مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۲، شماره ۴، سال ۱۳۷۶

اثرات مرکزی گلوکز، ۲-دزاکسی-د-گلوکز و انسولین بر رفتار تغذیه‌ای خرگوش

دکتر وهاب باباپور* فرزانه سمیعی**

خلاصه :

در این بررسی وجود گلوکورسپتورهای مرکزی و نقش گلوکز به عنوان یک عامل تنظیم‌کننده در رفتار تغذیه‌ای خرگوش مورد مطالعه قرار گرفت. گلوکز، ۲-دزاکسی-د-گلوکز (2-DG) و انسولین به بطن‌های جانبی مغز خرگوش تزریق شده و اخذ غذا در هر ساعت به مدت ۸ ساعت متعاقب تزریق اندازه‌گیری شده است. نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که 2-DG اخذ غذا را تحریک می‌نماید و حال آنکه گلوکز و انسولین میزان اخذ غذا را در این حیوان کاهش می‌دهند. این مطالعات اهمیت وجود گلوکورسپتورهای مرکزی را در شروع رفتار تغذیه‌ای در این حیوان نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی : ۲-دزاکسی-د-گلوکز، اخذ غذا، انسولین، گلوکز

مقدمه :

فرضیه گلوکوستاتیک در تنظیم کوتاه مدت اخذ غذا اولین بار در سال ۱۹۵۳ توسط Mayer (۱۴) ارائه شد، وی پیشنهاد نمود که سلول‌های خاصی در هیپوتالاموس شکمی میانی وجود دارند که تحت عنوان گلوکورسپتور نامیده می‌شوند. این سلول‌ها قادرند تغییراتی را که در میزان گلوکز خون رخ می‌دهد حس کرده و به عنوان سیگنالی جهت شروع و یا اختتام یک وعده غذایی عمل کنند. علیرغم سایر نواحی سیستم عصبی مرکزی، اخذ گلوکز در این ناحیه وابسته به انسولین است. کاربرد انسولین رادیواکتیو نشان داده که در حقیقت الیگودندروسیت‌های مرکز سیری همان سلول‌های گلوکورسپتوری هستند (۴). از زمان ارائه فرضیه گلوکوستاتیک تاکنون مطالعات تجربی مختلفی در این رابطه انجام گرفته و وجود تنظیم گلوکوستاتیک گرسنگی و سیری در برخی از حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید قرار گرفته ولی نکات مبهم هنوز هم در برخی از گونه‌ها وجود دارد. گرچه بیشتر این تجارب غیرمستقیم بوده برای مثال حیوانات پس از تزریق محیطی انسولین (۲۰) که سبب کاهش سطح گلوکز خون می‌شود، و یا ۲-دزاکسی-د-گلوکز (2DG)، آنالوگ غیرقابل متابولیزه گلوکز که بطور رقابتی مصرف گلوکز را در داخل سلول مهار کرده (۵، ۱۵ و ۲۲) و گلوکوپنی سلولی را موجب می‌شود غذای بیشتری مصرف می‌نمایند (۵، ۱۵، ۲۰ و ۲۲). در خرگوش نیز مطالعات چندی از طریق تزریق محیطی

* - گروه آموزشی فیزیولوژی، فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

** - بخش فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی تهران، تهران - ایران.

گلوکز و مواد درگیر در متابولیسم آن انجام گردیده و بر این اساس نیز وجود گلوکورسپتورهای محیطی پیشنهاد شده است (۱۷) ولی اثر تزریقات مرکزی گلوکز و مواد مداخله‌کننده در متابولیسم آن بر رفتار تغذیه‌ای در این حیوان کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در این پژوهش ما با استفاده از تزریق مستقیم مقادیر کم گلوکز یا موادی که متابولیسم آن را تحت تأثیر قرار می‌دهند به سیستم بطنی - مغزی خرگوش وجود فرضیه گلوکوستاتیک را در این حیوان مورد مطالعه قرار دادیم.

مواد و روش کار :

حیوانات

این تجربه بر روی ۲۰ سر خرگوش نر آلبنوی بالغ با میانگین وزنی ۲۰۰±۱۸۰۰ گرم انجام شد. حیوانات در آزمایشگاهی ساکت و باکنترل سیکل ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی و در قفس‌های جداگانه نگهداری می‌شدند. درجه حرارت محیط در محدوده ۲°C±۲۰ بود. خرگوش‌ها با غذای استاندارد تهیه شده از کارخانه خوراک دام پارس تغذیه شده و آب آزادانه در دسترسشان قرار داشت.

کانول‌گذاری

قبل از شروع بررسی، ضمن یک عمل جراحی آسپتیک و تحت بیهوشی با پنتوباربیتال سدیم (۳۰mg/kg) کانولی در یکی از بطن‌های جانبی مغز حیوان قرار داده شد. کانول‌ها شامل سر سوزن‌های فلزی با شماره ۱۹ و با طول ۱۲ میلی‌متر بوده و به منظور جلوگیری از انسداد آنها نیز میله باریک استریل (ماندریل) در درونشان قرار داده می‌شد. کانول‌ها با استفاده از آکریل دندانپزشکی در محل خود در روی استخوان تثبیت و محکم می‌شدند. پس از انجام عمل جراحی و قبل از شروع تجربه، جهت طی دوره نقاهت مدت یک هفته به حیوانات فرصت داده می‌شد. در جریان آزمایش، حیوانات در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول که برای بررسی اثرات ۲-دزاکسی-د-گلوکز انتخاب شدند بطور آزادانه غذا در اختیار داشتند، در حالی که گروه دوم بمنظور مطالعه اثرات گلوکز و انسولین و همچنین تزریق توأم این دو، تحت محرومیت غذایی ۲۴ ساعته قرار داشتند. مواد تزریقی همواره با حجم ثابت ۵۰ میکرولیتر و در رأس ساعت ۱۰ صبح انجام می‌شد. محلول سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد در آزمایشات به عنوان کنترل بکار برده شده است. اخذ غذای تجمعی حیوان از اولین تا هشتمین ساعت پس از تزریق در سیکل‌روشنایی‌و۲۴ساعت‌پس از تزریق اندازه‌گیری می‌شد.

آنالیز آماری

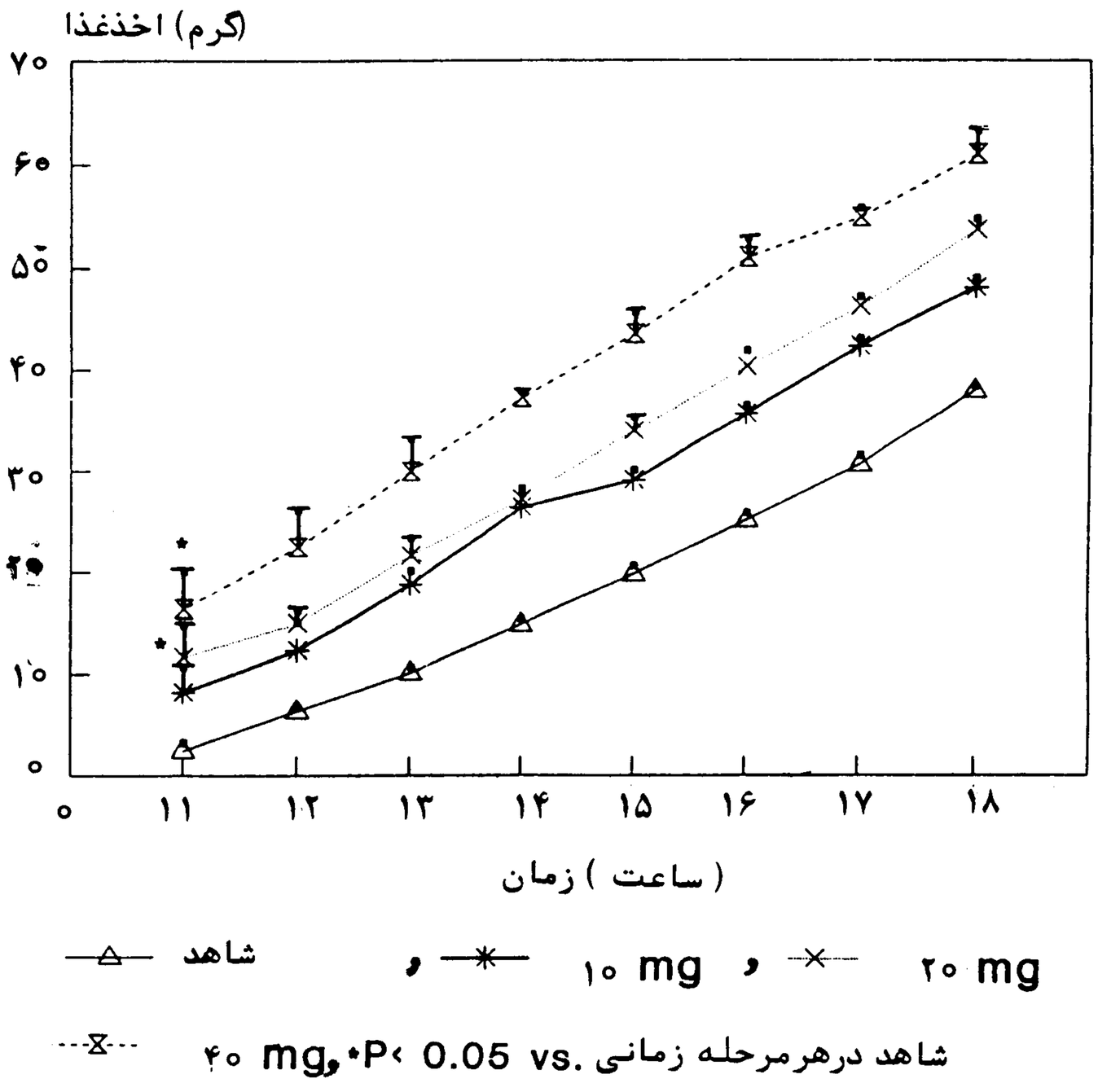
بمنظور مقایسه بین گروه‌های شاهد با گروه‌های تجربی و بررسی اثر دوز، اثر زمان و اثرات متقابل دوز - زمان در سیکل روشنایی از آنالیز واریانس دو طرفه استفاده شد. برای سنجش اختلاف بین گروه شاهد با گروه‌های تجربی در سیکل تاریکی و نیز در ۲۴ ساعت از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد. در این بررسی‌ها اختلافات با $p<0/05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

نتایج :

الف - اثرات ۲-دزاکسی-د-گلوکز (2DG)

تزریق دوزهای مختلف 2DG، اخذ غذا را در یک روند وابسته به دوز افزایش داده و بیشترین میزان اخذ غذا در طول ساعات اولیه متعاقب تزریق مشاهده می‌شود (نمودار ۱). با آنکه اخذ غذا ۱۸-۲۴ ساعت متعاقب تزریق تغییر کرد ولی این افزایش تنها در سیکل روشنایی بوده و اخذ غذای شبانه نسبتاً ثابت بود (نمودار ۲ و ۳).

اثرات 2DG بر رفتار حیوان نیز تابعی از دوز بوده، به‌طوری که در بالاترین دوز تزریقی (۴۰ میلی‌گرم)، حیوانات بیقراری زیادی از خود نشان می‌دادند. جزئیات اثر تزریق بطنی - مغزی مقادیر مختلف ۲-دزاکسی -د- گلوکز بر میزان اخذ غذای خرگوش‌ها در جدول شماره ۱ ذکر شده است.



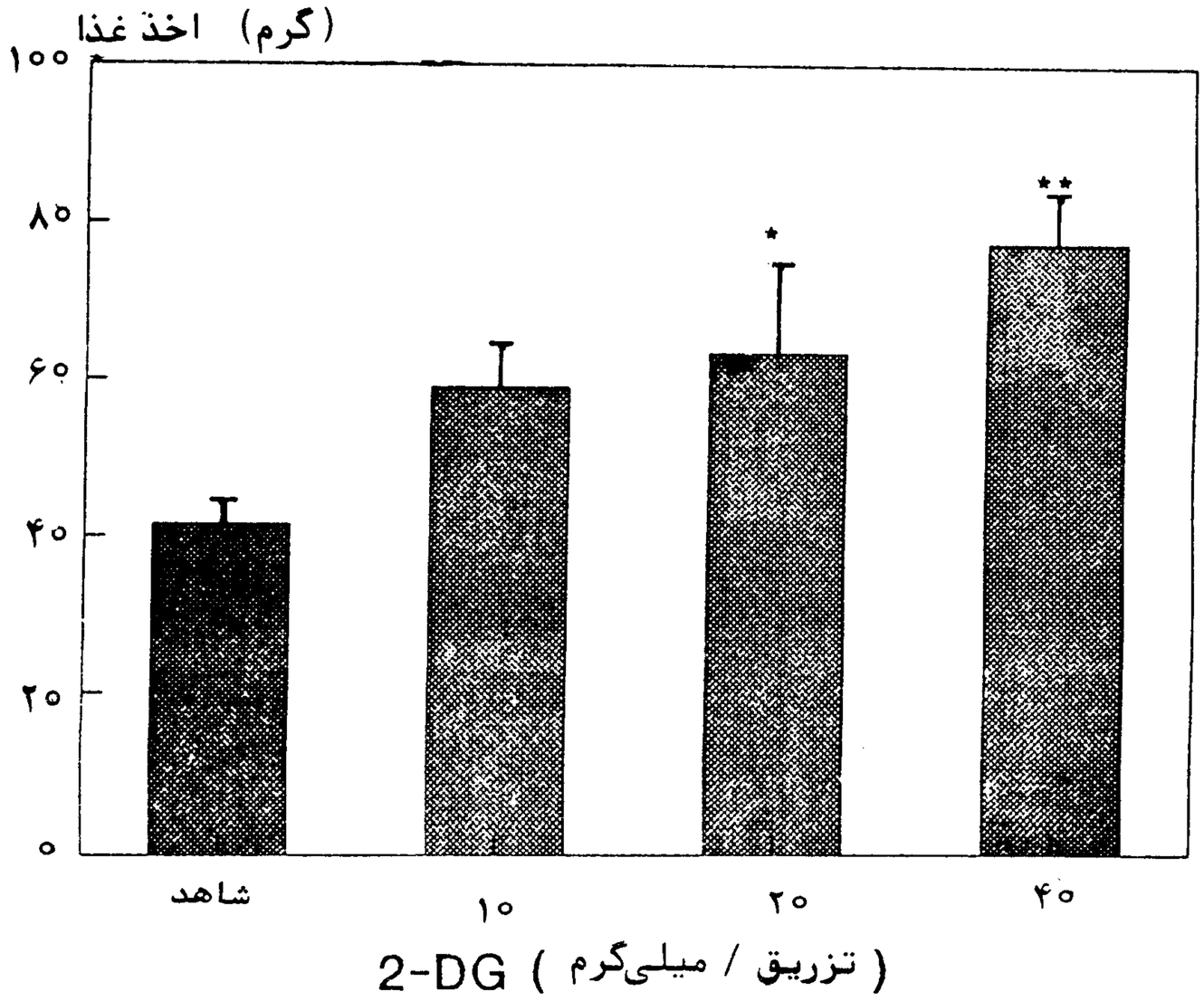
نمودار ۱ - اخذ غذای تجمعی خرگوش‌ها متعاقب تزریق 2DG به داخل بطن جانبی مغز

جدول ۱ - اثر تزریق بطنی - مغزی مقادیر مختلف ۲-دزاکسی-د-گلوکز بر میزان اخذ غذا در خرگوش‌های مورد مطالعه (خرگوش‌ها بطور آزادانه غذا در اختیار داشتند)

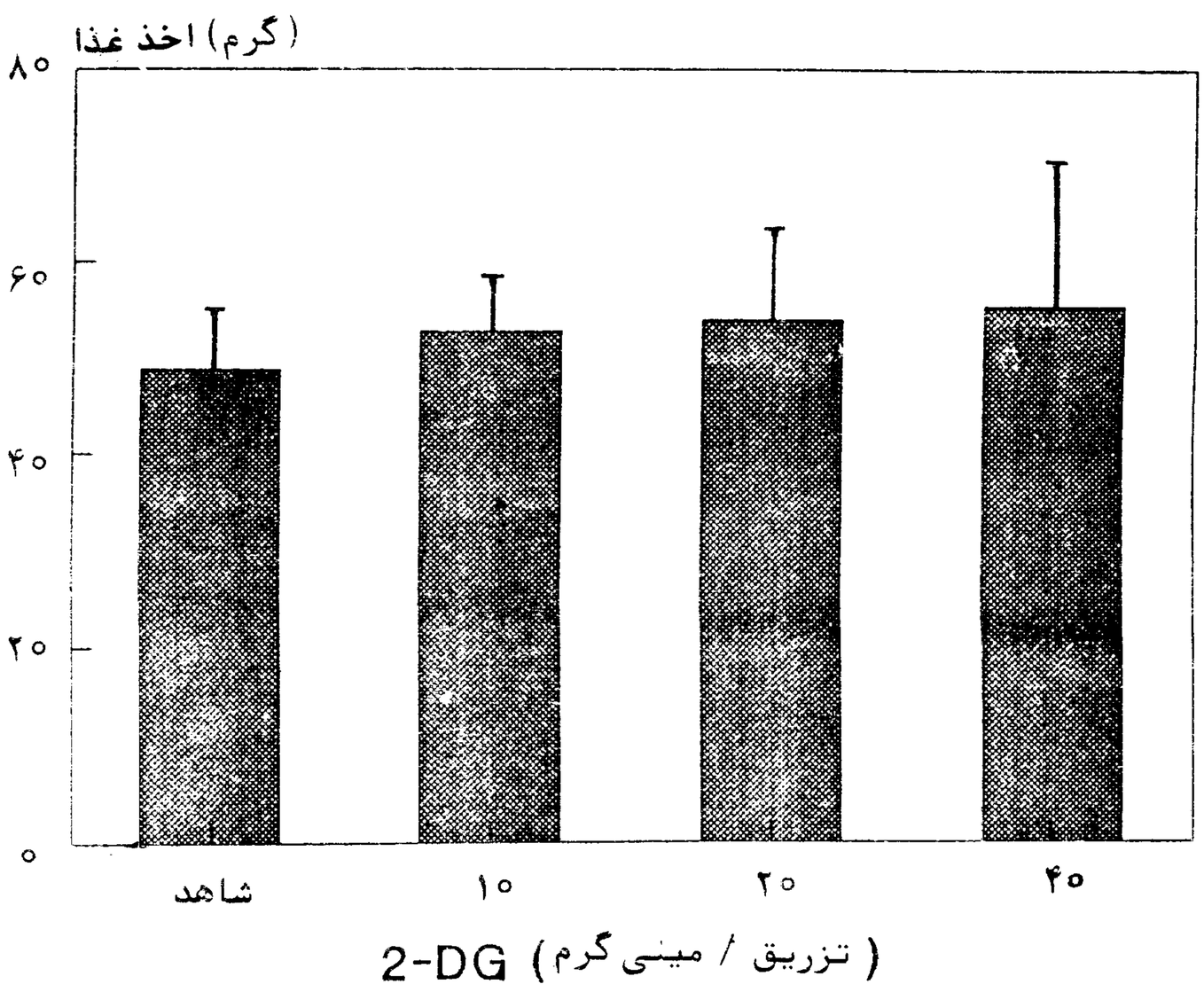
گروه / دوز گلوکز (mg) / شاخص آماری / اخذ غذا در زمان‌های مختلف	شاهد		تجربه					
	-		۱۰		۲۰		۴۰	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
۱۱-۱۰	۲/۵۰	۰/۶۱	۸/۱۵	۲/۴۶	۱۱/۶۶	۲/۹۸	۱۶/۳۸	۳/۶۲
۱۲-۱۱	۳/۷۵	۰/۳۰	۴/۱۳	۱/۸۰	۳/۳۴	۱/۲۰	۶/۰۴	۳/۶۳
۱۳-۱۲	۳/۸۰	۰/۴۸	۶/۵۵	۱/۲۰	۶/۵۷	۱/۷۷	۷/۵۰	۳/۱۴
۱۴-۱۳	۴/۸۱	۰/۵۴	۷/۵۵	۱/۳۶	۵/۶۷	۱/۰۵	۷/۳۵	۰/۵۲
۱۵-۱۴	۵/۰۰	۰/۷۲	۲/۷۳	۱/۰۱	۶/۶۹	۱/۴۴	۶/۲۴	۲/۰۶
۱۶-۱۵	۵/۳۰	۰/۶۴	۶/۶۴	۰/۷۱	۶/۳۳	۱/۶۰	۷/۴۸	۱/۷۸
۱۷-۱۶	۵/۵۵	۰/۸۳	۶/۶۳	۰/۶۶	۵/۹۷	۰/۹۳	۳/۹۵	۰/۸۶
۱۸-۱۷	۷/۳۱	۰/۳۴	۵/۸۵	۰/۸۹	۷/۵۴	۱/۰۴	۶/۱۲	۲/۲۰
سیکل روشنایی	۴۱/۵۶	۲/۶۶	۵۹/۰۴	۵/۲۰	۶۳/۴۳*	۱۱/۲۰	۷۷/۵۰**	۵/۸۲
سیکل تاریکی	۴۸/۸۲	۵/۸۴	۵۲/۸۴	۴/۹۲	۵۳/۹۰	۸/۹۵	۵۵/۳۶	۱۴/۶۹
۲۴ ساعته	۹۰/۳۸	۸/۳۸	۱۱۱/۸۷	۵/۲۰	۱۱۷/۳۲	۲۰/۱۰	۱۲۹/۹۸	۲۰/۶۰

* اختلاف با شاهد در سطح p<۰/۰۵

** اختلاف با شاهد در سطح p<۰/۰۱



نمودار ۲ - اثر تزریق بطنی مغزی 2DG بر اخذ غذا در مرحله روشنایی



نمودار ۳ - اثر تزریق بطنی مغزی 2DG بر اخذ غذا در مرحله تاریکی

ب - اثرات گلوکز

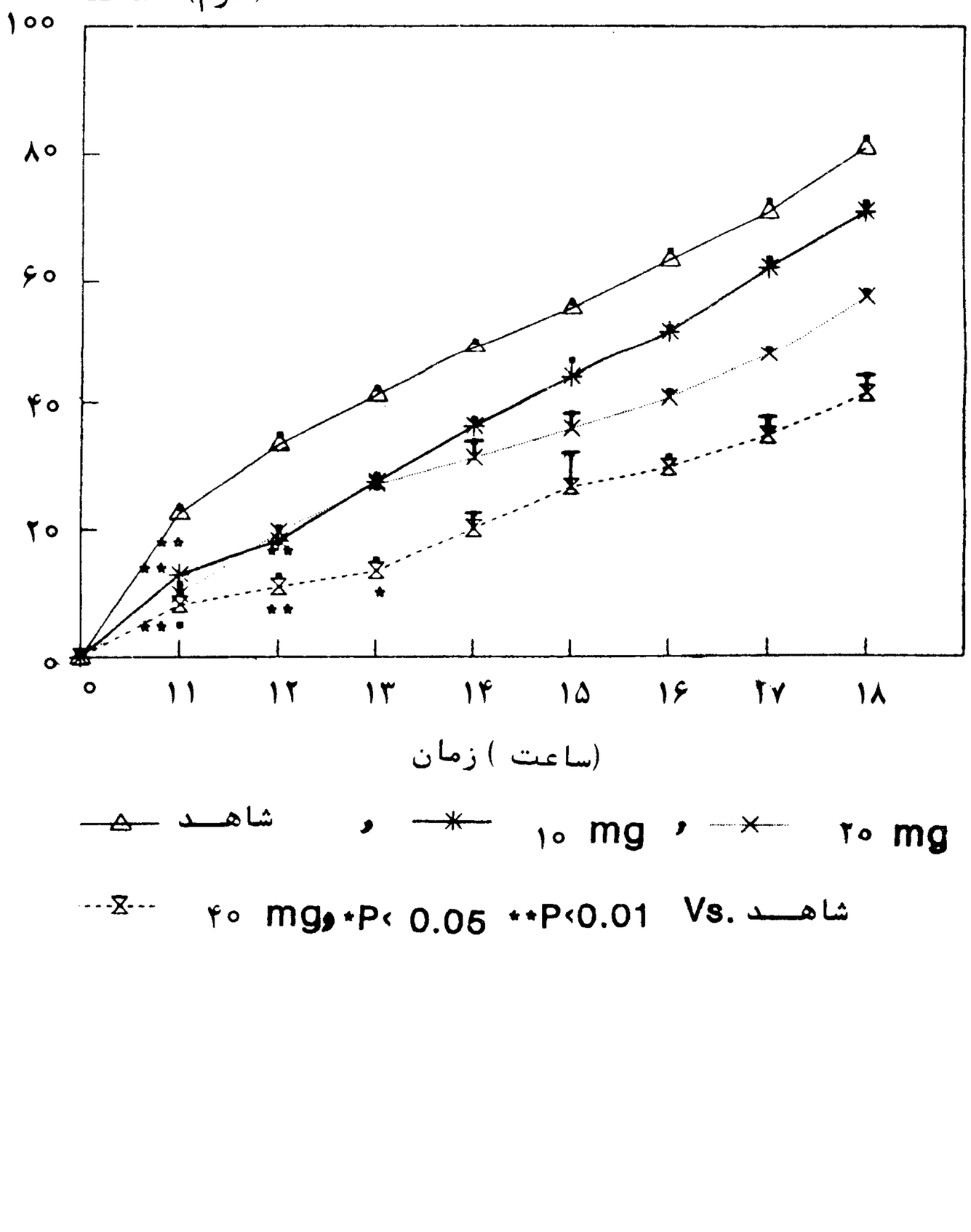
نتایج مربوط به تزریق د-گلوکز به بطن جانبی مغز خرگوش‌های محرومیت غذایی داده شده در نمودار ۴ آمده است.

دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم د-گلوکز اخذ غذا را به میزان قابل توجهی در اولین ساعت متعاقب تزریق کاهش دادند ($p<0/01$). این اثر کاهشی در خرگوش‌هایی که دوز بالاتر را دریافت کرده بودند در مقایسه با آنهایی که دوز پایین‌تر را دریافت کردند بیشتر بود (نمودار ۴).

بالاترین دوز بکار برده شده (۴۰mg) اخذ غذا را در سه ساعت اولیه متعاقب تزریق کاهش داد که این خود حاکی از وجود اثر وابسته به دوز گلوکز است (جدول ۲).

ج - اثرات انسولین

نتایج مربوط به اثرات مرکزی انسولین در نمودار ۵ و جدول ۳ ذکر شده است. پایین‌ترین دوز انسولین، ۱۰۰mu اخذ غذا را کاهش می‌دهد (ولی این میزان در هیچ یک از ساعات متعاقب تزریق از نظر آماری قابل توجه نبود). بالاترین دوز انسولین، ۲۰۰mu بطور معنی‌داری اخذ غذا را در اولین ساعت متعاقب تزریق کاهش می‌دهد (نمودار ۵). این اثر کاهشی بر اخذ غذا با تزریق همزمان گلوکز و انسولین تشدید می‌یابد که کاهش ایجاد شده در اثر بالاترین دوز گلوکز شدت بیشتری می‌یابد (نمودار ۶ و جدول ۴).



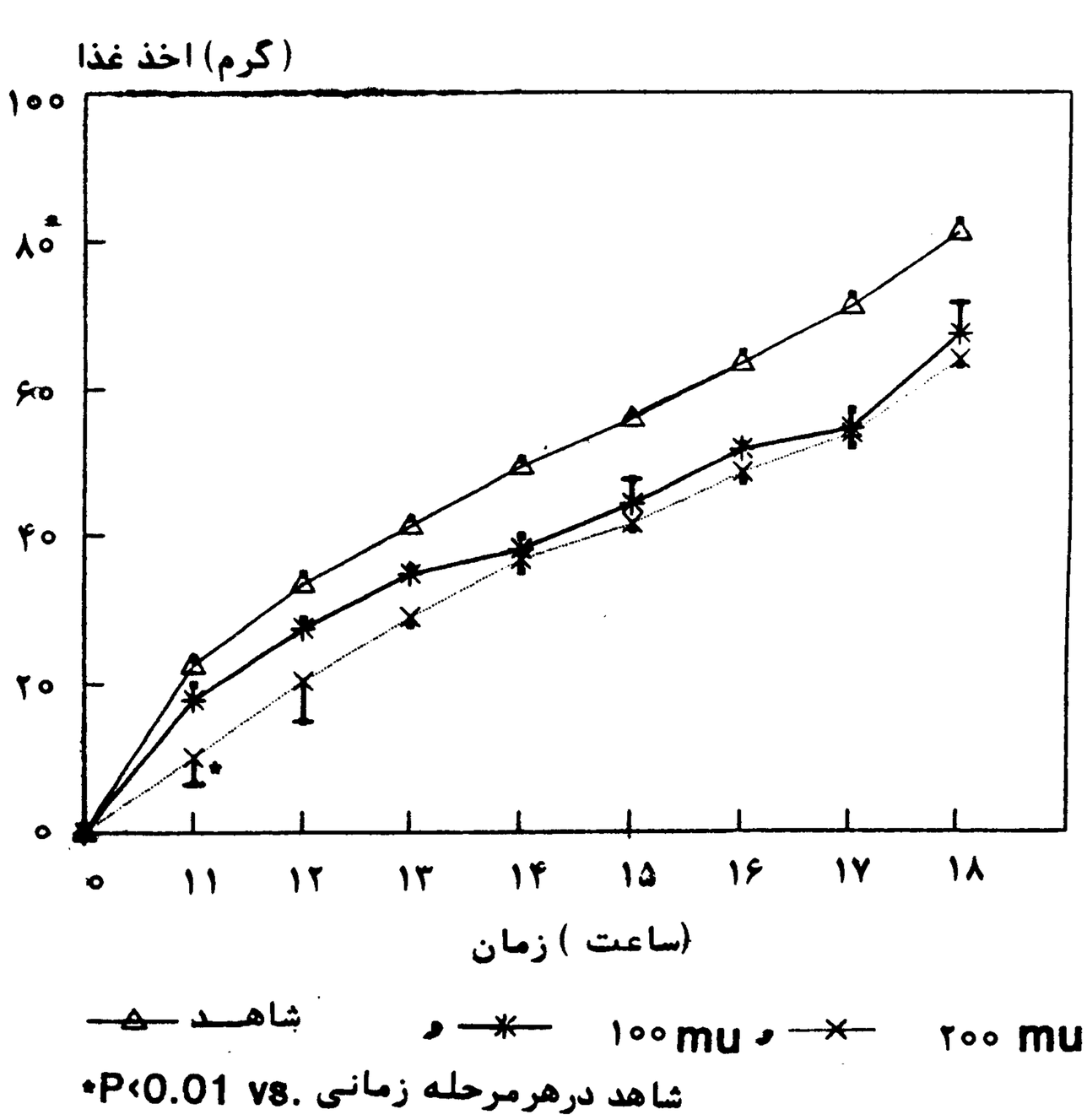
نمودار ۴ - اخذ غذای تجمعی متعاقب تزریق بطنی مغزی د-گلوکز بر خرگوش‌ها با ۲۴ ساعت محرومیت غذایی

جدول ۲ - اثر تزریق بطنی - مغزی مقادیر مختلف گلوکز برمیزان اخذ غذا در خرگوش‌های ۲۴ ساعت محروم از غذا

گروه / دوز گلوکز (mg) / شاخص آماری / اخذ غذا در زمان‌های مختلف	شاهد		تجربه					
	-		۱۰		۲۰		۴۰	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
۱۰-۱۱	۲۲/۵۷	۰/۷۹	۱۲/۹۰	۱/۵۶	۹/۷۴	۰/۳۵	۸/۲۳	۳/۲۹
۱۱-۱۲	۱۰/۸۷	۱/۳۴	۵/۳۵	۰/۳۶	۹/۸۲	۰/۵۲	۲/۶۵	۱/۷۳
۱۲-۱۳	۷/۸۱	۰/۹۰	۹/۱۹	۱/۰۴	۷/۵۱	۱/۳۹	۲/۶۲	۱/۵۱
۱۳-۱۴	۷/۹۴	۱/۰۳	۸/۸۶	۰/۹۲	۴/۲۱	۲/۴۷	۶/۵۷	۲/۲۳
۱۴-۱۵	۶/۶۰	۰/۷۴	۷/۸۶	۲/۲۸	۴/۵۵	۲/۲۸	۶/۵۹	۵/۲۱
۱۵-۱۶	۷/۵۲	۱/۳۶	۷/۶۸	۰/۵۴	۴/۸۱	۰/۹۴	۳/۰۸	۱/۵۱
۱۶-۱۷	۷/۶۵	۱/۴۷	۱۰/۲۱	۱/۳۲	۷/۱۳	۱/۰۲	۵/۰۷	۲/۷۱
۱۷-۱۸	۹/۹۸	۱/۵۱	۹/۰۳	۱/۲۰	۹/۸۹	۰/۶۸	۶/۷۵	۲/۸۰
سیکل روشنایی	۸۰/۹۴	۷/۸۵	۶۹/۳۱	۳/۲۹	۵۷/۶۳**	۴/۳۳	۴۶/۸۳**	۹/۹۰
سیکل تاریکی	۵۷/۰۲	۳/۴۳	۶۵/۶۷	۴/۹۲	۶۹/۰۲	۳/۸۱	۷۶/۳۹	۳/۸۳

* اختلاف با شاهد در سطح $p<0/05$

** اختلاف با شاهد در سطح $p<0/001$



نمودار ۵ - اخذ غذای تجمعی متعاقب تزریق بطنی مغزی انسولین بر خرگوش‌ها با ۲۴ ساعت محرومیت غذایی

جدول ۳ - اثر تزریق بطنی - مغزی مقادیر مختلف انسولین بر میزان اخذ غذا در خرگوش‌های ۲۴ ساعت محروم از غذا

گروه / دوز انسولین (mu) / شاخص آماری / اخذ غذا در زمان‌های مختلف	شاهد		تجربه			
	-		۱۰۰		۲۰۰	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
۱۰-۱۱	۲۲/۵۷	۰/۷۹	۱۷/۷۵	۲/۰۲	۱۰/۰۲	۳/۵۳
۱۱-۱۲	۱۰/۸۷	۱/۳۴	۹/۶۹	۱/۱۷	۱۰/۳۰	۵/۴۸
۱۲-۱۳	۷/۸۱	۰/۹۰	۷/۳۱	۰/۸۶	۸/۶۷	۱/۱۰
۱۳-۱۴	۷/۹۴	۱/۰۳	۳/۲۶	۱/۷۳	۷/۷۱	۱/۷۳
۱۴-۱۵	۶/۶۰	۰/۷۴	۶/۱۱	۳/۱۸	۴/۷۷	۰/۹۲
۱۵-۱۶	۷/۵۲	۱/۳۶	۷/۴۵	۰/۵۵	۶/۸۸	۱/۲۰
۱۶-۱۷	۷/۶۵	۱/۴۷	۲/۸۷	۲/۲۹	۵/۳۶	۱/۷۹
۱۷-۱۸	۹/۹۸	۱/۵۱	۱۲/۷۵	۳/۹۵	۹/۹۹	۰/۸۵
سیکل روشنایی	۸۰/۹۴	۷/۸۵	۶۷/۲۰	۲/۴۲	۶۳/۷۱	۴/۸۶
سیکل تاریکی	۵۷/۰۲	۳/۴۳	۸۲/۷۷*	۴/۱۸	۷۲/۱۹	۸/۲۲

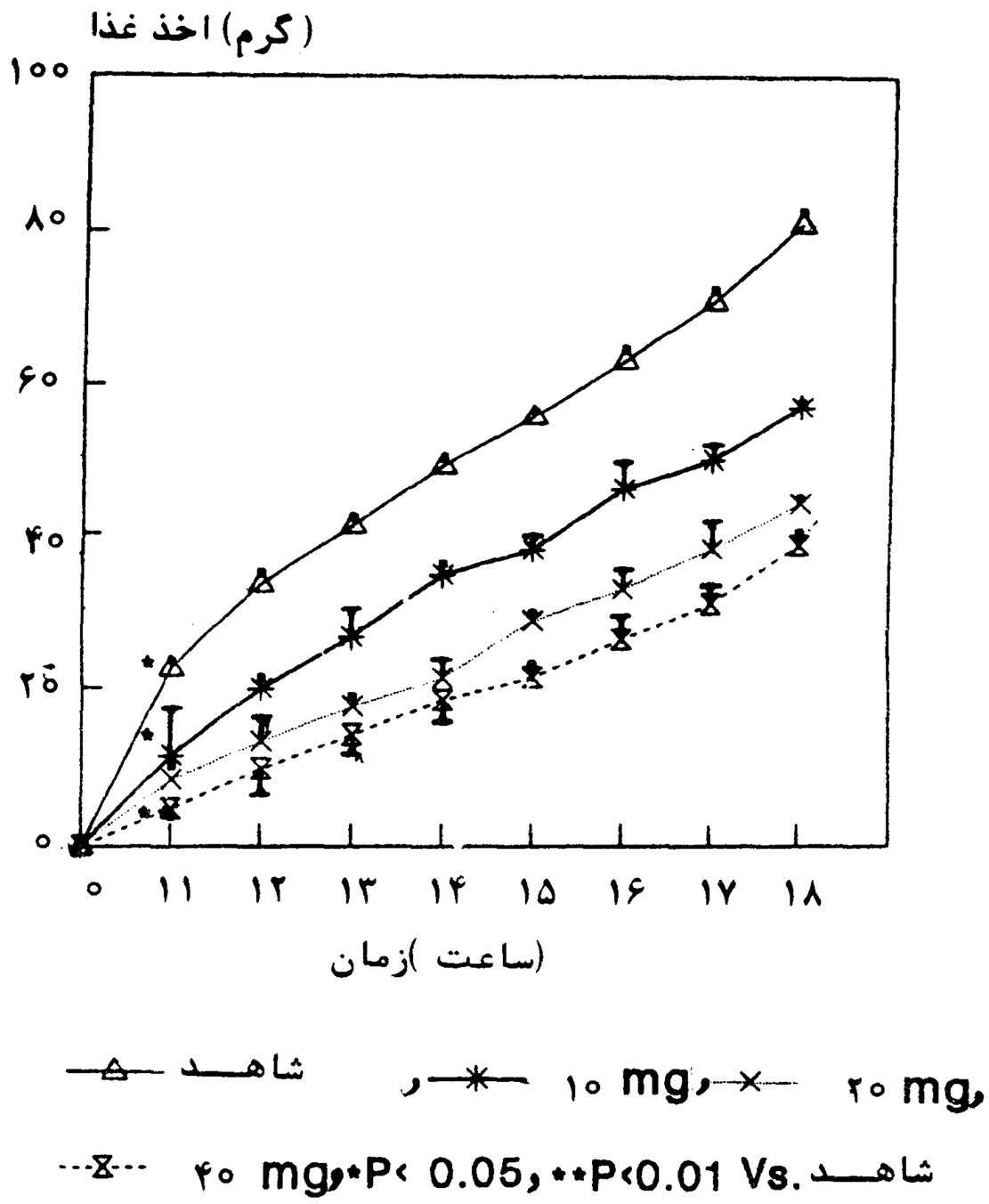
* اختلاف با شاهد در سطح $p<0/05$

جدول ۴ - اثر تزریق بطنی - مغزی مقادیر مختلف گلوکز همراه با انسولین بر میزان اخذ غذا در خرگوش‌های ۲۴ ساعت محروم از غذا

گروه / دوز گلوکز و انسولین / شاخص آماری / اخذ غذا در زمان‌های مختلف	شاهد		تجربه					
	-		۱۰mg+۲۰۰mu		۲۰mg+۲۰۰mu		۴۰mg+۲۰۰mu	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
۱۰-۱۱	۲۲/۵۷	۰/۷۹	۱۱/۳۸	۵/۶۵	۸/۳۰	۱/۶۸	۴/۵۸	۰/۹۹
۱۱-۱۲	۱۰/۸۷	۱/۳۴	۸/۴۹	۱/۴۳	۴/۸۰	۲/۷۸	۵/۰۸	۳/۰۲
۱۲-۱۳	۷/۸۱	۰/۹۰	۶/۷۱	۳/۲۵	۴/۴۷	۱/۲۴	۴/۳۳	۲/۱۸
۱۳-۱۴	۷/۹۴	۱/۰۳	۸/۰۵	۱/۴۶	۳/۶۶	۲/۲۰	۴/۴۱	۲/۶۶
۱۴-۱۵	۶/۶۰	۰/۷۴	۳/۴۳	۱/۷۲	۷/۵۱	۰/۹۲	۲/۹۴	۱/۷۷
۱۵-۱۶	۷/۵۲	۱/۳۶	۸/۰۹	۳/۴۳	۴/۱۸	۲/۳۲	۵/۰۴	۲/۷۷
۱۶-۱۷	۷/۶۵	۱/۴۷	۳/۷۷	۱/۹۶	۵/۲۲	۳/۲۰	۴/۶۲	۲/۳۰
۱۷-۱۸	۹/۹۸	۱/۵۱	۷/۲۷	۰/۶۲	۵/۹۹	۰/۷۹	۷/۷۱	۱/۶۵
سیکل روشنایی	۸۰/۹۴	۷/۸۵	۵۷/۱۸	۳/۸۲	۴۴/۱۳**	۱۲/۲۸	۳۸/۷۲**	۱۶/۰۳
سیکل تاریکی	۵۷/۰۲	۳/۴۳	۸۱/۰۷*	۷/۷۶	۷۱/۱۸	۷/۱۶	۶۹/۷۶	۳/۳۹

* اختلاف با شاهد در سطح $p<0/05$

** اختلاف با شاهد در سطح $p<0/01$



نمودار ۶ - اخذ غذای تجمعی متعاقب تزریق بطنی - مغزی ۲۰۰ میلی واحد انسولین و دوزهای مختلف گلوکز در خرگوش‌های با ۲۴ ساعت محرومیت غذایی

بحث :

تحریک اخذ غذا توسط 2DG در این پژوهش، مطالعات دیگری را که از طریق تزریق سیستمیک (۸ و ۹) یا مرکزی این ماده در برخی از حیوانات آزمایشگاهی (۶، ۱۵، ۱۹ و ۲۳) انجام گرفته تأیید می‌کند و حاکی از این است که در حقیقت 2DG یک محرک قوی برای تحریک اخذ غذا است. در خرگوش، تزریق 2DG به سیستم هپاتیک - پورتال افزایش اخذ غذا را موجب شده است (۱۷). تزریق داخل بطنی - مغزی 2DG در موش در دوزهای پایین در مقایسه با تزریقات محیطی آن در افزایش اخذ غذا مؤثرتر بوده که خود حاکی از وجود جایگاه عمل مرکزی برای این ماده است (۱۶). Miselis و Epstein (۱۵) نشان دادند که تزریق 2DG به بطن‌های جانبی مغز در موش‌های صحرایی منجر به افزایش اخذ غذا می‌گردد. تزریق 2DG به بطن سوم موش‌های صحرایی لاغر نیز اخذ غذا را در یک روند وابسته به دوز افزایش داده و حال آنکه در موش‌های صحرایی چاق بی‌اثر می‌باشد (۲۳).

شواهد دیگر (۶) نشان دادند که تزریق مغزی بطنی 2DG هیپرگلیسمی و افزایش اخذ غذا را با فواصل کوتاهتری بدنبال دارد. جهت تحقیق در این مورد که آیا اثرات 2DG نسبت به اثرات هیپرگلیسمی ثانویه است یا خیر؟ به مدت ۶ ساعت متعاقب تزریق این ماده در موش‌های صحرایی از دسترسی به غذا

جلوگیری شد یعنی تا زمانی که هیپرگلیسمی ناشی از تحریک سمپاتوآدرنال به حالت عادی برگشته و غلظت‌های 2DG نیز در نواحی مغزی حقیقتاً صفر شوند، پس از این مدت غذا در اختیار حیوانات قرار گرفت و ملاحظه شد که در مقایسه با تزریقات کنترل اخذ غذا بیشتر بود که حاکی از فعالیت گلوکورسپتورهای مغزی بوده که افزایش اخذ غذا را متعاقب تزریق 2DG میانجی‌گری می‌کند. کاهش فعالیت نورون‌های مرکز سیری در پاسخ به گلوکوپنی مطالعات قبلی را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که فعالیت این نورون‌ها توسط گلوکز متابولیزه شده تحت تأثیر قرار می‌گیرد و سطح گلوکز موجود در خون در این مورد چندان نقشی ندارد. تأیید دیگر این که تزریقات اپی‌نفرین که بعضی اثرات محیطی 2DG را تقلید می‌کند در تحریک اخذ غذا بی‌اثر است (۱۰). تحقیقات Kamatchi (۱۱) نشان داد که تحریک اخذ غذا توسط 2DG با تزریق آنتاگونیست‌های گابا به هیپوتالاموس شکمی - میانی از بین می‌رود که این ممکن است به دلیل وجود رسپتورهای گابا در این ناحیه باشد که اثرات مرکزی یا محیطی این ماده را میانجی‌گری می‌کنند.

در تجارب ما این یافته که افزایش اخذ غذا توسط 2DG تنها در سیکل روشنایی ریتم سیرکادین بوده و اخذ غذای شبانه تقریباً ثابت است مطالعات Thompson (۲۲) را در مورد دوگانه بودن اثرات 2DG بر اخذ غذا در سیکل روشنایی و تاریکی در موش‌های صحرایی تأیید می‌کند ولی مکانیسم این اثرات دوگانه هنوز نامشخص است. به هر حال بعید بنظر می‌رسد که هیپرگلیسمی متعاقب تزریق این ماده دلیلی برای هیپرفاژی باشد. هیپرگلیسمی تا ۶ ساعت متعاقب تزریق به صفر می‌رسد و در مطالعات وی اخذ غذا حتی ۱۲-۲۴ ساعت پس از تزریق تغییر نشان می‌داد (۲۲). تزریق مرکزی د-گلوکز در خرگوش در مطالعات ما، اخذ غذا را به میزان قابل توجهی کاهش داد.

شواهد موجود نشان می‌دهد که گلوکز تزریق شده به سیستم بطنی - مغزی در بعضی گونه‌ها اخذ غذا را کاهش می‌دهد و حال آنکه در برخی گونه‌های دیگر اثری بر اخذ غذا ندارد. Popescu (۱۳) متعاقب تزریق داخل بطنی - مغزی گلوکز کاهشی را در اخذ غذای مرغ به مدت ۱-۳ ساعت پس از تزریق مشاهده کرد. Balagura (۲) با وارد کردن گلوکز به هیپوتالاموس شکمی میانی کاهشی را در اخذ غذای برخی گونه‌ها مشاهده کردند. تزریق گلوکز به هیپوتالاموس جانبی توسط Booth (۳) نیز اخذ غذا را کاهش داد و حال آنکه در گزارش Balagura متعاقب تزریق گلوکز در این ناحیه اخذ غذا افزایش نشان می‌داد (۲). تزریق گلوکز به هیپوتالاموس جانبی توسط Gonzales (۸) نیز موجب کاهش اخذ غذا شده است. Kurata (۱۲) نیز مقادیر متفاوتی از گلوکز را به بطن سوم موش‌های صحرایی تزریق کرده و کاهش را در اخذ غذا ملاحظه کرد. در تجربیات Tsujii (۲۳) تزریقات داخل بطن سوم گلوکز در موش‌های صحرایی لاغر اخذ غذا را کاهش داد و حال آنکه در موش‌های صحرایی چاق اثری نداشت. به هر حال سیری یا به عبارت دیگر کاهش اخذ غذا متعاقب تزریق داخل

بطنی - مغزی گلوکز از وجود نرون‌های حساس به گلوکز در سیستم عصبی مرکزی پشتیبانی می‌کند، چنین نرون‌هایی بایستی در مراکز هیپوتالاموسی گرسنگی و سیری قرار گرفته باشند که می‌توانند مقادیر زیادی از گلوکز را در زمانی که به وفور در اختیارشان قرار می‌گیرد متمرکز کنند که این خود می‌تواند فعالیت عصبی را در مرکز گرسنگی مهار کرده و حالت سیری ایجاد کند. در حقیقت اثر مهاری بالا رفتن غلظت گلوکز در بطن جانبی روی اخذ غذا، یک مکانیسم فیدبک مهاری را پیشنهاد می‌کند.

تزریق داخل بطنی - مغزی انسولین، اخذ غذا را در موش خرمای کوهی (۷) و سگ‌ها و بابون‌ها (۲۴) و موش صحرایی که محرومیت غذایی داشتند و یا بطور آزادانه تغذیه می‌شدند (۱) کاهش می‌دهد. نتایج مطالعات ما در خرگوش یافته‌های فوق را در گونه‌های دیگر تأیید نموده و نشان می‌دهد که میزان کاهش در اولین ساعت ارائه غذا به خرگوش‌ها شدیدتر است.

Andrews در سال ۱۹۹۰ جهت تعیین محل دقیق عملکرد انسولین مطالعاتی انجام داد (۱)، او پی برد که تزریق انسولین به ناحیه شکمی میانی هیپوتالاموس اخذ غذا را در یک روند وابسته به دوز و بطور معنی‌دار کاهش می‌دهد و حال آنکه تزریق انسولین به نواحی کناری هیپوتالاموس کاهش معنی‌داری را در اخذ غذای حیوان ایجاد نمی‌کند. Strubbe (۲۱) یک آنتی‌بادی خاص بر علیه انسولین در ناحیه شکمی میانی هیپوتالاموس موش صحرایی تزریق کرد و متعاقب آن هیپرفاژی زودگذری در حیوان مشاهده کرد که حاکی از کنترل کوتاه مدت اخذ غذا توسط این هورمون است. گرچه حضور انسولین و گیرنده‌های آن در سیستم عصبی مرکزی شناخته شده (۴) ولی منشاء عملکرد دقیق آن هنوز ناشناخته مانده است. اکثر شواهد بر علیه سنتز انسولین مغزی بوده که حاکی از انتقال آن از پلاسما به مغز می‌باشد (۴ و ۱۸). بنابراین انسولین از سد خونی - مغزی عبور کرده و با فعال کردن گیرنده‌های مرکزی خود باعث ایجاد سیری می‌گردد.

در مطالعات ما افزودن مقادیر کم انسولین به دوزهای مختلف گلوکز، کاهش بیشتری را در اخذ غذا در مقایسه با تزریق گلوکز یا انسولین به تنهایی ایجاد کرد که میزان کاهش ایجاد شده با دوز بالاتر گلوکز تشدید می‌شد. مطالعات الکتروفیزیولوژیک Oomura (۱۸) نیز حاکی از این است که فعالیت نورون‌های گلوکورسپتور نواحی شکمی میانی هیپوتالاموس با تزریق همزمان گلوکز و انسولین تسهیل می‌گردد. این موضوع تأیید دیگری برای وجود گلوکورسپتورها در نواحی هیپوتالاموس و نقش گلوکز در تنظیم اخذ غذا در نواحی مربوطه می‌باشد و در حقیقت انسولین به عنوان یک نورومودولاتور عمل می‌کند.

نتایج مطالعات ما در خرگوش‌ها در کل به وجود یک سیستم گلوکوستاتیک فعال در سیستم عصبی مرکزی این حیوان اشاره می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که در حقیقت میزان مصرف گلوکز در مغز ممکن است سیگنالی برای شروع یا اختتام یک وعده غذایی باشد و با فرضیه گلوستاتیک مطابقت دارد.

19 - Ritter, R.C., Goslusser, P. and Stone, S. Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose : Location in the Hindbrain. Science 213: 451-453, (1990).

20 - Shimizu, H. and Bray, G.A. Effects of insulin on hypothalamic monoamine metabolism. Brain. Rese. 510: 251-285, (1990).

21 - Strubbe, J.H. and Mein, C.G. Increased feeding in response to bilateral injection of insulin antibodies in the VNH. Physiol. Behav. 19(2): 309-313, (1977).

22 - Thompson, C.I. and Leming, L.R. Dual 24-hour feeding response to 2DG in rats : daytime increase and nighttime decrease. Physiolo. Behav. 45: 155-161, (1989).

23 - Tsujii, S. and Bray, G.A. Effects of glucose, 2DG, Phlorizin and insulin on food intake of lean and fatty rats. Am. J. Physiol. 258: E476-E481, (1990).

24 - Woods, S.C., Lotter, E.C. and Porte, D. Chronic icv insulin reduces food intake and body weight of baboons, Nature. 282: 503-505, (1980).

References :

1 - Andrews, K.M., Kelly, J., McGowan, M.K. and Grossman, S.P. Effects of chronic intrahypothalamic infussion of insulin on food intake and diumal meal patterning in the rat. Behav. Neuros. 104(2): 385, (1990).

2 - Balagura, S., and Kanner, M. Hypothalamic sensitivity to 2-deoxy-Dglucose and glucose : Effects on feeding behaviour. Physiol. Behav. 7: 251-255, (1971).

3 - Booth, D.A. Effects of intrahypothalamic glucose injection on eating and drinking elicited by insulin. J. Comp. Physiol. Psychol. 65: 13-16, (1986).

4 - Debons, A.F., Krimsky, I. and From. A. A direct action of insulin on the hypothalamic satiety center. Am. J. Physiol. 219(4): 938-943, (1970).

5 - Delprete, E. and Scharren, E. Hepatic branch vagotomy attenuates the feeding response to 2-dexy-D-glucose in rats. Exp. Physiol. 75: 259-261, (1990).

6 - Engeset, R.M. and Ritter, R.C. Icv 2DG causes feeding in the absence of other signs of glucoprivation. Brain. 202: 229-233, (1980).

7 - Florant, G.L. Intraventricular insulin reduces food intake and body weight of marmots during the summer feeding period. Physiol. Behav. 49(2): 355-338, (1991).

8 - Gonzales, M.F. and Novin, D. Feeding induced by intracranial and intravenously administered 2 deosy-D-glucose. J. Physiol. Psychol. 2: 326-330, (1974).

9 - Granneman, J. and Friedman, M.I. Feeding after recovery from 2DG injection : cerebral and peripheral factors. Am. J. Physiol. 234: R383-388, (1983).

10 - Himmi, T., Boyer, A. and Orsini, J.C. Changes in lateral hypothalamic neural activity accompanying hyper and hypoglycemias. Physiol. Behav. 44(3): 347-354, (1983).

11 - Kamatchi, G.L., Veeraragavan, K., Chandra, D. and Bapna, J.S. Antagonism of acute feeding response to 2-deoxyglucose and s-thioglucose by GABA antagonists, Pharmacol. Biochem. Behav. 25: 59-62, (1986).

12 - Kurata, K., Fugimoto, K., Sakata, T. and Etou, H. D.glucose suppression of eating after intra-third verticle infussion in rat. Physiol. Behav. 37: 615-620, (1986).

13 - Popescu, V.G., Apostol and Matei Vladescu, C. Reduced food intake following cerebral intraventricular infusion of glucose in gallus domesticus. physiol. Behav. 19:7-10, (1977).

14 - Mayer, J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. New Engl. J. Med. 249: 13-16, (1953).

15 - Miselis, R.R. and Epstein, A.N. Feeding induced by intracerebro ventricular 2-deoxy-D-glycose in the rat. Am. J. Physiol. 229: 1438-1447, (1975).

16 - Muller, E.E., Cocchi, A. and Fomi, A. A central site for the huperglycemic action of 2DG in mouse and rat. Life. Sci. 10(1): 1057-1067, (1971).

17 - Novin, D., Rezek, M. and Vanderweele, D.A. Infusion of 2DG into the hepatic portal system causes eating. Evidence for peripheral glucoreceptors. Science 181. 858-60, (1973).

18 - Oomura, Y. and Kita, H. Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. Diabetologica 20: 290-298, (1981).

J. Fac. of Vet. Med. Univ. of Tehran, Vol. 52, No. 4, 1997

Centeral effects of glucose, 2-deoxy-D-glucose (2DG) and insulin on food intake of rabbits

Babapour, V.* Samiey, F.**

Summary :

In this investigation, the existence of central glucoreceptors and the role of glucose as a regulatory factor on feeding behavior was explored. Glucose, 2DG, insulin were injected into lateral ventricles of rabbits and food intake recorded hourly for next 8h. 2DG stimulate food intake whereas glucose, insulin decrease food in take. These studies are consistent with the glucostatic hypothesis and indicate that rabbit has a functional " glucostatic " system in the CNS and there is a relationship between glucose metabolism in sensitive hypothalamus neurons and feeding behavior.

Key words :2DG, Food intake, Insulin, Glucose

* - Department of Physiology, Pharmacology & Toxicolog, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran.

** - Physiology Section Faculty of Sciences Azad University Tehran, Tehran - Iran.