Physiology and Pharmacology, 11(4), 270 - 275
Winter 2008 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Downloaded from ppj.phypha.ir at 4:20 +0430 on Wednesday May 19th 2021

Investigation on the vasodilatory effect of insulin through KATP channels and NO pathway in the skin vessels of native and diabetic rats

Zahra Barabadi, Sohrab Hajizadeh*, Mohammad Javan, Batool Erfani, Ali Heidarianpour

Dept. Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 18 Aug 2007 **Revised:** 13 Nov 2007 **Accepted:** 22 Jan 2008

Abstract

Introduction: Endothelium and smooth muscle dysfunction are the most important complications of diabetes. In type 1 diabetic patients, absence of insulin leads to vasoconstriction and lower skin blood perfusion. Release of some mediators by endothelium which is induced by insulin causes vasodilation, but the exact mechanism of insulin vasodilatory effect is not detected properly. At present study we investigated the role of NO as a vasodilator and KATP channels and their interaction in the vasodilatory effect of insulin on the skin vessels.

Methods: Male Wistar rats (200-250 g) were made diabetic by streptozocin (50 mg/kg, s.c). After 40 days of diabetes induction, skin blood flow was measured by Laser Doppler Flowmetry (LDF) technique. Insulin, LNNA (NO blocker) and Glibenclamide (KATP blocker) infusion were subcutaneously made by infusion pump.

Results: Insulin increased skin blood flow in both control and diabetic groups and this increase was significantly higher in diabetic group. Insulin vasodilatory effect was decreased by LNNA and Glibenclamide. Simultaneous block of both NO and KATP was more effective.

Conclusion: Insulin induces vasodilation in part by NO release and partly by activation of K ATP channels. However some interaction has been reported between these two pathways. Since by block of these routes blood flow has not been completely inhibited, other factors may be involved in this effect and yet to be elucidated.

Keywords: Insulin, Diabetes, skin blood flow, NO, KATP channels.

* Coresponding Author Email: hajizads@modares.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۱ (۴)، ۲۷۰ – ۲۷۵
زمستان ۱۳۸۶

Downloaded from ppj.phypha.ir at 4:20 +0430 on Wednesday May 19th 2021

بررسی اثر اتساع عروقی انسولین از طریق مسیر NO و کانالهای K_{ATP} در عروق پوستی موش سفید بزرگ آزمایشگاهی سالم و دیابتی

زهرا برآبادی، سهراب حاجی‌زاده*، محمد جوان، بتول عرفانی، علی حیدریان‌پور
گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی،دانشگاه تربیت مدرس، تهران

دریافت: مرداد ۸۶ بازبینی: آبان ۸۶ پذیرش: دی ۸۶

چکیده

مقدمه: اختلال در عملکرد اندوتلیوم و عضله صاف عروقی یکی از مهمترین عوارض دیابت می‌باشد. در بیماران دیابتی نوع یک فقدان انسولین منجر به انقباض عروقی و کاهش خونرسانی به پوست می‌شود. انسولین با رهایش مواد واسطه از اندوتلیوم منجر به گشادی عروق می‌شود. ولی مکانیسم اثرات عروقی انسولین در عروق پوستی بطور کامل شناسایی نشده است. در این مطالعه، نقش NO به عنوان یک ماده واسطه گشادی عروق در اندوتلیوم و کانال‌های K_{ATP} و تعامل بین این دو در مسیر مکانیسم اتساع عروقی انسولین مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این تحقیق از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰–۲۰۰ گرم استفاده شد. از استرپتوزوسین به صورت زیر جلدی برای القای دیابت استفاده شد. میزان تغییرات جریان خون پوستی با استفاده از تکنیک لیزر داپلر فلومتری (LDF) اندازه گرفته شد. تزریق انسولین، LNNA (مهارگر NO) و گلی بنکلامید (مهارگر K_{ATP}) بصورت زیر جلدی با پمپ تزریق انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ۱– انسولین جریان خون پوستی را در حیوانات سالم و دیابتی افزایش داد ولی این افزایش در گروه دیابتی بطور معنی داری بالاتر بود. ۲– مهار NO توسط LNNA سبب کاهش اثر انسولین بر روی جریان خون شد. ۳– مهار K_{ATP} با گلی بنکلامید نیز اثر انسولین را بر روی جریان خون پوستی کاهش داد. ۴– مهار همزمان NO و K_{ATP} سبب کاهش بیشتری در گشادی عروق القا شده توسط انسولین شد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج فوق می‌توان چنین نتیجه گرفت که اثراتساع عروقی انسولین بخشی با واسطه مسیر NO و بخش دیگری از آن از طریق کانال‌های K_{ATP} می‌باشد. هرچند تعاملاتی بین این دو مسیر وجود دارد. استفاده همزمان از مهارگر NO و کانال K_{ATP} نتوانست باعث مهار کامل جریان خون شود، لذا احتمال دخالت فاکتورهای دیگری نیز وجود دارد که نیاز به کار بیشتری در این زمینه دارد.

واژه‌های کلیدی: انسولین، دیابت، گردش خون پوستی، NO و کانال‌های K_{ATP}

مقدمه

شواهد موجود نشان می‌دهد که انسولین باعث اتساع عروق و افزایش جریان خون می‌شود و احتمالا از این طریق به مزدوج شدن تنظیم همودینامیک و متابولیک کمک می‌کند [۱۱]. وجود رسپتورهای انسولین در غشای سلولهای اندوتلیال به اثبات رسیده است [۱۵]. انسولین به رسپتور خود روی غشاء پلاسمایی متصل می‌شود و از این راه منجر به فسفریله شدن سوبسترای رسپتور انسولین (IRS_1) (Insulin receptor substrate) می‌شود [۸]. اتصال انسولین به این رسپتورها مسیر

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: hajizads@modares.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Downloaded from ppj.phypha.ir at 4:20 +0430 on Wednesday May 19th 2021

Phosphatidyl Inositole 3 Kinase (PI$_3$K/AKT) را فعال می‌کند [۱۵] و باعث افزایش بیان ژن و فعالیت eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase) می‌گردد [۴]. این آنزیم باعث کاتالیز تبدیل L- آرژینین به L- سیترولین و رهایش NO می‌شود. انسولین با واسطه NO(Nitric oxide) میزان cGMP (Cyclic Guanosine Mono Phosphate) را در سلول‌های عضلات صاف عروق افزایش می‌دهد. cGMP نیز با کاهش گذرای کلسیم داخل سلولی باعث شل شدن عروق می شود [۵]. فرضیه‌های زیادی در مورد اعمال عروقی انسولین در ارتباط با هومئوستاز گلوکز، کنترل فشار خون و جریان خون و عوارض عروقی آن وجود دارد.

انسولین همچنین باعث افزایش متابولیسم می‌شود و یکی از مکانیسم‌های گشادی عروقی انسولین افزایش متابولیسم و واسطه های متابولیک آن مثل آدنوزین می‌باشد که آدنوزین نیز با اتصال به رسپتور A_1 و فعال کردن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP باعث افزایش قطبیت سلول عضله صاف عروق و کاهش کلسیم داخل سلولی و گشادی عروق می‌شود [۹]. از آنجاییکه کانال‌های پتاسیمی یک تنظیم کننده اصلی پتانسیل غشای عضله صاف عروقی هستند، فعالیت این کانال‌ها نقش اصلی در تنظیم تونیسیته عروقی و قطر رگهای خونی دارد [۱۰]. به خوبی به اثبات رسیده است که شل شدن عروقی وابسته به اندوتلیوم همیشه با هیپرپولاریزاسیون عضله صاف عروقی با واسطه کانال‌های پتاسیمی همراه می‌باشد و احتمالا NO و پروستاسیکلین که قادر به شل کردن عروق هستند قسمتی از این عمل خود را با فعال کردن کانال‌های پتاسیمی انجام می‌دهند [۱۴].

از طرف دیگر سندروم زخم پای دیابتی یکی از عوارضی است که ۱۵٪ از بیماران دیابتی را در مرحله‌ای از زندگی گرفتار می‌کند [۶]. در اکثر موارد این عارضه را تحت عنوان یک عارضه نوروایسکمیک طبقه بندی می‌کنند. این عارضه از اختلال در گردش خون پوست و بافت زیر جلدی و همچنین کاهش خونرسانی به اعصاب درد نوع C که پوست را عصب‌دهی می کنند ناشی می‌شود [۱۷].

با توجه به اینکه تاکنون گزارشی در مورد اثر اتساع عروقی انسولین از طریق این دو مسیر با هم وجود ندارد، هدف این تحقیق بررسی مکانیسم اثر اتساع عروقی انسولین در عروق کف پا با واسطه این دو مسیر و مقایسه این اثر در حیوانات سالم و دیابتی بود.

مواد و روش‌ها

داروها و مواد مورد استفاده شامل پنتوباربیتال سدیم، استرپتوزوتوسین، انسولین خوکی، گلی‌بنکلامید، دی متیل سولفوکساید (DMSO) و L-NNA (N- Nitro- L- Arginine) بود که همگی از شرکت Sigma خریداری شد.

غیر از گلی‌بنکلامید که در DMSO با غلظت ۲/.٪ حل می شد و استرپتوزوسین که در بافر سیترات حل می‌شد، سایر مواد و داروها در سالین حل می‌شدند و قبل از تزریق در دستگاه انکوباتور به منظور حفظ دمای مطلوب نگهداری می‌شدند.

برای انجام این تحقیق از موشهای صحرائی نر بالغ نژاد ویستار و در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. این موشها از مؤسسه رازی تهیه شده و در شرایط استاندارد از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دسترسی آزاد به آب و غذا و درجه حرارت ۲۲-۲۰^{o}c قرار داشتند. حیوانات دیابتی پس از القای دیابت در قفسهای جداگانه و حیوانات سالم در قفس‌های ۲-۳ سر نگهداری می‌شدند. تعداد هر گروه حداقل ۶ سر بود. حیوانات به صورت تصادفی در گروههای سالم ودیابتی تقسیم شده و ۴ سری آزمایش به شرح زیر انجام شد. ۱- تزریق زیر جلدی انسولین به تنهایی، ۲- تزریق زیر جلدی انسولین و LNNA، 3- تزریق زیر جلدی انسولین و گلی بنکلامید و ۴- تزریق زیر جلدی انسولین و LNNA و گلی بنکلامید. بر روی هر حیوان فقط یک آزمایش انجام و سپس نتایج مقایسه شده است.

برای بررسی اثر انسولین بر گردش خون پوستی در دو گروه، انسولین با غلظت 10^{-4} به صورت زیر جلدی تزریق شده و تغییرات SBF ثبت گردید. جهت بررسی نقش NO در مکانیسم اتساع عروقی انسولین از L-NNA به عنوان مهارگر غیر اختصاصی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز با دوز (10mμ) [۱۹] و برای بررسی اثر کانال‌های K_{ATP} از گلی‌بنکلامید به عنوان مهارگر این کانال‌ها با دوز (8mμ) [۱۹] استفاده شد. تمام داروهای مورد نظر به صورت زیر جلدی در کف پای حیوانات مورد آزمایش تزریق شد.

برای القای دیابت حیواناتی را که ۲۴ ساعت غذا دریافت نکرده بودند، توزین نموده و استرپتوزوسین (STZ) با دوز mg/Kg55 به صورت زیر پوستی به آنها تزریق می‌شد. ۳ روز

Downloaded from ppj.phypha.ir at 4:20 +0430 on Wednesday May 19th 2021

پس از تزریق STZ، با روش قطع دم از ته دم حیوان خون گرفته و با استفاده از نوار BG و دستگاه آکواچک اکتیو، قند خون را اندازه می‌گرفتیم. حیواناتی که قند خون آنها بیشتر از 300 mg/dl بود و در طول یک ماه علایم کاهش وزن (۸۰-۵۰گرم)، پرنوشی و پر ادراری را نشان می‌دادند، بعنوان دیابتی در نظر گرفته می‌شدند. در ضمن برای تعیین کاهش وزن هر هفته حیوانات توزین می‌شدند [۱].

برای انجام آزمایشات، حیوانات مورد مطالعه با پنتوباربیتال سدیم به صورت داخل صفاقی با دوز 55mg/Kg بیهوش می‌شدند و در صورت نیاز به ادامه بیهوشی از همان دارو با ۱/۳ دوز اولیه استفاده میشد.

برای ثبت جریان خون پوستی (SBF)[۱] از دستگاه جریان سنج لیزری ساخت شرکت Moor Instrument استفاده شد. برای این منظور کاوند را روی پوست کف پای حیوان گذاشته و در محل ثابت می‌شد. پس از گذشت ۲۰ دقیقه از شروع ثبت و برقراری حالت پایدار در جریان خون پوستی، پاسخ عروق پوستی را به داروهای مورد نظر بررسی می کردیم.

لازم به ذکر است که سوزن را در محل مورد نظر برای تزریق به صورت زیر جلدی قرار داده و برای جلوگیری از جابجایی آن و ایجاد اختلال در ثبت جریان خون ناحیه، سوزن را در محل ثابت می‌کردیم. بعد از به دست آمدن یک ثبت پایدار، دارو توسط پمپ تزریق به ناحیه مورد آزمایش تزریق شده و همزمان تغییرات جریان خون نیز ثبت می‌گردید. تا حدود ۴۵ دقیقه بعد از تزریق داروها، همچنان ثبت جریان خون ناحیه بدون تغییر محل کاوند ادامه می‌یافت.

در کل مراحل آزمایش، جریان خون پوستی توسط LDF ثبت و همزمان اطلاعات به کامپیوتر منتقل می‌شد. در پایان آزمایشها حیوان با تزریق KCL اشباع کشته شده و جریان خون ثبت شده به عنوان صفر زیستی[۲] (BZ) در جریان سنج لیزری ثبت می‌شد. مقادیر صفر زیستی از مقادیر جریان خون ثبت شده قبلی کسر شده و سپس درصد تغییرات جریان خون محاسبه می‌شد. در طول آزمایش دمای بدن حیوان به صورت رکتال و فشار خون به روش دمی اندازه‌گیری می‌شد.

پس از جمع آوری داده‌های مورد نظر با استفاده از برنامه نرم افزاری Winsoft،س از برنامه نرم افزاری Excel برای تجزیه و تحلیل اطلاعات و رسم نمودارها و جداول استفاده شد. در همه نمودارها اطلاعات بصورت میانگین± خطای انحراف از میانگین ارایه شده است. برای مقایسه میانگین گروهها از آزمون ANOVA و برای مقایسه بین گروهها از آزمون Unpaired t-Test استفاده شد. سطح معنی‌دار در مقایسه‌ها $P<0.05$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

برای پیدا کردن دوز مناسب، انسولین با غلظتهای $۱۰^{-۲}$، $۱۰^{-۴}$، $۱۰^{-۶}$و $۱۰^{-۸}$ مول تزریق و دوز مناسب آن $۱۰^{-۴}$ مول مشخص شد (شکل ۱). تزریق زیر جلدی دوز موثر انسولین در حیوانات سالم سبب ۵۷/۰۲ درصد افزایش در جریان خون پوستی کف پا شد (شکل ۲)، که نسبت به حالت کنترل معنی‌دار می‌باشد ($P<0.01$). تزریق همان غلظت از انسولین پس از تزریق L-NNA (۱۰μm) باعث ۳۰٪ افزایش در جریان خون پوستی (SBF) شد، که در مقایسه با گروهی از حیوانات که فقط انسولین ($۱۰^{-۴}$ مول) در یافت کرده بودند، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نشان داد ($P<0.01$)، (شکل ۲). تزریق زیر جلدی انسولین با دوز مورد نظر پس از گلی‌بنکلامید (۱۰μm) موجب ۲۶٪ افزایش در جریان خون پوستی شد. مقایسه نتایج حاصل از این گروه با گروهی از حیوانات که فقط انسولین ($۱۰^{-۴}$ مول) دریافت نمودند، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نشان داد ($P<0.01$)، (شکل ۲). با تزریق زیر جلدی انسولین پس از تزریق L-NNA و گلی‌بنکلامید، با همان دوزهای مورد نظر ۱۶٪ افزایش در جریان خون پوستی مشاهده شد. مقایسه نتایج حاصل از این گروه با گروهی از حیوانات که فقط انسولین ($۱۰^{-۴}$ مول) دریافت نمودند، اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P<0.001$)، (شکل ۲). مقایسه نتایج حاصل از مهار NO به تنهایی با مهار کانال‌های K_{ATP} به تنهایی اختلاف معنی‌داری را در درصد افزایش جریان خون ایجاد شده توسط انسولین نشان نداد

۱ Skin blood flow
۲ Bilogical Zero

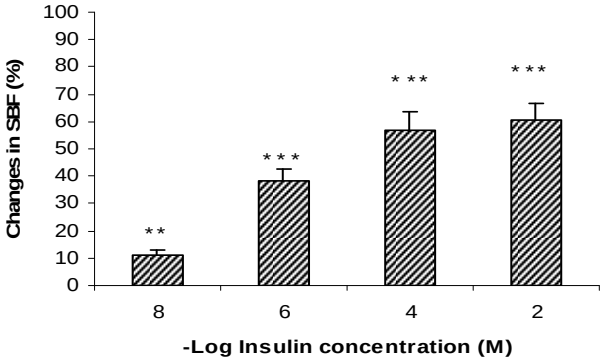
Downloaded from ppj.phypha.ir at 4:20 +0430 on Wednesday May 19th 2021

(P=0.89) اما نتایج حاصل از این دو گروه با گروهی از حیوانات که+L-NNA گلی‌بنکلامید+ انسولین را به طور همزمان دریافت نمودند اختلاف معنی‌داری را در درصد جریان خون افزایش یافته نشان داد (P<0.05)، (شکل ۲).

در گروه حیوانات دیابتی تزریق زیر جلدی انسولین ($۱۰^{-۴}$ مول) موجب ۱۱۰٪ افزایش در جریان خون پایه پوست کف پا شد (P<0.001)، که پس از تزریق L-NNA (۱۰μm)، این میزان به ۶۵٪ کاهش یافت. مقایسه نتایج حاصل از این دو گروه با یکدیگر اختلاف معنی‌داری را نشان داد (P<0.001)، (شکل ۳). در همین گروه تزریق زیر جلدی انسولین پس از تزریق گلی‌بنکلامید با همان دوزها موجب ۴۴٪ افزایش در جریان خون پوستی شد (P<0.01). مقایسه نتایج حاصل از این گروه با گروه دریافت کننده انسولین، اختلاف معنی‌داری را نشان داد (P<0.001)، (شکل ۳). باز هم در گروه حیوانات دیابتی، تزریق زیر جلدی انسولین پس از L-NNA و گلی‌بنکلامید موجب ۱۸٪ افزایش در جریان خون پوستی شد که در مقایسه با گروهی که فقط انسولین دریافت نمودند تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد (P<0.001) (شکل ۳).

بحث

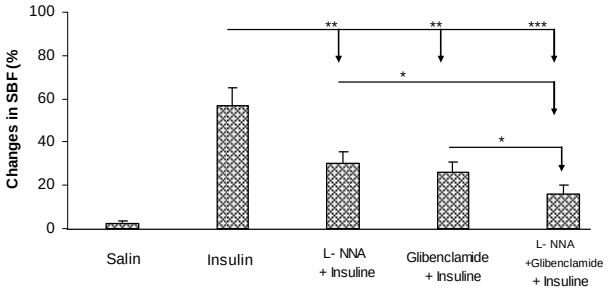
نتایج این تحقیق نشان داد که جریان خون ثبت شده به دنبال تزریق LNNA و انسولین کاهش معنی‌داری نسبت به گروهی که فقط انسولین دریافت کرده بودند نشان می‌دهد. تحقیقی نشان داد که انسولین باعث افزایش بیان و فعالیت



شکل ۱- اثر تزریق زیر جلدی انسولین با غلظتهای $۱۰^{-۸}$، $۱۰^{-۶}$، $۱۰^{-۴}$و $۱۰^{-۲}$ مول بر جریان خون پوستی. مقادیر به صورت Mean± SEM می‌باشند (n=۷). (P<0.001)*** و (P<0.01) ** نسبت به خط پایه سنجیده شده است (SBF: Skin blood flow).

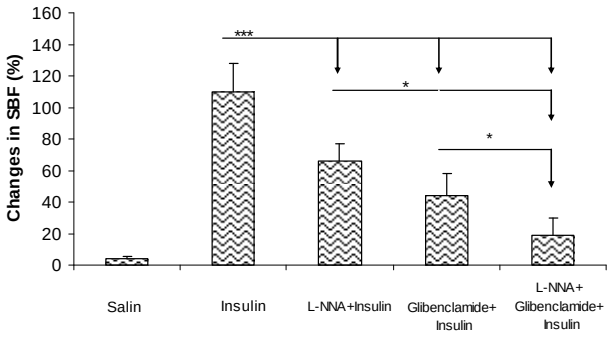
ژن eNOS می‌شود [۴]. در مطالعه‌ای دیگر دریافتند که انسولین با واسطه NO میزان cGMP را در سلول‌های عضله صاف عروقی افزایش می‌دهد و از این طریق منجر به شلی عروق می‌شود [۱۲]. همین‌طور دیده شده که انسولین در عضله اسکلتی با فعال کردن eNOS بعنوان یک گشادکننده عروقی عمل کرده و منجر به افزایش جریان خون عضو می شود و از این راه به بازجذب گلوکز توسط عضله اسکلتی کمک می‌کند [۳]. نتایج تحقیق ما با موارد ذکر شده در بالا همسو می‌باشد.

برای بررسی نقش کانال‌های K_{ATP} در تغییرات جریان خون پوستی موش صحرایی بواسطه انسولین، پس از تزریق گلی‌بنکلامید، انسولین تزریق می‌شد و با ثبت جریان خون پوستی مشخص گردید که با مهار کانال‌های K_{ATP} از نظر آماری کاهش معنی‌داری در جریان خون پوستی نسبت به گروهی که فقط انسولین دریافت کرده‌اند مشاهده می‌شود. دیده شده که انسولین باعث فعال شدن کانال‌های K_{ATP} در نورون‌های هیپوتالاموس می‌شود. همچنین در سلول‌های بتای پانکراس نیز فعالیت این کانال‌ها با افزایش انسولین زیاد می‌شود و با افزایش کنداکتانس آنها هیپریولاریزاسیون غشا رخ میدهد که منجر به کاهش ورود کلسیم بداخل سلول و کاهش رهایش انسولین می‌شود [۷]. همچنین در تحقیقی که بر روی آرتریول عضله همستر انجام شد دریافتند که اثرات گشادی عروقی انسولین با بلوک کانال های K_{ATP} مهار می‌شود. این نتایج با مشاهدات ما در تحقیق حاضر همسو می‌باشد. بنابراین از مشاهده نتایج این

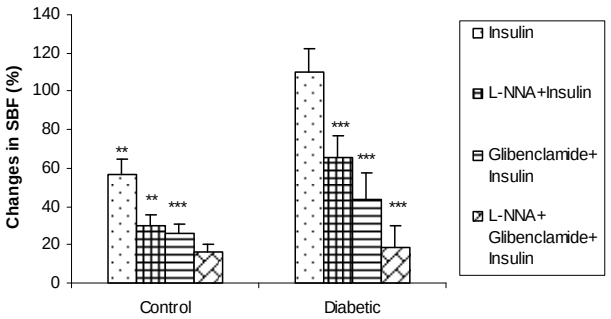


شکل ۲- مقایسه اثر تزریق زیر جلدی انسولین ($۱۰^{-۴}$ مول) و انسولین+ L-NNA (۱۰μm)،(n=6) و انسولین+ گلی‌بنکلامید (۱۰μm)،(n=7) و انسولین در حضور L-NNA (۱۰μm) + گلی‌بنکلامید (۱۰μm)،(n=7) بر جریان خون پوست کف پای موش صحرایی. مقادیر به صورت Mean± SEM می باشند. *P <0.05 ,** P<0.01 و***P<0.001.

Downloaded from ppj.phypha.ir at 4:20 +0430 on Wednesday May 19th 2021



شکل ۳– مقایسه اثر تزریق زیر جلدی انسولین (10^{-4} مول) ، انسولین+ L-NNA (۱۰μm)، (n=5) ، انسولین+ گلی‌بنکلامید (۱۰μm)، (n=6) و انسولین در حضور L-NNA (۱۰μm) + گلی‌بنکلامید (۱۰μm)، (n=7) بر جریان خون پوست کف پای موش صحرایی دیابتی غیر ورزیده. مقادیر به صورت Mean± SEM می‌باشند، $P<0.05$ *, $P<0.01$ ** و $P<0.001$ ***



شکل ۴– مقایسه اثر تزریق زیر جلدی انسولین، L-NNA+انسولین ، گلی بنکلامید+ انسولین و L-NNA+ گلی‌بنکلامید+ انسولین بر جریان خون پوستی کف پای موش صحرایی در دو گروه آزمایشی. مقادیر به صورت Mean± SEM می باشد, $P<0.001$ *** ,$P<0.01$ ** نسبت به انسولین در گروه مربوطه سنجیده شده است.

آزمایش می‌توان نتیجه گرفت که کانال‌های K_{ATP} نیز در تغییرات جریان خون پوستی با واسطه انسولین در موش صحرایی بیهوش نقش دارند.

با ثبت جریان خون پوستی مشخص گردید که با مهار هر دوی این فاکتورها جریان خون بطور معنی‌داری نسبت به گروهی که انسولین را به تنهایی دریافت می‌نمودند و همچنین نسبت به گروههایی که در آنها NOبه تنهایی و یا کانال‌های K_{ATP} به تنهایی بلوک شده بود کاهش یافت. در تحقیقی پیشنهاد شد که احتمالا اثر اتساع عروقی انسولین توسط کانال‌های K_{ATP} در امتداد مسیر NO قرار دارد [۹]. در مقاله‌ای دیگر آمده که احتمالا NO قسمتی از اثرات شل کنندگی رگی خود را با واسطه کانال‌های پتاسیمی به انجام می‌رساند [۱۴]. اما نتایج تحقیق ما حاکی از این است که انسولین اثر اتساع عروقی خود را از طریق هر دو مسیر اعمال می‌کند و شواهد دلالت بر جمع اثرات NO و کانال‌های K_{ATP} در مکانیسم اتساع عروقی انسولین در عروق پوستی کف پای موش صحرایی دارد و تاییدی است بر این که احتمالا این دو مسیر به طور جداگانه در مکانیسم اتساع عروقی انسولین دخالت دارند، هر چند که امکان دارد تعاملاتی بین این دو مسیر وجود داشته باشد.

در این تحقیق دیده شد که با کاربرد هر دو آنتاگونیست باز هم جریان خون پوستی به طور کامل بلوک نشد. این نتیجه دلالت بر این دارد که غیر از این دو مسیر، مسیرهای دیگری نیز در مکانیسم اتساع عروقی انسولین نقش دارند.

با مقایسه اثر انسولین در دو گروه آزمایشی مشاهده شد که انسولین در دو گروه حیوانات موجب افزایش جریان خون پایه پوستی در حیوانات بیهوش می‌شود.

در حیوانات دیابتی انسولین افزایش معنی‌داری را در جریان خون باعث شد که این افزایش نسبت به گروه سالم نیز معنی‌دار بود، این مشاهده احتمالا بعلت افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولینی و یا افزایش تعداد این گیرنده‌ها به دنبال کاهش و یا فقدان انسولین در روند دیابت می‌باشد. این احتمال وجود دارد که در شرایط سلامت با موجود بودن میزان فیزیولوژیک انسولین در خون اثر بخشی انسولین اگزوژن در عروق پوستی کم شود. همچنین بیان شده که انسولین با فعال کردن سیستم سمپاتیک باعث تنگی عروق نیز می‌شود که این اثر انسولین با اثر اتساع عروقی آن مقابله می‌کند، و در حیوانات دیابتی با وجود نوروپاتی اتونوم اثر تنگی عروقی انسولین از بین رفته و باعث تشدید اثر اتساع عروقی آن می‌شود [۲].

همانطور که از نتیجه تحقیق حاضر دیده می‌شود تولید NO در شرایط دیابت کاهش نمی‌یابد. چنانکه برخی از محققین گزارش نموده‌اند که در دیابت نه تنها تولید NO کاهش نمی‌یابد، بلکه در بعضی موارد حتی بیشتر از حالت طبیعی نیز می‌باشد [۱۳و۱۶].

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که انسولین اثر اتساع عروقی خود را با افزایش میزان NO و فعال کردن کانال‌های K_{ATP} انجام می‌دهد و این اثر انسولین در حیوانات دیابتی بیشتر از حیوانات سالم می‌باشد.

Downloaded from ppj.phypha.ir at 4:20 +0430 on Wednesday May 19th 2021

منابع

[1] Ahmed I, Lakhani MS, Gillet M, John A, Raza H, Hypotriglyceridemic and hypocholestrolemic effects of antidiabetic momordica charantia (karela) fruit extract in streptozocin- induced diabetic rat. ***Diabetes Res Clin Pract*** 51 (2001) 155-161.

[2] Anderson EA, Hoffmann RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL, Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. ***J Clin Invest*** 87 (1991) 2246-2252.

[3] Baron AD, Hemodynamic actions of insulin. ***Am J Physiol*** 267 (1994) E187-E202.

[4] Hermann C, Assmus B, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S, Insulin-mediated stimulation of protein kinase AKT: A potent survival signaling cascade for endothelial cells. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol*** 20 (2000) 402-409.

[5] Kahn AM, Allen JC, Seidel CL, Song T, Protein kinase C mediates insulin-inhibited Ca2+ transport and contraction of vascular smooth muscle. ***Am J Hypertens*** 13 (2000) 383 –388.

[6] Keen H, Barnes DJ, The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Pickup J, Williams G , editors. ***Textbook of diabetes***. UK: Blackwell science, 1997, p. 2.1-2.10.

[7] Khan FA, Goforth PB, Zhang M, Satin LS, Insulin activates ATP- sensitive K+ channels in pancreatic B-cells through a phosphatidylinositol 3- Kinase- dependent pathway. ***Diabetes*** 50 (2001) 2192-2198.

[8] Kirwan JP, Aguila LFD, Insulin signalling, exercise and cellular integrity, ***Biochem Soc T*** 31 (2003) 1281-1285.

[9] McKay MK, Hester RL, Role of nitric oxide, Adenosine, and ATP- sensitive potassium channels in insulin induced vasodilation. ***Hypertension*** 28 (1996) 202-208.

[10] Minami K, Miki T, Kadowaki T, Seino S, Roles for ATP-sensitive channels as metabolic sensors: studies of Kir6.x Null mice. ***Diabetes*** 53 (3) (2004) S176-S180.

[11] Montagnani M, Quon MJ, Insuli action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. ***Diabetes Obes Metab*** 2 (2000) 285-292.

[12] Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ, Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide- dependent kinase-1 are required for insulin- stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. ***Mol Endocrinol*** 16 (1992) 1931-1942.

[13] Piatti PM, Monti LD, Zavaroni I, Valsecchi G, Van phan C, Costa S, Conti M, Sandoli EP, Solerte B, Pozza G, Pontiroli AE, Reaven G, Alterations in nitric oxide/cyclic- GMP pathway in nondiabetic sibling of patients with type 2 diabetes. ***J Clin Endocr Metab*** 85 (2000) 2416-2420.

[14] Sobey CG, Potassium channel function in vascular disease. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol*** 21 (2001) 28-38.

[15] Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY, Bursell S, Yanagisawa M, King GL, Kahn CR, The role of insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. ***J Clin Invest*** 111 (2003) 1375-1380.

[16] Vinik AI, Erbas T, Park TS, Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. ***Diabetes Technol Ther*** 3 (2001) 29-50.

[17] Vinik A, Parson H, Jagdeesh U, The role of PPARs in the microvascular disfunction in diabetes. ***Vascul Pharmacol*** 45 (2006) 54-64.

[18] Wai-kei CH, Xiaoxiang Y, Huang Y, Nitric oxide mediated endothelium- depenent relaxation induced by glibenclamide in rat isolated aorta. ***Cardiovasc Res*** 46 (2000) 180-7.

[19] Yao X, Hung Y, Endothelium-dependent relaxation by tetraoetylammonium ion in rat isolated aortic rings ***Life Sci*** 66 (1) (2000) 13-9.