

## Ενημερωτικά άρθρα

### Αυτόνομο νευρικό σύστημα: Επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης και γλουκαγόνου στην υπογλυκαιμία

#### Περίληψη

Χρ. Μανές

Αν και υπήρχε η άποψη, πως οι μεταβολές στην έκκριση του γλουκαγόνου (αύξηση) και της ινσουλίνης (μείωση) κατά την υπογλυκαιμία οφείλονται σε απευθείας δράση των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στα παγκρεατικά κύτταρα, νεότερες μελέτες τονίζουν και τη συμμετοχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) στην αντισταθμιστική έκκριση των ορμονών αυτών. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται οι ενδείξεις για τη συμμετοχή του ΑΝΣ στις παρατηρούμενες μεταβολές του γλουκαγόνου και της ινσουλίνης στη γλυκοπενία (αφθονία νευρικών ινών στο πάγκρεας και πειραματικός αποκλεισμός ΑΝΣ με αποτέλεσμα διαταραχή έκκρισης των ορμονών αυτών). Δεν γίνεται προσπάθεια αναιρέσεως της άποψης πως τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης έχουν απευθείας δράση στις αντιρροπιστικές μεταβολές των δύο παγκρεατικών ορμονών, αλλά φωτίζεται περισσότερο η συμμετοχή του ΑΝΣ. Επιπλέον σημειώνεται ο πιθανός ρόλος των νευροπεπτιδίων ως μεσολαβητών στην ανταπόκριση του γλουκαγόνου μετά τη δραστηριοποίηση του ΑΝΣ με κυριότερο υποψήφιο το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπίδιο (VIP).

Το γλουκαγόνο (ή γλουκαγόνη) παράγεται από τα α - κύτταρα του παγκρέατος. Κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας είναι γνωστό πως αυξάνει η έκκριση του γλουκαγόνου και ελαττώνεται η έκκριση της ινσουλίνης. Υπήρχε η άποψη πως οι μεταβολές αυτές στην έκκριση γλουκαγόνου και ινσουλίνης οφείλονται σε απευθείας δράση των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στα νησίδια του παγκρέατος. Ωστόσο υπάρχουν άλλες έρευνες, που δείχνουν, πως η ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά την υπογλυκαιμία έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταβολή στην έκκριση των δύο σημαντικών ορμονών (γλουκαγόνο - ινσουλίνη) μετά από υπογλυκαιμία<sup>1,2</sup>.

Χρήσιμη είναι η αναφορά καταρχήν στη νεύρωση του παγκρέατος. Ήδη από παλαιότερες μελέτες ήταν γνωστή η παρασυμπαθητική νεύρωση των νησιδίων μέσω των ινών του πνευμονογαστρικού, που καταλήγουν στα γάγγλια στην εξωτερική μοίρα ή στα νησίδια. Φαίνεται μάλιστα πως τα νησίδια περιέχουν περισσότερες χολινεργικές ίνες, όπως έχει αποδειχθεί σε πειράματα που μετρήθηκε η ακετυλτρανσφεράση της χολίνης<sup>3</sup>.

Όλες οι προαγγλιακές ίνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος διέρχονται μέσω των σπλαγγικών νεύρων. Μέρος αυτών των ινών εισέρχεται στη μυελώδη ουσία των επινεφριδίων και συνδέεται με τα κύτταρα που εκκρίνουν αδρεναλίνη (μετά τα γάγγλια). Η αδρεναλίνη, όταν εκκριθεί, εκχέεται στην κυκλοφορία και φτάνει στο πάγκρεας. Το υπόλοιπο μέρος των προαγγλιακών ινών του συμπαθητικού φτάνει στα κοιλιακά γάγγλια (έξω από τον παγκρεατικό ιστό). Μετά τη σύναψη αυτή ξεκινούν μετααγγλιακές ίνες μέσω των τοιχωμάτων των αγγείων και εισέρχονται στο πάγκρεας ως μέρος πλέον της μεικτής νευρώσεως (συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού). Η διέγερση των ινών αυτών έχει σαν αποτέλεσμα την έκκριση νοραδρεναλίνης.

Στη διάρκεια της υπογλυκαιμίας έχει βρεθεί α) αύξηση έκκρισης της αδρεναλίνης (διέγερση του συμπαθητικού χρωμαφινικού συστήματος) β) αύξηση της έκκρισης νοραδρεναλίνης (ενδοπαγκρεατική) ως αποτέλεσμα της διέγερσης των μετααγγλιακών συμπαθητικών ινών και γ) διέγερση των μετααγγλιακών παρασυμπαθητικών ινών (χολινεργικών), που έχει αποδειχθεί με την αυξημένη έκκριση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP)<sup>4</sup>.

Η αδρεναλίνη αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και αυξάνει την έκκριση του γλουκαγόνου (όπως γίνεται και με την νοραδρεναλίνη), ενώ η διέγερση του παρασυμπαθητικού αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και γλουκαγόνου. Δηλαδή και οι τρεις οδοί της αυτόνομης νευρώσεως αυξάνουν την έκκριση του γλουκαγόνου.

### Πειραματική πρόκληση υπογλυκαιμίας

Η μελέτη των ορμονικών μεταβολών που προαναφέρθηκαν γίνεται εφικτή κατά τη διάρκεια πειραματικής υπογλυκαιμίας. Υπογλυκαιμικό stress μπορεί να προκληθεί μέσω παραγόντων που ελαττώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία ή εμποδίζουν την κατανάλωση γλυκόζης από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Υπάρχουν οι παρακάτω μέθοδοι για την πρόκληση υπογλυκαιμίας.

α) Ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης. Η ινσουλίνη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στην περιφέρεια και οδηγεί σε νευρογλυκοπενία, εφόσον είναι γνωστό πως η κατανάλωση γλυκόζης στον εγκέφαλο εξαρτάται μόνο από τα επίπεδα γλυκόζης. Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης έχουν αφενός μεν απευθείας ανασταλτική δράση στην έκκριση

γλουκαγόνης και ινσουλίνης από το πάγκρεας, αφετέρου δε δρουν δευτερογενώς μέσω του ΚΝΣ προκαλώντας διέγερση του αυτόνομου νευρικού μηχανισμού<sup>5,6</sup>.

β) Χορήγηση ορισμένων ουσιών ανάλογης δομής με τη γλυκόζη. Όταν οι ουσίες αυτές χορηγηθούν ενδοφλέβια ή ακόμα εντός των κοιλιών του εγκεφάλου ανταγωνίζονται την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο και επιπλέον τη φωσφορλίωση της ενδοκυττάριας γλυκόζης με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια γλυκοπενία. Τέτοια ουσία είναι 2 - deoxy - D - glucose (2-DG) (σπάνια χρησιμοποιείται), η 5-θειο-γλυκόζη και η 3-Ο-μεθυλ-γλυκόζη. Η χορήγηση των ουσιών αυτών έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, που προέρχεται όμως και από την έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών (εξαιτίας της ενδοκυττάριας γλυκοπενίας)<sup>7</sup>. Οι ουσίες αυτές έχουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με τη γλυκόζη. Είναι δύσκολη λοιπόν η διαπίστωση του βαθμού της υπογλυκαιμίας, εκτός εάν η γλυκόζη μετρηθεί με ειδική μέθοδο που θα αποκλείει τον συνυπολογισμό της 2-DG και των άλλων ανάλογων ουσιών.

### Έκκριση γλουκαγόνου

Αύξηση στην έκκριση του γλουκαγόνου είναι η πρώτη αντίδραση του οργανισμού στην υπογλυκαιμία. Ήδη έχει αναφερθεί προηγουμένα πως οι 3 οδοί του αυτόνομου νευρικού συστήματος αυξάνουν την έκκριση του γλουκαγόνου στη διάρκεια υπογλυκαιμίας. Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν πως αυτά καθαυτά τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης προκαλούν αύξηση έκκρισης του γλουκαγόνου σε απομονωμένα νησίδια παγκρέατος (όπου δηλ. έχει αποκλεισθεί η νευρική συμμετοχή) ή επιπλέον μειώνουν την έκκριση σωματοστατίνης από τα β-κύτταρα<sup>8,9</sup>.

Γεννιέται λοιπόν το ακόλουθο ερώτημα: Υπάρχει συμμετοχή του ΑΝΣ στην ανωτέρω διαδικασία αύξησης της έκκρισης του γλουκαγόνου και ποιες είναι οι ανάλογες πειραματικές ενδείξεις;

#### α) Πειράματα σε ποντίκια.

Ο αποκλεισμός των χολινεργικών ινών με ατροπίνη σε σκύλους δεν μείωσε σημαντικά την αντιδραστική αύξηση του γλουκαγόνου μετά από υπογλυκαιμία εξαιτίας της χορήγησης ινσουλίνης, παρά το γεγονός ότι μειώθηκε πολύ η δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού (μειωμένη έκκριση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου). Επί-

σης ο συνδυασμένος αποκλεισμός των α- και β-αδρενεργικών υποδοχέων (Τολαζολίνη - προπρανολόλη) σε άλλη ανάλογη πειραματική εργασία δεν μείωσε σημαντικά την ανταπόκριση του γλουκαγόνου σε υπογλυκαιμία από ινσουλίνη. Ωστόσο ο συνδυασμός και των 3 (τριών) μεθόδων (αποκλεισμός δηλ. παρασυμπαθητικού, συμπαθητικού και χρωμαφινικού συστήματος) μείωσε κατά 75% την ανταπόκριση του γλουκαγόνου<sup>10</sup>.

Ανάλογες πειραματικές μελέτες με πρόκληση βλάβης στον υποθάλαμο έδειξαν σημαντική διαταραχή στην έκκριση του γλουκαγόνου<sup>11</sup>. Σε ήπια ή σοβαρή υπογλυκαιμία βγαίνει λοιπόν το συμπέρασμα πως η διέγερση του συμπαθητικού ή παρασυμπαθητικού είναι αρκετή για να διατηρηθεί σχετικά επαρκής έκκριση γλουκαγόνου σε υπογλυκαιμία.

Αντιθέτως όμως άλλα πειράματα έδειξαν πως η αντιρροπιστική έκκριση του γλουκαγόνου μειώθηκε κατά 70% όταν έγινε μουσκαρινός αποκλεισμός με χορήγηση μόνο μέθυλ-ατροπίνης. Επίσης ανάλογα αποτελέσματα (50% μείωση της αντιρροπιστικής έκκρισης) για το γλουκαγόνο παρατηρήθηκαν με χορήγηση συνδυασμού α- και β-αδρενεργικών αποκλειστών. Το γεγονός αυτό δείχνει πως δεν είναι τόσο άφρονες οι παρασυμπαθητικές ίνες και οι αδρενεργικές, που μεσολαβούν για την αντιρροπιστική αύξηση της έκκρισης του γλουκαγόνου. Επιπρόσθετα η χορήγηση του εξαμεθωνίου (ουσία που εμποδίζει τη μεταβίβαση του νευρικού ερεθίσματος στα γάγγλια του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού) έδειξε σημαντική μείωση στην έκκριση του γλουκαγόνου μετά από υπογλυκαιμία από ινσουλίνη. Σε πειραματόζωα δε που υποβλήθηκαν σε αναισθησία με αλλοθάνη και χορηγήθηκε εξαμεθώνιο ή έγινε χειρουργική διακοπή των οδών του ΣΝΣ και ΠΣ, παρατηρήθηκε επίσης μείωση της έκκρισης γλουκαγόνου κατά 90% (σε υπογλυκαιμία)<sup>12,13</sup>.

Υπάρχει λοιπόν αξιόλογη συμμετοχή του ΑΝΣ στην έκκριση του γλουκαγόνου και επιπλέον αποδείχθηκε πως τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα δεν είναι επαρκή, ώστε να διεγείρουν την έκκριση της ορμόνης αυτής από τα α-κύτταρα σε συνθήκες υψηλών επιπέδων ινσουλίνης και μειωμένου νευρικού τόνου (διεγερσιμότητας).

Υπάρχει σημαντική συμμετοχή των νευροπεπτιδίων (νευροδιαβιβαστών) δηλ. της γαλανίνης (συμπαθητικής προέλευσης) και του αγγειο-

δραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου (VIP-παρασυμπαθητικής προέλευσης) στη διαδικασία αντισταθμιστικής αύξησης της έκκρισης του γλουκαγόνου; Έχει αποδειχθεί πως ενώ η έκκρισή τους δεν αναστέλλεται από αδρενεργικούς ή μουσκαρινικούς ανταγωνιστές, ο αποκλεισμός της μετάδοσης του ερεθίσματος στα γάγγλια οδηγεί στην ελαττωμένη έκκρισή τους. Παρόλα αυτά παραμένουν τα ερωτηματικά αναφορικά με τη δράση των πεπτιδίων αυτών<sup>14</sup>.

#### **β) Ενδείξεις στον άνθρωπο για συμμετοχή του ΑΝΣ στην αντιρροπιστική έκκριση του γλουκαγόνου.**

Η κλασική διαδικασία συνδυασμένου αποκλεισμού χολινεργικών και αδρενεργικών ινών στον άνθρωπο δεν έδειξε μείωση στην έκκριση του γλουκαγόνου σε υπογλυκαιμία<sup>15</sup>.

Οι Heller και Geyer βρήκαν πως ένα προηγθέν επεισόδιο της υπογλυκαιμίας (το προηγούμενο 24ωρο) αρκούσε για να μειώσει και την ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού (μέτρηση παγκρεατικού πολυπεπτιδίου) και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού (μέτρηση αδρεναλίνης) στην υπογλυκαιμία ίδιου βαθμού 24 ώρες αργότερα. Άρα ο ίδιος βαθμός υπογλυκαιμίας είχε σαν αποτέλεσμα μειωμένη έκκριση γλουκαγόνου με μειωμένη ενεργοποίηση του ΑΝΣ (24 ώρες αργότερα από υπογλυκαιμικό επεισόδιο). Αποκλείουν λοιπόν οι συγγραφείς άμεση δράση των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στο α-κύτταρο (έκκριση γλουκαγόνου) ή μέσω της καταστολής της έκκρισης της ινσουλίνης (β-κύτταρο) «απελευθέρωση» του α-κυττάρου στην έκκριση γλουκαγόνου<sup>16</sup>. Επομένως τουλάχιστον εν μέρει η έκκριση του γλουκαγόνου γίνεται μέσω του ΑΝΣ.

Σημαντικό ρόλο παίζουν και οι νευροδιαβιβαστές, που θα πρέπει να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια για να στοιχειοθετηθεί η συμμετοχή τους στην αύξηση έκκρισης του γλουκαγόνου α) παρουσία στα νεύρα (μεταγαγγλιακές ίνες του παγκρέατος) και β) να έχουν σαφή δράση στην έκκριση του γλουκαγόνου στα πειραματόζωα. (Δεν κατέστη δυνατό να μετρηθούν οι νευροδιαβιβαστές στον άνθρωπο και έτσι δανειζόμαστε τα συμπεράσματα από τα πειράματα στα ζώα)<sup>14</sup>.

Από τους 3 (τρεις) νευροδιαβιβαστές (μέσω συμπαθητικής διέγερσης) το νευροπεπτιδιο Υ είναι αρκετά μελετημένο. Έχει αποδειχθεί η παρουσία του στις ίνες που εκκρίνουν νοραδρεναλίνη στο ανθρώπινο πάγκρεας<sup>17</sup>. Ωστόσο οι μελέτες σε πειραματόζωα δεν απέδειξαν πως το νευροπεπτιδιο Υ εμπλέκεται στη μέσω του συμπαθη-

τικού διέγερση της έκκρισης γλουκαγόνου<sup>18</sup>. Ίσως δε και να αναστέλλει την έκκριση γλουκαγόνου. Αναφορικά δε με τη γαλανίνη αποδείχθηκε, πως υπάρχουν διαφορές στην περιεκτικότητα των παγκρεατικών συμπαθητικών ινών σε γαλανίνη στα διάφορα ζωικά είδη<sup>19</sup>. Αντίθετα με τα 2 (δύο) ανωτέρω συμπαθητικά πεπτιδία που δεν φαίνονται να μεσολαβούν για την έκκριση του γλουκαγόνου, το VIP (αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτιδίο, παρασυμπαθητικής προέλευσης) φαίνεται ότι είναι πιθανός νευροδιαβιβαστής. Έχει αποδειχθεί η ύπαρξή του στα ενδοπαγκρεατικά γάγγλια σε άνθρωπο<sup>20</sup>. Περαιτέρω δε η εξωγενής χορήγησή του διεγείρει και την έκκριση του γλουκαγόνου και της ινσουλίνης. Επίσης στη διάρκεια υπογλυκαιμίας αυξάνεται η διεγερτική του δράση στην έκκριση γλουκαγόνου ενώ η ανάλογη στην ινσουλίνη ελαττώνεται<sup>21</sup>.

**Συμπέρασμα:** Υπήρχε για πολλά χρόνια η αντίληψη πως μέσω της ενεργοποίησης του ANΣ αυξάνεται η έκκριση του γλουκαγόνου στην υπογλυκαιμία κυρίως από μελέτες σε πειραματόζωα. Ωστόσο η έρευνα αυτή δεν έχει καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα για τον άνθρωπο. Υπάρχει η ένδειξη για τη συμμετοχή του ANΣ στην έκκριση του γλουκαγόνου (παρά την αποτυχία των κλασικών ανταγωνιστών του ANΣ να μειώσουν ή να εκμηδενίσουν την έκκριση). Αυτό τονίζει την πιθανή μεσολάβηση των νευροπεπτιδίων. Από αυτά κυρίως το VIP φαίνεται να είναι ο πιο πιθανός νευρομεταβιβαστής. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εδραιωθεί αυτή η υπόθεση (π.χ. αποκλεισμός της δράσης του VIP και μελέτη της περαιτέρω δυναμικής της αντισταθμιστικής έκκρισης του γλουκαγόνου).

### Ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην υπογλυκαιμία. Επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης

#### 1. Ενεργοποίηση παρασυμπαθητικού.

Συνήθως η ενεργοποίηση των χολινεργικών ινών διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης (σε φυσιολογικές συνθήκες). Στη διάρκεια όμως της υπογλυκαιμίας (υπογλυκαιμικό stress) μετά χορήγηση ινσουλίνης το β-κύτταρο δεν αντιδρά στη διέγερση του παρασυμπαθητικού λόγω των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στον περιβάλλοντα εξωκυττάριο χώρο<sup>22</sup>.

Σε υπογλυκαιμία που ακολουθεί τη χορήγηση 2-DG διαπιστώθηκε μικρή αύξηση ινσουλίνης

σε πειραματικές εργασίες (σε σκύλους) που άλλοτε αναστέλλεται, άλλοτε όχι από προηγούμενη χορήγηση ατροπίνης. Πιθανόν τα νευροπεπτιδία VIP και GRP (Gastrin Releasing Peptide) εκκρινόμενα μέσω του παρασυμπαθητικού να δρουν ευοδωτικά στην έκκριση ινσουλίνης. Ωστόσο πάλι τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης ελαττοποιούν την επίδραση των νευροπεπτιδίων.

2. Ενεργοποίηση συμπαθητικοχρωμαφινικού συστήματος.

Χρησιμοποιείται η μέτρηση C-πεπτιδίου για τη διαπίστωση μειωμένης ινσουλινικής έκκρισης μέσω συμπαθητικής ή παρασυμπαθητικής διεγέρσεως στη διάρκεια υπογλυκαιμίας από ινσουλίνη. Πράγματι έχουν διαπιστωθεί μειωμένες ποσότητες C-πεπτιδίου σε ανάλογες πειραματικές διαδικασίες. Ο μηχανισμός της καταστολής της έκκρισης της ινσουλίνης δεν οφείλεται σε μερικές περιπτώσεις στα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στον εξωκυττάριο χώρο (χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου παρατηρούνται και σε υπερινσουλιναιμικό Clamp, όπου τα επίπεδα γλυκόζης διατηρούνται σταθερά με τη χορήγηση ενδοφλέβια σακχαρούχου ορού)<sup>23</sup>. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν λογική την υπόθεση πως η εξωγενής ινσουλίνη είναι ικανή να καταστείλει την έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης. Το επόμενο ερώτημα είναι αν η καταστολή της έκκρισης της ινσουλίνης οφείλεται και σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Πειράματα των Miller και συν. έδειξαν σε πειραματόζωα, πως η διατομή των σπλαχνικών κυττάρων που έχουν τις συμπαθητικές ίνες αύξησε την έκκριση ινσουλίνης σε διάρκεια νευρογλυκοπενίας αποδεικνύοντας πως η καταστολή της έκκρισης της ινσουλίνης γίνονταν μέσω των συμπαθητικών ινών<sup>24</sup>. Ενδείξεις ότι και τα νευροπεπτιδία (από το ΣΝΣ) δηλ. γαλανίνη και νευροπεπτιδίο Υ συμμετέχουν στην αναστολή της ινσουλινεοέκκρισης δεν είναι διαθέσιμες προς το παρόν.

Σε χορήγηση 2-DG ο φαρμακευτικός αποκλεισμός των α-αδρενεργικών υποδοχέων (φαιντολαμίνη) έχει ευοδωτικό αποτέλεσμα στην έκκριση ινσουλίνης. Ωστόσο η ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών είναι δύσκολη γιατί ο αποκλεισμός των α-υποδοχέων οδηγεί σε έκκριση της ορμόνης αυτής μέσω της β-συμπαθητικής διέγερσης.

Καταλήγοντας συμπεραίνουμε πως η μέτρια και εκσεσημασμένη διέγερση του συμπαθητικού οδηγεί σε σχετική ή απόλυτη αναστολή έκκρισης της ινσουλίνης. Η συμμετοχή του ΣΝΣ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί απόλυτα, διότι και η υπογλυ-

καιμία αυτή καθ' εαυτή και η εξωγενής ινσουλίνη έχουν τη δυνατότητα να αναστείλουν την έκκριση ινσουλίνης.

## Συμπεράσματα

Αν και αυτή καθαυτή η υπογλυκαιμία επιδρά άμεσα στην έκκριση της ινσουλίνης και γλουκαγόνου η ενεργοποίηση του ΑΝΣ συνεισφέρει ακόμα περισσότερο στις μεταβολές που παρατηρούνται κατά την έκκριση των ορμονών αυτών. Συνηγορεί το γεγονός της ύπαρξης άφθονων νευρικών απολήξεων του ΑΝΣ στα νησίδα. Ωστόσο φαίνεται πως οι νευροδιαβιβαστές παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην έκκριση του γλουκαγόνου (κυρίως το παγκρεατικό παρασυμπαθητικής προέλευσης VIP).

## Summary

**Manes Ch. Autonomic nervous system activation during hypoglycemia. Effect on glucagon and insulin response. *Hellen Diabetol Chron* 1996; 1: 11-16.**

Although the traditional view is that changes on insulin and glucagon secretion during hypoglycemic stress are due to low circulating glucose levels acting directly on the pancreatic cells, many studies suggest that these changes are due to the activation of autonomic nervous system (ANS). The review will focus on this activation of ANS produced by glucopenic stress and its contribution to the pancreatic hormone secretion. The aim of this review is not to negate the traditional view about the influence of hypoglycemia per se on insulin and glucagon secretion, but to suggest that the autonomic contribution may have been underestimated. Furthermore since the picture of autonomic stimulation of glucagon secretion is not clear, more evidence is provided for the possibility of peptidergic mediation. The pancreatic parasympathetic neuropeptide (VIP) is the most viable candidate to mediate glucagon secretion.

## Βιβλιογραφία

- Havel SJ, Curry DL, Stern JS, Akpan JO, Gingerich RL. Autonomic nervous system mediation of the pancreatic polypeptide response to insulin-induced hypoglycemia in conscious rats. *Endocrinology* 1992; 130: 2225-2229.
- Miller RE. Pancreatic neuroendocrinology: peripheral neural mechanisms in the regulation of the islets of Langerhans. *Endocr Rev* 1981; 4: 471-8.
- Godfrey DA, Matschinsky FM. Enzymes of the cholinergic system in islets of Langerhans. *J Histochem Cytochem* 1975; 23: 645-647.
- Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J, et al. Vagal cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J Clin Invest* 1978; 61: 781-784.
- Samols E, Harrison J. Intra-islet negative insulin-glucagon feedback. *Metabolism* 1976; 25 (Suppl 1): 1443.
- Woods SC, Porter Jr D. Effect of intracisternal insulin on plasma glucose and insulin in the dog. *Diabetes* 1975; 24: 905-908.
- Brown J. Effects of 2-deoxyglucose on carbohydrate metabolism: review of the literature and studies in the rat. *Metabolism* 1962; 11: 1098.
- Oliver J, Williams V, Wright P. Studies on glucagon secretion using isolated islets of Langerhans of the rat. *Diabetologia* 1976; 12: 301-4.
- Orci L, Unger RH. Hypothesis: functional subdivision of islets of Langerhans and possible role of D-cells. *Lancet* 1975; 2: 1243-4.
- Havel PJ, Parry SJ, Stern JS, et al. Redundant parasympathetic and sympathoadrenal mediation of increased glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in conscious rat. *Metabolism* 1994; (in press).
- Borg WP, During MJ, Sherwin RS, Borg MA, Brines MI, Shulman GI. Ventromedial hypothalamic lesions in rats suppress counterregulatory responses to hypoglycemia. *J Clin Invest* 1994; 93: 1677-1982.
- Havel PJ, Akpan JO, Curry DL, Stern JS, Gingerich RL, Ahren B. Autonomic control of pancreatic polypeptide and glucagon secretion during neuroglucopenia and hypoglycemia in mice. *Am J Physiol* 1993; 265: R246-R254.
- Havel PJ, Veith RC, Dunning BE, Taborsky Jr CJ. Role for autonomic nervous system to increase pancreatic glucagon secretion during marked insulin-induced hypoglycemia in dogs. *Diabetes* 1991; 40: 1107-1114.
- Havel PJ, Taborsky Jr GJ. The contribution of the autonomic nervous system to increased glucagon secretion during hypoglycemic stress: Update 1994. *Endocr Rev* 1994; 2: 201-204.
- Hilsted J, Frandsen H, Holst JJ, Christensen NJ, Nielsen SL. Plasma glucagon and glucose recovery after hypoglycemia: the effect of total autonomic blockade. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 466-469.
- Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223-226.
- Ding W-G, Fujimura M, Mori A, Tooyama I, Kimura H. Light and electron microscopy of neuropeptide Y-containing nerves in human liver, gallbladder and pancreas. *Gastroenterology* 1991; 101: 1054-1059.
- Dunning BE, Ahren B, Bottecher G, Sundler F, Taborsky

- Jr GJ*. The presence and actions of NPY in the canine endocrine pancreas. *Regul Pept* 1987; 18: 253-265.
19. *Dunning BE, Ahren B, Veith RC, Botcher G, Sundler F, Taborsky Jr GJ*. Galanin: a novel pancreatic neuro-peptide. *Am J Physiol* 1986; 251: E127-E133.
  20. *Shunosegawa T, Moriizumi S, Koizumi M, Kashimura J, Yanaihara N, Toyota T*. Immunohistochemical demonstration of galaninlike immunoreactive nerves in the human pancreas. *Gastroenterology* 1992; 102: 263-271.
  21. *Jensen SL, Fahrenkrug J, Holst JJ, Nielsen OV, Schafflitzky de Muckadell OB*. Secretory effect of VIP on isolated perfused porcine pancreas. *Am J Physiol* 1978; 235: E387-391.
  22. *Adrian TE, Bloom SR, Hermansen K, Iversen J*. Pancreatic polypeptide, glucagon and insulin secretion from the isolated perfused canine pancreas. *Diabetologia* 1978; 14: 413.
  23. *Bolli G, De Feo P, Perriello G, et al*. Mechanisms of glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in man: role of the beta cell and arterial hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1984; 73: 917-919.
  24. *Miller RE, Waid TH, Joyce P*. Direct neural inhibition of insulin secretion in response to systemic hypoglycemia. *Am J Physiol* 1976; 230: 1090-1092.
-