

# سوماتوتاتین، هورمونی جدید

با میدان اثر وسیع

## Somatostatin

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

مجله نظام پزشکی

سال نهم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۴۲ - ۱۴۴ ، ۱۳۶۴

\* دکتر حسن اسماعیل بیگی

سوماتوتاتین از نظر فیزیولوژی اثر مهار کننده بر ترشح تعداد زیادی از سلولهای غدد آندو کرین بخصوص برترشحات هیپوفیز و لوزالمعده دارد.

### جایگاه تولید سوماتوتاتین :

آزمایش‌های فلورو ایمونولوژی نشان داده است که سوماتوتاتین علاوه بر نقاط اختصاصی هسته‌های تalamوس 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 (۵-۶).

مقدار سوماتوتاتین را در سرم خون بعلت کوتاهی نیمه عمر آن ، تاکنون توانسته‌اند اندازه گیری کنند.

چگونگی اثر سوماتوتاتین ، تولید و ترشح آن در بافت‌های مختلف آندو کرین سبب شده است که درباره ماهیت این هورمون نظرات گوناگونی ابراز شود ، بعضی آن را در گروه نورو-هورمونها (۷) 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 هیپوتalamوس) و برخی آنرا جزء گروه هورمونهای کلاسیک آندو کرین (مانند هورمونهای (۲-۴) هیپوفیزی) بحساب می‌آورند و بالاخره عده‌ای سوماتوتاتین را از نظر چگونگی فعالیت فیزیولوژیکی (۸-۹) به نورو-ترا-نمترورها پیتیدریزیک تشییه می‌کنند.

سوماتوتاتین پلی پپتیدی است که از ۱۶ آمینو اسید تشکیل شده است و گروه محققان (Guillemin) (۱، ۲، ۳) گیلن (Guillemin) نخستین بار آن را از دیانسفال گوسفند بدست آوردند.

تحقیقات این گروه برای جدا کردن هورمون هیپوتalamیک مهار کننده هورمون نمو مثل دیگر R. F. های هیپوتalamوس (A. RF, CR. F, T. RF) بوده است ، ولی در آزمایش‌های تجربی برای تاثیرات هیپوفیز و همچنین روی حیواناتیکه تولید هورمون نمو آنها به طرق مختلف قبل تحریک شده ، سوماتوتاتین بر عکس 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 سوماتوتاتین و ترکیبات مشابه آن را تهیه کنند .

مطالعات وسیعی بوسیله گروههای مختلف (۵-۶-۷) Hansen, Klundbaek درباره چگونگی ترشح سوماتوتاتین و اثر آن برترشحات سلولهای آندو کرین هیپوفیز و دیگر غدد مترشحه داخلی و همچنین ترشح هورمون سوماتوتاتین از مراکزی غیر از هیپوتalamوس و عوارض بکار بردن هورمون مذکور در زمانهای کم و بیش طولانی چگونگی اثر آن بر اختلال‌های آندو کرینی صورت گرفته است (۶-۷-۸).

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

\* بیمارستان آپادانا - تهران .

چهار اسید امینه مشابه در ملکولهای سوماتوستاتین، سکرتین و گلوکاگن وجود دارد ولی هیچگونه عکس العمل متقابل ایمونولیزیک بین ۳ ماده شیمیائی مذکور نیست، چهار اسید امینه مشترک در فرمولهای فوق الذکر هیچگونه اثربیولیزیکی ندارد، اختلافی بین ساختمان سوماتوستاتین حیوانات مختلف دیده نشده است، ملکول سوماتوستاتین بطور کامل با روش‌های مختلف و تکنیک‌های متفاوت شیمیائی بشکل حلقوی با پل دیسوعلوره، وزنجیری بدون پل دیسلوفلوره، بطور مصنوعی ساخته شده است.

اثرفیزیولوژیکی، فارماکولوژیکی و ایمونولیزیکی سوماتوستاتین مصنوعی کاملاً شبیه سوماتوستاتین طبیعی از همان‌شاء هیپوتالاموس حیوانی است، در حدود ۱۰۰ ترکیب شیمیائی مشابه فورمول سوماتوستاتین با خذیلک یا چند اسید امینه یا اضافه کردن چند اسید امینه به فورمول سوماتوستاتین ساخته شده است که اثر آنها شبیه هورمون اصلی است.

نیمه عمر سوماتوستاتین در حدود ۴ دقیقه است بهمین جهت شیمیست‌ها تحقیقات دامنه‌داری در راه پیدا کردن سوماتوستاتین با اثر طولانی شروع کرده‌اند (افزایش یک ریشه آروماتیک به N آخر فورمول و تغییر نقاط مورد حمله پروتئاز پلاسماتیک یا اضافه کردن آمینواسیدها در زنجیر سوماتوستاتین و سوماتوستاتین پروتامین زنگ) ولی تا امروز موفق به کشف نوعی سوماتوستاتین با اثر طولانی نشده‌اند.

وجود پل دیسوعلوره برای حفظ خاصیت فیزیولوژیکی سوماتوستاتین (۷) ضرور است، اشکال زنجیری سوماتوستاتین که غیرقابل 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 بدنه حیوانات) تبدیل به سوماتوستاتین حلقوی می‌شود.

سوماتوستاتین حلقوی پس از اتصال به یک مولکول حامل آلبومین به کمک گوتارآلدید یا کاربودی‌ئیمید- Glutaraldehyde، Carbo diimide می‌آورد و ایمونوسرسی که بشکل فوق تولید می‌شود (۱۸) (میتواند مراکز تولید ذخیره سوماتوستاتین را در سلولهای مختلف بطریقه ایمونوفلورسانس Immunofluorescence) مشخص کنند.

مراکز تولید سوماتوستاتین در بدنه :

هیپوتالاموس: در هیپوتالاموس مقدار سوماتوستاتین بیش از دیگر مراکز مغزی وجود دارد بطبق (جدول شماره ۲۹).

(Neurotransmeteurs Peptidergique)

مانند کاتکولامین Catecholamine (۳-۴) و استکولین، از جهت پزشکی، با اینکه هنوز نتایج مشاهدات بالینی زیادی در این پاره منتشر نشده است، میتوان ارزش درمانی خاصی برای سوماتوستاتین در نظر گرفت.

صرف سوماتوستاتین فعالیت ترجیحی عده‌ای از تومورهای غدد آندوکرین رامهاری کند. در آکرومگالی، سوماتوستاتین بخوبی از ترشح اضافی (۹) هورمون نمو جلوگیری می‌کند، این اثر مهار کننده در تمام طول صرف سوماتوستاتین ادامه می‌باید. همچنین در آدنومهای سلولهای آندوکرینی لوزالمعده (۱۲-۱۱) اضافی گلوکاگن و انسولین بطور محسوس می‌کاهد. سوماتوستاتین میتواند از پیشرفت بعضی از سلطانهای نسوج حساس به هورمونها مانند سرطان پستان و پرستات جلوگیری کند (۱۳).

دیابت شناسان با کشف سوماتوستاتین پیش‌بینی می‌کنند در آینده نزدیکی بتوانند از پیدایش و پیشرفت عوارض عروقی دیابت جلوگیری کنند (۱۴) زیرا هورمون نموی سوماتوتربرا (G. H.) عامل اصلی ایجاد کننده ضایعات مویر گها در دیابتی‌ها میداند. در اکثر دیابتی‌هایی که قندخون‌شان مهار نمی‌شود و مقدار هورمون نمو چندین برابر میزان طبیعی آن است، میتوان امیدوار بود که اثرهای مهار کننده سوماتوستاتین بر ترشح هورمون نمواگر بطور دائم و در مدت طولانی ادامه باید، از بروز ضایعات عروق مؤینه در دیابتی‌ها 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 قندخون می‌شود و امروز ثابت شده است که هیپرگلیسمی در ایجاد عوارض جدار عروقها در حالت مستقیم دارد و سبب بروز آسیبهای عصبی و مویرگی در دیابتی‌ها می‌شود.

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

ساختمان شیمیائی سوماتوستاتین :

سوماتوستاتین از ۱۶ اسید امینه با یک پل دیسوعلوره تشکیل شده است (Tetradecapeptide).  
H-ALA-GLY-CYS-LYS-ASN-PHE-TRP-LYS-THR-PHE-TER-SER-CYS-OH

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

مراکز مختلف مغز	مقدار سوماتوستاتین در هر میلی گرم	وزن ناحیه مغز بر حسب میلی گرم ماده مغزی	مقدار سوماتوستاتین در هر ناحیه
Olfactory bulb	۵۱۰۹ ± ۱۰	۰،۰۲ ± ۰،۰۱	۱۰
Septum and preoptic area	۳۸۰۶ ± ۴۰	۰،۶۴ ± ۰،۰۴	۲۴۷
Hypothalamus	۱۸۰۵ ± ۰،۳	۲۰۱۲ ± ۰،۰۸	۳۹۵
Thalamus	۱۱۶۴ ± ۴۹	۰،۱۵ ± ۰،۰۱	۱۷۵
Midbrain	۱۵۸۰۵ ± ۱۲۰	۰،۰۶ ± ۰،۰۱	۹۵
Brain stem	۱۹۵۷ ± ۱۳۰	۰،۰۵ ± ۰،۰۱	۹۸
Cerebellum	۲۲۶۷ ± ۷۶	۰،۰۲ ± ۰،۰۰۳	۴۵
Striatum	۶۴۰۸ ± ۱۰۶	۰،۰۵ ± ۰،۰۰۴	۳۲
Cortex	۱۰۰۰ ± ۱۲۰	۰،۰۳ ± ۰،۰۰۲	۳۰
جمع ۱۳۹۵۴			

اقتباس از Hansen و Lundbaek

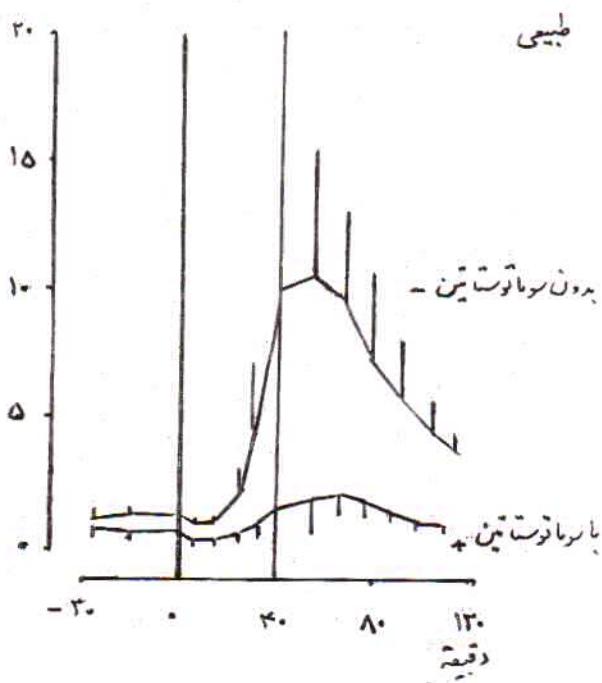
جدول شماره ۲ - مقدار سوماتوستاتین در هسته‌های مختلف هیپوتالاموس ( Brownstein )

	بر حسب نانو گرم در میلی گرم پروتئین
Medial preoptic nucleus	۱۰۰۴ ± ۲۰۵
Periventricular nucleus	۲۲۰۷ ± ۹۰
Suprachiasmatic nucleus	۱۸۰ ± ۰۶
Supraoptic nucleus	۳۰۲ ± ۰۶
Anterior hypothalamic nucleus	۸۰۶ ± ۱۵
Lateral anterior nucleus	۴۰۹ ± ۱۱
Paraventricular nucleus	۴۰۴ ± ۱۰۸
Arcuate nucleus	۴۴۰۶ ± ۶۱
Ventromedial nucleus	۱۴۰۶ ± ۲۰۱
Dorsomedial nucleus	۵۰۴ ± ۲۰۱
Perifornical nucleus	۳۰۸ ± ۰۰۷
Lateral posterior nucleus	۳۰۵ ± ۰۰۷
Ventral premamillary nucleus	۱۷۰۳ ± ۴۰۴
Dorsal premamillary nucleus	۴۰۳ ± ۰۰۷
Posterior hypothalamic nucleus	۳۰۸ ± ۰۰۸
Median eminence	۳۰۹۰۱ ± ۶۰۰۸

عروق هیپوفیز موش سفید که قبل از بردن بکار بردن حرکت‌های ترشح هورمون نمو (تیوفیلین و A. M. P. A. حلقی) تحریک و تقویت شده است مهار می‌شود، پس از قطع پروفیزیون مذکور هورمون نمو پیش از زمان قبل از بکار بردن سوماتوستاتین تولید و ترشح می‌شود.

تزریق پنتوباربیتال، مرفين و کلرپرومازین سبب افزایش ترشح هورمون نمو در سگ و موش می‌شود. تزریق زیر جلدی سوماتوستاتین بمقادیر ۰،۵-۰،۱۰ میکرو گرم ترشح اضافی هورمون نمورا در حیوانات مذکور متوقف می‌کند.

در انسان تزریق داخل وریدی ۲۵۰ تا ۸۵۰ میکرو گرم سوماتوستاتین پس از یک فعالیت شدید بدنه یا یک خواب طولانی سبب توتف تولید و ترشح اضافی هورمون سوماتوتروپ می‌شود (ورزش‌های شدید بدنه یا خواب‌اند 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 درزش، نوع فعالیت ورزشی، انجام کاری معادل ۴۵۰ کیلو گرم متر در دقیقه در مدت ۴۰ دقیقه.

طرز تزریق سوماتوستاتین = ۲۵۰ میکرو گرم ده دقیقه قبل از شروع ورزش و از زمان شروع ورزش تا ۶۰ دقیقه ۲۵۰ میکرو گرم دیگر بشکل پروفیزیون تزریق شده است.

Hansen و Lundbaek

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

تحریک الکتریکی مناطق مذکور در هیپوتalamوس موش سفید سبب آزاد شدن هورمون نمو حیوان می‌شود (۱۷۹۱۸).

بنظر میرسد سوماتوستاتین مانند L. H. R. F. از راه شاخه‌های اختصاصی (Termination Nerveuses) سلولهای عصبی تولید کننده مستقیماً به میرگهاییکه 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 هیپوتalamوس در تمام مناطق مغزی باستثناء مخچه وجود دارد (۹-۱۴). وجود سوماتوستاتین را (۱۹) در جزایر لانگرهاں لوزالمعده انسان و دیگر پستانداران و پرندگان بوسیله ایمونو فلورسانس ثابت کرده‌اند و از عصاره لوزالمعده موش سفید سوماتوستاتین خالص بست آورده‌اند. سلولهای ترشح کننده سوماتوستاتین که در جزایر لانگرهاں 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 توبوگرافی سلولهای D را در جزایر لانگرهاں در فاسمه اجتماع سلولهای بتا (مرکز جزایر لانگرهاں) و سلولهای آلفا ۲ (منطقه محیطی جزایر لانگرهاں) مشخص کرده‌اند (نمودار شماره ۱).

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

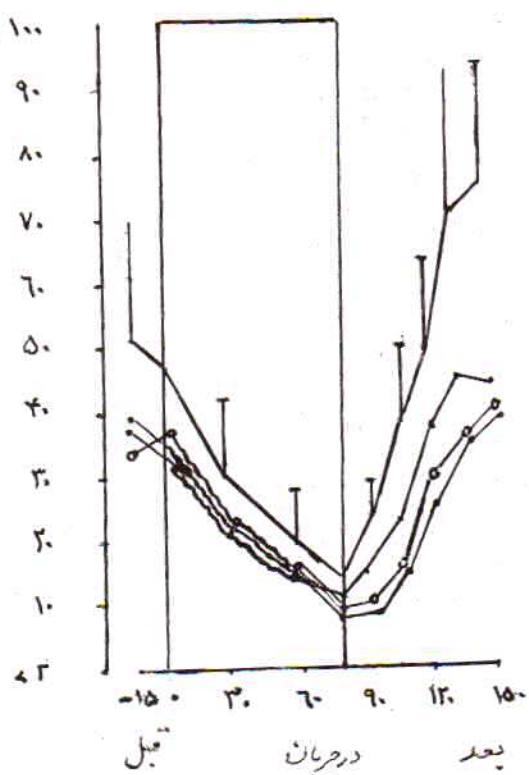
وجود سوماتوستاتین در سلولها عمیق مخاط معده، دوازدهه و قسمت ابتدائی ایلثون مشخص شده است.

وظیفه فیزیولوژی سوماتوستاتین در مراکز مختلف باستثناء هیپوتalamوس و پانکراس هنوز معلوم نیست.

#### خواص بیولوژیکی سوماتوستاتین:

ترشح هورمون نمو غده هیپوفیز (莫斯 سفید) که در معیط‌های اختصاصی نگهداری شده است، در اثراضافه کردن ۲۵ mm سوماتوستاتین، ۲٪ کاهش می‌یابد. اگر ترشح هورمون نمورا در کشت هیپوفیز موش سفید قبل با اضافه کردن ۱۰ mm Teophyline یا ۵ mm Dibutyryl A. M. P. Cyclique

تحریک کنند، ترشح هورمون نمو در اثر سوماتوستاتین ۴۷ تا ۵۸٪ کم می‌شود همینطور در پروفیزیون سوماتوستاتین در



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

$\square = 100 \mu\text{g}$     $\bullet = 250 \mu\text{g}$     $\Delta = 500 \mu\text{g}$     $O = 1000 \mu\text{g}$   
(اقتباس از Besser و همکارانش)

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

ترشح هورمون A, C, T, H و هورمونهای کورتیکوسورنال عمل احت تأثیر تزریق سوماتوستاتین قرار نمی‌گیرد ولی در بیماری نلسون (آدنوم هیپوفیز که در ضمن درمان کوشیتگ پیدا می‌شود و سبب افزایش ترشح H, A, C, T, H, M, S, H می‌شود) تزریق مقدار نسبتاً زیاد سوماتوستاتین ترشح اضافی - M, S, 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  $\frac{1}{4}\%$  بشكل پرفوزیون شریانی تزریق شود، سبب تحریک سلولهای بتا و افزایش ترشح انسولین می‌شود. تزریق سوماتوستاتین ۱/۰ میکرو گرم در میلی لیتر می‌باشد. آزمایش مذکور درباره لوزالمعده موش که قبل با تروفیلین

اگر ترشح هورمون نمو بوسیله آرژینین (۵/۰ گرم در کیلو گرم یا L. Dopa ۵/۰ میلی گرم در کیلو گرم) 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 غیر دیابتی افزایش می‌ماید، این ترشح اضافی هورمون نمو با تزریق ۵۰۰ میکرو گرم سوماتوستاتین بشکل پرفوزیون دائمی داخل وریدی یا تزریقات متعدد با فاصله ۱۰ دقیقه کاملاً متوقف می‌شود. R. Assan و همکارانش در دو گروه ع 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 آرژینین افزایش داده‌اند و با بکار بردن ۷۵۰ میکرو گرم سوماتوستاتین در طول ۷۵ دقیقه ترشح هورمون نموا را بطور کلی متوقف ساخته‌اند. در بیماران مبتلا به اکرومگالی بخصوص در مرحله پرکاری شدید سلولهای تولید کننده سوماتوتروپ غده هیپوفیز با بکار بردن ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ میکرو گرم سوماتوستاتین توانسته اند غلظت هورمون نمو پلاسم 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 نموخون بیش از حد طبیعی است، تزریق سوماتوستاتین این افزایش غلظت را کاهش میدهد.

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

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

در اغماء 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 پروفوزیون ۱۰۰۰ میکرو گرم سوماتوستاتین در مدت ۷۵ دقیقه میتوان ترشح گاسترین را متوقف کرد حتی اگر ترشح گاسترین با خوردن غذا تحریک شده باشد. پس از قطع پروفوزیون سوماتوستاتین ترشح گاسترین بیش از حد قبل از آزمایش دوباره ادامه مییابد، در افراد مبتلا به کم خونی خطناک (Anemie De Biermer) افراد معمول غلظت گاسترین در خون بیش از حد معمول است. با تزریق ۱۰۰۰ میکرو گرم سوماتوستاتین غلظت گاسترین خون به ۱- غلظت قبل از تزریق میرسد (از ۲۵۰ Pmo<sub>1</sub>/۱ به ۵۰ Pmo<sub>1</sub>/۱) درستدرم زولینگر الیسون (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 روده‌ای (Parieto digestive) که در اثر صرف غذا افزایش مییابد با تزریق سوماتوستاتین مهار میشود (با کمک آزمایش ایمونولوژی در حیواناتیکه پانکراس آنها برداشته شده است تجربه فوق انجام شده است).

سوماتوستاتین ظاهر آثری بر ترشح کتکولامین‌ها (- Catecho lamine) ندارد. افزایش ترکیبات آدرنالین در جریان کاهش قند خون (بوسیله انسولین یا دیگر عوامل کاهش دهنده قند خون) با پروفوزیون سوماتوستاتین تغییری پیدا نمی‌کند.

### اثر سوماتوستاتین بر تومورهای غدد مترشحه داخلی:

در شرایط طبیعی سوماتوستاتین اثری بر ترشح A.C.T.H قسمت قدامی هیپوفیز ندارد ولی در سندرم نلسون ترشح اضافی A. C. T. H در اثر پروفوزیون سوماتوستاتین کاملاً بهار میشود (۹، ۱۰).

در تومورهای غده هیپوفیز مانند آکرومگالی، ترشح سوماتوتروپ و برولاکتین اضافی را متوقف میسازد، در تومورهای اوایله 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 دربردارد. (۱۰-۱۱-۱۱۹)

پروفوزیون ۲ میکرو گرم 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 پروفوزیون آرژین داخل وریدی تحت تأثیر پروفوزیون سوماتوستاتین متوقف میشود.

ترشح اضافی گلوکاگن که در اثر تحریک آرژین، آدرنالین، استیل کولین بوجود آمده باشد، با پروفوزیون ۰.۸٪ تا ۰.۵٪ میکرو-گرم در میلی لیتر سوماتوستاتین متوقف میشود (۱۳).

سوماتوستاتین در بیماران دیابتی جوان که تحت درمان انسولین قراردارند غلظت گلوکاگن پلاسماتیک را کاهش میدهد و در نتیجه قند خون را پائین میآورد.

قند خون دیابتی هاییکه تحت درمان انسولین قراردارند پس از صرف یک صبحانه کامل (نان، شیر، تخم مرغ، کره) بطور محسوس افزایش مییابد و متناسب با افزایش قندخون گلوکاگن پلاسمای نیز بالاتر از حد طبیعی میرود، تزریق انسولین باین بیماران بی آنکه تاثیری بر غلظت گلوکاگن خون داشته باشد سبب کاهش نسبی قند خون میشود. اما اگر همراه با تزریق انسولین، ۵۰۰ میکرو گرم سوماتوستاتین هم تزریق شود، قند خون کاملاً به سطح طبیعی میرسد و غلظت گلوکاگن نیز در پلاسمای 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 بوده‌اند گلوکاگن و سوماتوستاتین باهم 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 گلیکوژنز کبد یا تسریع ورود گلوکز به داخل سلولهای عضلانی و چربی یا خمنی کردن اثر متابولیک هورمون‌ها) بلکه اثر آن بر سلولهای (A2) لوزالمعده است که مانع ترشح گلوکاگن میشود (۱۳).

نقش گلوکاگن در افزایش قندخون 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

آزمایشگاهی سوماتوستاتین از ترشح اضافی سوماتوتروبیکاکارد در میکروآنژیوپاتی دیابتی‌ها نقش هورمون نمورا موثر میداند زیرا در افرادی که دچار دیابت مزمن باشند یا سالها تحت درمان انسولین بوده‌اند همیشه سطح هورمون نمو در خونشان بالاتر از طبیعی است. معدالک برای بررسی نقش درمانی هورمون سوماتوستاتین در جلوگیری از بروز و پیشرفت آسیبهای مویرگها احتیاج به گذشت زمان و بکاربردن مقدار کافی هورمون سوماتوستاتین است.

علاوه بر هورمون نمو، A. C. T. H. و استروئیدهای سورنال در ضمن دیابت‌های نامتعادل افزایش میباشد و در بروز ضایعات عروقی کم‌وپیش موثرهستند ولی تحت تأثیر 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 توانسته‌اند هورمون سوماتوستاتین را با اثری طولانی مشابه انسولین Z. P. N. P. H. یا A. M. 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:

بعثت کوتاه‌بودن عمر مصرف سوماتوستاتین و تجربیات محدودی که فقط در بعضی از مراکز تحقیقاتی جهان صورت گرفته است، نمیتوان ضایعات و آسیب‌هایی که ممکن است مصرف طولانی سوماتوستاتین در برداشته باشد، پیش‌بینی کرد. معدالک چندین نمونه از حوادث سوماتوستاتین درمانی را که بعضی از آنها منجر به مرگ حیوانات مورد آزمایش شده است، مذکور می‌شوند: در ۱۹ میمون افریقائی (Baboon) مدت چهار هفته سوماتوستاتین را بشكل پروفوژیون داخل وریدی بطور دائم مصرف کرده‌اند، ۱۳ میمون مورداً آزمایش در پایان هفته‌های آخر تلف شده‌اند. در کالبد شکافی حیوانات مذکور علاطم ضایعات حبایه‌ای ریوی با خونریزی‌های وسیع در نسج ریه دیده شده است. در شش میمونی که زنده مانده بودند، علائم کاهش شدید پلاکت‌های خون ظاهر شده و خاصیت اجتماع و چسبندگی طبیعی پلاکتها «خمل شده بود، در انسان پروفوژیون سوماتوستاتین بامقدار ۳۰۰۰ میکروگرم در دقیقه برای مدت عیا است بشکل پروفوژیون سبب کاهش تعداد پلاکتها و اختلال در خاصیت طبیعی و

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

#### طرز تأثیر سوماتوستاتین:

هنوز چگونگی اثر سوماتوستاتین بر فعالیت هورمون سازی سلولهای آندوکرینی بخوبی روشن نشده است ولی در آکادمی علوم پاریس گیلمن و همکارانش (Guillemin) نتایج بررسی‌های خود را روی تومورهای هیپوفیز و پانکراس بدین شرح بیان کرده‌اند:

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

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

تفوز اثر سوماتوستاتین به داخل سلول با واسطه آدنیل‌سیکلاز جدار سلول انجام می‌گیرد. غلظت بن پتاسیم و کلسیم ( $Ca^{++}$  و  $K^{+}$ ) در داخل سلولهای آندوکرین متناسب با فعالیت ترشحی آنها تغییر می‌کند، امکان دارد سوماتوستاتین در این تغییر غلظت نقشی بعده داشته باشد

#### مصرف پزشکی سوماتوستاتین:

سوماتوستاتین در عمل بروتئین‌سازی داخل سلولها ظاهر آن نقشی بعده 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 اولسرهای پیتیک سندروم زولینگر-آلیسون متواند بعنوان عامل مهار کننده ترشحات لوز المعده و دوازده معده قبل از عمل بکار رود. مهار ترشح هورمون نمو در مرحله فعل اکرومگالی از پیشرفت این بیماری جلوگیری می‌کند. در بعضی از سلطنهای پستان حساس به هورمون پرولاکتین مصرف سوماتوستاتین بمقدار کافی اثر درمانی دارد (در شرایط طبیعی سوماتوستاتین بر پرولاکتین تأثیری ندارد) (۵، ۶، ۷).

#### سوماتوستاتین و بیماری قند:

در فصل فیزیولوژی سوماتوستاتین مذکور شدیم که این هورمون از دو راه در پیش‌گیری عوارض عروقی مخصوص 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 برنسوج هیپوفیز و حیوانات

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 اثرات هورمون بر سلولهای آندوکرین هپیوفیز و جزایر لانگرهانس لوزالمعده است. اثر مهارکننده سوماتوستاتین بر ترشح هورمون نمو و برافرازیش غیرطبیعی پرولاکتین کاملاً مشخص شده است (در تجربیات نسوج آزمایشگاهی بر حیوانات آزمایشگاه و در انسان).

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

موفقیت در کشف سوماتوستاتین با اثر طولانی و سوماتوستاتین‌های مصنوعی در آینده بررسیهای فیزیولژیکی و فارماکولژیکی این هورمون را سهل‌تر خواهد نمود.

#### REFERENCES :

- 1- Assan, R., Basdovant, A., Selmi , A. : Somatostatine et Diabète. 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. : Synthese total par phase solide d'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 . Diabète et metabolisme. No 3 , page 335- 345. 1976 .
- 7- Hansen, K., Lundbaek.: Somatostatin. A review of it's effects especially in human beings. Diabète 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. Diabète et metabolisme. No. 4 P. 199-202, 1976.
- 9- Alberti, K., Christensen, N. J., Hansen, A. A., Inversen, J. Lundbaek. Seyor - Eansen, K., Orskov, H.: Inhibition of insulin secretion by Somotostatin. 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 non and in insulin dependent diabetic patients. Diabetes. 23-876-879. 1974.

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

هیپوتیروئیدی در نتیجه مصرف طولانی سوماتوستاتین (سوماتوستاتین سبب مهار T. R. F. هیپوفیز میشود ) بعید نظر نمی‌رسد، مصرف طولانی سوماتوستاتین میتواند دیابت خفیف افرادیکه بازیم غذائی بخوبی کنترل شده‌اند، 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 بدنه‌ند).

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

#### نتیجه :

هنوز درباره فیزیولژی سوماتوستاتین نمیتوان قضایت صحیح