

## تازه‌هایی راجع به چگونگی تنظیم ترشح انسولین

دکتر احمد رضوانی \*

### مقدمه

در جدول شماره ۲a عواملی ذکر شده است که بتنهايي و بدون حضور گلوکوز ميتوانند ترشح انسولين را تحريك نمايند. عواملی که برای تحريك ترشح انسولين حضور گلوکز را لازم دارند در جدول شماره ۲b ذکر گرديده‌اند. چگونگی ترشح انسولين هنوز بدرستی معلوم نيست. چنين بنظر ميرسد پاره‌ای از مواد بينابينی مربوط به متابوليسم گلوکز بيش از خود گلوکز ميتوانند باعث ترشح انسولين شوند بطوریکه اگر بوسيله مانو هپتولاز آنزيم هگزوکیناز را وقفه دهند، ترشح انسولين نیز متوقف خواهد شد [۸ و ۱]. همچنين گلوکز آمين ميتواند ترشح انسولين را وقفه دهد. [۱۱] عده‌ای از مؤلفين عقیده دارند ترشح انسولين با سيكل کريس رابطه دارد [۲] زیرا پاره‌ای از متابوليتهاي بدست آمده در سيكل کريس مانند ستراتها توانسته‌اند بعد از وقفه بوسيله desoxy - glucose سبب ترشح انسولين بشوند.

پيدایش روشهای جديد و دقيق برای اندازه‌گیری انسولين و تکنیک مطالعه تغييرات ترشح آن روی سلول جدا شده پانکراس سبب شده است در زمینه مکانيسم‌های ترشح انسولين تحقيقات زيادی صورت گيرد. در اين مقاله سعی شده است یافته‌های جديد در اين جهت مورد بررسی قرار گيرد: حتی قبل از پيدایش روشهای جديد برای اندازه‌گیری انسولين Pazzo با پرفوزيون پانکراس سگ بوسيله گالاکتوز، ريبوز و مانوز و اندازه‌گیری قندخون توانست ثابت کند که تنها گلوکز محرک ترشح انسولين نيست. از آن تاريخ تا کنون عوامل زيادی پيدا شده‌اند که ميتوانند ترشح انسولين را بطور in vivo و in vitro تحريك نمايند [۱۰ و ۱۱]. عوامل محرک ترشح انسولين در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

in vivo	in vitro		in vivo	in vitro	
+		سکرئين	+	+	گلوکز
+		پانکروزيمين	+	+	فروکتوز
+		گاسترين	+	+	مانوز
+		تحريك عصب واگ	+	±	ريبوز
	+	Ca	+	+	اسيدهای آمينه
	+	Mg	+	±	مواد ستونی
+	+	K	+	+	اسيدهای چرب
	+	ATP	+	±	STH
	+	AMP سيكلک	+		لاکتوزن جفت
+		ايزوپروپیل نورآدرنالين	+	+	ACTH
+		فتتولامين	+	±	گلوکوکورتیکوئيدها
+	+	سولفونيل اوره‌ها	+	±	تیروکسين
+	+	آنتی کورهای ضد انسولين	+		استروژنها
			+	+	گلوکاکون

جدول ۱ - عوامل محرک ترشح انسولين

درحقیقت انسولینی است که بصورت ذخیره و سنتز شده در سلول وجود دارد.

علت این فرض اینستکه مصرف Puromycine (که مانع تولید پروتئین می شود) روی ترشح انسولین در این مرحله تأثیری ندارد. مرحله دوم یا مرحله تأخیری در اصطلاح stable pool نامیده می شود و تا اندازه ای با سنتز انسولین ارتباط دارد، زیرا Puromycin می تواند بطور نسبی روی این مرحله مؤثر واقع شده و با کم کردن ویا ممانعت از سنتز پروتئین آنرا تقلیل دهد [۱۱و۳].

طرز ترشح انسولین در سلول بتای پانکراس با استفاده از میکروسکپ الکترونی بطرق *in vivo* و *in vitro* مورد مطالعه قرار گرفته و مشاهده شده است که در موقع انجام عمل ترشح مقدار و فعالیت رتیکولوم آندوپلاسمیک افزایش مییابد.

این افزایش نشانه ای از بالا رفتن تولید پروتئین است. همچنین تعداد میتوکندریها زیاد شده و قطر آنها ضخیم تر می شود. تغییرات میتوکندری در این موارد همراه با افزایش احتیاج بمصرف انرژی است که خوددال بر سنتز پروتئین می باشد. نظیر این مشاهدات در سایر نسوج بهنگام افزایش احتیاج در متابولیسم دیده شده است همچنین فعالیت دستگاه گلژی بالا می رود. بر مبنای همین مشاهدات است که امروزه تصور میکنند سنتز پرو-انسولین از رتیکولوم آندوپلاسمیک شروع شده و در دستگاه گلژی و سپس گرانولهای بتا ادامه می یابد [۳] و در آنجا است که انسولین تحت دو مکانیسم ترشح می شود [۱۱]:

۱) گرانولهای بتای تکامل یافته که بوسیله یک محفظه نازک احاطه شده اند به سطح سلول نزدیک می شوند در آنجا این محفظه بادیواره سلول مماس میشود. بعد از این تماس محفظه پاره می شود و متعاقب آن گرانولهای متلاشی شده وارد فضای خارج سلولی می شوند. باین نوع ترشح انسولین *emicytosis* می گویند.

۲) گرانولهای بتای موجود در محفظه بتدریج متلاشی می شوند یعنی انسولین در سیتوپلاسم تجمع پیدا کرده و سپس از راه غشاء و زیگولی و پرده سیتوپلاسمیک بخارج منتشر می شود. باین طریق ترشح *Intracytoplasmic dissolution* می گویند و این احتمالاً همان کاری است که تحت اثر داروهای سولفونیل اوره صورت می گیرد. همانطور که گفتیم گرانولهای بتا توسط محفظه نازکی پوشیده شده اند. در حالت طبیعی انسولین موجود در این محفظه ها کم است. پس از استعمال داروهای سولفونیل اوره محفظه های ذکر شده از انسولین پرمی شوند. [۹] مطالعات هیستولوژیکی Loubatieres و همکاران [۶] روی سلولهای بتای پانکراس موش صحرایی پس از سولفونیل اوره، این طرز اثر را تأیید می کند.

جدول ۲a: عواملی که مستقیماً موجب ترشح انسولین می شوند:

گلوکوز- مانوز- فروکتوز  
سولفونیل اوره های پائین آورنده قند خون  
یون پتاسیم

جدول ۲b: عواملی که فقط در حضور گلوکز میتوانند ترشح انسولین را تحریک نمایند:

آرژینین و سایر اسیدهای آمینه  
Cyclic AMP

فعال کننده های آدنیل سیکلاز (گلوکاکون)

TSH و ACTH محرک گیرنده های بتا

متوقف کننده های فسفودی استراز (تئوفیلین- کافئین)

آنچه مسلم است کلیه آزمایشهایی که در آنها اثر محرک ترشح انسولین گلوکوز بثبت رسیده است بطریق *in vitro* انجام گردیده است و این امر مخصوصاً در مورد آزمایشاتی که به AMP حلقوی مربوط میشود بیشتر صادق است.

در آزمایشاتی که روی سلولهای بتای پانکراس مجزا انجام گردیده است توانسته اند ثابت نمایند درجه نیروی ترشح انسولین این سلولها با مصرف اکسیژن در آنها نسبت مستقیم دارد. بعبارت دیگر در موقع تولید انسولین تنفس سلولی افزایش مییابد [۵]. موادی نظیر لوسین و ترکیبات سولفونیل اوره مانند تولبوتامید و گلی بنکلامید میتوانند تنفس سلولی را افزایش دهند. مکانیسم این افزایش تنفس را اثر مستقیم یا غیرمستقیم روی عمل *Glycogenolytic* میدانند.

معمولاً در آزمایشاتی که بطریق *in vitro* روی پانکراس جدا شده انجام می شود هیچگونه عامل تنظیم کننده بدن دخالت ندارد. در این آزمایشات دیده شد که پر فزونی گلوکوز ابتدا موجب ترشح قابل توجه انسولین میشود که بعداً کمتر می رسد ولی این اثر فقط چند دقیقه دوام دارد و پس از آن مرحله تأخیری ترشح شروع می شود که مقدار آن قابل توجه ولی تا زمانی که گلوکوز تزریق می شود ادامه خواهد داشت. حال اگر در محیط، Puromycine که می تواند سنتز پروتئین جلوگیری نماید، موجود باشد مرحله تأخیری ترشح انسولین فعالیت کمتری دارد.

از این موضوع میتوان نتیجه گرفت که ترشح انسولین بایستی چند مرحله ای باشد.

در مرحله اول مقدار ترشح بعداً کمتر می رسد ولی جمعاً سه تا چهار درصد کل ظرفیت ترشح انسولین می باشد. این مقدار انسولین کم که در اصطلاح بآن *labile pool* می گویند

می‌تواند باعث ترشح انسولین بشود. عده‌ای اثر داروهای سولفونیل اوره را که باعث ترشح انسولین میشوند نیز به همین طریق توجیه می‌نمایند. مثلاً اثر توبوتامید بوسیله کافئین تقویت می‌شود. همانطور که می‌دانیم کافئین می‌تواند فسفودی استراز، آنزیم متوقف‌کننده AMP حلقوی را بی‌اثر نماید.

یکی از موادی که اخیراً راجع به اثر محرک انسولین آن زیاد بحث می‌شود، اسید نیکوتینیک است.

Hahn [۴] نشان داد که این ماده می‌تواند حتی بدون حضور گلوکز ترشح انسولین را در سلول مجزای موش سفید باعث شود. هم‌اکنون عقیده بر آن است که از این اثر اسید نیکوتینیک در درمان بیماری دیابت استفاده شود ولی مسلماً اظهار نظر درباره این اثر، احتیاج به زمان و مطالعه بیشتری خواهد داشت.

#### خلاصه:

برخلاف آنچه تصور میشود تنها گلوکز عامل ترشح انسولین نیست بلکه مواد دیگری همراه و یا بدون گلوکز میتوانند موجب ترشح انسولین شوند.

ترشح انسولین چند مرحله‌ای است: در مرحله اول مقدار ترشح کم و در مرحله دوم زیاد است. داروهای سولفونیل اوره با دیگرانولاسیون سلولهای بتا باعث ترشح انسولین می‌شوند. از عوامل مهمی که می‌تواند جلوی ترشح انسولین را بگیرد آدرنالین است که با واسطه AMP حلقوی این عمل را انجام می‌دهد.

روش دیگر و یا در حقیقت روش سومی برای ترشح انسولین وجود دارد که به آن Microvesicular می‌گویند. اگر در سیر سنتز انسولین در مرحله بین رتیکولوم آندوپلاسمیک و دستگاه گلژی بیشتر دقت شود، سهولت می‌توان وزیکولهای بسیار کوچکی را مشاهده کرد. تصور میشود این وزیکولها محل نگهداری پروانسولین در سیتوپلاسم باشند که در مرحله اول ترشح انسولین سریعاً بکار می‌افتند.

با توجه به دو مکانیسم ترشح قبلی می‌توان وجود این حجرات را همان labile pool دانست که در آنها پروانسولین و انسولین انبار شده است. در حالیکه گرانولهای بتا می‌توانند نظیر مخزن stable pool باشند.

از عواملیکه بیش از همه چیز بطور in vivo و in vitro می‌توانند شدیداً جلوی ترشح انسولین را بگیرند آدرنالین است که از راه تحریک گیرنده آدرنرژیک با واسطه AMP حلقوی این عمل را انجام می‌دهد. در سلول بتا آدرنالین آدنیل سیکلاز راوقفه می‌دهد و بدنبال آن تولید AMP حلقوی تقلیل می‌یابد. بسیاری از عوامل تشدیدکننده ترشح انسولین مانند محرکهای گیرنده بتا و هورمونهای داخلی و گلوکاکون یا متیل گزانتین و غیره در حقیقت از راه تحریک سیستم آدنیل سیکلاز عمل می‌کنند.

Malaise [۷] برای اولین بار دخالت سیستم آدنیل سیکلاز را در ترشح انسولین بیان داشت و بعدها Sussmann [۱۲] و همکارانش توانستند ثابت نمایند که AMP حلقوی خارجی

#### References

- 1- Coore H. G. et al. *Nature* (Lond), 197: 1264, 1963.
- 2- Gagliardino J. J., Martin J. L., *Metabolism*, 15: 1968, 1966.
- 3- Grodsky G.M. et al. *Acta diab. lat. suppl.* 6: 554, 1969.
- 4- Hahn H.J. *Acta diab. lat.* 9:87, 1972.
- 5- Hellerström C., Gunnarsson R. *Acta diab. lat. suppl.* 7: 127, 1970.
- 6- Loubatieres et al. *Diabetologia*, 5: 1-10, 1969.
- 7- Malaisse W. J. et al. *J. clinic. Invest.*, 46: 1724, 1967.
- 8- Malaisse W., Lea M., Malaisse-Lagae F., *Metabolism*, 17: 126, 1968.
- 9- Orci L. et al. *Acta diab. lat. suppl.* 6: 271, 1969.
- 10- Pozza L. et al. *Amer. J. Physiol.*, 192: 497, 1958.
- 11- Pozza G. *Acta diab. lat.*, 8: 1190, 1971.
- 12- Sussman et al. *Diabetes*, 16: 449, 1968.

#### Summary

Despite views already available, glucose is not the sole stimulator of insulin secretion. It seems that insulin secretion has a multiphasic pattern. In the first phase small amounts of insulin is secreted, whereas in the second phase enhanced insulin secretion can be observed. Sulfonylureas cause beta-cell degranulation i.e., secretion. Epinephrine is a strong inhibitor of insulin secretion, which seems to act through a stimulation of cyclic-AMP system.