تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان پروتئین گیرنده MC1R مونوسیت‌ها و سطوح پلاسمایی پپتید α-MSH در مردان دارای اضافه وزن

سید محسن آوندی[1]✉، خسرو ابراهیم[2]، علیرضا سلیمی[3]، مهدی هدایتی[4]

1. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی 2. استاد فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی 3. استادیار فیزیولوژی ورزش دانشکده تربیت بدنی دانشگاه شهید بهشتی 4. استادیار پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت مقاله 91/11/15 **تاریخ پذیرش مقاله 91/12/10**

چکیده

هدف: پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر 6 هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان پروتئین گیرنده ملانوکورتین 1 مونوسیت‌ها (MC1R) و سطوح پلاسمایی پپتید محرک مونوسیت- آلفا (α-MSH) در مردان جوان دارای اضافه وزن انجام شد. **روش شناسی:** تعداد 20 آزمودنی مرد دارای اضافه وزن (میانگین ± انحراف معیار؛ سن، 1/88 ± 25/2 سال؛ حداکثر اکسیژن مصرفی 4/28±41/9؛ وزن، 7/74±85/3 کیلوگرم؛ چربی بدن، 3/1±25/6 درصد و شاخص توده بدن، 1/6±27/3) به طور داوطلبانه و با آرایش تصادفی در دو گروه کنترل (C) و تمرین تناوبی شدید (HIT) تقسیم و در این تحقیق شرکت کردند. گروه C در طول دوره تحقیق به فعالیت عادی روزمره خود ادامه داد. گروه HIT در طول شش هفته پروتکل تمرین، 3 جلسه در هفته روی نوارگردان تمرین کردند. تمرین شامل 8 اینتروال با مسافت 300 متر و با شدت معادل 100 تا 110درصد vVO2max بود که هر دو هفته، 1 اینتروال به حجم آن اضافه شد و فواصل استراحت بین اینتروال ها به صورت استراحت فعال و نسبت آن به زمان تمرین 1:2 تنظیم گردید. شاخص‌های آنتروپومتریکی و نمونه‌های خونی ناشتایی در دو مرحله قبل و 48 ساعت بعد از اتمام پروتکل تحقیق اندازه‌گیری و ثبت شدند. رژیم غذایی آزمودنی‌ها، قبل از شروع تمرین مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تحلیل آماری داده‌ها از تحلیل واریانس مکرر با عامل بین گروهی (2×2) استفاده شد. نتایج: تحلیل واریانس مکرر نشان داد 6 هفته تمرین HIT باعث کاهش معنی‌داری در وزن بدن (P=0/002)، BMI (P=0/005) و چربی بدن (P=0/001) شد؛ همچنین بیان پروتئین MC1R مونوسیت‌ها متعاقب تمرین HIT افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد (P=0/001) اما در غلظت پلاسمایی پپتید محرک مونوسیت- آلفا متعاقب تمرین HIT تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید (P=0/56). **بحث و نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان داد که تمرین HIT باعث افزایش معنی‌داری در بیان پروتئین MC1R مونوسیت‌ها در مردان جوان و غیرفعال می‌شود؛ و ممکن است در کنترل و پیشگیری التهاب مزمن و بیماری در مردان دارای اضافه وزن از طریق تاثیر ضد التهابی گیرنده MC1R مونوسیت‌ها درگیر باشد. علاوه بر این به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است.

واژه‌های کلیدی: التهاب، ملانوکورتین‌ها، مردان دارای اضافه وزن، تمرین اینتروال

The effect of six weeks high intensity interval training on protein expression of Melanocortin 1 Receptor of monocytes and plasma levels of Alpha melanocyte stimulating hormone in overweight men

Abstract

Objectives: The purpose of this study is to investigate the effect of six weeks high intensity interval training (HIT) on protein expression of Melanocortin 1 Receptor (MC1R) of monocytes and plasma levels of melanocyte stimulating hormone alpha (∝-MSH) in overweight men. Methodology: Twenty sedentary overweight students with average age of 25.2 ± 1.88 years, Vo2max 41.9 ± 4.28 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$, Body fat 25.6±3.1 percent and BMI 27.3± 1.63 kg/m^2 were randomly assigned to HIT (n=10) and control (n=11) group. Fasting blood samples, body fat percentage and BMI measurement were taken before and after 6 weeks of training. HIT group complete 8 intervals (300 meter with %100-110 vVO_2max and rest interval ratio 2-1) on the treadmill for 3 d/wk and for 6 weeks that every two week one interval and five percent adds to training intensity and the control group had no activity during the test. Diet of subject was control before begin the study. Results: ANOVA with repeated measures indicated body fat percentage (P=0.001), body weight (P=0.002), and BMI (P=0.005) significantly decreased and protein expression of MC1R of monocytes increased significantly (P=0.001) in the HIT group after 6 weeks of training. Although increment in ∝-MSH was non-significant in the experimental group after 6 weeks of training. Conclusions: HIT training increased protein expression of MC1R of monocytes significantly in overweight individuals and may be important in the prevention and control of inflammation and chronic diseases in overweight men by development of anti-inflammatory effects by MC1R. We suggest further research into the effect of HIT by overweight individuals on ∝-MSH and MC1R levels are conducted with large population samples and the protocols outlined in the current study.

Key words: Inflammations, Melanocortins, overweight Men, HIT training.

✉ **نویسنده مسئول**: سید محسن آوندی **شماره تماس**: 09127905538
آدرس: تهران، ولنجک، بلوار دانشجو، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی Email: mohsenavandi@gmail.com

مقدمه

تحقیقات امروزی حاکی از ارتباط بین سیستم ایمنی و متابولیسم بوده و بیان می‌کنند که اختلال در هموستاز انرژی منتهی به چاقی و ایجاد التهاب می‌گردد. از طرف دیگر التهاب به عنوان مهم‌ترین عامل مرتبط با بیماری‌های مزمن ناشی از چاقی از قبیل سندروم متابولیکی[1] شناخته شده است(1).

مغز و به طور ویژه هیپوتالاموس نقش مهمی در کنترل هموستاز انرژی و عملکرد سیستم ایمنی برعهده دارد و به همین منظور سیگنال‌های عصبی، متابولیکی و هورمونی از نقاط مختلف بدن را ادغام و یکپارچه می‌سازد. هسته‌های هیپوتالاموسی دارای دو دسته نرون مجزا بوده که پلی‌پپتید پرواپیوملانوکورتین[2] یکی از مهم‌ترین نروپپتیدهای آن است(2, 3). پلی‌پپتید POMC در هیپوتالاموس باعث تولید پپتیدهای کوچکی از قبیل هورمون محرک ملانوسیت آلفا[3]، بتا[4] و گاما[5] و هورمون آدرنوکورتیکوتروپین[6] می‌شود. این سه پپتید به همراه هورمون ACTH را مجموعاً ملانوکورتین‌ها می‌نامند (2, 4).

ملانوکورتین‌ها (ملانوتروپین‌ها[7]، ملانوپپتیدها[8]) یا به طور جامع‌تر (بعد از کشف و تشخیص گیرنده‌های ملانوکورتینی) هر دو پپتیدهای موافق و مخالف برای گیرنده‌های ملانوکورتین خیلی سریع به عنوان یکی از مواد مورد علاقه در رشته پزشکی تبدیل گردید. بدون تردید این امر به دلیل خاصیت درمانی بالقوه و ذاتی آنها در شرایط مختلف پاتولوژیک بود. برای سالهای زیادی تصور می‌شد که ملانوکورتین‌ها فقط عملکرد غدد درون ریز و فرایندهای متابولیکی را کنترل می‌کنند (5, 6). اما شواهد زیادی نشان داد که ملانوکورتین‌ها و گیرنده‌های ویژه آنها نقش کلیدی در عملکردهای متنوع و مهمی جدای از تاثیراتشان بر ملانوسیت‌ها برعهده دارند. ملانوکورتین‌ها دارای عملکردهای مختلفی از قبیل عملکرد تحریکی بر یادگیری، توجه و حافظه، تاثیرات حرکتی و کنترل در غذای دریافتی است. در نهایت شواهد قوی وجود دارد که پپتیدهای ملانوکورتین دارای عملکرد ضد التهابی و تعدیل کننده ایمنی بوده و ترمیم عصبی نرون‌های آسیب دیده را انجام می‌دهند (7).

یکی از مهم‌ترین مشتقات POMC، نوروپپتید α-MSH است که نقش مهمی در کنترل هموستاز انرژی و تقویت سیستم ایمنی بر عهده دارد (4, 8-10). نوروپپتید α-MSH از دو طریق باعث تقویت سیستم ایمنی می‌گردد: اولاً از طریق اعمال بازدارندگی و محدودیت در فعال‌سازی فاکتور نسخه برداری هسته‌ای kB[9] در موقع التهاب، که این امر فعال‌سازی فاکتورهای التهابی زیادی را محدود می‌سازد. در واقع، NF-KB در تنظیم صدها ژن درگیر در عملکرد سایتوکاین‌های التهاب‌زا، کیموکاین‌ها[10] و سنتز نیترات اکسید درگیر است. بنابراین نوروپپتید α-MSH می‌تواند برای درمان شرایط پاتولوژیک و بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرد. ثانیا، نوروپپتید α-MSH در سلول‌های مونوسیت خون، باعث افزایش تولید و بیان سایتوکاین ضد التهابی IL-10 می‌شود، که در ادامه افزایش IL-10 منجر به کاهش تولید و فعالیت سایتوکاین‌های التهاب‌زا در ماکروفاژها شده و به همین دلیل خاصیت ضد التهابی دارد (11).

ملانوکورتین‌ها عملکرد خود را از طریق گیرنده‌های ویژه اعمال می‌کنند. گیرنده‌های ملانوکورتینی (MC1R-MC5R) به خانواده گیرنده‌های درون غشایی که تحت عنوان گیرنده‌های متصل به پروتئین G (GPCRs) معروف هستند تعلق دارند. همه لیگانت‌های طبیعی ملانوکورتینی حاوی توالی مرکزی His-Phe-Arg-Trp بوده که جهت تشخیص گیرنده ملانوکورتینی ضروری است. تقریبا تمام سلول‌های بدن به تاثیر ضد التهابی ملانوکورتین‌ها از طریق بیان گیرنده MC1R که دارای بیشترین میل ترکیبی به ∝-MSH است واکنش نشان می‌دهند. (12, 13). گیرنده MC1R به عنوان گیرنده ∝-MSH بر روی مونوسیت‌ها است. گیرنده MC1R همچنین در سلول‌های لیدیک بیضه‌ها، در سلول‌های لوتئینی تخمدان‌ها، جفت، ماکروفاژها و مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های گلیال از قبیل آستروسیت‌ها یافت می‌شود.

---

1. Metabolic Syndrome
2. Proopiomelanocortin (POMC)
3. Alpha melanocyte stimulating hormone (α-MSH)
4. Beta Melanocyte-stimulating hormones (β-MSH)
5. Gama Melanocyte-stimulating hormones (γ-MSH)
6. Adrenocorticotropic hormone (ACTH)
7. Melanotropins
8. Melanopeptides
9. Nuclear factor-kappa B (NF-KB)
10. Chemokines

اخیرا مشخص گردیده که تنها گیرنده ملانوکورتینی که توسط مونوسیت‌ها بیان می‌شود گیرنده MC1R است (4). تحقیقات موجود نشانگر این موضوع است که چندین گیرنده زیر مجموعه MCR می‌توانند در اعمال اثرات پپتیدهای MSH بر سیستم ایمنی مشارکت کنند. تقریبا تمام سلول‌ها به اثرات ضد التهابی ملانوکورتین‌ها از طریق بیان گیرنده MC1R که دارای بیشترین میل ترکیبی به ∝-MSH است واکنش نشان می‌دهند.

اکثر تحقیقات در ارتباط با ملانوکورتین‌ها و فعالیت ورزشی بر سطوح پلاسمایی سایر مشتقات ملانوکورتین از قبیل بتا- آندروفین تمرکز کرده‌اند. به طوری که تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که سطوح پلاسمایی بتا- آندروفین توسط فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد. تحقیقات حاکی از افزایش همزمان بتا- اندورفین و هورمون ACTH بعد از ورزش است(14). تحقیق در مورد تاثیر فعالیت ورزشی بر سطوح پلاسمایی α-MSH به عنوان یکی از مهم‌ترین پپتیدهای ملانوکورتینی خیلی اندک صورت گرفته است. میرلیر و همکاران، تاثیر یک جلسه تمرین رکاب زدن هوازی و بی‌هوازی بر روی دوچرخه کارسنج با دو شدت متفاوت (تمرین زیر بیشینه با شدت زیرآستانه بی‌هوازی[1] و یک تمرین بیشینه فزاینده تا آستانه واماندگی بر روی دوچرخه کارسنج) را بر سطوح پلاسمایی ACTH و بتا- آندروفین مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیق نشان داد که سطوح پلاسمایی ACTH و بتا- آندروفین بعد از اتمام تمرین بی‌هوازی شدید افزایش یافته که در 10 دقیقه بعد از فعالیت بدنی به اوج خود رسید. این در حالی است که تغییری در سطوح پلاسمایی ACTH و بتا- آندروفین در گروه تمرین زیر بیشینه مشاهده نگردید. براساس این نتایج پیشنهاد شد که سیستم انرژی بی‌هوازی نقش کلیدی در تنظیم ترشح هورمون‌ها و پپتید های ملانوکورتین بازی می کند(15). فارل و همکاران، اثر یک جلسه تمرین فوق بیشینه دویدن بر روی نوارگردان (7 دقیقه با 60 درصد $VO2_{max}$، 3 دقیقه با 100 درصد $VO2_{max}$ و 2 دقیقه با 110 درصد $VO2_{max}$) را بر سطوح پلاسمایی ACTH و بتا- آندروفین در افراد تمرین کرده و بی تمرین مورد مقایسه و بررسی قرار دادند. آزمودنی‌های تحقیق شامل 7 مرد تمرین کرده و 7 مرد فاقد تمرین بدنی منظم بودند. نتایج تحقیق نشان داد که سطوح پلاسمایی ACTH و بتا- آندروفین بعد از تمرین با شدت 60 درصد $VO2_{max}$ در دو گروه از آزمودنی‌ها افزایش نیافته است اما در شدت‌های بیشینه 100 درصد $VO2_{max}$ و 110 درصد $VO2_{max}$ افزایش معنی‌داری در دو گروه نشان داد. این در حالی بود که میزان افزایش در شدت 110 درصد $VO2_{max}$ بیشتر بود. تفاوت معنی‌داری هم در بین گروه‌ها مشاهده نگردید. بر اساس نتایج تحقیق، محققان پیشنهاد کردند که افزایش استرس ناشی از فعالیت شدید به عنوان یک عامل کلیدی در ترشح هورمون‌های فوق عمل می‌کند(16). شوارز و همکاران، تاثیر یک جلسه تمرین ورزشی هوازی و بی‌هوازی را بر سطوح پلاسمایی هورمون‌های ACTH و بتا- آندروفین و سایر هورمون‌های استرس را مورد بررسی قرار دادند. آزمودنی‌های این تحقیق 12 مرد (سن 3/6± 26/5 سال) بی‌تمرین و سالم بودند. نتایج تحقیق نشانگر افزایش معنی‌دار ACTH و بتا- آندروفین متعاقب تمرین هوازی و بی‌هوازی بود اما این افزایش بعد از تمرین شدید بی‌هوازی بیشتر بود. بر اساس نتایج، محققان پیشنهاد کردند که افزایش لاکتات ناشی از متابولیسم بی‌هوازی بر ترشح بتا-آندروفین تاثیر گذاشته است (17). هیتکامپ و همکاران، اثر 8 هفته تمرین استقامتی بیشینه (3 جلسه در هفته، هر جلسه 30 دقیقه دویدن بر روی نوارگردان با شدت بالاتر از آستانه بی‌هوازی) را بر سطوح پلاسمایی استراحتی و بیشینه هورمون‌های ACTH و بتا- آندروفین در 23 زن جوان بی تمرین و غیر فعال بررسی کردند. نتایج تحقیق نشانگر افزایش سطوح پلاسمایی استراحتی ACTH بعد از 8 هفته تمرین بود ولی سطوح استراحتی بتا- آندروفین تغییری نشان نداد. علاوه بر این محققان یک ارتباط مثبت و معنی‌داری بین سطوح لاکتات بعد از تمرین دویدن فزاینده و سطوح ACTH پلاسما را نشان دادند. در نهایت والدیمرسون و همکاران، تاثیر یک جلسه فعالیت بدنی با 3 شدت متفاوت (10 دقیقه راه رفتن، 4 دقیقه پله نوردی شدید و فعالیت بدنی طولانی مدت) را بر سطوح پلاسمایی γ-MSH در 10 مرد جوان سالم بررسی کردند. نتایج تحقیق نشان داد که سطوح پلاسمایی γ-MSH بعد از فعالیت بدنی در مقایسه با حالت استراحتی افزایش یافت و این افزایش در گروه پله نوردی بیشتر بود (18). با توجه به فقدان تحقیقات کافی در مورد تاثیر فعالیت ورزشی بر سطوح پلاسمایی پپتید α-MSH به عنوان یکی از مهم ترین پپتید های ملانوکورتینی و همچنین اهمیت این پپتید در عملکردهای

[1] .Anaerobic Threshold (AT)

فیزیولوژیکی مهم بدن، اجرای تحقیق در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

از طرف دیگر؛ تحقیقات اندکی در ارتباط با تاثیر فعالیت بدنی و ورزش بر گیرنده‌های ملانوکورتینی انجام شده است و با توجه به اهمیت این گیرنده‌ها در کنترل التهاب مزمن، تحقیق در این زمینه ضروری می نماید. هناگان و همکاران (2011)، تاثیر تمرین مقاومتی (3 جلسه در هفته به مدت 12 هفته، تمرین هر جلسه شامل 3 وهله 8 تکراری) بر کاهش التهاب از طریق میانجیگری گیرنده ملانوکورتین 3 در زنان سالمند (سن: 2/8± 65/6 سال، شاخص توده بدن 3/7±32/7) را بررسی کردند. نتایج تحقیق نشانگر افزایش جزئی در بیان mRNA سایتوکاین IL-10، افزایش معنی-داری در بیان ژن MC3R و عدم تغییر در تعداد لوکوسیت‌ها و کاهش تعداد مونوسیت‌ها بود(19). همچنین هناگان و همکاران (2012)، تاثیر 12 هفته تمرین مقاومتی زمانبندی شده (3 جلسه در هفته با شدت 8 تکرار بیشینه) بر بیان mRNA گیرنده MC1R، MC3R مونوسیت‌ها و سطوح پلاسمایی سایتوکاین های IL-1β، IL-6، IL-10 و CRP را مورد بررسی قرار دادند. آزمودنی های تحقیق شامل 40 زن و مرد دانشجو (سن 18 تا 27 سال) بودند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی باعث افزایش بیان mRNA گیرنده MC1R مونوسیت‌ها می‌شود ولی بیان mRNA گیرنده MC3R مونوسیت‌ها متعاقب تمرین مقاومتی کاهش یافت. علاوه بر این چگالی گیرنده‌های MC1R و MC3R بر روی مونوسیت‌های گردش خون در واکنش به تمرین مقاومتی کاهش یافت (20).

بر اساس اطلاعات تحقیقات اخیر مبنی بر اثر متابولیسم لاکتات مغز بر فعال سازی POMC و مشتقات آن از قبیل نوروپپتید α-MSH و از طرف دیگر با توجه به نقش مهم α-MSH در افزایش سلول‌های T و B و کاهش سایتوکاین‌های التهابیIL-1β، IL-6 و TNF-α و سرکوب فعال سازی NF-kB و همچنین افزایش بیان mRNA و بیان پروتئین فاکتور ضد التهابی IL-10 (11, 21-24)، تحقیق حاضر طراحی گردید تا اثر 6 هفته پروتکل تمرین HIT بر بیان پروتئین MC1R مونوسیت‌ها و سطوح پلاسمایی α-MSH را بررسی کند. بر اساس نتایج تحقیقات انجام گرفته بر روی سایر پپتیدهای ملانوکورتینی (ACTH) و با استناد به این واقعیت که توالی تری پپتید ∝-MSH از درون هورمون ACTH ناشی می‌شود (12)؛ فعالیت ورزشی بی هوازی HIT می‌تواند باعث ترشح لاکتات و تحریک هورمون‌های ملانوکورتین گردد و ترشح پپتیدهای ملانوکورتینی از قبیل ∝-MSH را افزایش دهد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش

جامعه آماری پژوهش شامل مردان غیر فعال و دارای اضافه وزن (25 تا 29/9 کیلوگرم بر متر مربع = BMI) دانشگاه شهید بهشتی با دامنه‌ی سنی 20 تا 30 سال بود. پس از اعلام فراخوان در سطح دانشگاه و بیان ماهیت، هدف و خطرات احتمالی پژوهش و تکمیل فرم رضایت نامه، پرسش نامه‌های اطلاعات پزشکی و وضعیت فعالیت بدنی، 20 نفر از افراد داوطلب برای شرکت در این پژوهش انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه 10 نفره تمرین تناوبی شدید (HIT) و کنترل (C) قرار گرفتند. مشخصات عمومی و آنتروپومتریکی آزمودنی‌های دو گروه در جدول شماره 2 ارائه شده است. معیار انتخاب آزمودنی ها سن بین 30- 20 سال، داشتن اضافه وزن (25 تا 29/9 کیلوگرم بر متر مربع = BMI) و فعالیت ورزشی کمتر از 20 دقیقه و دو بار در هفته بود(25). با توجه به ماهیت پژوهش، آزمودنی ها غیر فعال و سالم بودند بنابراین افرادی که دارای بیماری هایی مانند دیابت ملیتوس، پرفشار خونی، بیماری قلبی- عروقی و ناراحتی یا عارضه عضلانی- اسکلتی که مانع اجرای تمرین ورزشی شود، در این پژوهش وارد نشدند.

روش جمع آوری اطلاعات

وزن بدن و قد. در شرایط پایه و در قبل و 48 ساعت بعد از 6 هفته تمرین، قد و وزن آزمودنی‌ها در هر بار اندازه‌گیری به ترتیب با قدسنج 2 متری (ساخت کشور ایران) و ترازوی دیجیتالی با دقت 0/1 کیلوگرم (ساخت کشور تایوان) اندازه‌گیری شد. قد افراد بدون کفش و وزن افراد بدون لباس و کفش و تنها با یک شورت ورزشی محاسبه شد.

شاخص توده بدن. شاخص توده بدن در شرایط پایه و در قبل و 48 ساعت بعد از 6 هفته تمرین از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

درصد چربی. برای اندازه گیری درصد چربی بدن آزمودنی‌های هر دو گروه در قبل و 48 ساعت بعد از پروتکل

تمرین از دستگاه آنالیز امپدانس بیوالکتریک[1](BIA) استفاده گردید. تمام افراد بدون لباس و کفش و تنها با یک شورت ورزشی بر روی دستگاه قرار گرفته و درصد چربی آنها محاسبه گردید.

اندازه‌گیری لاکتات پلاسما. لاکتات خون آزمودنی‌های گروه‌های HIT به منظور کنترل شدت تمرین در گروه HIT و همچنین مشخص کردن سطوح لاکتات تولید و تجمع یافته در خون آزمودنی‌ها، با استفاده از دستگاه لاکتومتر لاکتات اسکوت[2] ساخت شرکت سنس لب[3] آلمان و کیت مخصوص سنجش لاکتات (کیت ولانست، شرکت یارکا[4]، ساخت کشور ژاپن) در زمان‌های پیش از شروع تمرین و 5 دقیقه پس از اتمام تمرین در اولین جلسه هفته اول، سوم و پنجم پروتکل تمرین، از ناحیه لاله گوش آزمودنی‌ها ارزیابی گردید. دستگاه لاکتومتر با ابعاد کوچک دستی از طریق اسپکتروفتومتری آنزیمی میزان غلظت لاکتات خون را به واحد میلی مول در لیتر نشان می‌دهد.

اندازه‌گیری پپتید α-MSH، از همه‌ی آزمودنی‌ها 48 ساعت قبل از شروع تمرین و 48 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین در پایان هفته ششم تمرین خون‌گیری بعمل آمد. از آزمودنی‌ها خواسته شد حداقل سه روز قبل از خون‌گیری فعالیت ورزشی نداشته باشند. برای حذف اثر ریتم بیولوژیکی هر دو مرحله نمونه گیری خونی در ساعت 7 تا 9 صبح و پس از حداقل 10 ساعت ناشتایی انجام شد. در هر مرحله خون گیری به میزان 8 میلی لیتر خون از ورید بازویی دست راست در ناحیه آرنج گرفته شد. پس از اتمام خون‌گیری، مقدار 8 سی سی خون را در لوله‌های حاوی EDTA به منظور تهیه پلاسما ریخته شد و نمونه‌های پلاسما بلافاصله سانتریفوژ شدند. نمونه‌های پلاسما به مدت 15 دقیقه با سرعت 3000 دور در دقیقه و در دمای 4 درجه سانتیگراد سانتریفوژ و سپس در دمای 80- درجه سانتیگراد تا زمان اندازه گیری پارامترها نگهداری شدند. اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی پپتید α-MSH، با استفاده از روش الایزا و به کمک دستگاه الایزا ریدر[5] صورت گرفت. نمونه‌های پپتید α-MSH توسط کیت مخصوص α-MSH انسان (شرکت CUSABIO BIOTECH)، ساخت کشور چین با درجه حساسیت 0/04 نانوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات درون آزمودنی و برون آزمودنی 5/9% و 4/2% ارزیابی شد. برای حذف آثار حاد فعالیت ورزشی حداقل 48 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین خون‌گیری بعمل آمد(25).

اندازه‌گیری گیرنده MC1R مونوسیت‌ها. بیان پروتئین گیرنده MC1R مونوسیت‌ها نیز همچنین با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد. ابتدا 3 میلی لیتر از نمونه‌های خونی با محلول فایکول (شرکت زیگما، ساخت کشور امریکا) ترکیب شده تا سلول های خونی از پلاسما جداسازی گردد. سلول‌های خونی جداسازی شده جهت ارزیابی گیرنده‌های MC1R مونوسیت‌ها در دمای 80- درجه سانتیگراد تا زمان اندازه‌گیری پارامترها نگهداری شدند. برای اندازه گیری گیرنده‌های MC1R مونوسیت‌ها از کیت مخصوص MC1R انسان (شرکت CUSABIO BIOTECH)، ساخت کشور چین با درجه حساسیت 0/04 نانوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات درون آزمودنی و برون آزمودنی 5/9% و 4/2% استفاده شد. برای حذف آثار حاد فعالیت ورزشی حداقل 48 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین خون‌گیری بعمل آمد (25).

تغذیه آزمودنی‌ها. با توجه به اثر تغذیه و میزان کالری مصرفی روی متغیرهای فیزیولوژیکی، لازم بود آزمودنی‌ها تا حد امکان از تغذیه مشابه استفاده کنند. بنابراین تغذیه آزمودنی‌ها از طریق پرسشنامه یادآوری 24 ساعته رژیم غذایی[6] کنترل شد (26). جهت حصول این امر از طریق پرسشنامه یادآوری هر هفته اطلاعات تغذیه‌ای آزمودنی‌ها ثبت و میزان کالری دریافتی از طریق مصرف مواد غذایی با استفاده از نرم‌افزار Diet Win تجزیه و تحلیل شد (26). در صورت وجود تفاوت‌های تغذیه‌ای و میزان کالری دریافتی آزمودنی‌ها توصیه‌های لازم به آنها جهت همسان‌سازی با توجه به یک رژیم غذایی کم و بیش استاندارد داده شد.

پروتکل پژوهش

آزمودنی‌ها ابتدا بر پایه شاخص توده بدنی و با آرایش تصادفی در دو گروه C و HIT قرار گرفتند. آزمودنی‌های گروه HIT در یک جلسه با محیط آزمایشگاهی و دویدن روی نوارگردان آشنا شدند. یک هفته قبل از شروع پروتکل

[1] . Bioelectrical Impedance Analysis
[2] . Lactate Scout
[3] . Sens Lab
[4] . YARKA
[5] - ELISA reader
[6] .24-h Dietary recall

تحقیق، آزمودنی‌های گروه HIT به آزمایشگاه مراجعه کرده و تحت یک پروتکل فزاینده بدون شیب بر روی نوارگردان با استفاده از دستگاه تجزیه کننده گازهای تنفسی قرار گرفتند. دلیل انتخاب پروتکل بدون شیب بر روی نوارگردان این بود که آزمودنی‌ها باید بر روی نوارگردان و بدون شیب 6 هفته تمرین می‌کردند. پروتکل آزمون جهت تعیین Vvo2max در گروه HIT به منظور کنترل شدت تمرین انتخاب شد. هدف از انتخاب تمرین HIT در این تحقیق، درگیر کردن سیستم بی‌هوازی جهت تولید و تجمع لاکتات در گردش خون آزمودنی‌ها بود. دو هفته قبل از شروع تحقیق، تست پایلوت بر روی 15 آزمودنی جهت تعیین اعتبار آزمون فوق به عمل آمد. آزمودن فوق شامل دویدن بر روی نوارگردان با سرعت 5 کیلومتر در ساعت به مدت 3 دقیقه بود که هر دقیقه 1 کیلومتر در ساعت به سرعت نوارگردان اضافه می‌شد تا آزمودنی به واماندگی رسیده و آزمون تمام شود. به منظور کنترل شدت تمرین در گروه HIT و همچنین مشخص کردن سطوح لاکتات تولید و تجمع یافته در خون آزمودنی‌ها، در اولین جلسه تمرین هفته اول، اولین جلسه تمرین هفته سوم و اولین جلسه تمرین هفته پنجم لاکتات خون در قبل از شروع تمرین و همچنین 5 دقیقه بعد از اتمام پروتکل تمرین با استفاده از لاکتومتر و از ناحیه لاله گوش آزمودنی‌ها ارزیابی گردید.

برنامه‌ی تمرین گروه HIT

گروه HIT در طول 6 هفته پروتکل تمرین، 3 جلسه در هفته روی نوارگردان تمرین می کردند. هفته اول و دوم تمرین شامل 8 اینتروال با مسافت 300 متر و با شدت معادل 100 درصد vVO2max بود و فواصل استراحت بین اینتروال ها به صورت استراحت فعال (راه رفتن روی نوارگردان با سرعت 4 کیلومتر در ساعت) و نسبت آن به زمان تمرین 1:2 تنظیم گردید. هفته سوم و چهارم تمرین برای تمامی افراد گروه HIT، تعداد اینتروال ها به 9 عدد و شدت به 105 درصد vVO2max و در نهایت در هفته پنجم و ششم تمرین به 10 اینتروال در هر جلسه و 110 درصد vVO2max افزایش یافت. در حین هر جلسه تمرین، ضربان قلب آزمودنی‌ها با ضربان سنج، کیلوکالری مصرفی متناسب با وزن هر آزمودنی، مسافت و سرعت دویدن در هر جلسه و زمان کل تمرین محاسبه و ثبت گردید. هر جلسه تمرین با 10 دقیقه گرم کردن (ابتدا 5 دقیقه با سرعت 5 کیلومتر بر ساعت و سپس 5 دقیقه با سرعت 7 کیلومتر بر ساعت) شروع و سپس تمامی آزمودنی‌ها با توجه به شدت معادل با 100 تا 110 درصد vVO2max خود تعداد 8 تا 10 اینتروال خود را ادامه و در 10 دقیقه پایانی تمرین به منظور سرد کردن (ابتدا 5 دقیقه با سرعت 7 و سپس 5 دقیقه با سرعت 5 کیلومتر بر ساعت) تمرین خود را به پایان می‌رساندند (جدول 1). به آزمودنی‌ها توصیه‌های لازم جهت صرف غذا انجام شده بود تا احتمال ضعف ناشی از گرسنگی روزانه یا حالت تهوع حین تمرین پس از صرف غذا کاهش یابد.

جدول 1. شرح کامل پروتکل های ورزشی گروه HIT

پروتکل	تناوبی (HIT)					
نوع وسیله	تریدمیل					
متغیر	شدت (% Vvo2max)	شدت (% HRmax)	تعداد اینتروال در جلسه	مدت (دقیقه)	میانگین مسافت (متر)	انرژی مصرفی (Kcal)
دامنه / جلسات	100-110	90-95	8-10	30-40	3100-3900	265-330
1	100	90-95	8	30	3100	265
2	100	90-95	8	30	3350	267
3	100	90-95	8	30	3400	273
4	100	90-95	8	30	3450	286
5	100	90-95	8	30	3400	285
6	100	90-95	8	30	3400	290
7	105	90-95	9	35	3560	300
8	105	90-95	9	35	3550	303
9	105	90-95	9	35	3570	305
10	105	90-95	9	35	3600	305
11	105	90-95	9	35	3550	303
12	105	90-95	9	35	3460	305
13	110	90-95	10	40	3800	315
14	110	90-95	10	40	3820	320
15	110	90-95	10	40	3800	325
16	110	90-95	10	40	3850	330
17	110	90-95	10	40	3900	330
18	110	90-95	10	40	3900	330

تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شدند. جهت تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک[1] استفاده شد. برای مقایسه میانگین پارامترهای 2 گروه از تحلیل واریانس مکرر با عامل بین گروهی (2x2) و برای مقایسه درون گروهی داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه مکرر استفاده شد. زمانی که آزمون تحلیل واریانس تفاوت معنی‌داری را نشان داد از آزمون بانفرونی جهت تعیین محل تفاوت استفاده گردید. سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌های آماری P< 0/05 در نظر گرفته شد.

[1] . Shapiro-Wilk

نتایج

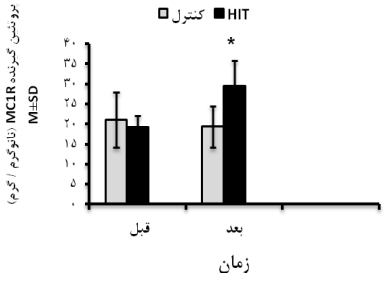
ویژگی‌های عمومی و آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها در پیش آزمون و پس آزمون در جدول 2 آورده شده است. از آزمون تحلیل واریانس یک سویه برای مقایسه پیش آزمون‌ها استفاده شد و نتایج نشان داد که سطوح استراحتی وزن، BMI، چربی بدن، پپتید α-MSH و گیرنده MC1R مونوسیت‌ها در دو گروه کنترل و HIT در پیش آزمون‌ها بین گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند (P>0/05). همچنین آزمون تحلیل واریانس دو عاملی مرکب (2x2) نشان داد که میزان تغییرات وزن، BMI و چربی بدن در پس آزمون نسبت به پیش آزمون در گروه تمرین HIT کاهش معنی‌داری داشته است (P<0/05)؛ در صورتی که گروه کنترل افزایش وزن، BMI و چربی بدن را نشان داد ولی از لحاظ آماری افزایش معنی‌داری در گروه کنترل مشاهده نشد (P>0/05) (جدول 2).

جدول 2. شاخص های عمومی و آنتروپومتریکی دو گروه در قبل و 48 ساعت بعد از 6 هفته تمرین HIT

متغیر	گروه ها	HIT میانگین (± انحراف معیار)	کنترل میانگین (± انحراف معیار)
سن (سال)	پیش آزمون	25/2±2/25	25/2±1/54
وزن (کیلوگرم)	پیش آزمون	86/03±6/05	84/6 ±9/4
	پس آزمون	*84/8±6/2	85/5 ±10/4
	ارزش P	P=0/002	
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	پیش آزمون	27/2±1/96	27/4±1/3
	پس آزمون	*26/7±2/1	27/6±1/55
	ارزش P	P=0/005	
چربی بدن (درصد)	پیش آزمون	25/06±3/6	26/1±2/67
	پس آزمون	*24/2±3/5	26/9±2/46
	ارزش P	P=0/001	

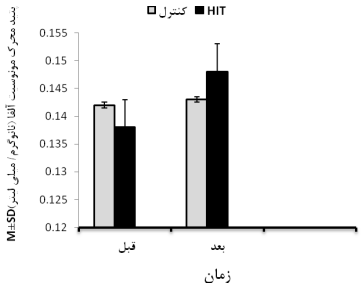
*: معنی داری در سطح P<0/05 با پیش آزمون مشاهده شد.

نتایج تعامل گروه و زمان در ارتباط با تغییرات گیرنده MC1R مونوسیت‌ها پس از 6 هفته تمرین نشان داد که داده‌های دو گروه کنترل و HIT تفاوت معناداری داشته اند ($F_{1,18}$=15/76، P=0/001). با مراجعه به آزمون تعقیبی مشاهده شد که 6 هفته تمرین HIT موجب افزایش معنی‌داری در سطوح گیرنده MC1R مونوسیت‌ها گردیده (P<0/05)؛ اما تفاوت معنی‌داری در گروه کنترل مشاهده نشده است (P>0/05)(شکل 1).



شکل 1. تغییرات غلظت گیرنده MC1R مونوسیت ها در گروه های کنترل و HIT

از طرف دیگر تغییرات سطوح پلاسمایی پپتید α-MSH پس از 6 هفته تمرین در دو گروه کنترل و گروه HIT تفاوت معناداری نشان ندادند ($F_{1,18}$=0/346، P=0/56) (شکل 2).



شکل 2. تغییرات غلظت پپتید MSH- در گروه های کنترل و HIT

همانطور که در جدول3 مشاهده می گردد سطوح پلاسمایی پپتید α-MSH در گروه HIT نسبت به گروه کنترل در پس آزمون افزایش یافت، اما از نظر آماری معنی دار نبود (P>0/05).

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد 6 هفته برنامه تمرین HIT منجر به افزایش معنی‌داری در بیان پروتئین گیرنده MC1R مونوسیت‌ها گردید، در حالی که تاثیری بر غلظت پلاسمایی پپتید α-MSH نسبت به گروه کنترل نداشت. همچنین تمرین HIT باعث کاهش معنی‌داری در شاخص‌های آنتروپومتریکی وزن، BMI و چربی بدن در مقایسه با گروه کنترل شد.

اگرچه در مطالعه حاضر، برنامه تمرین HIT باعث افزایش 65% بیان پروتئین گیرنده MC1R مونوسیت‌ها (از 19/2 به 29/5 نانوگرم بر گرم) گردید اما در غلظت پلاسمایی پپتید α-MSH تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. تاکنون در زمینه تاثیر فعالیت ورزشی بر بیان پروتئین گیرنده MC1R مونوسیت‌ها تحقیقی انجام نگرفته است؛ هرچند هنگان و همکارانش (2012)(20)، تاثیر 12 تمرین مقاومتی بر بیان ژن گیرنده MC1R و MC3R و سایتوکاین IL-10 را بررسی کرده و افزایش معنی‌داری در بیان ژن گیرنده MC1R مونوسیت‌ها را گزارش کردند. همچنین در تحقیقی دیگر هنگان و همکاران (2011)، افزایش بیان ژن گیرنده MC3R در مونوسیت‌ها را نشان دادند (19). فعالیت ورزشی بی‌هوازی شدید باعث ترشح لاکتات و تحریک هورمون‌های استرس می شود. شواهد زیادی نشان دادند که لاکتات ناشی از متابولیسم گلوکز می‌تواند به عنوان سوخت نرون‌ها از طریق شاتل گلوکز- لاکتات مورد استفاده قرار گیرد. جابه-جایی و انتقال لاکتات در عرض غشای پلاسمایی از طریق

انتقال دهنده اسید مونوکربوکسیلیک که در سیستم عصبی مرکزی وجود دارد انجام می‌شود (27). چا سیونگ و همکارانش (2009)، نشان دادند که لاکتات محیطی می تواند به طور قابل ملاحظه‌ای بیان mRNA نرون‌های POMC را افزایش داده و منجر به کدگذاری ∝-MSH و سایر پپتیدهای ملانوکورتینی گردد (27). از طرف دیگر نتایج حاصل از تحقیقات نشان داد که تزریق لاکتات درون وریدی و حتی تولید لاکتات در حین فعالیت‌های ورزشی بیشینه می‌تواند از سد خونی مغز گذشته و متابولیسم لاکتات مغز را افزایش دهد (27, 28). یافته تحقیقات انجام گرفته بر روی موش‌ها نشانگر افزایش متابولیسم لاکتات در مغز ناشی از تزریق لاکتات درون بطن‌های مغز (29) و درون وریدی(30, 31) بود که باعث تحریک سیستم ملانوکورتین مرکزی گردید (27, 29, 32).

بر این اساس، و با استناد به نتایج تحقیق سیونگ و همکاران (2009)(27) و کارول و همکاران (2008)(29) مبنی بر تاثیر لاکتات تولیدی در حین فعالیت‌های ورزشی بیشینه بر متابولیسم لاکتات مغز و تحریک سیستم ملانوکورتین و افزایش قابل ملاحظه بیان mRNA نرون های POMC، می‌توان پیشنهاد کرد که تمرین ورزشی بی‌هوازی شدید ممکن است باعث افزایش بیان و بیان پروتئین گیرنده‌های ملانوکورتینی گردد. نتایج تحقیق هنگان و همکاران نیز با نتایج تحقیق حاضر مبنی بر تاثیر فعالیت بی‌هوازی شدید برگیرنده‌های ملانوکورتینی مونوسیت‌ها همخوانی دارد. هنگان و همکاران (2012) و (2011) از تمرین مقاومتی در تحقیق خود استفاده کردند که در آن نیز سیستم انرژی بی‌هوازی سهم بیشتری در تولید انرژی بر عهده دارد (19, 20).

با استناد به نتایج تحقیقات کاتانیا و همکاران (2007)، گیرنده MC1R توسط ملانوسیت‌ها و تقریبا تمام سلول‌های درگیر در واکنش‌های التهابی از قبیل نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها؛ سلول‌های دندریتی، سلول‌های اندوتلیالی و لنفوسیت‌های B بیان می‌شود. میل واکنشی و ترکیبی MC1R انسان به ملانوکورتین‌ها به ترتیب شامل ∝-MSH، ACTH و γ-MSH است. پپتیدهای ملانوکورتینی، با گیرنده MC1R متصل شده و تاثیر ضد التهابی خود را از طریق اعمال بازدارندگی و محدودیت در فعال سازی فاکتور NF-kB در موقع التهاب و همچنین تولید سایتوکاین ضد التهابی IL-10 اعمال می‌کند (33). به همین دلیل نتایج تحقیق حاضر می‌تواند جهت تبیین تاثیر ضد التهابی فعالیت ورزشی مورد استفاده قرار گیرد.

به علاوه، نتایج دیگر این پژوهش نشانگر افزایش غلظت پپتید ∝-MSH گروه تمرین HIT نسبت به گروه کنترل بعد از 6 هفته تمرین بود ولی تفاوت معنی‌داری در غلظت آن مشاهده نشد. از آنجا که تحقیق مشابهی در ارتباط با تمرین ورزشی و سازگاری پپتید ∝-MSH انجام نشده است ممکن است مدت و شدت تمرین اجرا شده برای ایجاد تغییر معنی‌دار در سطوح پلاسمایی پپتید ∝-MSH کافی نبوده و به دوره‌های طولانی تر و شدیدتر تمرین نیاز باشد. ولی بر اساس نتایج تحقیقات انجام شده توسط میرلیر و همکاران؛ فارل و همکاران؛ شوارز و همکاران، سطوح پلاسمایی هورمون ACTH که یکی از مهم‌ترین پپتیدهای ملانوکورتین بوده و تاثیر موافقی بر گیرنده MC1R دارد بعد از تمرین بی‌هوازی شدید افزایش معنی‌داری نسبت به تمرین زیر بیشینه نشان داد. علاوه بر این محققان یک ارتباط مثبت و معنی‌داری بین سطوح لاکتات بعد از دویدن و سطوح ACTH پلاسما نشان دادند (15-17). بنابراین ممکن است تمرین HIT باعث افزایش غلظت پلاسمایی هورمون ACTH شده و بیان پروتئین گیرنده MC1R مونوسیت‌ها را در گروه HIT افزایش داده باشد. اما جهت اثبات این نظریه به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است.

به طور خلاصه می توان از این پژوهش نتیجه گرفت که تمرین ورزشی HIT باعث افزایش معنی‌داری در بیان پروتئین گیرنده MC1R مونوسیت‌ها در افراد دارای اضافه وزن گردید؛ و از آنجا که این گیرنده دارای عملکردهای ضد التهابی قوی در سلول‌های مختلف بدن است می‌توان از نتایج آن جهت پیشنهاد پروتکل ورزشی بهینه جهت بهبود سیستم ایمنی و خنثی سازی التهاب مزمن کمک گرفت. از طرف دیگر از نتایج تحقیق حاضر می‌توان جهت توسعه دانش پایه پیرامون مکانیسم‌های مولکولی اثر ضد التهابی تمرین ورزشی و بافت و محلی که این عمل در آن ایجاد می‌شود استفاده کرد.

منابع

1. Robinson LE, Buchholz AC, Mazurak VC. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome.

exhibiting prolonged agonist bioactivity. Peptides. 1996;17(6):995-1002.
13. Lu D, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T, et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. Nature. 1994;371(6500):799-802.
14. Jonsdottir IH. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: neuropeptides and their interaction with exercise and immune function. Immunol Cell Biol. 2000;78(5):562-70.
15. de Meirleir K, Naaktgeboren N, Van Steirteghem A, Gorus F, Olbrecht J, Block P. Beta-endorphin and ACTH levels in peripheral blood during and after aerobic and anaerobic exercise. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1986;55(1):5-8.
16. Farrell PA, Kjaer M, Bach FW, Galbo H. Beta-endorphin and adrenocorticotropin response to supramaximal treadmill exercise in trained and untrained males. Acta Physiol Scand. 1987;130(4):619-25.
17. Schwarz L, Kindermann W. Beta-endorphin, adrenocorticotropic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1990;61(3-4):165-71.
18. Valdemarsson S, Andersson D, Bengtsson A, Bogren M, Edvinsson L, Ekman R. Gamma 2-MSH increases during graded exercise in healthy subjects: comparison with plasma catecholamines, neuropeptides, aldosterone and renin activity. Clin Physiol. 1990;10(4):321-7.
19. Henagan TM PM, Cheek DJ, Kirk KM, Barbee JJ, Stewart LK. The melanocortin 3 receptor: a novel mediator of exercise-induced inflammation reduction in postmenopausal women? J Aging Res. 2011;10.4061/2011/512593.
20. Henagan TM, Forney L, Dietrich MA, Harrell BR, Stewart LK. Melanocortin receptor expression is associated with reduced CRP in response to resistance training. Journal of Applied Physiology. 2012 August 1, 2012;113(3):393-400.
21. Bhardwaj RS, Schwarz A, Becher E, Mahnke K, Aragane Y, Schwarz T, et al. Pro-opiomelanocortin-derived peptides induce IL-10 production in human monocytes. J Immunol. 1996;156(7):2517-21.

Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2007 2007/12/01; 32(6): 1008-24.
2. Corander MP, Coll AP. Melanocortins and body weight regulation: Glucocorticoids, Agouti-related protein and beyond. European Journal of Pharmacology. 2011;660(1):111-8.
3. Corander MP, Fenech M, Coll AP. Science of Self-Preservation. Circulation. 2009 December 1, 2009;120(22):2260-8.
4. Starowicz K, Przewłocka B. The role of melanocortins and their receptors in inflammatory processes, nerve regeneration and nociception. Life Sciences. 2003;73(7):823-47.
5. Bertolini A, Tacchi R, Vergoni AV. Brain effects of melanocortins. Pharmacol Res. 2009;59(1):13-47.
6. Ferrari W, Gessa GL, Vargiu L. Behavioral effects induced by intracisternally injected ACTH and MSH. Ann N Y Acad Sci. 1963;104:330-45.
7. Wikberg JE. Melanocortin receptors: perspectives for novel drugs. Eur J Pharmacol. 1999;375(1-3):295-310.
8. Eves PC, Haycock JW. Melanocortin signalling mechanisms. Adv Exp Med Biol. 2010;681:19-28.
9. Patel HB, Bombardieri M, Sampaio ALF, D'Acquisto F, Gray M, Grieco P, et al. Anti-inflammatory and antiosteoclastogenesis properties of endogenous melanocortin receptor type 3 in experimental arthritis. The FASEB Journal. 2010 December 1, 2010;24(12):4835-43.
10. Patel HB, Leoni G, Melendez TM, Sampaio ALF, Perretti M. Melanocortin Control of Cell Trafficking in Vascular Inflammation Melanocortins: Multiple Actions and Therapeutic Potential. In: Catania A, editor. Advances in Experimental Medicine and Biology. 681: Springer New York; 2010. p. 88-106.
11. Holloway PM, Smith HK, Renshaw D, Flower RJ, Getting SJ, Gavins FNE. Targeting the melanocortin receptor system for anti-stroke therapy. Trends in Pharmacological Sciences. 2011;32(2): 90-8.
12. Haskell-Luevano C, Sawyer TK, Hendrata S, North C, Panahinia L, Stum M, et al. Truncation studies of alpha-melanotropin peptides identify tripeptide analogues

hypothalamic AMP kinase/malonyl-CoA signaling pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2009;386(1):212-6.
28. van Hall G, Stromstad M, Rasmussen P, Jans O, Zaar M, Gam C, et al. Blood lactate is an important energy source for the human brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29(6):1121-9.
29. Lam CKL, Chari M, Wang PYT, Lam TKT. Central lactate metabolism regulates food intake. American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism. 2008 August 2008;295(2):E491-E6.
30. Cone RD. Studies on the Physiological Functions of the Melanocortin System. Endocrine Reviews. 2006 December 1, 2006;27(7):736-49.
31. Mehta S, Farmer J. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. Current Atherosclerosis Reports. 2007;9(2):134-8.
32. Quistorff B, Secher NH, Van Lieshout JJ. Lactate fuels the human brain during exercise. The FASEB Journal. 2008 October 1, 2008;22(10):3443-9.
33. Catania A. The melanocortin system in leukocyte biology. J Leukoc Biol. 2007;81(2):383-92.
22. Catania A, Gatti S, Colombo G, Lipton JM. Targeting Melanocortin Receptors as a Novel Strategy to Control Inflammation. Pharmacological Reviews. 2004 March 1, 2004;56(1):1-29.
23. Luger TA, Brzoska T. α-MSH related peptides: a new class of anti-inflammatory and immunomodulating drugs. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007 November 1, 2007;66(suppl_3):iii52-iii5.
24. Redondo P, Garcia-Foncillas J, Okroujnov I, Bandres E. Alpha-MSH regulates interleukin-10 expression by human keratinocytes. Arch Dermatol Res. 1998;290(8):425-8.
25. Huffman KM, Slentz CA, Bales CW, Houmard JA, Kraus WE. Relationships between adipose tissue and cytokine responses to a randomized controlled exercise training intervention. Metabolism. 2008;57(4):577-83.
26. Ferreira FC, de Medeiros AI, Nicioli C, Nunes JE, Shiguemoto GE, Prestes J, et al. Circuit resistance training in sedentary women: body composition and serum cytokine levels. Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme. 2010 Apr;35(2):163-71. PubMed PMID: 20383226. Epub 2010/04/13. eng.
27. Cha SH, Lane MD. Central lactate metabolism suppresses food intake via the