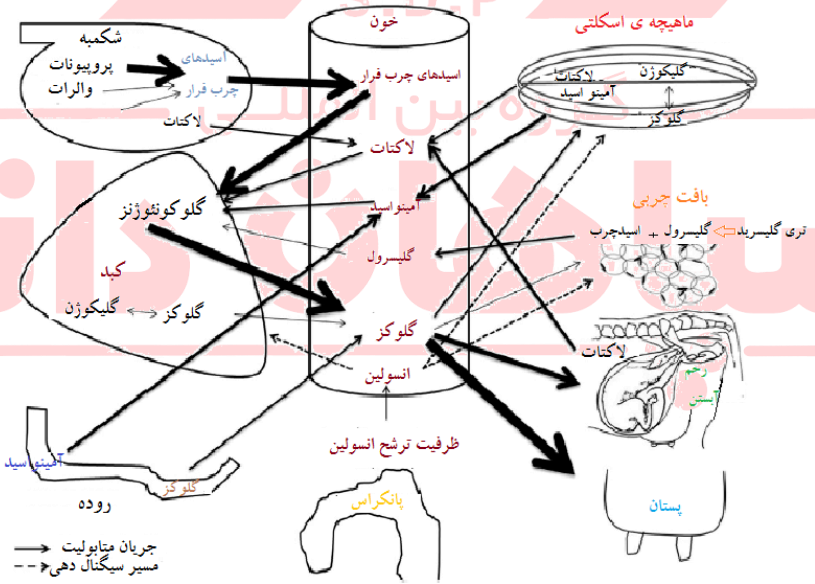
مقاومت به انسولین در گاوهای شیری دوره انتقال

ترجمه :
رسول رضائی (دکتری تخصصی تغذیه دام)
نسرین حسین پور (کارشناس ارشد تغذیه دام)

مقدمه

حفظ سطح گلوکز خون در دامنه های فیزیولوژیک طبیعی بسیار مهم است. در مقایسه با سایر پستانداران، متابولیسم گلوکز نشخوارکنندگان با غلظتهای پایین گلوکز خون و پاسخ کم بافت‌های محیطی به انسولین مشخص می‌شود. در نشخوارکنندگان، گاوهای شیری یک وضعیت ویژه‌ای در ارتباط با متابولیسم گلوکز را به کار می گیرند. جریان بالای گلوکز به طرف پستان و انتقال از آبستنی به شیردهی، منجر به این امر شده که متابولیسم گلوکز گاوهای شیری مثالی از این باشد که چه طور انتخاب ژنتیکی شدید می‌تواند متابولیسم را به طور دقیق کنترل کند.

مرور سیستماتیک متابولیسم گلوکز در گاوهای شیری در شکل 1 آمده است.



شکل 1. مرورکلی متابولیسم گلوکز در نشخوارکنندگان: (پیکان های ضخیم اهمیت متابولیت یا بافت را در تولید و بکارگیری گلوکز نشان می دهند) اسید های چرب فرار (VFA) تولید شده درشکمبه مهمترین

پیش ساز گلوکونئوژنز هستند. به علاوه لاکتات (تولید شده در شکمبه، ماهیچه اسکلتی، و رحم آبستن) گلیسرول تولید شده از لیپولیز تری آسیل گلیسرول (TAG) بافت چربی و آمینواسیدها (بامنشاء روده و ماهیچه اسکلتی) در گلوکونئوژنز کبدی سهیم هستند.گلوکز جذب شده از روده و منشاء گرفته از کبد (به طور عمده گلوکونئوژنز و به صورت جزئی از راه گلیکوژنولیز) مهم ترین مؤلفه ها در تنظیم سطح گلوکز خون می باشند. پستان شیرده و رحم آبستن به لحاظ کمی مهمترین مصرف کنندگان گلوکز هستند. در اواخر آبستنی و طی اوایل شیردهی، عضلات اسکلتی و بافت چربی کمینه برداشت گلوکز را دارند. پانکراس با ترشح انسولین به جریان خون گلوکونئوژنز، گلیکولیز کبد و ماهیچه و لیپولیز را در بافت چربی کاهش می دهد در حالی که برداشت گلوکز را در بافت چربی و عضلات اسکلتی تحریک می کند.

عرضه گلوکز

پروپیونات: در نشخوارکنندگان مقادیر کمی گلوکز از روده جذب می شود بیشتر گلوکز گردش خون در نشخوارکنندگان از گلوکونئوژنز کبدی و کلیوی منشأ می گیرد. سهم نسبی پیش سازهای گلوکوژنیک طی مراحل مختلف دوره شیردهی تغییر می کند و به خوراک مصرفی، موبیلیزه شدن بافت و توازن انرژی بستگی دارد. به لحاظ کمی پروپیونات مهم ترین پیش ساز گلوکوژنیک می باشد و پس از آن لاکتات، آلانین، والرات و ایزوبوتیرات،گلیسرول و سایر آمینو اسیدها قرار دارند.

لاکتات: منشاء لاکتات می تواند خارجی یا داخلی باشد. جیره های غذایی با مقادیر بالای کنسانتره منجر به تغییر فلور سلولایتیک شکمبه به آمیلولایتیک و در نتیجه تولید لاکتات در شکمبه می گردند. اکسیداسیون بی هوازی گلوکز در عضلات اسکلتی و سایر بافت های محیطی منبع دیگر لاکتات می باشد. در پایان دوره آبستنی رحم و جفت مهمترین منابع تولید لاکتات هستند. پس سهم نسبی لاکتات در گلوکونئوژنز کبدی در پایان آبستنی و اوایل شیردهی بیشترین میزان است.

گلیسرول: با موبیلیزه شدن ذخایر بافت چربی، NEFA و گلیسرول وارد جریان خون می شوند. سهم گلیسرول در گلوکونئوژنز و کل تولید گلوکز به ذخایر چربی و مقدار موبیلیزه شدن چربی بستگی دارد و از این رو به طور مستقیم با توازن منفی انرژی همبستگی دارد.

آمینواسیدها

طی تقاضای بالای گلوکز، آمینواسیدهای اضافی از جذب روده ای(خوراک مصرفی بیشتر)، کاهش ساخت پروتئین در پوست و عضلات اسکلتی و افزایش تجزیه پروتئین در عضلات اسکلتی منشاء آمینواسید در مسیرگلوکونئوژنیک خواهند بود.

گلیکوژن: ذخایر گلیکوژن در گاو شیری (کبد، عضلات اسکلتی) در زمان عرضه پایین و تقاضای بالای گلوکز یعنی پایان دوره آبستنی و اوایل شیردهی می توانند موبیلیزه شوند. به علت محدود بودن ذخایر گلیکوژن در کبد، این منبع به عنوان یک شرکت کننده جزئی در تنظیم گلوکز خون در پایان دوره آبستنی و اوایل شیردهی است. ذخایر گلیکوژن عضلات به طور غیرمستقیم در سطح گلوکزخون سهیم هستند. گلیکوژنولیز و گلیکولیز در عضلات اسکلتی در شروع دوره شیردهی به صورت افزایشی تنظیم می شوند.

برداشت گلوکز

برداشت گلوکز: یک فرایندتسهیل شده

1- انتشارتسهیل شده: توسط مولکول های انتقال دهنده گلوکز (GLUT) و با تفاوت در غلظت گلوکز بین مایع خارج سلولی و داخل سلولی تنظیم می شود.
2- انتقال همزمان(سدیم-گلوکز): بواسطه انتقال دهنده های وابسته به سدیم-گلوکز و با تفاوت در غلظت سدیم در بین مایع داخل سلولی و خارج سلولی کنترل می شود.

از لحاظ کمی مهم ترین بافت های مصرف کننده گلوکز، عضلات اسکلتی، پستان و رحم آبستن می باشند.

برداشت گلوکز در عضله اسکلتی و بافت آدیپوز

در عضلات اسکلتی و بافت آدیپوز گلوکز توسط مولکول های $GLUT_1$ و $GLUT_4$ به سلول وارد می شود. $GLUT_4$ برداشت تحریک شده گلوکز توسط انسولین را میانجیگری می کند. افزایش تعداد $GLUT_4$ روی غشای سلولی مسئول کاهش قند خون القا شده توسط اتسولین است. بافت های آدیپوز نشخوارکنندگان فقط قسمت کمی از گلوکز القا شده توسط انسولین را برداشت می کنند چون بافت آدیپوز برای لیپوژنز اولویت را در استفاده از استات اسیدهای چرب تولید شده در پیش معده قرار می دهد.

برای تأمین گلوکز کافی برای رشد و توسعه جنینی، تغییرات هموراتیک در متابولیسم گلوکز در سرتاسر بدن طی دوره آبستنی و شیردهی صورت می گیرد و در سطح بافت عضله اسکلتی و بافت آدیپوز، مصرف گلوکز

کاهش می یابد. در اوایل شیردهی برداشت پایه ای گلوکز و برداشت گلوکز تحریک شده توسط انسولین در بافت آدیپوز کاهش می یابد، بدین وسیله گلوکز به نفع تولید شیر صرفه جویی می شود.

برداشت گلوکز توسط رحم، جفت و جنین

تنها طی یک سوم آخر دوره آبستنی افزایش نیاز به گلوکز در رحم، جنین و جفت به طور قابل توجهی افزایش می یابد که کل گلوکز مورد نیاز مادر را افزایش می دهد. هیچ مدرکی وجود ندارد که انسولین برداشت گلوکز را توسط جفت در انسان یا گاو تحریک می کند.

برداشت گلوکز توسط غده پستانی

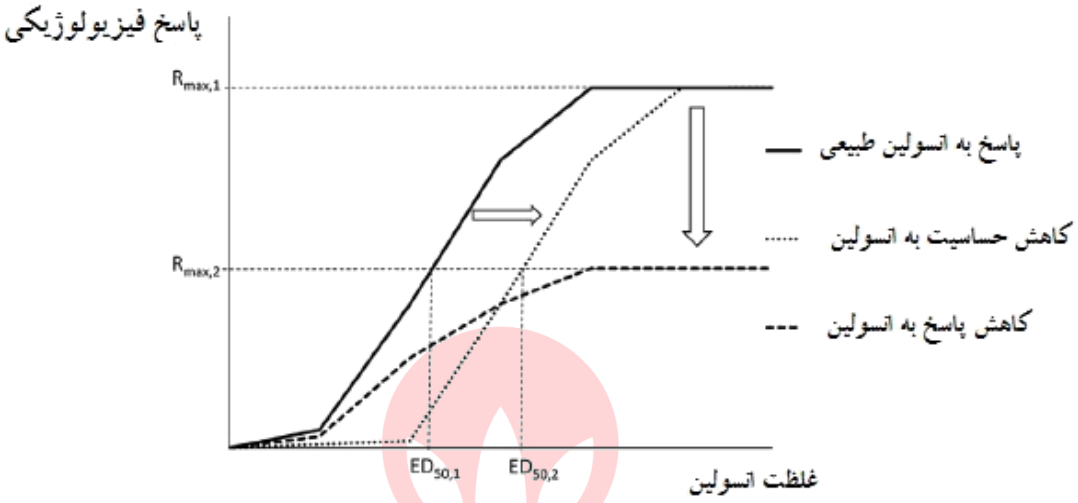
گلوکزمصرفی غده پستان در گاوهای شیری مسئول 50 تا 85 درصد از کل گلوکز مصرفی بدن است و گلوکز مورد نیاز در هفته سوم دوره شیردهی در مقایسه بادوره خشکی تا 2/5 برابر افزایش می یابد. بیان ژن پروتئین GLUT طی دوره خشکی غیرقابل تشخیص بوده و در آغاز دوره شیردهی به چند برابر افزایش می یابد. برداشت مستقل گلوکز از انسولین در پستان بوسیله فقدان $GLUT_4$ در غده پستانی ثابت می شود.

برداشت گلوکز توسط کبد

به علت متابولیسم پیچیده کربوهیدرات ها، وظیفه اصلی کبد در نشخوارکنندگان تولید گلوکز است، سرعت تولیدی که تا 3600 گرم در روز، طی اوج شیردهی افزایش می یابد. $GLUT_2$ و $GLUT_5$ مسئول انتقال گلوکز به خارج (و به داخل) هپاتوسیت ها می باشند.

تعریف مقاومت به انسولین

مقاومت به انسولین شرایطی است که در آن سلول های بدن پاسخ مناسبی به انسولین نمی دهند و به دنبال آن جذب گلوکز دچار اختلال شده و به طور ثانویه باعث افزایش قند خون می شود. این مقوله می تواند بر اساس 2 جنبه متمایز شود: حساسیت به انسولین و مقاومت به انسولین. حداکثر اثر انسولین، پاسخگویی به انسولین را تعیین می کند. غلظت انسولین برای ایجاد نصف حداکثر پاسخ، حساسیت به انسولین را مشخص می کند. از این رو مقاومت به انسولین می تواند به کاهش در پاسخگویی به انسولین (حرکت منحنی پاسخ به دوز انسولین به سمت پایین) کاهش در حساسیت به انسولین (حرکت منحنی پاسخ به دوز انسولین به طرف راست) یا هردو نسبت داده شود (شکل 2).



شکل 2: تفاوت بین حساسیت به انسولین و پاسخ به انسولین. پاسخ به انسولین طبیعی با بیشینه اثر بیولوژیکی ($R_{max,1}$) مشخص می شود و غلظت انسولین برابر با نصف بیشینه اثر($ED_{50,1}$) است. کاهش حساسیت به اتسولین با حرکت منحنی طبیعی به سمت راست و با بیشینه اثر طبیعی ($R_{max,1}$) مشخص می شود. در حالی که افزایش غلظت انسولین برای ایجاد نصف بیشینه اثر ($ED_{50,2}$) مورد نیاز است. کاهش پاسخ به انسولین با حرکت منحنی طبیعی به سمت پایین و یک کاهش در بیشینه اثر بیولوژیکی ($R_{max,2}$) مشخص می شود، در صورتی که غلظت طبیعی انسولین برای ایجاد نصف بیشینه اثر ($ED_{50,1}$) مورد نیاز است.

S.D.P
گروه بین المللی
سپاهان دانه

ترشح انسولین و دیابت ملیتوس یا غیر وابسته به انسولین

یک تفکیک ضروری برای ایجاد تمایز بین مقاومت به انسولین و کمبود ترشح انسولین این است که مقاومت به انسولین توسط پاسخ بافت های حساس به انسولین به غلظت طبیعی انسولین تعیین می شود. کمبود ترشح انسولین مستلزم یک حالت تغییر یافته مقاومت به انسولین نیست. برای توضیح این مورد بهترین روش، مقایسه دیابت نوع 1 و 2 در انسان است. دیابت نوع 1 با تخریب سلول های بتای پانکراس ایجاد، که موجب کمبود مطلق انسولین می شود. در این حالت، حساسیت به انسولین و پاسخگویی طبیعی بافت ها به انسولین وجود دارد. رایج ترین شکل دیابت نوع 2 به وسیله ترکیبی از مقاومت به انسولین و کمبود نسبی ترشح انسولین ایجاد می شود. درمراحل اولیه پاتوفیزیولوژیکی دیابت ملیتوس نوع 2، مقاومت به انسولین اتفاق می افتد که پانکراس آن را با افزایش ترشح انسولین جبران می کند. متناسب با درجه مقاومت به انسولین پانکراس نمی

تواند انسولین کافی تولید کند و سطح گلوکز خون افزایش می یابد و دیابت نوع 2 ایجاد می شود. ترشح انسولین در دیابت نوع 2 می‌تواند طبیعی باشد اما برای جبران درجه بالاتر مقاومت به انسولین ناکافی است.

دیابت ملیتوس در گاوهای جوان و گاوهای شیری ثابت شده است و به عنوان یک بیماری نادر هورمونی در گاوهای شیری که ناشی از ماهیت غیرقابل برگشت آن می باشد مورد توجه قرار می گیرد. در برابر آن، توانایی ترشح انسولین از پانکراس به نظر می رسد توسط NEFA بالا در گاوهای شیری تحت تاثیر قرار بگیرد. اثر منفی سطوح بالای مزمن NEFA را بر روی ظرفیت ترشح انسولین از پانکراس ثابت شده است (بوزارت وهمکاران، 2008). به طور مشابه، ترشح کم تر انسولین به دنبال تزریق داخل وریدی مقدار معینی گلوکز در گاوهای درگیر بیماری کتوز به اثبات رسیده است (هاو، 1978؛ کرتسز، 2009؛ کنبرگ و همکاران، 2012).

اثر مقاومت به انسولین در گاوهای مختلف

انسولین اثرات مختلفی بر متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین در بافت های مختلف حساس به انسولین دارد (جدول 1). همانطور که پیش تر اشاره شد، توسعه مقاومت به انسولین ممکن است برای برخی از مسیرهای متابولیکی در یک بافت معین اختصاصی باشد. برای گاوهای شیری، مهم ترین مسیرهایی که یک پاسخ تغییر یافته به انسولین طی دوره انتقال دارند، شامل برداشت گلوکز توسط عضله اسکلتی و بافت آدیپوز، لیپوژنز و لیپولیز در بافت آدیپوز، گلوکونئوژنز در کبد و متابولیسم پروتئین عضله اسکلتی می باشد. نقش انسولین و مقاومت به انسولین در عادت پذیری این مسیرهای متابولیکی طی دوره انتقال بیش تر آشکار خواهد شد.

مقاومت به انسولین به عنوان مکانیسم همئوراتیک طی دوره های آبستنی و شیردهی

گاوهای شیری در پایان آبستنی و اوایل دوره شیردهی، مقاوم به انسولین هستند. این سازگاری همئوراتیک برای اطمینان از عرضه گلوکز کافی به رحم آبستن و غده پستانی ضروری هستند.

اغلب پژوهش های مرتبط به این موضوع در گاو شیری، مقاومت به انسولین بالا را در متابولیسم گلوکز طی اوایل دوره شیردهی تأیید می کنند. مقاومت به انسولین گاوهای شیری می‌تواند از اواخر دوره آبستنی شروع شود.

جدول 1: مرور کلی اثر انسولین بر مسیرهای متابولیکی متفاوت در بافت های حساس به انسولین

S.D.P
گروه بین المللی
سپاهان دانه

بافت	مسیرمتابولیکی	اثرانسولین	منبع
کبد	گلیکوژنز	افزایش	براکمن و لاولد(1986)
	کتوژنز	کاهش	براکمن و لاولد(1986)
	ساخت تری گلیسیرید	افزایش	آندرسن و همکاران ()
	گلوکونئوژنز	کاهش	براکمن و لاولد(1986)
	گلیکوژنولیز	کاهش	براکمن و لاولد(1986)
	گلیکولیز	افزایش	هیبرلی (2006)
	ساخت پروتئین	افزایش	سیی استد و همکاران (2010)
	تجزیه پروتئین	کاهش	سیی استد و همکاران (2010)
عضله اسکلتی	برداشت گلوکز	افزایش	براکمن و لاولد(1986)
	استفاده از اجسام کتونی	افزایش	براکمن و لاولد(1986)
	ساخت پروتئین	افزایش	براکمن و لاولد(1986)
	تجزیه پروتئین	کاهش	براکمن و لاولد(1986)
	گلیکولیز	افزایش	هیبرلی (2006)
	گلیکوژنولیز	کاهش	هیبرلی (2006)
	گلیکوژنز	افزایش	هیبرلی (2006)
بافت آدیپوز	لیپولیز	کاهش	براکمن و لاولد(1986)
	لیپوژنز	افزایش	براکمن و لاولد(1986)
	برداشت گلوکز	افزایش	براکمن و لاولد(1986)

S.D.P
گروه بین المللی
سیاهان دانم

آزاد شدن NEFA از بافت آدیپوز

آزاد شدن NEFA از بافت آدیپوز نتیجه اثر ترکیب شده لیپولیز تری گلیسیریدها و استریفیه شدن مجدد(لیپوژنز) NEFA در آدیپوسایت ها می باشد که هر دو مسیر با انسولین تحت تأثیر قرار می گیرند. در اوایل شیردهی، سطوح NEFA خون به علت افزایش لیپولیز و کاهش لیپوژنز افزایش می یابد که تا حدودی به وسیله کاهش غلظت انسولین سرم طی این زمان میانجیگری می شود. پژوهش ها در رابطه با مقاومت به انسولین مسیرهای لیپولیتیک و لیپوژنیک در بافت آدیپوز گاوهای شیری محدود می باشد. لیپولیز و لیپوژنز مسیرهای متابولیکی هستند که به وسیله هورمون های مختلف تحت تأثیر قرار می گیرند و تغییر در این مسیرها بین ذخایر چربی مختلف (زیرپوستی و شکمی) در یک حیوان فرق می کند. در گاوهای شیری بافت آدیپوز زیرپوستی با سرعت بالاتری نسبت به آدیپوز صفاقی بسیج می شوند. این وضعیت می تواندناشی ازتفاوت

در بیان فسفریلاسیون لیپاز حساس به هورمون باشد. پژوهش های بیشتری بر روی ویژگی های متابولیکی و مقاومت به انسولین ذخایر مختلف چربی برای کمی کردن سهم نسبی ذخایر چربی متفاوت در سطح NEFA پس از زایش و شناسایی مکان های ذخیره چربی که با بیش ترین اثر منفی بر روی سازگاری طی دوره انتقال همبستگی دارند، مورد نیاز است.

خروج گلوکز از کبد

خروج گلوکز از کبد نتیجه دو فرآیند متابولیکی گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز است. ذخایر گلیکوژن در کبد بسیار محدود بوده و به سرعت در دوره هایی با نیاز بالا به گلوکز مورد استفاده قرار می گیرد. گلوکونئوژنز مهم ترین مسیر متابولیکی در نشخوارکنندگان است و بایستی به طور دقیق تنظیم شود. تنظیم آن از طریق دو عامل تغذیه ای (عرضه سوبسترا) و عوامل هورمونی (انسولین، گلوکاگون، سوماتوتروپین و کورتیزول) انجام می شود.اثر خالص انسولین بر روی کبد کاهش در آزاد شدن گلوکز به داخل خون می باشد که به یک اثر مهارکنندگی انسولین روی گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز منجر می شود. انسولین به صورت مستقیم و غیر مستقیم گلوکونئوژنز را مهار می کند. انسولین به طور مستقیم آنزیم های کلیدی مسیر گلوکونئوژنز را مهار می کند، در حالی که به طور غیرمستقیم فراهمی پیش سازهای گلوکوژنیک را کاهش داده که بافت های محیطی را تحت تأثیر قرار می دهد (تحریک ساخت پروتئین، مهار لیپولیز).

انسولین گلوکونئوژنز را کاهش می دهد، اما استفاده نسبی از پروپیونات به عنوان سوبسترای گلوکونئوژنز را افزایش می دهد. این فرآیند می تواند به وسیله اثر مهارکنندگی انسولین بر کاتابولیسم پروتئین، گلوکز و تری گلیسیرید و اثر تحریک کننده آن بر روی آنابولیسم پروتئین، گلوکز و تری گلیسیرید شرح داده شود و به این وسیله مقدار آمینواسیدها، لاکتات و گلیسرول خون و فراهمی آن ها را برای استفاده در گلوکونئوژنز کاهش می دهد. در اصل عرضه پروپیونات توسط خوراک مصرفی تنظیم می شود، به طوری که فراهمی آن نسبت به سایر سوبستراها افزایش می یابد.

در گاوهای شیرده وضعیت مقاومت به انسولین و خروج گلوکز کبدی منجر به بالا رفتن قند خون بخاطر برداشت بالای گلوکز توسط غده پستانی نخواهد شد اما مشخص شده آبستنی و شیردهی پاسخ انسولین به تولید گلوکز کبدی را در گوسفند و بز تغییر نمی دهد.

منبع :

De Koster, Jenne D.; Opsomer, Geert. 2013. Insulin resistance in dairy cows. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 29: 299-322.

S.D.P
گروه بین المللی
سپاهان دانه