مقاومت به انسولین در دوره انتقال گاوهای شیری

مهدی افتخاری[1]

چکیده

در سال‌های اخیر مطالعه تغذیه گاوهای شیری در دوره انتقال توجه زیادی به خود جلب نموده است و نتایج مطالعات نشان می‌دهد انتقال بهینه از این دوره می‌تواند سبب بهبود سلامتی و ماندگاری گاو شیری در گله گردد. مقاومت به انسولین در اواخر آبستنی سازگاری مهمی جهت ذخیره گلوکز برای رحم و غده پستان است و تا اوایل زایش ادامه می‌یابد و در طول یک سوم انتهایی آبستنی به صورت کاهش حساسیت به انسولین که پیش‌رونده و برگشت‌پذیر است اتفاق می‌افتد. انسولین نقش‌های متابولیکی زیادی در جهت حفظ مواد مغذی در بدن دارد و تست تحمل گلوکز روش معمول اندازه‌گیری مقاومت به انسولین در بدن می‌باشد. عواملی نظیر پیشرفت آبستنی، چاقی، افزایش انسولین خون، افزایش چربی خون و سوء تغذیه در میزان بروز مقاومت به انسولین مؤثر هستند. الگوی اسیدهای چرب مصرفی، نوع غله استفاده شده در جیره، همزمانی دسترسی به انرژی و آمونیاک توسط میکروارگانیزم‌های شکمبه و مکمل کردن جیره با عنصر کروم از موارد مؤثر در تعدیل مقاومت به انسولین می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: دوره انتقال، گاو شیری، انسولین، حساسیت

مقدمه

در دو دهه گذشته تغذیه گاوهای شیری خشک به‌ویژه مدیریت دوره انتقال کانون فعالی در تحقیقات بوده است. دوره انتقال در گاوهای شیری به صورت فاصله زمانی بین ۳ هفته قبل از زایش تا ۳ هفته پس از زایش تعریف می‌گردد. تعریف و تأمین احتیاجات غذایی گاو در دوره انتقال به طور گسترده‌ای سلامتی، تولید و در کل ماندگاری گاو را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۳۲). انتقال تحت بهینه[2] از دوره خشکی به شیردهی، می‌تواند سبب کاهش اوج تولید و تداوم شیردهی و بنابراین کل تولید شیر گردد. همچنین سبب کاهش عملکرد تولیدمثلی و زیان اقتصادی می‌شود.

مدیریت تغذیه‌ای دوره خشکی می‌تواند وضعیت متابولیکی گاو را در شیردهی بعدی تحت تاثیر قرار دهد، چرا که بیشتر گاوهای شیری از ذخایر بدنی خود در ابتدای دوره

[1] استادیار و عضو هیات علمی مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی استان قزوین

[2] Suboptimal

شیردهی استفاده می‌کنند. شدت بسیج ذخایر بدنی در طول این دوره هم چنان که با سطوح افزایش یافته اسیدهای چرب غیراستریفه[1] پلاسما در ارتباط است که با وقوع بیشتر کبد چرب و کتوز نیز همراه می‌باشد (۲۱).

راهبردهای مدیریتی و تغذیه‌ای مناسب در طول دوره خشکی جهت حداقل نمودن اختلالات مرتبط با سلامتی و حداکثر کردن تولید پس از زایش همچنان بحث‌انگیز بوده و به طور ضعیفی تعریف شده است (۱۴). بسیج چربی بدن جهت برآورده ساختن نیازهای انرژی با کاهش پاسخ بافت چربی به انسولین همراه است (۳۴ و ۳۵). اگرچه بسیج چربی سازگاری طبیعی بین پستانداران است، ولی در گاوهای شیری که در جهت افزایش تولید شیر اصلاح شده اند، تشدید شده است.

این تغییرات در بافت اسکلتی و چربی در طول دوره قبل از زایش از کنترل‌های هومئورتیکی[2] که مقاومت به انسولین را تسهیل می‌کنند، منتج می‌گردند (۳ و ۴۵). نتیجه خالص این سازگاری‌ها حمایت هماهنگ از نیازهای جنینی و تولید شیر زیاد پس از آن، در سایه کاهش و حتی مصرف ناکافی خوراک در طول اواخر آبستنی و اوایل زایش می‌باشد.

در دوره قبل از زایش در رابطه با متابولیسم انرژی تغییراتی در بدن گاو ایجاد می‌گردد که شامل افزایش زیاد در نیاز غده پستان به گلوکز می‌باشد که با کاهش اکسیداسیون گلوکز توسط بافت‌های محیطی (۱) و افزایش خروج گلوکز از کبد (۳۸) حمایت می‌گردد. احتیاجات گلوکز و انرژی قابل متابولیسم از ۲۱ روز قبل از زایش تا ۲۱ روز پس از زایش ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد (۱۳). اعتقاد بر این است که استفاده از راهکارهایی که از بسیج بیش از حد چربی جلوگیری نماید و پیرامون زایش سبب کاهش تجمع لیپید در کبد گردد، به دلیل رابطه بین تجمع لیپید کبدی و اختلالات قبل از زایش مفید به نظر می‌رسند (۱۳).

نقش انسولین درمتابولیسم

انسولین یک هورمون آنابولیک بوده و جهت حفظ مواد مغذی نقش گسترده‌ای در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها در بافت چربی، عضله و کبد بازی می‌کند.

انسولین با افزایش نرخ پایه اگزوسیتوز و کاهش سرعت پایه اندوسیتوز گیرنده‌های گلوکز ترانسفراز۲ [3] ورود گلوکز را به سلول‌ها در بافت چربی تسهیل می‌کند (۲۷). انسولین با تحریک فعالیت گلوکوکیناز که گلوکز را به گلوکز ۶ فسفات فسفریله می‌نماید باعث حرکت رو به جلوی گلوکز می‌گردد. انسولین با افزایش فعالیت گلیکوژن سنتاز و ممانعت از فعالیت گلیکوزن فسفریلاز ذخیره گلوکز به صورت گلیکوژن را افزایش می‌دهد و با

[1] None esterified fatty acids (NEFA)
[2] Homeorhetic
[3] GLUT2

ممانعت از فعالیت یک سری آنزیم‌های کلیدی شامل فروکتوز بی‌فسفاتاز، پیرووات کربوکسیلاز و فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز، تولید گلوکز توسط گلوکونئوژنز را مانع می‌گردد (۳۳).

در بافت چربی و عضله، انسولین با فراهم کردن سوبسترای اسید چرب، از طریق تحریک فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) سبب تشویق سنتز تری گلیسرید می‌گردد. همچنین انسولین از طریق کاهش سطح cAMP و ممانعت از فعالیت پروتئین کینازA و لیپاز حساس به هورمون باعث کاهش لیپولیز می‌گردد (۶).

در طول گلیکولیز، استیل‌کوآ حاصل از عمل پیرووات دهیدروژناز به سیتوپلاسم منتقل می‌گردد و سپس با عمل استیل کوآ کربوکسیلاز به مالونیل کوآ تبدیل می‌گردد. این بخش، مرحله محدودکننده لیپوژنز کبدی می‌باشد و توسط انسولین تحریک می‌گردد. انسولین با تحریک لیپوژنز و ممانعت از لیپولیز در بافت چربی، تشویق مصرف کتون‌ها توسط بافت‌های محیطی، تغییر فعالیت‌های آنزیمی و سوبستراهای مورد نیاز در کتوژنز در کبد، باعث کاهش مصرف اسیدهای چرب غیراستریفه در کبد می‌گردد (۸). انسولین همچنین سبب کاهش فعالیت کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز۱[1] و افزایش میل کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز۱ به مالونیل کوآنزیم آ می‌گردد. در کبد، کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز۱ تنظیم کننده اولیه جابجایی اسیدچرب زنجیربلند از سیتوپلاسم به میتوکندری جهت استریفیکاسیون یا اکسیداسیون می‌باشد. علاوه بر این اثر بازدارندگی انسولین بر کتوژنز همچنین به اعمال تحریکی آن بر فعالیت استیل کوآ کربوکسیلاز و تشکیل مالونیل کوا، که از فعالیت کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ ممانعت کرده و جریان استیل کوآنزیم آ به سمت لیپوژنز هدایت می‌کند (۵۲).

مقاومت به انسولین

برسون و یالو در سال۱۹۷۰ مقاومت به انسولین را به صورت وضعیتی که در آن جهت ایجاد پاسخ نرمال به مقادیر بیشتری از انسولین لازم است، تعریف کردند؛ مقاومت به انسولین مستلزم تغییراتی در حساسیت (میزان هورمون مورد نیاز جهت ایجاد یک پاسخ) یا پاسخ (حداکثر پاسخ به یک هورمون) می‌باشد و می‌تواند با پاسخ انسولین[2] (پاسخ انسولین به گلوکز)، حساسیت به انسولین[3] (پاسخ بافت به انسولین)، یا هر دو ارزیابی گردد (۲۵). در جوامع انسانی مقاومت به انسولین سبب ایجاد دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی- عروقی می‌گردد (۳۷).

[1] CPT1

[2] Insulin responsiveness

[3] Insulin sensitivity

مکانیزم مولکولی مقاومت به انسولین در چند نقطه متمرکز می‌گردد: ۱- قبل از برهمکنش انسولین با گیرنده (سطح قبل از گیرنده) که شامل کاهش تولید انسولین، افزایش تجزیه انسولین یا هر دو می‌باشد. ۲- در تغییر برهمکنش انسولین با گیرنده خود (در سطح گیرنده)، که شامل کاهش تعداد گیرنده‌ها و کاهش تمایل به اتصال[1] می‌باشد. و ۳- در نقایصی که با تغییر مراحل عمل انسولین در سطح داخل سلولی (نقایص پس از گیرنده[2]) مرتبط است که شامل انتقال ناقص پیام‌های داخل سلولی و جابجایی گلوکزترانسفراز می‌باشد (شکل۱). در مجموع نقایص در سطح قبل از گیرنده سبب هایپوانسولینمیا؛ نقایص در سطح گیرنده سبب کاهش پاسخ به انسولین؛ و نقایص در سطح پس از گیرنده سبب کاهش حساسیت به انسولین می‌گردد (۲۵).

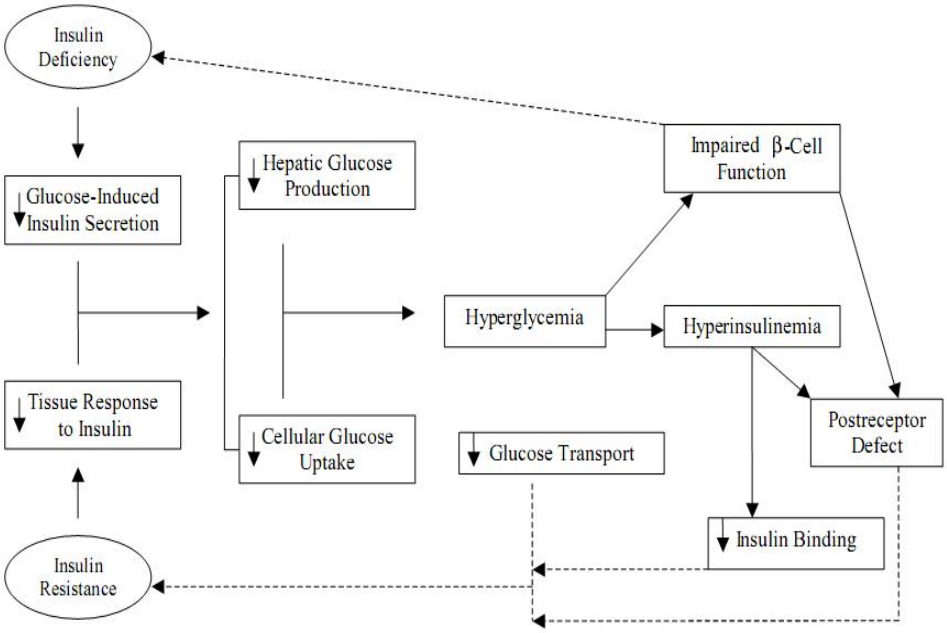
همانطور که قبلاً اشاره شد اثر اصلی انسولین بر بافت چربی افزایش لیپوژنز و ممانعت از لیپولیز می‌باشد، اگر بافت چربی مقاوم به انسولین باشد، موبیلیزاسیون ذخایر بدنی و افزایش اسیدهای چرب غیراستریفه پلاسما ایجاد خواهد شد. با این حال اجتناب از کاهش شدید وضعیت بدنی در ابتدای شیردهی مفید می‌باشد. به نظر گاوهایی که در آنها اسکور بدنی در طول دوره خشکی افزایش می‌یابد، اسیدهای چرب غیر استریفه خون آن‌ها افزایش بیشتری خواهد داشت. افزایش اسیدهای چرب غیر استریفه خون سبب کاهش بیشتر ماده خشک مصرفی خواهد شد و توازن منفی انرژی را شدیدتر خواهد کرد.

تغییرات مقاومت به انسولین در قبل و پس از زایش

گاوها در اوایل دوره خشکی[3] شیر تولید نمی‌کنند و رشد جنین تازه شروع به افزایش نموده است، بنابراین نیازهای متابولیکی کمی دارند. در این زمان بافت‌های جنینی و رحمی مستقل از انسولین هستند و هم چنان که با افزایش روزهای آبستنی نیازهای انرژی افزایش می‌یابد، بافت‌های مادری جهت حمایت از رشد جنین، نسبت به انسولین بیشتر مقاوم می‌گردند (۳). این تغییر در نقش انسولین اثراتی بر متابولیسم انرژی در گاوهای شیری دارد. بیشتر کارهای انجام شده در دوره خشکی در گاوهای شیری در دوره انتقال متمرکز شده است. شواهد حاکی از آن است دلیل کاهش مصرف خوراک در گاوهای چاق در دوره انتقال افزایش مقاومت به انسولین است که منجر به تنظیم غیرطبیعی متابولیسم می‌گردد.

همزمان با نزدیک شدن به انتهای آبستنی[4]، نیاز به مواد مغذی ۷۵٪ افزایش می‌یابد (۲).

[1] Binding Affinity
[2] post- receptor defect
[3] Far off
[4] Close up



شکل۱- عوامل موثر در بروز پدیده مقاومت به انسولین

علاوه بر این، زمان حداکثر نیاز به انرژی برای رشد جنین با توسعه پستان همزمان می‌باشد. جهت فائق آمدن بر نیازهای انرژی در حال افزایش، بافت‌های محیطی مقاوم به انسولین می‌گردند و سطوح گلوکز و انسولین به موازات نزدیک شدن به زمان زایش کاهش می‌یابد (۴). بافت‌های رحمی که مستقل از انسولین می‌باشند، ۴۶٪ از گلوکز فراهم شده توسط مادر را در طول این زمان مصرف می‌کنند (۳). این صرفه‌جویی در مصرف گلوکز[1] ترجیحاً مواد مغذی را به سمت آبستنی منحرف می‌سازد. در طول اواخر آبستنی نیازهای متابولیکی به سمت رشد جنین حرکت می‌کند و بافت‌های ما در جهت فراهم‌سازی سوبسترا برای جنین، به طور فزاینده‌ای مقاوم به انسولین می‌گردند و این در حالی است که بافت‌های مادری بیشتر به اسیدهای چرب غیر استریفه و کتون‌ها متکی هستند (۳). این تغییرات در الویت‌های متابولیکی ممکن است در توضیح تأخیر در اثرگذاری جیره‌های تغذیه شده در دوره اوایل دوره خشکی بر تعادل انرژی و سلامت متابولیک در اوایل شیردهی کمک کننده باشند.

هم چنان که گاوها به اوایل زایش منتقل می‌گردند، غده پستان به بیشاز ۸۰ درصد بازچرخ[2] گلوکز بدن نیاز دارد (۲) که این نیازبه

[1] Glucose Sparing

[2] Recycling

دلیل مستقل بودن پستان ازانسولین، وابسته به انسولین نیست. به موازات نزدیک شدن به زمان زایش سطح اسیدهای چرب غیر استریفه خون افزایش و مصرف خوراک شروع به کاهش می‌کند (۳). در مطالعه پیرز و همکاران در سال ۲۰۰۷ افزایش مصنوعی چربی خون در گاوهای شیری جهت تقلید از افزایش اسیدهای چرب غیر استریفه خون در اواخر آبستنی بیانگر رابطه منفی بین افزایش اسیدهای چرب غیر استریفه خون و حساسیت به انسولین بود و این محققین دریافتند افزایش زیاد اسیدهای چرب غیر استریفه خون در طول دوره خشکی و اوایل زایش سبب می‌گردد بافت چربی مقاومت بیشتری به انسولین نشان دهد، کاهش بیشتری در ماده خشک مصرفی ایجاد گردد و چرخه‌ای از ناهنجاری‌های متابولیکی را در این گاوها باعث گردد. در انتقال از آبستنی به شیردهی نه تنها سطح انسولین پلاسما کاهش می‌یابد، بلکه سلول‌های بافت چربی مقاوم به انسولین می‌گردند (۴). نتیجه نهایی، افزایش ترجمه آنزیم‌های لیپولیتیک (لیپوپروتئین لیپاز، استیل کوآ کربوکسیلاز) و تحریک انتقال گلوکز می‌باشد که در نهایت در آغاز شیردهی همزمان با کاهش ذخایر بدنی و افزایش اسیدهای چرب غیر استریفه مشاهده می‌گردد. نتیجه کلی این تغییرات صرفه‌جویی در مصرف گلوکز جهت استفاده از آن در غده پستان به منظور حمایت از تولید شیر می‌باشد. در این مسیر، گاوها قادرند به هزینه تولید شیر اسکور از دست بدهند و تغییرات متابولیکی مرتبط را هماهنگ سازند.

یکی از تغییرات عمده در آغاز شیردهی، کاهش فعالیت لیپوژنیک در بافت چربی است. اگرچه اثر کلی کاهش فعالیت لیپوژنیک بافت چربی حمایت از پیش ماده‌های چربی شیر در غده پستان می‌باشد، پیامدهای منفی دیگری بر بافت‌های کل بدن وجود دارد. اولاً در صورتی که مصرف اسیدهای چرب توسط کبد از توانایی آن جهت اکسید کردن و انتقال آنها به شکل لیپوپروتئین‌های با دانسیته خیلی پائین (VLDL) بیشتر گردد، کبد تحت تأثیر قرار می‌گیرد و تجمع تری‌گلیسریدها در کبد که کبد چرب نامیده می‌شود، ظرفیت گلوکونئوژنیک را کاهش می‌دهد (۱۹). اگر توانایی کبد در تولید گلوکز مورد نیاز تولیدشیر کاهش یابد، این خود باعث افزایش بیشتر لیپولیز می‌گردد. هم چنان که پیش از این گفته شد، اسیدهای چرب غیراستریفه خود سبب کاهش ماده خشک مصرفی می‌گردند و بنابراین گاو در اوایل زایش خود را در یک چرخه نادرستی می‌بیند که او را بیشتر به سمت توازن منفی انرژی سوق می‌دهد.

اندازه‌گیری مقاومت به انسولین

تکنیک ائوگلایسیمیک کلمپ[1] و تست تحمل گلوکز[2] معمولاً جهت ارزیابی مقاومت به

[1] Euglycaemic clamp

[2] Glucose Tolerance Test

انسولین یا عدم تحمل گلوکز[1] استفاده می‌گردند. در طول ائوگلایسیمیک کلمپ مقدار انسولین مورد نیاز جهت رسیدن به حداکثر پاسخ، نمایانگر پاسخ به انسولین است، در حالی که مقدار انسولین مورد نیاز جهت رسیدن به نصف حداکثر پاسخ نمایانگر حساسیت به انسولین است (۲۵). در طول تزریق انسولین، زمانی که غلظت ثابت گلوکز خون[2] با تزریق پیوسته گلوکز حفظ می‌شود، سیستم کلمپ است. نرخ تزریق گلوکز، معادل نرخ متابولیکی مصرف گلوکز می‌باشد (۴۱ و ۴۲).

تست تحمل گلوکز نسبت به تکنیک ائوگلایسیمیک کلمپ جهت تعیین عدم تحمل گلوکز عملی‌تر و ساده‌تر می‌باشد.

در تست تحمل گلوکز غلظت‌های پایه و حداکثر، نرخ‌زدودگی پلاسما، نیمه عمر، زمان رسیدن به غلظت پایه، سطح زیر منحنی برای گلوکز پلاسما و نسبت گلوکز پلاسما به انسولین سرم فراسنجه هایی لازم جهت ارزیابی تحمل گلوکز می‌باشد (۲۲). با این حال اطلاعات حاصل از تست تحمل گلوکز در مقایسه با اطلاعات حاصل از ائوگلایسیمیک کلمپ به سادگی قابل تفسیر نمی‌باشد. برای مثال در طول تست تحمل گلوکز مشخص نیست که آیا افزایش نرخ زدودگی گلوکز پلاسما در نتیجه افزایش مصرف گلوکز است یا کاهش تولید گلوکز. در این مورد نسبت مولار انسولین سرم به گلوکز یا نسبت نرخ زدودگی آنها در مقایسه با نرخ زدودگی گلوکز پلاسما به تنهایی شاخص بهتری برای مقاومت به انسولین می‌باشد (۵۰).

انسولین پلاسما	بالا	میانگین	پائین
گلوکز پلاسما	بالا	میانگین	پائین
NEFA **پلاسما**	پائین	میانگین	بالا
مقاومت به انسولین	پائین	بالا	میانگین

شکل۲- تغییرات نسبی در متابولیسم انسولین، گلوکز و اسیدهای چرب غیراستریفه(NEFA) در طول انتقال از آبستنی به اوایل زایش

[1] Glucose Intolerance

[2] Euglycaemia

انسولین سرم فراسنجه هایی لازم جهت ارزیابی تحمل گلوکز می‌باشد (۲۲). با این حال اطلاعات حاصل از تست تحمل گلوکز در مقایسه با اطلاعات حاصل از ائوگلایسیمیک کلمپ به سادگی قابل تفسیر نمی‌باشد. برای مثال در طول تست تحمل گلوکز مشخص نیست که آیا افزایش نرخ زدودگی گلوکز پلاسما در نتیجه افزایش مصرف گلوکز است یا کاهش تولید گلوکز. در این مورد نسبت مولار انسولین سرم به گلوکز یا نسبت نرخ زدودگی آنها در مقایسه با نرخ زدودگی گلوکز پلاسما به تنهایی شاخص بهتری برای مقاومت به انسولین می‌باشد (۵۰).

عوامل مؤثر بر مقاومت به انسولین

مقاومت به انسولین پدیده‌ای چند عاملی[1] است که با اسیدوز متابولیکی، هایپرگلایسیمیا، عدم تحمل گلوکز، گلوکزوریا، کتونمیا، تکرر ادرار، کاهش حجم خون، دهیدراسیون، تشنگی مفرط، افسردگی سیستم عصبی مرکزی و شوک در انسان‌ها توصیف می‌گردد (۲۲). این وقایع با لیپیدوزیس کبدی و کتوز القا شده یا خودبخودی در نشخوارکنندگان دیده می‌شوند. عواملی که در انسان‌ها سبب مقاومت به انسولین می‌گردند همچنین با عواملی که در گسترش لیپیدوزیس کبدی نشخوارکنندگان و کتوز مورد نیاز هستند، مرتبط می‌باشند. این عوامل شامل پیشرفت آبستنی، چاقی، افزایش انسولین خون، سوء تغذیه و... می‌باشند.

آبستنی

مقاومت به انسولین اغلب در مدت اواخر آبستنی و اوایل شیردهی مشاهده می‌شود (۳۵). در حیوانات آبستن نسبت به حیوانات غیرآبستن و شیرده مصرف گلوکز توسط بافت‌های محیطی کمتر است (۳۱). در طول اواخر آبستنی در میش میزان مصرف گلوکز توسط بافت جنینی تقریباً ۵۰-۴۲٪ تولید گلوکز است (۳۶). مصرف گلوکز و تعداد انتقال دهنده گلوکز ۴ در عضله قلب و بافت چربی سفید و قهوه‌ای در موش‌های آزمایشگاهی آبستن در مقایسه با موش‌های آزمایشگاهی غیرآبستن کمتر بود (۳۱). در مطالعه‌ای که در میش‌ها انجام شد اسکلومبوهم و همکاران (۱۹۹۷) نشان دادند که مصرف میانجی شده گلوکز با انسولین توسط عضله و بافت‌های چربی، و بازدارندگی میانجی شده لیپولیز توسط انسولین در طول اواخر آبستنی در مقایسه با مدت غیر آبستنی و شیردهی کاهش می‌یابد. علاوه بر این پاسخ به انسولین در مورد سوبسترا انتخابی است.

در طول اواخر آبستنی افزایش غلظت هورمون‌های استرادیول، پروژسترون و پرولاکتین در سرم خون، حساسیت بافت‌های محیطی را به انسولین تحت تأثیر قرار می‌دهد.

[1] Multi-factorial

رایان و انس (۱۹۸۸) اثرات این هورمون‌ها را بر عمل انسولین در سلول‌های جدا شده بافت چربی موش‌های آزمایشگاهی آبستن، غیر آبستن و باکره مورد بررسی قرار دادند. افزودن گونادوتروپین جفتی انسان (hCG)[1] به محیط کشت تعداد انتقال دهنده گلوکز ۴ را تغییر نداد. افزودن استرادیول به محیط کشت حداکثر اتصال انسولین را افزایش داد؛ افزودن پروژسترون و کورتیزول انتقال گلوکز و حداکثر اتصال انسولین را کاهش داد؛ و افزودن پرولاکتین و لاکتوژن جفتی انتقال گلوکز را بدون تغییر حداکثر اتصال انسولین کاهش داد. به نظر می‌رسد که استروژن در طول دوره غیر آبستنی و شیردهی عمل انسولین را بهبود می‌بخشد و پروژسترون اعمال انسولین را در طول اواخر آبستنی مانع می‌گردد.

کاهش حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی در طول اواخر آبستنی، انتقال کافی گلوکز از مادر به جنین را مطمئن می‌سازد. اگر مصرف تحریک شده گلوکز با انسولین توسط بافت‌های حساس به انسولین محدود نباشد، جنین ممکن است به خاطر کاهش سطح گلوکز خون زنده نماند.

چاقی

تعدادی از مطالعات آشکار کردند که چاقی با افزایش احتمال اختلالات متابولیکی مرتبط است. افزایش انسولین خون (۳۰) و مقاومت به انسولین (۵) علائم معمول چاقی در غیر نشخوارکنندگان و نشخوارکنندگان می‌باشند. برخلاف گونه‌های غیرنشخوارکننده، نشخوارکنندگان چاق اشتهای کمی دارند (۲۲). بنابراین چاقی در غیرنشخوارکنندگان با افزایش سطح گلوکز خون و افزایش سطح انسولین خون مرتبط است، در حالیکه چاقی در نشخوارکنندگان با افزایش سطح گلوکز خون و کاهش انسولین سرم خون همراه است.

افزایش سطح انسولین خون

عموماً افزایش سطح انسولین خون، سبب کاهش فعالیت انسولین[2] در سطح گیرنده و پس از گیرنده می‌گردد (۶). در مقاومت به انسولین کبدی، افزایش سطح انسولین خون با عدم توانایی انسولین در کاهش تولید گلوکز در کبد مرتبط است. در مقاومت به انسولین بافت محیطی، افزایش سطح انسولین خون با نقص مصرف و اکسیداسیون گلوکز در عضله و سلول‌های بافت چربی و عدم توانایی در کاهش آزادشدن اسیدهای چرب از بافت چربی مرتبط می‌باشد (۴۶).

تعدیل کننده‌های مقاومت به انسولین کروم

عنصر کروم یکی از مواد معدنی کم نیاز است که فرم فعال آن در سیستم‌های بیولوژیکی

[1] human Chorionic Gonadotropin

[2] downregulate

سه ظرفیتی است و میزان نیاز به آن در مواقع تنش افزایش می‌یابد. علوفه و تولیدات جنبی خوراکی نسبت به غلات و کنجاله‌های پروتئینی گیاهی از نظر محتوای کروم غنی‌تر هستند. تولیدات جنبی حیوانی و مخمر آبجو منابع عالی کروم هستند. کروم ماده مغذی ضروری است که عمل انسولین را ممکن می‌سازد و از طریق فعال کردن عمل انسولین اثرات خود را بر متابولیسم اعمال می‌نماید (۵۱). کروم اثر خود را از طریق یک الیگوپپتید متصل به کروم به نام ماده متصل شونده به کروم با وزن مولکولی کم[1] یا همان کرومودولین انجام می‌دهد که سبب تشویق عمل انسولین پس از اتصال انسولین به گیرنده شده و موجب افزایش انتقال ناقلین گلوکز به ویژه انتقال دهنده گلوکز ۴ به غشای سلول می گردد (۹ و ۴۴). از کروم در اشکال پیکولینات کروم، نیکوتینات کروم، مخمر کروم، کروم متیونین و .... در جیره استفاده می‌شود.

اسیدهای چرب مصرفی

تحقیقات حاکی از آن است که الگوی اسید چرب جیره می‌تواند متابولیسم گلوکز و چربی و پاسخ کل بدن به انسولین راتعدیل کند؛ به ویژه اسیدهای چرب امگا ۳ بسیار بلند که از روغن ماهی به دست می‌آیند ممکن است از پیشرفت مقاومت به انسولین در انسان‌ها و جوندگان جلوگیری نماید (۱۰، ۱۱ و ۴۹) در توافق با یافته‌های بدست آمده از غیر نشخوارکنندگان تزریق شیردانی روغن ماهی در گاوها سبب افزایش مصرف اسیدهای آمینه و گلوکز در اثر فعالیت انسولین گردید و موجب افزایش واسطه‌های کلیدی در زنجیره انتقال سیگنال انسولین در عضله گردید (۱۸). اسیدهای چرب مستقیماً ترشح انسولین ناشی از تحریک گلوکز را تحت تاثیر قرار می‌دهند. مثلاً اسیدهای چرب اشباع در مقایسه با اسیدهای چرب غیر اشباع انسولین ساز هستند (۴۸ و۱۲). علاوه بر این مکمل‌های چربی با ترکیب اسید چرب مشخص می‌توانند ترشح پپتیدهای روده‌ای مانند پپتید انسولین‌ساز وابسته به گلوکز ۱[2]و پپتید شبه گلوکاگن ۱[3]را در گاوهای شیری افزایش دهند.

منبع غله

ساکنان بین‌النهرین باستان فهمیده بودند که تغییر جیره افراد مبتلا به دیابت از آرد گندم به آرد جو در مدیریت بیماری منافعی دارد. امروزه محققین دریافته‌اند این محاسن به محتوای کروم جو برمی‌گردد (۲۸). در تحقیق صدری و همکاران (۲۰۰۹) نیز اثرات مثبت استفاده از کروم در جیره گاوهای دوره انتقال در جیره‌های بر پایه جو نسبت به ذرت مشهود بود که

[1] Low Molecular Weight Chromium-LMWCr

[2] Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide 1

[3] Glucagon-likepeptide1

مشاهده این حالت به سرعت تجزیه نشاته منابع غله جیره نبت داده شده بود.

همزمانی دسترسی به انرژی و آمونیاک توسط میکروارگانیزم‌های شکمبه

عدم همزمانی دسترسی به انرژی و آمونیاک توسط میکروارگانیزم‌های شکمبه سبب افزایش غلظت آمونیاک در شکمبه و در نتیجه افزایش سطح آمونیاک خون می‌گردد؛ افزایش سطح آمونیاک خون سبب افزایش سطح گلوکز خون، افزایش اسیدهای چرب غیر استریفه خون، کاهش مصرف گلوکز، مقاومت به انسولین، کاهش ترشح انسولین و افزایش ژاسخ به سیگنال‌های بتا آدرنرژیک می‌گردد (۱۷).

نتیجه‌گیری

مقاومت به انسولین و موبیلیزاسیون چربی سازگاری طبیعی در گاوهای دوره انتقال است، ولی با توجه به انتخاب شدید انجام گرفته به منظور افزایش تولید شیر در گاوهای شیری این وضعیت تشدید شده است. علاوه بر این مواردی از قبیل چاقی، افزایش انسولین خون، افزایش چربی خون و سوءتغذیه در میزان بروز مقاومت به انسولین مؤثر هستند و می‌توان با دستکاری‌های تغذیه‌ای همانند تغییر الگوی اسیدهای چرب مصرفی، مکمل کردن جیره با عنصر کروم، تغییر نوع غله استفاده شده در جیره و توجه به دسترسی همزمان به انرژی و آمونیاک توسط میکروارگانیزم‌های شکمبه در تعدیل مقاومت به انسولین در دوره انتقال گام برداشت.

منابع مورد استفاده

1. Bauman DE and Elliot JM (1983) Control of nutrient partitioning in lactating ruminants. Pages 437–468 in Biochemistry of Lactation. T. B. Mepham, ed. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, the Netherlands.
2. Bauman DE and Currie WB (1980) Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: A review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. J. Dairy Sci. 63:1514–1529.
3. Bell AW (1995) Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. J. Anim. Sci. 73:2804–2819.
4. Bell AW, Bauman DE (1997) Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. J. Mammary Gland BiolNeoplasia.2(3):265-78.
5. Bergman EN, Reulein SS and Corlett RE (1998) Effects of obesity on insulin sensitivity and responsiveness in sheep. American Journal of Physiology, 257, 772–781.
6. Berne RM and Levy MN (1993) Hormones of the pancreatic islets. Physiology, 3rd edn, (Mosby Year Book, St Louis, MO), 851–875.

7. Berson, SA and Yalow RS (1970) Insulin antagonists and insulin resistance, in Ellenberg M and Rifkin H (eds): Diabetes Mellitus: Theory and Practice, New York, McGraw-Hill, pp 388-423.
8. Brockman RP (1978) Roles of glucagon and insulin in the regulation of metabolism in ruminants. Canadian Veterinary Journal, 19, 55–62.
9. Cefalu WT, Wang ZQ, Zhang XH, Baldor LC and Russell JC (2002) Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic (JCR-L A corpulent) rats. J. Nu tr. 132:1107 –1114.
10. Clarke SD (2000) Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: A mechanism to improve energy balance and insulin resistance. Br. J. Nutr. 83(Suppl. 1):S59–S66.
11. Delarue J, Li CH, Cohen R, Corporeau C and Simon B (2006) Interaction of fish oil and a glucocorticoid on metabolic responses to an oral glucose load in healthy human subjects. Br. J. Nutr. 95:267–272.
12. Dobbins RL, Szczepaniak LS, Myhill J, Tamura Y, Uchino H, Giacca A, and McGarry JD (2002) The composition of dietary fat directly influences glucose-stimulated insulin secretion in rats. Diabetes 51:1825–1833.
13. Drackley JK, Overton TR, and Douglas GN (2001) Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. J. Dairy Sci. 84(Sup- pl.):E100–E112.
14. Drackley JK (1999) Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? J. Dairy Sci. 93:2259–2273.
15. Drackley JK, Richard MJ, Beitz DC and Young JW (1992) Metabolic changes in dairy cows with ketonemia in response to feed restriction and dietary 1,3-butanediol. Journal of Dairy Science, 75: 1622–1634.
16. Emery RS, Liesman JS and Herdt TH (1992) Metabolism of long chain fatty acids by ruminant liver. Journal of Nutrition, 122, 832–837
17. Gagliostro GA and Lavandera SE (1997) Feeding corn and barley concentrates to grazing dairy cows. Milk production, plasma metabolite, responses to insulin and glucose challenges to adrenergic stimuli. Annales de zootechnie, INRA/EDP Sciences, 46 (2), pp.147-161.
18. Gingras AA, White PJ, Chouinard PY, Julien P, Davis TA, Dombrowski L, Couture Y, Dubreuil P, Myre A, Bergeron K, Marette A, and Thivierge MC (2007) Long-chain omega-3 fatty acids regulate bovine whole-body protein metabolism by promot- ing muscle insulin signalling to the akt-mtor-s6k1 pathway and insulin sensitivity. J. Physiol. 579:269–284.
19. Groff JL, Gropper SS and Hunt SM (1995) Advanced Nutrition and Human Metabolism. Minneapolis/St. paul: West Publishing Company.
20. Grummer RR (1991) Effect of feed on the composition of milk fat. J. Dairy Sci. 74:3244-3257.
21. Grummer RR (1993) Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. J. Dairy Sci. 76:3882–3896.
22. Hayirli A, Bremmer DR Bertics SJ, Socha MT and Grummer RR (2001) Effect of chromium supple- mentation on production and metabolic parameters in periparturient dairy cows. Journal of Dairy Science, 84, 1218–1230.

23. Holtenius K, Agenas S, Delavaud C, and Chilliard Y (2003) Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hor- monal responses. J. Dairy Sci. 86:883–891.
24. Holtenius P, Olsson G and Björkman C (1993) Periparturient concentrations of insulin glucagon and ketone bodies in dairy cows fed two different levels of nutrition and varying concentrate/roughage ratios. Journal of Veterinary Medicine, Series A, 40(2), 118-127.
25. Kahn CR (1978) Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction.
26. Kapler CR, Tucker WP and Tove SB (1970) Biohydrogenation of unsaturated fatty acids. J. Biol. Chem. 235:3612-3620.
27. Katzung BG (1995) pancreatic hormones and antidiabetic drugs. Basic and Clinical Pharmacology. 6th edn, (Appleton and Lange, Norwalk, CT), 637–654.
28. Mahdi GS (1995) Barley as high-chromium food. J. American Diabetic Association. 95:749.
29. McCance KL and Huether SE (1994) Alterations of hormonal regulations. Pathophysiology, 2nd edn, (Mosby, St Louis, MO), 674–692.
30. McCann JP, Ullmann MB, Temple MR, Reimes TJ and Bergman EN (1986) Insulin and glucose response to glucose injection in fed and fasted obese and lean sheep. Journal of Nutrition, 116, 1287–1297.
31. Nieuwenhuizen AG, Schuiling GA, Bonen A, Paans AM, Waalburg W, and Koiter TR (1998) Glucose consumption by various tissues in pregnant rats: effects of a 6-day euglycaemichyperinsulinaemic clamp. ActaPhysiologicaScandinavica, 164, 325–334
32. NRC (2001) Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7th rev. ed. Natl. Acad. Sci., Washington, DC.
33. O'Brien RM and Granner DK (1990) PEPCK gene as a model of inhibitory effects of insulin on gene transcription. Diabetes Care, 13, 327–334
34. Petterson JA, Dunshea FR, Ehrhardt RA and Bell AW (1993) Pregnancy and undernutrition alter glucose metabolic responses to insulin in sheep. J. Nutr. 123:1286–1295.
35. Petterson JA, Slepetis R, Ehrhardt RA, Dunshea FR, and Bell AW (1994) Pregnancy but not moderate undernutrition attenuates insulin suppression of fat mobilization in sheep. J. Nutr. 124:2431–2436.
36. Prior RL and Christenson RK (1978) Insulin and glucose effects on glucose metabolism in pregnant and nonpregnant ewes. Journal of Animal Science, 46, 201–210
37. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K (1998) Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. Circulation 98:398–404.
38. Reynolds CK, Aikman PC, Lupoli B, Humphries DJ and Beever DE (2003) Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. J. Dairy Sci. 86:1201–1217.
39. Ryan EA and Enns L (1988) Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 67, 341–347
40. Sadri H, Ghorbani GR, Rahmani HR, Samie AH, Khorvash M and Bruckmaier RM (2009) Chromium supplementation and substitution of barley grain with corn: Effects

on performance and lactation in periparturient dairy cows. J. Dairy Sci. 92:5411–5418.
41. Sano H, Narahara S, Kondo T, Takahashi A and Terashima Y (1993) Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin during lactation in dairy cows. Domestic Animal Endocrinology, 10, 191–197
42. Sano H, Nakai M, Kondo T, and Terashima Y (1991) Insulin responsiveness to glucose and tissue responsiveness to insulin in lactating, pregnant, and nonpregnant, nonlactating beef cows. Journal of Animal Science, 69, 1122–1127
43. Schlumbohm C, Sporleder HP, Burtler H and Harmeyer J (1997) Effect of insulin on glucose and fat metabolism in ewes during various reproductive states in normal and hypocalcemia. Deutsche Tierarztliche Wochenschrift, 104, 359–365.
44. Shepherd PR, and Kahn BB (1999) Glucose transporters and insulin action: Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. N. En gl. J. Med. 3 41:24 8–257.
45. Smith KL (2004) Effects of prepartum carbohydrate source and chromium supplementation in dairy cows during the periparturient period. MS Thesis. Cornell Univ., Ithaca, NY.
46. Sparks JD and Sparks CE (1995) Insulin regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein synthesis and secretion. Biochemica et BiophysicaActa, 1215, 9–32.
47. Steen A, Grantor H and Tureen PA (1997) Glucose and insulin responses to glucagon injection in dairy cows with ketosis and fatty liver. Journal of Veterinary Medicine, 44, 521–530.
48. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, and McGarry JD (1997) The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. J. Clin. Invest. 100:398–403.
49. Storlien LH, Higgins JA, Thomas TC, Brown MA, Wang HQ, Huang XF and Else PL (2000) Diet composition and insulin action in animal models. Br. J. Nutr. 83(Suppl. 1):S85– S90.
50. Subiyatno A, Mowat DN and Yang ZW (1996) Metabolic and hormonal responses to glucose and propionic acid infusions in periparturient cows supplemented with chromium. Journal of Dairy Science, 79, 1436–1445
51. Vincent JB (2001) the bio inorganic chemistry of chromium (III). Polyhedron 20:1–26
52. Zammit, V.A., 1996. Role of insulin in hepatic fatty acid partitioning: emerging concepts. Biochemical Journal, 314, 1–14.

Insulin resistance in transition period in dairy cattle

M. Eftekhari

Abstract

The study of dairy cattle nutrition in transition period has attracted much attention in recent years and the results of these studies shows that optimal transition from this period can effect on health and longevity of dairy cattle in herd. Insulin resistance in the late pregnancy is an important compatibility to save glucose for uterus and mammary gland and continue to early stages after parturition and over a third of the pregnancy take place as a decrease in insulin sensitivity that is progressive and reversible. Insulin has many metabolic roles in maintaining nutrients in the body and glucose tolerance test is the normal method for measuring insulin resistance in the body. Factors such as pregnancy progress, fatness, type of cereal used in the ration, Synchronization of energy and ammonia supply to rumen microorganisms and ration supplying by chromium element are of effective ways in adjustment of insulin resistance.

Key words: transition period, dairy cattle, insulin, sensitivity

پژوهش نامه کشاورزی و منابع طبیعی