مجله دانشکده پزشکی تهران
شماره دهم ـ تیرماه ۱۳۵۲ ـ صفحه ۳۷۹

تازه‌هائی راجع به چگونگی تنظیم ترشح انسولین

دکتر احمد رضوانی *

مقدمه

پیدایش روشهای جدید ودقیق برای اندازه‌گیری انسولین وتکنیك مطالعه تغییرات ترشح آن روی سلول جداشده پانکراس سبب شده است درزمینه مکانیسم‌های ترشح انسولین تحقیقات زیادی صورت گیرد. دراین مقاله سعی شده است یافته‌های جدید دراین جهت مورد بررسی قرار گیرد:

حتی قبل از پیدایش روشهای جدید برای اندازه‌گیری انسولین Pazzo باپرفوزیون پانکراس سگ بوسیلهٔ گالاکتوز، ریبوز ومانوز واندازه‌گیری قندخون توانست ثابت کند که تنها گلوکوز محرك ترشح انسولین نیست.

ازآن تاریخ تاکنون عوامل زیادی پیداشده‌اند که میتوانند ترشح انسولین رابطور in vivo و in vitro تحریك نمایند [۱۰ و ۱۱].

عوامل محرك ترشح انسولین درجدول شماره ۱ نشان داده شده است.

درجدول شماره a ۲ عواملی ذکر شده است که بتنهائی و بدون حضور گلوکوز میتوانند ترشح انسولین را تحریك نمایند. عواملی که برای تحریك ترشح انسولین حضور گلوکز رالازم دارند درجدول شماره b ۲ ذکر گردیده‌اند.

چگونگی ترشح انسولین هنوز بدرستی معلوم نیست. چنین بنظرمیرسد پاره‌ای ازمواد بینابینی مربوط به متابولیسم گلوکز بیش ازخود گلوکز میتوانند باعث ترشح انسولین شوند بطوریکه اگر بوسیله مانو هپتولاز آنزیم هگزوکیناز راوقفه دهند، ترشح انسولین نیز متوقف خواهد شد [۱ و ۸] همچنین گلوکوزآمین میتواند ترشح انسولین را وقفه دهد. [۱۱] عده‌ای ازمؤلفین عقیده دارند ترشح انسولین با سیکل کرپس رابطه‌دارد [۲] زیراپاره‌ای ازمتابولیتهای بدست‌آمده درسیکل کربس مانند سیتراتها توانسته‌اند بعد از وقفه بوسیله desoxy - glucose سبب ترشح انسولین بشوند.

in vivo	in vitro		in vivo	in vitro	
+		سکرتین	+	+	گلوکز
+		پانکروزیمین	+	+	فروکتوز
+		گاسترین	+	+	مانوز
+		تحریك عصب واگ	+	±	ریبوز
	+	Ca	+	+	اسیدهای آمینه
	+	Mg	+	±	مواد ستونی
+	+	K	+		اسیدهای چرب
	+	ATP	+	±	STH
	+	AMP سیکلیك	+		لاکتوژن جفت
+		ایزوپروپیل نورآدرنالین	+	+	ACTH
+		فنتولامین	+	±	گلوکوکورتیکوئیدها
+	+	سولفونیل اوره‌ها	+	±	تیروکسین
+	+	آنتی کورهای ضدانسولین	+		استروژنها
			+	+	گلوکاکون

جدول ۱ ـ عوامل محرك ترشح انسولین

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه تهران

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

جدول ۲a : عواملی‌که مستقیماً موجب‌ترشح انسولین می‌شوند :

گلوکوز- مانوز - فروکتوز

سولفونیل اوره‌های پائین‌آورنده قند خون

یون پتاسیم

جدول۲b عواملی‌که‌فقط‌درحضور گلوکزمیتوانندترشح انسولین را تحریك نمایند:

آرژی‌نین وسایر اسیدهای‌آمینه

Cyclic AMP

فعال‌کننده‌های‌آدنیل سیکلاز(گلوکاگون)

TSH و ACTH محرك گیرنده‌های بتا

متوقف کننده‌های‌فسفودی‌استراز (تئوفیلین- کافئین)

آنچه مسلم است‌کلیهٔ‌آزمایشهائی‌که درآنها اثر محرك ترشح انسولین گلوکوز بثبوت رسیده است بطریق in vitro انجام‌گردیده است واین امر مخصوصاً درمورد آزمایشاتی‌که‌به AMP حلقوی مربوط میشود بیشترصادق است.

درآزمایشاتی‌که روی‌سلولهای‌بتای پانکراس مجزاانجام گردیده است توانسته‌اند ثابت نمایند درجه نیروی ترشح انسولین این سلولها با مصرف اکسیژن درآنها نسبت مستقیم دارد. بعبارت دیگردرموقع تولیدانسولین تنفس سلولی‌افزایش مییابد[۵]. موادی‌نظیر لوسین وترکیبات سولفونیل اوره‌مانند تولبوتامیدوگلی‌بنکلامیدمیتوانندتنفس‌سلولی‌را افزایش دهند. مکانیسم این افزایش تنفس را اثر مستقیم یا غیرمستقیم روی عمل Glycogenolytic میدانند.

معمولا درآزمایشاتی‌که بطریق in vitro روی پانکراس جدا شده انجام‌می‌شود هیچگونه عامل تنظیم‌کننده بدن‌دخالت ندارد. در این‌آزمایشات دیده شدکه پرفوزیون‌گلوکوز ابتدا موجب ترشح قابل توجه انسولین میشودکه بحداکثر هم می‌رسد ولی این اثر فقط چند دقیقه دوام دارد و پس ازآن مرحلهٔ‌تأخیری‌ترشح‌شروع‌می‌شود که مقدارآن‌قابل‌توجه‌ولی‌تا زمانی‌که‌گلوکوز تزریق‌می‌شودادامه‌خواهد داشت. حال‌اگردر محیط، Puromycine که می‌تواندازسنتز پروتئین جلوگیری نماید ، موجود باشد مرحلهٔ تأخیری ترشح انسولین فعالیت کمتری دارد .

ازاینموضوع میتوان‌نتیجه‌گرفت‌که‌ترشح‌انسولین‌بایستی چند مرحله‌ای باشد.

درمرحلهٔ اول مقدار ترشح بحداکثر می‌رسد ولی جمعاً سه تاچهار درصدکل ظرفیت ترشح انسولین می‌باشد. این مقدار انسولین‌کم‌که در اصطلاح بآن labile pool می‌گویند درحقیقت انسولینی‌است‌که بصورت ذخیره وسنتز شده‌درسلول وجود دارد.

علت این فرض اینستکه مصرف Puromycine (که‌مانع تولید پروتئین می‌شود) روی ترشح انسولین در این مرحله تأثیری ندارد. مرحلهٔ دوم یامرحلهٔ تأخیری در اصطلاح stable pool نامیده‌می‌شود وتااندازه‌ای باسنتز انسولین‌ارتباط دارد، زیرا Puromycine می‌تواند بطور نسبی روی‌این‌مرحله مؤثر واقع شده وباکم‌کردن ویا ممانعت ازسنتز پروتئین‌آنرا تقلیل دهد [۳و۱۱].

طرز ترشح انسولین درسلول 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 آندوپلاسمیك افزایش مییابد.

این افزایش نشانه‌ای از بالا رفتن تولید پروتئین است . همچنین تعداد میتوکندریهازیادشده وقطرآنها ضخیم‌ترمی‌شود. تغییرات میتوکندری دراین موارد همراه با افزایش احتیاج بمصرف‌انرژی است‌که خوددال برسنتز پروتئین می‌باشد. نظیر این‌مشاهدات درسایرنسوج بهنگام افزایش احتیاج درمتابولیسم دیده شده است همچنین فعالیت دستگاه‌گلژی بالا می‌رود . بر مبنای همین مشاهدات‌است که امروزه تصورمیکنند سنتز پروانسولین ازرتیکولوم آندوپلاسمیك شروع شده و در دستگاه گلژی و سپس‌گرانولهای بتا ادامه می‌یابد [۳] ودرآنجا است که انسولین تحت دومکانیسم ترشح می‌شود [۱۱]:

۱) گرانولهای بتای تکامل یافته‌که بوسیله یك محفظه نازك احاطه شده‌اند به سطح سلول نزدیك می‌شوند در آنجا این‌محفظه‌بادیوارهٔ سلول‌مماس میشود. بعد ازاین تماس‌محفظه پاره می‌شود و متعاقب‌آن‌گرانولهای متلاشی شده واردفضای خارج‌سلولی می‌شوند. باین‌نوع‌ترشح انسولین emiocytosis می‌گویند.

۲) گرانولهای بتای موجود درمحفظه بتدریج متلاشی می‌شوند یعنی انسولین در سیتوپلاسم تجمع پیداکرده و سپس ازراه‌غشاء وزیکولی‌وپرده سیتوپلاسمیك‌بخارج منتشرمی‌شود. باین طریق ترشح Intracytoplasmic dissolution می‌گویند واین احتمالاً همان‌کاری است‌که تحت اثر داروهای سولفونیل اوره صورت می‌گیرد. همانطورکه‌گفتیم‌گرانولهای بتابتوسط محفظهٔ نازکی پوشیده شده‌اند. درحالت‌طبیعی‌انسولین موجود در این محفظه‌هاکم‌است. پس ازاستعمال داروهای سولفونیل اوره محفظه‌های‌ذکرشده ازانسولین پرمی‌شوند. [۹]مطالعات هیستولوژیك Loubatieres و همکاران [۶] روی سلولهای بتای پانکراس موش صحرائی پس ازسولفونیل اوره، این طرز اثر را تائید می‌کند.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]

روش دیگر ویا در حقیقت روش سومی برای ترشح انسولین وجود داردکه به‌آن Microvesicular می‌گویند. اگر درسیر سنتز انسولین در مرحلهٔ بین رتیکولوم آندوپلاسمیك و دستگاه گلژی بیشتردقت‌شود، بسهولت می‌توان وزیکولهای بسیارکوچکی‌را مشاهده‌کرد. تصورمیشود این وزیکولهامحل نگهداری‌پروانسولین در سیتوپلاسم باشند که در مرحلهٔ اول ترشح انسولین سریعاً بکار می‌افتند.

باتوجه به دومکانیسم ترشح قبلی می‌توان وجود این حجرات را همان labile pool دانست‌که درآنها پروانسولین وانسولین انبار شده است. درحالیکه‌گرانولهای بتا می‌توانند نظیرمخزن stable pool باشند.

ازعواملیکه‌بیش‌از همه چیزبطور in vivo و in vitro می‌توانندشدیداً جلوی ترشح انسولین را بگیرندآدرنالین‌است که از راه تحریك‌گیرنده آدرنرژیك باواسطه AMP حلقوی‌این عمل را انجام می‌دهد . در سلول بتا آدرنالین آدنیل سیکلاز راوقفه می‌دهد و بدنبال آن تولید AMP حلقوی‌تقلیل‌می‌یابد.

بسیاری از عوامل تشدیدکننده ترشح انسولین مانند محرکهای‌گیرنده بتا وهورمونهای داخلی‌وگلوکاکون‌یا متیل گزانتین وغیره در حقیقت‌ازراه تحریك سیستم‌آدنیل سیکلاز عمل می‌کنند.

Malaise [۷]برای‌اولین‌بار دخالت سیستم‌آدنیل‌سیکلاز را در ترشح انسولین بیان داشت وبعدها Sussmann [۱۲] و همکارانش توانستند ثابت نمایندکه AMP حلقوی خارجی می‌تواند باعث ترشح انسولین بشود.

عده‌ای اثر داروهای سولفونیل اوره راکه باعث ترشح انسولین میشوند نیزبهمین طریق توجیه می‌نمایند . مثلا اثر تولبوتامید بوسیلهٔ کافئین تقویت می‌شود. همانطورکه‌می‌دانیم کافئین می‌تواندفسفودی استراز ، آنزیم متوقف‌کننده AMP حلقوی را بی‌اثرنماید.

یکی از موادیکه اخیراً راجع به اثر محرك انسولین‌آن زیاد بحث می‌شود، اسید نیکوتینیك‌است.

Hahn [۴] نشان داد که این ماده می‌تواند حتی بدون حضورگلوکز ترشح انسولین را درسلول مجزای موش سفید باعث شود. هم اکنون عقیده برآن است‌که از این اثر اسید نیکوتینیك دردرمان‌بیماری دیابت استفاده شود ولی مسلماً اظهار نظر دربارهٔ این اثر، احتیاج به‌زمان و مطالعهٔ بیشتری خواهد داشت.

خلاصه:

برخلاف آنچه تصور میشود تنهاگلوکوز عامل ترشح انسولین نیست بلکه مواد دیگری همراه ویا بدون‌گلوکز میتوانند موجب ترشح انسولین‌شوند.

ترشح انسولین‌چند مرحله‌ای‌است: درمرحله اول‌مقدار ترشح‌کم ودرمرحلهٔ دوم زیاد است. داروهای سولفونیل‌اوره با دگرانولاسیون سلولهای بتاباعث‌ترشح‌انسولین می‌شوند. از عوامل‌مهمی‌که‌می‌تواندجلوی ترشح انسولین‌رابگیرد آدرنالین است که با واسطهٔ AMP حلقوی این عمل را انجام می‌دهد.

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. supp.* 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 obsereved. 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.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-19]