپ های موش ترانسژنیک با التهاب بلند مدت و به وسیله مطالعه های بیماری عفونی سایتوکاینی حمایت می شود. موش ترانسژنیک^۲ IKK2/NF-KB شواهد جدیدی را فراهم ساخته است (یی و کیلر، ۲۰۱۰). مسیر IKK2/NF-KB^۳، مسیر پیام رسانی التهابی غالب می باشد. بررسی فعالیت این مسیر در زمینه چاقی بعد از کشف IKKB مشخص گردید که موجب مقاومت انسولینی در موش چاق می شود (گاو و همکاران^۴، ۲۰۰۶). سرین کیناز^۵ IKK سه ایزوفرم اصلی دارد که شامل (IKK1) IKK، (IKK2) IKK β و IKK γ می باشد که برای فعالیت NF-KB مورد نیاز می باشد. در چاقی IKK β به وسیله چندین پیام درون سلولی همچون ROS، استرس ER، DAG و سرامید فعال می شود. IKK β همچنین به وسیله تحریک خارج سلولی که شامل TNF-IL-1 و اسیدهای چرب و هایپوکسی می باشد، فعال می گردد (کامینز و همکاران^۶، ۲۰۰۶). IKKB به

¹- Chida D & et al

²- phenotypes of transgenic mice

³- nuclear factor kappa B

⁴- Gao Z & et al

⁵- serine kinase IKK

⁶- Cummins EP & et al

وسيله فسفریلاسیون مهارکننده کاپا B آلفا^۱ (I κ B) موجب فعال سازی NF-KB می شود (هاکر و کارین^۲، ۲۰۰۶).

NF-KB یک عامل نسخه بردار است که در همه جا حضور دارد و به وسیله دو زیر واحد خانواده رل^۳ شکل می گیرد، که شامل هفت عضو: p52، p105، p100، p50(NF-KB1)، p65(ReI A)، c-Rel، RelB، می باشد (بایورلی و هنکل^۴، ۱۹۹۴). این اعضاء شکلی از همودایمر یا هتروداایمر در تنظیم نسخه برداری ژن می باشند. در بیشتر حالات، NF-KB، یک هتروداایمر p65 و p59 است. p65 حاوی انتهای انتقال فعال بوده و فعالیت نسخه برداری NF-KB را میانجیگری می کند. p50 معمولاً فعالیت نسخه برداری p65 را مهار می کند و این مهار در موش NF-KBp50 ناک اوت شده ناپدید می شود. در مسیر کلاسیک، فعالیت NF-KB به وسیله فسفریلاسیون ناشی از KKB و تنزیل IKB میانجی شده توسط پروتئوزوم میانجیگری می شود. در پاسخ به پاسخ های استرس، NF-KB به حرکت در آمدن لپید را از طریق سرکوب نمودن فعالیت PPAR γ در هسته ها توسعه می بخشد (گااو و همکاران، ۲۰۰۶). آن همچنین موجب نسخه برداری سایتوکاین های التهابی می شود. در غیاب تنزیل IKB در مسیری جایگزین؛ NF-KB به وسیله هایپوکسی فعال می شود. این نوع از فعال سازی NF-KB در آدیپوسیت ها و ماکروفاژها برای التهاب بلند مدت در بافت چربی افراد چاق نقش دارد (بی و همکاران، ۲۰۰۷). فعالیت NF-KB شاید انرژی مصرفی را گسترش دهد. این فعالیت NF-KB به وسیله انرژی مصرفی در حالت عدم سلامتی و ضعف عمومی ناشی از تغذیه^۵ و بیماری های عفونی به اثبات رسیده است (استراسر^۶، ۲۰۰۷). به هر حال وقتی که نقش NF-KB در انرژی مصرفی در مدل های ترانسژنیک بررسی شد، فعالیت نسخه برداری NF-KB هم بوسیله بیان بیش از حد NF-RelA)KBp65 در بافت چربی بالا رفته بود یا بوسیله عدم فعالسازی NF-KBp50(NF-KB1) به وسیله ژن ناک اوت شده گلوبال^۷ بالا رفته بود و انرژی مصرفی در روز و شب افزایش یافته بود (تانگ

1- Inhibitor Kappa B alpha

2- Hacker H and Karin M

3- Rel

4- Baeuerle PA and Henkel T

5- cachexia

6- Strasser F

7- global gene

و همکاران^۱، ۲۰۱۰). در هر دو مدل سایتوکاین های التهابی (TNF- و IL-6) در خون بالا رفته بود و انرژی مصرفی در شب و روز افزایش یافته بود. مصرف اکسیژن و تولید CO₂ هر دو در موش ها افزایش یافته بود. تحرک تغییری نکرده بود، اما دریافت غذا در موش ها افزایش یافته بود. بیان سایتوکاین های التهابی (TNF- و IL-6) در بافت چربی و ماکروفاژها افزایش یافته بود. هر دو مسیر موش ترانسژنیک از چاقی و مقاومت انسولینی در یک رژیم غذایی پرچرب^۲ (HFD) محافظت شده بودند (تانگ و همکاران، ۲۰۱۰، گاو و همکاران^۳، ۲۰۰۹). داده ها پیشنهاد کردند که عامل نسخه بردار NF-κB، انرژی مصرفی را توسعه بخشیده و تجمع انرژی را مهار ساخته است. سایتوکاین های التهابی شاید فعالیت NF-κB را در انرژی مصرفی میانجی گری کنند. در موش، تجمع لیپید بوسیله بالا رفتن انرژی مصرفی پیشگیری می شود. مطالعات پیشنهاد می کنند که التهاب شاید از مقاومت انسولینی به وسیله دفع تجمع لیپید پیشگیری کند (بی و کیلر، ۲۰۱۰).

NF-κB شاید انرژی مصرفی را از طریق سایتوکاین های التهابی توسعه بخشد. در دو مدل ترانسژنیک، همراه با بالا رفتن پروتئین های TNF- و IL-6 سرم، التهاب سیستماتیک مشاهده شد (تانگ و همکاران، ۲۰۱۰، گاو و همکاران، ۲۰۰۹). بیان IL-1، mRNA و TNF- در بافت چربی و ماکروفاژها افزایش یافته بود. این سایتوکاین ها به طور مثبت با انرژی مصرفی در بدن مرتبط می باشند. در موش ترانسژنیک با کمبود این سایتوکاین ها یا گیرنده هایشان تجمع انرژی افزایش می یابد، که کاهش در انرژی مصرفی را پیشنهاد می کنند. این تعدیل انرژی مثبت در موش ترانسژنیک با کمبود TNF-، IL-1 یا IL-6 گزارش شده است (بی و کیلر، ۲۰۱۰). از سوی دیگر، وقتی که فعالیت این سایتوکاین ها در موش ترانسژنیک بالا می رود، تجمع انرژی کاهش یافته که به یک فنوتیپ لاغری منجر می گردد (بی و کیلر، ۲۰۱۰).

سایتوکاین ها، شاید در هیپوتالاموس سیستم عصبی مرکزی، برای تنظیم تعادل انرژی عمل کنند (بی و کیلر، ۲۰۱۰). علاوه بر مکانیسم مرکزی، فعال سازی میتوکندری به وسیله سایتوکاین ها در بافت محیطی شاید همچنین برای انرژی مصرفی نقش داشته باشد. TNF- و IL-1 عملکرد میتوکندری را از طریق

¹ - Tang T & et al

² - High fat diet

³ - Gao Z & et al

فعال سازی میانجی کننده فسفریلاسیون^۱ - PGC1 افزایش دهد. (پوایگسرور و همکاران^۲، ۲۰۰۱) این فعالیت سایتوکاین های التهابی شاید برای مصرف انرژی در ارگان ها/ بافت های غنی از میتوکندری همچون کبد، عضله اسکلتی و چربی قهوه ای سهم داشته باشد. التهاب شاید داروی هدفی در مدیریت متابولیسم انرژی باشد (یی و کیلر، ۲۰۱۰).

۲-۶ محدودیت کالریک^۳ (CR) و التهاب بلند مدت

مطالعات اظهار می دارند که محدودیت کالریک، سطوح گردش خون سایتوکاین های التهابی را کاهش می دهد و پیام رسانی التهابی را در یک نوع بافتی وسیع فعال می سازد (فونتانا^۴، ۲۰۰۹، مورگان و همکاران^۵، ۲۰۰۷، دیکسیت^۶، ۲۰۰۸). محدودیت کالریک، قادر است سطوح گلوبال پاسخ های التهابی را در بدن کاهش دهد. به طور شگفت انگیزی اثرات سودمند محدودیت کالریک شاید با کاهش در واکنش بافت چربی و چربی احشایی مرتبط باشد (دیکسیت، ۲۰۰۸، موزومدار و همکاران^۷، ۲۰۰۸). به اثبات رسیده است که بافت چربی، همراه با افزایش سن در تعدادی از عوامل بیماری زا شامل مقاومت انسولینی، آرترواسکلروزیس، و پرفشار خونی نقش دارد. به هر حال لازم به یادآوری است که بیشتر اطلاعات التهابی از چربی احشایی و چربی اکتویپیک (نابجا) مشتق می شوند (موزومدار و همکاران، ۲۰۰۸). برای مثال مشاهده شده است که چربی زیر جلدی اثرات سودمندی بر روی لیپید و هموستاز انرژی دارد و حتی با اثرات منفی بافت چربی احشایی مقابله می کند (تیرن و همکاران^۸، ۲۰۰۸). باید به این نکته با اهمیت توجه داشت که محدودیت کالریک اثرات سودمندی در انسان های غیر چاق به همانند چوندگان غیر چاق دارد (اسمیت و همکاران^۹، ۲۰۰۴، ردمن و همکاران^{۱۰}، ۲۰۰۸). که دلالت بر این دارد که کاهش آدیپوسیت شاید تنها میانجی کننده اثرات سودمند محدودیت کالریک نمی باشد. این حقیقت پیشنهاد می کند که کاهش در تجمع انرژی مهمترین کنترل التهاب می باشد که شاید برای هردو شرایط چاقی و غیر چاقی کار برد داشته باشد (یی و کیلر، ۲۰۱۰).

1- phosphorylation-mediated activation of PGC-1

2- Puigserver P & et al

3- Caloric restriction

4- Fontana L

5- Morgan TE & et al

6- Dixit VD

7- Muzumdar R & et al

8- Tran TT

9- Smith JV & et al

10- Redman LM & et al

۷-۲ چاقی ناشی از رژیم غذایی در مدل های حیوانی

مطالعات اپیدمیولوژیکی رابطه مثبتی را بین دریافت چربی رژیم غذایی و چاقی نشان داده اند. از آنجایی که رت ها و موش ها رابطه مشابهی را نشان داده اند، آنها مدل مناسبی برای مطالعه رژیم غذایی چاقی هستند. افزایش چاقی در سرتاسر دنیا در یک دوره زمانی کوتاه نمی تواند تنها بوسیله ژنتیک قابل توضیح و تفسیر باشد. اغلب ادعا می شود تفاوت های فردی در ژنتیک متأثر از عوامل محیطی همچون رژیم غذایی (ایشی هارا و یامادا^۱، ۲۰۰۸، جیمز^۲، ۲۰۰۸) و دریافت چربی رژیم غذایی مسئول افزایش دریافت چربی می باشد. مطالعات انسانی نشان داده اند که رژیم غذایی پرچرب (بیشتر از ۳۰٪ انرژی از چربی) می توانند به سادگی موجب چاقی گردند (جیکوایر^۳، ۲۰۰۲، هیل و همکاران^۴، ۲۰۰۲، اسکراون و وسترتپ^۵، ۲۰۰۰). مطالعات اپیدمیولوژیکی هدایت شده در کشورهایی همچون چین، کانادا و ایالات متحده نشان داده اند که وقتی مقدار متوسط چربی در رژیم غذایی افزایش می یابد شیوع چاقی نیز افزایش می یابد. این امر منجر به تلاش جهانی برای کاهش مقدار چربی در رژیم غذایی انسان شده است (حریری و تی بالت^۶، ۲۰۱۰). رژیم غذایی غنی از چربی نه تنها موجب چاقی در انسان ها می شود، بلکه موجب چاقی در حیوانات نیز می گردد. در هر دو رت ها و موش ها رابطه مثبتی بین سطح چربی رژیم غذایی که درصد بالایی از چربی استفاده کرده اند نسبت به آنهایی که رژیم حاوی حداقل چربی استفاده کرده اند سریعتر وزن گرفته اند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

اینگل^۷ در سال ۱۹۴۹ برای اولین مرتبه چاقی به وسیله غذای در دسترس با رژیم غذایی نیمه مایع ایجاد کرد. سپس در سال ۱۹۵۳ فنتون و داوولین^۸، رژیم غذایی پرچربی را با ۵۰٪ کل انرژی در موش ها برای ایجاد چاقی استفاده کردند. آنها آن را غذای چاقی نامیدند. اما این مدل بعدها چاقی ناشی از رژیم غذایی نامیده شد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

¹- Ichihara S & Yamada Y

²- James WPT

³- Jequier E

⁴- Hill JO & et al

⁵- Schrauwen P & Westertep KR

⁶- Hariri N and Thibault L

⁷- Ingle D

⁸- Fenton & Dowling

از آنجایی که طبق گزارش‌ها مهمترین سوء گیری در مطالعات اپیدمیولوژیکی بر روی رژیم غذایی و چاقی در آزمودنی‌های انسانی می‌باشد، مدل‌های حیوانی به طور وسیعی برای آزمایشات چاقی ناشی از رژیم غذایی استفاده می‌شود. معمولاً رژیم‌های غذایی پر چرب در دامنه ۳۰٪ تا ۷۸٪ کل انرژی دریافتی (باتنر و همکاران^۱، ۲۰۰۷) به وسیله اضافه کردن چربی ویژه به رژیم غذایی حیوانات با استفاده از مجموعه غذاهای سوپرمارکتی غنی از شکر و چربی (رژیم غذایی کافه تریا) به منظور مطالعه چاقی در رت‌ها (گیبادی و همکاران^۲، ۲۰۰۲، لوین و داوون-می نل^۳، ۲۰۰۲، یاکوب و همکاران^۴، ۱۹۹۵) و موش‌ها (بورگویس و همکاران^۵، ۱۹۸۳، بل و همکاران^۶، ۱۹۹۷) مورد استفاده قرار می‌گیرند. استفاده از رژیم غذایی پرچرب کم کربوهیدرات در ایجاد چاقی موثر نمی‌باشد (گیبادی و همکاران، ۲۰۰۲، الیس و همکاران^۷، ۲۰۰۲).

با وجود مشکلات چاقی، مشخص شده است که کانادایی‌ها و آمریکایی‌ها، چربی کمتری نسبت به قبل مصرف می‌کنند و این نشان دهنده این است که میزان بالای چربی در رژیم غذایی نمی‌تواند تنها دلیل افزایش چاقی باشد. پیشنهاد شده است که نوع چربی نیز احتمالاً در این زمینه، نقش بازی می‌کند، اگرچه چنین چیزی در نتایج مطالعات صورت گرفته بر روی آزمودنی‌های انسانی و حیوانی مورد بحث قرار نگرفته است (موسوی و همکاران^۸، ۲۰۰۸). بعضی مطالعات گزارش کرده‌اند که تنها همه چربی‌ها عامل چاقی ژنتیکی نیستند و پروفایل اسید چرب رژیم غذایی نسبت به مقدار انرژی ناشی از چربی مهمترین متغیر در توسعه چاقی ناشی از رژیم غذایی می‌باشد (وانگ و همکاران^۹، ۲۰۰۲، بل و همکاران ۱۹۹۷، بورگویس و همکاران، ۱۹۸۳). اما تناقضاتی بر روی این موضوع وجود دارد. گزارش‌ها، تفاوت‌های غیرمعناداری در وزن نهایی بدن و یا اکتساب وزن بدن حیواناتی که اسیدهای چرب متنوعی را استفاده کرده‌اند را نشان داده‌اند (الیس و همکاران، ۲۰۰۲، اوکر و همکاران^{۱۰}، ۲۰۰۶).

1- Buettner R & et al

2- Ghibaudi L & et al

3- Levin BE & Dunn-Meynell AA

4- Yaqoob P & et al

5- Bourgeois F & et al

6- Bell RR & et al

7- Ellis J & et al

8- Moussavi N & et al

9- Wang H & et al

10- Okere IC & et al

عوامل دیگری که شاید در چاقی ایجاد شده بوسیله یک رژیم غذایی غنی از چربی سهم دارند شامل شکست در سازگاری اکسیداسیون چربی برای چربی مازاد در رژیم غذایی (اسکراون و وسترتراپ^۱، ۲۰۰۰)، افزایش در فعالیت لیپوپروتئین لیپاز بافت چربی، افزایش در اندازه و حجم غذا و کاهش تعداد دفعات صرف غذا (وسترتراپ و پلاگنتا، ۱۹۹۷)، مصرف بیش از اندازه انرژی که وابسته به چگالی بالای انرژی رژیم غذایی است، ویژگی های حس های دهانی^۲ چربی ها و ویژگی های احساس سیری ناکافی رژیم های غذایی پرچرب، می باشد (بلوندل و مک دیارمید^۳، ۱۹۹۷، گولی و بوبیونی^۴، ۱۹۹۷). در مقاله مروری چاقی ناشی از رژیم غذایی؛ سازوکارهای بالقوه ای از وزن بدن و تنظیم دریافت غذا توصیف شده است که؛ سیستم عصبی مرکزی -هیپوتالاموس- نروپپتیدهایی همچون گرلین و نروپتید^۵ و هورمون هایی همچون انسولین و لپتین را در بر می گیرد (اسکلتن و همکاران^۶، ۲۰۰۶، کیس و همکاران^۷، ۲۰۰۸).

بافت چربی یک اندام اندوکراین می باشد که سایتوکاین هایی همچون IL-6 و TNF- را ترشح می کند. بنابراین چاقی احتمالاً می تواند به عنوان یک بیماری التهابی بلند مدت مورد توجه قرار گیرد (اسکلتن و همکاران، ۲۰۰۶، کیس و همکاران، ۲۰۰۸، کرشو و فلیر^۷، ۲۰۰۴). چاقی وقتی اتفاق می افتد که انرژی دریافتی بر انرژی مصرفی در شخص یا حیوان غلبه کند و بنابراین ذخایر انرژی در بدن که چربی ها هستند، بویژه در بافت چربی افزایش پیدا می کند. چاقی شامل هر دو، افزایش در تعداد سلول های چربی (هایپرپلازی^۸) و هم اندازه سلول ها (هایپرتروفی^۹) می باشد (دفرانتی و مظفریان^{۱۰}، ۲۰۰۸). قبلاً فرض می شد که تعداد آدیپوسیت ها در دوران کودکی اولیه تعیین می شود و چاقی که در طول بزرگسالی توسعه پیدا می کند، نتیجه ای از افزایش اندازه آدیپوسیت می باشد. به هر حال اکنون می دانیم که هایپرپلازی تنها به دوران کودکی محدود نمی شود. در هر مرحله ای از زندگی وقتی که آدیپوسیت ها به منظور هایپرتروفی بزرگ می شود آنها عواملی همچون TNF- و عامل رشد شبه انسولینی را

1- Schrauwen P & Westerterp KR

2- orosensory

3- Blundell JE & Macdiarmid JI

4- Golay A & Bobbioni E

5- Skelton JA & et al

6- Kiess W & et al

7- Kershaw EE & Flier JS

8- hyperplasia

9- hypertrophy

10- de Ferranti S & Mozaffarian D

ترشح می کنند که هایپرلیپیدمی آزمودنی های انسانی مشخص نمود که نه تنها اندازه سلول های چربی کاهش می یابد بلکه همچنین تعداد آنها نیز کاهش می یابد. کاهش وزن، بوسیله مرگ برنامه ریزی شده آدیپوسیت ها دنبال می شود (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

۲-۸ ارزیابی چاقی ناشی از رژیم غذایی

در مدل های حیوانی، مانند انسان ها، چاقی بر اساس مقیاس (۱) وزن به دست آمده یا شاخص چاقی لی^۱ و (۲) افزایش میزان چربی بدن ارزیابی می شود. به هرحال سرآغاز استاندارد چاقی شبیه BMI در انسان ها رشد پیدا نکرده است. در بیشتر مطالعات میزان (درجه) چاقی به وسیله مقایسه وزن بدن (یا چربی) گروه تجربی تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب یا چگالی انرژی بالا؛ با گروه کنترل ارزیابی شده اند، که با یک رژیم غذایی کم چرب و یا استاندارد رشد طبیعی داشته اند (گیبادی و همکاران، ۲۰۰۲، رات ول و استوک^۲، ۱۹۸۴، هارولد و همکاران^۳، ۲۰۰۰، حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

محققانی که تلاش نموده اند در رت ها ایجاد چاقی نمایند، مقادیر ۱۰ تا ۲۵٪ وزن بیشتر نسبت به رت های گروه کنترل هم سن که رژیم غذایی استاندارد (الگوی طبیعی اکتساب وزن بدن) مصرف کرده اند را تحت عنوان چاقی متوسط (هارولد و همکاران^۴، ۲۰۰۰، وودز و همکاران^۵، ۲۰۰۳) و بیشتر از ۴۰٪ را چاقی شدید در نظر گرفته اند (لوین و داون-می نل، ۲۰۰۲).

شاخص لی برای ارزیابی چاقی در رت ها مشابه با BMI در انسان ها می باشد. آن به وسیله لی^۶ در سال ۱۹۲۹ به عنوان وزن بدن (گرم) تقسیم بر ریشه سوم طول بینی تا مقعد (سانتیمتر) ضربدر ۱۰۰۰ تعریف شد. لی بررسی نمود که مقادیر بیشتر از ۳۱۰ نشان دهنده چاقی می باشد. از این پس محققان شاخص لی را برای ارزیابی سطح چاقی در رت ها استفاده نمودند. همبستگی معتبری در بعضی از مطالعات بین شاخص لی و محتوی چربی بدن یافت شد. رابطه بین BMI و اندازه گیری مستقیم بافت چربی تحت تاثیر عواملی همچون جنس و سن قرار دارد. همچنین در رت ها از روش جذب اشعه X^۷ برای ارزیابی ترکیب بدن استفاده می شود. در رت هایی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه شده بودند، افزایش خطی در چربی بدن

1- Lee abesity index

2- Rothwell NJ & Stock MJ

3- Harrold JA & et al

4- Harrold JA & et al

5- Woods SC & et al

6- Lee MO

7- Dual x-ray absorptiometry

همراه با افزایش وزن بدن نشان داده شده است. به هر حال نتایج مطالعه وودز و همکاران (۲۰۰۳)، نشان داد که اندازه گیری چربی بدن مقیاس حساستری برای ارزیابی چاقی در حیوانات می باشد، از آن جایی که رت های تغذیه شده با غذای پر چرب (۴۰٪ انرژی) برای ۱۰ هفته ۱۰٪ افزایش در وزن بدن را نشان دادند اما ۳۵ تا ۴۰٪ افزایش در چربی کل بدن در مقایسه با حیواناتی که با رژیم کم چرب تغذیه شده بودند، مشاهده گردید.

در مدل های چاقی ناشی از رژیم غذایی حیوانات به عنوان مستعد و مقاوم به چاقی براساس وزن بدنشان، اکتساب وزن، چربی بدن، یا غلظت نورآدرنالین در ادرار تقسیم بندی می شوند. تولیانو و همکاران^۱ (۲۰۰۴)، رت های اسپارگک داوولی تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب را بر اساس وزن نهایی بدنشان دسته بندی نمود، رت هایی که در بالاترین دسته طرح قرار داشتند، تحت عنوان مستعد چاقی و آنهایی که در پائین ترین دسته قرار داشتند، در دسته مقاوم به چاقی قرار گرفتند. در بعضی مطالعات وزن بدن بالاتر (مستعد) و پائین تر (مقاوم) یا چربی بدن حیوانات تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب برای این طبقه بندی استفاده شده اند. قبل از توسعه چاقی حیوانات مستعد یا مقاوم تغذیه شده با رژیم استاندارد براساس سطح بالا و پائین نورآدرنالین ادرار، به ترتیب تقسیم بندی می شوند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

۲-۹ رژیم غذایی پرچرب

در انسان ها بین مقدار انرژی رژیم غذایی از چربی و سهم افرادی که دارای اضافه وزن هستند (در مطالعات اپیدمیولوژیکی) و در مطالعات کلینیکی بین سطح چربی رژیم غذایی و اکتساب وزن بدن و همینطور بین کاهش در چربی رژیم غذایی و وزن از دست رفته رابطه مثبت معناداری یافت شده است. این ارتباطات در مطالعات حیوانی نیز نشان داده شده اند. این ارتباط در انسان ها یا مدل های حیوانی با چربی بیشتر رژیم غذایی که منجر به چاقی بیشتر می شوند، نشان داده اند که محتوی چربی رژیم غذایی مهمترین عامل در تعادل انرژی است. در کل رژیم غذایی حاوی بیشتر از ۳۰٪ کل انرژی چربی منجر به توسعه چاقی می شود. محققان چاقی را به وسیله رژیم های غذایی با درصدها و منابع مختلف چربی در رت ها، موش ها، و همسترها، ایجاد کرده اند، از این گذشته ویژگی های رژیم غذایی استفاده شده در داخل و بین آزمایشگاه ها در ترکیبات درشت مغذی ها، چگالی انرژی و ویژگی های حس دهانی،

¹ - Tulipano & et al

متفاوت بوده است. در بسیاری از مطالعات حیوانی، ترکیب کنترل رژیم غذایی نشان داده نشده یا یک رژیم غذایی استاندارد غیرخالص استفاده شده است. این می تواند اثرات گیج کننده ای برای مقایسه رژیم های غذایی پرچرب ایجاد کند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

مشاهدات اصلی چاقی ناشی از رژیم غذایی نشان می دهد که چاقی ایجاد شده به وسیله رژیم غذایی به وسیله رژیم غذایی حاوی چربی (هارولد و همکاران^۱، ۲۰۰۰) از ۵٪ تا ۸۵٪ کل انرژی می باشد. چندین محقق مقدار چربی مورد نیاز برای ایجاد چاقی در حیوانات را مورد بازبینی قرار داده اند. مرور اخیر توسط باتنر و همکاران^۲ (۲۰۰۷)، که مطالعات هدایت شده بین ۱۹۹۷ و ۲۰۰۷ را مرور کرده است، نتیجه گرفته که بهترین روش برای ایجاد چاقی در حیوانات استفاده از رژیم های غذایی با چربی بالای نیمه-تصفیه شده، حاوی چربی حیوانی با ۴۰٪ انرژی با مقدار پائینی از اسیدهای چرب n-3 و مقدار پائینی از روغن های گیاهی غنی از اسیدهای چرب n-6 و n-9 می باشد. به طور جالبی برخی مطالعات اخیر دلالت بر این دارند که پیشرفت چاقی در انسان ها و رت ها و قتیکه افزایش چربی رژیم غذایی با افزایش در پروتئین ترکیب می شود (نسبت کربوهیدرات:چربی پائین و پروتئین:کربوهیدرات بالا) پیشگیری می شود (پیکون و همکاران^۳، ۲۰۰۶، سینیتسکایا^۴، ۲۰۰۷). این با سیری بیشتر با رژیم غذایی با پروتئین بالا، سطح انسولین پائین تر با رژیم غذایی با کربوهیدرات پائین و انرژی مورد نیاز برای پوشش دادن امینو اسیدها در ترکیبات گلوکز برای گلوکونئوزنز مرتبط می باشد (پیکون و همکاران، ۲۰۰۶). همچنین مشخص گردیده است که رژیم های غذایی پر پروتئین؛ کوله سیستم کینین را افزایش داده و سطح پلاسمایی هورمون اشتها آور گرلین را کاهش می دهد (پوتیر و همکاران^۵، ۲۰۰۹). تخلیه معده کاهش می یابد و حساسیت لپتین سیستم عصبی مرکزی افزایش می یابد. از این بیشتر رژیم غذایی پر پروتئین به کاهش در فعالیت آنزیم سنتتاز اسید چرب در کبد منجر شده که لپوزنز هپاتیک را کاهش می دهد (پیکون و همکاران، ۲۰۰۶). افزایش در آمینو اسیدهای گردش خون یک پیام سیری را ایجاد کرده و دریافت غذا را از طریق سرکوب بیان ژن پروتئین وابسته به آگوتی (AGRP) سرکوب می کند. به هر

1- Harrold JA & et al

2- Buttner & et al

3- Pichon L & et al

4- Sinitskaya N & et al

5- Potier M & et al

حال هوانگ و همکاران^۱، ۲۰۰۸، نشان دادند که افزایش نسبت پروتئین: کربوهیدرات رژیم غذایی وقتیکه چاقی در موش تغذیه شده با رژیم غذایی با چربی بالا ۴۰٪ انرژی ایجاد شده است نمی تواند میزان چاقی را کاهش دهد. بنابراین آنها پیشنهاد می کنند که این رژیم های غذایی احتمالاً در پیشگیری از چاقی مؤثر هستند نه در برگرداندن چاقی. در رژیم غذایی انسان ها، افزایش در چربی رژیم غذایی معمولاً با کاهش در کربوهیدرات همراه است، در حالیکه میزان پروتئین معمولاً ثابت نگه داشته می شود (برای مثال ۳۵-۴۵٪ کربوهیدرات، ۴۵-۵۵٪ چربی، ۲۰-۱۵٪ پروتئین). اینکه چرا یک رابطه مثبت احتمالی بین سطح چربی رژیم غذایی و میزان چاقی وجود دارد معمولاً در مطالعات اپیدمیولوژی بدون کنترل سطح پروتئین رژیم غذایی مشخص شده است (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

۲-۱۰ پروفایل اسیدهای چرب رژیم غذایی

ترکیب اسیدهای چرب رژیم غذایی شاید نقش مهمی را در تنظیم وزن بدن و یاخته های سلولی بافت چربی (حجم و تعداد سلولهای چربی) بازی می کند (موسوی و همکاران، ۲۰۰۸، استورلین و همکاران^۲، ۲۰۰۱، کلارک^۳، ۲۰۰۰، آیلهود^۴، ۲۰۰۶). مطالعات در آزمودنی های انسانی نشان داده اند که SFA بیشتر نسبت به PUFA عامل چاقی هستند. این ایده به وسیله مطالعات حیوانی با نشان دادن تجمع بیشتر چربی بدن (یاکوب و همکاران، ۱۹۹۵، بل و همکاران، ۱۹۹۷، تاکه اوچی و همکاران^۵، ۱۹۹۵) یا وزن بدن بالاتر (تاکه اوچی و همکاران^۶، ۱۹۹۵، بورگوئیس و همکاران^۷، ۱۹۸۳، بل و همکاران، ۱۹۹۷، وانگ و همکاران^۸، ۲۰۰۲) با تغذیه شدن با رژیم غذایی متوسط یا غنی از SFA نشان داده شده است. مطالعه هدایت شده به وسیله الیس و همکاران (۲۰۰۲)، در رت های اسپاراگک داوولی سه هفته ای که رژیم های غذایی غنی از چربی با روغن ذرت با SFA پایین یا روغن نارگیل استفاده کرده بودند، در رت های تغذیه شده با روغن ذرت، اندازه سلول چربی بزرگتری مشاهده گردید. از آنجایی که هایپرتروفی آدیپوسیت، پیش نیازی برای هایپرپلازی است، محققان نتیجه گرفتند که شکل شدیدتر چاقی از تغذیه

¹- Huang & et al

²- Storlien LH & et al

³- Clarke SD

⁴- Ailhaud G & et al

⁵- Takeuchi H & et al

⁶- Takeuchi H & et al

⁷- Bourgeois F & et al

⁸- Wang H & et al

شدن با یک رژیم، با میزان بالایی از SFA اتفاق می افتد. اثر ژنتیکی چاقی SFA می تواند به وسیله این حقیقت تفسیر گردد که SFA به طور ضعیفی برای انرژی استفاده می شود و بنابراین به صورت اسید دار شده در داخل TGA باقی می ماند و در بافت چربی ذخیره می شود، در حالی که MUFA و PUFA به صورت آماده برای انرژی استفاده می شوند و کمتر ذخیره می شوند (استورلین و همکاران، ۲۰۰۱). از سوی دیگر، کارایی محتوی انرژی رژیم غذایی وقتی بیشتر است که چربی ها به میزان بالایی، از نوع SFA هستند. علاوه بر این، با افزایش طول زنجیره کربن، میزان اکسیداسیون SFA کاهش می یابد (دلانی و همکاران^۱، ۲۰۰۰). از این گذشته بدون شباهت با MUFA و PUFA، SFA حرارت زایی ناشی از رژیم غذایی و RMR را کاهش می دهد. موسوی و همکاران (۲۰۰۸) پیشنهاد می کنند که PUFA بیان ژن های نسخه بردار لیپوژنیک را سرکوب می کند، در حالی که MUFA و SFA چنین نمی کنند.

مکانیسم احتمالی دیگر این است که اسیدهای چرب اشباع اثر سرکوب کننده گیشان را بر روی دریافت رژیم غذایی اعمال می کنند و بنابراین چربی ها و روغن های حاوی درصد بالایی از اسیدلینولئیک بیشتر نسبت به چربی ها و روغن های اسید استئاریک یا اولئیک سیری ایجاد می کنند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). PUFA از طریق افزایش در آزادسازی کوله سیستوکنین، اشتها را به طور قویتری نسبت به MUFA یا SFA سرکوب می کند که دیگر پیام رسان های سیری را افزایش می دهند (کاساس-آگوستنچ و همکاران^۲، ۲۰۰۹).

مطالعه بر روی رت های ویستار نر بالغ نشان داد که تغذیه با رژیم غذایی پر چرب (۶۰٪ انرژی) به مدت هشت هفته منجر به توده چربی درون قفسه سینه ای^۳ بیشتر، در حیواناتی که با غذای غنی از SFA (کره نارگیل) تغذیه شده بودند و توده چربی اپیدیمال و درون شکمی^۴ در آنها پی که با PUFA (روغن دانه آفتابگردان^۵) تغذیه شده بودند، گردید (اوکر و همکاران، ۲۰۰۶). اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (C6:0،C4:0) به طور مستقیم از طریق سیستم پورتال به کبد انتقال پیدا می کنند و به کارنتین برای ورود به میتوکندری وابسته نیستند و بنابراین بیشتر اکسیده شده و کمتر در بافت چربی نسبت به

1- DeLany JP & et al

2- Casas-Agustench P & et al

3- intrathoracic

4- intra-abdominal

5- Safflower-seedoil

اسیدهای چرب با زنجیره بلند (C14:0, C24:0) ذخیره می شوند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). اسیدهای چرب زنجیره کوتاه و زنجیره متوسط حرارت زایی ناشی از غذا و انرژی مصرفی را نیز افزایش می دهند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). اثر پایین تر چاقی TGA با زنجیره متوسط که ترکیبی از اسیدهای چرب زنجیره متوسط می باشد، در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است. تغذیه رت های ویستار ماده بالغ، با اسیدهای چرب زنجیره متوسط، برای ۲۳ روز با رژیم های غذایی هم انرژی حاوی روغن زیتون (با ۱۲٪ کل انرژی چربی)، منجر به وزن نهایی پائین تر و توده چربی کمتر شد. به طور مشابهی وزن بدن پایین تر و کسب چربی کمتر در رت های اسپاراگک داوولی نر که با رژیم های غذایی پر چرب غنی از TGA با زنجیره متوسط تغذیه شده بودند (۵۰٪ انرژی) به مدت هشت هفته نسبت به رت هایی که با رژیم غذایی پر چرب با اسیدهای چرب با زنجیره بلند تغذیه شده بودند، مشاهده گردید (تاکااچی و همکاران، ۲۰۰۶). مطالعات دیگر در حیوانات و در آزمودنی های انسانی، یافته های مشابهی را گزارش کرده اند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

مطالعات نام برده شده از گونه ها، نژاد، سن و یا جنس های متنوع حیوانات استفاده کرده اند که شاید تفسیر بعضی از موارد را با مشکل روبرو سازد. از چربی های متفاوت یا اسیدهای چرب با درصدهای متنوع حیوانی یا گیاهی در دامنه وسیع و زمان های متفاوت استفاده شده است که احتمالاً بر نتایج تاثیر گذار می باشد. برای مثال: در رژیم های حاوی ۴۰٪ یا ۵۸٪ انرژی از چربی گوشت گاو (۴۸٪ SFA و ۵۲٪ PUFA) درصدهای SFA و PUFA می تواند ۱۹ و ۲۱٪ (در رژیم غذایی ۴۰٪) و ۲۸ و ۳۰٪ (در رژیم غذایی ۵۸٪) باشد. این درصدها احتمالاً به اندازه کافی برای روشن کردن اثر چاقی از SFA بالا بوده و برای یک دوره ۷-۸ هفته ای استفاده می شوند. منبع چربی (منشأ گیاهی در مقابل حیوانی) نیز احتمالاً بر نتایج تاثیر گذار باشد. برای مثال احتمالاً SFA با منشأ گیاهی به اندازه SFA با منشأ حیوانی در توسعه چاقی موثر نیست. در واقع SFA با منشأ گیاهی اساساً حاوی اسیدهای چرب با زنجیره متوسط بوده (اسید اوریک در روغن نارگیل و روغن مغز بادام) در حالیکه اسیدهای چرب با زنجیره بلند، در چربی با منشأ حیوانی نسبتاً فراوان ترند. روی هم رفته، یافته ها دلالت بر این دارند که رت ها و موش ها مدل مناسبی برای مطالعه اثرات اسیدهای چرب متنوع در توسعه چاقی می باشند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

افراد با غذای در دسترس؛ از لحاظ وزن غذایی، رژیم های با چگالی انرژی متفاوتی اما با مقدار مشابه (در یک وعده یا در چند روز) می خورند. از سوی دیگر بعد از دو هفته آزمون، آزمودنی ها فراگرفتند که چگالی انرژی بالاتر رژیم غذایی را جبران کنند و غذای کمتری می خوردند (استابز و وایبرو¹، ۲۰۰۴). رت ها و موش هایی که به عنوان پرخور علامت گذاری شده اند وقتی که با یک رژیم غذایی غنی از چربی تغذیه می شوند براساس بلعیدن انرژی بیشتر، احتمالاً رت ها تلاش می کنند دریافتشان را مطابق با چگالی انرژی غذایی غنی از چربی سازگار کنند. در حالیکه بعضی از رژیم های غذایی پرچرب چگالی کمتری در دیگر درشت مغذی ها و ریزمغذی ها دارند، رت ها نمی توانند به طور کامل با انرژی بالاتر رژیم غذایی سازگار شوند. در حالیکه مقدار حداقلی از رژیم پرچرب با تحمیل انرژی بیشتر با نیازهایشان مطابقت می کند. بنابراین رژیم پرچرب مورد استفاده برای چاقی در مدل های حیوانی باید نیازهای ریزتغذیه ای و درشت مغذی های حیوان را برطرف نماید، تا پرخوری بهتر بتواند عمل کند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

مکانیسم های مختلفی برای کاهش پیام سیری با تغذیه شدن با چربی بالا و افزایش تدریجی و سرکوبی انرژی دریافتی با رژیم غذایی پرچرب پیشنهاد شده است. اینها شامل:

۱) بالا رفتن تدریجی مهار تخلیه معده و ترشح هورمون های سیری همچون کوله سیتو کینین، پپتید YY و پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) که به طور طبیعی با وجود چربی در روده کوچک تحریک می شوند و بنابراین تاخیر سیری را کاهش می دهند.

۲) مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب، (رژیم غذایی پرچرب میزان اکسیداسیون های اسیدهای چرب را پائین می آورد، از این رو آنها شاید دریافت را افزایش دهند).

۳) حساسیت به دریافت غذا (تأثیر بر آپو A-IV که پپتیدی است که اندازه غذا را کاهش می دهد) می باشد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

رژیم غذایی با چگالی انرژی پایین حجم بزرگتری داشته و موجب انبساط بیشتر معده نسبت به رژیم غذایی با چگالی انرژی بالاتر می شود. مطالعه دیگری بر روی موش های C57BL/6J وینلینگ نتایج مشابهی را نشان داد. محققان پیشنهاد می کنند که شروع اولیه تغذیه با چربی بالا حیوانات به اثر پایین آورنده غذا ناشی از لپتین حساس هستند اما با وجود کاهش در دریافت غذا، حیوانات چربی را به عنوان

¹- Stubbs RJ & Whybrow S

افزایش در کارایی غذایی به حساب می آورند که منجر به افزایش سطح لپتین پلازما می گردد، که با حساسیت به عمل آن دنبال می شود. این کاربرد که مقاومت لپتینی بعد از تغذیه بلند مدت با رژیم غذایی پرچرب اتفاق می افتد، اثری از حالت چاقی نسبت به علت چاقی پیشرفته است (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

گرلین قبل از غذای در دسترس افزایش و بعد از آن کاهش می یابد و دریافت غذا را افزایش می دهد. در انسان ها سطح گرلین در صبح (ساعت ۸) در ظهر (ساعت ۱۲-۱۳) و در عصر (۱۷ تا ۱۹) به اوج می رسد و بعد از هر نقطه اوج سقوط می کند. افراد چاق سطح گرلین روزه داری پائین تری نسبت به افراد لاغر دارند و سرکوب گرلین مترشح بعد از وعده غذایی کاهش می یابد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). یک غذای غنی از چربی اثر سرکوبی کمتری بر روی غلظت گرلین پلازما نسبت به غذای غنی از کربوهیدرات با عنایت به مراحل چاقی دارد. تاکنون هیچ اثری از پروفایل اسیدهای چرب رژیم غذایی بر روی سطح گرلین کل گزارش نشده است. در رت ها اوج سطح گرلین پلاسمایی ۵ ساعت پس از شروع روشنایی (مرحله استراحت) می باشد که نسبتاً برای ۹ ساعت بالا باقی می ماند. فقط افزایش ثانویه ای قبل از شروع مرحله تاریکی وجود دارد که بوسیله سقوط سریع دنبال می شود و سپس به تدریج در طول مرحله تاریکی باقیمانده بالا می رود. مشخص شده است که بیان ژن گرلین و غلظت گرلین پلاسمایی، در موش های چاق ناشی از رژیم غذایی نسبت به هم قطاران لاغران پائین تر می باشد. مطالعه هدایت شده بوسیله لیو و همکاران^۱ (۲۰۰۴)، در دو گونه رت با استعداد متفاوت به رشد چاقی (اوبورن میندل مستعد و S58/P1 مقاوم) که با رژیم غذایی با چربی بالا (۵۶٪ انرژی) به مدت ۲ هفته تغذیه شده بودند، بیان ژن گرلین در معده رت های مستعد روزه دار افزایش یافته بود، اما غلظت گرلین پلازما بدون تغییر باقی مانده بود. این دلالت بر این دارد که گرلین شاید در مستعد بودن برای چاقی ناشی از رژیم غذایی نقش داشته باشد. در رت های ایوانز-لونگک بالغ^۲، ۲ هفته تغذیه با رژیم غذایی پرچرب (۷۰٪ انرژی) با سطح پائین تر گرلین نسبت به تغذیه با رژیم کربوهیدرات مرتبط بود. در تلاشی برای تشخیص بین اثرات رژیم غذایی پرچرب و چاقی ناشی از رژیم غذایی بر روی غلظت گرلین، گرلی و همکاران^۳ (۲۰۰۷) رت های اسپاراگک داوولی نر بالغ را با رژیم غذایی پرچرب (۴۵٪ انرژی) یا کم

¹- Liu & et al

²- Long-Evans

³- Greeley GH & et al

چرب (۱۲٪ انرژی) به مدت ۳ هفته تغذیه کردند. هر دو گروه با تری یدوتیرونین (T3) برای پیشگیری از تجمع چربی آزمایش شدند. سطح گرلین در حیوانات تغذیه شده با رژیم پر چرب کاهش یافت که درمان با T3 با وجود این واقعیت که گروه ها، وزن قابل مقایسه ای داشتند، موفق عمل نکرد، از این بیشتر، تزریق چربی درون دودنوم و ژوژونوم، گرلین پلاسما را نسبت به گلوکز و اسیدهای آمینه (در رت های نراسپاراگک داوولی) کمتر سرکوب نمود.

مکانیسم های پیشنهاد شده برای عمل گرلین این است که ترشح نروپپتید Y در هیپوتالاموس را تحریک می کند و دریافت غذا را افزایش می دهد، اکسیداسیون چربی و مصرف چربی ها را کاهش می دهد و در شروع وعده غذایی نقش بازی می کند. مشخص شده است که رژیم های غذایی پرچرب، ترشح گرلین را فروتنظیمی^۱ می کنند، و رابطه بین لپتین و گرلین معکوس گزارش شده است. از سوی دیگر بیان هیپوتالاموسی گیرنده گرلین بالا رفته و سطح گرلین در رت های نر و استار بالغ تغذیه شده با رژیم پرچرب بیشتر شده است. بنابراین تنظیم غلظت گرلین از طریق دریافت چربی بدون نتیجه گیری باقی مانده است. از آنجایی که بعد از وعده غذایی، سرکوب سطح گرلین با سیری پس از صرف غذا مرتبط می باشد، سرکوب پایین تر ترشح گرلین به دنبال رژیم غذایی پرچرب شاید تفسیری برای پرخوری ناشی از رژیم غذایی پرچرب باشد. آسیب سرکوب گرلین بعد از وعده غذایی به مصرف بیش از اندازه انرژی و ایجاد چاقی منجر می شود. از این گذشته خود آسیب سرکوب ترشح گرلین بعد از وعده غذایی، رشد و توسعه چاقی را شدیدتر می کند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

چاقی با بالا رفتن سطح پایه انسولین پلاسما و مقاومت به اثرات متابولیکی انسولین مرتبط است. مستقل از چاقی، تغذیه با چربی بالا خود در آسیب تحمل گلوکز و حساسیت گلوکز به اثر پائین آورنده گلوکز خون توسط انسولین سهم دارد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

پروفایل اسید چرب رژیم غذایی نقش حیاتی در مقاومت انسولینی وابسته به رژیم غذایی پرچرب بازی می کند. در مطالعه انسانی، دریافت SFA و MUFA به طور مثبتی با سطوح گلوکز و انسولین پلاسمایی مرتبط بود. جایگزینی SFA با MUFA هیچ اثر سودمندی بر روی سطح گلوکز و انسولین خون به مدت ۴ هفته تغذیه با چربی بالا در مردان چاق و دارای اضافه وزن نداشت. از سوی دیگر بعضی

¹ - down-regulate

مطالعات اثرات سودمندی از دریافت MUFA بر روی هموستاز گلوکز و حساسیت انسولینی نشان داده اند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

مطالعات حیوانی همچنین نشان داده اند که هایپرانسولینمیا و مقاومت انسولینی با غذای پرچرب ایجاد می شود. در موش های ماده C57BL/6J تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب (۱۰-۲۰-۳۰-۴۰-۵۰-۶۰٪ انرژی) به مدت ۱۵ هفته رابطه خطی بین درصد چربی رژیم غذایی و تحمل گلوکز مشاهده شد. این اثر وابسته به دوز، در رت های اسپاراگک داوولی نر وینلینگ که با رژیم غذایی با درصدهای مختلفی از انرژی به صورت چربی (۱۰ و ۳۲ و ۴۵٪) تغذیه شده بودند نیز دیده می شد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

مکانیسم های هایپرانسولینمیا و مقاومت انسولینی با رژیم غذایی پرچرب و چاقی در بازنگری لیکتستین و اسکواب^۱ (۲۰۰۰) و ریکاردی و همکاران^۲ (۲۰۰۴) مورد بحث قرار گرفته است. این نویسندگان پیشنهاد می کنند که کاهش در گیرنده های انسولین، در تحمل گلوکز و متابولیسم، درگیر هستند، به علاوه کاهش در فعالیت گلیکوژن سنتتاز عضله و کبد و ذخیره گلوکز نیز درگیر می باشند. بنابراین این موارد غیر طبیعی وقتی دریافت چربی به بیش از ۴۰٪ کل انرژی می رسد، افزایش می یابد. مقدار بیش از حد استرس شبکه اندوپلاسمیک بافت چربی (هایپرتروفی و هایپرپلازی) منجر به ترشح سایتوکاین ها و کاهش در پاسخ پذیری سلول های انسولین می شود.

تفاوت های بین اسیدهای چرب رژیم غذایی بر ترکیب غشاء سلولی مؤثر است و این در آغاز تأثیر افینته گیرنده های انسولین و عمل بر روی سلول ها مؤثر است. بعضی مطالعات دریافته اند که ترشح و حساسیت انسولین با درجه ای از افزایش اسیدهای چرب غیر اشباع بالا می رود، به ویژه با تغذیه شدن با n-3 و بنابراین تغذیه با رژیم غذایی غنی در SFA منجر به مقاومت انسولینی بیشتر نسبت به MUFA و PUFA می شود (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). در مطالعه موش های ماده C57BL/6J هفت هفته ای تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب (۶۰٪ انرژی ساخته شده از روغن نخل، روغن خوک، روغن ماهی، روغن پریلا^۳ یا روغن کلزا^۴) به مدت ۱۸ هفته، سطح گلوکز خون در همه حیوانات تغذیه شده با رژیم پرچرب ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تقویت گلوکز نسبت به گروه تغذیه شده با رژیم کم چرب

1- Lichtenstein & schwab

2- Riccardi G & et al

3- perilla

4- rapeseed

پرکربوهیدرات (۱۱٪ انرژی چربی) بالاتر بود، اما افزایش در سطح انسولین روزه داری تنها در گروه روغن نخل معتبر بود. در رت های ویستار ماده وینلینگ هیچ تفاوتی در سطح انسولین بین گروه روغن سویا و روغن نخل یافت نشد. در حالیکه سطح انسولین پائین تر در رت های ویستار نر بالغ تغذیه شده با رژیم پر چرب (۶۰٪ انرژی) غنی از SFA (کره کاکائو) نسبت به حیوانات کنترل (۱۰٪ انرژی) مشخص گردید (اوکر و همکاران، ۲۰۰۶). این تناقضات احتمالاً با استفاده از چربی های متفاوت در این مطالعات مرتبط باشد. روغن نخل و کره کاکائو در میزان SFA متفاوت بوده و بنابراین رژیم های غذایی در SFA با درصدهای مختلف کل انرژی استفاده شده در مطالعات متنوع خواهد بود. به طور مشابه این موارد را می توان برای روغن سویا، خوک و روغن دانه آفتابگردان گفت. اثرات سودمند n-3 PUFA بر روی عمل انسولین در بسیاری از مطالعات گزارش شده است (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). از آنجایی که مطالعات انسانی و حیوانی روابط قابل مقایسه هورمون های چاقی را نشان داده اند، این مدل ها می توانند برای روشن شدن حیطه های نامشخص همچون اثرات پروفایل اسید چرب رژیم غذایی بر روی این هورمون ها استفاده شوند. به هر حال عمل هورمون های مرتبط با چاقی خود نیازمند تعیین اثر بر روی انرژی دریافتی و یا انرژی مصرفی هستند.

۲-۱۱ مکانیسم های رفتاری چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب

یکی از تفسیرها برای اینکه چرا رژیم غذایی پرچرب باعث چاقی می شود پرخوری^۱ می باشد. برای مثال وزن یا حجم انرژی دریافتی روزانه افزایش می یابد. زمان خوردن نیز شاید در توسعه چاقی نقش بازی کند. پیشنهاد شده است که یکی از عوامل خطر چاقی در انسان ها، به تاخیر انداختن وعده غذایی عصر می باشد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). در افراد با زندگی آزاد دریافت غذا در صبح، سیری بیشتری ایجاد می نمود و با دریافت سرتاسری کمتر در طول روز نسبت به غذای عصر مرتبط بود.

بعضی مطالعات حیوانی، رابطه ای، بین اندازه وعده غذایی و مستعد بودن به چاقی، نشان داده اند. رت های اسپاراگک داوولی نر بالغ که با رژیم معمولی^۲ تغذیه شده بودند، مقدار غذای بیشتری در یک وعده خورده بودند، و میزان بالاتری از اکتساب وزن را نسبت به رت های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب که وعده های کوچکتری خورده بودند، داشتند. وقتی رت های اسپاراگک داوولی مستعد چاقی با رژیم

¹ - hyperphagia

² - chow

غذایی پرچرب (۴۵٪ انرژی) به مدت ۱۹ هفته تغذیه شدند. آنها وعده های بزرگتری را نسبت به حیوانات مقاوم می خوردند (فارلی و همکاران^۱، ۲۰۰۳). نتایج پیشنهاد می کنند که الگوی غذایی نامنظم علت توسعه چاقی در حیوانات مستعد چاق نیست. آنالیز یک وعده غذایی ۶ ساعته در طول مرحله تاریکی در رت های اسپاراگک داوولی نر بالغ که به صورت رژیم غذایی پرچرب و کم چرب هم انرژی اعمال شده بود (روغن سویا در ۳۸٪ و ۱۰٪ کل انرژی) به مدت ۲ هفته، در اولین وعده غذایی مقدار قابل مقایسه ای غذا خورده شده بود، اما در دومین و سومین وعده غذایی رت های تغذیه شده با رژیم پر چرب، بلعیدن غذا کمتر شد. همینطور، تعداد دفعات وعده غذایی بیشتر شد، مدت زمان بین وعده های غذایی کوتاهتر شد و میزان اکتساب وزن نسبت به حیواناتی که با غذای کم چرب تغذیه شدند کمتر بود (پاولینو و همکاران^۲، ۲۰۰۸). به هر حال وقتی که دوره زمانی تغذیه شدن به مدت ۸ هفته طول بکشد، اندازه وعده غذایی و کاهش مقدار دفعات وعده غذایی در دومین وعده غذایی و مدت زمان بین وعده های غذایی، افزایش یافت. افزایش اندازه غذا و افزایش تعداد دفعات وعده غذایی در رت های سازگار شده با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات (۳۸/۵٪ انرژی تهیه شده از چربی) به مدت ۱۴ روز و سپس تغذیه با یک رژیم غنی از چربی (۶۰٪ کل انرژی) برای ۸ روز دیگر دنبال شد. تغییر جهت دریافت غذا از مرحله تاریک به مرحله روشنایی در موش ها و رت های چاق ژنتیکی وجود دارد. میستل برگر و همکاران^۳ (۱۹۹۸)، اکتساب وزن بالاتری را در رت های چاق ژنتیکی زوکر وقتی که با رژیم غذایی در دسترس تغذیه شدند نسبت به آنهایی که تنها در طول ۱۴ روز در مرحله تاریکی تغذیه شدند، را مشاهده نمودند، در حالیکه هر دو گروه دریافت غذای مشابهی داشتند. به علاوه رت ها در انتخاب درشت مغذی ها در طول چرخه روشنایی-تاریکی تفاوت داشتند. گزارش شده است که وقتی به رت ها اجازه داده شد ۲ یا ۳ انتخاب بین درشت مغذی ها داشته باشند آنها بیشتر کربوهیدرات را در شروع مرحله تاریکی خوردن و پروتئین و چربی را انتهای مرحله تاریکی و در طول مرحله روشنایی خوردند. بنابراین احتمال دارد با تغذیه شدن با چربی بالا غذای بیشتری در مرحله روشنایی بلعیده شود که شاید توسعه چاقی را بیشتر توسعه دهد. رت های مستعد چاقی نسبت به حیوانات مقاوم بیشتر با افزایش در اندازه وعده غذایی پاسخ می دهند. این احتمالاً برای پرخوری با تغذیه شدن با چربی بالا در چاقی ناشی از رژیم غذایی به حساب

¹ - Farley C & et al

² - Paulino G & et al

³ - Mistlbreger et al

آید. تحقیق بیشتری برای پیدا کردن علت اثر رابطه بین الگوی خوردن و چاقی مورد نیاز است (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

۲-۱۲ استرس و دریافت غذا

بسیاری از مطالعات نشان داده اند که استرس طولانی مدت دریافت غذا و بالا رفتن وزن و اکتساب چربی در آزمودنی های انسانی را افزایش می دهد (رایونس و همکاران^۱، ۲۰۰۹). به علاوه مشخص شده است که چاقی با افسردگی مرتبط می باشد. سطوح بالاتر چاقی در افراد افسرده همانند شیوع بالاتر افسردگی در زنان چاق و دارای اضافه وزن و مردان به شدت چاق ($BMI > 40 Kgm$) مشخص شده است. افراد افسرده با ناهنجاری های خوردن، اغلب خودشان را دارای استرس طولانی مدت تعریف کرده و معمولا چاق هستند و پیشنهاد شده است که آنها وقتی در تلاش برای مقابله با موقعیتی دچار استرس هستند و مواقعی که احساس بهتری دارند، بیشتر می خورند. غذاهای با چربی و شکر بالا به عنوان غذای آرامش بخش شناخته شده اند؛ و اغلب در حین استرس بیشتر خورده می شوند. از سوی دیگر بعضی افراد کاهش اشتها را در حین استرس نشان داده اند. پیشنهاد شده است که این تفاوت بر پایه تاریخچه رژیم غذایی افراد می باشد. معمولا در یک شرایط استرس زا افراد دارای رژیم غذایی خاص دریافتشان افزایش می یابد، و غیر رژیم غذایی ها دریافتشان کاهش می یابد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

رولن و آنتلمن^۲ (۱۹۷۶) کشف کردند که در رت های اسپاراگک داوولی ماده بالغ استرس ملایم ایجاد شده بوسیله شش جلسه در روز (۱۵-۱۰ دقیقه) فشار دادن دم برای ۵ روز به طور متناوب در حالیکه آنها دسترسی آزاد به شیر مخلوط شده با عسل و بطری آب داشتند، منجر به کاهش در غذای دریافتی مستقل از طول مدت استرس شد، در حالیکه سازگاری به استرس منجر به این تغییرات نشد.

به طور فیزیولوژیکی پاسخ بدن به استرس کوتاه مدت با ترشح عامل آزادسازی کورتیکوتروپین از هسته های پاراونتریکولار هیپوتالاموس شروع می شود که ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین از هیپوفیز قدامی را تحریک می کند که در ابتدا منجر به آزادسازی کورتیزول از آدرنال برای فراهم نمودن انرژی مغز و یا عضلات می شود. سپس خود کورتیزول یک بازخورد منفی برای ترشح بیشتر ایجاد می کند. به هر حال بازخورد منفی با در معرض استرس های طولانی مدت قرار گرفتن، به طور مؤثر کار نمی کند و

¹ - Rivenes AC & et al

² - Rowland NE & Antelman SM

بنابراین موجب افزایش دریافت غذا و اکتساب وزن از طریق افزایش ترشح گلوکو کورتیکوئیدها می شود که اشتها، دریافت غذا و ذخایر چربی را بویژه در شکم افزایش می دهد (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). پیشنهاد شده است که افزایش فعالیت سمپاتیک بعد از ۲۴ ساعت ترشح گرلین را تحریک می کند، و بنابراین افزایش دریافت غذا مشاهده شده در طول استرس بلند مدت احتمالاً ناشی از بالا رفتن گرلین پلاسمایی باشد. سطوح گرلین پلازما همچنین مشخص گردید که با استرس کوتاه مدت نیز افزایش می یابد (کریستنسسون و همکاران^۱، ۲۰۰۶).

۱۳-۲ مستعد بودن برای چاقی

نمای ژنتیکی برای مستعد بودن به چاقی با تقابل عوامل محیطی وجود دارد. محیط به تنهایی بر روی خطر ذاتی چاقی در افراد تأثیر دارد. این در تعدادی از مطالعات با آزمودنی های انسانی نشان داده شده است (ایشی هارا و یامادا، ۲۰۰۸). مشخص گردیده است که رت ها و موش ها به عنوان مدل های استاندارد برای مطالعه چاقی ناشی از رژیم غذایی، در استعداد به چاقی متفاوت می باشند. رت های اسپاراگ داوولی اوت برد^۲، رت های ویستار و موش های C57BL/6c می توانند به سادگی برای فنوتیپ مستعد یا مقاوم به چاقی با رژیم غذایی پرچرب طبقه بندی شوند. همچنین گونه هایی نیز به عنوان چاق ژنتیکی، همچون رت ذوکر Fa/Fa و موش ob/ob شناسایی شده اند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

وقتی که رژیم غذایی پرچرب اعمال می شود، بعضی حیوانات به چاقی ایجاد شده بر اثر رژیم غذایی پرچرب حساس بوده و چاق می گردند (حیوانات مستعد چاقی). در حالیکه بعضی دیگر در مقابل این اثر چاقی ژنتیکی مقاومت می کنند و به صورت طبیعی رشد می کنند (حیوانات مقاوم به چاقی). بعضی محققان علت این تفاوت را دریافت انرژی بالاتر در حیوانات مستعد چاقی می دانند، در حالیکه دیگران دریافت مشابهی را در حیوانات مقاوم و مستعد مشاهده کردند و پیشنهاد می کنند که حیوانات مستعد قادرند انرژی را با کارایی بیشتر ذخیره کنند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). مکانیسم پیشنهادی برای این تفاوت بین حیوانات مستعد و مقاوم در پاسخ به رژیم غذایی پرچرب این است که حیوانات مستعد، اکسیداسیون چربی پائین تری دارند (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰). فعالیت لیپوپروتئین لیپاز بافت چربی

¹ - Kristensson E & et al

² - otbred sparag dawley

افزایش می یابد و هیچ تغییری در فعالیت لیپوپروتئین لیپاز عضلاتشان که مورد علاقه ذخیره چربی در این حیوانات است دیده نمی شود. به هر حال کامرفورد و همکاران^۱ (۲۰۰۱)، رت های ویستار نر هفت هفته ای با رژیم غذایی پرچرب (۴۵٪ انرژی) را برای ۱ یا ۵ هفته تغذیه کردند و تجمع چربی و لیپوژنز قابل مقایسه ای را در رت های مستعد و مقاوم بعد از تدارک یک وعده غذایی با چربی بالای نشاندار شده و هم انرژی مشاهده کردند و پیشنهاد دادند که افزایش انرژی دریافتی دلیل اصلی شتاب گرفتن اکتساب وزن در حیوانات مستعد است (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

تغذیه حیوانات مستعد چاقی، بیان mRNA نروپیتید Y را در هسته های کمانی افزایش می دهد، و نوسازی نورآدرنالین و پیوند آدرنو رسپتور-۲ را در بعضی بخش های هیپوتالاموس (بطن میانی، خلفی میانی و خارجی) در مقایسه با حیوانات مقاوم کاهش می دهد. همینطور در پانکراس و قلب کاهش فعالیت سمپاتیک در این اندام ها نشان داده شده است. کاهش در نوسازی آدرنالین در پانکراس به افزایش در آزادسازی انسولین و توسعه چاقی می انجامد.

۲-۱۴ وارونه سازی

مطالعات حیوانی نشان داده اند که رژیم غذایی کم چرب می تواند باعث کاهش وزن در رت های چاق ناشی از رژیم غذایی شود. کاهش در انرژی دریافتی و وارونگی چاقی وقتی که رت های ویستار نر بالغ با یک رژیم غذایی پر چرب با ۶۰٪ کل انرژی به مدت ۱۷ هفته شروع به تغذیه با رژیم معمولی به مدت ۱۳ هفته کردند، مشاهده شد (هیل و همکاران^۲، ۱۹۸۹). کاهش انرژی دریافتی و وارونگی چاقی با کاهش معنادار وزن و چربی در موش های C57BL/6 نر وینلینگ که پس از ۱۷ هفته تغذیه با رژیم غذایی پر چرب (۵۸٪ انرژی) به تغذیه کم چرب (۱۱٪ انرژی) به مدت ۱۷ هفته تعویض شدند مشاهده گردید، یا پس از ۱۳ هفته تغذیه با چربی بالا (۵۹٪ انرژی) به تغذیه با چربی پایین (۱۰٪ انرژی) برای ۶ هفته تعویض شدند مشاهده گردید. همینطور، کاهش در انرژی دریافتی و وارونگی کامل چاقی ناشی از رژیم غذایی وقتی که رت های نر ویستار ماده تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب (۳۰ یا ۶۰٪ انرژی) به مدت ۸ یا ۱۴ هفته با رژیم معمولی تعویض شدند مشخص گردید (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

¹ - Commerford SR & et al

² - Hill JO & et al

مکانیسم های فیزیولوژیکی در گیر در چاقی ناشی از رژیم غذایی نشان می دهند که مصرف بیش از حد رژیم غذایی پرچرب به علت اثرات سیری پایینشان، کارایی بالای چربی رژیم غذایی در شروع ذخیره شدن چربی در بدن همینطور تغییر در هورمون های در گیر در تعادل انرژی می باشد. همچون هایپرلپتینمیا و هایپرانسولینمیا همراه با مقاومت انسولینی و لپتینی و پائین آمدن سرکوب ترشح گرلین، به دنبال رژیم غذایی پرچرب می باشد. از میان مکانیسم های رفتاری تسهیل حسی دریافت با رژیم غذایی پرچرب به خوبی شناخته شده است. تجزیه و تحلیل الگوی وعده غذایی حیوانات تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب در حالت پیش از چاقی در مقابل چاقی می تواند برای فهم توسعه چاقی مفید باشد. بررسی الگوهای متفاوت خوردن در مدل های حیوانی قبل از توسعه چاقی حیطه ای برای تحقیقات آینده می باشد که می تواند پیش بینی کننده فنوتیپ های مستعد یا مقاوم به چاقی و ارزیابی سیرکادین ریتم تغذیه شدن آنها باشد. تحقیقات وسیعی بر روی اثرات ژنتیکی چاقی اسیدهای چرب با درجات متفاوتی از اشباع وجود دارد، اما هیچ الگوی ثابتی از نتایج در شرایط مختلف مشاهده نشده است. کار بیشتری برای پوشش بیشتر وزن بدن مورد نیاز است تا بتواند پروفایل اسیدهای چرب در رژیم های پرچرب تنظیم شود. مهمترین نکته در طراحی مدل های حیوانی این است که رژیم های غذایی پرچرب حداقل نیازهای تغذیه ای حیوانی به ویژه برای پروتئین، ویتامین ها و مواد معدنی را در بر داشته باشد، تا احتمال مصرف بیش از حد غذا برای پرکردن این نیازهای تغذیه ای را بالا ببرد. رژیم تغذیه در دسترس پرچرب، برای وارونگی چاقی ناشی از رژیم غذایی با استرس های تغذیه ای پرچرب بلند مدت و استفاده از رژیم های محدود شده بی تأثیر می باشد. این می تواند به بررسی کاهش وزن معنادار و قابل پذیرش همراه با کاهش در تعداد سلول های چربی کمک نماید (حریری و تی بالت، ۲۰۱۰).

با در نظر گرفتن موارد و تحقیقاتی فوق و بررسی پیشینه تحقیق و با توجه به شرایط و امکانات موجود در ایران محقق تصمیم به اجرای طرح خود بر روی حیوانات آزمایشگاهی نمود. از سوی دیگر با توجه به روغن های موجود در بازار ایران و در نظر گرفتن بودجه و امکانات موجود و با توجه به تحقیقاتی که در بالا ذکر گردید و فرمول غذایی که در مؤسسه رازی ایران برای تولید غذای مخصوص رت وجود داشت، در نهایت با نظر چند متخصص خوراک و دام تصمیم بر استفاده از روغن سویا جهت افزایش درصد چربی غذای موجود گرفته شد.

۱۵-۲ ورزش و کنترل دریافت غذا

تأثیر ورزش بر روی انگیزه خوردن و دریافت انرژی

دانستن اثر فعالیت بدنی بر روی دریافت غذا برای بحث فعالیت بدنی به عنوان وسیله ای مازاد برای پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری ها امری ضروری می باشد. فعالیت بدنی شدید طولانی مدت که به صورت منظم اجرا شود، موجب افزایش در نوسازی انرژی شده و منجر به از دست دادن وزن بدن یا افزایش دریافت غذا می شود. به هنگامی که ورزش منجر به کاهش وزن بدن می شود، می توان از آن به عنوان دارویی برای درمان چاقی استفاده نمود. کاهش وزن خطرهای سلامتی مرتبط با بیماری های بلند مدت را کاهش می دهد و بنابراین از فوریت های اصلی سلامتی به حساب می آید. تصور می شود که فعالیت بدنی یک شکل غیر مولد کنترل وزن باشد، چرا که پنداشته می شود با افزایش در دریافت غذا همراه است. برخی مطالعات نشان داده اند که ورزش کوتاه مدت حتی اگر به کاهش دریافت غذای پیرو آن منجر نشود، موجب مهار کوتاه مدت اشتها می شود (کینگ و همکاران^۱، ۱۹۹۷، کینگ^۲، ۱۹۹۹، وسترتپ-پلاگنتا و همکاران^۳، ۱۹۹۹). به طور جالبی تنها ۱۹ درصد مطالعات افزایش در دریافت انرژی پس از ورزش را گزارش کرده اند و ۶۵ درصد هیچ تغییری را نشان ندادند (بلوندل و همکاران^۴، ۱۹۹۹). همچنین وقتی که سطح فعالیت بدنی کاهش یافت به نظر نمی رسد که دریافت غذا به طریق مشابه فروکش نماید. این مشاهدات به طور نسبی تأکید ضعیفی بر جفت شدن بین انرژی دریافتی و انرژی مصرفی دارند.

فعالیت بدنی منظم برای حفظ وزن بدن مهم بوده و دامنه ای از سلامتی را تشکیل می دهد. همه اشکال فعالیت بدنی می توانند با افزایش هزینه انرژی روزانه، برای تعادل انرژی موفقیت آمیز نقش داشته باشند. در تحقیقی که جیمز و همکاران^۵ (۲۰۱۱) در رابطه با اثر کوتاه مدت شنا بر روی اشتها، دریافت غذا و گرلین اسیل دار پلازما انجام دادند، مشاهده کردند که اشتها قبل از افزایش در ساعت های بعدی و در حین ورزش سرکوب می شود. گرلین اسیل دار در حین ورزش سرکوب شده بود. در نهایت شنا کردن انرژی و دریافت درشت مغذی های ارزیابی شده در وعده های غذایی تدارک دیده شده را تغییر نداد.

¹- King NA & et al

²- KingNA

³- Westertep-Plantenga MS

⁴- Blundell JE & et al

⁵- James, A & et al

این یافته ها پیشنهاد می کنند که شنا کردن اشتها را تحریک می کند، اما گرلین اسپیل دار و دریافت غذا به تغییرات در ساعت های بعدی مقاوم هستند و در کل تغییری نمی کنند.

۱۶-۲ ورزش و اشتها

در میان هورمون های تنظیم کننده اشتها گرلین قابل توجه بوده، که نقش منحصر به فردی را در تحریک اشتها و انرژی دریافتی بازی می کند. بسیاری از مطالعات اظهار داشته اند که رقابت های ورزشی متوسط تا شدید کوتاه مدت به طور موقت اشتها را سرکوب نموده و این اصطلاحاً بی اشتهاپی ناشی از ورزش نامیده می شود (استنسل^۱، ۲۰۱۱). ساز و کارهایی که ورزش کوتاه مدت اشتها را سرکوب می کند، به طور کامل شناخته نشده اند، اما شاید پایین آمدن غلظت گرلین و افزایش غلظت هورمون های سیری، به طور قابل توجهی پتید YY و پتید شبیه گلوکاگون-۱ در این امر درگیر باشند. شواهد پیشنهاد می کنند که تمرین ورزشی بلند مدت نوعاً موجب یک جبران موقتی اما ناکامل در انرژی دریافتی می شود، که شاید به علت تغییرات سودمند در هورمون های تنظیم کننده اشتها باشد. فقدان یک پاسخ جبرانی کامل اشتها به ورزش شاید گسترش تعادل انرژی منفی و کاهش وزن را تسهیل نماید اگرچه تفاوت های فردی در پاسخ به ورزش وجود دارد. به عنوان یک نکته عملی ورزشکاران نباید احساس نگرانی کنند که ورزش موجب پرخوری خواهد شد، اگرچه شواهد محدودی برای حمایت از این موضوع وجود دارد. برای آنهایی که تمایل به کاهش وزن دارند، شاید اجرای ورزش در زمان پس از صرف غذا به عنوان ابزاری برای اثر سیری وعده غذایی ارزشمند باشد اما شواهد بیشتری برای تایید اثر این شیوه مورد نیاز می باشد (استنسل، ۲۰۱۱).

در واقع، ورزش یکی از بهترین درمان ها برای چاقی و شرایط مرتبط با آن همچون دیابت نوع ۲ می باشد. در هر حال ساز و کارهای نهفته در پشت این اثرات سودمند که بخشی از آن مربوط به افزایش هزینه انرژی مصرفی می باشد، هنوز به خوبی شناسایی نشده است. روپل و همکاران^۲ (۲۰۱۰) نشان دادند که ورزش به طور مستقیم بر روی نرون های هیپوتالاموسی درگیر در تنظیم دریافت غذا و متابولیسم انرژی از طریق ساز و کارهای میانجی شده توسط اینترلوکین-۶ (IL-6) مؤثر می باشد. محقق رت های چاق را به وسیله تغذیه کردن با رژیم پرچرب به کار گرفت. تغییرات سطوح mRNA دو نروپتید

¹ - Stensel D

² - Ropelle, E. R & et al

درگیر در تنظیم دریافت غذا شامل نروپپتید Y و پروپوملانوکورتین (POMC) هیپوتالامیک به پیام رسانی انسولین و لپتین در هیپوتالاموس آسیب می رسانند. یک جلسه شناکردن یا دویدن بر روی تردمیل اثرات اینها را معکوس کرده و دریافت غذا را در رت های چاق کاهش می دهد، اما تأثیری بر روی رت های لاغر ندارد. در توافق با یافته های قبلی رت های چاق افزایش در KB مهار کننده کیناز بتا (IKK)¹ پیام رسان عامل هسته ای (NF-KB) KB و استرس شبکه اندوپلاسمیک ER در هیپوتالاموس را در مقایسه با رت های لاغر نشان دادند. این پاسخ ها برای آسیب به پیام رسانی لپتین و انسولین شناخته شده اند. روپل و همکاران² (۲۰۱۰) نشان داده اند که ورزش سطح پیام رسانی IKKB-NF-KB را طبیعی می سازد و استرس ER را کاهش می دهد. همچنین افزایش سطح هیپوتالامیکی و سرمی سایتوکاین IL-6 به میزان بیشتری در رت های چاق نسبت به لاغر می باشد. از این مهمتر تزریق درون هیپوتالامیکی IL-6 در رت های چاق اثر ورزش بر روی پیام رسانی IKKB-NF-KB و استرس ER را تقلید می کند. به طور معکوس آنتی بادی ویژه IL-6 مدیریت شده قبل از یک جلسه ورزش اثر ورزش را در رت های چاق سد نمود (ولبرگ³، ۲۰۱۰).

استرس ER و پیام رسانی IKKB-NF-KB در هیپوتالاموس رت های لاغر به وسیله تزریق تاپسیگارگین⁴ ایجاد گردید. ورزش و یا تزریق درون هیپوتالامیکی IL-6 استرس سلولی القا شده توسط تاپسیگارگین را معکوس می کند و اثر ورزش به وسیله تزریق درون هیپوتالامیکی آنتی بادی ویژه IL-6 سد می شود. روی هم رفته این یافته ها دلالت بر این دارند که ورزش استرس ER را از طریق سازو کارهای میانجی شده توسط IL-6 کاهش می دهد. ورزش موجب افزایش سطح پلاسمایی IL-6 شده که به وسیله افزایش در سطح پلاسمایی سایتوکاین ضد التهابی IL-10 دنبال می شود. ولبرگ دریافت که ورزش همچنین موجب بیان IL-10 در هیپوتالاموس شده و تزریق درون هیپوتالامیکی IL-10 به میزان بیشتری در رت های چاق نسبت به لاغر دریافت غذا را کاهش داده و پیام رسانی IKKB-NF-KB هیپوتالامیکی و استرس ER را در رت های چاق کاهش می دهد. از این گذشته، از کار انداختن بیان IL-10 در هیپوتالاموس با استفاده از یک الیگونوکلوئید ضد حساسیت از اثر ورزش یا تزریق IL-

¹ - inhibitor of kb kinas

² - Ropelle E. R & et al

³ - Welberg I

⁴ - Thapsigargin

6 پیشگیری نمود، که پیشنهاد می شود IL-10، IL-6 را فروتنظیمی می کند، که اثر ورزش را بر روی استرس ER میانجی گری می کند. در نهایت ولبرگ نشان می دهد که همانند یک جلسه ورزش، ورزش کوتاه مدت (۴ هفته) دریافت غذا و وزن بدن را کاهش می دهد و سطح IL-6 و IL-10 هیپوتالامیکی را افزایش داده و پیام رسانی IKKB-NF-KB و استرس ER را در رت های چاق اما نه در رت های لاغر کاهش می دهد. این اثرات در اولین روز ورزش بیشتر مشهود است. این یافته ها رابطه پیچیده بین التهاب، استرس سلولی، حساسیت انسولینی و دریافت غذا را بیشتر روشن نمود، که همگی در چاقی نقش دارند. همچنین پیشنهاد شده است که علاوه بر ورزش شاید تعدیل سطح IL-6 و IL-10 هدف بالقوه ای برای مقابله با چاقی باشد (ولبرگ، ۲۰۱۰).

۲-۱۷ نقش حیاتی فعالیت بدنی در تنظیم بلند مدت وزن بدن

نقش فعالیت بدنی بر روی پیشگیری بلند مدت اکتساب وزن یا حفظ کاهش وزن، در تعدادی از مطالعات و تحقیقات بررسی گردیده است. به تازگی مطالعات مقطعی از ۷ کشور اروپایی بر روی ۱۲۵۶۲۹ مرد و ۲۸۰۱۹۰ زن که میزان فعالیت های بدنی روزانه خود را گزارش کرده بودند نشان داد که فعالیت بدنی به طور معکوسی با BMI و محیط دور کمر مرتبط می باشد (بیسون و همکاران^۱، ۲۰۰۹). مطالعات آینده نگر که رابطه بین چاقی و سطح فعالیت بدنی را برای دوره ای از زمان بررسی می کنند پیوسته ادامه دارند. بیشتر مطالعات دریافتند افرادی که از لحاظ بدنی به طور منظم فعال هستند کمتر احتمال دارد که دچار اضافه وزن شوند. درویول و همکاران^۲ (۲۰۰۴) دریافتند، آزمودنی هایی که ورزش با شدت بالاتری را گزارش کرده بودند، احتمال اکتساب وزن کمتری را نسبت به آنهایی که ورزش با شدت پایین را گزارش کرده بودند، داشتند. حتی بعد از همسان سازی و مطابقت بین سن و BMI نیز اینچنین بود. کیم و همکاران^۳ (۲۰۰۵)، گزارش کردند که کاهش فعالیت بدنی در جوانی با افزایش در BMI و ضخامت چربی زیرپوستی برای دوره ای از زمان مرتبط می باشد. احتمال خطر توسعه چاقی برای جوانان چاق و دارای اضافه وزن، در آینده وجود دارد. این یافته ها اهمیت فعالیت بدنی را برای تنظیم بلند مدت وزن خاطر نشان می کنند. دانیلی و همکاران^۴ (۲۰۰۳)، تغییرات وزن در پاسخ به ۱۶ ماه مداخله ورزشی تحت

¹- Besson H & et al

²-Drøyvold W B & et al

³- Kimm SYS & et al

⁴- Donnelly JE & et al

نظارت (۴۵ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته) در مردان و زنان جوان دارای اضافه وزن را بررسی کردند. آنها دریافتند که ورزش منجر به ۵ کیلوگرم کاهش وزن در مردان تمرین کرده در مقابل گروه کنترل گردید. در حالیکه در زنان گروه کنترل ۳ کیلوگرم به وزن آنها اضافه شده بود و وزن زنان تمرین کرده ثابت باقی مانده بود. اسلینتز و همکاران^۱ (۲۰۰۴)، اثرات حجم ها و شدت های مختلف ورزش را به مدت ۸ ماه بر روی وزن بدن و توزیع چربی بدن در مردان و زنان میانسال با پرفشار خونی کم تا متوسط بررسی کردند. بدون هیچگونه کاهشی در دریافت کالریک، هر دو توده بدن و توده چربی در روش های وابسته به دوز مطابق با حجم و شدت ورزش کاهش یافته بود. از این گذشته گروه کنترل در سرتاسر دوره مطالعه دچار اضافه وزن شده بودند.

در کل فعالیت بدنی به عنوان مؤثرترین روش برای رسیدن به کاهش وزن مورد توجه قرار نگرفته است. چندین مقاله مروری نشان داده اند که در مقایسه با محدودیت کالریک کاهش وزن کمتری از فعالیت بدنی به تنهایی حاصل می شود (کاتیناسی و ویات^۲، ۲۰۰۷، فوگل هولم و کوکونن- هارجولا^۳، ۲۰۰۰). در مقابل نشان داده شده است که کاهش وزن ناشی از ورزش، توده چربی کل و زائد را به میزان بیشتری نسبت به محدودیت کالریک کاهش می دهد که یک یافته کلینیکی بسیار مهم می باشد (کوکر و همکاران^۴، ۲۰۰۹).

مطالعات مختلفی نشان داده اند افرادی که فعالیت بدنی بالاتری دارند، هم در کاهش وزن و هم در حفظ وزن از دست رفته موفق تر می باشند. اما دلایل ارتباط بین سطح فعالیت بدنی بالاتر و حفظ موفقیت آمیز وزن از دست رفته در طولانی مدت هنوز به طور کامل شناسایی نشده است. در هر صورت احتمال اینکه با میزان سوخت و ساز استراحتی (RMR) در ارتباط باشد، وجود دارد (کاپوت و همکاران^۵، ۲۰۱۱).

سازمان ملی قلب، ریه و خون^۶ (NHLBI) یک کاهش وزن ۱۰ درصدی در وزن را توصیه می کنند. در سال ۲۰۰۱ کالج امریکایی پزشکی ورزشی^۷ (ACSM)، طی بیانیه ای حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت بدنی متوسط تا شدید را برای بزرگسالان چاق و دارای اضافه وزن به منظور بهبود سلامتی توصیه کرد و

1- Slentz CA & et al

2- Catenacci VA & Wyatt HR

3- Fogelholm M & Kukkonen-Harjula K.

4- Coker RH & et al

5- Chaput & et al

6- National heart, lung and blood institute

7- American college of sport medicine

۲۰۰ تا ۳۰۰ دقیقه در هفته برای کاهش وزن طولانی مدت پیشنهاد شده بود. شواهد اخیر از این توصیه حمایت نموده و نشان داده اند که شاید فعالیت بدنی بیشتری برای پیشگیری از اکتساب وزن مجدد پس از کاهش وزن لازم و ضروری می باشد.

۲-۱۸ مطالعات صورت گرفته بر روی حیوانات

در رت هایی که مجبور به فعالیت دویدن تا سرحد خستگی بر روی نوار گردان بودند، کاهش معنادار در اشتها، دریافت غذا و وزن بدن در مقایسه با حیوانات بی تحرک مشاهده شد (بی اس اسکات و همکاران^۱، ۲۰۰۵، بی اس لادن هیم و همکاران^۲، ۲۰۰۱، اسکای و هولوزی^۳، ۱۹۶۹). تزریق خارج بطنی آنتاگونیست CRF از تأثیر ورزش بر روی دریافت غذا و وزن بدن پیشگیری نمود. که پیشنهاد داده شده نقش اصلی CRF در بی اشتهایی به وسیله ورزش در رت ها ایجاد می شود (رایوست و ریچارد^۴، ۱۹۹۰).

لویس و همکاران^۵ (۱۹۹۳) نشان دادند که ورزش غلظت NPY را در چندین ناحیه هیپوتالامیک، شامل هسته های کمانی، هسته خلفی میانی، ناحیه پرواپتیک میانی و هیپوتالاموس خارجی افزایش می دهد. بر خلاف ورزش اجباری، ورزش اختیاری دریافت غذا را تنها در کوتاه مدت (در هفته های اول و دوم) با یک پیامد طبیعی شدن یا حتی افزایش دریافت در پاسخ به انرژی مورد نیاز ورزش کاهش می دهد. ورزش داوطلبانه در رت ها به طور معناداری وزن بدن را کاهش و منجر به بالا رفتن بیان CRFmRNA در هیپوتالاموس خلفی میانی اما نه هسته های پاراونتریکولار گردید. ۷ روز دویدن بر روی چرخ گردان منجر به بالا رفتن بیان ژن DMH NPY و هسته های کمانی شد. ورزش موجب کاهش دریافت غذا و وزن بدن گردید که به طور معناداری به وسیله تزریق درون بطنی آنتاگونیست CRF تقلیل یافت (بیلسکی و همکاران^۶، ۲۰۰۹).

۲-۱۹ مطالعات صورت گرفته بر روی انسان

1- Bi S Scott KA & et al

2- Bi S Ladenheim EE & et al

3- Oscai LB & Holloszy JO

4- Rivest S & Richard D

5- Lewis DE & et al

6- Bilski J & et al

اگر چه بیشتر مطالعات انسانی هیچ تأثیری از ورزش کوتاه مدت بر روی اشتها یا انرژی دریافتی پس از آن نشان نداده اند، اما این حیطة نسبتاً بحث برانگیز می باشد. یکی از دلایلی که مطالعات تغییراتی را در انرژی دریافتی نشان نداده اند، می تواند به دلیل این باشد که آنها انرژی دریافتی را برای یک مدت زمان مناسب پس از مداخله های فعالیت بدنی دنبال نکرده اند و یا اینکه افزایش در انرژی مصرفی ناشی از ورزش به اندازه کافی بزرگ نبوده که اشتها را تحریک کند. به هر حال حتی با مقدار بالایی از ورزش (افزایش انرژی مصرفی به بالاتر از 4.6 MJ) در یک روز و پیگیری انرژی دریافتی در دو روز بعدی هیچ افزایشی جبرانی در گرسنگی و انرژی دریافتی نشان مشاهده نشد (کینگ و همکاران، ۱۹۹۷). بیشتر شواهد کاربردی که ورزش موجب تغییرات در متابولیسم انرژی را آشکار می سازند تنها تأثیر ضعیفی را بر روی رفتار خوردن داشتند. در چندین مطالعه انسانی با وجود فقدان تأثیر بر روی انرژی دریافتی کاهش قابل توجهی در گرسنگی پس از ورزش شدید مشاهده کردند. این بی اشتهایی ناشی از ورزش تنها مدت کوتاهی پس از ورزش شدید (۶۰ درصد VO_{2max}) مشاهده شده و و این سرکوبی گرسنگی موقتی بوده و در ورزش با شدت پایین مشاهده نمی شود (کینگ و همکاران، ۱۹۹۵، ۱۹۹۴، کسلیف و همکاران^۱ ۱۹۹۰). مارتین و همکاران^۲ (۲۰۰۷)، عدم تطابقی را بین آزمودنی هایی که احساس گرسنگی می کردند و دریافت غذا مشاهده کردند. در این مطالعه افزایش معنادار در انرژی دریافتی در مواد غذایی در دسترس پس از ورزش متوسط بدون هیچ تغییری در گرسنگی آزمودنی ها مشاهده گردید. احتمال داده شد که این پدیده نتیجه ای از عوامل شناختی همچون باورهایی که ورزش گرسنگی را افزایش می دهد یا رفتارهای رایج استفاده از غذا به عنوان پاداش برای ورزش باشد.

شواهد در حالت توسعه هستند که نشان می دهند زمان انرژی دریافتی، افزایش انرژی دریافتی را تنظیم می کند. لیم و لی^۳ (۱۹۹۴)، تأثیر ۵ ماه تمرینات پایه ارتش را بر روی وزن بدن، چربی بدن و توده بدون چربی در ۱۹۷ مرد که در طبقه وزن طبیعی و چاق طبقه بندی شده بودند را مطالعه کردند. دو نکته کلیدی این مطالعه این بود که تمرینات توسعه ای بوده و به آزمودنی ها اجازه داده می شد به تدریج آماده تر گردند. دریافت غذا نیز لیبتیم (دلخواه) بود. بعد از ۵ ماه تمرین توده بدون چربی تغییری نکرده بود اما آزمودنی ها مقداری از وزن بدن و چربی بدن را از دست داده بودند. این یافته ها پیشنهاد می کنند که

¹- Kissileff HR & et al

²- Martins C & et al

³- Lim CL & Lee LK

پاسخ انرژی دریافتی به تغییرات ناشی از ورزش در انرژی مصرفی شاید برای افراد چاق و لاغر متفاوت باشد.

انگیزه خوردن و دریافت غذا در پاسخ به ورزش کوتاه مدت به نظر می رسد به وسیله جنس، وزن بدن و رفتار خوردن تعدیل شود. در رابطه با تفاوت های جنسیتی اشاره شده است که در کل ورزش کوتاه مدت تأثیری بر روی پیامد انرژی دریافتی در مردان ندارد. در حالیکه در زنان افزایش در انرژی دریافتی معمولاً دیده شده است. زنان با وزن طبیعی، بی شباهت به مردان، افزایش جذابیت حسی به غذا را با ورزش گزارش کرده اند و سرکوبی گرسنگی زودگذر، بلافاصله پس از ورزش را تجربه نکرده اند (کینگ و همکاران، ۱۹۹۵).

افزایش شدت ورزش در زنان جوان موجب افزایش انرژی دریافتی وعده غذایی پس از ورزش شده و انرژی دریافتی در همان روز مداخله افزایش داشت و برای جبران کل انرژی مصرفی ناشی از ورزش کافی بود (هاگویان و همکاران^۱، ۲۰۰۹، وای برو^۲، ۲۰۰۸، پومرلو و همکاران^۳، ۲۰۰۴). اشاره شده است که ورزش سبک می تواند در تعادل انرژی منفی در زنان جوان بهتر بوده و ورزش شدید برای مردان مناسب تر می باشد. اخیراً بورر و همکاران^۴ (۲۰۰۸)، نشان داده اند که پس از ورزش در زنان لاغر و نه در زنان چاق اشتها سرکوب می شود که نقشی برای لپتین در این مورد پیشنهاد شده است.

شناگران نسبت به دیگر ورزشکاران دریافت انرژی بالاتری دارند و نسبت به آنچه که مصرف می کنند بیشتر می خورند. بعضی محققان پیشنهاد می کنند که این به علت خنک بودن درجه حرارتی است که ورزشکاران در آن تمرین می کنند. در مقابل دوندگان و دوچرخه سواران معمولاً افزایش در درجه حرارت بدن را در طول تمرین تجربه می کنند که شاید در کوتاه مدت منجر به سرکوب اشتها شود. به طور کلاسیک تئوری دستگاه تنظیم گرمای دریافت غذا به عنوان روشی که گرمای اضافی تولید شده در بدن باعث سیری می شود، پیشنهاد شده است (بروبک^۵، ۱۹۴۸).

اگر چه ورزش قادر است یک تعادل انرژی منفی در مدت زمان کوتاه تا متوسط در غیاب محدودیت غذایی ایجاد کند، ورزش بلند مدت تنها منجر به کاهش وزن نسبتاً کمی می شود (بنسیم هون و

¹- Hagobian TA & et al

²- Whybrow S & et al

³- Pomerleau M & et al

⁴- Borer KT & et al

⁵- Brobeck JR

همکاران^۱، ۲۰۰۶). فقدان نسبی کارایی در الفا کاهش وزن بدین معنا نیست که ورزش مزیتی بر روی درمان چاقی ندارد. ورزش منظم حتی بدون کاهش وزن با کاهش اساسی در چربی احشایی و کلی مرتبط بوده و با بهبود معناداری در سطح آمادگی جسمانی در افراد چاق همراه است (لی و همکاران^۲، ۲۰۰۵).

حساسیت انسولینی به عنوان ساز و کاری پیشنهاد شده است که فعالیت بدنی به وسیله آن موجب بهبودهایی در تنظیم اشتها می شود. ورزش برای افزایش حساسیت انسولینی شناخته شده است و آشکار گردیده است که حساسیت انسولینی در سیری ایجاد شده به وسیله غذاهای ویژه در گیر می باشد. همچنین اشاره شده است که فعالیت بدنی شاید حساسیت سیستم های پیام رسانی سیری را بر مصرف غذا بهبود بخشد. فعالیت بدنی همچنین می تواند ریزمغذی های ترجیحی و انتخاب غذا را اصلاح کند، که به عنوان نتایج فرعی فعالیت بدنی از آن یاد می شود. این اثر می تواند از طریق تأثیر بر روی چشایی مرتبط باشد. فعالیت بدنی شاید اشتها را به وسیله تعدیل میل و لذت پاسخ به غذا تحت تأثیر قرار دهد، مانند افرادی که رضایت بیشتری از مصرف غذا به دنبال ورزش را گزارش می کنند. این ویژه گی در زنان نمایان تر است که افزایش خوشایندی و تمایل به استفاده از غذا را پس از ورزش نشان داده اند. این مشاهدات دلالت بر این دارند که فعالیت بدنی می تواند حساسیت سیستم کنترل اشتها را بهبود بخشیده و رضایت ناشی از دریافت غذا را بهبود بخشد (بلیسکی و همکاران، ۲۰۰۹).

۲-۲۰ تأثیر ورزش بر روی هورمون های مرتبط با اشتها

اثر ورزش بر رهایی هورمون هایی که تنظیم دریافت غذا را بر عهده دارند موضوعی است که تعداد زیادی از بحث های اخیر را با توجه ویژه بر روی لپتین و گرلین به خود جلب نموده است. به نظر می رسد که سطح لپتین گردش خون تنها با ورزش با شدت بالا و مدت زیاد افزایش می یابد و در غیاب از دست رفتن وزن بدن هیچ تغییر معناداری در سطح پلاسمایی این هورمون مشاهده نمی شود. در یک مطالعه کاهش معنادار و مشخصی در لپتین پلاسما در شناگران ماراتن بعد از ۲۵ کیلومتر شنا، حتی بعد از مطابقت با BMI و چربی بدن مشاهده شده بود (کراموزیس و همکاران^۳، ۲۰۰۲). این تأثیر را در حقیقت می توان اینگونه تفسیر نمود که آزمودنی ها در حالت روزه داری نبودند، بنابراین انسولین اجازه رهایی داشته و مشخص گردیده یک بازخورد منفی بر روی ترشح لپتین دارد. در مردان با وزن طبیعی افزایش معناداری

¹ - Bensimhon DR & et al

² - Lee S & et al

³ - Karamouzis I & et al

در غلظت لپتین پلاسمایی گزارش شده است و محقق پیشنهاد می کند که منشأ این افزایش نسبتاً از معده بوده تا از بافت چربی (اسلیوسکی و همکاران^۱، ۲۰۰۱). تعدادی از مطالعات تأثیر تمرین را بر روی غلظت لپتین گزارش کرده اند. این مطالعات هیچ تأثیری از تمرین بر روی غلظت لپتین با تمرین کوتاه مدت (کمتر از ۱۲ هفته) را گزارش نکرده یا کاهش در سطح لپتین در تمرین بلند مدت (بیشتر از ۱۲ هفته) را گزارش کرده اند. کاهش لپتین به تغییر در تعادل انرژی، بهبود در حساسیت انسولینی و تغییر در متابولیسم لیپید و غلظت لیپید، نسبت داده می شود (مارتینز و همکاران^۲، ۲۰۰۸). بعضی محققان نشان داده اند که سطح لپتین گردش خون در ورزشکاران نسبت به افراد بی تحرک پایین تر می باشد که شاید به علت محتوی چربی بدن پایین تر مردان ورزشکار و احتمالاً نتیجه ای از سازگاری عصبی هورمونی پیچیده با تمرینات جسمانی طولانی باشد. گرلین یک هورمون مترشحه قوی هورمون رشد است و ورزش تحریک کننده قوی ترشح هورمون رشد است، بنابراین گرلین می تواند تحت تأثیر هورمون رشد به ورزش و دوره برگشت به حال اولیه باشد یا هورمون رشد می تواند از طریق بازخورد منفی سطح گرلین را تغییر دهد (مارتینز و همکاران، ۲۰۰۸). اگر چه نشان داده شده است که ورزش کوتاه مدت بر روی سطح گرلین پلاسمایی حالت روزه داری تأثیری ندارد در هر دو داوطلبان با وزن نرمال و اضافه وزن نتایج شاید به شدت ورزش وابسته باشد (اردمان و همکاران^۳، ۲۰۰۷). افزایش شیوع چاقی تا اندازه ای ریشه در فقدان تحرک و ورزش داشته و تا اندازه ای به علت در دسترس بودن غذای دلپذیر پرکالریک می باشد. همچنین مطالعات دلالت بر این دارند که چاقی وراثت پذیر بوده به طوریکه سهم ژنتیک، دامنه ای بین ۸۴٪-۶۰ برآورد شده است (میلر^۴، ۲۰۰۴).

ورزش بلند مدت سطح گرلین را افزایش می دهد به ویژه وقتی که وزن در افراد دارای اضافه وزن کاهش می یابد. در رت ها ورزش موجب افزایش در غلظت گرلین می شود. در یکی از اندک مطالعات که گرلین اسیل دار، عاملی که ویژگی های اشتهاآور را بروز می دهد، را مورد سنجش قرار داده است، سرکوبی معناداری در آن بعد از ورزش به همانند کاهش گرسنگی آزمودنی ها توصیف شد (بروم و همکاران^۵، ۲۰۰۹).

1- Sliwowski Z & et al

2- Martins C & et al

3- Erdmann J & et al

4- Miller J & et al

5- Broom DR & et al

ماکلوی و همکاران^۱ (۲۰۰۷)، تأثیر ۵ روز ورزش هوازی بر روی گرلین کل، گرلین اسیل دار و گرلین بدون اسیل سطح پلازما در پسران جوان چاق و با وزن طبیعی در حالت روزه داری و پس از ناهار را بررسی نمودند. آنها هیچ تغییری را در سطح گرلین کل پلازما مشاهده نکردند اما افزایش معناداری در گرلین اسیل دار مستقل از تغییر وزن مشاهده شد. افزایش گرلین اسیل دار و کاهش در گرلین بدون اسیل بعد از ناهار در افراد با وزن طبیعی، بالاتر بود، اما افزایش در جوانان داری اضافه وزن با گرسنگی خود گزارش شده، مرتبط بود.

مطالعات نسبتاً کمی تأثیر ورزش بر روی سطح پلاسمایی دیگر هورمون های درگیر در تنظیم اشتها را بررسی کرده اند. مشخص گردیده که ورزش کوتاه مدت در حالت روزه داری و پس از صرف غذا سطح پلی پپتید YY، CCK، GLP-1 و PP را افزایش می دهد. در مطالعه چنگ و همکاران^۲ (۲۰۰۹)، که چگونگی تأثیر زمان وعده غذایی متأثر از ورزش بر روی اشتها و بعضی میانجی ها را بررسی کردند، دریافتند که وقتی ورزش ۲ ساعت پس از وعده غذایی اجرا گردید اثر سرکوبی اشتها در دریافت غذا تمدید شد. از این گذشته غلظت PYY پلازما با ورزش پس از صرف وعده غذایی بالا رفت. ورزش پیش از دریافت غذا اشتها را کاهش داده و غلظت گرلین پلازما را افزایش داد. هیچ پاسخی به زمان نسبی ورزش به دریافت غذا بر روی غلظت لپتین پلازما مشاهده نشد. محققان نتیجه گرفتند که زمان ورزش با مصرف مواد غذایی شاید اشتها را تحت تأثیر قرار داده و تنظیم کننده های هورمونی و ورزش پس از وعده غذایی شاید اثرات سرکوبی مصرف وعده غذایی بر روی اشتها را سرکوب نماید.

در رابطه با ورزش بلند مدت شواهد کمی موجود است. کوله سیستوکینین پلازما در مردان فعال هیچ تغییری نکرده و سطح PP پلازما در مردان از قبل بی تحرک بعد از یک دوره مداخله ورزشی افزایش جزئی در حالت روزه داری و اوج پس از صرف غذا داشت. هیچ تغییری در سطح ابستاتین بعد از ورزش رقابتی کوتاه زمان در زنان مشاهده نشد. اما در رت ها ورزش متوسط روی نوار گردان غلظت ابستاتین روده کوچک و فوندوس را کاهش داد (بلیسکی و همکاران، ۲۰۰۹).

¹ - Mackelvie KJ & et al

² - Cheng MH & et al

۲-۲۱ اثرات کوتاه مدت ورزش بر روی اشتها و هورمون های تنظیم کننده اشتها

بهبود فهم و آگاهی از متابولیسم هورمون های تنظیم کننده اشتها، علاقه به اثرات ورزش بر روی اشتها را بالا برده است و این اثرات بوسیله هورمون های تنظیم کننده اشتها میانجیگری می شوند. مطالعات؛ اثرات ورزش بر روی اشتها (تمایل به غذا و نوشیدنی) را با استفاده از مقیاس های بینایی سنجی بررسی کرده اند. این مقیاس ها حاوی یک خط، معمولا ۱۰۰ تا ۱۵۰cm طول است، که بوسیله پرسشی که در بالای خط قرار دارد، پاسخ داده می شود؛ مانند چقدر شما گرسنه هستید؟ ابتدا (هرگز) در مقابل گرسنگی، مثلا من هرگز گرسنه نیستم. مقیاس های احساس گوناگون گرسنگی دو طرفه بوده و شامل: کاملا سیر، مصرف غذا به صورت گذشته نگر (مانند شما فکر می کنید چه مقدار غذا می توانید بخورید؟) و موارد دیگر می باشد. این مقیاس ها نشان داده اند که به خوبی جوابگو بوده و برای تحقیقات اشتها دارای اعتبار می باشند (فلینت و همکاران^۱، ۲۰۰۰).

با استفاده از مقیاس های بینایی تعدادی از مطالعات اظهار داشته اند که ورزش در واقع اشتها را افزایش نمی دهد، و ورزش شدید شاید منجر به سرکوبی موقتی اشتها گردد (بلیسکی و همکاران، ۲۰۰۹، مارتینز و همکاران، ۲۰۰۸). این سرکوبی موقت اشتها اصطلاحا بی اشتهایی ناشی از ورزش نامیده می شود که منجر به تعادل منفی انرژی می گردد. با توجه به ویژگی های منحصر به فرد گرلین برای تحریک اشتها، مطالعاتی برای ارزیابی این منظور طراحی گردید که نشان می دهند بی اشتهایی ناشی از ورزش با غلظت پایین تر گرلین، مرتبط می باشد. ولی این موضوع روشن نشد، به همین علت چندین مطالعه مشاهده کردند که غلظت گرلین بوسیله فعالیت های ورزشی کوتاه مدت تحت تاثیر نمی باشد (بورنز و همکاران^۲، ۲۰۰۷، دال و همکاران^۳، ۲۰۰۲). به هر حال این مطالعات غلظت گرلین کل را اندازه گیری کرده بودند در حالی که مطالعات اخیر نشان داده اند که گرلین اسپیل دار (شکلی از گرلین که مسئول تحریک اشتها می باشد، در حین دویدن و تمرینات مقاومتی) سرکوب می شود (بروم و همکاران، ۲۰۰۹، ۲۰۰۷).

سرکوبی گرلین اسپیل دار موقتی بوده و برای ۱ ساعت یا بلافاصله بعد از ورزش به طول می انجامد و احتمال دارد که در بی اشتهایی ناشی از ورزش نقش داشته باشد. به هر حال ارتباطات معنادار کمی بین گرلین اسپیل دار و گرسنگی در مطالعات مشاهده شده است (بروم و همکاران، ۲۰۰۹، ۲۰۰۷). بنابراین

¹- Flint A & et al

²- Burns SF & et al

³- Dall R & et al

قابل سؤال است که چگونه تغییرات ایجاد شده در گرلین اسیل دار در اثر ورزش به طور مستقیم بر روی گرسنگی تاثیر می گذارد؟

از نگاهی دیگر به گرلین، مطالعات اخیر هورمون های اپیزودیک معده را که در سرکوبی اشتها در گیر می باشند برای ارزیابی اینکه شاید، آنها در بی اشتهایی ناشی از ورزش نقش داشته باشند، بررسی کرده اند. توجه بیشتر بر روی PYY بوده که این هورمون اثرات قوی بر روی سرکوبی اشتها دارد (نیری و همکاران^۱، ۲۰۰۹). چندین مطالعه گزارش کرده اند که غلظت PYY پلاسما در حین ورزش هوازی در هردو شرکت کنندگان لاغر (یوادا و همکاران^۲، ۲۰۰۹، بروم و همکاران، ۲۰۰۷، مارتینز و همکاران^۳، ۲۰۰۷) و چاق (یوادا و همکاران، ۲۰۰۹) افزایش می یابد. بروم و همکاران (۲۰۰۹)، وعده غذایی استاندارد برای آزمودنیهای ۱ و ۴ ساعت پس از کامل کردن ۱ ساعت دویدن تدارک دیدند. پاسخ PYY پلاسما تا ۵ ساعت پس از ورزش در مقایسه با گروه کنترل همچنان بالا باقی مانده بود. بعضی از مطالعات نیز پاسخ GLP-1 و PP به ورزش هوازی را بررسی کرده اند و غلظت های این هورمون ها نیز همچنان در حین ورزش و حداقل ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پس از ورزش افزایش یافته بود (۲۴ یوادا و همکاران، ۲۰۰۹، مارتینز و همکاران، ۲۰۰۷). در مقابل غلظت PYY پلاسما در تحقیق بروم و همکاران (۲۰۰۹)، بی تاثیر از تمرین مقاومتی بود. بسیاری از مطالعات ارائه شده در اینجا، آزمودنی های مرد را شامل می شدند و شواهدی وجود دارد که شاید پاسخ های متفاوتی در زنان نسبت به مردان وجود داشته باشد. این شواهد اخیرا بوسیله هوگوبیان و بران^۴ (۲۰۱۰) مورد بازنگری قرار گرفته است. در تحقیقی که استنسل (۲۰۱۱)، پس از ۴ روز تمرین ورزشی طراحی شده برای یک کسری انرژی، مستقیما مردان و زنان را مقایسه نمود، افزایش موقتی در گرلین اسیل دار در زنان مشاهده شد، اما در مردان چنین نبود. تفاوت در پاسخ انسولین به تست تحمل غذا پس از ۴ روز تمرین ورزشی پی در پی (تقریبا ۸۰ تا ۹۰ دقیقه در هر روز) بین مردان و زنان مشاهده شد، که دلالت بر تمایل غلظت پایین تر انسولین در زنان داشت (هوگوبیان و همکاران، ۲۰۰۹). این تفاوت ها پیشنهاد می کنند که گرایش به اشتها در زنان در برابر مردان به وسیله ورزش تحریک می شود. این شاید روشن سازد که چرا بعضی از مطالعات دریافته اند که

¹- Neary MT & et al

²- Ueda S & et al

³- Martins C & et al

⁴- hogobian and braun

تمرین ورزشی اثر بیشتری بر روی کاهش چربی در مردان نسبت به زنان که رژیم غذایی در دسترس استفاده می کنند، دارد (دانیلی و همکاران، ۲۰۰۳). تفسیر احتمالی برای این تفاوت ها شاید برای زنان به منظور حفظ ذخایر چربی کافی بدن برای حمایت های موفقیت آمیز ضروری باشد. اگرچه تحقیقات بیشتری برای بحث و نتیجه گیری مناسب مورد نیاز می باشد.

۲-۲۲ اثرات کوتاه مدت ورزش بر روی دریافت غذا

اگرچه تغییرات در اشتها و هورمون های تنظیم کننده اشتها در حین و پس از ورزش مورد توجه قرار گرفته اند، دنبال کردن اینکه دریافت غذا تغییر خواهد کرد، ضروری است. برای ارزیابی این مورد، دریافت غذا باید به طور مستقیم دیده شود، یا به طور کامل پوشش داده شود. این می تواند مشکل و سخت باشد، زیرا احتمال دارد اگر افراد بدانند یا احساس کنند که تحت نظر هستند و دیده می شوند، افراد دریافت غذایشان را تغییر دهند و شاید اشتهايشان بوسیله غذاهایی که به آنها پیشنهاد شده است و در محیط آزمونگیری قرار گرفته اند، تحت تاثیر قرار گیرد. مانند قرار گرفتن در آزمایشگاه نسبت به رستوران! این موارد، در یافته های مطالعات ورزشی که صورت گرفته است، آشکار می باشد.

رایجترین روش برای ارزیابی کوتاه مدت ورزش بر روی دریافت غذا، در دسترس قرار دادن غذاهای سلف سرویس می باشد. معمولاً انتخاب روزانه غذا پیشنهاد می شود و مورد طبع آزمودنی ها بودن غذا، دارای اهمیت می باشد. به طور عقلانی شاید به سادگی یک انرژی دریافتی پایینی به این علت که آزمودنی ها تمایلی به غذای پیشنهادی ندارند، مشاهده شود. این محدودیت شاید بوسیله چک کردن غذای ترجیحی آزمودنی ها پوشش داده شود. علی رغم چنین محدودیت هایی، حداقل یک مطالعه نتیجه گیری کرده است که غذای سلف سرویس در دسترس وقتی که بوسیله افراد مشابه در دو رقابت جداگانه مصرف شدند، تکرار پذیر بود و با انرژی مصرفی همبستگی بالایی داشت (گریگرسن و همکاران، ۲۰۰۸).

بیشتر مطالعات ورزشی که غذای سلف سرویس را به کار گرفته اند، هیچ تغییری را در انرژی دریافتی پس از ورزش کوتاه مدت مشاهده نکردند. بازننگری بلوندل و همکاران^۲ (۱۹۹۹)، نشان داد که تنها ۱۹٪ مطالعات مداخله ای، افزایش در انرژی دریافتی پس از ورزش را گزارش کرده بودند، ۶۵٪ هیچ تغییری

^۱- Gregersen NT & et al

^۲- Blundell JE & et al

را نشان ندادند و ۱۶٪ کاهش را نشان داده بودند. فقدان تغییر در انرژی دریافتی در پاسخ به ورزش کوتاه مدت در دو مطالعه اخیر تایید شده است. یکی ۹۰ دقیقه پیاده روی سریع را دربر می گرفت (کینگ و همکاران^۱، ۲۰۱۰). در مطالعه اول، انرژی دریافتی در ۲۲/۵ ساعت پس از دویدن، هیچ تغییر معناداری نداشت (چندین وعده غذایی در طول این مدت تدارک دیده شده بود)، علی رغم اینکه میانگین انرژی مصرفی در حین دویدن ۵/۳۲۴ KJ (۱/۲۷۳ kcal) بود. همراه با این یافته ها گرلین اسیل دار بعد از ورزش تغییر معناداری در هر دو مطالعه نداشت (اگرچه گرلین اسیل دار در حین ورزش در مطالعه دویدن سرکوب شده بود). محدودیت بیشتر مطالعات که اثرات کوتاه مدت ورزش را بر روی دریافت غذا بررسی کردند، بررسی دوره زمانی نسبتا کوتاه، بعد از اتمام ورزش می باشد (معمولا تنها کمتر از ۱ ساعت). مطالعات کمی اثر شرایط محیطی گوناگون را بر روی دریافت غذا بررسی کرده اند، اما شواهدی موجود می باشد.

بویر و بلوم^۲ (۱۹۸۴) مشاهده کردند که انرژی دریافتی، جذب چربی و وزن بدن، همگی در آزمودنی های قفقازی با صعود به ارتفاعات بالاتر از ۱۹۸۱ متری اورست کاهش می یابد (به طور جالبی کاهش در وزن بدن در آنهایی که عادت به باقی ماندن در ارتفاع بالا را دارند اتفاق نمی افتد). این یافته ها بی اشتهایی ناشی از هایپوکسی را پیشنهاد می کنند و این پیشنهاد بوسیله یافته های مطالعه اخیری حمایت شد که کاهش معنادار در دریافت غذا و وزن و یک افزایش معنادار در لپتین پلاسما (بدون تغییر در گرلین) در ۲۰ آزمودنی مرد چاق که در معرض هایپوکسی (۲/۶۵۰ متری) به مدت یک هفته قرار گرفته بودند را مشاهده کرد (لیپل و همکاران^۳، ۲۰۱۰). به طور مشابهی شواهدی وجود دارند که پیشنهاد می کنند دریافت غذا پس از ورزش، در محیط گرم کاهش می یابد (شورتن و همکاران^۴، ۲۰۰۹). این ضرورتا به علت دهیدراسیون (کم آبی) نیست زیرا دهیدراسیون در غیاب ورزش مثلا _ از طریق سونا) گرسنگی یا دریافت غذا را سرکوب نمی کند (وسترن-پلانتنگا و همکاران^۵، ۱۹۹۷). در نهایت، نشان داده شده است که ورزش در آب سرد دریافت غذا را در دوره زمانی بلافاصله پس از ورزش (۸۰ دقیقه) افزایش می دهد. پیشنهاد شده است، شاید وقتیکه اجرا برای دوره های زمانی طولانی مدت در محیط های سرد

1- King JA & et al

2- Boyer and Blume

3- Lippel FJ & et al

4- Shorten AL & et al

5- Westerterp-Plantenga MS & et al

صورت می گیرد و مخصوصا اگر همراه با فرو رفتن در آب سرد باشد، انرژی دریافتی، افزایش یابد(وایت و همکاران^۱، ۲۰۰۵).

۲-۲۳ تمرین ورزشی، اشتها و دریافت غذا

در رابطه با اثرات طولانی مدت ورزش بر روی اشتها، دریافت غذا و کنترل وزن مطالعات کمی موجود می باشد و پیشینه تحقیق در این حیطه فراوان نیست. برای مثال، جونز و همکاران^۲(۲۰۰۹)، افزایش معناداری را در PYY پلاسمایی حالت روزه داری بعد از ۳۲ هفته تمرین ورزشی در مردان و زنان جوان دارای اضافه وزن که کاهش معنادار در درصد چربی بدن را نیز تجربه کرده بودند، گزارش کردند. به طور مشابهی روت و همکاران^۳(۲۰۰۵)، افزایش معناداری را در غلظت PYY پلاسمایی حالت روزه داری در کودکان چاق که بعد از یک سال رژیم غذایی و ورزش موفق به کاهش وزن شده بودند مشاهده کردند. همچنین مارتینز و همکاران^۴(۲۰۱۰)، تمایل به بالاتر بودن غلظت PYY پس از صرف غذا را در مردان و زنان چاق/دارای اضافه وزن بعد از ۱۲ هفته مداخله تمرین مشاهده کردند. این یافته ها نشان دادند که احساس سیری ناشی از تمرین ورزشی پس از، از دست دادن وزن/چربی بهبود پیدا می کند.

یافته های تایید کننده ای همراه با تمرین ورزشی و گرلین گزارش شده اند. هاگوبیان و همکاران^۵(۲۰۰۸)، دریافتند که مقادیر زیر منحنی گرلین کل، در طول ۳ روز پرتغذیه ای که با تمرین ترکیب شد، افزایش یافت، که کاهش در اشتها را پیشنهاد می داد. لیدی و همکاران^۶(۲۰۰۴)، در آزمودنی هایی که بعد از ۳ ماه مداخله ورزشی، وزن از دست داده بودند، افزایش در گرلین کل حالت روزه داری را مشاهده کردند. اما هیچ تغییری در گرلین آزمودنی ها با وزن ثابت مشاهده نشده بود. به طور مشابهی افزایش در غلظت گرلین اسیل دار پس از صرف غذا در بزرگسالان چاق و لاغر بعد از ۵ روز پی در پی تمرین ورزشی مشاهده شده بود (مکلوی و همکاران، ۲۰۰۷). در مقابل گرلین اسیل دار بعد از ۱۲ هفته

¹- White & et al

²- Jones & et al

³- Rot & et al

⁴- Martins & et al

⁵- Hagobian & et al

⁶- Leidy & et al

مداخله ورزشی که منجر به از دست رفتن چربی و وزن در کودکان کره ای دارای اضافه وزن شده بود بدون تغییر بود (کیم و همکاران^۱، ۲۰۰۸).

بحث و نتیجه گیری قطعی از روی این مطالعات مشکل می باشد. این تناقضات احتمالا به وسیله تفاوت ها، در گروه های آزمودنی (مانند جوان ها در مقابل بزرگسالان)، طول مدت تمرین ورزشی (مانند چند روز تا ۱ سال) و این حقیقت که بعضی از مطالعات گرلین کل را اندازه گیری کرده اند در حالیکه دیگران گرلین اسیل دار را اندازه گیری کرده اند و یا شاید حتی نروپپتید های دیگری در این امر درگیر باشند که هنوز شناسایی نشده اند، قابل توجه و تفسیر باشد. همچنین باید توجه داشت که تغییرات در گرلین پس از تمرین ورزشی و کاهش وزن شاید بوسیله تغییرات متضاد در هورمون های سیری متعادل گردد. چنانچه افزایش اشتیاق برای خوردن در یک حالت روزه داری شاید با افزایش در پاسخ سیری به وعده غذایی همراه باشد، همانطور که در مطالعات اخیر گزارش شده است (مارتینز و همکاران، ۲۰۱۰).

بیشتر مطالعاتی که اثر تمرین ورزشی بر روی انرژی دریافتی در دسترس را بررسی کرده اند به این حقیقت محدود می شوند که دریافت غذا خود گزارش دهی بوده است، اما موارد محدودی جایگزین نیز وجود دارد که آزمودنی ها در محیط طبیعی خودشان نسبت به شرایط آزمایشگاهی مشاهده شدند. استابز و همکارانش^۲ (۲۰۰۲)، دو مطالعه جالب در این زمینه را صورت دادند. یک مطالعه ۶ زن چاق را شامل می شد که ۷ روز مداخله را کامل کردند: ۱) کنترل (بدون تمرین)، ۲) ورزش متوسط (۱/۹ MJ day)، ۳) ورزش شدید (۳/۴ MJ day). جبران معناداری در انرژی دریافتی ناشی از ورزش مشهود بود، از این رو زنان یک مقدار کم، اما معناداری وزن خود را در هر دو آزمون ورزشی از دست دادند.

در دومین مطالعه ۶ مرد لاغر بوسیله یک کالری سنج غیرمستقیم تمام بدن، برای دو دوره ۷ روزه مطالعه شدند. در هر دو دوره غذا در دسترس آزمودنی ها بود، اما مردان در یک دوره به طور متوسط فعالیت داشتند و در دوره دیگر بی تحرک بودند. انرژی دریافتی و گرسنگی بدون تغییر بود. با این حال در رژیم بی تحرکی، مردان تمایل به تعادل انرژی مثبت و افزایش ذخایر چربی داشتند (استابز و همکاران^۳، ۲۰۰۴).

یافته های مشابهی بوسیله وو و همکاران^۴ (۱۹۸۲)، بدست آمد که به صورت تصویر برداری دریافت غذا

¹- Kim JK & et al

²- stubbs & et al

³- Stubbs RJ & et al

⁴- woo & et al

به مدت ۱۹ روز و ۵۷ روز پوشش داده شده بود، زنان چاق به صورت داوطلبانه تحت مراقبت بیمارستانی بودند. هیچ افزایش جبرانی در انرژی دریافتی مشاهده نشد، علی‌رغم اینکه انرژی مصرفی از طریق پیاده روی افزایش یافته بود. به طور مورد انتظار این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که افزایش فعالیت بدنی موجب افزایش جزئی در انرژی دریافتی می‌شود در حالیکه با کاهش سطوح ورزش نیازی به کاهش انرژی دریافتی همراه با آن نمی‌باشد.

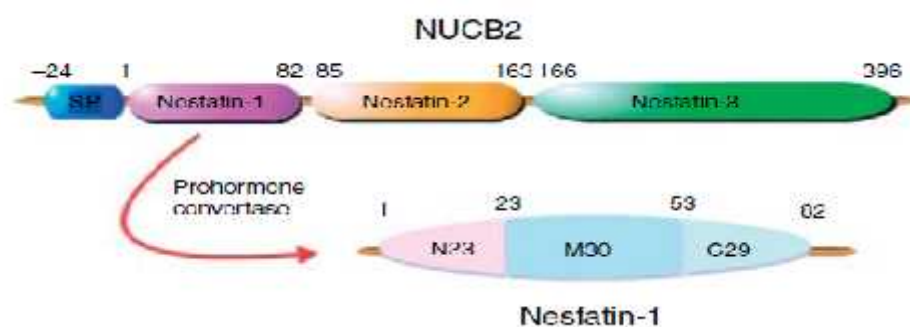
اگر تمرین موجب کاهش جبران کامل یا قوی افزایش دریافت غذا نمی‌شود این سؤال مطرح خواهد شد که چرا تعدادی از افراد برای کاهش وزن در طولانی مدت مشکل پیدا می‌کنند. این ممکن است با یک ناپیوستگی ورزشی تفسیر شود. وقتی که اشتیاق اولیه شروع به افول می‌کند یا حتی یک کاهش جبرانی در عادات رفتاری فعالیت بدنی در زمانی که سطوح ورزش از طریق یک ورزش سازمان یافته شروع می‌شود اتفاق می‌افتد، همانطور که اخیراً مشاهده شده است (مارتینز و همکاران، ۲۰۱۰).

۲-۲۴ تحقیقات انجام شده در رابطه با نسفاتین

نسفاتین-۱، یک پلی‌پپتید بی‌اشتهایی کشف شده در هیپوتالاموس رت و انسان می‌باشد و در هسته‌های پاراونتریکولار هیپوتالاموس بیان می‌شود که با گرسنگی کاهش پیدا می‌کند و توانایی سرکوب دریافت غذا را به شیوه‌ای مستقل از لپتین دارد. احتمال می‌رود تعاملات متقابلی بین مسیر نسفاتین-۱ و مسیر ملانوکورتین در مغز وجود داشته باشد. نرون‌های نسفاتین-۱ با اکسی‌توسین، وازوپرسین و هورمون تغلیظ یافته ملانین هیپوتالاموس هم بیان هستند (استنجل و تاکه، ۲۰۱۰). نسفاتین / NUCB2 از پایانه N پپتید ۲۴ اسید آمینه‌ای تشکیل شده است و پروتئین ساختاری حاوی ۳۹۶ اسید آمینه است. از لحاظ سکانس اسید آمینه‌ای بین رت، موش و انسان همسان است (>/۸۵). آنالیز ساختاری وجود چندین ناحیه تشخیصی مجزا را برای پیش‌ساز هورمونی آنزیم مبدل^۱ در توالی نسفاتین / NUBC2 رت، آشکار ساخت و پیشنهاد شد که این پیشرویی باشد که به وسیله فرایندهای پروتئولیکی متفاوت؛ چندین پپتید فعال را افزایش می‌دهد. اجزای پیش‌بینی شده این فرایند نسفاتین-۱ (باقی مانده ۸۲-۱)، نسفاتین-۲ (باقی مانده ۱۶۳-۸۵) و نسفاتین-۳ (باقی مانده ۳۹۶-۱۶۶) می‌باشند (شکل ۴). نشان داده شده است که نسفاتین-۱ در هیپوتالاموس تولید می‌شود و در مایع مغزی نخاعی حضور پیدا می‌کند. بر اساس هم‌بیانی

¹ - Pre hormone convertase

نسفاتین-۱ و PC3/1 و PC2 پیشنهاد شده است که در مجزا کردن نسفاتین-۱ از NUBC2 درگیر باشد (اه-ای، ۲۰۰۶). شناسایی نسفاتین-۱ به عنوان نروپپتید هیپوتالاموسی بلافاصله به وسیله ویژه گی های اثرات ضد اشتها بی دنبال شد و تزریق مرکزی (i.c.v) نسفاتین-۱ کاهش دریافت غذا را در رت ها نشان داد. در مقابل نه نسفاتین-۲ و نه نسفاتین-۳ هیچگونه پاسخ بی اشتها بی نداشتند (اه-ای، ۲۰۰۶). با خاموش کردن محتوی نسفاتین/NUBC2 هیپوتالامیک به وسیله تزریق مرکزی مداوم آنتی مورفولینوآلیگونوکلئوتید (aS-MON)، دریافت غذا و وزن بدن در رت های جوان، افزایش یافت.



شکل ۴-۴: ساختار اولیه پروتئین NUCB2، پیشرو نسفاتین-۱

نسفاتین-۱ در نواحی مختلف مغز، شامل هسته های پاراونتریکولار (PVN)، هسته های سوپراپیتیک (SON)، هسته های کمانی (ARC)، نواحی هیپوتالامیک خارجی (LH) و هسته های مجرد مغز که در تنظیم متابولیسم و رفتار تغذیه ای درگیر هستند، بیان می شود (شیموزو و همکاران، ۲۰۰۹). در هر صورت پیشنهاد شده است که توزیع آن در CNS اثرات مازادی بر رفتار تغذیه ای دارد. نسفاتین-۱ همچنین در بافت چربی بیان می شود و در سرم نیز یافت می گردد (شیموزو و همکاران، ۲۰۰۹). اشاره شده است که نسفاتین-۱ در سلول های معده تولید کننده گرلین نیز تولید می شود، که شاید در مهار گرلین بدون اسپیل در رت های با تغذیه آزاد نیز درگیر باشد (استنجل و تاکه، ۲۰۰۹). به طور کلی تاکنون نقش هایی برای نسفاتین-۱ پیشنهاد شده است که بیشتر آنها در رابطه با تأثیر این نروپپتید بر روی کاهش دریافت غذا و بی اشتها بی می باشد و با توجه به جدید بودن این نروپپتید نظر محققان به سمت آن جلب شده است (استنجل و تاکه، ۲۰۱۰). یافته های اصلی نشان می دهند که الگوهای بیان نسفاتین-۱/NUBC2 در هسته های متفاوت هیپوتالامیک و ساقه مغز ویژه بوده و نقش هموستاز انرژی را بهبود می بخشد و مراودات متقابل بالقوه ای با دیگر نروپپتیدهای تنظیم کننده اشتها دارد. نسفاتین-۱ به وسیله اه-ای و همکاران در سال ۲۰۰۶ در هیپوتالاموس رت شناسایی شده و گزارش شده است که دریافت غذا

را به مجرد تزریق در بطن سوم کاهش می دهد و به علت اینکه NUBC2 کد کننده سیری و پروتئین تأثیرگذار بر روی چربی می باشد، نسفاتین-۱ نامگذاری شد. نسفاتین-۱ اثر کاهش دریافت غذا را از خود بروز می دهد. مطالعات اخیر نشان می دهد که نسفاتین-۱ در سطح mRNA و پروتئین در موکوس اکسینتیک معده رت بیان می شود و همانطور که نتایج تجزیه و تحلیل ریزآرایه به وسیله RT.qPCR نشان می دهد در امعاء و احشاء دیگر نظیر قلب و حتی مغز نیز بیان می شود. واکنش ایمنی نسفاتین-۱ در پانکراس، بیضه ها و غده هیپوفیز نیز مشاهده شده است. در هر صورت عمل نسفاتین-۱ در محل های تولید شده هنوز نامشخص بوده اما بیشتر توجه به سمت روش اتوکرین و پاراکرین می باشد. استنجل و همکاران (۲۰۰۹)، نشان داده اند که روزه داری به مدت ۲۴ ساعت بیان mRNA NUBC2 را در استخر سلول های اندوکرین معده کوچک غنی شده کاهش می دهد و به طور معناداری سطح پلاسمایی نسفاتین کاهش پیدا می کند. این داده ها دلالت بر این داشتند که بیان NUCB2/nesfatin-1 و آزاد شدن آن به وسیله مراحل تغذیه ای تنظیم می شود. نسفاتین-۱ در سرم انسانی به وسیله تجزیه و تحلیل وسترن بلوت^۱ کشف شده است و احتمالاً در شرایط تغذیه ای مختلف سطح گردش خون آن تغییر کند و با توجه به توده بدن نیز احتمال می رود که سطح آن دچار تغییر شود که در این زمینه تسوشیا و همکاران^۲ (۲۰۱۰)، ارتباط منفی بین BMI و سطح نسفاتین حالت روزه داری را نشان دادند. نقشه جزئیات نوروآناتومیکی، یک الگوی وسیعی از توزیع مرکزی نسفاتین/NUBC2 را با بیان قابل تمیز mRNA و یا پروتئین در هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس، به همانند تعداد زیادی از نواحی بیرونی هیپوتالاموس شامل هسته ادینگر- وستفال^۳، هسته حرکتی پشتی واگ، هسته رافه، کودال، هسته لوکوس سرلئوس^۴، هسته پارافاسیکولار تالاموس^۵ و گروه های عصبی پری گانگلیونیک سمپاتیک و پاراسمپاتیک و نواحی دیگر را روشن ساخت (بریلویی و همکاران^۶، ۲۰۰۷، فو و همکاران^۷، ۲۰۰۸، گوبل و همکاران^۸، ۲۰۰۹). چنین الگوی وسیعی از توزیع نسفاتین-۱/NUCB2 با بیان چشمگیر، نه تنها در هسته های هیپوتالامیک بلکه همچنین در نواحی ساقه مغز و مراکز خودکار متنوع، در حال حاضر به

¹- Western blot

²- Tsuchiya, T & et al

³- Edinger-westphal

⁴- locus coeruleus

⁵- Thalamic parafasicular

⁶- Brailoiu & et al

⁷- Foo & et al

⁸- Goeble & et al

عنوان (غیر مستقیم) شاخصی از عملکرد بالقوه تنظیم کننده یکپارچه هموستاز انرژی در نظر گرفته می شود. مکانیسم هدایتی نسفاتین-۱ همچون فعال کردن سرکوبی تغذیه شدن، به نظر می رسد، مستقل از پیام رسانی لپتین باشد، چنانچه نسفاتین-۱ قادر بود دریافت غذا را در جوندگانی که متحمل جهش های گیرنده لپتینی بودند، کاهش دهد (اه- ای و همکاران، ۲۰۰۶). نسفاتین-۱ در فعال سازی پروپومیلانو کورتین (POMC) و نرون های CART در هسته های کمانی درگیر نبود که این مسیر یکی از ساز و کارهای اولیه لپتین برای سرکوب دریافت غذا می باشد (شیموزو و همکاران، ۲۰۰۹).

تزریق داخل صفاقی نسفاتین-۱ دریافت غذا را در یک روش وابسته به دوز سرکوب نمود. نسفاتین سه بخش مجزای قابل تشخیص دارد: قطعه انتهایی N (باقی مانده ۲۳-۱)، قطعه میانی (۵۳-۲۴) و قطعه انتهایی-C (باقیمانده ۸۲-۵۴) که شیموزو و همکاران^۱ (۲۰۰۸) اثر هر سه قسمت را بر روی دریافت غذا موش ها بررسی کردند. تزریق قسمت میانی دریافت غذا را در شرایط مقاومت لپتینی در موش db/db و موش های با رژیم غذایی پرچرب کاهش داد. بعد از تزریق قسمت میانی، بیان c-fos به طور معناداری در هسته های ساقه مغز (NTS) اما نه در هسته های کمانی هیپوتالامیک فعال می شود. مسیرهای کولینرژیک نیکوتینیک به NTS در بی اشتها ناشی از قسمت میانی سهم هستند. تزریق قسمت میانی به طور معناداری بیان پروپومیلانو کورتین و کوکائین و ژن های نسخه بردار تنظیم کننده آمفتامین را در NTS اما نه در هسته های کمانی افزایش می دهد. بررسی جهش قسمت میانی نشان می دهد که ناحیه ای مشابه با سکانس اسید آمینه سمت پپتید وابسته به آگوتی را فعال می کند که در القاء ضد اشتها بی مسئولیتی ندارد. یافته ها دلالت بر این دارند که قسمت میانی نسفاتین-۱ (موجب بی اشتها بی عصبی می شود) احتمالاً به وسیله فعال ساختن POMC، نرون های CART در NTS از طریق ساز و کارهای وابسته به لپتین بعد از تحریک محیطی موجب بی اشتها بی عصبی می شود (شیموزو و همکاران، ۲۰۰۸).

روشن است که عملکرد بی اشتها بی عصبی مرکزی به وسیله نسفاتین-۱ مستقل از پیام رسانی لپتین در هیپوتالاموس است، زیرا نسفاتین-۱ موجب اتفاقات بی اشتها بی عصبی رت ها با جهش گیرنده لپتینی شد. نسفاتین-۱ نه تنها از طریق مغز بلکه همچنین توسط بافت های پیرامونی نیز مشارکت دارد. مشاهدات اخیر نشان داده اند که نسفاتین-۱ تزریق شده محیطی برای رسیدن به بافت مغزی از سد خون مغز عبور می کند. به هر حال گزارش هایی مبنی بر اثرات القاء محیطی نسفاتین-۱ وجود ندارد. هیچ کدام از حیطة

¹ Shimizu H & et al

های فعال سازی عملکرد نسفاتین-۱ برای اینکه بتوان از نسفاتین-۱ به عنوان یک داروی ضد چاقی در آینده استفاده نمود غیر قابل دسترس نمی باشد (شیموزو و همکاران، ۲۰۰۸).

تعدادی از پپتیدهای رها شده از سلول های اندوکرین، در موکوس روده به طور اولیه بر روی تنظیم فیزیولوژیکی دریافت غذا با نقشی چشمگیر در پایان مرحله فرو بردن غذا، وقتی که مواد غذایی از مسیر روده عبور می کنند، درگیر هستند. اخیراً پپتیدهای رها شده از سلول های اندوکرین هم شکل X/A موکوس اکسینتیک معده به عنوان بازیگران اصلی اضافی، در تنظیم هزینه انرژی و تغذیه تشخیص داده شده اند. سلول های هم شکل X/A معده پپتید اکتانویل گرلین را آزاد می کنند که تنها هورمون تولید شده محیطی شناخته شده است که دریافت غذا را از طریق تقابل با گیرنده 1a هورمون رشد -GHS R1a تحریک می کند. به علاوه گرلین غیر اکتانویل (بدون اسیل) در گردش خون نسبت به گرلین در بالاترین سطح در حال حاضر به عنوان تعدیل کننده بالقوه دریافت غذا در مقابل عمل گرلین وابسته به GHS-R1a مورد بحث می باشد، اگر چه عملکرد معنادار آن هنوز تأیید نشده است. گزارش های اولیه نشان می دهند که ابستاتین یک پپتید مرتبط با گرلین، تعدیل کننده بی اشتهایی عمل اشتهای آور گرلین می باشد، در حالیکه گزارش های بعدی از آن حمایت نمی کنند. جالب اینکه اخیراً نسفاتین-۱ شناسایی شده به طور چشمگیری در سلول های هم شکل X/A معده در وزیکول های متفاوتی نسبت به گرلین بیان می شود. سطح نسفاتین-۱ گردش خون با حالات متابولیکی و تزریق مرکزی یا محیطی مهارکننده های مرحله تاریک دریافت غذا در جوندگان تغییر می کند. روی هم رفته این داده ها، نقش سلول های هم شکل X/A معده در تنظیم دریافت غذا را از طریق بیان پپتید گرلین اشتهای آور به همراه گرلین بدون اسیل و نسفاتین-۱ نشان می دهند. اگر چه مکانیسم عمل و عملکرد معنادار آنها هنوز تأیید نشده است (استنجل و همکاران^۱، ۲۰۱۰).

تزریق های داخل صفاقی مکرر برای یک دوره ۶ روزه اکتساب وزن بدن را مهار می کند. قسمت میانی نسفاتین-۱ (aa24-53) از لحاظ بیولوژیکی فعال بوده و دریافت غذا را پس از تزریق خارجی کاهش می دهد. عمل بی اشتهایی نسفاتین-۱ در افراد لاغر ob/ob مشاهده شده است و موش چاق ناشی از رژیم پرچرب شواهدی را برای مکانیسم عمل وابسته به لپتین فراهم نموده است (شیموزو و همکاران، ۲۰۰۹).

¹ - Stengel, A & et al

اطلاعات اولیه پیشنهاد می کنند که نسفاتین-۱ وقتی به صورت زیرجلدی تزریق می شود موجب مهار طولانی مدت (بیشتر از ۱۴ ساعت) دریافت غذا در موش می گردد. تزریق نسفاتین-۱ به مقدار pmol به داخل بطن چهارم و مخزن مگنا دریافت غذای مرحله تاریک را به مدت ۶ ساعت کاهش می دهد، در حالیکه مجموع غذای ۲۴ ساعت تغییری نکرد. در هر صورت وزن بدن رت ها به طور معناداری در ۲۴ ساعت به دنبال تزریق داخل بطن مغزی کوتاه مدت نسفاتین-۱ کاهش یافته بود، که پیشنهاد شد، هزینه انرژی افزایش یافته است. مطالعه بیشتری برای بررسی نسبت تنفسی و سطوح پروتئین جفت نشده در بافت چربی قهوه ای برای تأیید این بحث نیاز است (استنجل و همکاران^۱، ۲۰۰۹). همچنین تزریق مرکزی نسفاتین-۱ تخلیه معده در رت ها را به تأخیر انداخت (استنجل ۲۰۱۰).

نشان داده شده است که کوله سیستم کینین نرون های نسفاتین-۱ را در PVN و NTS فعال می سازد (استنجل و همکاران، ۲۰۰۹). همچنین هم بیانی نسفاتین با اکسی توسین و وازوپرسین نشان می دهد که اکسی توسین دریافت غذا را در رت های مقاومت لپتینی کاهش می دهد که به طور قوی پیشنهاد می شود که بی اشتهایی ناشی از نسفاتین در اثر توانایی آن برای فعال ساختن یک مسیر اکسی تونرژیک در PVN می باشد (ماجیما و همکاران^۲، ۲۰۰۹). علاوه بر مسیر اکسی توسین ملانوکورتین دیگر چرخه های عصبی نیز احتمالاً به مانند اثرات میانجی کننده نسفاتین-۱ بر روی دریافت غذا درگیر باشند. مشخص گردیده است که نسفاتین-۱ به میزان بالایی با پپتیدهای اشتهاآور و هورمون تغلیظ یافته ملانوکورتین در بخش خارجی ناحیه توبرال هیپوتالامیک در رت ها هم بیان است. به علاوه مطالعات الکتروفیزیولوژیکی روشن ساخته است که نسفاتین-۱ قادر به مهار نرون های نروپپتید Y در هسته های کمانی می باشد، که مکانیسم بالقوه ای برای اثرات بی اشتهایی می باشد (پرایس و همکاران^۳، ۲۰۰۸).

همچنین با سد نمودن گیرنده عامل رها کننده کورتیکوتروپین CRF2^۴ از اثرات مهاری نسفاتین-۱ تزریقی ممانعت نمود، که نشان دهنده این می باشد که این مسیر نیز در میانجیگری کردن نسفاتین-۱ در مغز جلویی برای سرکوب دریافت غذا درگیر می باشد (استنجل و همکاران، ۲۰۱۰).

¹ - Stengel, A & et al

² - Maejima & et al

³ - Price & et al

⁴ - Corticotropin- releasing factor receptor 2

به طور شگفت انگیزی مشخص گردیده است که بیان نسفاتین-NUCB2/1 به میزان بالایی در بافت چربی زیرجلدی در مقایسه با دیگر قسمت ها (بافت چربی احشایی) بالا می باشد. به علاوه بیان و یا ترشح نسفاتین-1 در بافت چربی موش با افزایش معنادار چاقی ناشی از رژیم غذایی در موجود زنده و به وسیله سایتوکاین های التهابی، انسولین و دگزامتازون در بافت چربی زیرجلدی در محیط آزمایشگاهی نشان داده شده است. شواهد نشان می دهند که افزایش بیان نسفاتین-NUCB2/1 در بافت چربی احتمالاً به علت نسخه برداری ژن از طریق مسیر ERK1/2 باشد (یامادا و همکاران¹، 2010). با وجود توصیف دقیق بیان نسفاتین-NUCB2/1 در بافت چربی هنوز کاربردهای فیزیولوژیکی (یا حتی پاتوفیزیولوژیکی) این پدیده هنوز مشخص نشده است.

واکنش ایمنی نسفاتین-NUCB2/1 در سلول های بتا جزایر پانکراس و نه در دیگر سلول های اندوکرین پانکراس رت و انسان گزارش شده است (فو و همکاران، 2010). تقویت گلوکز موجب افزایش متوسط اما قابل تشخیص رهایش نسفاتین-1 از جزایر رت در آزمایشگاه شد (فو و همکاران، 2010). در حالیکه مدیریت نسفاتین-1 برای موش ob/ob (که چاق و هایپر گلاسمیک هستند) سطوح گردش خون پایین تری داشت (سو و همکاران²، 2010). همچنین مشخص شده است که میانگین سطوح پلاسمایی نسفاتین-1 روزه داری در بیماران دیابتی نوع 2 کاهش می یابد (لی و همکاران³، 2010). پاسخ ترشح نسفاتین-1 در محیط آزمایشگاهی به گلوکز هشت برابر نسبت به انسولین پایین تر است و در انسان سالم نسفاتین گردش خون پس از صرف غذا افزایش نمی یابد (لی و همکاران، 2010). روی هم رفته این مشاهدات ارتباط بالقوه ای را در کنترل عملکرد پانکراسی نشان نمی دهند (یا حداقل اینکه این تغییرات پاتوفیزیولوژیکی می باشد) و در نهایت پیشنهاد داده شده است که عملکرد نسفاتین-1 مشتق شده از پانکراس در تنظیم متابولیسم موضعی باشد تا اندوکرینی.

در رابطه با تأثیر فعالیت بدنی بر روی این نروپپتید تاکنون مطالعه ای انجام نشده است و تنها قنبری نیکی و همکاران (2010)، پاسخ نسفاتین-1 به دو جلسه تمرین بی هوازی در 14 مرد کیک بوکسینگ کار را بررسی کردند اما هیچ تغییری را در سطح پلاسمایی نسفاتین-1 مشاهده نکردند. اخیراً شیموزو و همکاران (2009)، نشان داده اند که تزریق داخل صفاقی نسفاتین-1 دریافت غذای مرحله تاریک در موش را

¹- Yamada & et al

²- su & et al

³- Li & et al

کاهش می دهد، همچنین تزریق داخل صفاقی مکرر برای یک دوره ۶ روزه اکتساب وزن را مهار می کند.

۲-۲۵ احتمال استفاده از نسفاتین-۱ در درمان دارویی چاقی

نسفاتین-۱ تزریقی، عمل ضد اشتها را ایجاد کرده و توجه به سمت عمل وابسته به لپتین می باشد. از آنجایی که آزمودنی های چاق به طور رایج مقاومت لپتینی را به نمایش می گذارند یا حساسیت لپتینی کاهش پیدا می کند، لذا این یافته می تواند موجب شود که نسفاتین-۱ هدف محتمل در درمان دارویی چاقی به عنوان پیشنهادات اخیر قرار گیرد. تاکنون مشخص گردیده است که سلول های هم شکل X/A اندوکرین معده به تحریک دریافت غذا و چاقی مرتبط با سنتز و رهایی پپتیدهای اشتها آور و گرلین محدود می شود. در هر صورت تشخیص اثر تعدیلی احتمالی گرلین بدون اسیل به مانند شناسایی نسفاتین-۱ در سلول های هم شکل X/A معده به طور چشمگیری در این نوع سلول به عنوان تنظیم کننده دریافت غذا اهمیت داشته و همچنین قادر به تحریک و مهار مصرف غذا و تأثیر بر روی وزن بدن می باشد. عمل اشتها آوری گرلین می تواند به وسیله دیگر تنظیم کننده های معده ای دریافت غذا از قبیل: پپتیدها (مانند CCK، بمبازین، GLP-1 و PPY)، پروتئین ها (مانند لپتین) و لپیدها (مانند اندوکانونینوئیدها) تعدیل شود، که از معده و روده سرچشمه می گیرند. گیرنده های درگیر در عمل بیولوژیکی نسفاتین-۱ و گرلین بدون اسیل هنوز ناشناخته بوده و شناسایی آنها به همراه طبقه بندی احتمالی زیرواحدهای گیرنده گرلین به طور آشکاری فهم ما از این پپتیدها و فیزیولوژی سلول هم شکل X/A معده را افزایش خواهد داد (استنجل و همکاران، ۲۰۰۹).

شیوع و پیشگیری از اضافه وزن، چاقی و ارتباط آن با بیماری ها در کشورهای پیشرفته دنیا در حال افزایش بوده که از لحاظ بار اقتصادی-اجتماعی دارای اهمیت می باشد. گزینه درمان دارویی خیلی محدود بوده و پپتیدها، نماینده پیشنهادی هستند. مسیرهای پیام رسانی گرلین به طور ویژه ای آشکار گردیده و نه تنها به عنوان مصرف غذای حیاطی معنادار می باشد و اکتساب وزن به وسیله سد نمودن GHS-R1a تعدیل می شود، بلکه همچنین این مسیرها با ارتقاء مصرف غذا در حالت پاتولوژیکی مرتبط با کاهش اشتها تحریک می شود (استنجل و همکاران، ۲۰۰۹).

۲-۲۶ نقش غددی عصبی نسفاتین-۱

علاوه بر کنترل مرکزی بلوغ، شواهد در حال افزایش است که نرون های نسفاتین ۱/NUCB2 در تولید پاسخ های سازگاری (استرس) درگیر می باشند. در واقع الگوهای وسیع توزیع نسفاتین در هسته های خودکار مغز این احتمال را می دهد که نسفاتین-۱ احتمالاً در محرک های استرس به کار گرفته می شوند (گوبل و همکاران^۱، ۲۰۰۹a). پروتکل های استرس مشابه، موجب فعال سازی زیرمجموعه نرون های هم بیان نسفاتین-۱، CART و اوروکورتین-۱^۲ در ناحیه پیش گانگلیونیک هسته های ادینگر- وستفال می شود، که مشخص گردیده است در پارادایم های متنوع استرس درگیر هستند (اوکر و همکاران^۳، ۲۰۱۰).

جدول ۲-۱: خلاصه محل بیان، عملکرد و چگونی تغییرات نسفاتین-۱

تنظیم	عملکرد	بیان	
روزه داری بیان NUCB2/ نسفاتین-۱ را در PVN کاهش می دهد در حالیکه تغذیه مجدد نرون های نسفاتین-۱ را در PVN و SON فعال می سازد.	تنظیم مرکزی رفتار تغذیه ای و وزن بدن، عمل پیام رسانی ضد اشتها از طریق مسیر مستقل از لپتین و مسیر وابسته به اکسی توسین/ ملانوکورتین	هیپوتالاموس هسته های پاراونتریکولار هسته های سوپرااپتیک (SON) ناحیه هیپوتالامیک خارجی (LHA) ناحیه اینسرتا (ZI) ناحیه توبرال هیپوتالاموس (THA) هسته های کمانی	سیستم عصبی مرکزی
کوله سیستوکینین نرون های نسفاتین-۱ را در PVN فعال می سازد.	تنظیم مرکزی تخلیه معده (مغز جلویی)		
MSH- بیان NUBC2 mRNA را در PVN افزایش می دهد.	تنظیم مرکزی پاسخ استرس (PVN)		
استرس نرون های نسفاتین را در PVN و SON فعال می سازد.	تنظیم مرکزی متابولیسم گلوکز		
ترشح آدرنال NUBC2 mRNA/ نسفاتین-۱ را در PVN مهار می کند.	تنظیم مرکزی فشار دهلیزی		
هم بیانی نسفاتین-۱ با OT، وازوپرسین، NPY، CART، MCH، pmTOR	تنظیم مرکزی خودمختار تنظیم مرکزی (متابولیک)		

¹- Goebel & et al

²- Urocortin-1

³- okere & et al

	بلوغ		
<p>کوله سیستم کینین نرون های نسفاتین-۱ را در NTS فعال می سازد</p> <p>استرس نرون های نسفاتین -۱ را در NTS, EW, LC فعال می سازد.</p>	<p>تنظیم مرکزی رفتار تغذیه ای و وزن بدن، عمل پیام رسانی ضد اشتها از طریق مسیر مستقل از لپتین و مسیر وابسته به اکسی توسین/ ملانوکورتین</p> <p>تنظیم مرکزی پاسخ استرس (EW, NTS, LC)</p> <p>تنظیم مرکزی خودمختار</p>	<p>هسته های مجرد (NTS)</p> <p>هسته های ادینگر وستفال (EW)</p> <p>هسته های خلفی حرکتی واگ</p> <p>هسته های کودال رافه</p> <p>Locus coeruleus</p> <p>س کورولئوس (LC)</p> <p>نرون های پری گانگلیونیک سمپاتیک و پاراسمپاتیک</p>	<p>ساقه مغز و نخاع</p>
<p>روزه داری بیان معدی NUBC2 mRNA را کاهش می دهد.</p> <p>سطوح روزه داری نسفاتین-۱ در بیماران دیابتی نوع ۲ کاهش می یابد.</p>	<p>تنظیم بالقوه محیطی (ضد اشتها) دریافت غذا در تقابل با دیگر تولیدات سلول X/A، گرلین</p> <p>تنظیم موضعی عملکرد پانکراس، با اثرات ضد هایپرگلاسمیا</p>	<p>سیستم رودی معدی غده های معدی-سلول های X/A</p> <p>لایه ساب موکوسال دودنوم</p> <p>سلول های اندوکراین بتای پانکراس</p>	<p>بافت ها/ اندام های محیطی</p>

<p>رژیم غذایی پرچرب سطوح پروتئین نسفاتین-۱ و ترشح به وسیله بافت چربی را افزایش می دهد، در حالیکه روزه داری کاهش می دهد.</p> <p>سایتوکاین های التهابی، انسولین، و دگزامتازون ترشح نسفاتین-۱ را به وسیله بافت چربی زیرجلدی بالا می برند.</p> <p>همبستگی مثبتی بین شاخص توده بدن و سطح گردش خون نسفاتین-۱ انسان وجود دارد.</p>	<p>بیان NUBC2/ نسفاتین در بافت چربی زیرجلدی به میزان بالاتری نسبت به دیگر سلول های چربی (احشایی)</p>	<p>بافت چربی</p>	
---	--	------------------	--

این مشاهدات پیشنهاد می کنند که نسفاتین-۱ بخشی از کارنامه نروپپتیدهای فعال شده و مؤثر برای القای پاسخ های سازگاری در شرایط استرس باشد. به عنوان پشتیبانی از این فرضیه اخیراً اظهار شده است که تزریق i.C.v. نسفاتین-۱ سطح گردش خون هر دو ACTC و کورتیکوسترون را به عنوان اجزای اصلی محور غدد فوق کلیوی-هیپوفیز-هیپوتالاموس بالا می برد، در حالیکه به صورت دو جانبه آدرنالکتومی بیان mRNA NUCB2 را در PVN افزایش می دهد (کونکزول و همکاران^۱، ۲۰۱۰). این یافته ها نشان می دهند که نسفاتین/NUBC2 مرکزی در کنترل محور استرس شرکت می کند و اینکه بیان آن تحت شرایط بازخورد منفی ترشحات آدرنال می باشد. همچنین پیام رسانی نسفاتین-۱ در مغز در تلفیق پاسخ های قلبی عروقی درگیر در سازگاری استرس همچون فشار شریانی که با تزریق i.C.v. نسفاتین-۱ افزایش پیدا می کند، درگیر باشد (یوستن و سامسون^۲، ۲۰۰۹ و ۲۰۱۰).

شواهد در حال افزایش است که پیام رسانی نسفاتین شاید در پاسخ های سازگاری شرکت داشته باشد و احتمالاً در بافت های متفاوت به عنوان یک تنظیم کننده یکپارچه هموستاز انرژی عمل کند و به طور آشکاری با عملکردهای غددی عصبی در ارتباط باشد، که تحقیقات بیشتر در این زمینه احتمالاً اطلاعات جدیدی را آشکار خواهد ساخت.

¹ - Konczol & et al

² - Yosten & samson

نتیجه گیری

دانش و آگاهی در رابطه با ارتباط بین ورزش و اشتها برای هر دو ورزشکارانی که آرزو دارند به عملکرد مطلوب برسند و همچنین آنهایی که علاقمند به حفظ وزن بدن و سلامتی هستند، دارای اهمیت می باشد. چاقی و بیماری های وابسته به آن با توجه به هزینه های سنگینی که به فرد و جوامع تحمیل می کند همیشه موضوعی بوده است که نظر دانشمندان و محققان را به خود جلب نموده و در همین راستا طرح های تحقیقاتی مختلفی صورت گرفته است که سعی شد گوشه ای از آنها در این فصل به تفسیر کشیده شود. آنچه اکثریت قریب به اتفاق تحقیقات و محققان بر آن نظر دارند این است که بی تحرکی و عدم فعالیت بدنی به همراه غذاهای نامناسب و به ویژه پرچرب می تواند نقش برجسته ای در توسعه چاقی و مشکلات وابسته به آن داشته باشند. از طرفی دانش در زمینه فعالیت ورزشی و تربیت بدنی روز به روز رو به افزایش بوده و همواره برنامه ها و روش های جدیدی تمرینی به منظور کسب ایده ال ترین نتایج توسعه و گسترش یافته اند. با توجه به مطالب فوق و ادبیات تحقیق چنین به نظر می رسد که به دلیل گستردگی عوامل مرتبط با چاقی و دریافت و هزینه انرژی، بسیاری از عوامل مرتبط با این موضوع هنوز شناسایی نشده اند و عوامل تأثیر گذار بر اشتها و کنترل وزن و تأثیر فعالیت های ورزشی بر روی آنها همچنان مبهم و نامشخص می باشد. لذا محقق به دنبال بررسی تأثیر فعالیت های ورزشی و به ویژه استقامتی بر روی پتیدهای تأثیر گذار بر اشتها، همچون نسفاتین-۱ و IL-6 و بررسی چگونگی تأثیر فعالیت های ورزشی بر روی اشتها و کنترل وزن و مولکول های درگیر در این زمینه می باشد تا از این طریق شاید بتوان مواردی را که منجر به این عارضه می شوند را شناسایی و راهکارهای مناسب را پیشنهاد نمود.