

محدودیت در مصرف کالری و روند پیری

دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

رسیده است. حال سوال اینجاست که آیا این اثر در انسان هم وجود خواهد داشت. از جائیکه اثر مشاهده شده در طیف وسیعی از جانوران دیده شده است بنابراین جواب ممکن است مثبت باشد. البته حتی اگر محدودیت در مصرف کالری به عنوان چشممه جوانی معرفی شود، ممکن است این روش در انسان‌ها خیلی پیروز نباشد. تجربه نشان داده است که ما انسان‌ها سابقه خوبی در حفظ رژیم‌های سخت نداریم. اما دانشمندان ممکن است بتوانند روزی دارویی بسازند که در درازمدت اشتها را کم کند یا اینکه اثرات مفید محدودیت در مصرف کالری را بر بافت‌های بدن ما تقلید نماید. در حال حاضر تعداد کثیری آزمایشگاه در دنیا بر روی شناخت مکانیزم‌های سلولی - ملکولی اثرات مفید ناشی از محدودیت در کالری کار می‌کنند. همزمان مطالعات زیادی در جهت شناسایی روند پیرشدن (aging) در حال انجام می‌باشد.

تحقیقات انجام شده نشان داده‌اند که محدودیت در مصرف کالری اثرات مفید متعددی در بدن حیوانات داشته است، الته منوط به اینکه رژیم غذایی مصرفی نیازهای طبیعی

کمتر بخورید اما در ضمن غذایی بخورید که مقادیر کافی پروتئین، چربی، ویتامین و مواد معدنی در برداشته باشد. این روش در جوندگان موجب معجزه در سلامت و طول عمر شده است. آیا این رژیم می‌تواند در انسان نیز موثر باشد؟

شصت سال پیش دانشمندان در دانشگاه Cornell کشف بسیار جالبی کردند. این دانشمندان با قرار دادن گروهی موش بر روی رژیم غذایی کم کالری، عمر این موشها را از ۳ سال به ۴ سال رساندند یعنی ۳۳٪ افزایش در طول عمر. بدنبال آن دانشمندان متوجه شدند که این موشها نسبت به گروه شاهد که رژیم طبیعی دریافت می‌داشتند، جوانتر مانده و کمتر دچار بیماری گشتدند. از سالهای ۱۹۳۰ تاکنون، محدودیت مصرف کالری به عنوان تنها عامل شناخته شده‌ای که میتواند روند پیرشدن را کند نماید، معرفی شده است. این اثر تاکنون در حیوانات تک یاخته‌ای، کرم قلاب‌دار، مگس، ماهی و جوندگان به اثبات

- افزایش اتصال‌های متقاطع در بین پروتئینهای با عمر طولانی در بافت‌ها
- کاهش وزن عضلات
- کندی در یادگیری در حیوانات با رژیم محدود کالری کلیه تغییرات فوق الذکر به تأخیر می‌افتد. این اثر مفید ناشی از محدودیت در مصرف کالری بوده و ارتباطی به محدودیت در مصرف چربی، پروتئین یا کربوهیدرات (بدون کاهش مصرف کالری) ندارد. افزودن مولتی‌ویتامین یا دوز بالای ترکیبات ضد اکسیدان و یا تغییر در نوع چربی، پروتئین، کربوهیدرات مصرفی، تاثیری بر روند پیری در این حیوانات نداشته است.
- چند نمونه از تغییر در طول عمر حیوانات در جدول زیر آمده است:

رژیم غذایی محدود بر کالری		رژیم غذایی طبیعی
روز	۱۲	- تک یاخته: میانگین طول عمر ۷
روز	۲۵	حداکثر طول عمر ۱۳
روز	۵۱	- کک آبی: میانگین طول عمر ۲۰
روز	۶۰	حداکثر طول عمر ۴۲
روز	۹۰	- غذبوب: میانگین طول عمر ۵۰
روز	۱۲۹	حداکثر طول عمر ۱۰۰
ماه	۴۶	- ماهی: میانگین طول عمر ۲۲
ماه	۵۹	حداکثر طول عمر ۵۴

مطالعات همچنان نشان داده‌اند که در موش سوری میانگین طول عمر و حداکثر طول عمر رابطه مستقیم با میزان مصرف کالری دارند مثال:

بدن را برآورده کند. در اکثر مطالعات که بر روی موش سوری یا موش صحرایی انجام گرفته‌اند، میزان مصرف کالری روزانه ۳۰ تا ۵۰ درصد کاهش داده شده و وزن بدن این حیوانات نیز به همین نسبت پائین‌تر از وزن بدن حیوانات دریافت کننده رژیم طبیعی شده است. در عین حال این حیوانات میزان کافی پروتئین، چربی، ویتامین و مواد معدنی برای عملکرد مناسب بدن دریافت می‌داشتند. اگر نیازهای طبیعی غذایی این حیوانات برآورده شود، محدودیت در مصرف کالری به طور مستمر نه تنها متوسط عمر این حیوانات را افزایش می‌دهد بلکه باعث طولانی شدن حداکثر طول عمر در آن گروه حیوانی نیز می‌شود. علاوه بر این رژیم‌های محدود در کالری باعث به تأخیر افتادن ظهور بیماریهای عمدۀ که بیشتر در اوخر عمر ظاهر می‌شوند نیز خواهد گشت مثل سرطان‌های پستان، پروستات، سیستم ایمنی و مجرای گوارشی. در کنار این ۹۰ درصد حیواناتی که با رژیم محدودیت در کالری زندگی می‌کردند، مدت طولانی‌تری را در حالت جوانی سپری کردند. به طور مثال در موش سوری بعضی از واکنشهای سیستم ایمنی در سن یک سالگی ضعیف می‌شوند در حالیکه در حیوانات با رژیم کالری این اثر تا دو سالگی ظاهر نمی‌شود. همچنین با بالا رفتن سن، در جوندگان توان پاکسازی گلوکز از جریان خون کمتر می‌شود (تغییری که می‌تواند منجر به بروز دیابت گردد). از دیگر تغییرات ناشی از بالا رفتن سن می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- کاهش سرعت ساخت پروتئینهای مورد نیاز بدن

تاکنون مطالعه کنترل شده، دقیق و دراز مدتی روی انسان انجام نشده است و اطلاعات مربوط به جوامع فقیر نیز اعتباری ندارد زیرا در این افراد نیازهای طبیعی بدن نیز تامین نشده‌اند. البته شاید استثناء هم وجود داشته باشد مثلاً در جزیره اکیناوای ژاپن، مردم از رژیم کم کالری استفاده می‌کنند و تعداد افراد بالای صد سال در این جزیره تا ۴۰ درصد بیشتر از دیگر جزایر ژاپن می‌باشد. از طرف دیگر مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند، افرادی که کمتر کالری مصرف می‌کنند کمتر به سرطان به خصوص سرطان پستان، کولون و معده مبتلا می‌شوند.

اما حالا این سوال مطرح می‌شود که خوب، کاهش مصرف کالری چگونه موجب سلامتی و طول عمر می‌گردد. در این زمینه فرضیه‌های متعددی مطرح شده است. یکی از فرضیه‌ها این است که کاهش در مصرف کالری در بسیاری از بافت‌ها موجب کاهش سرعت تقسیم سلولی می‌شود. از جاییکه تکثیر سلولی از کنترل خارج شده منجر به بروز سرطان می‌گردد بنابراین، مشاهده کاهش بروز سرطان‌های دیررس در حیوانات تحت رژیم کالری، امری عجیب نمی‌باشد. فرضیه دیگر می‌گوید، کاهش در مصرف کالری موجب کاهش قندخون می‌شود، که این خود منجر به کاهش تجمع قند روى پروتئينهاي باعمر طولاني می‌گردد و در نتیجه از عواقب تخریبی این مسئله جلوگیری می‌کند.

فرضیه رادیکالهای آزاد

اما تاکنون فرضیه‌ای که از بیشترین حمایت

۱۲۰ کالری در هفته	۴۰ کالری در هفته
میانگین طول عمر ماه	۷۷
حداکثر طول عمر ماه	۵۶

شروع رژیم کالری در هر مرحله‌ای از زندگی می‌تواند اثر مفیدی داشته باشد و حتی اگر این کار از میان سالی هم آغاز شود باز هم موثر واقع خواهد شد. شروع این رژیم در اوایل دوره میان سالی در موسش سوری علاوه بر اینکه حداقل طول عمر را ۱۰ تا ۲۰ درصد زیاد میکند از بروز سرطان نیز جلوگیری خواهد کرد. میزان تاثیر گذاری این رژیم بستگی به شدت رژیم دارد به نحوی که رژیمهای ضعیف‌تر نیز تا اندازه‌ای موثرند. در حال حاضر مطالعات وسیعی در این زمینه بر روی میمون در جریان است. هنوز زود است که بتوانیم بگوییم آیا محدودیت در مصرف کالری موجب طولانی شدن جوانی و طول عمر می‌شود یا نه اما در این تحقیقات از یک سری پارامتر به عنوان نشانگرهای پیری استفاده کرده‌اند نظیر اینکه در پستانداران با بالارفتن سن فشارخون، قند خون و سطح انسولین نیز بالا می‌رود. از طرف دیگر توانایی سلولهای بدن برای جذب گلوكز کم می‌شود. به تأخیر انداختن این پارامترها می‌تواند بیانگر این امر باشد که روند پیری به تأخیر افتاده است. در مطالعاتی که از چند سال پیش شروع شده و اکنون در جریان است، میمونهایی که رژیم محدود در کالری داشته‌اند، جوانتر، سرحال تر و با نشاط‌تر به نظر می‌رسند تاگر و شاهد که رژیم معمولی دریافت کرده‌اند. علاوه بر این در این گروه، فشارخون، قند خون و سطح انسولین خون پایین‌تر می‌باشد.

طور ممتد تحت بمباران عوامل اکسیده کننده قرار میگیرند. از طرف دیگر DNA مولکولی قادر حفاظ پروتئینی است که از آسیب دیدن آن در مقابل عوامل تخریبی جلوگیری کند. بنابراین DNA میتوکندری بیشتر از DNA هسته‌ای آسیب می‌بیند. طرفداران این فرضیه می‌گویند که آسیب میتوکندری به واسطه رادیکالهای آزاد به تدریج باعث کاهش تولید ATP و بر عکس افزایش تولید رادیکالهای آزاد می‌شود. در عین حال رادیکالهای آزاد با حمله به دیگر اجزاء سلولی موجب نقصان بیشتر در عملکرد سلولی می‌شوند.

با از دست رفتن کارآیی سلولی، بافتها، ارگانها و در نهایت بدن نیز توانایی برای حفظ ثبات خود را از دست می‌دهد. البته قابل ذکر است که بدن سعی می‌کند تا با این عوامل تخریبی مقابله کند. سلولها دارای آنزیمهای ضد اکسیدانی هستند که اثر سرمی رادیکالهای آزاد را خنثی می‌کنند و همینطور آنزیمهای دیگری دارند که این آسیب را ترمیم می‌کنند. اما هیچ کدام از این سیستم‌ها صدرصد موثر نبوده و بالاخره این قبیل آسیب‌ها به تدریج ایجاد شده و مرور زمان افزایش می‌یابد. مطالعات انجام شده در گونه‌های مختلف حیوانات نشان می‌دهد که ارتباط مستقیمی بین تولید رادیکالهای آزاد و کاهش میانگین طول عمر و همینطور کاهش حداقل طول عمر وجود دارد. مشخص شده است که با افزایش سن تولید ATP در مغز، قلب و عضلات اسکلتی کاهش می‌یابد همانند آنکه DNA و پروتئین‌های میتوکندریایی در این بافتها به طور غیربرگشت پذیری توسط رادیکالهای آزاد آسیب دیده باشند. یکی از گروه‌های تحقیقاتی که

علمی برخوردار گردیده است، فرضیه ارتباط محدودیت در کالری و کاهش ساخت رادیکالهای آزاد می‌باشد. براساس این فرضیه کاهش مصرف کالری موجب کاهش آسیب‌دیدگی میتوکندری می‌شود. میتوکندری مرکز تولید انرژی در سلول است. رادیکالهای آزاد مولکولهای فوق العاده فعالی هستند که معمولاً از اکسیژن بدست آمده و دارای یک الکترون آزاد در سطح خود می‌باشند. این نوع مولکولها تامیل برای تخریب (از طریق اکسیداسیون) دیگر مولکولها را دارند. از دهه ۱۹۵۰ میلادی نسبت به نقش این مولکولها در روند پیری مشکوک بوده‌اند. ابتدا مشخص شد که تولید این مولکولها در مسیر متابولیزم سلولی تدریجاً منجر به انهدام سلول می‌شود.

بعداً در اوخر دهه ۱۹۸۰ بود که دانشمندان متوجه شدند که در بین اجزاء سلول میتوکندری بیشتر از دیگر اجزاء آسیب می‌بینند. متاسفانه، تشکیلات میتوکندری که باعث تولید انرژی از مواد غذایی می‌شود همچنین رادیکالهای آزاد را به عنوان یک محصول جنبی تولید می‌نماید. در حقیقت میتوکندری مسبب تولید بیشترین حجم از رادیکال آزاد در درون سلول می‌باشد. از بین رادیکالهای آزاد می‌توان به سوپراکسید و هیدروکسیل اشاره نمود. بلافاصله پس از ساخته شدن، رادیکالهای آزاد می‌توانند باعث آسیب پروتئین‌ها، چربی‌ها و DNA در هر جای سلول شوند. اما به نظر می‌رسد که خود میتوکندری و به خصوص تشکیلات تولید کننده ATP از هر جای دیگر آسیب پذیرتر است. شاید علت این امر، نزدیکی این اجزاء به محل تولید رادیکالهای آزاد باشد و بنابراین، این اجزاء به

مناسبترین سن باشد و بیشترین تاثیر را در طولانی نمودن عمر بگذارد. چگونگی یا روند زمانی کاهش مصرف کالری نیز باید به دقت تنظیم شود و باید به طور ناگهانی باشد. چگونه می‌توان میزان کالری مناسب برای هر شخص را تعیین نمود؟ شاید ساده‌ترین کار این باشد که شخص رژیمی را دریافت کند که وزن او را ۱۰ تا ۲۵ درصد زیر وزن طبیعی (یا وزن ثابت) ببرد. شاید بتوان از تحقیقات انجام شده بر روی حیوانات نتیجه گرفت که برای انسان مصرف روزانه یک گرم پروتئین و حداقل نیم گرم چربی به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن رژیم معقولی باشد. برای رسیدن به مقدار نیاز استاندار طبیعی بدن، مواد غذایی را باید با دقت زیاد انتخاب نمود و شاید لازم باشد که ویتامین‌ها و مواد دیگر را نیز به صورت تکمیلی دریافت نمود. از طرف دیگر می‌بایست به عوارض ناشی از رژیم‌های شدید نیز توجه داشت مثل اختلال در هورمونهای جنسی، استئوپروز، کاهش توانایی مقابله با استرس‌هایی نظیر آسیب دیدگی، عفونت و یا دمای زیاد محیط.

شاید حدود ۱۰ تا ۲۰ سال دیگر لازم باشد تا دانشمندان به وضوح بتوانند بگویند آیا محدودیت در مصرف کالری همان اثرات سودبخشی را که در حیوانات ایجاد کرده در انسان نیز می‌تواند ایجاد کند.

متنبع:

Weindruch, R.: Caloric restriction and aging. Scientific American, January 1996, 46 - 52.

در این زمینه مشغول به کار است نشان داده که در میتوکندری موجود در قلب، مغز و عضلات اسکلتی حیوانات دریافت کننده رژیم محدود کالری، میزان رادیکال آزاد سوپراکسید به مراتب کمتر از حیوانات شاهد می‌باشد. از طرف دیگر نشان داده‌اند که در همین حیوانات شاهد، با کاهش مصرف کالری میزان تولید رادیکال آزاد کم خواهد گشت. سوالی که اکنون مطرح می‌باشد این است که محدود نمودن مصرف کالری چگونه موجب محدودیت در تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود؟ کسی به درستی نمی‌داند اما یکی از فرضیه‌های مطرح این است که کاهش مصرف کالری موجب کاهش نیاز میتوکندری به اکسیژن خواهد گشت. بنابراین رژیم کم کالری باعث افزایش کارآیی میتوکندری در مصرف اکسیژن می‌شود که به دنبال آن تولید رادیکال‌های آزاد نیز کم خواهد گشت. استفاده بهتر از اکسیژن موجب کاهش تولید رادیکال آزاد می‌شود. آخرین یافته‌ها در این زمینه حکایت از آن دارند که شاید کاهش تولید رادیکال‌های آزاد از طریق کاهش هورمون تیروئیدی تری‌یدوتیرونین (T_3) انجام پذیرد.

کارآیی در انسان

تا زمانی که نتایج مطالعات در پستانداران مشخص نشود شاید نتوان توصیه کرد که تعداد زیادی از مردم به طرف رژیم‌های محدودیت شدید در مصرف کالری بروند. از طرف دیگر باید توجه داشت که کاهش چشمگیر مصرف غذا اثرات زیان‌آوری را در بچه‌ها خواهد داشت. در جوندگان جوان این کاهش موجب کاهش رشد می‌شود. شاید برای شروع رژیم، سن ۲۰ سالگی