

اثر تغذیه متناوب بر علائم متابولیکی استرس مزمن در موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI

فاطمه السادات حسینی نامور^۱، مریم خسروی^۱، زهرا قنبری^۱، بدری زرین‌احترام^۱، ناهید سراحیان^۱، هدایت صحرائی^{۲*}

چکیده

زمینه و هدف: کاهش کالری (انرژی) دریافتی می‌تواند منجر به مدیریت استرس و بهبود فعالیت دستگاه عصبی شود. در این تحقیق اثر تغذیه متناوب بر علائم متابولیکی استرس مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر با میانگین وزنی 27 ± 3 گرم به ۴ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل آب و غذای کافی دریافت کرده و تحت استرس قرار نگرفتند. گروه دوم (آزمایش) به مدت یک‌هفته و هر روز ۲ ساعت از غذا محروم شدند و سپس به مدت ۴ روز تحت استرس قرار گرفتند. گروه سوم تنها به مدت یک‌هفته و هر روز ۲ ساعت از غذا محروم شدند و گروه چهارم به مدت ۴ روز شوک الکتریکی را بدون محرومیت غذایی دریافت کردند. در این بررسی کورتیکوسترون پلاسما، میزان غذای مصرفی، تأخیر در شروع تغذیه، وزن‌گیری و میزان مدفوع سنجیده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، استرس میزان کورتیکوسترون پلاسما و مواد دفعی را افزایش، وزن و غذای دریافتی حیوانات را کاهش و زمان تأخیر در غذا خوردن را افزایش داد. در گروه استرس با تغذیه متناوب، میزان کورتیکوسترون پلاسما و تأخیر در غذا خوردن، افزایش و میزان غذای دریافتی و دفع، کاهش یافت. در این گروه تغییرات وزنی نیز مشاهده نشد، اما در حیواناتی که فقط تغذیه متناوب داشتند افزایش وزن و میزان دریافت غذا مشاهده گردید. همچنین زمان تأخیر در غذا خوردن نیز کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد تغذیه متناوب می‌تواند در تأثیر استرس بر تغذیه و متابولیسم مؤثر باشد.

کلید واژه‌ها: کورتیکوسترون؛ خوردن؛ موش؛ استرس اکسیداتیو.

^۱گروه زیست‌شناسی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

^۲گروه زیست‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

هدایت صحرائی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

hsahraei1343@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۴/۴/۲

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Hoseini Namvar FS, Khosravi M, Ghanbari Z, Zarin Ehteram B, Sarahian N, Sahraei H. The effect of intermittent feeding on metabolic signs of chronic stress in male NMRI mice. Qom Univ Med Sci J 2016;9(12):25-34. [Full Text in Persian]

مقدمه

محققین، استرس را جزء جدایی‌ناپذیر زندگی امروزی می‌دانند که با افزایش جمعیت و صنعتی‌شدن شهرها، تنوع و میزان آن رو به افزایش است. پیچیدگی تمدن بشری و ارتباطات اجتماعی در عصر حاضر، استرس‌های تازه‌ای را پدید آورده که مقابله با آنها برای هر فردی لازم و ضروری است (۱). استرس مزمن می‌تواند باعث به‌وجود آمدن بیماری‌های متعددی مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، متابولیکی، گوارشی و عصبی گردد که به‌نام بیماری‌های مرتبط با استرس معروف است (۲،۳). همچنین استرس باعث فعال‌شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه (HPA) می‌شود. در نهایت، این امر منجر به بالا رفتن سطح سرمی هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (کورتیزول-کورتیکوسترون) می‌گردد. مناطق اصلی کنترل پاسخدهی به استرس در هیپوتالاموس و ساقه مغز قرار دارد.

استرس باعث رهاشدن یک نوروهورمون ۴۱ اسیدآمینوای به‌نام هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) از نورون‌های کوچک هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس در خون ورید باب هیپوتالاموس - هیپوفیز می‌شود (۴). این نوروهورمون به‌عنوان نوروترنسمیتر اصلی استرس در مغز شناخته شده و باعث شروع پاسخ هورمونی به استرس می‌گردد (۵). همچنین تصور می‌شود این نوروهورمون، شروع‌کننده پاسخ‌های ایمنی، رفتاری، اتونومیک و اندوکرینی به استرس بوده و به‌عنوان یک تعدیل‌کننده عصبی و نوروترنسمیتر در آمیگدال، هسته رافه، هیپوکامپ و هسته آبی برای کامل کردن پاسخ‌های چندسیستمی به استرس عمل می‌کند (۶). نوروهورمون‌های فعال‌شده توسط عوامل استرس‌زا باعث رهاشدن اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین از دستگاه عصبی سمپاتیک و بخش مرکزی غدد فوق کلیوی (سیستم سمپاتو-آدرنال)، آزادشدن CRH و وازوپرسین از نورون‌های هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس، ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) از هیپوفیز قدامی و ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از قسمت قشری غده فوق کلیه می‌شود (۷). محدودیت کالری، مصرف انرژی را ۴۰٪ کاهش داده که این امر منجر به سوء تغذیه نمی‌شود (۸). محدودیت کالری یک نوع رژیم تغذیه‌ای بوده که منجر به بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو،

تحمل گلوکز و طول عمر موجودات می‌گردد. اگرچه در تمام انواع رژیم‌های همراه با کاهش دریافت غذا، کاهش وزن بدن نیز دیده می‌شود، اما تغذیه متناوب در کاهش چاقی شکمی تأثیری ندارد (۹). از سوی دیگر، نشان داده شده است محدودیت کالری ورودی به‌شکلی که منجر به سوء تغذیه نشود می‌تواند از مغز در مقابل آسیب‌ها و اختلالات عصبی محافظت کرده و باعث محافظت سلول‌های عصبی در برابر سموم، تحریک نوروزنتر، افزایش تغییر شکل سیناپسی و افزایش توانایی مغز به بازگرداندن عملکرد طبیعی بعد از آسیب شود (۱۰-۱۲). اثر مثبت محدودیت کالری در درمان بیماری صرع نیز به اثبات رسیده است. در برخی انواع بیماری صرع، آسیب شدیدی به سلول‌های هیپوکامپ وارد می‌شود، اما محدودیت کالری می‌تواند باعث حفاظت از سلول‌های هیپوکامپ در برابر سموم مختلف عصبی گردد (۱۳). همچنین محدودیت کالری ورودی باعث پایداری سیستم ایمنی در بهترین حالت خود شده و روند بیماری‌های خودایمنی مثل لوپوس اریتماتوز و سایر بیماری‌های خودایمنی را در مدل انسانی و حیوانی کاهش می‌دهد (۱۴). تحقیقات نشان داده است کاهش مصرف غذا در روزه‌داری یا فواصل طولانی بین وعده‌های غذایی، اثرات مفیدی بر سلامت مانند کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های عصبی یا قلبی - عروقی دارد (۱۵-۱۶). در نهایت، می‌توان گفت محدودیت کالری باعث بهبود سلامتی مغز، کاهش عوارض بیماری‌هایی مانند آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون شده و نیز عوارض سکنه‌های مغزی را در مدل حیوانی و انسانی کاهش می‌دهد (۱۷). با توجه به موارد مطرح‌شده فوق، می‌توان انتظار داشت تغذیه متناوب با کاهش منابع کالری در دسترس، احتمالاً در کاهش عملکرد منفی سیستم استرسی بدن در هنگام مواجهه با استرس مزمن نیز مؤثر است، بدین معنی که کاهش کالری ورودی در صورتی که باعث کاهش وزن بدن نشود ممکن است بتواند به‌عنوان عاملی برای کاهش فعالیت محور HPA در حین استرس به شمار آمده و اثرات منفی استرس را بهبود بخشد. به همین دلیل، در این بررسی اثر تغذیه متناوب (کاهش میزان کالری دریافتی) بر مهار پاسخدهی متابولیکی (تغییرات هورمون کورتیکوسترون، آنورکسی، میزان آب و غذای دریافتی و نیز میزان تغییرات وزن) به استرس مزمن شوک الکتریکی کف پا در موش کوچک آزمایشگاهی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

در این تحقیق از موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با میانگین وزنی 27 ± 3 گرم خریداری شده از انستیتو پاستور ایران استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۷ تایی (دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته معکوس و درجه حرارت ۲۲-۲۴ درجه سانتیگراد با آب و غذای کافی) نگهداری شدند. در هر سری آزمایش، ۷ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت و حیوانات جهت سازش با محیط خود یک هفته قبل از شروع آزمایش به محیط آزمایش منتقل شدند. مقدار غذای حیوانات در طی آزمایش ثبت گردید. تمامی تحقیقات با استفاده از راهنمای کار با حیوانات آزمایشگاهی کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله انجام شد.

به منظور انجام تحقیقات، حیوانات در گروه‌های زیر قرار گرفتند: گروه اول: (کنترل) که از آب و غذای عادی به مقدار کافی استفاده کرده و استرس ندیدند.

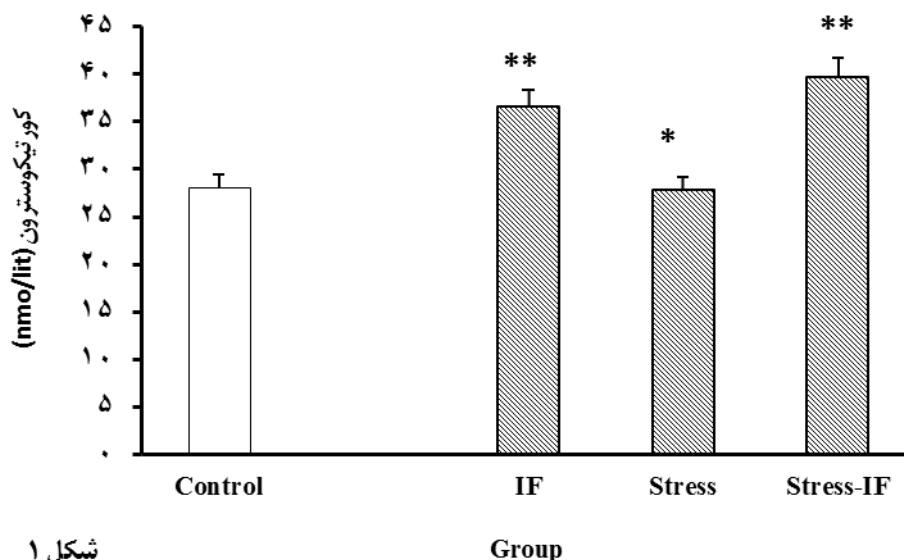
گروه دوم: (آزمایش) هر روز به مدت ۲ ساعت از ساعت ۱۳-۱۱ از غذا محروم شدند. این کار باعث گردید حیوانات با کاهش تغذیه روپرو شوند، اما در پایان ۷ روز، کاهش وزن نسبت به روز اول نداشتند. این گروه سپس به مدت ۴ روز به طور تصادفی به مدت یک ساعت استرس شوک الکتریکی کف پا دریافت کردند. گروه سوم مانند گروه اول شرایط مشابه داشتند، با این تفاوت که به مدت یک هفته هر روز ۲ ساعت از غذا محروم شدند. گروه چهارم همانند گروه اول، آب و غذای عادی دریافت کردند، اما به مدت ۴ روز و هربار به مدت یک ساعت در معرض استرس قرار گرفتند. تمامی حیوانات گروه کنترل و آزمایش از غذای معمول و یکسان طی آزمایش استفاده کردند و آب و غذای دریافتی آنها نیز هر روز طی ساعتی مشخص اندازه‌گیری و ثبت گردید. استرس به وسیله دستگاه Communication Box به حیوانات القا شد، {این دستگاه متشکل از ۹ قسمت مجزا $50 \times 16 \times 16$ سانتی‌متر (طول \times عرض \times ارتفاع) از جنس پلکسی گلاس است}. کف دستگاه دارای میله‌های استیل (به قطر ۴ میلی‌متر) بود که در فواصل $1/3$ سانتی‌متری از هم قرار داشتند. {این میله‌ها به ژنراتوری که به کامپیوتر متصل است وصل شده و ولتاژ و مدت القای شوک (ولتاژ ۶۰ میلی‌ولت، فرکانس ۱۰ هرتز، به مدت ۱۰۰ ثانیه) توسط کاربر تعیین می‌شود.}

در این تحقیق شوک الکتریکی کف پا به صورت تصادفی بین ساعات ۱۳-۹ القا شد. نحوه القای استرس به گونه‌ای تنظیم گردید که با ساعت تغذیه متناوب حیوانات تداخل نداشته باشد. حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش، به منظور سازش با محیط به اتاق آزمایش منتقل شدند و پس از ۲۰ دقیقه، شوک الکتریکی القا گردید. پس از اتمام شوک، حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه باقی ماندند سپس به قفس‌های خود انتقال یافتند. حیوانات گروه کنترل نیز به مدت ۶۰ دقیقه بدون القای شوک در دستگاه قرار گرفتند (حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های کنترل و استرس قرار گرفتند). پس از تکمیل آزمایشها، حیوانات با دوز بالای کتامین کشته شدند.

از آنجایی که استرس باعث بالارفتن سطح کورتیکوسترون پلازما می‌شود (۴)، در روز اول و چهارم استرس، جهت تغییرات سطح کورتیکوسترون، از گوشه چشم حیوانات نمونه خونی تهیه گردید و با استفاده از روش ELISA بررسی شد. تغییرات وزن حیوانات، میزان مواد دفعی و میزان غذای دریافتی (با استفاده از ترازویی با دقت ۰/۰۱ گرم) و زمان تأخیر در خوردن (با استفاده از کرومومتر دیجیتال)، به عنوان سایر متغیرهای تحقیق اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه به همراه تست توکی استفاده گردید. در تمام حالات سطح معنی‌داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان کورتیکوسترون پلازما در گروه کنترل به میزان زیادی نسبت به سطح پایه افزایش یافت. همچنین استرس باعث افزایش کورتیکوسترون پلازما شد. از سوی دیگر، کنترل غذا نتوانست باعث کاهش اثر استرس در افزایش کورتیکوسترون شده و حتی آن را تقویت کند {میانگین در گروه کنترل، $2/1 \pm 2/02$ ؛ تغذیه متناوب، $3/6 \pm 3/58$ ؛ استرس، $2/7 \pm 2/8$ ؛ استرس + تغذیه متناسب، $2/9 \pm 3/9$ } (نمودار شماره ۱).



شکل ۱

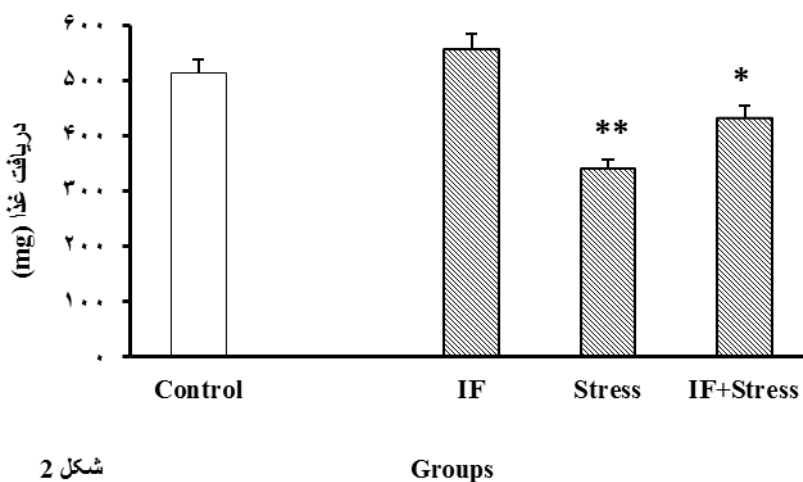
Group

نمودار شماره ۱: تغییرات میزان کورتیکوسترون پلاسمای خون موش‌های آزمایشگاهی نر در گروه‌های مختلف آزمایش.

به منظور سنجش سطح کورتیکوسترون پلاسمای، از گوشه چشم تمامی حیوانات گروه کنترل و آزمایش قبل و بعد از انجام آزمایش خونگیری به عمل آمد. اطلاعات، مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان است. $p < 0.05$ و $p < 0.01$ نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می‌باشد.

غذا مشاهده گردید {میانگین در گروه کنترل، 51 ± 514 ؛ تغذیه متناوب، 50 ± 557 ؛ استرس، 30 ± 341 ؛ استرس+تغذیه متناسب، 40 ± 433 } (نمودار شماره ۲).

استرس باعث کاهش مصرف غذا در حیوانات شد، اما در گروهی که تحت تغذیه متناوب همراه با استرس قرار داشتند، در مقایسه با گروهی که فقط استرس دریافت کردند، افزایش مصرف



شکل ۲

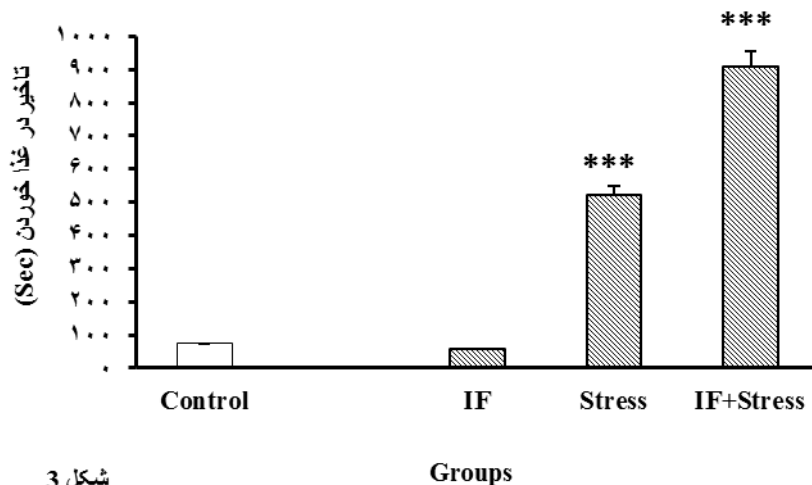
Groups

نمودار شماره ۲: تأثیر رژیم تغذیه متناوب بر حجم غذای دریافتی با و بدون استرس.

حیوانات پس از شروع آزمایشها از نظر میزان مصرف غذا به صورت هر ۲۴ ساعت یکبار مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات، مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان است. $p < 0.05$ و $p < 0.01$ نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می‌باشد.

غذا خوردن مشاهده گردید {میانگین در گروه کنترل، 7 ± 75 ؛ تغذیه متناوب، 5 ± 58 ؛ استرس، 51 ± 523 ؛ استرس+تغذیه متناسب، 73 ± 910 } (نمودار شماره ۳).

القای استرس باعث طولانی شدن زمان تأخیر در غذا خوردن شد. همچنین تغذیه متناوب همراه با استرس؛ زمان تأخیر در غذا خوردن موش‌ها را افزایش داد، اما در حیواناتی که فقط به صورت متناوب تغذیه شدند، روند کاهش بر زمان تأخیر در



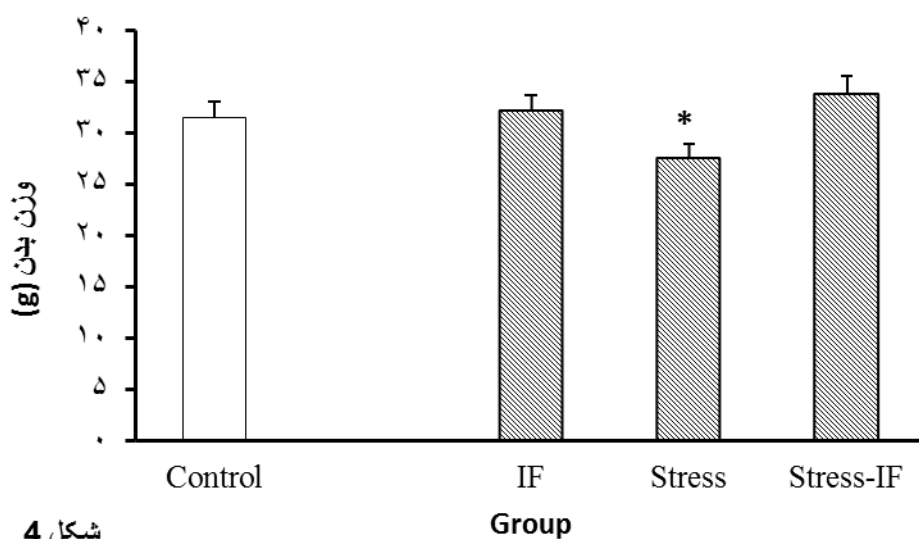
شکل 3

نمودار شماره ۳: بررسی نقش تغذیه متناوب با و بدون استرس بر زمان تأخیر در غذا خوردن.

حیوانات پس از بازگشت به قفس‌های نگهداری، از نظر زمان شروع به تغذیه مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات، مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان است. $p < 0.001$ نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می‌باشد.

بلکه تا حدودی افزایش وزن نیز در آنها دیده شد (میانگین در گروه کنترل، 31.5 ± 2 ؛ تغذیه متناوب، $32.1 \pm 3/6$ ؛ استرس، $27.5 \pm 1/7$ ؛ استرس+تغذیه متناسب، $33.8 \pm 0/9$) (نمودار شماره ۴).

حیواناتی که صرفاً تحت تأثیر استرس قرار گرفته بودند، کاهش وزن معنی‌داری را تجربه کردند. گروهی که تغذیه متناوب داشتند و استرس نیز در آنها القا شد، کاهش وزن نداشتند. در گروهی که صرفاً تغذیه به صورت متناوب بود، نه تنها کاهش وزن نداشتند؛



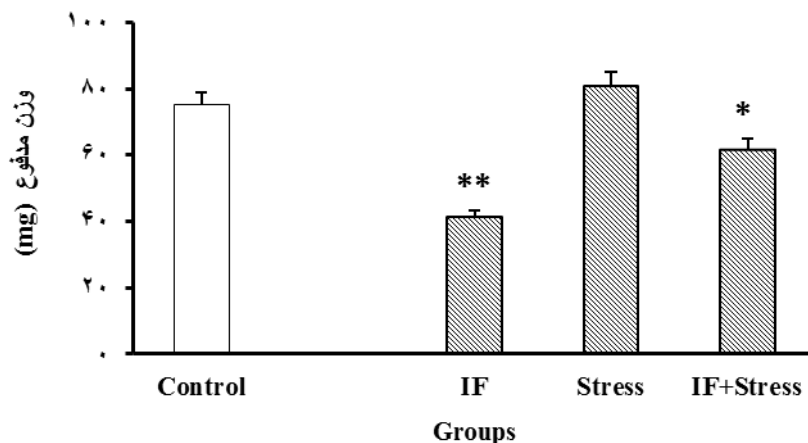
شکل 4

نمودار شماره ۴: نقش تغذیه متناوب با و بدون استرس بر وزن گیری حیوانات.

حیوانات پس از بازگشت به قفس‌های نگهداری از نظر زمان شروع به تغذیه مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات، مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان است. $p < 0.05$ نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می‌باشد.

میزان مواد دفعی در حیوانات شد (میانگین در گروه کنترل، 41.4 ± 3 ؛ تغذیه متناوب، $75.3 \pm 3/1$ ؛ استرس، 81 ± 2 ؛ استرس+تغذیه متناسب، 61.8 ± 2) (نمودار شماره ۵).

استرس اندکی میزان دفع مدفوع را افزایش داد که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. از سوی دیگر، تغذیه متناوب در گروه همراه با استرس، همچنین در گروه بدون استرس باعث کاهش



شکل 5

نمودار شماره 5: نقش تغذیه متناوب با و بدون استرس بر میزان مواد دفعی حین استرس. میزان مواد دفعی حیوانات از زمان قرارگیری آنها در دستگاه تا پایان القای استرس اندازه گیری شد. اطلاعات، مربوط به تغییرات مزبور در 7 سر حیوان است. $p < 0.05$ و $p < 0.01$ * نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می باشد.

بحث

نتایج نشان داد حیواناتی که صرفاً تحت تأثیر استرس قرار می گیرند، کاهش وزن معنی داری را تجربه می کنند. همچنین در گروهی که تغذیه متناوب داشتند و استرس نیز در آنها القا شد کاهش وزنی مشاهده نگردید و در گروهی که صرفاً تغذیه متناوب داشتند نیز نه تنها حیوانات کاهش وزن نداشتند؛ بلکه تا حدودی افزایش وزن نیز در آنها دیده شد. در مطالعه حاضر، استرس اندکی میزان دفع مدفوع را نیز افزایش داد که این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود. از سوی دیگر، تغذیه متناوب در گروه همراه با استرس، همچنین در گروه بدون استرس باعث کاهش میزان مواد دفعی در حیوانات گردید. مطالعات قبلی نشان می دهد در هنگام استرس، سطح سرمی گلوکوکورتیکوئیدها، به خصوص کورتیکوسترون در جوندگان افزایش می یابد (18). در تحقیق حاضر نیز این افزایش در کل گروه های آزمایشی به طور واضحی مشاهده گردید. بایستی به این مطلب اشاره کرد که در تحقیق حاضر، میزان افزایش سطح سرمی کورتیکوسترون در گروه تغذیه متناوب که در آنها استرس القا شده بود و گروه دریافت کننده استرس، نزدیک به هم بوده و با توجه به این تغییرات می توان تصور کرد تغذیه متناوب نتوانسته تأثیر قابل ملاحظه ای بر اثر استرس در بالا بردن سطح سرمی کورتیکوسترون بگذارد. جالب توجه است که تغذیه متناوب به تنهایی نیز باعث افزایش سطح پلاسمایی کورتیکوسترون شده است.

استرس مزمن و اثرات مخرب آن بر بدن از دیرباز مورد توجه محققان حوزه های مختلف علوم زیستی بوده است. در مطالعه حاضر، اثر تغذیه متناوب به عنوان راهکاری برای بهبود پاسخ های متابولیسمی بدن در هنگام استرس غیرقابل فرار در موش های کوچک آزمایشگاهی نر بررسی شد. در این تحقیق از کورتیکوسترون به عنوان فاکتور هورمونی که در هنگام استرس سطح سرمی آن تغییر می کند، استفاده گردید. سطح سرمی کورتیکوسترون در گروه تغذیه متناوب به میزان زیادی نسبت به سطح پایه افزایش یافت. همچنین استرس باعث افزایش کورتیکوسترون پلازما شد و برخلاف انتظار، تغذیه متناوب نتوانست باعث کاهش اثر استرس در افزایش کورتیکوسترون شده و حتی آن را تقویت کند. بنابراین، استرس منجر به کاهش مصرف غذا در حیوانات گردید، اما در گروهی که تحت تغذیه متناوب همراه با استرس قرار داشتند، در مقایسه با گروهی که فقط استرس دریافت کردند، روند بهبود تغذیه مشاهده گردید. همچنین در تحقیق حاضر، القای استرس باعث طولانی شدن زمان تأخیر در غذا خوردن موش ها شد و تغذیه متناوب همراه با استرس، زمان تأخیر در غذا خوردن موش ها را افزایش داد، اما در حیواناتی که فقط به صورت متناوب تغذیه می شدند، روند کاهش در زمان تأخیر در غذا خوردن مشاهده گردید.

در تحقیق حاضر نیز ممکن است همین مکانیسم‌ها در کاهش میزان تغذیه در گروه استرس مؤثر بوده است. البته باید توجه داشت که در این تحقیق، میزان هورمون‌های کاته‌کول آمینی حیوانات اندازه‌گیری نشد، لذا پیشنهاد می‌گردد در تحقیقات بعدی این مهم در نظر گرفته شود. در قسمت سوم این تحقیق، افزایش زمان تأخیر در غذا خوردن بر اثر استرس مزمن در حیوانات مشاهده گردید و تغذیه متناوب نه تنها موجب مهار تأخیر در غذا خوردن نشد؛ بلکه باعث افزایش این زمان نیز شد. تحقیقات پیشین نیز نشان داده‌اند استرس مزمن باعث افزایش زمان تأخیر در غذا خوردن در موش بزرگ آزمایشگاهی می‌شود (۲۷). بنابراین، می‌توان بیان کرد افزایش سطح سرمی گلوکوکورتیکوئیدها در هنگام استرس و اثر این هورمون‌ها بر سیستم پاداش و افزایش حساسیت آن، منجر به ایجاد آنورکسی شده و محدودیت غذایی با تقویت سیستم استرسی، این اثر را تشدید می‌کند (۲۳). در بخش دیگری از تحقیق حاضر، تغذیه متناوب باعث مهار اثرات استرس مزمن بر روی کاهش وزن شد. طبق موارد ذکر شده در بالا تصور می‌شود که استرس مزمن در کاهش مصرف مواد غذایی نقش داشته و این کاهش مصرف در طی دوره تیمار نیز می‌تواند باعث کاهش وزن حیوان گردد، اما تغذیه متناوب توانسته است تا حدودی از این کاهش مصرف مواد غذایی جلوگیری کند که در نتیجه از کاهش وزن حیوان نیز پیشگیری به عمل می‌آید (۱۷). در همین راستا، نتایج برخی از مطالعات نیز نشان می‌دهد افزایش وزن در حیواناتی که دارای تغذیه متناوب هستند، نسبت به حیواناتی که دسترسی آزاد به غذا دارند بیشتر می‌باشد (۲۸، ۲۹).

همچنین در تحقیق حاضر، با بررسی اثر استرس بر میزان تخلیه رکتوم (به‌عنوان یک نشانه فعالیت سیستم پاراسمپاتیکی) در هنگام استرس مشاهده گردید استرس مزمن می‌تواند باعث افزایش حجم مدفوع در حیوانات گردد. بنابراین، به نظر می‌رسد تغذیه متناوب توانسته تا حدودی این اثر را خنثی کند. نتایج تحقیقات پیشین نیز نشان می‌دهد استرس موجب فعال کردن مسیرهای CRF ارژیک هسته میانی آمیگدال شده که این هسته به ساقه مغز عصب‌دهی می‌کند و موجب تحریک هسته‌های پاراسمپاتیکی می‌شود (۳۰). قطع فیبرهای عصبی پاراسمپاتیکی روده باعث به‌وجود آمدن "آتونی" طولانی روده می‌گردد که نتیجه آن توقف پیشرانی غذا

از آنجایی که دسترسی محدود به غذا ممکن است به‌عنوان یک عامل استرس‌زا عمل کرده و باعث افزایش کورتیکوسترون پلازما شود (۱۹)، لذا می‌توان این‌گونه بیان کرد که در تحقیق حاضر نیز همین امر منجر به افزایش میزان کورتیکوسترون پلازما شده است. با توجه به اینکه اثر مثبت تغذیه متناوب در تحقیقات گذشته بر روند بهبود بیماری‌هایی مانند آلزایمر، پارکینسون، صرع، هانتینگتون و نیز کاهش عوارض سکت‌های مغزی در مدل حیوانی و انسان به اثبات رسیده (۲۰، ۲۱)، می‌توان تصور نمود که با وجود آنکه تغذیه متناوب بر افزایش سطح کورتیکوسترون پلازما در اثر استرس تأثیری نداشته، اما ممکن است بر پاسخدهی بافت‌های مختلف بدن، به‌ویژه مغز به استرس و نیز میزان حساسیت آنها در طول استرس مفید بوده و ارگان‌های بدن را در حالتی ننگه دارد که مانع از بروز بسیاری از بیماری‌های مرتبط با استرس گردد (۲۲). در این تحقیق اثر استرس بر میزان غذای مصرفی در طول دوره به‌عنوان یک فاکتور متأثر از استرس بررسی شد تا مشخص گردد زمانی که تغذیه متناوب با استرس همراه است بر میزان دریافت غذای حیوانات اثری دارد یا خیر؟ در مطالعه حاضر به‌طور واضح دیده شد حیوانات در گروهی که تحت رژیم نبوده و استرس دریافت کردند غذای کمتری نسبت به گروه کنترل مصرف کرده‌اند، اما این تفاوت در گروهی که تحت رژیم نبوده و سپس استرس دریافت کردند به میزان کمتری کاهش نشان داد، بنابراین، تصور می‌شود تغذیه متناوب توانسته تا حدودی از کاهش مصرف غذا بعد از استرس جلوگیری کند. در تحقیقات پیشین بر روی جوندگان نیز مشاهده شده است که استرس باعث کاهش مصرف غذا در حیوانات می‌شود (۵). هنگامی که نوع غذای حیوان تغییر کرده و غذاهای شیرین در دسترس حیوان باشد، میل به استفاده از غذای شیرین در شرایط استرس بالا می‌رود (۲۳). همچنین تحقیقات نشان داده‌اند استرس حاد، منجر به کاهش مصرف غذا و استرس مزمن، باعث افزایش دریافت کالری و در نتیجه چاقی می‌گردد (۲۴). از طرفی، مشخص شده است افزایش سطح سرمی هورمون اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین در اثر استرس باعث تحریک گیرنده‌های آلفا و بتای لوله گوارش فوقانی می‌شود که همین امر موجب کاهش اشتها و کاهش میزان حجم غذای مصرفی توسط حیوان پس از استرس می‌گردد (۲۵، ۲۶).

نتیجه گیری

طبق نتایج این مطالعه، تغذیه متناوب به کارگرفته در این تحقیق باعث بروز تداخل در عوارض ناشی از استرس مزمن در حیوانات گردید که این اثرات احتمالاً در جهت حفظ بقای موجود عمل می کنند. لذا تحقیقات بعدی شاید بتوانند این نکته را روشن کنند که آیا تغذیه متناوب بدون کاهش وزن برای حفظ فرد از اثرات زیان آور استرس (مثلاً در اندام های حیاتی مانند مغز و قلب) مؤثر است یا خیر؟

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه بقیه الله (عج) انجام شد.

در لوله گوارش و یبوست شدید است و همین امر ثابت می کند که مغز می تواند با کاهش تونوس پاراسمپاتیکی باعث مهار حرکات گوارشی و با افزایش این تونوس سبب پیشبرد حرکات گوارشی گردد. تخلیه رکتوم به وسیله ارسال ایمپالس های حسی به بخش ساکرال نخاع صورت می گیرد و منجر به ایجاد پیام های رفلکسی می شود که از طریق پاراسمپاتیکی ها به دیستال کولون باز فرستاده شده و این پیام ها موجب انقباضات دودی قوی و در نتیجه دفع مدفوع می گردد (۳۱). لذا می توان این گونه تصور کرد که استرس مزمن باعث تحریک سیستم پاراسمپاتیکی شده و این اثر توانسته است افزایش حجم مدفوع را در پی داشته باشد. در تحقیق حاضر به نظر می رسد تغذیه متناوب توانسته تا حدودی از تحریک پاراسمپاتیکی جلوگیری و حجم مدفوع دفعی در هنگام استرس را کاهش دهد، هر چند در این تحقیق تغییرات سیستم پاراسمپاتیکی اندازه گیری نشد.

References:

1. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:1-7.
2. Majzoub JA. Corticotropin-releasing hormone physiology. *Eur J Endocrinol* 2006;155:S71-6.
3. Smith JV, Heilbronn LK, Ravussin E. Energy restriction and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(6):615-22.
4. Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, Pols HA, Stolk RP, Grobbee DE, et al. Interperson variability but intra person stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):47-54.
5. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53(4):865-71.
6. Garrick NA, Hill JL, Szele FG, Tomai TP, Gold PW, Murphy DL. Corticotropin-releasing factor: A marked circadian rhythm in primate cerebrospinal fluid peaks in the evening and is inversely related to the cortisol circadian rhythm. *Endocrinology* 1987;121(4):1329-34.
7. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418(6901):935-41.
8. Martin-Montalvo A, Villalba JM, Navas P, de Cabo R. NRF2, cancer and calorie restriction. *Oncogene* 2011;30(5):505-20.
9. Cerqueira FM, da Cunha FM, Caldeira da Silva CC, Chausse B, Romano RL, Garcia CC, et al. Long-term intermittent feeding, but not caloric restriction, leads to redox imbalance, insulin receptor nitration, and glucose intolerance. *Free Radic Biol Med* 2011;51(7):1454-60.
10. Mattson MP. Neuroprotective signaling and the aging brain: Take away my food and let me run. *Brain Res* 2000;886(1-2):47-53.
11. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol* 1999;45(1):8-15.

12. Andermann LF. Epilepsy in our World: an ethnographic view. *Epilepsy Behav* 2000;1(3):169-75.
13. Andrade JP, Mesquita R, Assuncao M, Pereira PA. Effects of food restriction on synthesis and expression of brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B in dentate gyrus granule cells of adult rats. *Neurosci Lett* 2006;399(1-2):135-40.
14. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999;57(2):195-206.
15. Mattson MP, Duan W, Guo Z. Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: Cellular and molecular mechanisms. *J Neurochem* 2003;84(3):417-31.
16. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem* 2005;16(3):129-37.
17. Yu ZF, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: Evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res* 1999;57(6):830-9.
18. Heatherton TF, Baumeister RF. Binge eating as escape from self-awareness. *Psychol Bull* 1991;110(1):86-108.
19. Bello NT, Guarda AS, Terrillion CE, Redgrave GW, Coughlin JW, Moran TH. Repeated binge access to a palatable food alters feeding behavior, hormone profile, and hindbrain c-Fos responses to a test meal in adult male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297(3):R622-31.
20. Jolly CA. Dietary restriction and immune function. *J Nutr* 2004;134(8):1853-6.
21. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Mantz SL, Biery DN, Greeley EH, et al. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220(9):1315-20.
22. Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP. Cytokine production and severity of upper respiratory illness. *Psychosom Med* 1999;61(2):175-180.
23. Wallis DJ, Hetherington MM. Stress and eating: the effects of ego-threat and cognitive demand on food intake in restrained and emotional eaters. *Appetite* 2004;43(1):39-46.
24. Andrews ZB, Abizaid A. Neuroendocrine mechanisms that connect feeding behavior and stress. *Front Neurosci* 2014;8:312.
25. Anderson DA, Shapiro JR, Lundgren JD, Spataro LE, Frye CA. Self-reported, dietary restraint is associated with elevated levels of salivary cortisol. *Appetite* 2002;38(1):13-7.
26. McLean JA, Barr SI, Prior JC. Cognitive dietary restraint is associated with higher urinary cortisol excretion in healthy premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73(1):7-12.
27. Rideout CA, Linden W, Barr SI. High cognitive dietary restraint is associated with increased cortisol excretion in postmenopausal women. *J Gerontol* 2006;61(6):628-33.
28. Fabry P. Feeding patterns and nutritional adaptations. London: Butterworths; 1969.
29. Rothwell NI, Stock MI. Regulation of energy balance in two models of reversible obesity in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1979;93(6):1024-34.
30. Oliver G, Wardle J, Gibson EL. Stress and food choice: A laboratory study. *Psychosom Med* 2000;62(6):853-65.
31. Seckl JR, Morton NM, Chapman KE, Walker BR. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:359-93.

The Effect of Intermittent Feeding on Metabolic Signs of Chronic Stress in Male NMRI Mice

Fatemeh Sadat Hoseini Namvar¹, Maryam Khosravi¹, Zahra Ghanbari¹, Badri Zarin Ehteram¹, Nahid Sarahian¹, Hedayat Sahraei^{2*}

¹Department of Biology,
North Tehran branch,
Islamic Azad University,
Tehran, Iran.

²Department of Biology,
Neuroscience Research
Center, Baqiyatallah
University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

***Corresponding Author:**
Hedayat Sahraei,
Neuroscience Research
Center, Baqiyatallah
University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

Email:
hsahraei1343@gmail.com

Received: 17 Nov, 2014

Accepted: 23 Jun, 2015

Abstract

Background and Objectives: Reduction of calorie (energy) intake can lead to stress management and improvement of nervous system function. In this research, the effect of intermittent feeding on metabolic signs of stress was investigated.

Methods: Male laboratory mice with mean weight of 27 ± 3 g were divided into 4 groups of 7 each. The control group received ad-lib food and water and did not have stress. The second group (experimental) was deprived from food 2 hours per day for one week, and then went under stress for 4 days. The third group was only deprived from food 2 hours per day for a week, and the fourth group received electric shock for 4 days without food deprivation. In this investigation, plasma corticosterone level, the amount of food consumption, delay in eating, weight gain, and the amount of feces, were measured. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey test. The significance level was considered $p<0.5$.

Results: In this study, stress increased the plasma level of corticosterone and fecal materials, and reduced food intake and weight of the animals and increased delay in eating. In the stress with intermittent feeding group, plasma level of corticosterone and delay in eating increased, and food intake and feces decreased. In this group, weight change was not observed, but in animals that only had intermittent feeding, increase in weight and food intake was observed. Also, delay in eating was decreased.

Conclusion: The results of this study indicated that intermittent feeding can influence the effect of stress on nutrition and metabolism.

Keywords: Corticosterone; Eating; Mice; Oxidative stress.