

# Die klaarblyklike invloed van melatonien op glukosehomeostase in die lewer

## UITTREKSEL

*Die toevoeging van insulien tot geïnkubeerde lewerskyfies lei tot 'n verlaging in die glukosekonsentrasie van die inkubeermedium. Indien melatonien gelyktydig met insulien bygevoeg word, word die effek van insulien alleen bykans totaal geneutraliseer.*

*Die toevoeging van glukagon tot geïnkubeerde lewerskyfies lei tot geen verandering in die glukosekonsentrasie van die inkubeermedium nie. Indien melatonien gelyktydig met glukagon bygevoeg word, verhoog die glukosekonsentrasie in die medium betekenisvol.*

*Dit wil voorkom asof melatonien as 'n insulienantagonis/glukagonsinergis in lewerweefsel fungeer.*

## ABSTRACT

### *The apparent effect of melatonin on glucose homeostasis in the liver*

*The addition of insulin to incubated liver slides gives rise to a decrease in the glucose concentration of the incubation medium. Should melatonin be added simultaneously, the effect of the insulin alone would be almost totally neutralised.*

*The addition of glucagon to incubated liver slides has no effect on the glucose concentration of the incubation medium. Should melatonin be added simultaneously, the glucose concentration would rise considerably.*

*It would appear that melatonin in liver tissue serves as an insulin antagonist/glucagon synergist.*

Tans word algemeen aanvaar dat melatonien (N-asetiel-5-metoksietriptamien), een van die belangrikste hormone van die pineaalklier, 'n modulerende invloed op sowel die gonades as ander endokriene kliere van soogdiere uitoefen.

Sedert Rabson en Mendenhall<sup>1</sup> in 1956 by verskeie kinderpasiënte 'n verband tussen pineaalhiperplasie en diabetes mellitus gevind het, is heelwat pogings aangewend om die verwantskap tussen die pineaalklier en die endokriene pankreas te ontrafel. Mendenhall se sindroom word onder meer gekenmerk deur 'n insulienweerstandbiedende hiperglukemie. Laasgenoemde is deur West en medewerkers<sup>2</sup> bevestig, wat verder gevind het dat die hiperglukemie met 'n keto-asidose gepaard kan gaan.

Heelwat eksperimentele werk wat die pineaalklier by koolhidraatmetabolisme betrek, is die afgelope dekades uitgevoer. Daar is byvoorbeeld gevind dat melatonienpremedikasie die groeihormoonrespons wat tydens insulienhipoglukemie ontstaan, kan onderdruk.<sup>3</sup> Melatonien onderdruk ook insulienvrystelling uit muis- en rotpankreasilandjies *in vitro*,<sup>4</sup> terwyl melatonientoediening by bobbejane en rotte die bloedglukosekonsentrasie verhoog.<sup>5,6</sup> Gorray en Quay<sup>7</sup> kon nie 'n duidelike verband tussen pinealektomie en die bloedglukosehomeostase aantoon nie, die toediening van melatonien en die gevolge van pineaalhiperplasie ten spyt.

Afgesien van die enkele bogenoemde feite, is daar nietemin verdere oënskynlike onverwante verskynsels wat moontlik daarop dui dat melatonien by glukosehomeostase betrokke is. Die welbekende sirkadiëse

ritme van melatoniensekresie<sup>8</sup> hou waarskynlik verband met wisselinge in glukoseverdraging wat gedurende 'n 24-uur-lig-donker-tydperk ontstaan.<sup>9, 10</sup> 'n Verdere interessante verskynsel waar melatonien moontlik nou met die koolhidraatmetabolisme skakel, is die verhoogde melatoniensekresie wat op fisiese aktiwiteit volg.<sup>11</sup> Dit is verder bekend dat plasma-insulienkonsentrasies met oefening verminder. Die plasma-glukagonkonsentrasie styg terselfdertyd, terwyl die bloedglukose 'n matige toename toon.<sup>12</sup> Op welke wyse die koppeling tussen verskillende hormone wat die bloedglukosekonsentrasie beheer bewerkstellig word, is nie bekend nie.

Uit enkele voorlopige inkubeerproewe wat dusver met lewerskyfies van rotte waarby insulien, glukagon en melatonien in verskillende konsentrasies en kombinasies bygevoeg is, blyk dit dat melatonien oënskynlik 'n direkte invloed op lewerweefsel kan uitoefen. Indien insulien by lewerskyfies (wat deurgaans in 'n glukosebevattende medium geïnkubeer was) gevoeg is, het die glukosekonsentrasie in die medium per eenheidsmassa lewer afgeneem. Byvoeging van insulien plus melatonien het 'n minder uitgesproke afname in die glukosekonsentrasie van die medium veroorsaak. Die toevoeging van glukagon tot lewerskyfies in 'n glukosebevattende medium het geen waarneembare invloed op die glukosekonsentrasie van die medium gehad nie. Byvoeging van glukagon plus melatonien het egter die glukosekonsentrasie in die medium aansienlik verhoog.

Met die eerste oogopslag dui hierdie resultate daarop dat melatonien 'n insulienantagonis is en

## OPSOMMING VAN RESULTATE

TABEL 1

Lewerskyfies vir 90 minute in Eagle se minimum essensiële medium, bevattende 3 mmol glukose en vetsuurvrye albumien (5mg/ml), geïnkubeer

Hormoonbyvoeging	$\mu\text{mol}$ Glukose in inkubeermedium per mg* lewerweefsel
1 Geen	154
Insulien (100 mE/ml)	121
Insulien plus melatonien (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	138
11 Geen	210
Glukagon (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	211
Glukagon plus melatonien (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	244

\*Op droë basis

moontlik ook terselfdertyd glikogenolise sou bevorder. Dit wil dus voorkom asof melatonien ten opsigte van die lewer 'n soortgelyke funksie as glukagon sou verrig. Indien die grootte van die glukoseveranderinge wat in die medium bewerkstellig word, in ag geneem word, kan 'n ander verklaring vir hierdie voorlopige resultate aangebied word. Indien veronderstel word dat melatonien die opname van glukose deur lewerselle onderdruk, bied dit 'n eenvoudige verklaring vir die invloed wat melatonien in die aanwesigheid van sowel insulien as glukagon uitoefen. Dit sou dus in geval van insulien verwag word dat die glukosekonsentrasie in die medium relatief hoër in die aanwesigheid van melatonien as met insulien alleen sou wees. In geval van glukagon wat op sigself oënskynlik geen invloed op die lewerskyfies uitoefen nie, kan aangevoer word dat onder die gegewe toestande glukose uit die lewer teen dieselfde tempo sowel vrygestel as opgeneem word. Word die opname egter deur melatonien blokkeer, ontstaan 'n merkbare toename in die medium se glukosekonsentrasie, soos trouens eksperimenteel verkry is. Die bevinding kan moontlik met die bevinding van Champney en medewerkers<sup>13</sup> in verband gebring word wat gedurende die donkerperiode by diabetiese hamsters 'n verlaagde melatonieninhoud in die pineaal gevind het. Hieruit kan moontlik afgelei word dat die bloedglukose en die aanvraag na melatonien in omgekeerde verband staan. Laasgenoemde dui moontlik daarop dat

melatonien, afgesien van insulien en glukagon, ook die hantering van glukose deur die lewer moduleer. Sodanige invloed van melatonien op die lewer kan moontlik die insulienweerstand wat met die afwykings in melatonienmetabolisme gepaard gaan, verklaar. Hierdie voorlopige spekulatiewe bevinding laat egter veel meer vrae ontstaan as wat dit definitiewe antwoorde bied. Ons voel egter dat die verskynsel beslis verder ondersoek moet word en ook na ander weefselsoorte (byvoorbeeld spierweefsel) uitgebrei behoort te word.

**F.A. MÜLLER\*** en **J.M.C. OOSTHUIZEN**

Departement Fisiologie, Universiteit van die Oranje-Vrystaat, Posbus 339, Bloemfontein 9300

**M.S. BORNMAN**

Roodeplaat Navorsingslaboratoriums, Pretoria

**B.J. MEYER**

Departement Kerngeneeskunde, Universiteit van Pretoria, Pretoria 0002

Ontvang 8 Febr. 1988; aanvaar 29 Febr. 1988

\*Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

## LITERATUURVERWYSINGS

- Rabson, S.M. & Mendenhall, E.N. (1956). Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus, *Am J Clin Path*, 26, 283-290.
- West, R.J., Lloyd, J.K. & Turner, W.M.L. (1975). Familial insulin-resistant diabetes, multiple somatic anomalies and pineal hyperplasia, *Arch of Disease in Childhood*, 50, 703-708.
- Smythe, G.A. & Lazarus, L. (1974). Suppression of human growth hormone secretion by melatonin and Cyprohepatadine, *J Clin Invest*, 54, 116-121.
- Bailey, C.J., Atkins, T.W. & Matty, A.J. (1974). Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse, *Hormone Res*, 5, 21-28.
- Burns, J.K. (1972). Effects of melatonin on some blood constituents and on uterine contractility in the rat, *J Physiol*, 226, 106-107.
- Burns, J.K. (1973). Serum sodium and potassium and blood glucose levels in cynomolgus monkeys after administration of melatonin, *J Physiol*, 232, 84-85.
- Gorray, K.C. & Quay, W.B. (1978). Effects of pinealectomy and of Sham-pinealectomy on blood glucose levels in the alloxan-diabetic rat, *Horm Metab Res*, 10, 389-392.
- Arendt, J., Hampton, S., English, J., Kwasowski, P. & Marks, V. (1982). 24-Hour profiles of melatonin, cortisol, insulin, C-peptide and G I P following a meal and subsequent fasting, *Clin Endocrinol*, 16, 89-95.
- Jarrett, R.J., Baker, I.A., Keen, H. & Oakley, N.W. (1972). Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon and evening, *Brit med J*, 1, 199-201.
- Zimmert, P.Z., Wall, J.R., Rome, R., Stimmler, L. & Jarrett, R.J. (1974). Diurnal variation in glucose tolerance: associated changes in plasma insulin, growth hormone and non-esterified fatty acids, *Brit med J*, 1, 485-491.
- Ronkainen, H., Vakkuri, O. & Kauppila, A. (1986). Effects of physical exercise on the serum concentration of melatonin in female runners, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 65, 827-829.
- Shafir, E., Bergman, M. & Felig, P. (1987). In Endocrinology and Metabolism, Felig, P., Baxter, J.D., Broadus, A.E. & Frohman, L.A. eds. (McGraw-Hill, New York) p. 1145.
- Champney, T.H., Brainard, G.C., Richardson, B.A. & Reiter, R.J. (1983). Experimentally-induced diabetes reduces nocturnal pineal melatonin content in the Syrian hamster, *Comp Biochem Physiol*, 76A, 199-201.