مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دورهٔ هفتم، شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۳۶۳ ـ ۳۵۵ (زمستان ۱۳۸۴)

مقالهٔ پژوهشی

اثر استرس روانی(محدودیت حرکتی) مزمن بر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس جدا شدهٔ موش صحرایی

حمیرا زردوز[۱]، دکتر صالح زاهدی‌اصل[۲]، دکتر محمدکاظم غریب ناصری[۱]

چکیده

مقدمه: با وجود مطالعات متعدد هنوز نقش دقیق استرس، به ویژه استرس روانی، در ایجاد دیابت مشخص نیست. این مطالعه به بررسی تأثیر استرس روانی (محدودیت حرکتی) مزمن بر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس جدا شدهٔ موش صحرایی پرداخته است. مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به دو گروه مساوی شاهد و آزمون تقسیم شدند (هر گروه ۸ سر). در گروه آزمون استرسورهای محدود کننده روزانه ۲ بار، هر بار یک ساعت و به مدت ۱۵ و ۳۰ روز اعمال شدند. هنگام شروع و پس از پایان دوره‌های آزمایش پس از اندازه‌گیری وزن، از حیوانات نمونهٔ خون تهیه و مقادیر گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون ناشتای پلاسما اندازه‌گیری شد. در روز بعد جزایر لانگرهانس حیوانات (از هر گروه ۵ سر) جدا شد و ترشح استاتیک انسولین از جزایر در حضور غلظت‌های مختلف گلوکز (۲/۸، ۵/۶، ۸/۳ و ۱۶/۷ میلی‌مولار) بررسی شد. یافته‌ها: غلظت گلوکز ناشتای پلاسما در روز پانزدهم در گروه آزمون در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری نشان داد، در حالی که این افزایش در روز سی‌ام معنی‌دار نبود. غلظت انسولین ناشتای پلاسما در روزهای پانزدهم و سی‌ام کاهش معنی‌داری در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد نشان داد. افزایش معنی‌دار غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما تنها در روز پانزدهم در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد مشهود بود. مقایسهٔ میزان ترشح انسولین از جزایر در حضور غلظت‌های مختلف گلوکز افزایش معنی‌دار میزان ترشح انسولین را در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد تنها در روز سی‌ام نشان داد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که استرس روانی مزمن سبب افزایش جواب به گلوکز جزایر لانگرهانس جدا شدهٔ پانکراس موش‌های صحرایی می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که کاهش غلظت انسولین پلاسما در حیوانات استرس دیده دلیل دیگری غیر از کاهش توان ترشح انسولین دارد.

واژگان کلیدی: استرس، گلوکز، انسولین، کورتیکوسترون، جزایر لانگرهانس، موش صحرایی

دریافت مقاله: ۸۴/۴/۱۴ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۴/۶/۲۷ ـ پذیرش مقاله: ۸۴/۶/۲۸

مقدمه

محققان معتقدند که استرس‌های مختلف مانند خستگی، سرما، عفونت، مسمومیت، استرس‌های روانی و تروما می‌توانند مشکلات مشابهی در انسان‌ها القا نمایند. استرس را می‌توان واکنش کلیشه‌ای موجود زنده به تحریکاتی دانست که تمایل دارند هومئوستاز پویای روندهای فیزیولوژیک، بیوشیمیایی یا روانی را مختل کنند.[۱] اگر استرس شدید یا

(۱) گروه فیزیولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی جندی‌شاپور اهواز، (۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، **نشانی مکاتبهٔ نویسندهٔ مسؤول:** تهران، صندوق پستی ۱۸۱-۱۹۸۳۱؛ حمیرا زردوز
E-mail: h_zardooz@hotmail.com

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

طولانی مدت باشد، واکنش نسبت به آن طی سه فاز روی می‌دهد که شامل آماده‌باش،[i] مقاومت،[ii] و تسلیم[iii] است و بدن را به سازش با استرس وادار می‌نماید. این سازش می‌تواند مقدمهٔ بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی، روانی، عفونت، بیماری‌های خود ایمن، سرطان و همچنین دیابت باشد.[۱،۲] مکانیسم پیشنهادی که به واسطهٔ آن اثرات استرس اعمال می‌شود؛ تحریک محور هیپوتالاموسی ـ هیپوفیزی ـ فوق کلیوی و یا تحریک سیستم پاراسمپاتیک است.[۱،۳] برخی مطالعات انسانی نشان داده است که استرس قادر به القای دیابت نوع ۱ است.[۴،۵] در مطالعات حیوانی مشاهده شده است که استرسورهای گوناگون می‌توانند موجب القا یا مهار دیابت نوع ۱ در انواع مختلف مدل‌های تجربی این بیماری شوند.[۶،۷] در این راستا شواهد قوی‌تری نقش استرس را در دیابت نوع ۲ حمایت می‌کند. اگرچه نقش استرس در شروع و در طول دورهٔ دیابت نوع ۲ در مطالعات انسانی بررسی شده است،[۸-۱۰] مطالعات حیوانی بسیاری مؤید این نکته است که استرس عامل ایجاد هیپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ است.[۱۱] مطالعات فراوانی نشان داده‌اند که استرس باعث افزایش مقاومت به انسولین در سلول‌های مختلف می‌شود.[۱۲-۱۴]

همچنین مطالعاتی در مورد نقش استرس بر میزان ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس جدا شدهٔ موش صحرایی انجام شده است. در یک تحقیق نشان داده شده است که استرس شوک الکتریکی[iv] در ۳ روز متوالی باعث افزایش معنی‌دار میزان ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس در حضور گلوکز (۵/۶ میلی مولار) می‌گردد اما بر میزان ترشح انسولین در حضور غلظت‌های بالای گلوکز (۸/۳، ۱۱/۱، ۱۶/۷و ۲۲/۲ میلی‌مولار) تأثیر معنی‌داری ندارد.[۱۵] در مطالعهٔ دیگری نشان داده شده است که کاربرد استرس الکتریکی مزمن، در میزان ترشح انسولین از جزایر جدا شدهٔ حیوانات استرس دیده در حضور غلظت بالای گلوکز (۱۶/۷ میلی‌مولار) افزایش معنی‌داری ایجاد می‌کند در حالی که بر ترشح انسولین در حضور غلظت ۲/۸ میلی مولار گلوکز تأثیر قابل ملاحظه‌ای ندارد.[۱۶] در مطالعه‌ای که روی پانکراس جدا شدهٔ موش صحرایی انجام شده است تأثیر استرس جراحی بر میزان ترشح انسولین بررسی شده است. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که ۴ روز پس از استرس جراحی، پاسخگویی پانکراس به گلوکز با غلظت ۱۶/۷ میلی مولار در حیوانات جراحی شده نسبت به حیوانات شاهد کاهش معنی‌داری داشته است اما در حضور غلظت ۴/۲ میلی‌مولار گلوکز تغییری در ترشح انسولین مشاهده نمی‌شود؛ در حالی که ۷ روز پس از استرس جراحی میزان ترشح انسولین از پانکراس در حضور غلظت‌های ۱۶/۷ و ۴/۲ میلی‌مولار گلوکز به میزان معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد است.[۱۷] با وجود تحقیقات فراوان مبنی بر نقش استرس در القای دیابت که به صورت in vivo یا in vitro انجام یافته است، هنوز نقش استرس و به ویژه نقش استرس روانی بر الگوی فعالیت سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس مشخص نشده است. هدف اصلی این تحقیق بررسی اثر استرس روانی مزمن (محدودیت حرکتی مزمن) بر میزان ترشح انسولین از جزایر جدا شدهٔ موش صحرایی است (مطالعهٔ in vitro). در یک مطالعهٔ تکمیلی (مطالعهٔ in vivo) نیز تغییرات غلظت گلوکز و انسولین پلاسما به عنوان نمودی از فعالیت جزایر لانگرهانس بررسی شده است. همچنین غلظت کورتیکوسترون پلاسما به عنوان معیاری از القای استرس و نیز هورمونی که در متابولیسم گلوکز نقش دارد، اندازه‌گیری شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این بررسی از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور ایران) استفاده شد. وزن موش‌ها در شروع آزمایش ۱۷۰ تا ۲۵۰ گرم بود. حیوانات در دمای ۲±۲۲ درجهٔ سانتیگراد در قفس‌ها به صورت دوتایی نگه‌داری می‌شدند. چرخهٔ تاریکی ـ روشنایی ثابت (روشنایی از ۷ صبح الی ۷ عصر) تأمین شد. حیوانات به آب و غذای (پلت‌های استاندارد خوراک دام، پارس تهران) کافی جز در زمان آزمایش دسترسی داشتند. وزن حیوانات در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام آزمایش در دو گروه شاهد و آزمایش توسط ترازوی دیجیتالی (Tanita، ژاپن) با حساسیت ۱ گرم اندازه‌گیری شد.

روش القای استرس

حیوانات به دو گروه مساوی شاهد و آزمون (هر گروه ۸ سر) تقسیم شدند. استرس در دوره‌های ۱۵ و ۳۰ روزه به حیوانات گروه آزمون اعمال می‌شد. حیوانات گروه آزمون

i - alarm
ii - resistance
iii - exhaustion
iv - foot-shock stress

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

دو بار در روز هر بار به مدت یک ساعت با استرس مواجه می‌شدند. اولین مواجهه بین ساعت ۹ تا ۱۲ صبح و دومین مواجهه بین ساعت ۱۳ تا ۱۶ بعد از ظهر صورت می‌گرفت. برای به حداقل رساندن تطابق حیوانات با استرس، به طور تصادفی از ۴ نوع استرسور استفاده می‌شد.[۱۸] استرسورهای مورد استفاده شامل موارد زیر بود: ۱ـ پیچیدن حیوان در یک حوله و بستن آن با نوار، ۲ـ محدود کردن حیوان در یک جعبهٔ پلکسی‌گلاس که دارای درپوش بود، ۳ـ محدود کردن حیوان در یک لولهٔ پی وی سی که از هر دو سر بسته بود، ۴ـ بی‌حرکت کردن حیوان روی یک تخته از طریق بستن اندام‌ها به وسیلهٔ نوار به پایه‌های فلزی متصل به تخته. گروه شاهد طی دورهٔ آزمایش در محلی که دور از مکان اعمال استرس بر حیوانات گروه آزمون بود نگه‌داری می‌شدند. برای به حداقل رساندن تشویش در حیوانات گروه شاهد، حیوانات استرس دیده ۱۵ دقیقه بعد به محل نگه‌داری حیوانات منتقل می‌شدند.[۱۸]

نمونه‌گیری از خون و اندازه‌گیری گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون پلاسما

خونگیری پس از بیهوشی سبک با اتر، از طریق بریدن انتهای دم با تیغ بیستوری انجام می‌شد.[۱۹] حیوانات به مدت ۱۶ ساعت ناشتا بودند.[۲۰] هنگام شروع آزمایش‌ها و نیز انتهای دوره‌های آزمایش (۱۵ و ۳۰ روز) پس از اندازه‌گیری وزن از هر حیوان ۱ میلی لیتر خون گرفته می‌شد (بین ساعت ۹–۸ صبح) و در لوله‌های اپندورف که حاوی ۵ µl هپارین (۵۰۰۰IU/mL) بود[۲۱] جمع‌آوری می‌گردید. با سانتریفوژ در ۵ دقیقه در ۳۰۰۰ دور در دقیقه و دمای ۴ درجه سانتیگراد پلاسما، جدا شده لوله‌ها برای اندازه‌گیری گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون در دمای ۷۰– درجه سانتیگراد نگه‌داری می‌شد.[۱۸] گلوکز پلاسما با روش گلوکز اکسیداز (شرکت پارس آزمون، ایران)، انسولین با استفاده از کیت RIA انسولین (شرکت دیاسورین Diasorin، شمارهٔ کاتالوگ P2796، ایتالیا) و کورتیکوسترون با استفاده از کیت RIA کورتیکوسترون Rat (شرکت DRG، شمارهٔ کاتالوگ RIA-1364، آلمان) اندازه‌گیری شدند. کیت انسولین مورد استفاده، با انسولین موش صحرایی واکنش متقاطع ۱۰۰٪ داشت. ضریب تغییرات درون و برون آزمونی گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون به ترتیب ۲/۰۴٪، ۱۰/۶٪، ۷/۱٪ و ۹/۸۸٪، ۱۰/۸٪، ۶/۵٪ بود.

جداسازی جزایر

جزایر لانگرهانس حیوانات مورد مطالعه (۵ سر حیوان از هر گروه) با استفاده از تکنیک کلاژناز لیسی و کاستیانُوسکی،[۲۲] با مختصری تغییر جدا شدند. به این ترتیب که ۲۴ ساعت پس از آخرین استرس و به دنبال ۱۶ ساعت ناشتا بودن، سر حیوان پس از بیهوشی ملایم با اتر با قیچی تیز قطع می‌شد و پس از تخلیهٔ خون، ناحیهٔ شکم باز و محل ورود مجرای صفراوی مشترک به دوازدهه با فورسپس مسدود می‌گردید. پس از وارد کردن یک کاتتر(شماره ۱۸) از ناحیهٔ ناف کبد به درون مجرای صفراوی مشترک، ۱۰ میلی‌لیتر از محلول نمکی هنکس (HBSS)[i] سرد [شامل:[۲۳،۲۴] NaCl ۱۳۶mM، KCl ۵/۳۶mM، $CaCl_2$ ۱/۲۶mM، $MgSO_4 \times 7H_2O$ ۰/۸mM، $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$ ۰/۳۳mM، KH_2PO_4 ۰/۴۴ mM، $NaHCO_3$ ۴/۱۶mM (شرکت Merck، آلمان)] حاوی ۰/۵mg/ml کلاژناز P (شرکت Roche، آلمان)، به داخل پانکراس تزریق می‌شد. با تزریق محلول، پانکراس متسع شده بلافاصله از بدن حیوان خارج می‌شد. پانکراس در لولهٔ فالکون پلاستیک، به حجم ۵۰ میلی لیتر، به مدت ۱۷ دقیقه در حمام آب گرم ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده می‌شد.[۲۵] پس از اتمام زمان انکوباسیون به منظور توقف هضم، محلول هنکس سرد تا حجم ۴۰ میلی لیتر به لوله اضافه می‌گردید. پس از تکان دادن شدید لوله، محتویات آن به داخل کریستالیزوری به حجم ۱۵۰ میلی‌لیتر منتقل شده محلول هنکس سرد تا لبهٔ کریستالیزور اضافه می‌شد. سپس با کمک پیپت پلاستیک، محتویات داخل کریستالیزور به آرامی مخلوط می‌شد. پس از گذشت ۲ دقیقه محلول فوقانی با استفاده از سیستم مکش تخلیه شده عمل شستشو ۲ بار دیگر تکرار می‌شد. در مرحلهٔ پایانی سوسپانسیون انتهایی از صافی گذرانده می‌شد و بار دیگر شستشو صورت می‌گرفت. بخش رسوبی باقی مانده به وسیلهٔ محلول نمکی هنکس سرد رقیق شده کریستالیزور در سینی محتوی یخ قرار داده می‌شد. با استفاده از استریومیکروسکوپ (Kyowa، ژاپن) و با کمک پیپت پاستور شیشه‌ای، جزایر دست‌چین و به یک پتری‌دیش منتقل می‌شدند.[ii]

i - Hank's Balanced Salt Solution
ii- First- picking

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

جدول ۱- تغییرات وزن در حیوانات گروه‌های شاهد و آزمون در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام آزمایش

گروه	وزن (گرم)		
	اول	پانزدهم	سی‌ام
شاهد	۱۹۸/۲۵±۴/۸۳	۲۲۶/۲۵±۵/۷۳*†	۲۴۳/۸۸±۸/۱۴*§
آزمون	۱۹۸/۷۵±۳/۴۱	۱۹۱/۷۵±۳/۰۳‡§	۲۰۴/۷۵±۸/۶۶‡§

مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد، برای ۸ سر حیوان، بیان شده‌اند. * تفاوت معنی‌دار نسبت به روز اول در همان گروه؛ † (p<۰/۰۱)؛ ‡ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد در همان روز؛ § (p< ۰/۰۰۱).

جدول ۲ـ مقادیر گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در حیوانات گروه‌های شاهد و آزمون در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام آزمایش

	گلوکز (میلی‌گرم درصد میلی‌لیتر)			انسولین (میکرویونیت در میلی‌لیتر)			کورتیکوسترون (نانوگرم در میلی‌لیتر)		
	اول	پانزدهم	سی‌ام	اول	پانزدهم	سی‌ام	اول	پانزدهم	سی‌ام
شاهد	۱۰۵/۱۴±۴/۸۲	۱۱۱/۲۴±۳/۳۱	۱۰۷/۶۸±۵/۳۱	۳۳/۵۵±۳/۶۱	۴۰/۶۲±۴/۴۱	۳۰/۱۹±۲/۴۵	۲۲۵/۲۶±۴۴/۲۱	۲۹۸/۶۱±۸۰/۰۷	۲۶۳/۶۸±۴۵/۲۳
آزمون	۱۰۴/۸۴±۳/۴۴	۱۲۶/۲۹±۴/۷۴*†‡‖	۱۱۶/۳۱±۵/۱۷	۳۵/۱۵±۲/۳۱	۲۴/۷۰±۱/۸۸*‡†	۲۱/۵۸±۱/۷۲*§‡†	۲۶۹/۹۲±۴۶/۲۳	۵۰۴/۰۳±۶۳/۶۸*†‡‖	۲۸۵/۳۵±۴۱/۹۶

مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد، برای ۸ سر حیوان، بیان شده‌اند.* ـ تفاوت معنی‌دار نسبت به روز اول در همان گروه؛ † p<۰/۰۱؛ ‡ ـ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد در همان روز؛ § p<۰/۰۰۱؛ ‖ p<۰/۰۵.

بررسی ترشح انسولین

فعالیت ترشحی جزایر تحت شرایط استاتیک مورد بررسی قرار گرفت.[۲۲،۲۶] به ازای هر پانکراس برای هر یک از غلظت‌های گلوکز، گروه‌های ۴ تایی از جزایر (گروه شامل ۸ جزیره) از پتری‌دیش به طور تصادفی برداشت شده درون بشرهای پلاستیکی کوچک واقع در سینی محتوی یخ قرار داده می‌شد.[i] به این بشرها یک میلی لیتر محلول کربس (KRS)[ii] شامل:[۲۳،۲۴] NaCl ۱۱۵mM، KCl ۵ mM، H_2O 1mM ×۶ $MgCl_2$، $CaCl_2$ ۲/۵ mM، $NaHCO_3$ ۲۴ mM (شرکت Merck، آلمان)، HEPES ۱۶mM (شرکت Sigma، آمریکا)، ۰/۵ g/dl BSA (شرکت Fluka، آلمان)] محتوی غلظت‌های متفاوتی از گلوکز (۲/۸، ۵/۶، ۸/۳ و ۱۶/۷ میلی‌مولار) اضافه می‌شد. بشرها در ظرف‌های شیشه‌ای با در لاستیکی قرار داده شده برای مدت ۹۰ دقیقه در حرارت ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه می‌شدند. در ابتدای انکوباسیون، از طریق سرسوزن گاز کربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی‌اکسیدکربن) وارد شیشه‌ها می‌شد. پس از اتمام انکوباسیون، محلول فوقانی بشرها جهت ارزیابی میزان ترشح انسولین جزایر به لوله‌های اپندورف منتقل شده در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگه‌داری می‌شد. مرحلهٔ برداشت محلول از بشرها، زیر میکروسکوپ انجام می‌شد تا از همراه شدن جزایر جلوگیری شود.

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد غلظت انسولین، گلوکز و کورتیکوسترون پلاسما و مقدار انسولین ترشح شده از جزایر بیان شد. به منظور بررسی وجود اختلاف در گروه‌ها در روزهای مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه و به منظور بررسی وجود اختلاف بین گروه‌های شاهد و آزمون در روزهای مختلف از آنالیز واریانس دو طرفه به همراه تست توکی استفاده شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معیار معنی‌دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

i- Second-picking
ii - Krebs-Ringer Solution

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

یافته‌ها

۱ـ وزن گروه‌های شاهد و آزمون در روزهای مختلف

آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که با گذشت زمان وزن حیوانات در هر دو گروه آزمون و شاهد افزایش یافته بود، اما این افزایش در گروه آزمون اندک و در گروه شاهد کاملاً معنی‌دار بود (در روز پانزدهم p<۰/۰۱ و در روز سی‌ام p<۰/۰۰۱) (جدول ۱). همچنین این تغییر وزن در حیوانات گروه آزمون به میزان معنی‌داری در روزهای پانزدهم و سی‌ام نسبت به حیوانات گروه شاهد کمتر بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱).

۲ـ مقادیر گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در گروه‌های شاهد و آزمون در روزهای مختلف (مطالعهٔ in vivo):

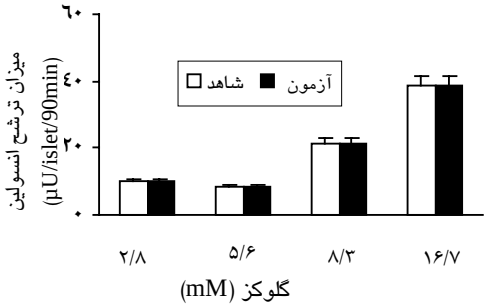
مقایسهٔ گلوکز ناشتای پلاسما بین گروه‌های شاهد و آزمون افزایش معنی‌دار غلظت گلوکز پلاسما را در روز پانزدهم در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد نشان داد (p<۰/۰۵) در حالی که این افزایش در روز سی‌ام معنی‌دار نبود (جدول ۲). از سوی دیگر افزایش معنی‌دار غلظت گلوکز پلاسما در گروه آزمون در روز پانزدهم نسبت به روز اول ملاحظه می‌شد (p<۰/۰۱) (جدول ۲).

نتایج آزمایش‌ها نشان داد که در گروه آزمون غلظت انسولین ناشتای پلاسما در روزهای پانزدهم و سی‌ام نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشته است (p<۰/۰۱) (جدول ۲). همچنین در گروه آزمون کاهش قابل ملاحظهٔ غلظت انسولین ناشتای پلاسما در روزهای پانزدهم (p<۰/۰۱) و سی‌ام (p<۰/۰۰۱) نسبت به روز اول مشاهده می‌شود (جدول ۲).

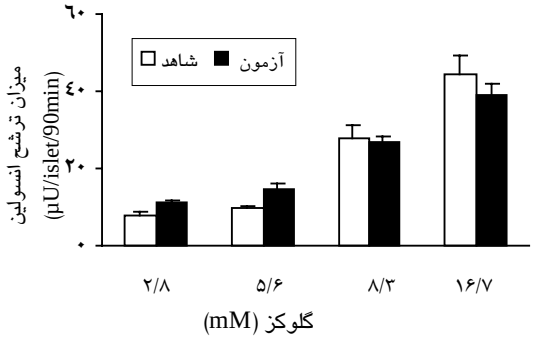
غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در حیوانات گروه آزمون فقط در روز پانزدهم در مقایسه با گروه شاهد (p<۰/۰۵) و هم‌چنین در مقایسه با روز اول در همان گروه افزایش معنی‌داری یافت (p<۰/۰۱) (جدول ۲).

۳ـ ترشح انسولین از جزایر در حضور غلظت‌های مختلف گلوکز (مطالعهٔ in vitro):

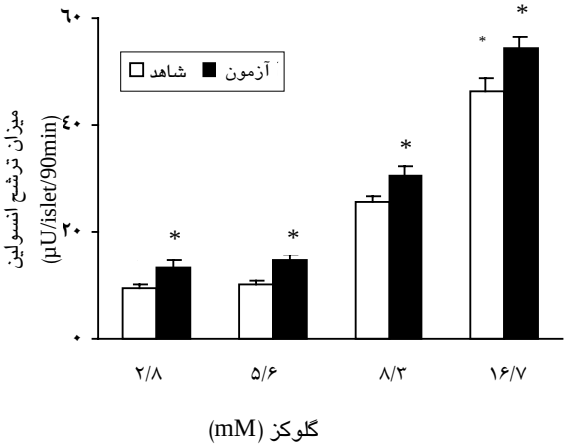
در مقایسهٔ میزان ترشح انسولین از جزایر در حضور غلظت‌های مختلف گلوکز آنالیز واریانس دو طرفه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شاهد و آزمون در روزهای اول و پانزدهم نشان نمی‌دهد (نمودارهای ۱ و ۲)، در حالی که افزایش معنی‌دار ترشح انسولین در حضور تمامی غلظت‌های گلوکز (۲/۸، ۵/۶، ۸/۳ و ۱۶/۷ میلی‌مولار) موجود در محیط در روز سی‌ام در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد مشاهده می‌شود (p<۰/۰۰۱) (نمودار ۳).



نمودار ۱- مقایسهٔ میزان ترشح انسولین از جزایر بین گروه‌های شاهد و آزمون در روز اول. هر نقطه بیانگر mean±SEM برای پنج سر حیوان است (۴ گروه از جزایر به ازای هر غلظت از گلوکز برای هر حیوان).



نمودار ۲- میزان ترشح انسولین از جزایر در گروه‌های شاهد و آزمون در روز پانزدهم. هر نقطه بیانگر mean±SEM برای پنج سر حیوان است (۴ گروه از جزایر به ازای هر غلظت از گلوکز برای هر حیوان).



نمودار ۳- میزان ترشح انسولین از جزایر در گروه‌های شاهد و آزمون در روز سی‌ام. هر نقطه بیانگر mean±SEM برای پنج سر حیوان است (۴ گروه از جزایر به ازای هر غلظت از گلوکز برای هر حیوان). *p<۰/۰۰۱ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شاهد می‌باشد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

بحث

نتایج به‌دست آمده از مطالعهٔ in vivo افزایش معنی‌دار غلظت گلوکز و کورتیکوسترون ناشتای پلاسما را در روز پانزدهم در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهد. همچنین، غلظت انسولین پلاسما در حالت ناشتا در روزهای پانزدهم و سی‌ام آزمایش در حیوانات استرس دیده کاهش معنی‌دار یافته است، در حالی که در بخش in vitro از تحقیق حاضر ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس حیوانات استرس دیده در حضور غلظت‌های مختلف گلوکز (۲/۸، ۵/۶، ۸/۳ و ۱۶/۷ میلی‌مولار) در مقایسه با گروه شاهد در روز پانزدهم تغییر معنی‌داری نداشته و حتی در روز سی‌ام افزایش معنی‌داری یافته است.

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که در نتیجهٔ اعمال استرس روانی مزمن، وزن حیوانات گروه آزمون نسبت به گروه شاهد به میزان معنی‌داری در روزهای پانزدهم و سی‌ام کمتر بوده است (جدول ۱). مطالعات متعدد نشان داده است که استرس‌های مزمن بی‌حرکتی،[i] محدودیت حرکتی،[ii] شوک الکتریکی و شنا در موش‌های صحرایی منجر به کاهش وزن یا عدم افزایش معنی‌دار آن نسبت به حیوانات شاهد می‌شود.[۳۱-۲۷] افزایش فعالیت هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین (CRH)، به عنوان یک نوروپپتید آنورکسی‌ژنیک (کاهش دهندهٔ اشتها)، متعاقب استرس می‌تواند دلیل کاهش یا عدم افزایش معنی‌دار وزن در حیوانات استرس دیده باشد.[۳،۲۹]

افزایش گلوکز و کاهش انسولین در روز پانزدهم در گروه آزمون با نتایج حاصل از مواجه کردن موش‌های صحرایی با استرس شنای اجباری[iii] (استرس روانی) مطابقت دارد.[۳۲] عدم تغییر معنی‌دار غلظت گلوکز در روز سی‌ام در حالی که غلظت انسولین کاهش معنی‌داری داشته است، با یافته‌های برخی مطالعات دیگر مطابقت دارد. کاربرد استرس‌های بی‌حرکتی (۲/۵ ساعت در روز، به مدت ۷ یا ۴۲ روز و یا ۲ ساعت در روز، به مدت ۶ روز) و محدودیت حرکتی (۲۴ ساعت در روز، به مدت ۲۱ روز)، به عنوان استرس‌های روانی نیز در موش‌های صحرایی موجب عدم تغییر معنی‌دار گلوکز و کاهش معنی‌دار انسولین شده است.[۲۸،۲۹] با وجود این، برخی مطالعات نتایج متفاوتی به‌دست آورده‌اند. به عنوان مثال در موش‌های صحرایی که تحت استرس توأم گرسنگی و سرما (استرس‌های فیزیکی) به مدت ۴۸ ساعت قرار داشتند، غلظت‌های پایهٔ گلوکز و انسولین کاهش معنی‌داری یافته است.[۳۳] شوک الکتریکی (۳۰ دقیقه در روز، به مدت ۳ روز) و جراحی، به عنوان استرس‌های فیزیکی، سطوح پلاسمایی گلوکز و انسولین را افزایش داده‌اند.[۱۵،۳۴] کاربرد استرس بی‌حرکتی به صورت حاد و شوک الکتریکی تشنج‌زا[iv] (استرس فیزیکی) در حالت‌های حاد و مزمن (روزانه ۱ شوک، به مدت ۱ یا ۱۰ روز) با وجود افزایش غلظت گلوکز تغییری در غلظت انسولین ایجاد نکرده‌اند.[۲۸،۳۵] سرانجام استرس مزمن سرو صدا[v] (استرس روانی) و استرس محدودیت حرکتی تغییری در سطوح انسولین و گلوکز سرم پدید نیاورده‌اند.[۲۸،۳۲]

افزایش کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در روز پانزدهم در گروه استرس دیده با نتایج حاصل از مواجه کردن موش‌های صحرایی با شوک الکتریکی (۲ ساعت در روز، به مدت ۳ روز)[۳۶]، استرس بی‌حرکتی (۲/۵ ساعت، به مدت ۱، ۷ و ۴۲ روز یا ۲ ساعت در روز، به مدت ۶ روز) و محدودیت حرکتی (۲۴ ساعت در روز، به مدت ۱ روز)[۲۸،۲۹] مطابقت دارد. در مقابل استرس مزمن سر و صدا در موش‌های صحرایی تأثیری در غلظت پایهٔ کورتیکوسترون پلاسما نداشته است.[۳۷] تنوع در نتایج حاصل از آزمایش‌های مختلف می‌تواند به علت اختلاف در خواص محرک (نوع، شدت، مدت زمان)، دفعات مواجهه با محرک یا فواصل زمانی میان اعمال محرک‌ها باشد.[۳۸] نتایج حاصل از مطالعهٔ حاضر و همچنین بسیاری از مطالعات دیگر نشان می‌دهد که تغییرات سطوح پلاسمایی انسولین و گلوکز طی استرس با یکدیگر مرتبط نیستند.[۳۲] افزایش غلظت گلوکز خون طی استرس می‌تواند حاصل دو مکانیسم باشد؛ مکانیسم اول رها شدن کاتکولامین‌ها و گلوکوکورتیکوئیدها که خود ناشی از فعال شدن سیستم‌های سمپاتیک ـ فوق کلیوی (بخش مرکزی) و هیپوفیزی ـ فوق کلیوی (بخش قشری) است،[۴۰-۱۱،۳۸] مکانیسم دوم مهار ترشح انسولین با دخالت گیرنده‌های α-آدرنرژیک.[۴۲-۴۰] از سوی دیگر هورمون‌های استرسی نظیر هورمون رشد و گلوکوکورتیکوئیدها[۴۳] نه تنها گلوکز پلاسما را افزایش می‌دهند بلکه اثر تحریکی بر سلول‌های بتای پانکراس، احتمالاً

i - Immobilization
ii - Hypokinesia
iii- Forced swimming

iv- Electro Convulsive Shock
v- Noise stress

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

از طریق افزایش حساسیت آنها به گلوکز دارند.[۴۱،۴۲] همچنین می‌توانند به طور غیر مستقیم از طریق القای مقاومت به انسولین، افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس را موجب شوند.[۴۱،۴۲]

در بررسی حاضر اگرچه غلظت کورتیکوسترون در روز پانزدهم در گروه آزمون افزایش یافته است و احتمالاً باعث افزایش غلظت گلوکز در این روز شده است، غلظت انسولین به جای افزایش، کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد. بنابراین، این احتمال وجود دارد که فعال شدن سیستم سمپاتیک متعاقب استرس و به دنبال آن، مهار ترشح انسولین از سلول‌های بتا[۴۰-۴۲] اثر تحریکی کورتیکوسترون افزایش یافته را بر ترشح انسولین[۴۱،۴۲،۴۴] می‌پوشاند. احتمال دیگری که در زمینهٔ کاهش ترشح انسولین وجود دارد، القای افزایش کلیرانس کبدی انسولین توسط استرس است. غلظت‌های بالای کورتیکوسترون متعاقب مواجهه با استرس می‌تواند بیان ژن یک گیرندهٔ هورمونی به نام PPARα[i] را در هستهٔ سلول‌های کبد موش صحرایی افزایش دهد.[۴۵] نشان داده شده که PPARα اثرات چندگانهٔ[ii] این فعال کننده‌ها ـ که تکثیرکننده‌های پراکسیزمی[iii] نامیده می‌شوند و شامل گروه بزرگی از ترکیباتی نظیر کلوفیبرات و استیل سالیسیلیک اسید می‌باشند ـ را از قبیل افزایش تعداد و اندازهٔ پراکسیزوم‌ها، به همراه افزایش بیان برخی ژن‌های هدف که آنزیم‌های دخیل در مسیر اکسیداسیون بتای پراکسیزومی را کد می‌کنند، (به ویژه در جوندگان) وساطت می‌نماید.[۴۵] از آنجایی که پراکسیزوم‌های کبدی حاوی آنزیم تخریب کنندهٔ انسولین[iv] نیز می‌باشند،[۴۶] این احتمال وجود دارد که با افزایش غلظت کورتیکوسترون، بیان ژن IDE نیز افزایش یابد. بدین ترتیب احتمالاً تخریب انسولین افزایش یافته منجر به کاهش سطح انسولین پلاسما می‌شود.

در روز سی‌ام آزمایش غلظت‌های گلوکز و کورتیکوسترون پلاسما تقریباً به مقادیر قبل از مواجهه با استرس رسیده‌اند که می‌تواند نشان‌دهندهٔ تطابق حیوانات با استرس باشد.[۳۸] در مطالعهٔ حاضر ۴ استرسور متفاوت جهت به حداقل رساندن تطابق استفاده شده است. با این وجود، علت تطابق با استرس ممکن است فاصلهٔ زمانی کوتاه میان اعمال استرسورهای روزانه (کمتر از ۲۴ ساعت) و طولانی شدن دورهٔ استرس باشد.[۳۸]

همان‌طور که در نمودار ۳ نشان داده شده است، ترشح انسولین از جزایر گروه آزمون، در پاسخ به غلظت‌های افزایندهٔ گلوکز در روز سی‌ام نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری یافت؛ در حالی که در روزهای اول و پانزدهم تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. برخی از محققان مشاهده کرده‌اند که کاربرد استرس شوک الکتریکی در سه روز متوالی تغییری در حساسیت جزایر به غلظت‌های بالای گلوکز ایجاد نمی‌کند و تنها ترشح پایهٔ انسولین جزایر موش‌های استرس دیده در حضور گلوکز (۵/۶ میلی‌مولار) تحت تأثیر قرار گرفته و افزایش می‌یابد.[۱۵] در مطالعهٔ دیگری مشاهده شده است که استرس الکتریکی مزمن می‌تواند حساسیت جزایر به گلوکز را در موش‌های صحرایی استرس دیده افزایش داده موجب افزایش معنی‌دار ترشح انسولین از جزایر در حضور غلظت بالای گلوکز (۱۶/۷ میلی‌مولار) گردد. در حالی که ترشح پایهٔ انسولین در حضور غلظت پایین گلوکز (۲/۸ میلی‌مولار) افزایش معنی‌داری نشان نمی‌دهد.[۱۶] دلیل اختلاف در نتایج، می‌تواند تفاوت در نوع استرس، مدت زمان مواجهه با استرس و طول دورهٔ استرس باشد.[۳۸] در هردو تحقیق فوق، از استرس فیزیکی استفاده شده ولی، طول دورهٔ استرس، در آزمایش اول سه روز، و در آزمایش دوم، ۲۱ روز بوده است. مدت زمان مواجهه با استرس نیز روزانه یک نوبت و در هر نوبت به ترتیب، ۳۰ و ۶۰ دقیقه در آزمایش‌های اول و دوم است؛ به این ترتیب، به نظر می‌رسد هم طول دورهٔ استرس و هم مدت زمان مواجهه با استرس در حصول نتایج متفاوت در دو آزمایش فوق دخالت دارد. نتایج حاصل از بررسی حاضر نیز نشان می‌دهد که پس از ۱۵ روز مواجهه با استرس روانی (دو نوبت یک ساعته در هر روز)، تغییری در حساسیت جزایر به گلوکز ایجاد نمی‌شود که تا حدودی منطبق با نتایج حاصل از مطالعهٔ اول است. در حالی که با افزایش دورهٔ استرس یعنی سی روز پس از مواجهه با استرس، حساسیت جزایر به غلظت‌های مختلف گلوکز افزایش می‌یابد و حتی در غلظت‌های پایهٔ گلوکز (۲/۸ و ۵/۶ میلی‌مولار)، این افزایش حساسیت مشهود است. این نتیجه نیز تا حدودی با نتایج حاصل از تحقیق دوم همخوانی دارد، هرچند در تحقیق فوق، تغییری در ترشح پایهٔ انسولین در حضور غلظت ۲/۸ میلی‌مولار گلوکز در حیوانات استرس دیده نسبت به حیوانات گروه شاهد ایجاد نشده

i- Peroxisome proliferator-activated receptor α
ii- Pleiotropic
iii - Peroxisome proliferators
iv- Insulin Degrading Enzyme (IDE)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

است. تغییر در حساسیت جزایر به گلوکز در حیوانات استرس دیده ممکن است ناشی از اثر هورمون‌های استرسی به ویژه کورتیکوسترون افزایش یافته باشد.[۴۲،۴۴] در مطالعهٔ حاضر، همچنین کاهش معنی‌دار غلظت پلاسمایی انسولین در حیوانات استرس دیده در روزهای پانزدهم و سی‌ام آزمایش مشاهده شده است. این نتیجه با یافتهٔ حاصل از مطالعهٔ in vitro در این آزمایش که عدم تغییر حساسیت سلول‌های جزایر را به گلوکز در روز پانزدهم و افزایش پاسخ‌دهی این جزایر را به گلوکز در روز سی‌ام نشان می‌دهد، مغایرت دارد. به نظر می‌رسد که سیستم سمپاتوآدرنال در شرایط in vivo با استرس تطابق نیافته است به طوری که حتی با افزایش قدرت پاسخدهی جزایر به گلوکز همچنان غلظت پلاسمایی انسولین در موش‌های استرس دیده در مقایسه با حیوانات شاهد کمتر بوده است. همچنین، همان‌طور که قبلاً ذکر شد، شاید کلیرانس کبدی انسولین در حیوانات استرس دیده افزایش یافته است.

در نهایت، می‌توان از این مطالعه استنباط کرد که با توجه به افزایش ترشح انسولین از جزایر حیوانات گروه آزمون در پاسخ به گلوکز، کاهش غلظت انسولین پلاسما در حیوانات استرس دیده دلیل دیگری غیر از کاهش توان ترشح انسولین دارد. نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که استرس روانی مزمن، قادر به ایجاد تغییر در عملکرد پانکراس و در نتیجه تغییر در میزان ترشح انسولین است و از این طریق می‌تواند بر متابولیسم گلوکز اثر بگذارد (هرچند که این امر در شرایط in vivo به دلیل تعدد مکانیسمهای درگیر در کنترل غلظت گلوکز خون، مانند محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیزی ـ فوق کلیوی یا محور سمپاتوآدرنال، به وضوح قابل مشاهده نیست). در این زمینه به نظر می‌رسد که احتمالاً تغییر در ترشح هورمون‌های استرسی به ویژه کورتیکوسترون نقش مهمی در متابولیسم گلوکز داشته باشد.

سپاسگزاری

هزینهٔ این تحقیق توسط مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم‌پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی (طرح شمارهٔ ۱۰۸) تأمین شده است. نویسندگان برخود لازم می‌دانند از زحمات و راهنمایی‌های آقای دکتر مهدی هدایتی، رئیس آزمایشگاه مرکز صمیمانه تقدیر نمایند. همچنین، از همکاری خانم‌ها فرجی، سلیمی و خراسانی و آقایان قاسمی، عظیم‌زاده و بیابانی سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Wales JK. Does psychological stress cause diabetes? Diabet Med 1995; 12: 109-12.
2. Sabban EL, Kvetnansky R. Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. Trends Neurosci 2001; 24: 91-8.
3. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol 2003;463:235-72.
4. Stein SP, Charles E. Emotional factors in juvenile diabetes mellitus: a study of early life experience of adolescent diabetics. Am J Psychiatry 1971; 128: 700-4.
5. Robinson N, Fuller JH. Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus. J Psychosom Res 1985; 29: 583-91.
6. Capponi R, Kawada ME, Varela C, Vargas L. Diabetes mellitus by repeated stress in rats bearing chemical diabetes. Horm Metab Res 1980; 12: 411-2.
7. Huang SW, Plaut SM, Taylor G, Wareheim LE. Effect of stressful stimulation on the incidence of streptozotocin-induced diabetes in mice. Psychosom Med 1981; 43: 431-7.
8. Bjorntorp P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? J Intern Med 1991; 230: 195-201.
9. Surwit RS, Feinglos MN. tress and autonomic nervous system in type II diabetes. A hypothesis. Diabetes Care 1988; 11: 83-5.
10. Esposito-Del Puente A, Lillioja S, Bogardus C, McCubbin JA, Feinglos MN, Kuhn CM, et al. lycemic response to stress is altered in euglycemic Pima Indians. Int J Obes Relat Metab Disord 1994; 18: 766-70.
11. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care 1992; 15: 1413-22.
12. Strommer L, Permert J, Arnelo U, Koehler C, Isaksson B, Larsson J, et al. Skeletal muscle insulin resistance after trauma: insulin signaling and glucose transport. Am J Physiol 1998; 275: E351-8.
13. Raikkonen K, Keltikangas-Jarvinen L, Adlercreutz H, Hautanen A. Psychosocial stress and the insulin resistance syndrome. Metabolism 1996; 45: 1533-8.
14. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280: E576-83.
15. Farias-Silva E, Sampaio-Barros MM, Amaral ME, Carneiro EM, Boschero AC, Grassi-Kassisse DM, et

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

al. Subsensitivity to insulin in adipocytes from rats submitted to foot-shock stress. Can J Physiol Pharmacol 2002; 80: 783-9.
16. Yamaguchi K, Matsuoka A. Effects of a high fat diet and electric stress on adenylate cyclase activity and insulin release in isolated islets of Langerhans. Horm Metab Res 1982; 14: 117-21.
17. Hirano T, Manabe T, Ando K, Yamaki K, Yoshimura T, Tobe T. Effect of surgical stress on glucose-stimulated insulin release from isolated perfused rat pancreas. Int Surg 1991; 76: 250-2.
18. Toleikis PM, Godin DV. Alteration of antioxidant status in diabetic rats by chronic exposure to psychological stressors. Pharmacol Biochem Behav 1995; 52: 355-66.
19. Bonner-Weir S, Trent DF, Honey RN, Weir GC. Responses of neonatal rat islets to streptozotocin: limited B-cell regeneration and hyperglycemia. Diabetes 1981; 30: 64-9.
20. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. Diabetes 1992; 41: 1422-8.
21. Chalkley SM, Hettiarachchi M, Chisholm DJ, Kraegen EW. Long-term high-fat feeding leads to severe insulin resistance but not diabetes in Wistar rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 282:E1231-8.
22. Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. Diabetes 1967; 16: 35-9.
23. Shibata A, Ludvigsen CW Jr, Naber SP, McDaniel ML, Lacy PE. Standardization fo a digestion-filtration method for isolation of pancreatic islets. Diabetes 1976; 25: 667-72.
24. Roche manual,Collagenase P, version 4,2003; 1-2.
25. Fujioka T, Terasaki PI, Heintz R, Merideth N, Lanza RP, Zheng TL, et al. Rapid purification of islets using magnetic microspheres coated with anti-acinar cell monoclonal antibodies. Transplantation 1990; 49: 404-7.
26. Gullo D, Rabuazzo AM, Vetri M, Gatta C, Vinci C, Buscema M, et al. Chronic exposure to glibenclamide impairs insulin secretion in isolated rat pancreatic islets. J Endocrinol Invest 1991; 14: 287-91.
27. Gao B, Kikuchi-Utsumi K, Ohinata H, Hashimoto M, Kuroshima A. Repeated immobilization stress increases uncoupling protein 1 expression and activity in Wistar rats. Jpn J Physiol 2003; 53: 205-13.
28. Macho L, Fickova M, Zorad S, Kvetnansky R. Changes of insulin binding in rat tissues after exposure to stress. Physiol Res 1999; 48: 51-8.
29. Makino S, Asaba K, Nishiyama M, Hashimoto K. Decreased type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the ventromedial hypothalamus during repeated immobilization stress. Neuroendocrinology 1999;70:160-7.
30. Konarska M, Stewart RE, McCarty R. Habituation of sympathetic-adrenal medullary responses following exposure to chronic intermittent stress. Physiol Behav 1989; 45: 255-61.
31. Konarska M, Stewart RE, McCarty R. Habituation and sensitization of plasma catecholamine responses to chronic intermittent stress: effects of stressor intensity. Physiol Behav 1990; 47: 647-52.
32. Armario A, Castellanos JM, Balasch J. Chronic noise stress and insulin secretion in male rats. Physiol Behav 1985; 34: 359-61.
33. Vallerand AL, Lupien J, Bukowiecki LJ. Interactions of cold exposure and starvation on glucose tolerance and insulin response. Am J Physiol 1983; 245: E575-81.
34. Kosovskii MI, Mirakhmedov MM, Katkova SP, Makhkamova RU. Characteristics of disorders of carbohydrate metabolism in rats with stress. Probl Endokrinol (Mosk) 1988; 34: 48-51.
35. Thiagarajan AB, Gleiter CH, Mefford IN, Eskay RL, Nutt DJ. Effect of single and repeated electroconvulsive shock on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and plasma catecholamines in rats. Psychopharmacology (Berl) 1989; 97: 548-52.
36. Ottenweller JE, Servatius RJ, Tapp WN, Drastal SD, Bergen MT, Natelson BH. A chronic stress state in rats: effects of repeated stress on basal corticosterone and behavior. Physiol Behav 1992; 51: 689-98.
37. Armario A, Castellanos JM, Balasch J. Adaptation of anterior pituitary hormones to chronic noise stress in male rats. Behav Neural Biol 1984; 41: 71-6.
38. De Boer SF, Koopmans SJ, Slangen JL, Van der Gugten J. Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. Physiol Behav 1990; 47: 1117-24.
39. Bratusch-Marrain PR. Insulin-counteracting hormones: their impact on glucose metabolism. Diabetologia 1983; 24: 74-9.
40. Halter JB, Beard JC, Porte D Jr. Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. Am J Physiol 1984; 247: E47-52.
41. Porterfield SP, editor. Endocrine physiology. 2nd ed. Missouri: Mosby; 2001.
42. Polonsky KS, O'meara NM. Secretion and metabolism of insulin, proinsulin, and c-peptide. In: De Groot LJ, editor. Endocrinology. Third ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1355-1356.
43. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. Science 1984; 224: 452-9.
44. Barbera M, Fierabracci V, Novelli M, Bombara M, Masiello P, Bergamini E, et al. Dexamethasone-induced insulin resistance and pancreatic adaptive response in aging rats are not modified by oral vanadyl sulfate treatment. Eur J Endocrinol 2001; 145: 799-806.
45. Lemberger T, Saladin R, Vazquez M, Assimacopoulos F, Staels B, Desvergne B, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. J Biol Chem 1996; 271: 1764-9.
46. Morita M, Kurochkin IV, Motojima K, Goto S, Takano T, Okamura S, et al. Insulin-degrading enzyme exists inside of rat liver peroxisomes and degrades oxidized proteins. Cell Struct Funct 2000; 25: 309-15.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]

Original Article

Effect of chronic psychological stress on insulin secretion from isolated pancreatic islets in rat

Zardooz H[1], Zahedi Asl S[2], Gharib Naseri Mk[1]

1) Department of Physiology, School of Medicine, Jondishapoor Ahwaz University of Medical Sciences, Ahwaz, I.R.Iran.
2) Endocrine Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

Abstract:

Introduction: Despite documented studies, the exact role of stress in diabetes is still unclear. In the present study the effect of chronic psychological stress on insulin release from rat pancreatic islets has been investigated. Materials and Methods: Male Wistar rats were divided into two equal groups of control and stressed (n=8/group). The animals of the stressed group were exposed to restraint stressors (1 hour twice daily) for 15 and 30 consecutive days. At the beginning and end of the experimental periods the animals were weighed and blood samples were taken to determine the basal plasma levels of glucose, insulin and corticosterone. Following this, the pancreatic islets of 5/group of the above animals were isolated and the static release of insulin in the presence of different glucose concentrations (2.8, 5.6, 8.3, 16.7 mM) was assessed. Results: The results showed that in the stressed group fasting plasma glucose levels on the 15th day were significantly increased compared to those of the control group. However there was no significant increase on the 30th day. Fasting plasma insulin showed a significant decrease on the 15th and 30th days of the experiment in the stressed group. Stressed rats showed significantly higher basal plasma corticosterone levels, only on the 15th day, as compared to the controls. Insulin secretion from islets of the stressed group, in response to increasing concentrations of glucose, showed significant increase on the 30th day of the experiment compared to the control group. Conclusion: The results suggest that chronic psychological stress could increase response of pancreatic β cells to glucose and thus, low insulin levels of the stressed animals, in vivo, could be explained by reason(s) other than the reduction of insulin release capacity of pancreatic β cells.

Key words: Stress, Glucose, Insulin, Corticosterone, Islets of langerhans, Rat.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-15]