جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تأثیر تزریق وریدی گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی انسولین در شترهای نابالغ تغذیه شده با سطوح مختلف انرژی

روشنک راشدی[۱*]، همایون خزعلی[۲]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
۲. هیّت علمی دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
* نویسنده مسئول مکاتبات: roshanak.rashedi@gmail.com

(دریافت مقاله: ۸۸/۷/۶، پذیرش نهایی: ۸۹/۲/۲۲)

چکیده

گرلین یک هورمون پپتیدی مترشحه از معده به گردش خون می‌باشد که توسط بافت‌های دیگر بدن مثل مغز و پانکراس نیز ساخته می‌شود. این پپتید به دلیل ترشح از بافت‌های مختلف دارای اثرات مختلف پاراکرینی و آندوکرینی می‌باشد که برخی از این اثرات شامل: تحریک ترشح هورمون‌های ACTH و GH، افزایش اشتها و متابولیسم کربوهیدرات‌ها می‌باشد. همچنین گرلین یک لیگاند طبیعی برای رسپتور محرک هورمون رشد (GHS-R) می‌باشد. گرلین وmRNA آن مانند رسپتور هورمون محرک رشد در پانکراس و سلول‌های جزایر بیان شده و متابولیسم گلوکز و ترشح انسولین را تنظیم می‌کند. از آنجا که تاکنون آزمایشات مبنی بر اثر گرلین بر ترشح انسولین در حیوانات شبه نشخوارکننده در مرحله قبل از بلوغ انجام نشده است، بنابراین هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر گرلین بر ترشح انسولین در شترهای نابالغ بود. در این تحقیق ۱۲ شتر به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. حیوانات در گروه ۱ به مدت دو هفته با رژیم غذایی ۱۰۰٪ انرژی و حیوانات گروه ۲ به مدت دو هفته در رژیم غذایی ۵۰٪ انرژی تغذیه شدند. بعد از دو هفته، شترهای هر گروه ۸ μg/BW گرلین به مدت چهار روز از طریق ورید وداج دریافت کردند. نمونه‌های خونی از تمام حیوانات قبل، همزمان (۳۰ دقیقه بعد از تزریق گرلین) و بعد از مداخله طی چهار روز متوالی در هر مرحله از ورید وداج جمع آوری گردید و پلاسماهای خون، جهت تعیین غلظت انسولین به وسیله روش رادیو ایمنو اسی (RIA) مورد سنجش قرار گرفتند. داده‌ها وسط آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه با مقادیر تکراری و آزمون تعقیبی تی وابسته تجزیه و تحلیل شدند. مقادیر $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که گرلین اثر کاهشی معنی‌داری بر میانگین غلظت پلاسمایی انسولین در شترهای نابالغ در رژیم‌های غذایی حاوی ۱۰۰٪ و۵۰٪ انرژی دارد و این اثر کاهشی در بین دو رژیم غذایی، اختلاف معنی‌داری باهم ندارد.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۸، دوره ۳، شماره ۳، ۵۹۹-۵۹۱.

کلمات کلیدی: گرلین، هورمون انسولین، شتر نابالغ

مقدمه

در سال ۱۹۹۹ گروه جدیدی از نوروپپتیدها با نام گرلین برای اولین بار از معده موش صحرایی جدا شد (۲۰). گرلین یک پپتید اورکسیژنیک (اشتهاآور) ۲۸ آمینواسیدی است که عمدتاً از

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

سلول‌های آندوکرینی X-A like cells معده ترشح می‌شود (۱۳ و ۲۱).

گرلین یک لیگاند درونی برای رسپتور هورمون محرک رشد بوده (۲ و ۳) و دارای اثرات مختلفی پاراکرینی و آندوکرینی می‌باشد. تحریک ترشح هورمون‌های GH و ACTH ، افزایش اشتها، اثر روی بالانس انرژی و متابولیسم کربوهیدرات‌ها برخی از این اثرات مهم گرلین در بدن می‌باشد (٤ و ۲۲). میزان گرلین در پلاسمای خونی قبل از خوردن غذا افزایش یافته و به هنگام گرسنگی ترشح آن تحریک و تقویت می‌شود. در فرآیند جذب غذا سیستمی از سیگنال‌های فیزیولوژیکی شامل مکانیسم‌های فیدبکی مثبت و منفی اثر می‌گذارد، که این فرآیندها به‌وسیله سیستم‌های نورواندوکرینی شامل سیگنال‌های محیطی از جمله گرلین و لپتین که اثر متقابل پایداری با سیگنال‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) دارند، تنظیم می‌شود (۸). در این سیستم نورواندوکرینی همچنین نوروپپتید Y، AgRP (Agouti Related Peptide) پرواپیوملانوکورتین (Pro-opiomelancortin) (POMC) و هورمون محرک ملانوسیت (α-MSH) (Melanocyte Stimuliting Hormone) دخیل می‌باشند. مطالعات اخیر با استفاده از میکروسکوپ الکترونی و روش‌های ایمنوهیستوشیمی برهم‌کنش بین نورون‌های بیان‌کننده گرلین و نورون‌های بیان‌کننده نوروپپتید Y و AgRP را در هسته کمانی هیپوتالاموس (ArcN) ثابت کرده و همچنین فراوانی نورون‌های گرلین را در ArcN گزارش دادند (۵). افزایش بیان نورون‌های تولید کننده گرلین در شرایط گرسنگی در هسته کمانی هیپوتالاموس به صورت پیش‌سیناپسی باعث آزاد شدن این پپتیدهای اشتهاآور و افزایش ترشح آنها می‌شود، به‌طوری که با افزایش بیان این نوروپپتیدها و اثر افزایشی آنها بر نوروترانسمیتر GABA اشتها تحریک شده و شرایط برای افزایش جذب غذا ایجاد می‌شود که به همین دلیل این نوروپپتیدها، نورون‌های اورکسیژنیک (اشتهاآور) نامیده می‌شوند (۲۳). در مقابل نورون‌های تولید کننده POMC که نه تنها در هیپوتالاموس، بلکه در نواحی مختلف مغز به‌ویژه ساقه مغزی با نورون‌های تولید کننده گرلین ارتباطات سیناپسی دارند، از آنجا که باعث کاهش اشتها شده و عملکرد گرلین را مهار می‌کنند جز نورون‌های غیر اورکسیژنیک (مهار کننده اشتها) محسوب می‌شوند (۱۷).

گرلین در کنترل تعادل انرژی نقش دارد، چرا که تزریق گرلین به هیپوتالاموس، غذا خوردن را تحریک کرده و باعث کاهش مصرف انرژی می‌شود. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سیگنال‌های اندوکرینی کنترل کننده هموستازی انرژی مانند لپتین، گرلین، ارکسین، نوروپپتید Y و POMC در کنترل متابولیسم کربوهیدرات‌ها مؤثرند (٦ و ١٤). ترشح گرلین علاوه بر غدد اکسینیک معده در بافت‌های دیگری مثل روده، کلیه، هیپوتالاموس و غده هیپوفیز هم صورت می‌گیرد (۱۵). تنظیم ترشح گرلین در معده و هیپوتالاموس توسط مواد غذایی و هورمون‌های مختلفی مانند انسولین و لپتین کنترل می‌شود که بیان گرلین را در هیپوتالاموس مهار می‌کنند (۸ و ۲۵). علاوه بر مناطق مذکور، غده پانکراس هم یک ارگان تولید کننده گرلین محسوب می‌شود، ولی نوع سلول‌های تولید کننده گرلین در جزایر پانکراسی تاکنون مشخص نشده است (۲۸). شناسایی سلول‌های بیان کننده گرلین در پانکراس و داشتن رسپتور روی سلول‌های بتا که ترشح کننده انسولین هستند، نقش گرلین را به عنوان یک پپتید واسطه در کنترل عملکرد ترشحی غده پانکراس و تنظیم ترشح انسولین پیشنهاد می‌کند. مطالعات گسترده نشان داده که گرلین در برخی آزمایش‌ها ترشح انسولین را مهار و در برخی دیگر ترشح آن را افزایش می‌دهد (٢٤). علت این تناقض‌ها هنوز به‌درستی مشخص نشده اما احتمال می‌رود که به دلیل تفاوت‌های بین گونه‌ای و یا به‌خاطر شرایط آزمایش باشد (۲۸ و ۲۹). مطالعات گسترده نشان داده است که سطوح گرلین و انسولین پلاسما به‌وسیله سطح گلوکز خون تحت تأثیر قرار می‌گیرد. سطوح بالای گلوکز ترشح گرلین را مهار و ترشح انسولین را تحریک می‌کند و بالعکس. به همین دلیل سطح

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

گلوکز پلاسما در آزمایشات مربوط به اثرات گرلین بر ترشح هورمون‌های پانکراسی اهمیت زیادی دارد، به‌طوری که نتایج حاصل از آزمایشات مختلف انجام شده در زمینه عملکرد گرلین به عنوان هورمون تنظیم‌کننده ترشح انسولین، اثر کاهشی این هورمون را بر غلظت پلاسمایی هورمون انسولین در انسان، موش صحرایی و خرگوش در شرایط هیپوگلیسمی نشان داده است (۱۱، ۱۲ و ۱٤). همچنین اثرات افزایشی گرلین بر ترشح انسولین نیز با مطالعات Colombo و همکارانش در سال ۲۰۰۳ گزارش شده که در این آزمایشات، گرلین آزاد شدن انسولین را در حضور سطوح بالای گلوکز تحریک کرده و در نهایت منجر به آزاد شدن انسولین از سلول‌های بتا می‌شود (٦). هرچند اثر گرلین بر ترشح هورمون‌های پانکراسی در موش‌های صحرایی به‌طور گسترده بررسی شده، اما تاکنون اطلاعات بسیار کمی در زمینه نقش گرلین در تنظیم ترشح انسولین در حیوانات شبه نشخوارکننده وجود دارد. بدین جهت هدف از این تحقیق، تعیین اثر تزریق درون وریدی گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون انسولین در شترهای نابالغ یک‌کوهانه که در رژیمی متفاوت از لحاظ سطح انرژی تغذیه شده‌اند، می‌باشد

مواد و روش کار

برای انجام این مطالعه از دوازده شتر نابالغ چهار ماهه نژاد ترکمن که به‌طور تصادفی انتخاب شده بودند، استفاده شد. با توجه به اینکه در این تحقیق بررسی اثرات گرلین بر ترشح انسولین در رژیم‌های غذایی مختلف در حیوانات شبه نشخوارکننده مدّنظر بود، جهت تسهیل در اعمال رژیم‌های غذایی و همچنین تسهیل در کار تزریق و خون‌گیری از شترهای نابالغ چهار ماهه در حال رشد که فقط از شیر مادر تغذیه کرده و دارای وزن و جثه کمتری نسبت به شترهای بالغ بودند، استفاده گردید. حیوانات قبل از انجام تحقیقات از نظر هرگونه بیماری معاینه شده و در دو گروه در رژیم‌های غذایی ۵۰٪ و ۱۰۰٪ انرژی قرار داده شدند. در مدت آزمایش شترها در داخل گارچ (محل نگه‌داری شتر) در مرکز تحقیقات جهاد کشاورزی بافق نگه‌داری شدند و کلیه شرایط نگه‌داری، تغذیه و بهداشت برای همه شترها به‌صورت یکسان اعمال شد. همچنین برای این تحقیق از گرلین (sigma, USA) و کیت مخصوص سنجش هورمون انسولین (شرکت تابشیارنور، همدان) استفاده شد که اجزا کیت استفاده شده عبارتند از: ۱- لوله‌های آزمایش کد شده با آنتی‌بادی‌های انسولین ۲- انسولین نشان‌دار شده با I^{125} (tracer) ۳- محلول رقیق‌کننده تریسر: یک ویال که جهت رقیق‌سازی معرف تریسر به کار می‌رود. ٤- استانداردهای انسولین که شامل شش ویال آماده مصرف می‌باشد.

در این تحقیق یک تیمار در نظر گرفته شد. حیوانات در گروه یک با رژیم غذایی ۵۰٪ (به مدت ۱۲ ساعت در روز تحت شرایط گرسنگی به‌صورت یک روز در میان) و حیوانات گروه دو با رژیم غذایی ۱۰۰٪ (به مدت ۲٤ ساعت در روز تحت شرایط گرسنگی به‌صورت یک روز در میان) به مدت دو هفته تغذیه شدند. بعد از دو هفته با ادامه دادن مراحل رژیم غذایی به‌صورت روزانه، ابتدا چهار روز (روزهای ۱ تا ٤ آزمایش) فقط عمل خون‌گیری بدون تزریق گرلین از تمام حیوانات در شرایط گرسنگی انجام شد. در مدت چهار روز بعد یعنی روزهای ۵ تا ۸ آزمایش، حیوانات هر دو گروه ۸ µg گرلین که به‌صورت پایلوت با توجه به وزن بدن حیوانات محاسبه گردید، به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. تزریقات گرلین به‌صورت وریدی، در ساعت ۸ صبح و به وسیله سرنگ ۵ cc و ۱۰ cc و سرسوزن شماره ۲۱ در ورید وداج انجام شد. در روزهای ۹ تا ۱۲ آزمایش نیز به مدت چهار روز فقط عمل خون‌گیری انجام گردید. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده در طی چهار روز قبل از تزریق گرلین (روزهای ۱ تا ٤ آزمایش) و چهار روز بعد تزریق (روزهای ۹ تا ۱۲ آزمایش) به‌عنوان گروه‌های کنترل محسوب شدند که با نمونه‌های خونی چهار روز حین تزریق گرلین (روزهای ۵ تا ۸ آزمایش) برای بررسی اثر تزریق گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون انسولین مقایسه شدند. نمونه‌های خونی از تمامی دام‌ها در مرحله تزریق یعنی

(روزهای ۵ تا ۸ آزمایش)، ۲۰ دقیقه بعد از تزریق گرلین، (چون نیمه عمر گرلین ۳۰ دقیقه بوده و حداکثر زمان اثر آن روی غلظت هورمون‌ها ۲۰ دقیقه می‌باشد) با استفاده از لوله‌های خلاء حاوی مواد ضدانعقاد (ونوجکت)، از ورید وداج جمع‌آوری و تا زمان سانتریفیوژ در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد درون یخدان نگه‌داری شدند. نمونه‌های خونی به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و پلاسمای نمونه‌های خونی جدا و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد فریز شدند. اندازه-گیری غلظت هورمون انسولین نمونه‌های خونی با استفاده از روش رادیو ایمینو اسی و با استفاده از کیت‌های سنجش انسولین و دستگاه شمارشگر گاما انجام شد. مبنای روش رادیو ایمینو اسی رقابت بین مولکول‌های انسولین موجود در نمونه‌های مورد آزمایش و انسولین نشان‌دار شده با I^{125} برای اتصال به آنتی‌بادی منوکلونال ثابت‌شده در لوله آزمایش می‌باشد.

در این آزمایش علاوه بر مقایسه رژیم‌های غذایی مختلف (۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد)، سه دوره آزمایشی قبل از تزریق (روزهای ۱تا ٤ آزمایش)، حین تزریق (روزهای۵ تا ۸ آزمایش) و بعد از تزریق (روزهای ۹ تا ۱۲آزمایش) با یکدیگر مقایسه شدند. کلیه داده‌ها برای مقایسه میانگین غلظت پلاسمایی هورمون انسولین در مراحل قبل، حین و بعد از تزریق گرلین با کمک نرم افزارآماری Spss (نسخه ١٤) و با استفاده از آزمون آماری repeated measures –ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و برای مقایسه میانگین داده‌ها از آزمون تی وابسته استفاده گردید. رسم نمودارها با نرم افزار Excel 2003 انجام شد. داده‌ها به‌صورت mean ± SEM بیان شدند و مقادیر $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

نتایج حاصله از آنالیز داده‌ها نشان داد که میانگین غلظت هورمون انسولین در پلاسمای خونی شترها در دوره حین تزریق (روزهای ۵ تا ۸ آزمایش) نسبت به دوره قبل از تزریق (روزهای ۱ تا ٤ آزمایش) کاهش پیدا کرده و در دوره بعد از تزریق (روزهای ۹ تا ۱۲ آزمایش) با برداشته شدن اثر گرلین مقدار هورمون تقریباً به مقدار اولیه بر می‌گردد. کاهش مشاهده شده در غلظت انسولین در رژیم‌های غذایی ۵۰٪ و۱۰۰٪ به ترتیب ۲۵/۷۸٪ و ۲۸/۲۳٪ می‌باشد که این میزان کاهش معنی‌دار بوده و در هر دو رژیم غذایی تقریباً یکسان بوده و نشان‌دهنده عدم تأثیر رژیم‌های غذایی مختلف بر اثرات گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی انسولین می‌باشد.

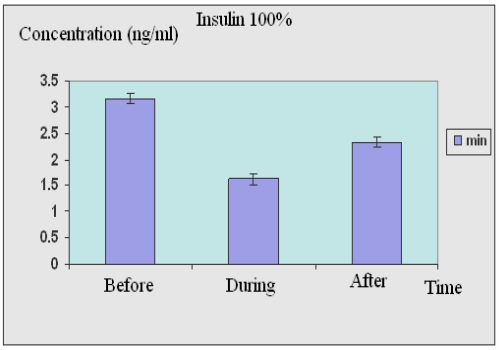
نتایج مربوط به تزریق وریدی ۸ μg/ kg BW گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون انسولین در جدول ۱ نشان داده شده است. با توجه به جدول مذکور اختلاف معنی‌داری بین دو گروه با رژیم‌های مختلف (۰ ۵٪ و۱۰۰٪) از لحاظ کاهش غلظت انسولین وجود ندارد ولی کاهش در مقدار انسولین در مرحله حین تزریق گرلین (روزهای ۵ تا ۸ آزمایش) با مراحل قبل و بعد دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($p<۰/۰۵$). همان‌طور که در نمودارهای ۱ و ۲ مشاهده می‌شود، تزریق داخل وریدی گرلین در مرحله تزریق گرلین منجر به کاهش معنی‌دار در غلظت هورمون انسولین در دو رژیم غذایی ۵۰٪ و ۱۰۰٪ می‌شود ($p<۰/۰۵$). در نمودار ۳ مشاهده می‌شود که کاهش غلظت پلاسمایی انسولین در دو رژیم غذایی ۵۰٪ و ۱۰۰٪ انرژی اختلاف معنی‌داری ندارد.

جدول۱- میانگین غلظت هورمون انسولین در پلاسمای خون شتر با دو رژیم غذایی ۵۰٪ و ۱۰۰٪ انرژی در مراحل مختلف آزمایش. مقادیر به صورت mean ± SEM بیان شده‌اند

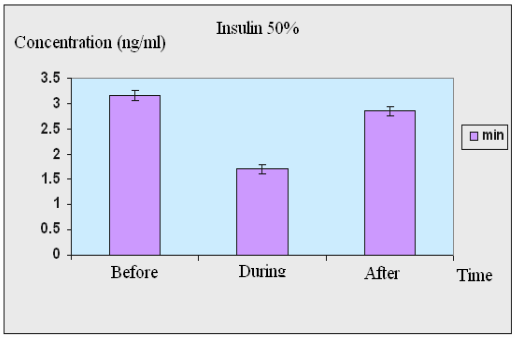
گروه	قبل از تزریق	حین تزریق	بعد از تزریق
رژیم ۵۰٪ انرژی	۳/۲۳ ±۰/۵۳	۱/۷۰ ± ۰/۱۷	۲/٤۵±۰/۳۹
رژیم ۱۰۰٪ انرژی	۳/۲۳ ±۰/٤۹	۱/٦۷ ±۰/۱۵	۲/٤۰± ۰/٤۳

با توجه به داده‌های جدول مشاهده می‌شود اختلاف معنی‌داری بین دو گروه با رژیم‌های غذایی مختلف (۵۰٪ و ۱۰۰ ٪) از

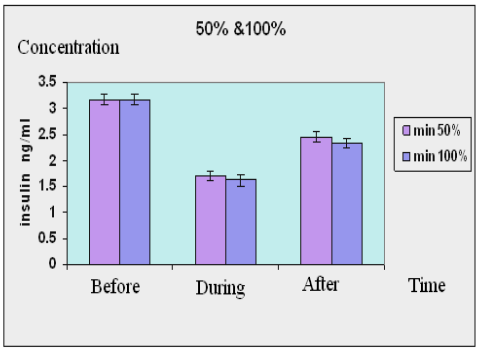
لحاظ کاهش غلظت انسولین وجود ندارد ولی کاهش در مقدار انسولین در مرحله حین تزریق گرلین (روزهای ۵ تا ۸ آزمایش) با مراحل قبل و بعد دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($p<۰/۰۵$).



نمودار ۱- اثر تزریق درون وریدی (۸ µg/kg BW) گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون انسولین در سه دوره زمانی مختلف، دوره زمانی قبل از تزریق (روزهای ۱ تا ٤ آزمایش)، دوره حین تزریق (روزهای ۵ تا ۸ آزمایش)، دوره زمانی بعد از تزریق (روزهای ۹ تا ۱۲ آزمایش) در شترهای نابالغی که تحت رژیم ۱۰۰ درصد انرژی تغذیه شده‌اند. مقادیر به‌صورت mean ±SEM بیان شده‌اند ($*p<۰/۰۵$).



نمودار۲- اثر تزریق درون وریدی (۸ µg/kg BW) گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی انسولین در سه دوره زمانی مختلف، دوره زمانی قبل از تزریق (روزهای ۱ تا ٤ آزمایش)، دوره حین تزریق (روزهای ۵ تا۸ آزمایش)، دوره زمانی بعد از تزریق (روزهای ۹ تا ۱۲ آزمایش) در شترهای نابالغی که تحت رژیم ۵۰ درصد انرژی تغذیه شده‌اند. مقادیر به‌صورت mean ±SEM بیان شده‌اند ($*p<۰/۰۵$).



نمودار ۳- اثر تزریق درون وریدی (۸ µg/kg BW) گرلین بر میانگین غلظت پلاسمایی انسولین در سه دوره زمانی مختلف، دوره زمانی قبل از تزریق (روزهای ۱ تا ٤ آزمایش)، دوره حین تزریق (روزهای ۵ تا ۸ آزمایش)، دوره زمانی بعد از تزریق (روزهای ۹ تا ۱۲ آزمایش) در حیواناتی که تحت رژیم ۵۰ درصد و ۱۰۰ درصد انرژی بودند. مقادیر به‌صورت mean ±SEM بیان شده‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری

گرلین به دلیل اثرات متعددی که بر ترشح انسولین و یا اثر مستقیمی که در سطح پانکراس می‌گذارد، به عنوان یکی از عوامل تنظیم‌کننده ترشح انسولین و گلوکاگون به‌ویژه در جوندگان شناخته شده است. نتیجه بررسی حاضر نیز مؤثر بودن گرلین را در تنظیم ترشح هورمون انسولین تأیید می‌کند. اما در این مطالعه برای اولین بار تأثیر تزریق درون رگی گرلین در حیوانات نشخوارکننده کاذب (شترهای نابالغ) که با سطوح مختلف انرژی تغذیه شده بودند، بررسی شد. با بررسی‌های متعدد مشخص شده است که اثر گرلین بر متابولیسم گلوکز و ترشح انسولین اثری کاهنده است. نتایج حاصل از این تحقیق نیز نشان داد که تزریق وریدی گرلین منجر به کاهش غلظت پلاسمایی انسولین در هر دو رژیم غذایی ۵۰٪ و۱۰۰٪ انرژی می‌شود.Edigo و همکارانش در سال ۲۰۰۲ با تزریق گرلین در موش‌های صحرای که جزایر پانکراسی آنها در شرایط in vitro

ایزوله شده بود، نشان دادند که گرلین اثر کاهشی بر ترشح هورمون انسولین و سوماتواستاتین پانکراسی دارد، مطابقت دارد (١٤). نتایج بررسی حاضر نیز با نتایج مطالعه ایشان همخوانی دارد. همچنین با نتایج Dezaki و همکارانش که در سال ٢٠٠٤ با تزریق درون وریدی گرلین در خرگوش‌ها گزارش دادند که تزریق درون رگی گرلین منجر به کاهش ترشح انسولین می‌شود، نیز مطابقت دارد (١١). اما با نتایج آزمایشی که در سال ٢٠٠٢ توسط Date و همکارانش برای بررسی اثرات تزریق درون بطنی گرلین در موش‌های صحرایی بالغ با شرایط تغذیه‌ای نرمال انجام شد، مطابقت ندارد چرا که این تحقیق نشان داد که تزریق درون بطنی گرلین پاسخ و ترشح انسولین را نسبت به گلوکز افزایش می‌دهد (١٠). به نظر می‌رسد علت تضادّ نتایج این تحقیق با نتایج Date و همکارانش روش تزریق گرلین و شرایط تغذیه‌ای اعمال شده باشد. اما اینکه گرلین اساساً از طریق چه مکانیسم‌هایی منجر به کاهش ترشح انسولین می‌شود هنوز به درستی مشخص نشده و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. نتایج آزمایشات Qader و همکارانش در سال ٢٠٠٥ در این زمینه در موش‌های صحرای نابالغی که جزایر پانکراس آنها در شرایط in vitro ایزوله شده بود، نشان داد که تزریق گرلین در دوز ١ میکرومول از طریق فعال کردن آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز و افزایش تولید NO منجر به کاهش ترشح انسولین و افزایش گلوکاگون در جزایر پانکراسی موش‌های صحرای نابالغ می‌شود (٢٧). اما با توجه به یافته‌های تحقیق انجام شده روی شترهای نابالغ تحت شرایط گرسنگی، چند احتمال مطرح می‌شود که از طریق آن گرلین می‌تواند در شرایط گرسنگی و کمبود گلوکز منجر به کاهش غلظت انسولین شود: به خوبی روشن شده است که نوروپپتید Y و پلی‌پپتید پانکراسی پپتیدهایی هستند که نقش مهمی در تنظیم ترشحات پانکراسی دارند، مطالعات ایمنورادیواکتیو نشان داده که mRNA رسپتور Y1 نوروپپتید Y در سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های بتا پانکراس تولیدکننده انسولین بیان می‌شود (١). Moltz و همکارانش در سال ١٩٨٥ گزارش دادند که نوروپپتید Y از طریق رسپتور Y1 اثر مهاری بر ترشح انسولین و ترشحات اگزوکرینی پانکراس در شرایط گرسنگی دارد (٢٦). از طرفی مطالعات اخیر با استفاده از میکروسکوپ الکترونی و روش‌های ایمنوهیستوشیمی برهم‌کنش نورون‌های بیان کننده گرلین و نورون‌هایNPY را در هسته کمانی هیپوتالاموس ثابت کرده و فراوانی نورون‌های گرلین را در این ناحیه گزارش دادند (١٨). همچنین مطالعات ایمنو رادیواکتیو در این ناحیه از هیپوتالاموس نشان داده است که نورون‌های تولید کننده گرلین به‌صورت پیش سیناپسی باعث آزاد شدن نوروپپتید Y و افزایش ترشح آن می‌شوند (٣٠ و ٣١). در زمینه اثرات گرلین بر ترشح انسولین محققان با بکار بردن آنتاگونیست گیرنده NPY نقش این نوروپپتید را در مسیر تأثیر گرلین بر ترشح انسولین نشان دادند. با توجه به مطالعات انجام شده، منطقی به‌نظر می‌رسد که نورون‌های گرلین در شرایط گرسنگی و هیپوگلیسمی با دریافت سیگنال‌های تنظیم کننده نوروپپتید Y در کاهش ترشح انسولین، می‌توانند منجر به مهار ترشح انسولین شوند (٢٦ و ٣٠). مکانیسم کاهشی دیگر از طریق نوروترانسمیتر مهاری GABA می‌باشد که غلظت بالایی در سلول‌های بتاجزایر پانکراس دارد (٣٢). GABA موجود در سلول‌های بتا از طریق رسپتور GABA-RS منجر به کاهش ترشح انسولین شده و از طرفی نیز اثر مهاری در ترشح گلوکاگون دارد (١٦). از آنجا که در جزایر پانکراس فیبرهای گرلین با نورون‌های تولیدکننده GABA ارتباط نورونی دارند و افزایش ترشح گرلین در شرایط گرسنگی منجر به افزایش ترشح GABA در سلول‌های بتا می‌شود، شاید بتوان بخشی از اثرات کاهشی گرلین در ترشح انسولین را از این طریق توجیه کرد که در شرایط گرسنگی از طریق افزایش بیان گرلین و ارتباطات سیناپسی آن با GABA در جزایر پانکراسی ترشح انسولین مهار شده و کاهش می‌یابد (٩). از طرف دیگر تحقیقات نشان داده است که عملکرد فیزیولوژیک لپتین برعکس گرلین افزایش مصرف انرژی و کاهش جذب غذا بوده و افزایش سطح گرلین

پلاسما اثر کاهنده در غلظت لپتین دارد (۸). اتصال لپتین به گیرنده‌های خود (ob-R در سطح نورون‌های NPY و AGRP) سبب هایپرپلاریزه شدن این نورون‌ها و مهار GABA شده و با آزاد کردن POMC از حالت مهاری، سنتز و آزاد شدن پپتید-های مشتق شده از POMC را درArcN تحریک کرده و یک سیگنال ضد اشتهای قوی را با فعال کردن گیرنده‌های MC3-R و MC4-R در نورون‌های هدف ایجاد می‌کند (۷). با انجام مطالعات گسترده مشخص شده است که لپتین با اتصال به گیرنده‌های خود در سطح نورون‌های POMC و با دپلاریزه کردن این نورون‌ها، سبب افزایش فعالیت غده پانکراس و افزایش ترشح انسولین می‌شود (۱۷). بنابراین مکانیسم دیگری که شاید بتواند بخشی از این اثر مهاری در شرایط گرسنگی را توضیح دهد از طریق اثر متقابل گرلین و لپتین می‌باشد، چرا که افزایش ترشح گرلین می‌تواند با کاهش دادن غلظت لپتین و همچنین ممانعت از اثرات تحریکی آن بر فعالیت سلول‌های بتا سبب کاهش غلظت انسولین در شرایط هیپوگلیسمی شود (۱۹).

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که اثر گرلین بر ترشح هورمون انسولین در شترهای یک‌کوهانه تحت شرایط گرسنگی، به وجود گلوکز در بدن بستگی دارد. در رژیم‌های ۵۰٪ و ۱۰۰٪ انرژی که حیوانات تحت شرایط گرسنگی قرار داشتند، چون در زمان تزریق گرلین بدن در شرایط هیپوگلیسمی قرار داشته و میزان گرلین پلاسما بالا بود، پس منطقی به‌نظر می‌رسد که با افزایش میزان گرلین در شرایط گرسنگی و کمبود گلوکز، غلظت انسولین کاهش یابد. با توجه به یافته‌های این تحقیق می‌توان به‌طور کلی نتیجه گرفت که اثر کاهشی گرلین بر ترشح هورمون انسولین در شرایط گرسنگی و هیپوگلیسمی، از طریق ارتباطات نورونی آن با نوروترانسمیترهای اثرگذار بر ترشح انسولین در شرایط کمبود گلوکز میانجی‌گری می‌شود.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که گرلین یک شاخص کاهش انسولین بوده و محرک هیپرگلیسمی باشد. ترشح سطوح بالای گرلین در حیوانات مزرعه، با افزایش قند خون، منبع سهل‌الوصول انرژی را برای حیوان فراهم کرده و از لیپولیز، پروتئولیز و گلونئوژنز که نهایتاً می‌تواند منجر به کاهش وزن و کیفیت لاشه گردد، جلوگیری می‌کند.

بنابراین گرلین به طور بالقوه می‌تواند از نظر تولیدات دامی اهمیت داشته و زمینه مطالعات آینده را برای بررسی بیشتر نقش گرلین در متابولیسم انرژی در دام‌های بزرگ فراهم کند.

فهرست منابع

1. Adeghate, E. and Donth T. (1990): Distribution of neuropeptide-Y and vasoactive intestinal polypeptide immunoreactive nerves in normal and transplanted pancreatic tissue. Peptides, 111087-111092.
2. Arvat, E., Di Vito, L., Broglio, F., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C., et al. (2000): Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. Journal of Endocrinological Investigation, 23: 493-495.
3. Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., Broglio, F., Benso, A., Gottero, C., et al. (2001): Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: Comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86: 1169-1174.
4. Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., et al. (2001): a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86: 5083-5086.
5. Chen, H.M., Trumbauer, E., Chen, D.T., Weingarth, J.R., and Adams, E.G. (2006): Orexigenic action of peripheral Ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein, Endocrinology, 145: 2607-2612.

6. Colombo, M., Gregersen, S., Xiao, J. and Hermansen, K. (2003): Effects of Ghrelin and other neuropeptides (CART, MCH, orexin A and B, and GLP-1) on the release of insulin from isolated rat islets. Pancreas, 27: 61-166.
7. Cowely, M.A., Smart, J.M., Rubinsteni, M., Cerdan, M.G., Diano, S., Horvath, T.L., et al. (2001): Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in arcuate nucleus. Nature, 411: 480-485.
8. Cummings, D.E., Foster, K.E. Ghrelin-Leptin tango in body-weight regulation. Gastroenterology 124 (2003) 1532-1535.
9. Daniel, B.W. (2008): A novel, rapid, inhibitory effect of insulin on α1β2γ2s γ-aminobutyric acid type A receptors. Neuroscience letters, 433: 27-31.
10. Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M.S., Hosoda, H., et al. (2002): Ghrelin is present in pancreatic α-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. Diabetes, 51: 124-129.
11. Dezaki, K., Hosoda, H., Kakei, M., Hashiguchi, S., Watanabe, M., Kangawa, K., et al. (2004): Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca2+ signaling in β-cells: Implication in the glycemic control in rodents. Diabetes, 53: 3142-3151.
12. Dezaki, K., Kakei, M. and Yada, M. (2007): Ghrelin uses Gα and activates voltage-dependent K channels to attenuate glucose-induced Ca2+ signaling and insulin release in islet β-cells: Novel signal transduction of ghrelin. Diabetes, 56: 2319-2327.
13. Dornonville de la Cour, C., Bjo¨rkqvist, M., Sandvik, A.K., Bakke, I,.Zhao, C.M, Chen, D., et al. (2001): A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. Regulatory Peptides, 99: 141-150.
14. Edigo, E.M., Rodriguez-Gallardo, J., Sivestre, R.A. and Marco, J. (2002): Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secration. Endocrinology, 290: 241-244.
15. Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S.A., Morris, D.G., McGee, P., Fairclough, et al. (2002): The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87: 2988-2991.
16. Gu, X.H., Kurose, T., Kato, S., Masuda, K., Tsuda, K., Ishida, H., et al. (1993): Suppressive effect of GABA on insulin secretion from the pancreatic beta cells in the rat. Life Sci., 52: 687-694.
17. Jian-Lian, G., Hiromi, O., Fumiko, T., Yuri, K., Michiko, Y., Lihua, W., et al. (2005): Synaptic relationships between proopiomelanocortin- and ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. Regulatory peptides, 145: 128-132.
18. Kamegai, J., Tamura, H., Shimizu, T., Ishii, S., Sugihara, H. and Wakabayashi, I. (2001): Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. Diabetes, 50: 2438-2443.
19. Kohno, D., Nakata, M., Maekawa, F., Fujiwara, K., Maejima, Y., Kuramochi, M., et al. (2007): Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediatedpathway. Endocrinology, 148: 2251-2263.
20. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K. (1999): Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature, 402: 656-660.
21. Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguch, A., Mondal, M.S., Suganuma, T. and Matsukura, S. (2000): Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology, 141: 4255-4261.
22. Korbonits, M. and Grossman, A.B. (2004): Ghrelin: update on a novel hormonal system. European Journal of Endocrinology, 151: S67-S70.
23. Lixin, W., David, H. and Saint-Pierre, Y. (2002): Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y – synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. Neuroscience Letters, 325: 47-51.
24. Masafumi, K., Suzuko, H., Masatomo, W., Kenji, K., and Toshihiko, Y. (2008): Ghrelin in Pancreatic Islets Restricts Insulin Release by Attenuating Ca2+ Signaling in ß-Cells. University Graduate School of Medical and Dental Science, 254: 591-598.
25. Masuda, Y., Tanaka, T., Inomata, N., Ohnuma, N., Tanaka, S., Itoh, Z., et al. (2000): Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. Biochemical and Biophysical Research Communications, 276: 905-908.
26. Moltz, J.H. and McDonald, J.K. (1985): Neuropeptide Y: direct and indirect action on insulin secretion in the rat. Peptides, 61155-1159.

27. Qader, S.S., Lundquist, I., Ekelund, M., Håkanson, R. and Salehi, A. (2005): Ghrelin activates neuronal constitutive nitric oxide synthase in pancreatic islet cells while inhibiting insulin release and stimulating glucagon release. Department of Surgery, 128(1):51-56.
28. Prado, C.L., Pugh-Bernard, A.E., Elghazi, L., Sosa-Pineda, B. and Sussel, L. (2004): Ghrelin cells replace insulin-producing β cells in two mouse models of pancreas development .Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101: 2924-2929.
29. Prodam, F., Bellone, S. and Corneli, G. (2008): Ghrelin: A molecular target for weight regulation, glucose and lipid metabolism. Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery, 2(3): 178-193.
30. Shintani, M., Ogawa, Y., Ebihara, K., Aizawae, M., Miyanaga, F., Takaya, K., et al. (2001): Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. Diabetes, 50: 227-232.
31. Victoria, S., Donna, M. and Simon, M. (2007): Rapid changes in the sensitivity of arcuate nucleus neurons to central ghrelin in relation to feeding status. Physiology and Behavior, 23: 180-185.
32. Von Blankenfeld, G., Turner, J., Ahnert-Hilger, G., John, M., Enkvist, M.O., Stephenson, F., et al. (1995): Expression of functional GABAA receptors in neuroendocrine gastropancreatic cells. Pflugers Arch., 430: 381-388.
33. Waeber, G., Thompson, N. and Waeber, B. (2007): Neuropeptide Y expression and regulation in a differentiated rat insulin-secreting cell. Endocrinology, 133: 1061-1067.
34. Wierup, N., Svensson, H., Mulder, H. and Sundler, F. (2002): The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. Regulatory Peptides, 107: 63-69.