

## اثر استرس روانی مزمن بر عملکرد گلی بن کلامید در ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس جدا شده موش‌های صحرایی در حضور گلوکز

\*

چکیده

مقدمه:

(Wistar )

روش‌ها:

( ۵ )

( )

/ / /

/

یافته‌ها:

/

/

/

/

نتیجه‌گیری:

واژگان کلیدی:

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز  
مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*نشانی:

zahedi@erc.ac.ir :

:

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۱/۱۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۵/۱۸

مقدمه

/ / )

[ ]

( / /

ATP

ATP

[ ]

( )

[ ]

/

[ ]

[ ]

:

(

(

[ ]

(

in vitro

[ ]

[ ]

[ ]

ATP

[ ]

[ ]

[ ]

[ ]

ATP

]

[

/

[ ]

- 1- Restraint
- 2- Rotation
- 3- Foot shock
- 4- Sequential
- 5- Chronic

6- Inward-rectifying K<sup>+</sup> channel

[ ]

[ ]

:

[ ]

[ ]

روش‌ها  
حیوانات

Wistar

( )

±

[ ]

جداسازی جزایر

( )

( )

[ ] Kostianovsky Lacy

V

روش القای استرس

]

( )

( )

[

( )

/

/

PH=

/ ( H O)

/

/ ( H O)

)

)

/

/

.(

2- Hank's Balanced Salt Solution (HBSS)

1- HbA<sub>1</sub>C

(BSA) / [ ] (Merck)  
 / / [ ] (Fluka) (Roche) P  
 / [ ] /  
 / (Sigma) .[ ]  
 / [ ]  
 ( )  
 [ ]

[ ]  
 % % )  
 ( (Kyowa)  
 .(First- picking)

بررسی ترشح انسولین

) RIA  
 (P2796 Diasorin .[ ]  
 Cross- %  
 reactivity ( )  
 % / % /

تجزیه و تحلیل آماری

Mean ± SEM  
 )  
 ( PH= /  
 / (H O)  
 (Merck )  
 (Sigma ) (HEPES)

1 Krebs-Ringer Solution (KRS)

(  
 $\pm$  / : / )  
 $P < /$  ) ( /  $\pm$  / : / )  $P < /$  . Tukey  
 .( )

۲- مقایسه ترشح انسولین از جزایر در حضور غلظت ۵/۶ میلی مولار گلوکز به تنهایی و یا به همراه گلی بن کلامید (۱۰ میکرو مولار) در گروه‌های شاهد و آزمایش

**یافته‌ها**

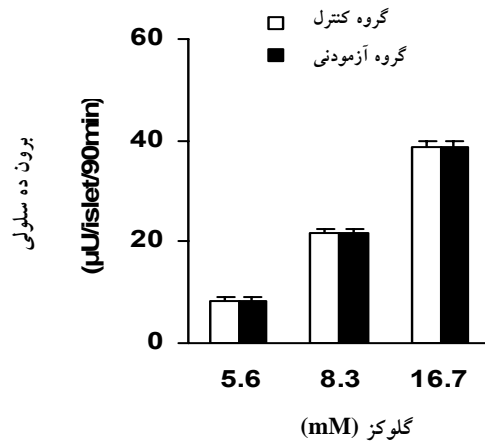
۱- ترشح انسولین از جزایر در حضور غلظت‌های مختلف گلوکز

( $P < /$  ) .( )  
 .( )  
 .( )  
 /  
 / )  
 .( )  
 / : /  $\pm$  / : /  $\pm$  / : /

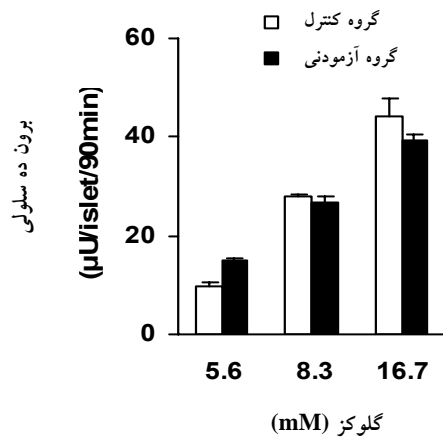
جدول ۱- میزان ترشح انسولین (میکرو یونیت/جزیره/۹۰ دقیقه) از جزایر گروه‌های شاهد و آزمایش، در حضور گلوکز به تنهایی و یا به همراه گلی بن کلامید، در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام

آزمایش		شاهد				گروه
روز سی‌ام	روز پانزدهم	روز اول	روز سی‌ام	روز پانزدهم	روز اول	
$\pm$ / $b^*$	$\pm$ / $b^*$	$\pm$ /	$\pm$ /	$\pm$ /	$\pm$ /	گلوکز (۵/۶ mM)
( / ) $b^*$	( / ) $b^*$	( / )	( / )	( / )	( / )	
$\pm$ /	$\pm$ /	$\pm$ /	$\pm$ / $a^*$	$\pm$ / $a^*$	$\pm$ / $a^*$	گلوکز (۵/۶ mM) + گلی بن کلامید (۱۰ μM)
( / )	( / )	( / )	( / ) $a^*$	( / ) $a^*$	( / ) $a^*$	

a  
 b  
 (  $P < /$  ) \*



نمودار ۱- میزان ترشح انسولین از جزایر در گروه‌های شاهد و آزمایش در روز اول. هر ستون بیانگر Mean±SEM برای پنج سر حیوان می‌باشد (۴ گروه از جزایر به ازای هر غلظت از گلوکز برای هر حیوان).



نمودار ۲- میزان ترشح انسولین از جزایر در گروه‌های شاهد و آزمایش در روز پانزدهم. هر ستون بیانگر Mean±SEM برای پنج سر حیوان می‌باشد (۴ گروه از جزایر به ازای هر غلظت از گلوکز برای هر حیوان).

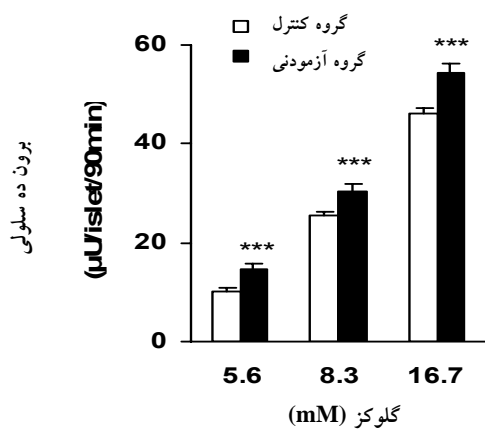
/

/

(P < / )

( )

( )



نمودار ۳- میزان ترشح انسولین از جزایر در گروه‌های شاهد و آزمایش در روز سی‌ام. هر نقطه بیانگر Mean±SEM برای پنج سر حیوان می‌باشد (۴ گروه از جزایر به ازای هر غلظت از گلوکز برای هر حیوان).  
 \* اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود (P < ۰/۰۰۱).

بحث

[ ]

ATP

ATP

( / )

[ ]

( / / / )

[ ] [ ]

[ ]

SUR

(ABC) ATP-Binding Cassette

[ ] ATP ATP  
SUR ADP ATP

[ ]

ATP

SUR

[ ]

/

[ ]

SUR

/

ATP SUR

/

/

/

[ ]

( / / )

( )

## سپاسگزاری

## مآخذ

1. Wales JK. Does psychological stress cause diabetes? *Diabetic Medicine* 1995; 12: 109-112.
2. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Euro J of Pharmacol* 2003; 463: 235-272.
3. Van de Kar LD, Blair ML. Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 1-48.
4. Carter WR, Herrman J, Stokes K, Cox DJ. Promotion of diabetes onset by stress in the BB rat. *Diabetologia* 1987; 30: 674-675.
5. Wilkinson G. Stress: another chimera. *B M J* 1991; 302: 191-192.
6. Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management. novel concept. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 295-299.
7. Strommer L, Permert J, Arnelo U, Koehler C, Isaksson B, Larsson J, et.al. Skeletal muscle insulin resistance after trauma: insulin signaling and glucose transport. *Am J Physiol* 1998; 275: E351-358.
8. Macho L, Koska J, Ksinantova L, Pacak K, Hoff T, Noskov B, et.al. The response of endocrine system to stress loads during space flight in human subject. *Adv Space Res* 2003; 31: 1605-1610.
9. Jaber LA, Lewis NJ, Slaughter RL, Neale AV. The effect of stress on glycemic control in patients with type 2 diabetes during glyburide and glipizide therapy. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 239-245.
10. Moberg E, Kollind M, Lins PE. Acute mental stress impairs insulin sensitivity in IDDM patients. *Diabetologia* 1994; 37: 247-51.
11. Farias-Silva E, Sampaio-Barros MM, Amaral MEC, Carneiro EM, Boschero AC, Grassi-Kassisse DM, et al. Subsensitivity to insulin in adipocytes from rats submitted to foot-shock stress. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 783-789.
12. Tokuyama Y, Fan Z, Furuta H, Makielski JC, Polonsky KS, Bell GI, et al. Rat inwardly rectifying potassium channel Kir6.2: cloning, electrophysiological characterization, and decreased expression in pancreatic islets of male zucker diabetic fatty rats. *Bio and Bioph Res Communic* 1996; 220: 532-538.
13. Lehtihet M, Welsh N, Berggren PO, Cook GA, Sjolholm A. Glibenclamide inhibits islet carnitine palmitoyltransferase 1 activity, leading to PKC-dependent insulin exocytosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E438-E446.
14. Nelson TY, Gaines KL, Rajan AS, Berg M, Boyd AE III. Increased cytosolic calcium: A signal for sulfonylurea-stimulated insulin release from beta cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 2608-2612.
15. Sweet IR, Cook DL, De Julio E, Wallen AR, Khalil G, Callis J, et.al. Regulation of ATP/ADP in pancreatic islets. *Diabetes* 2004; 53: 401-409.
16. Efanov AM, Zaitsev SV, Efanova IB, Zhu S, Ostenson CG, Berggren E, et.al. Signaling and sites of interaction for RX-871024 and sulfonylurea in the stimulation of insulin release. *Am J Physiol* 1998; 274: E751-E757.
17. Nagashima K, Takahashi A, Ikeda H, Hamasaki A, Kuwamura N, Yamada Y, et.al. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: S75-S78.
18. Flatt PR, Shibier O, Szecowka J, Berggren PO. New perspectives on the actions of sulphonylurea and hyperglycemic sulphonamides on the pancreatic  $\beta$ -cell. *Diabete & Metab* 1994; 20: 157-162.
19. Eliasson L, Renstrom E, Ammala C, Berggren PO, Bertorello AM, Bokvist K, et al. PKC-dependent stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic  $\beta$ -cells. *Science* 1996; 271: 813-815.
20. Abd Elaziz MA, Al-Dhawali AA, Tekel A. The effect of stress on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glibenclamide in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1998; 23: 371-376.
21. Roglic G, Metelko Z. Effect of war on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 806-808.
22. Caro JF. Effects of glyburide on carbohydrate metabolism and insulin action in the liver. *Amr J of Med* 1990; 89 (Suppl 2A): 17S-25S.
23. Smith RJ. Effects of the sulfonylureas on muscle glucose homeostasis. *Amr J of Med* 1990; 89 (Suppl 2A): 38S-43S.

24. Jakson EJ, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycemic agents, part 1. *Drugs* 1981; 22: 211-245.
25. Toleikis PM, Godin DV. Alteration of antioxidant status in diabetic rats by chronic exposure to psychological stressors. *Pharmacol Biochem and Behavior* 1995; 52: 355-366.
26. Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 1967; 16: 35-39.
27. Shibata A, Ludvigsen CW, Naber SP, McDaniel ML, Lacy PE. Standardization of a digestion-filtration method for isolation of pancreatic islets. *Diabetes* 1976; 25: 667-672.
28. Roche manual, Collagenase P, version 4, 2003; 1-2.
29. Fujioka T, Terasaki PI, Heintz R, Merideth N, Lanza P, Zheng T, et al. Rapid purification of islets using magnetic microspheres coated with anti-acinar cell monoclonal antibodies. *Transplantation* 1990; 49: 404-407.
30. Gullo D, Rabuazzo AM, Vetri M, Gatta C, Vinci C, Buscema M, et al. Chronic exposure to glibenclamide impairs insulin secretion in isolated rat pancreatic islets. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 287-291.
31. Zawalich WS. Glyburide priming of beta cells, possible involvement of phosphoinositide hydrolysis. *Biochemical Pharmacology* 1991; 41: 807-813.
32. Leclercq-Meyer V, Akkan AG, Marchand J, Malaisse WJ. Effect of glimepiride and glibenclamide on insulin and glucagons secretion by the perfused rat pancreas. *Biochemical Pharmacology* 1991; 42: 1634-1637.
33. Hargrove DM, Nardone NA, Persson LM, Andrews KM, Shepherd KL, Stevenson RW, et al. Comparison of the glucose dependency of glucagon-like peptide-1 (7-37) and glyburide in vitro and in vivo. *Metabolism* 1996; 45: 404-409.
34. Nguyen Q-A, Antoine M-H, Ouedraogo R, Hermann M, Sergooris J, Pirotte B, et al. In vitro and in vivo effects of new insulin releasing agents. *Biochemical Pharmacology* 2002; 63: 515-521.
35. Chan O, Chan S, Inouye K, Vranic M, Matthews SG. Molecular regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in streptozotocin-induced diabetes: effects of insulin treatment. *Endocrinology* 2001; 142: 4872-4879.
36. Polonsky KS, O'meara NM. Secretion and metabolism of insulin, proinsulin, and c-peptide. In: LJ De Groot (editors). *Endocrinology*, third edition. Philadelphia, Saunders; 1995: 1355-1356.
37. Barbera M, Fierabracci V, Novelli M, Bombara M, Masiello P, Bergamini E, et al. Dexamethasone-induced insulin resistance and pancreatic adaptive response in aging rats are not modified by oral vanadyl sulfate treatment. *Europ J of Endocrinol* 2001; 145: 799-806.
38. Malaisse WJ. Insulin secretion and beta cell metabolism. In: *Endocrinology*, LJ De Groot (editors). Third ed. Philadelphia, Saunders; 1995: 1329-1333.
39. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP, Boyd AE, Gonzalez G, et al. Cloning of the  $\beta$ -cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268: 423-426.
40. Higgins CF. The ABC of channel regulation. *Cell* 1995; 82: 693-696.
41. Bradbury NA, Jilling T, Berta G, Sorscher EJ, Bridges RJ, Kirk KL. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992; 256: 530-532.
42. Ozanne SE, Guest PC, Hutton JC, Hales CN. Intracellular localization and molecular heterogeneity of the sulphonylurea receptor in insulin-secreting cells. *Diabetologia* 1995; 38: 277-282.