

# سوماتوستاتین ، هورمونی جدید

با میدان اثر وسیع

## Somatostatin

Somatotropin Release Inhibiting  
Factor ( S. R. I. F.)

مجله نظام پزشکی

سال نهم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۴۲ ، ۱۳۶۴

دکتر حسن اسمعیل بیگی \*

سوماتوستاتین از نظر فیزیولوژی اثر مهار کننده بر ترشح تعداد زیادی از سلولهای غدد آندوکرین بخصوص بر ترشحات هیپوفیز و لوزالمعده دارد .

### جایگاه تولید سوماتوستاتین :

آزمایشهای فلوروایمو نولوژی نشان داده است که سوماتوستاتین علاوه بر نقاط اختصاصی هسته های تالاموس در بعضی از سلولهای مغز در نوراکسها ( Nevrax ) و خارج از مغز در جزایر لانگرهانس لوزالمعده و در بعضی از سلولهای مخاطی دستگاه گوارش تولید میشود و بجریان عمومی خون میریزد (۴-۵). مقدار سوماتوستاتین را در سرم خون بعلت کوتاهی نیمه عمر آن ، تاکنون نتوانسته اند اندازه گیری کنند .

چگونگی اثر سوماتوستاتین ، تولید و ترشح آن در بافت های مختلف آندوکرین سبب شده است که درباره ماهیت این هورمون نظرات گوناگونی ابراز شود ، بعضی آن را در گروه نورو - هورمونها (۷) میدانند که میدانند که میدان اثر فوق العاده کوتاه دارد و فقط سلولهای نزدیک و مجاور خود را تحت تاثیر قرار میدهد ( مانند R. F (۳-۵) های هیپوتالاموس ) و برخی آنرا جزء گروه هورمونهای کلاسیک آندوکرین (مانند هورمونهای (۴-۲) هیپوفیزی) بحساب می آورند و بالاخره عده ای سوماتوستاتین را از نظر چگونگی فعالیت فیزیولوژیکی (۸-۴) به نوروترا - نسمتورهای پتیدرژیک تشبیه میکنند .

سوماتوستاتین پلی پپتیدی است که از ۱۴ آمینواسید تشکیل شده است و گروه محققان (۳،۲،۱) گیلمن (Guillemin) نخستین بار آن را از دیانسفال گوسفند بدست آوردند .

تحقیقات این گروه برای جدا کردن هورمون هیپوتالامیک مهار کننده هورمون نمو مثل دیگر R. F های هیپوتالاموس ( A. RF, CR. F, T. RF ) بوده است ، ولی در آزمایشهای تجربی بر بافت هیپوفیز و همچنین روی حیواناتیکه تولید هورمون نمو آنها به طرق مختلف قبلا تحریک شده ، سوماتوستاتین برعکس انتظار کاشفان آن اثر مهار کننده داشته است . در مدت کوتاهی توانسته اند ساختمان شیمیائی و ملکولی این هورمون را مشخص سازند و از راه مصنوعی سوماتوستاتین و ترکیبات مشابه آن را تهیه کنند .

مطالعات وسیعی بوسیله گروههای مختلف (۲-۳-۵) Hansen, Klundbaek درباره چگونگی ترشح سوماتوستاتین و اثر آن بر ترشحات سلولهای آندوکرین هیپوفیز و دیگر غدد مترشحه داخلی و همچنین ترشح هورمون سوماتوستاتین از مراکز غیر از هیپوتالاموس و عوارض بکار بردن هورمون مذکور در زمانهای کم و بیش طولانی و چگونگی اثر آن بر اختلال های آندوکرینی صورت گرفته است (۴-۵-۶).

کشف سوماتوستاتین توجه فیزیولوژیستها ، بیولوژیستها ، بیوشیمیستها ، پزشکان ، بخصوص کارشناسان بیماریهای غدد مترشحه داخلی و بیماریهای متابولیک را بخود جلب کرده است .

\* بیمارستان آپادانا - تهران .

## ( Neurotransmeteurs Peptidergique )

مانند کتکولامین Catecholamine (۳-۴) و استکولین .

از جهت پزشکی ، با اینکه هنوز نتایج مشاهدات بالینی زیادی در این باره منتشر نشده است ، میتوان ارزش درمانی خاصی برای سوماتوستاتین در نظر گرفت .

مصرف سوماتوستاتین فعالیت ترشحی عده‌ای از تومورهای غدد آندوکرینی رامهارمی کند. در آکرومگالی، سوماتوستاتین بخوبی از ترشح اضافی (۹) هورمون نمو جلوگیری میکند، این اثر مهار کننده در تمام طول مصرف سوماتوستاتین ادامه مییابد .

همچنین در آدنومهای سلولهای آندوکرینی لوزالمعده (۱۲) - (۱۰ - ۱۱) ( Glucagonoma, Insulinoma ) از ترشحات اضافی گلوکاگن وانسولین بطور محسوس میکهد . سوماتوستاتین میتواند از پیشرفت بعضی از سرطانهای تسوج حساس به هورمونها مانند سرطان پستان و پرستات جلوگیری کند (۱۳) .

دیابت شناسان با کشف سوماتوستاتین پیش بینی میکنند در آینده نزدیکی بتوانند از پیدایش و پیشرفت عوارض عروقی دیابت جلوگیری کنند (۱۴) زیرا هورمون نمو یا سوماتوتربرا (G. H) عامل اصلی ایجاد کننده ضایعات مویرگها در دیابتی ها میدانند . در اکثر دیابتی هائیکه قندخونشان مهار نمیشود و مقدار هورمون نمو چندین برابر میزان طبیعی آن است، میتوان امیدوار بود که اثر مهار کننده سوماتوستاتین بر ترشح هورمون نمو اگر بطور دائم و در مدت طولانی ادامه یابد ، از بروز ضایعات عروقی موئینه در دیابتی ها جلوگیری کند .

کشف هورمون مصنوعی سوماتوستاتین و مشابهین هم اثر آن تجویز آنرا بمدت طولانی و کافی آسان کرده است (۱۵) .

گلوکاگن بطور مستقیم یا غیرمستقیم سبب افزایش قند خون میشود و امروز ثابت شده است که هیپرگلیسمی در ایجاد عوارض جدار عروقیها دخالت مستقیم دارد و سبب بروز آسیبهای عصبی و مویرگی در دیابتی ها میشود .

تجویز سوماتوستاتین ترشح اضافی گلوکاگن را بخوبی مهار میکند و بطور غیرمستقیم سبب کاهش قند خون میشود و در نتیجه اثر دو عامل تولید کننده آسیبهای عروقی و عصبی دیابت را خنثی میسازد (اثر هورمون نمو و اثر گلوکاگن) (۱۶ و ۸) .

## ساختمان شیمیائی سوماتوستاتین :

سوماتوستاتین از ۱۴ اسید آمینه با یک پل دیسولفور تشکیل شده است ( Tetradecapeptide ) .

H-ALA-GLY-CYS-LYS-ASN-PHE-TRP-LYS-THR-PHE-TER-SER-CYS-OH

چهار اسید آمینه مشابه در ملکولهای سوماتوستاتین ، سکرترین و گلوکاگن وجود دارد ولی هیچگونه عکس العمل متقابل ایمونولژیک بین ۳ ماده شیمیائی مذکور نیست ، چهار اسید آمینه مشترک در فورمولهای فوق الذکر هیچگونه اثر ایمونولژیکی ندارد ، اختلافی بین ساختمان سوماتوستاتین حیوانات مختلف دیده نشده است ، ملکول سوماتوستاتین بطور کامل باروشهای مختلف و تکنیکهای متفاوت شیمیائی بشکل حلقوی با پل دیسولفور، و زنجیری بدون پل دیسولفور، بطور مصنوعی ساخته شده است .

اثر فیزیولوژیکی، فارماکولژیکی و ایمونولژیکی سوماتوستاتین مصنوعی کاملاً شبیه سوماتوستاتین طبیعی از منشاء هیپوتالاموس حیوانی است، در حدود ۱۰۰ ترکیب شیمیائی مشابه فورمول سوماتوستاتین با حذف یک یا چند اسید آمینه یا اضافه کردن چند اسید آمینه به فورمول سوماتوستاتین ساخته شده است که اثر آنها شبیه هورمون اصلی است .

نیمه عمر سوماتوستاتین در حدود ۴ دقیقه است بهمین جهت شیمیست ها تحقیقات دامنه داری در راه پیدا کردن سوماتوستاتین با اثر طولانی شروع کرده اند ( افزایش یک ریشه آروماتیک به N آخر فورمول و تغییر نقاط مورد حمله پروتئاز پلاسما تیک با اضافه کردن آمینو اسیدها در زنجیر سوماتوستاتین و سوماتوستاتین پروتامین زنگ) ولی تا امروز موفق به کشف نوعی سوماتوستاتین با اثر طولانی نشده اند .

وجود پل دیسولفور برای حفظ خاصیت فیزیولوژیکی سوماتوستاتین (۷) ضرور است ، اشکال زنجیری سوماتوستاتین که غیر قابل حلقوی شدن باشند اثر هورمونی ندارند . بنظر میرسد که سوماتوستاتین زنجیری مصنوعی پس از تزریق به حیوانات ( در اثر آنزیم یا آنزیمهای اختصاصی موجود در بدن حیوانات) تبدیل به سوماتوستاتین حلقوی میشود .

سوماتوستاتین حلقوی پس از اتصال به یک مولکول حامل آلبومین به کمک گلو تار آلدیئید یا کاربودی تیمید - Glutaraldehyd (Carbodiimide, yde) پادتن (آنتی کور) اختصاصی بوجود میآورد و ایمونوسرمی که بشکل فوق تولید میشود (۱۸) میتواند مراکز تولید ذخیره سوماتوستاتین را در سلولهای مختلف بطریقه ایمونوفلورسانس ( Immunofluorescence ) مشخص کند .

## مراکز تولید سوماتوستاتین در بدن :

هیپوتالاموس : در هیپوتالاموس مقدار سوماتوستاتین بیش از دیگر مراکز مغزی وجود دارد بر طبق (جدول شماره ۲ و ۱) .

جدول شماره ۱- مقدار سوماتوستاتین در مراکز مختلف مغز ( موش سفید ) وزن ناحیه مغز بر حسب میلی گرم (mg) وزن سوماتوستاتین بر حسب نانوگرم ( Ng )

مراکز مختلف مغز	وزن ناحیه مغز بر حسب میلی گرم	مقدار سوماتوستاتین در هر میلیگرم ماده مغزی	مقدار سوماتوستاتین در هر ناحیه
Olfactory bulb	۵۱۲۹ ± ۱۲۰	۰.۰۲ ± ۰.۰۱	۱۲۰
Septum and preoptic area	۳۸۲۶ ± ۴۲۰	۰.۰۶۴ ± ۰.۰۰۴	۲۴۲۷
Hypothalamus	۱۸۲۵ ± ۰.۲۳	۲.۱۲ ± ۰.۰۸	۳۹۲۳
Thalamus	۱۱۶۲۴ ± ۴۲۹	۰.۱۵ ± ۰.۰۱	۱۷۲۵
Midbrain	۱۵۸۲۵ ± ۱۲۲۰	۰.۰۶ ± ۰.۰۱	۹۲۵
Brain stem	۱۹۵۲۷ ± ۱۳۲۰	۰.۰۵ ± ۰.۰۱	۹۲۸
Cerebellum	۲۲۶۲۷ ± ۷۲۶	۰.۰۲ ± ۰.۰۰۳	۴۲۵
Striatum	۶۴۲۸ ± ۱۲۶	۰.۰۵ ± ۰.۰۰۴	۳۲۲
Cortex	۱۲۰۰۰ ± ۱۲۲۶	۰.۰۳ ± ۰.۰۰۲	۳۰۲۰
			جمع ۱۳۹۲۴

اقتباس از Hansen و Lundbaek

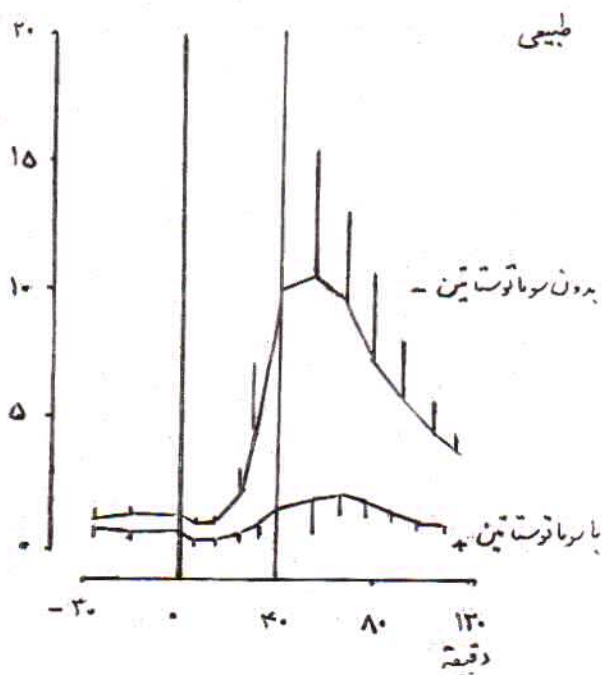
جدول شماره ۲- مقدار سوماتوستاتین در هسته‌های مختلف هیپوتالاموس ( Brownstein )

	بر حسب نانوگرم در میلی گرم پروتوئین
Medial preoptic nucleus	۱۰.۲۴ ± ۲.۲۵
Periventricular nucleus	۲۳.۲۷ ± ۹.۲۰
Suprachiasmatic nucleus	۸.۲۰ ± ۰.۲۶
Supraoptic nucleus	۳.۲۲ ± ۰.۲۶
Anterior hypothalamic nucleus	۸.۲۶ ± ۱.۲۵
Lateral anterior nucleus	۴.۲۹ ± ۱.۲۱
Paraventricular nucleus	۴.۲۴ ± ۱.۲۸
Arcuate nucleus	۴۴.۲۶ ± ۶.۲۱
Ventromedial nucleus	۱۴.۲۶ ± ۲.۲۱
Dorsomedial nucleus	۵.۲۴ ± ۲.۲۱
Perifornical nucleus	۳.۲۸ ± ۰.۲۷
Lateral posterior nucleus	۳.۲۵ ± ۰.۲۷
Ventral premamillary nucleus	۱۷.۲۳ ± ۴.۲۴
Dorsal premamillary nucleus	۴.۲۳ ± ۰.۲۷
Posterior hypothalamic nucleus	۳.۲۸ ± ۰.۲۸
Median eminence	۳۰.۹۱ ± ۶.۲۸

عروق هیپوفیز موش سفید که قبلاً در اثر بکار بردن محرک‌های ترشح هورمون نمو (تثوقیلین و A. M. P. حلقوی) تحریک و تقویت شده است مهار میشود، پس از قطع پرفوزیون مذکور هورمون نمو بیش از زمان قبل از بکار بردن سوماتوستاتین تولید و ترشح میشود.

تزریق پنتوباریتال، مرفین و کلرپرومازین سبب افزایش ترشح هورمون نمو در سگ و موش میشود. تزریق زیر جلدی سوماتوستاتین بمقدار ۵/۰ تا ۵۰ میکروگرم ترشح اضافی هورمون نمورا در حیوانات مذکور متوقف میکنند.

در انسان تزریق داخل وریدی ۲۵۰ تا ۸۵۰ میکروگرم سوماتوستاتین پس از یک فعالیت شدید بدنی یا یک خواب طولانی سبب توقف تولید و ترشح اضافی هورمون سوماتوتروپ میشود (ورزشهای شدید بدنی یا خواباندن انسان سبب افزایش هورمون نمو میشود) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱ - تغییرات هورمون نمو بین ۷ فرد سالم بدون تزریق سوماتوستاتین و پس از تزریق این هورمون در ضمن ورزش، نوع فعالیت ورزشی، انجام کاری معادل ۴۵۰ کیلوگرم متر در دقیقه در مدت ۴۰ دقیقه.

طرز تزریق سوماتوستاتین = ۲۵۰ میکروگرم ده دقیقه قبل از شروع ورزش و از زمان شروع ورزش تا ۶۰ دقیقه ۲۵۰ میکروگرم دیگر بشکل پرفوزیون تزریق شده است

Hansen و Lundbaek

سوماتوستاتین در غسته‌های وانترومدیان، جدار خارجی زائده میانی، مجاورت وریدهای باب هیپوفیزی، ساقه هیپوفیز نزدیک انتهای زائده میانی و غسته‌های آرکه چسبیده به غسته بطنی میانی تولید میشود (N. Ventromedian).

تحریک الکتریکی مناطق مذکور در هیپوتالاموس موش سفید سبب آزاد شدن هورمون نمو حیوان میشود (۱۷ و ۱۸).

بنظر میرسد سوماتوستاتین مانند L. H. R. F از راه شاخه‌های اختصاصی (Termination Nerveuses) سلولهای عصبی تولیدکننده مستقیماً به مویرگهائیکه منتهی به شبکه باب هیپوفیز میشوند می‌ریزد و از این راه در مجاورت سلولهای حساس به سوماتوستاتین در قسمت قدامی هیپوفیز قرار میگیرد.

سوماتوستاتین خارج از هیپوتالاموس در تمام مناطق مغزی با استثنا مخچه وجود دارد (۶-۹). وجود سوماتوستاتین را (۱۹) در جزایر لانگرهانس لوزالمعده انسان و دیگر پستانداران و پرندگان بوسیله ایمونوفلورسانس ثابت کرده‌اند و از عصاره لوزالمعده موش سفید سوماتوستاتین خالص بدست آورده‌اند. سلولهای ترشح کننده سوماتوستاتین که در جزایر لانگرهانس قرار دارد بنام سلول D مشخص شده است و از سلولهای بتا، آلفا ۱ و آلفا ۲ کاملاً متمایز است (Orci, Unger) (۲۰) و (۱۹). از نظر توپوگرافی سلولهای D را در جزایر لانگرهانس در فاصله اجتماع سلولهای بتا (مرکز جزایر لانگرهانس) و سلولهای آلفا ۲ (منطقه محیطی جزایر لانگرهانس) مشخص کرده‌اند (نمودار شماره ۱).

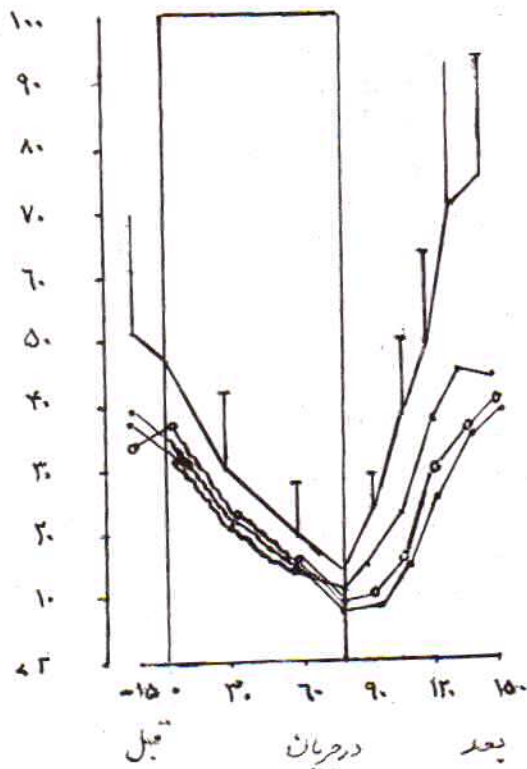
ارتباط نزدیک سلولهای D و آلفا ۲ موجب کنترل مستقیم ترشح انسولین بوسیله سوماتوستاتین میشود.

وجود سوماتوستاتین در سلولها عمقی مخاط معده، دوازدهم و قسمت ابتدائی ایلئون مشخص شده است.

وظیفه فیزیولوژی سوماتوستاتین در مراکز مختلف با استثنا هیپوتالاموس و پانکراس هنوز معلوم نیست.

#### خواص بیولوژیکی سوماتوستاتین:

ترشح هورمون نمو غده هیپوفیز (موش سفید) که در محیطهای اختصاصی نگهداری شده است، در اثر اضافه کردن ۲۵ mm سوماتوستاتین، ۲۰٪ کاهش مییابد. اگر ترشح هورمون نمورا در کشت هیپوفیز موش سفید قبلاً با اضافه کردن ۱۰ mm Theophylline یا ۵ mm Dibutyryl A. M. P. Cyclique، تحریک کنند، ترشح هورمون نمو در اثر سوماتوستاتین ۴۷ تا ۵۸٪ کم میشود همینطور در پرفوزیون سوماتوستاتین در



نمودار شماره ۲ - تغییرات هورمون نمو در سرم خون ۸ بیمار مبتلا به اکرومگالی قبل، در جریان و بعد از تزریق سوماتوستاتین بمدت ۷۵ دقیقه، تزریق در چهار نوبت با مقادیر مختلف انجام گرفته است.

□ = ۱۰۰ ug ● = ۲۵۰ ug Δ = ۵۰۰ ug - O = ۱۰۰۰ ug  
(اقتباس از Besser و همکارانش)

→ گونادوتروپ با تزریق G, R, F تحریک شده باشد.

ترشح هورمون A. C. T. H و هورمونهای کورتیکوسورنال عملاً تحت تأثیر تزریق سوماتوستاتین قرار نمی‌گیرد ولی در بیماری نلسون (آدنوم هیوفیز که در ضمن درمان کوشینگ پیدا میشود و سبب افزایش ترشح M. S. H A. C. T. H میشود) تزریق مقدار نسبتاً زیاد سوماتوستاتین ترشح اضافی - M. S. H A. C. T. H را مهار میکند.

تأثیر سوماتوستاتین بر هورمونهای لوزالمعده:

اگر به لوزالمعده جدا شده سگ که در محلول گلوکز ۲۵٪ گرم در لیتر نگهداری شده است گلوکز ۱/۴٪ بشکل پرفوزیون شریانی تزریق شود، سبب تحریک سلولهای بتا و افزایش ترشح انسولین میشود. تزریق سوماتوستاتین ۱/۰ میکروگرم در میلی لیتر به لوزالمعده مورد آزمایش، ترشح انسولین را کاملاً متوقف میکند. آزمایش مذکور درباره لوزالمعده موش که قبلاً با تیوفیلین

اگر ترشح هورمون نمو بوسیله آرژنین (۵/۰ گرم در کیلوگرم یا L. Dopa (۵/۰ میلی گرم در کیلوگرم) تحریک شده باشد، تزریق داخل وریدی سوماتوستاتین از ترشح اضافی هورمون نمو جلوگیری میکند، هورمون نمو در افراد دیابتی که تحت درمان انسولین قرار دارند در اثر فعالیت ورزشی یا فیزیکی بیش از افراد غیردیابتی افزایش مییابد، این ترشح اضافی هورمون نمو با تزریق ۵۰۰ میکروگرم سوماتوستاتین بشکل پرفوزیون دائمی داخل وریدی یا تزریقات متعدد با فاصله ۱۰ دقیقه کاملاً متوقف میشود. R. Assan و همکارانش در دو گروه ۶ نفری دیابتی که سالها تحت درمان انسولین بوده‌اند، آزمایش زیر را انجام داده است. هورمون نمو را در گروه اول با کاهش شدید قند خون بوسیله تزریق انسولین اضافی و در گروه دوم با پرفوزیون آرژنین افزایش داده‌اند و با بکار بردن ۷۵۰ میکروگرم سوماتوستاتین در طول ۷۵ دقیقه ترشح هورمون نمو را بطور کلی متوقف ساخته‌اند. در بیماران مبتلا به اکرومگالی بخصوص در مرحله پرکاری شدید سلولهای تولید کننده سوماتوتروپ غده هیوفیز با بکار بردن ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم سوماتوستاتین توانسته‌اند غلظت هورمون نمو پلاسما را کاهش دهند (۱۲-۱۳)، ۳۰ دقیقه پس از قطع پرفوزیون سوماتوستاتین ترشح هورمون نمو بیش از زمان قبل از آزمایش مشاهده شده است (نمودار شماره ۲).

در کودکانیکه دچار سوء تغذیه شدید بخصوص کمبود پروتئین هستند غلظت هورمون نمو خون بیش از حد طبیعی است، تزریق سوماتوستاتین این افزایش غلظت را کاهش میدهد.

چنین بنظر میرسد که سوماتوستاتین بر ترشح پرولاکتین اثری نداشته باشد حتی پس از تحریک ترشح پرولاکتین بوسیله آرژنین اگر غلظت طبیعی پرولاکتین یا افزایش ترشح آن در افراد اکرومگال با L. Dopa مهار شده باشد بکار بردن سوماتوستاتین تغییری در میزان هورمون پرولاکتین نمی‌دهد. در افرادی که دچار هیپوتیروئیدی دارویی یا جراحی هستند تجویز استروژن ترشح پرولاکتین را افزایش میدهد و نکته جالب اینست که این افزایش ترشح با تزریق سوماتوستاتین کاملاً مهار میشود. سوماتوستاتین بر ترشح هورمون T. S. H در شرایط طبیعی اثری ندارد اما اگر با تزریق T. R. F ترشح T. S. H را تحریک کنند سوماتوستاتین میتواند این تحریک اضافی را مهار کند (۱۲).

سوماتوستاتین در شرایط طبیعی تأثیری بر ترشح هورمونهای گونادوتروپ (F. S. H, L. H) ندارد حتی اگر هورمونهای

در اعماق دیابتی دارد، اگر در مراحل اولیه اسیدوستوز توأم با انسولین هورمون سوماتوستاتین تزریق شود از افزایش ترکیبات ستونی به سرعت جلوگیری میشود،

#### سوماتوستاتین و دیگر هورمونها

در افراد طبیعی و مبتلایان به آکرومگالی با پرفوزیون ۱۰۰۰ میکروگرم سوماتوستاتین در مدت ۷۵ دقیقه میتوان ترشح گاسترین را متوقف کرد. حتی اگر ترشح گاسترین با خوردن غذا تحریک شده باشد. پس از قطع پرفوزیون سوماتوستاتین ترشح گاسترین بیش از حد قبل از آزمایش دوباره ادامه مییابد، در افراد مبتلا به کمخونی خطرناک (Anemie De Biermer) بطور معمول غلظت گاسترین در خون بیش از حد معمول است. با تزریق ۱۰۰۰ میکروگرم سوماتوستاتین غلظت گاسترین خون به  $\frac{1}{5}$  غلظت قبل از تزریق میرسد (از  $250 \text{ Pmol/l}$  به  $50 \text{ Pmol/l}$ ) در سندرم زولینگر ایلسون (Zollinger Ellison) که در اثر تومور لوزالمعده بوجود میآید مقدار گاسترین در خون افزایش مییابد. با تزریق سوماتوستاتین میتوان این افزایش گاسترین را تا حد طبیعی تقلیل داد.

ترشح اضافی گلوکاگن حاصله از سلولهای روده ای (Parieto digestive) که در اثر صرف غذا افزایش مییابد با تزریق سوماتوستاتین مهار میشود (با کمک آزمایش ایمنولژی در حیواناتیکه پانکراس آنها برداشته شده است تجربه فوق انجام شده است).

سوماتوستاتین ظاهراً اثری بر ترشح کتکولامینها (Catecho lamine) ندارد. افزایش ترکیبات آدرنالین در جریان کاهش قند خون (بوسیله انسولین یا دیگر عوامل کاهش دهنده قند خون) با پرفوزیون سوماتوستاتین تغییری پیدا نمی کند.

#### اثر سوماتوستاتین بر تومورهای غده مترشحه داخلی:

در شرایط طبیعی سوماتوستاتین اثری بر ترشح A.C.T.H قسمت قدامی هیپوفیز ندارد ولی در سندرم نسون ترشح اضافی A.C.T.H در اثر پرفوزیون سوماتوستاتین کاملاً مهار میشود (۹، ۴).

در تومورهای غده هیپوفیز مانند آکرومگالی، ترشح سوماتوتروپ و پرولاکتین اضافی را متوقف میسازد، در تومورهای اولیه لوزالمعده مانند انسولینوم و گلوکوگانوم سوماتوستاتین ترشح اضافی انسولین و ترشح گلوکاگن را بطور کامل مهار میکند. تجربیات متعددی نشان داده است که تزریق مقدار کم سوماتوستاتین

تحریک شده باشد همین نتیجه را در بر دارد. (۸-۱۰-۹-۱۱) پرفوزیون ۲ میکروگرم سوماتوستاتین در دقیقه بمدت ۲۱۰ دقیقه در انسان ترشح انسولین را بطور آرام کاهش میدهد و سبب افزایش قند میشود، پس از قطع تزریق سوماتوستاتین ترشح انسولین فوق العاده سریع (Rebond Insulinique) افزایش مییابد، ترشح اضافی انسولین در اثر پرفوزیون آرزینن داخل وریدی تحت تأثیر پرفوزیون سوماتوستاتین متوقف میشود.

ترشح اضافی گلوکاگن که در اثر تحریک آرزینن، آدرنالین، استیل کولین بوجود آمده باشد، با پرفوزیون ۸ تا  $\frac{2}{5}$  میکروگرم در میلی لیتر سوماتوستاتین متوقف میشود (۱۳).

سوماتوستاتین در بیماران دیابتی جوان که تحت درمان انسولین قرار دارند غلظت گلوکاگن پلاسما، کاهش میدهد و در نتیجه قند خون را پائین میآورد.

قند خون دیابتی هائیکه تحت درمان انسولین قرار دارند پس از صرف یک صبحانه کامل (نان، شیر، تخم مرغ، کره) بطور محسوس افزایش مییابد و متناسب با افزایش قند خون گلوکاگن پلاسما نیز بالاتر از حد طبیعی میرود، تزریق انسولین باین بیماران بی آنکه تأثیری بر غلظت گلوکاگن خون داشته باشد سبب کاهش نسبی قند خون میشود. اما اگر همراه با تزریق انسولین ۵۰۰ میکروگرم سوماتوستاتین هم تزریق شود، قند خون کاملاً به سطح طبیعی میرسد و غلظت گلوکاگن نیز در پلاسما خون تا میزان طبیعی کاهش مییابد (۱۴-۱۷).

اگر به حیوانات فاقد پانکراس یا سگ دیابتیک (Alloxanisé) یا بیماران دیابتیک که سالها تحت درمان انسولین بوده اند گلوکاگن و سوماتوستاتین با هم تزریق شود تغییری در مقدار قند خون حاصل نمیشود (۱۵).

این آزمایش مؤید آنست که سوماتوستاتین مستقیماً نقشی در کاهش قند خون ندارد (تحریک عمل گلیکوژنزنگید یا تسریع ورود گلوکز به داخل سلولهای عضلانی و چربی یا خنثی کردن اثر متابولیک هورمونها) بلکه اثر آن بر سلولهای (A2) لوزالمعده است که مانع ترشح گلوکاگن میشود (۱۳).

نقش گلوکاگن در افزایش قند خون مبتلایان به دیابت فوق العاده زیاد است و با امکان استفاده صحیح از سوماتوستاتین میتوان قند خون را کاهش داد و از بروز عوارض بیماری قند بخصوص عوارض عروقی جلوگیری بعمل آورد.

گلوکاگن نقش مهمی در تولید و افزایش ترکیبات ستونی خون

حلقوی ( ۲۰ میکروگرم در کیلوگرم وزن ) ترشح شیره معده ( اسیدکلریدریک و پپسین ) را کاهش میدهد .

### طرز تاثیر سوماتوستاتین :

هنوز چگونگی اثر سوماتوستاتین بر فعالیت هورمون سازی سلولهای آندوکرینی بخوبی روشن نشده است ولی در آکادمی علوم پاریس گیلمن وهمکارانش ( Guillemin ) نتایج بررسی های خود را روی تومورهای هیپوفیز وپانکراس بدن شرح بیان کرده اند :

۱- مقدار A. M. P حلقوی در سلولهای تومورهای مذکور بیش از حد طبیعی است که گویای افزایش فعالیت هورمون سازی سلولهای مذکور است .

۲- سوماتوستاتین بوسیله کاهش تولید A. M. P حلقوی یا محدود کردن میدان فعالیت آن تولید و ترشح هورمون اضافی را مهار میکند

نفوذ اثر سوماتوستاتین به داخل سلول با واسطه آدنیل سیکلاز جدار سلول انجام میگردد. غلظت یون پتاسیم و کلسیم (  $a^{++}$  ) و  $K^{+}$  ) در داخل سلولهای آندوکرین متناسب با فعالیت ترشحی آنها تغییر میکند ، امکان دارد سوماتوستاتین در این تغییر غلظت نقشی بعهده داشته باشد

### مصرف پزشکی سوماتوستاتین :

سوماتوستاتین در عمل پروتئین سازی داخل سلولها ظاهر آ نقشی بعهده ندارد ولی مسلماً در تولید و ترشح بعضی از هورمونهای آندوکرین بطور آشکار و مستقیماً دخالت دارد و از ترشح اضافی آنها میکاهد ، در درمان جراحی اولسرها پپتیک سندرم زولینگر ایسون میتواند بعنوان عامل مهار کننده ترشحات لوزالمعده و دوازده معده قبل از عمل بکار رود . مهار ترشح هورمون نمو در مرحله فعال اکرومگالی از پیشرفت این بیماری جلوگیری میکند . در بعضی از سرطانهای پستان حساس به هورمون پرولاکتین مصرف سوماتوستاتین بمقدار کافی اثر درمانی دارد ( در شرایط طبیعی سوماتوستاتین بر پرولاکتین تاثیری ندارد ) ( ۵ ، ۴ ، ۷ ) .

### سوماتوستاتین و بسیاری قند :

در فصل فیزیولوژی سوماتوستاتین متذکر شدیم که این هورمون از دو راه در پیش گیری عوارض عروقی منسوب به بیماری قند و افزایش قند خون جلوگیری میکند ( کاهش ترشح هورمون نمو و متوقف ساختن ترشح هورمون گلوکاگن ) . از نظر تئوری و آزمایشهای تجربی بر نسوج هیپوفیز و حیوانات

آزمایشگاهی سوماتوستاتین از ترشح اضافی سوماتوتروپ میکاهد ، در میکرو آنژیوپاتی دیابتی ها نقش هورمون نمو را موثر میدانند زیرا در افرادی که دچار دیابت مزمن باشند یا سالها تحت درمان انسولین بوده اند همیشه سطح هورمون نمو در خونشان بالاتر از طبیعی است . معذالک برای بررسی نقش درمانی هورمون سوماتوستاتین در جلوگیری از بروز و پیشرفت آسیبهای مویرگها احتیاج به گذشت زمان و بکار بردن مقدار کافی هورمون سوماتوستاتین است .

علاوه بر هورمون نمو ، A. C. T. H و استروئیدهای سورنال در ضمن دیابت های نامتعادل افزایش مییابند و در بروز ضایعات عروقی کم و بیش موثر هستند ولی تحت تاثیر سوماتوستاتین قرار ندارند . همچنین برای مهار ترشح گلوکاگن احتیاج به مقدار کافی سوماتوستاتین با اثر طولانی است ( نیمه عمر سوماتوستاتین طبیعی و مصنوعی در حدود ۴ دقیقه است ) تا امروز نتوانسته اند هورمون سوماتوستاتین را با اثری طولانی مشابه انسولین P. Z یا N. P. H تهیه نمایند . بنابراین مهار کافی و طولانی گلوکاگن در تجربیات بالینی هنوز به مرحله عمل در نیامده است ولی با فعالیتهای وسیعی که در زمینه کاربرد سوماتوستاتین شروع شده است ، میتوان امیدوار بود که در آینده نزدیک سوماتوستاتین موثری بمنظور جلوگیری از پیشرفت و درمان ضایعات عروقی دیابت پیدا کند .

### عوارض احتمالی و ناسازگاری مصرف سوماتوستاتین :

بعلت کوتاه بودن عمر مصرف سوماتوستاتین و تجربیات محدودی که فقط در بعضی از مراکز تحقیقاتی جهان صورت گرفته است ، نمیتوان ضایعات و آسیب هائیکه ممکن است مصرف طولانی سوماتوستاتین در برداشته باشد ، پیش بینی کرد . معذالک چندین نمونه از حوادث سوماتوستاتین درمانی را که بعضی از آنها منجر به مرگ حیوانات مورد آزمایش شده است ، متذکر میشویم :

در ۱۹ میمون افریقائی ( Baboin ) مدت چهار هفته سوماتوستاتین را بشکل پرفوزیون داخل وریدی بطور دائم مصرف کرده اند ، ۱۳ میمون مورد آزمایش در پایان هفته های آخر تلف شده اند . در کالبد شکافی حیوانات مذکور علائم نهایعات حبابهای ریوی باخو نریزیهای وسیع در نسج ریه دیده شده است . درشش میمونی که زنده مانده بودند ، علائم کاهش شدید پلاکت های خون ظاهر شده و خاصیت اجتماع و چسبندگی طبیعی پلاکتها مختل شده بود ، در انسان پرفوزیون سوماتوستاتین بمقدار ۳۴ تا ۶ میکروگرم در دقیقه برای مدت ۶ ساعت بشکل پرفوزیون سبب کاهش تعداد پلاکتها و اختلال در خاصیت طبیعی و

نمود زیرا تجربیات محدود و کوتاه مدت که تا امروز صورت گرفته است نمیتواند ملاک پیشبینی کاربرد سوماتوستاتین در پزشکی باشد. آنچه درباره سوماتوستاتین میتوان پیشبینی کرد اثر این هورمون بر سلولهای آندوکرین هیپوفیز و جزایر لانگرهانس لوزالمعده است. اثر مهارکننده سوماتوستاتین بر ترشح هورمون نمو و برافزایش غیرطبیعی پرولاکتین کاملاً مشخص شده است (در تجربیات نسوج آزمایشگاهی بر حیوانات آزمایشگاه و در انسان).

نقش سوماتوستاتین در جلوگیری از ترشح گلوکاگن و مهار ترشح اضافی هورمون نمو در مبتلایان به بیماری قند سبب شده است که روزه امیدی برای جلوگیری از بروز پیشرفت آسیبهای عروقی بیماری قند پیدا شود.

موفقیت در کشف سوماتوستاتین با اثر طولانی و سوماتوستاتین-های مصنوعی در آینده بررسیهای فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی این هورمون را سهلتر خواهد نمود.

چسبندگی آنها بطور موقت میشود، پس از قطع پرفوزیون سوماتوستاتین عوارض گفته شده در بالا مرتفع میگردد.

هیپوتیروئیدی در نتیجه مصرف طولانی سوماتوستاتین (سوما-توستاتین سبب مهار T.R.F. هیپوفیز میشود) بعید بنظر نمی رسد، مصرف طولانی سوماتوستاتین میتواند دیابت خفیف افرادی که بارژیم غذایی بخوبی کنترل شده اند، تبدیل به دیابتی کند که احتیاج به تزریق انسولین داشته باشد (اگر سوماتوستاتین ترشح سلولهای بتا را برای مدت طولانی مهار کند، سلولهای مذکور فرسوده شده و قدرت ترشح انسولین را بطور کلی ممکن است از دست بدهند).

عوارض زودگذر مانند دردهای شکمی، اسهال، سرگیجه و استفراغ و کهمیر در جریان تزریق داخل وریدی سوماتوستاتین در انسان ذکر شده است.

#### نتیجه:

هنوز درباره فیزیولوژی سوماتوستاتین نمیتوان قضاوت صحیح

#### REFERENCES :

- 1- Assan, R., Basdovant, A., Selmi, A.: Somatostatine et Diabete. Journées de diabetologie. Hôtel Dieu. 1975. Page 23\_32 Flammarion.
- 2- Guillemin, R., Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J.: Hypothalamic Polypeptide that inhibits the secretion of pituitary growth hormone. 179-77-79. Science 1972.
- 3- Guillemin, R., Brazeau, P.: Somatostatin. New commer from the hypothalamus. New Engl. J. Med. 290. 963. 1974.
- 4- Guillemin, R., Forsham, P. H.: Effect of Somatostatin on plasma glucose and glucagon levels in human diabetes mellitus. New Engl. J. Med. 291-544-547. 1974.
- 5- Rivier, J.: Synthèse total par phase solidé un tetradecapeptide ayant les propriétés chimiques et biologiques de la somatostatine. C. R. Acad. Sci. 276. 2737-40. 1973.
- 6- Assan, R.: La somatostatine: Une nouvelle hormone. Diabete et metabolisme. No 3, page 335-345. 1976.
- 7- Hansen, K., Lundbaek.: Somatostatin. A review of it's effects especially in human beings. Diabete et metabolisme. No 4, page 203-218. 1976.
- 8- Olsson, S. E., Andersson, B., Petersson and Hellerstrom.: Effects of somatostatin on biosynthesis and release of insulin. Diabete et metabolisme. No. 4 P. 199-202, 1976.
- 9- Albeti, K., Christensen, N. J., Hansen, A. A., Inversen, J. Lundbaek. Seyor - Eansen, K., Orskov, H.: Inhibition of insulin secretion by Somotostatine. Lancet 2, 1299-1301. 1973.
- 10- Yen, S. S. C., Siler, M., De Vane, W.: Effect of somatostatin in patients with acromegaly. New Engl. J. Med. 290, 935, 938. 1974.
- 11- Vale, W., Brazeau, P., Grant, G., Nussey, M. A., Burgus, R., Rivier, J., Ling, N., Guillemin, R.: Premieres observation sur le mode d'action de la Somatostatine. C. R. Acad. Sci. (D) 275.2913-15. 1972,
- 12- Siler, T. M., Yen, S. S. C., Vale, W., Guillemin, R.: Inhibition by somatostatin of the release of T. S. H. induced in man by thyrotropin-releasing factor. J. Clin. Endocr. 38. 742-745. 1974.
- 13- Unger, R. H., Dobbs, R., Sakurai, H.: Somatostatin induced in insulin and glucagon secretion. J. Clin. Invest. 10, 385.1974.
- 14- Dubois, M. P.: Presence of immunoreactive somatostatin in discrete cells of the endocrine. Proc. Mat. Acad. Sci. 70-1345. Washington 1975.
- 15- Gerich, J. H-, Lorenzi, M., Schneider, V., Karam, J. H., Guillemin Forsham, P. H., Cnuk. W. Kwan.: Inhibition of pancreatic glucagon responses to Arginine by Somatostatin in normal man and in insulin dependent diabetic patients. Diabetes. 23-876.879. 1974.