۷۴ سال با انسولین

دکتر مجتبی سرکندی

یازدهم ژانویه ۱۹۹۶ (برابر با ۲۱ دی سال ۱۳۷۴ هـ.ش) هفتاد و چهارمین سالگرد اولین تزریق انسولین اگزوژن به یک فرد دیابتیک بود. کشف انسولین که مدیون تلاش دو دانشمند از دانشگاه تورونتو کانادا به نامهای Ferderick J. Banting و Charles H. Best است، در اواخر سال ۱۹۲۱ به جامعهٔ علمی گزارش گردید، و اولین بیمار در اوایل ۱۹۲۲ دریافت عصارهٔ لوزه‌المعدی را آغاز کرد. گزارشی در مورد جزئیات این اولین تزریق انسولین وجود دارد که از جهات بسیاری آموزنده می‌باشد. اول از همه اثر کاهش دهندهٔ قند خون عصاره در بیماران دیابتی مسلم گردید (اگر چه Banting و Best قبلاً عصاره را بر روی خود آزمایش کرده بودند). ثانیاً، لزوم دستیابی به اشکال خالص و غلیظتر انسولین آشکار شد. ثالثاً، این مورد اولین نمونه از تبدیل بیماریی که امروزه آن را «دیابت وابسته به انسولین» می‌دانیم از یک بیماری حاد و کشنده به اختلال مزمن با عوارض استحاله‌ای بود. نکات قابل توجه در میان یافته‌های بالینی و پاتولوژیک شامل: نوروپاتی، پروتینوری و آترواسکلروز عمومی می‌باشند. رابعاً، بیمار در سالهای آخر عمرش روزانه چهار تزریق از انسولینی که بسیار شبیه انسولین محلول روی دار (Regular) بوده، دریافت می‌کرده است.

این کشف، دری را به گنجینهٔ بزرگ دانش ما نسبت به کریستالیزاسیون (Abel، ۱۹۲۶)، ساختمان و توالی اسیدهای آمینه در یک پلی‌پپتید (Sanger, Tuppy, Thompson, ۱۹۰۰؛ سانگر

بـــه‌خاطر هـمین کـار در ســال ۱۹۵۹ جـایزه نـــــوبل دریـــــافت کـــرد)، بـــیوسنتزآن (Du; Katsoyanis; Zahn, ۱۹۶۴ و هـــمکارانش) و ... گشود.

انتظارات اولیه دال بر تـوانـایی انسـولین در «درمان» دیابت منتهی بـه یـاس گـردیدند(۱). بـا اینحال تلاش برای درمان بیولوژیک‌ایده‌آل، یعنی پیوند سلولهای زنده جزایر لانگرهانس، گـرچـه مراحل طفولیت خود را می‌گذارنـد، بـی‌شک طـی دههٔ جاری خواهد توانست دیابت را درمان کـند. امروزه محققین ادعا می‌کنند که کاشت ۲۶۵۰۰۰ جزیره مـی‌توانـد مـنجربه آزادشـدن انسـولین و گلوکاگون به مـیزان لازم و کـافی گـردد.(۲) ایـن مقاله تلاشی است در پاسخ به این سؤال که دانش ما از هنگام کشف انسولین به بعد چه مقدار پیش رفته است؟

* * * *

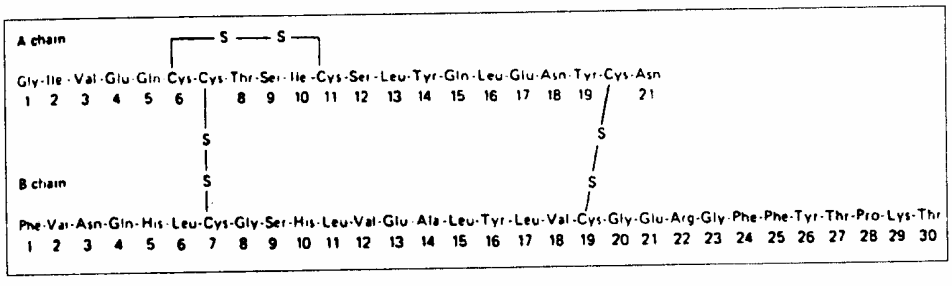
پانکراس از دوعضو بسیار مـتفاوت تشکیل شده که در یک ساختمان واحد قـرار گـرفته‌انـد. بـخش آسـینی پـانکراس دارای عـمل اگـزوکرین بوده و آنزیم‌ها و یونهای لازم برای رونـد هـضم را بـه داخـل مـجرای دوازدهـه تـرشح مـی‌کند. قسـمت انـدوکرین شـامل جـزایـر لانگـرهانس مـی‌باشد. ۱ تـا ۲ مـیلیون جـزیرهٔ لانگـرهانس موجود در پانکراس انسانی، تـنها ۱ تـا ۲ درصـد وزن این غده را تشکیل داده و اجـتماعی از چـند نـــوع ســلول مــتفاوت مــی‌باشند (جـدول ۱). هورمونهای مترشحه از جـزایـر لانگـرهانس در ورید پـانکراتـیک تـخلیه مـی‌شوند. و از آنـجا بـه ورید باب می‌ریزند. این مسیر نماینده یک تـوالی بسـیار مـناسب است، زیـرا کـبد مـحل اولیـه اثـر انسولین و گلوکاگون می‌باشد. ایـن دوهـورمون اساساً در تنظیم متابولیزم کـربوهیدرات دخـالت دارند، ولی برروی بسیاری از سایر روندها تأثیر می‌گذارند.(۳)

نوع سلول	فراوانی نسبی	هورمون تولید شده
A (یا α)	تقریباً ۲۵٪	گلوکاگون
B (یا β)	تقریباً ۷۰٪	انسولین
D (یا δ)	کمتر از ۵٪	سوماتواستاتین
F	به مقدار جزیی	پلی‌پپتیدپانکراتیک

جدول ۱ ـ انواع سلولهای موجود در جزایر لانگرهانس

انسولین

انسولین پلی‌پپتیدی مرکب از دو زنجیرهٔ A و B می‌باشد که با دو پیوند دی‌سولفید در موقعیت A7 → B7 و A20 → B19 بهم متصل شده‌اند،



شکل ۱ ـ ساختمان کوالانت انسولین انسانی

پیوند دی‌سولفید سوّم نیز در موقعیت A11 ← A6 قرار دارد. موقعیتهای نواحی ثابت در ملکول عبارتند از:

۱ـ موقعیت سه پیوند دی سولفید

۲ـ ریشه‌های هیدروفوب در ناحیه C انتهایی زنجیرهٔ B

۳ـ ناحیه انتهایی N و C در زنجیرهٔ A

ساختمان کووالانت انسولین انسانی در شکل (۱) نشان داده شده است. در اکثر گونه‌ها، زنجیره‌های A و B به ترتیب از ۲۱ تا ۳۰ اسید آمینه تشکیل یافته‌اند.

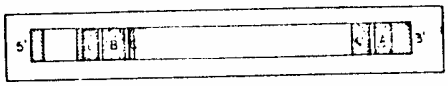
اسید آمینه‌های تشکیل دهندهٔ انسولین انواع گونه‌های حیوانات در جدول (۲) مقایسه شده است. جایگزینی اسیدهای آمینه در بسیاری از موقعیت‌های مولکول در هر زنجیره بدون اینکه برروی فعالیت بیولوژیک آن تاثیر داشته باشد، صورت گرفته است. این جایگزینی در موقعیت‌های ۸، ۹، ۱۰ زنجیرهٔ A امری شایع می‌باشد. این تفاوت در اسیدهای آمینه، تفاوت آنتی ژنتیک بسیار اندکی را موجب می‌شود. اگر چه در تمام بیمارانی که انسولین هترولوگ دریافت می‌کنند، تیتر پائینی از آنتی‌بادی در جریان خون ظاهر می‌شود، تنها در عده کمی تیتر آنتی‌بادی از لحاظ بالینی قابل ملاحظه می‌باشد. تا چندی پیش انسولین خوک و گاو درمان استاندارد برای بیماران مبتلا به دیابت قندی بودند. (۴)

انسولین بصورت پره پروهورمون (Preprohormone) با وزن ملکولی تقریبی ۱۱۵۰۰ سنتز شده و نمونه اصلی پپتیدهایی است که از ملکول های پیش‌ساز بزرگتر تهیه می‌شوند. توالی قسمت ۲۳ آمینواسیدی پره‌ی هیدروفوب (بخش هدایت کننده) ملکول را به سمت سیسترن‌های شبکهٔ اندوپلاسمیک هدایت کرده و سپس خود حذف می‌شود. این عمل منجربه تشکیل پروانسولین با وزن ملکولی ۹۰۰۰ می‌گردد که آرایش لازم برای تشکیل پیوندهای مناسب دی سولفید را فراهم می‌سازد. پروانسولین شامل سه بخش: ۱ـ زنجیرهٔ A ۲ـ زنجیرهٔ B ۳ـ پپتید C می‌باشد. ریبوزوم‌های

گونه‌ها	تفاوت توالی اسیدهای آمینه انسولین در گونه‌های مختلف	
	زنجیرهٔ A موقعیت‌های: 8 - 9 - 10	زنجیرهٔ B موقعیت: 30
انسان	Thr - Ser - Ile	Thr
خوک و سگ	Thr - Ser - Ile	Ala
خرگوش	Thr - Ser - Ile	Ser
گاو، بز	Ala - Ser - Val	Ala
گوسفند	Ala - Gly - Val	Ala
اسب	Thr - Gly - Ile	Ala

جدول ۲ ـ تفاوت‌هایی در ساختمان انسولین در گونه‌های مختلف پستانداران

موجود برروی شبکه اندوپلاسمیک خشن پروانسولین را سنتز می‌کنند و حذف آنزیماتیک پپتید هدایت کننده (قسمت پره)، تشکیل پیوند دی‌سولفید و تا خوردن ملکول در سیسترنهای این شبکه صورت می‌گیرند. ملکول پروانسولین به دستگاه گلژی منتقل می‌شود و در آنجا عمل پروتئولیز و بسته‌بندی ملکول در گرانولهای ترشحی شروع می‌گردد. گرانولها با حرکت از سیتوپلاسم بطرف غشای پلاسمایی به تکامل خود ادامه می‌دهند. پروانسولین و انسولین هر دو با روی (ZN) ترکیب شده و هگزامر تشکیل میدهند [انسولین تمام گونه‌های مهره‌داران از طریق پیوند هیدروژنی بین گروه‌های پپتیدی اسیدهای آمینه B24 و B26 دو مونومر، دیمرهای ایزولوگ تشکیل می‌دهد و در علظت‌های بالا، این دیمرها هر کدام با ۲ اتم روی (ZN) بصورت هگزامر در می‌آیند.]، ولی چون تقریباً ۹۵٪ از پروانسولین به انسولین تبدیل می‌گردد، در واقع این بلورهای انسولین هستند که باعث می‌شوند تا گرانول‌ها ریخت کاملاً مشخصی داشته باشند.



شکل ۲ ـ ساختمان هندسی ژن انسولین انسانی آن دسته از نواحی که با خطوط مورب نشان داده شده‌اند، منطبق بر نواحی ترجمه نشده mRNA مربوطه هستند. نواحی تو خالی منطبق با توالی حائل بوده و نواحی منفوط منطبق بر توالی کد کنندهٔ L، B، C و A هستند که به ترتیب توالی کد کننده برای پپتید هدایت کننده (یا سیگنال)، زنجیرهٔ B انسولین، پپتید C و زنجیرهٔ A انسولین را شناسایی می‌کنند. توجه کنید که توالی کد کننده برای پپتید C توسط یک توالی حائل به دو قسمت شده است. ساختمان هندسی بر حسب درجه ترسیم شده است.

مقادیر مساوی از پپتید C نیز در داخل گرانول‌ها وجود دارند، پپتید C می‌تواند انسولین اندوژن را از انسولین اکزوژن تزریق‌شده متمایز کند و زمانی که آنتی‌بادیهای ضدانسولین مانع اندازه‌گیری مستقیم انسولین شوند، مقدار کمّی انسولین اندوژن را مشخص می‌کند. در نهایت، گرانولهای رسیده باغشای پلاسمایی یکی می‌شوند و محتویات خود را توسط پدیده امیوسیتوز (Emiocytosis)* به مایع خارج سلولی تخلیه می‌کنند. (۴)

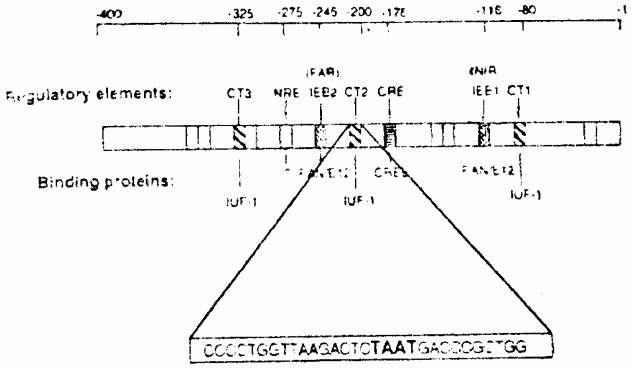
ژن انسولین انسانی

ژن انسولین انسانی روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار دارد. اکثر پستانداران یک ژن منفرد برای انسولین دارند که نظیر ژن انسانی سازمان یافته است، ولی موش صحرایی و موش خانگی دارای دوژن غیر آلل می‌باشند. هر آلل یک ملکول پروانسولین منحصر بفرد را کدگذاری می‌کند که به دو ملکول انسولین مجزا و فعال تبدیل می‌شود.(۵)

یکی از عواملی که منجربه گسترش تحقیق برروی ژن انسولین و جزئیات آن شد، تلاش برای یافتن علت ایجاد دیابت تیپ II و روش درمان آن بود. از دلایلی که برای این بیماری ذکر می‌شود آن است که در دیابت تیپ II سلولهابه مدت طولانی در معرض گلوکز با غلظت زیاد قرار می‌گیرند. در بررسی این امر نه می‌توان از انفوزیون داخل وریدی حیوانات طی چند ماه متوالی سود جست و نه امکان به وجود آوردن مجدد سلولهای جزایر لانگرهانس برای مدت طولانی در محیط کشت وجود دارد. اما در حال حاضر رده‌هایی از سلولهای β جزایر

لانگرهانس وجود دارند که می‌توان آنها را بیش از یک سال نگه داشت. با استفاده از یک ردهٔ سلولی بنام HIT - T15، عوارض جانبی اثر طولانی مدت غلظت بالای گلوکز در محیط کشت بررسی شد. نیمی از این سلول‌ها در محیط کشت با غلظت گلوکز کم (۰/۸mM) و نیمی دیگر در محیط کشت با غلظت زیاد گلوکز (۱۱/۱mM) قرار داده شدند. سلولهای HIT در محیط کشت با غلظت زیاد گلوکز، بعد از ۶ ماه قابلیت ترشح انسولین را از دست دادند و این مسئله با کاهش شدید در میزان انسولین داخل سلولی و مقادیر mRNA انسولین همراه بود. اولین سوال این است که آیا تغییری در رونوشت برداری (Transcription) از ژن انسولین روی می‌دهد. افزایش دهنده ناحیه آغازگر (Enhancer - Promoter) ژن‌انسولین را دو عامل تنظیمی مثبت و منفی تشکیل میدهند. چند پروتئین هسته‌ای می‌توانند با اتصال به این عوامل تنظیمی، آنها را فعال کنند. یکی از این فاکتورهای رونوشتی، یک پروتئین ویژه هسته‌ای سلول β بنام IUF - 1 (Insulin Upstream Factor - 1) می‌باشد که به منطقهٔ حاوی توالی TAAT متصل می‌شود و برای فعالیت تنظیمی روی ژن انسولین ضروری است. (شکل ۳)

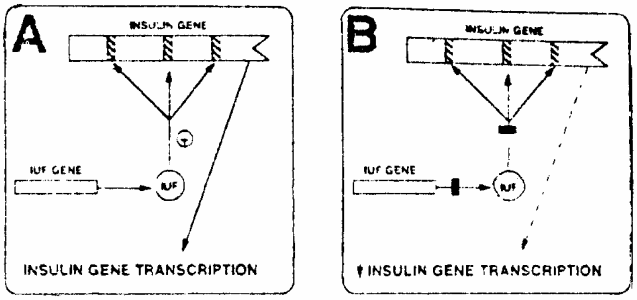
IUF - 1 به سه عامل جدا اما یکسان از افزایش دهنده ناحیه آغازگر ژن انسولین یعنی CT1, CT2 و CT3 اتصال می‌یابد. محققین یک پروتئین هسته‌ای بنام GSTF (Glucose-Sensitive Transcription Factor) یافتند که در عصارهٔ سلولهای HIT جوانتر رشد یافته در محیط کشت با غلظت زیاد گلوکز و سلولهای HIT پیرتر رشد یافته در محیط کشت با غلظت کم گلوکز وجود داشت اما در سلولهای HIT پیرتر رشد یافته در محیط کشت با غلظت زیاد گلوکز یافت نشد. از این مطالب چنین نتیجه‌گیری گشت که در سلولهای HIT پیرتر رشد یافته در محیط کشت با غلظت زیاد گلوکز، نقص عمده‌ای در اتصال GSTF وجود دارد. بعلاوه، GSTF گرچه همان IUF - 1 نیست، ممکنست با آن ارتباط نزدیکی داشته باشد. این پدیده را



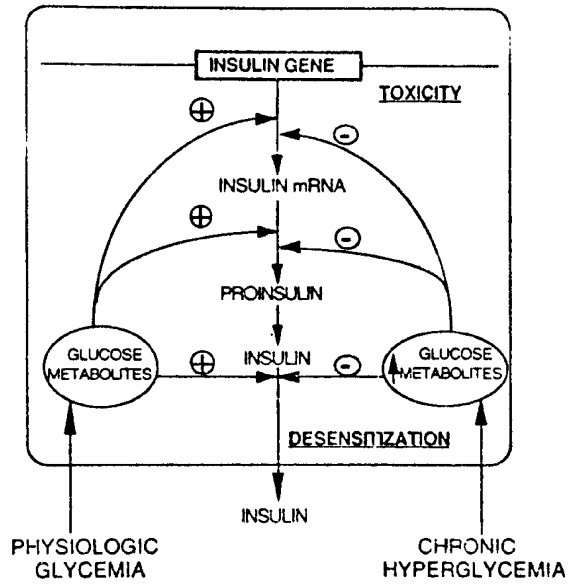
شکل ۳ ـ افزایش دهندهٔ ناحیه آغازگر ژن انسولین انسانی

بـــه‌نام «اخـــتلال تـــنظیمی پـــارادوکســـی» (Paradoxical dysregulation) نامگذاری کـردند زیرا تـحت شـرایـط فـیزیولوژیک، گـلوکز بـاعث افـــزایش رونـــوشت بـــرداری از ژن انســـولین می‌گردد. (شکل ۴)

است. «عدم حسـاسیت بـه گـلوکز»، نـتیجه قـابل برگشت در معرض گلوکز زیاد بودن سلولهای β جزایر به مدت کـوتاه است کـه مـنجربه عـملکرد ناقص این سلولها مـیشود و مکـانیسم آن هـنوز مشخص نیست اما بـنظر مـی‌رسد کـه در سـطح



شکل ۴ ـ مکانیسم سمیت گلوکز بیان شده در سطح ژن انسولین



شکل ۵ ـ تفاوت «سمیت گلوکز» با «عدم حساسیت به گلوکز»

در نهایت می‌توان چنین استنتاج کرد که «سـمیت گلوکز» با «عـدم حسـاسیت بـه گـلوکز» مـتفاوت

دستگاه اگزوسایتوتیک یا مخازن انسولین درون سلولهای β عمل می‌کند اما در «سمیت گلوکزی»،

سلولهای β به مدت زیادی در معرض غلظت بالای گلوکز هستند که منجربه تغییرات برگشت ناپذیر در عملکرد این سلولها می‌گردد (شکل ۵). (۵ و ۶)

ترشح انسولین

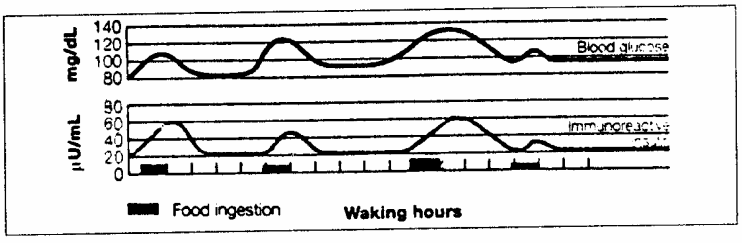
پانکراس انسان روزانه ۵۰-۴۰ واحد انسولین ترشح می‌کند که حدود ۲۰-۱۵ درصد هورمون ذخیره شده در غده می‌باشد. ترشح انسولین، روندی محتاج به انرژی بوده و در آن سیستم میکروتوبول-میکروفیلامان سلولهای β جزایر لانگرهانس دخالت دارد.

الگوی ترشح طبیعی انسولین دو مشخصهٔ اساسی دارد:

۱-پانکراس در تمام اوقات مقدار ثابتی انسولین تولید می‌کند که مقدار پایه انسولین نامیده می‌شود و احتمالاً از طریق ترشح ضربانی تخلیه می‌گردد.

۲-پانکراس در پاسخ به مقدار کربوهیدرات ترشح انسولین را افزایش می‌دهد.

انسولین اکروژن نیز بایستی بتواند این الگو را تقلید کند (شکل ۶). (۷)



شکل ۶-الگوی ترشح انسولین در افراد سالم

مکانیسم اثر انسولین

اثر انسولین زمانی شروع میشود که هورمون به یک رسپتور گلیکوپروتئینی اختصاصی واقع بر روی غشای سلول هدف متصل شود. رسپتور آن یک هترودیمر مرکب از دو زیر واحد α و β به شکل β_2 و α_2 می‌باشد که توسط پیوندهای دی‌سولفید بهم متصل شده‌اند (شکل۴). هر دو زیر واحد بطور وسیعی گلیکوزیله بوده و حذف اسید سیالیک و گالاکتوز قدرت اتصال و عمل انسولین را کاهش میدهد. هر یک از این زیر واحدهای گلیکو پروتئینی ساختمان و عمل منحصر بفردی دارند.

زیر واحد α-کاملاً خارج سلولی بوده و احتمالاً از طریق ناحیه‌ای غنی از سیستئین به انسولین متصل می‌شود.

زیر واحد β-پروتئینی غشایی است که عمل القای سیگنال را انجام می‌دهد. بخش سیتوپلاسمی این زیر واحد دارای فعالیت تیروزین‌کیناز بوده و نیز دارای محل اتوفسفریلاسیون می‌باشد. (شکل۷)

بعد از اتصال انسولین به رسپتور، وقایع خاصی به ترتیب اتفاق می‌افتند:

۱-در ساختار رسپتور، تغییری ایجاد می‌شود؛

۲-رسپتورها با هم اتصال متقاطع یافته و تجمعات کوچکی را تشکیل می‌دهند؛

۳-رسپتور به داخل سلول کشیده می‌شود؛

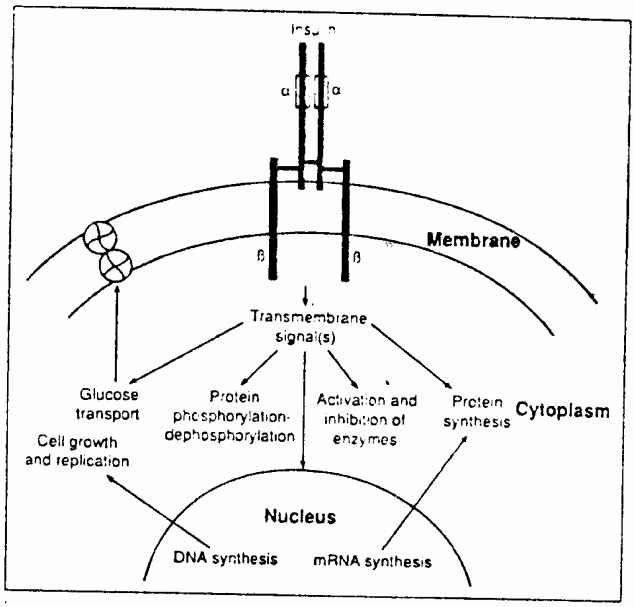
۴ـ یک یا چند سیگنال بوجود می‌آیند.

ورود رسپتور به داخل سلول نشان دهندهٔ روشی برای کنترل غلظت و متابولیسم رسپتور است. اگر غلظت انسولین در پلاسما بالا باشد (مثل چاقی یا آکرومگالی)، تعداد رسپتورهای انسولین کاهش یافته و نسوج هدف حساسیت کمتری به انسولین نشان میدهند (Down Regulation). کمپلکس انسولین ـ رسپتور از طریق آندوسیتوز در داخل وزیکول‌های پوشیده از کلاترین (Clathrin) وارد سلول می‌شوند. انواعی از ملکول‌های متفاوت به عنوان پیامبر داخل‌سلولی‌ثانوی‌برای‌انسولین‌پیشنهادشده‌اند.

این پیامبرهای ثانوی عبارتند از: انسولین، کلسیم، نوکلئوتیدهای حلقوی (cGMP ، cAMP)، آب اکسیژنه (H_2O_2)، پپتیدهای مشتق از غشاء و ... هیچکدام از این ملکول‌ها تحت بررسی دقیق‌قرار نگرفته‌اند.(۱۰)

انواع دیابت

پاتوفیزلوژی کمبود انسولین اکثراً به‌صورت دیابت خودنمایی می‌کند. اغلب افراد مبتلاء به دیابت (حدود ۹۰٪) دچار دیابت غیروابسته به انسولین (تیپ II) هستند. تیپ II در افراد مسن، اغلب چاق که بطور معمول علائم دیابت در آنها به سختی دیده می‌شود یا گاهی اصلاً دیده نمی‌شود، بوجود می‌آید و علت آن کمبود ترشح انسولین برای غلبه بر مقاومت انسولینی است. بنابراین، این بیماران **کمبود نسبی** انسولین دارند. با این وصف، کمبود ترشح انسولین به میزان ۲۵٪ یا بیشتر نیاز به



شکل ۷ـ ارتباط رسپتور انسولین با اثر انسولین. انسولین به رسپتور غشایی متصل شده و این واکنش ایجاد یک یا چند سیگنال غشایی می‌کند. این سیگنال انواع مختلفی از واکنش‌های داخل‌سلولی را کنترل می‌کند.

جایگزینی انسولین اکزوژن را نشان میدهد.

برعکس در تیپ ۱، بیماری بطور ناگهانی و در افراد جوان دیده می‌شود. تیپ ۱ جهت تخریب سلولهای β در اثر یک پروسه اتوایمیون ایجاد می‌شود و در نتیجه بیمار **کمبود مطلق** انسولین دارد. بنابراین، تزریق انسولین اکزوژن لازم است. (۱۱)

انسولین اندوژن و اکزوژن

همانگونه که قبلاً ذکر شد، انسولین اکزوژن بایستی بتواند الگوی ترشح طبیعی انسولین اندوژن را تقلید کند و چنانکه در گزارشی که در مورد اولین تزریق انسولین ذکر گشته است، بایستی به اشکال خالص و غلیظتر انسولین دست یافت. در طی چند دههٔ اخیر، انسولین اکزوژن بطور گسترده‌ای خالص شده است و برخلاف فرآورده‌های استاندارد مخلوط گاو و خوک بیش از ۲۰ سال پیش که بیشتر از ۱۰۰۰۰ ppm ناخالصی داشتند. امروزه انسولین انسانی سنتتیک حداقل ناخالصی را دارد.

انسولین‌های انسانی بیوسنتتیک با استفاده از دو نوع باکتری E.coli و به‌کارگیری روشهای بیوتکنولوژی ساخته می‌شوند. یک نوع باکتری زنجیره A انسولین را می‌سازد و باکتری دیگر زنجیره B را و برای ساختن ملکولی کامل از انسولین باید به روشهای شیمیایی بین دو زنجیره B و A، پل‌های دی‌سولفید تشکیل‌داد. لازم به ذکراست که بعضی شرکت‌های دارویی با جانشین‌ساختن ترئونین (Thr) به‌جای آلانین (Ala)انتهایی ملکول‌انسولین خوکی با روشهای شیمیایی‌انسولین انسانی تهیه کرده‌اند.(۱۲ و ۱۳)

در بیماران دیابتی آغاز تاثیر انسولین بیوسنتتیک اندکی سریعتر فرا می‌رسد و مدت اثر آن نیز اندکی کوتاهتر است (صرف نظر از نوع فرآورده). در مورد این پدیده بعضی از محققین ادعا می‌کنند که چون ترئونین (Thr) دارای یک گروه هیدروکسیل است بنابراین قطبی‌تر از آلانین (Ala) می‌باشد، وجود دو ترئونین در انسولین انسانی به جای دو آلانین در نوع گاوی و یک آلانین در انسولین خوکی باعث می‌شود تا انسولین انسانی سریعتر جذب شود و دوام اثرش نیز اندکی کوتاهتر از انسولین‌های حیوانی باشد. (۱۳)

واکنشهای آلرژیک ممکنست هم در مقابل انسولین حیوانی و هم در مقابل نوع انسانی رخ دهند. اما انسولین‌های انسانی خالص‌تر، اثر آنتی‌ژنی کمتری دارند. انسولین‌های دارای اثر آنتی‌ژنی به آنتی بادی متصل می‌شوند، عده‌ای دیگر از محققین ادعا می‌کنند که این اتصال مدت زمان انسولین را تحت تاثیر قرار می‌دهد (و نه وجود ترئونین). تا حدود ۱۰ سال پیش بیان می‌شد که انسولین انسانی برای بیمارانی که بدون اشکال از انواع قدیمی‌تر انسولین استفاده می‌کنند، هیچ مزیتی در بر ندارد و در بیمارانی که بیماریشان به‌تازگی تشخیص داده می‌شود. استفاده از انسولین انسانی جلوی بروز عوارض در عده قلیلی را که به انسولین حیوانی حساسیت دارند، می‌گیرد. اما در حال حاضر، این اتفاق نظر وجود دارد که انسولین‌های انسانی دقیق‌تر عمل می‌کنند و فارماکوکینتیک آنها رفتارشان قابل پیش‌بینی‌تر می‌باشد، مدت عمل کوتاهتری دارند و بنابراین می‌توان برنامه معالجه با انسولین را دقیق‌تر طراحی کرد.(۱۴)

زحمت تزریقات چندگانهٔ انسولین در روز،

که بواسطهٔ مدت عمل کوتاه ترکیبات دارویی اولیه بر بیمار تحمیل می‌گردید تا سال ۱۹۳۵ یعنی زمان مرگ اولین بیماری که انسولین دریافت کرد (لئونارد تامسپون)، ادامه داشت. این عامل انگیزه‌ای برای ساختن اشکال دارویی طویل‌الاثرتر گردید. امروزه انسولین با اشکال دارویی مختلف و طول اثرهای گوناگون تولید می‌شوند. بر حسب طول اثر، انسولین‌های موجود را می‌توان به سه دسته: سریع‌الاثر، متوسط‌الاثر و طولانی‌الاثر تقسیم کرد. این تقسیم بندی در جدول (۳) قابل مشاهده است.(۱)

حالت ناشتا می‌شود که اگر انسولین Regular در صبح مصرف نشود، کنترل آن تمام روز طول می‌کشد. بنابراین، بایستی برنامه‌ای طراحی کرد که بتواند دقیق‌تر الگوی فیزیولوژیک را تقلید کند.

یک برنامه رایج، استفاده از دوز مخلوط Regular و یک نوع انسولین متوسط‌الاثر را توصیه می‌کند که با تزریق دومی از همان دوز مخلوط قبل از شام یا انسولین متوسط‌الاثر به تنهایی در هنگام خواب همراه می‌باشد برای بیمارانی که نمی‌توانند انسولین را مخلوط کنند، انسولین از پیش مخلوط شده

اثر	نوع	مدت اثر	زمان حداکثر اثر
سریع	regular	۵-۷	۲-۴
	Semi - lente	۱۲-۱۶	۲-۸
متوسط	NPH	۱۸-۲۸	۶-۱۲
	Lente	۱۸-۲۸	۸-۱۲
طولانی	Protamine Zinc (PZI)	۳۶ ساعت یا بیش از آن	۱۶-۲۴
	Ultra - Lente		۱۸-۲۴

جدول ۳ - مدت اثر و زمان حداکثر اثر انواع انسولین

معالجه دیابت تیپ II

در معالجه بسیاری از بیماران مبتلا به تیپ II، از یک برنامه درمانی ساده شامل تزریق صبحگاهی انسولین از نوع متوسط‌الاثر (NPH یا Lente) بهره برده می‌شود. با این وجود، چنانچه از انسولین NPH به تنهایی استفاده شود، حداکثر اثر آن در بعد از ظهر مشاهده می‌گردد که در اغلب بیماران با تحریک اشتها نیز همراه می‌باشد و از سوی دیگر مقدار ترشح انسولین در طول شب کم است و این عامل منجر به هیپرگلیسمی در

70 / 30 (NPH 70% , Regular 30%) جایگزین خوبی است. با چنین برنامه‌ای، به هنگام صبح دوز کمتری از انسولین متوسط الاثر لازم است و این دوز احتمالاً، در موقع عصر، مشکلات کمتری ایجاد می‌کند. تزریق دوّم مقدار کافی انسولین در هنگام شب را تضمین می‌کند و مصرف انسولین Regular در صبح، از بالا رفتن مقدار گلوکز بعد از صبحانه جلوگیری می‌کند.(۱۵)

در بعضی از بیماران مبتلا به دیابت تیپ II که با مواد هیپوگلیسمیک خوراکی (سولفونیل

اوره‌ها) معالجه می‌شوند، ممکنست بر اساس تست هموگلوبین گلیکوزیله **، کنترل کافی انجام نگیرد، اما ارزیابی مقدار گلوکز خون نشان دهندهٔ افزایش هیپرگلیسمی در حالت ناشتا و مقدار کافی گلوکز در طول روز می‌باشد. برای این بیماران، برنامهٔ درمانی «BIDS» (Bedtime Insulin, Daytime Sulfonylurea) توصیه می‌گردد. انسولین NPH یا Lente بهنگام خواب تولید گلوکز شبانه را کاهش می‌دهد و هنگامی که در حالت ناشتا، مقدار گلوکز به میزان طبیعی نزدیک‌تر است، ممکنست سولفونیل اوره‌ها موثرتر باشند. (۱۶)

معالجه دیابت تیپ I

جایگزین انسولین ممکنست برای بیماران مبتلا به دیابت تیپ I از اهمیت بیشتری برخوردار باشد، زیرا این گروه قابلیت ترشح انسولین ندارند. با این وصف، قبل از تعیین برنامه درمانی بایستی عادات بیمار، زمان فعالیت‌های مختلف و نوسانات گلوکز خون در وی به‌دقت بررسی گردد. بعلاوه، بعضی از بیماران در ابتدای درمان، پذیرش کندی برای استفاده از برنامه‌های چند دوزی دارند. بهترین روش استفاده تدریجی از برنامه‌های ساده‌تر در مراحل اولیه می‌باشد و آنگاه با بهره جستن از تحصیلات و تجربیات خود بیمار در معالجه با انسولین، منافع برنامه‌های پیچیده‌تر را به او نشان داد.

درمان با دوز ثابتی از انسولین برای بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت تیپ I و برای اغلب بیماران دیابتیک تیپ II که احتیاج به انسولین دارند، مفید می‌باشد. با این روش، هر روز یک دوز ثابت از انسولین مصرف می‌شود مگر اینکه در زندگی عادی مسائل خاصی بوجود آیند (مهمانی بزرگ، کار بدنی سنگین). اساس این روش بر این فرض قرار دارد که هر روز به لحاظ متابولیک با روز قبل یکسان است و دوز ثابتی از انسولین توانایی کافی برای کنترل میزان گلوکز را خواهد داشت.

برای بزرگسالانی که مراحل اول دیابت تیپ I را پشت سرگذاشته‌اند، مقدار ۰/۵ واحد انسولین به ازای هر کیلوگرم از وزن حقیقی بدنشان (نه وزن مطلوب) لازم است. انسولین بایستی به گونه‌ای تقسیم گردد که در حدود $\frac{2}{3}$ دوز روزانه در صبح و $\frac{1}{3}$ آن در شب مصرف شود. این دوزها برحسب نتایج ارزیابی مقدار گلوکز خون تنظیم می‌گردد.

اولین هدف، تنظیم تعداد و زمان تزریق برای تبعیت هرچه بیشتر از الگوی طبیعی گلوکز، احتمالاً با میزانی اندکی بالاتر، مثل ۱۰۰-۲۵۰ mg/dl می‌باشد. وقتی که پیروی از این الگو بخوبی صورت گرفت و برنامه دوز مرتب گردید، برای بدست آوردن مقادیر مطلوب گلوکز، دوزهای انسولین افزایش می‌یابد.

یک روش عادی معالجه آن است که از مخلوط Regular و نوعی انسولین متوسط الاثر تهیه شده است. انسولین Regular قبل از صبحانه، قبل از شام و انسولین متوسط الاثر به هنگام خواب استفاده گردد.

بعضی از بیماران دیابتیک تیپ I ممکنست به درمان گسترده با انسولین تمایل داشته باشند. منظور از درمان گسترده با انسولین، تزریقات چندگانهٔ روزانه دوزهای قابل تغییر از نوعی انسولین کوتاه‌اثر با انسولین متوسط‌الاثر یا طولانی‌الاثر یا مصرف نوعی انسولین کوتاه اثر

به‌کمک دستگاه انفوزیون پیوسته زیر جلدی (پمپ انسولین) برای رفع نیاز به انسولین پایه یا ناشتا است. دوز انسولین Regular برپایهٔ نتایج ارزیابی مقدار گلوکز خون و برای بدست آوردن میزان گلوکزی که به مقدار طبیعی نزدیک باشد، محاسبه می‌گردد. و برای تطابق با میزان جذب غذا، فعالیت و اوقات متفاوت روز تغییراتی در دوز صورت می‌پذیرد. با این وجود، اگر به این جزئیات توجه کافی نشود، درمان گسترده با انسولین نمی‌تواند این بی‌توجهی را جبران نماید. بیمارانی که از درمان گسترده با انسولین استفاده می‌کنند، این فرضیه را پذیرفته‌اند که دوز ثابتی از انسولین نمی‌تواند کنترل لازم را ایجاد کند زیرا فعالیت متابولیک هر روز با روز قبل متفاوت است و دوز انسولین بایستی با میزان انسولین لازم تطابق داشته باشد تا بتواند گلوکز خون را کنترل نماید.

اغلب بیماران به یکی از دلایل ذیل علاقه مند به درمان گسترده با انسولین می‌باشند:

۱ـ با استفاده از درمان قراردادی، کنترل به خوبی انجام نمی‌گیرد.

۲ـ برای نزدیکتر کردن کنترل به میزان طبیعی، دلایل خاصی مثل حاملگی دارند.

۳ـ روش زندگی متغیری دارند و مخصوصاً ممکنست مسئله خاصی با وقت داشته باشند، بهمین دلیل به انعطاف پذیری درمان گسترده با انسولین علاقه‌مند هستند.

بطور واضح، این نوع درمان برای بیمارانی مناسب است که مشتاق و قادر به شرکت فعال در معالجه هستند و ارزیابی گلوکز خون بطور مرتب توسط بیمار انجام می‌شود. بیمار بایستی از لحاظ تکنیکی قابلیت انجام ارزیابی گلوکز و تزریق انسولین را داشته باشد و به لحاظ ذهنی و روانی برای بررسی نتایج گلوکز و تصمیم‌گیری منطقی در مورد درمان آماده باشد.

درمان گسترده باانسولین با استفاده از تزریقات چندگانه درروزبه‌دوروش انجام می‌گیرد:

۱ـ از انسولین Ultralente، معمولاً دوبار در روز، برای تقلید میزان پایه انسولین اندوژن بهره برده می‌شود.

۲ـ قبل از شام انسولین Regular داده می‌شود و دوز برحسب میزان کربوهیدرات موجود در شام تنظیم می‌گردد.

انسولین Regular و Ultralente را می‌توان در سرنگ مخلوط کرد مشروط بر آنکه تزریق فوری انجام شود.

همانگونه که ذکر شد، بسیاری از بزرگسالان احتیاج به ۰/۵ واحد انسولین به ازای هرکیلوگرم از وزن بدنشان بعنوان یک دوز شروع کننده دارند که $\frac{1}{2}$ آن انسولین Ultralente و نصف دیگر انسولین Regular می‌باشد. مقدار مصرف Ultralente بین دوز صبحانه و شام تقسیم می‌گردد؛ اگر میزان گلوکز ناشتای بیمار بعلت پدیده dawn (افزایش نیاز به انسولین طی قسمت آخرسیکل خواب احتمالاً به‌علت ازدیاد مقدار هورمون رشد) زیاد باشد، بایستی دوز هنگام شام را برای آنان افزایش داد.

معمولاً توصیه می‌شود که انسولین نیم ساعت قبل از غذاخوردن استفاده گردد مگر اینکه:

۱ـ قند خون در پائین‌ترین حد میزان طبیعی باشد، به‌عبارت دیگر فرد قبلاً بخوبی انسولینی شده و انسولین را می‌توان درست پیش از شروع غذا مصرف کرد، صبر کردن بیشتر در این حالت،

منجربه کاهش شدید قندخون می‌شود.

۲ـ قند خون خیلی زیاد باشد: ابتدا بایستی انسولین را تزریق کرد و بیش از نیم ساعت تأمل نمود، بعد از آن شروع به غذا خوردن کرد.

در ادامه بایستی ذکر شود که اگر گلوکز خون به‌خوبی کنترل نشود، منجربه هیپوگلیسمی یا هیپرگلیسمی می‌گردد، هیپوگلیسمی می‌تواند تشنج، اغما، آسیب برگشت ناپذیر مغزی و بندرت مرگ ایجاد کند. از ویژگی‌های ناراحت‌کنندهٔ تکرار هیپوگلیسمی، از دست دادن تطابقی پاسخ‌های ضد تنظیمی به هیپوگلیسمی می‌باشد، بگونه‌ای که بیمار قادر به تشخیص هیپوگلیسمی محتمل الوقوع نیست و به‌حالت نورگلیکوپنی با از دست دادن هوشیاری می‌افتند.

هیپرگلیسمی در کوتاه مدت ممکنست باعث ناراحتی‌هایی چون پلی‌اوری، پلی دیسپی، تاری‌دید، آمادگی برای ابتلا به کاندیدیازیس و پاسخ‌های ناقص به عفونت‌های باکتریایی می‌گردد. نشان داده‌اند که هیپرگلیسمی مادران منجربه خطر مستقیم در جنین می‌شود. در افراد سالم غیر دیابتی، گلوکاگون و اپی‌نفرین کلیه هورمونهای ضد انسولین هستند، این هورمونها با هیپوگلیسمی حاد که در اثر انسولین ایجاد شده است، مخالفت می‌کنند. اثر ضد انسولینی هورمون رشد و کورتیزول با تاخیر همراه می‌باشد، این دو هورمون در تطابق با هیپوگلیسمی طولانی مدت یا ناشتا نقش مهمی بازی می‌نمایند. همانگونه که دیابت باعث از دست رفتن قدرت ترشحی انسولین از سلولهای β در پاسخ به هیپرگلیسمی می‌گردد، باعث از دست رفتن قدرت ترشحی گلوکاگون از سلولهای β در پاسخ به هیپرگلیسمی نیز می‌شود و در مقابل، پاسخ گلوکاگون، به دیگر مواد ترشحی مثل اسیدهای آمینه بدون تغییر می‌ماند یا حتی افزایش پیدا می‌کند. در غیاب پاسخ گلوکاگون، اپی‌نفرین مهمترین هورمونی است که بازگرداندن گلوکز به وضع طبیعی را تحریک می‌کند.

افزایش پاسخ به میزان اپی‌نفرین گردش خون همراه با فعال سازی سیستم اعصاب مرکزی باعث می‌شود تا بیمار با علائم کلاسیک و نشانه‌هایی از قبیل لرزش، تپش قلب، ترمور و دیافورز، کاهش قند خون را دریابد. در افراد غیر دیابتی، حتی اگر ترشح گلوکاگون با عاملی مثل سوماتواستاتین بلوک شده باشد، پاسخ‌های اپی‌نفرین فقط برای بازگرداندن فرد از حالت هیپوگلیسمی کافی است، متأسفانه، دیابت دفاع بر علیه هیپوگلیسمی را کاهش میدهد. نقص پاسخهای اپی‌نفرین امری شایع در دیابت‌های طولانی مدت و بیمارانی که از درمان گسترده با انسولین استفاده می‌کنند، می‌باشد و این افراد قدرت تشخیص خود را برای هیپوگلیسمی قریب‌الوقوع از دست میدهند. (۱۱، ۱۷ و ۱۸)

پمپ‌های انسولین

وسایل مصنوعی برای جایگزینی انسولین به روش فیزیولوژیک نیز وجود دارند. دستگاههای «حلقه بسته» که دائماً بر قند خون نظارت می‌کنند و طوری برنامه‌ریزی شده‌اند تا به تغییرات آن با تغییر در تزریق داخل وریدی انسولین پاسخ دهند، امکان کوتاه مدت موثری را برای طبیعی نمودن سوخت و ساز عرضه نموده‌اند. عامل محدودکننده در ساختن نمونه‌های مینیاتوری این دستگاه عدم وجود یک

حساسهٔ گلوکز (Glucose sensor) قابل اعتماد و قابل حمل است، ولی دستگاه‌های «حلقه باز» به تعداد زیادی ساخته شده‌اند. این دستگاه‌ها اساساً پمپ‌های انسولین هستند که از پیش چنان برنامه‌ریزی گردیده‌اند تا میزان پایه و افزایش نیاز مربوط به غذا خوردن را بطور تقریب تامین نمایند. بیمار باید خود بر میزان قند خون با استفاده از نوارهای مصرف گلوکوز اکسیداز نظارت کند و این اطلاعات برای به بهترین حد رسانیدن میزان انسولین تزریقی بکار گرفته می‌شود. این نکته مورد اتفاق نظر پژوهشگران پمپ‌های انسولینی است که پیگیری صحیح بیماران، نیازمند کار فوق العاده زیادی است. در این روند پیگیری، نه تنها ویژگی‌های تزریق کنترل می‌شوند، بلکه پیروی بیمار از رژیم غذایی نیز ممکنست بهبود یابد، علاوه بر آن بیمار نیز آموزش کافی می‌بیند، اما عدم توجه دقیق به دستورات می‌تواند به‌سرعت منجربه هیپرگلیسمی یا هیپوگلیسمی گردد. بنابراین، پمپ‌ها فقط برای بیماران خاصی مطلوب است و نبایستی تجویز گردند مگر اینکه افراد و گروه‌های خاص برای آموزش وجود داشته باشند.

پانویس:

*- Emiocytoses همان Exocytisis می‌باشد.

**- هموگلوبین A که هموگلوبین اصلی طبیعی انسان است در حضور غلظت‌های بالای گلوکز متحمل گلیکوزیلاسیون سریعی می‌شود که در طی آن گلوکز، بدون دخالت آنزیمی، به والین N انتهایی یک یا هر دو زنجیره β اتصال می‌یابد. در این فرایند تعدادی محصولات گلیکوزیله بوجود می‌آید که فراوانترین آنها هموگلوبین A_{1C} است. لیکن در اکثر روشهای جاری کل هموگلوبین گلیکوزیله اندازه‌گیری می‌شود و این میزان تحت عنوان هموگلوبین A1 گزارش می‌گردد. سرعت تشکیل هموگلوبین گلیکوزیله بستگی به میانگین غلظت گلوکز خون و نیز طول عمر گلبول‌های قرمز دارد. غلظت طبیعی هموگلوبین گلیکوزیله زیر ۹٪ است.

منابع:

1. Marble, A., Insulin in the treatment of diabetes, In: Marble, A., Krall, L.P.; Joslin's Diabetes. Mellitus, 12th Ed.; Philadelphia: Lea & Febiger; PP: 380 - 405, 1985
2. Pyzdrowski, K.L. et al; Preserved Insulin secretion and Insulin Independence in Recipient of Islet Autografts; N Engl J Med; 327 (4): 220 - 226; 1992
3. Muir, A.; Schatz, D.A.; Maclaren, N.K.; The Pathogenesis, prediction, and Prevention of Insulin - Dependent Diabetes Mellitus; Endocrin & metabolism clin North Amer; 21(2): 199 - 220; 1992
4.
5. O'Brien, R.; Granner, D.k. Regulation of gene expression By Insulin. Biochem J; 278: 609 - 611,1991
6. Robertson, R.P.; Olsno, L.K.; H.; Differentiating Glucose Toxicity From Glucose Desensitization: A new message From the Insulin Gene; Diabetes, 43: 1085 - 1089, 1994
7. Denton, R.M.; Early events in insolin actions; Advcyclic Nucleo Res; 20: 293, 1986
8. Tompkins, C.V.; Bradenburg, D.; Mechanisms of action of Insulin and Insulin analogues, Diabetologia, 20: 94 - 101, 1981
9. Kahn, C.R. ; The molecular mechanism of Insulin action; Annu. Rev Med; 36:429 - 433; 1985
10. Saltiel, A.R.; seoond messengers of Insulin action; Diabetes care; 13: 244 - 256, 1990
11. Nolte, M.S.; Insulin Therapy in Insulin - Dependent (Type I) Diabetes Mellitus; Endocrin & Metabolism clin North Amer; 21 (2): 281 - 312 , 1992
12. Skyler, J.S.; A plethora of Insulins (editorials); Diabetes care; 3(5): 638 - 639; 1980
13. Home, P.; Human Insulin gone wrong?; Diabetic Med; 8 (9) : 799, 1991
14. Kahn, C.R.;Rosental; A.S. ; Immunological Reaction to Inculin: Insulin allergy, Insulin resistance, and autoimmune Insulin syndrome; Diabetes care; 2 (3) : 283 - 295; 1979
15. Galloway, J.A.; Treatment of NIDDM with Insulin agonist or substitutes; Diabetes care; 13 (12): 1209 - 1239; 1990
16. Genuth, s.; Management of Adult onset diabetic with Sulfonylurea Drug Failure, Endocrin & Metabolism clin North Amer; 21(2): 351 - 370; 1992
17. The Diabetes control and complications trial Research Group: The effect of Intensive treatment on the development and progression of long term complications in insulin - dependent diabetes mellitas; N Engl J med; 329: 9,8 - 977; 1993
18. Tamborlane, W.V.; Amiel, S.A.; Hypoglycemia in the treated Diabetic patient: A risk of intensive insulin therapy; Endocrin & Metabolism clin North Amer; 21 (2): 313 - 328, 1992