مجله دیابت و لیپید ایران. پاییز ۱۳۸۴؛ دوره ۵ (شماره ۱): ۱۷-۱۱

بررسی تعداد و میل ترکیبی گیرنده های انسولینی در گلبول‌های قرمز افراد مبتلا به دیابت نوع دو

حسین سالاری[۱]، بیژن فرزامی*[۱]، پروین پاسالار[۱]، باقر لاریجانی[۲]

چکیده

مقدمه: شناسایی گیرنده انسولین برسطح گلبول‌های قرمز می‌تواند روش مناسبی برای مطالعه تغییرات این گیرنده در بیماری دیابت و عوارض حاصل از آن باشد. روش‌های معمول جهت این شناسایی، بیوپسی بافت چربی یا عضلات و کشت سلول و یا تهیه تعداد مناسبی از مونوسیت ها می باشد که انجام آن با اشکالاتی همراه است . در مطالعه حاضر از گلبول های قرمز استفاده شد.

روش‌ها: تعداد ثابتی گلبول قرمز در معرض مقادیر ثابت انسولین نشانه دار و مقادیر متفاوتی انسولین غیرنشانه دار قرار گرفت و اثر رقابتی در مقابل گیرنده انسولین با سنجش رادیواکتیویته باقیمانده برروی گیرنده مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه در سه گروه سالم، دیابتی کنترل نشده (poor control) و دیابتی کنترل شده (good control) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری در میزان میل ترکیبی پذیرنده انسولین با انسولین بین افراد سالم و دیابتی کنترل نشده وجود دارد (P< ۰/۰۰ ۸) همچنین تفاوتی بین میزان میل ترکیبی افراد سالم و دیابتی کنترل شده وجود داشت که از نظر آماری نیز معنی داربود (P< ۰/۰۱۷). به‌علاوه بین میزان اتصال انسولین به گیرنده اش در افراد دیابتی کنترل شده و کنترل نشده وجود داشت. (P<۰/۰۰۹). این تغییرات با مقدار هموگلوبین گلیکوزیله رابطه معکوس داشت. با استفاده از منحنی اسکاچارد تعداد گیرنده های انسولین نیز بر سطح هر گلبول قرمز در سه گروه مقایسه گردید. دراین ارزیابی تعداد پذیرنده‌های گلبولی در افراد سالم ، دیابتی و دیابتی کنترل شده به ترتیب ۷۲/۸±۱۸۲۰ و ٤٠/٤±۱۰۲٦ و٤۹/۲±۱۲۳۰ محاسبه گردید که تفاوت معنی‌داری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده، بنظر می رسد که بکارگیری گلبول‌های قرمز برای شناسایی تغییرات در گیرنده انسولین می‌تواند برای مطالعه گیرنده انسولین ، در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک بکار رود.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، گیرنده انسولین ، گلبول قرمز، انسولین نشانه دار

۱- دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی***: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، پست الکترونیک: bfarzami@neda.net

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۲۲
تاریخ پذیرش: ۸۴/۶/۵

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-31]

مقدمه

انسولین، هورمون مترشحه از سلول‌های بتای غده پانکراس ورود گلوکز را به داخل سلول‌های بدن به ویژه سلول‌های ماهیچه‌ای و سلول‌های بافت چربی، تسهیل می‌کند. گلوکز در سلول‌های کبد به صورت گلیکوژن ذخیره می شود تا در موقع نیاز به گلوکز تبدیل شود و نیاز سلول‌ها به گلوکز تأمین گردد. در افراد مبتلا به دیابت نوع دو پاسخ به انسولین در سلول‌ها کاهش می‌یابد. در مواردی کاهش ترشح انسولین نیز مشاهده می شود که منجر به افزایش مقدار گلوکز خون می‌شود که می‌تواند عوارض جبران ناپذیری را بوجود آورد عوامل محیطی و ژنتیکی در ایجاد این نوع دیابت دخالت دارد. که با مقاومت به انسولین و کمبود انسولین ممکن است همراه باشد . ژن‌های ویژه ای که در ایجاد دیابت نوع دو دخالت دارند شناسایی نشده‌اند. اما تحقیقات زیادی در این زمینه وجود دارد. عوامل غیر ژنتیکی در ایجاد دیابت نوع دو را می‌توان افزایش سن ،کالری دریافتی بالا، افزایش وزن، کم تحرکی و کم وزنی در هنگام تولد دانست . دیابت نوع دو، حدود ۹۰ درصد کل انواع دیابت را شامل می‌شود. انسولین به طور مستقیم وغیرمستقیم باعث افزایش انتقال گلوکز به سلول‌ها می‌شود گلوکز از طریق انتشار تسهیل شده و به کمک ناقل های گلوکز به درون سلول‌ها راه می یابد . انسولین در بسیاری از سلول‌ها باعث تقویت این فرایند می‌شود. در واقع انسولین با انتقال ناقل‌هایی که درون سلول و در غشای وزیکول‌ها جای دارند به سطح سلول و غشای پلاسمایی می‌رسد و باعث افزایش انتقال گلوکز بداخل سلول می شود [۱] تاکنون ۵ نوع ناقل گلوکز شناسایی شده است که به اختصار[1] GLUT یک تا پنج نامیده می شوند. $GLUT_1$ در غشای سلول‌ها از جمله غشای گلبول‌های قرمز یافت می‌شود. این ناقل دارای دو نوع آرایش است در یک آرایش جایگاه اتصال به گلوکز به سمت خارج وجود دارد و در آرایش دیگر این جایگاه به طرف داخل سلول قرار گرفته است . ناقل به تغییر آرایش بین این دو حالت باعث انتقال گلوکز به درون سلول می‌شود. $GIUT_1$ به انسولین حساس نیست یعنی انسولین باعث افزایش این ناقل در سطح سلول نمی‌گردد[۲و۳]. $GIUT_4$ که در سلول‌های بافت چربی و عضلانی یافت می‌شود، ناقل حساس به انسولین است . نقض در عملکرد ناقل‌های گلوکز می‌تواند به اختلال در سوخت و ساز گلوکز منجر شود . بیشترین مطالعه در این زمینه بر روی $GIUT_4$ صورت گرفته است . کاهش در فعالیت ناقل می‌تواند بعلت کمبود انسولین ، مقاومت به انسولین، کاهش تعداد ناقل، نقص در جابجایی ناقل به سطح غشاء یا نقص ذاتی ناقل باشد. هر چند علت اصلی کاهش فعالیت $GIUT_4$ در برخی افراد مبتلا به مقاومت به انسولین نقص در عملکرد هورمون انسولین است [۳،۲]، انسولین اثر خود را از طریق گیرنده‌های غشایی اعمال می‌کند. گیرنده انسولین از نوع گیرنده های تیروزین کینازی است . بهمین جهت همگام با ارزیابی میزان اتصال انسولین به گیرنده اش در سطح گلبول‌های قرمز فعالیت تیروزین کینازی گیرنده‌های سلولی نیز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. که می‌توان از این طریق نشان داد که مقاومت به انسولین مربوط به کاهش گیرنده های انسولینی و یا کاهش فعالیت تیروزین کینازی آنهاست [٤]. در سال ۱۹۹۷ گمبیر و همکارانش وجود گیرنده‌های انسولین را از طریق روشی براساس رادیواکتیوتیه انسولین پیوندشده به غشای گلبول قرمز شناسایی نمودند [۵]. برسطح هر گلبول قرمز حدود ۲۰۰۰ گیرنده انسولین وجود دارد که با افزایش سن گلبول‌های قرمز این تعداد کاهش می‌یابد؛ همچنین در برخی بیماری‌های انسانی نظیر دیابت تعداد گیرنده‌ها ممکن است کاهش یابد [٦]. با این همه، درباره رابطه پیشرفت بیماری و درجه کاهش گیرنده ها گزارشی ارائه نشده است. همچنین نقش گیرنده انسولین در گلبول‌های قرمز مشخص نیست. یکی از نقش‌هایی که برای این گیرنده پیشنهاد شده است اثر غیرمستقیم آن برسوخت و ساز گلوکز در گلبول‌های قرمز است گیرنده انسولین دراین سلولها از طریق فعالیت تیروزین کینازی خود باعث فسفوریله شدن پروتیین‌های اختصاصی و در نتیجه آزاد شدن آنزیم‌های گلیکولیزی به سیتوزول

[1]Glucose transporter

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-31]

می[شود. آنزیم های گلیکولیزی در این فرایند فعالیت بیشتری از خود نشان می دهند و باعث افزایش بیشتر سوخت و ساز گلوکز می گردند [۷] در این تحقیق اثر پیشرفت دیابت نوع دو در کاهش گیرنده‌های انسولینی گلبول قرمز و همچنین اثر درمان در گروه دیابتی کنترل شده مورد بررسی قرار گرفت و میزان تغییرات کمی گیرنده با افراد دیابتی کنترل نشده و گروه سالم مقایسه گردید.

روش‌ها

پودر خالص انسولین، سفادکس G_{50} و با فرتریس از شرکت سیگما و مواد مصرفی دیگر از شرکت مرک آلمان خریداری شد. یدید سدیم رادیواکتیو ($Na^{125}I$) از شرکت آمرشام (Amersham) تهیه گردید. تمامی ترکیبات دارای درجه خلوص آنالیتیکال بالا بودند. برای بررسی میزان اتصال انسولین به گیرنده اش در گلبول‌های قرمز از دستگاه گاماکانتر مدل (M1209brother,Konton Instrument) استفاده گردید. برای تعیین مقدار انسولین بدست آمده از روش لوری (Lowry) استفاده شد [۸]

هموگلوبین A1c تمامی نمونه ها در مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی و با روش HPLC[1] مدل (Drew) انجام گرفت.

انتخاب نمونه: دراین مطالعه سه گروه انتخاب شدند.

الف: افراد سالم ۱۵ نفر از کارکنان دفتر انتشارات کمک آموزشی وزارت آموزش و پرورش که میانگین قند خون آنها ۸/۲±۹۳

ب: افراد مبتلا به دیابت نوع دو که نظارت مناسبی بر بیماری خود داشتند. ۱۵ نفر از بیمارانی که به درمانگاه بیمارستان شریعتی مراجعه کرده بودند و مقدار قند خون آنها در حدود۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر کنترل شده بود. ۱۵ ± ۱۱۵ (Good control)

ج: افراد مبتلا به دیابت نوع دوکه نظارت مناسبی بر بیماری خود نداشتند. ۱۵ نفر از بیمارانی که به درمانگاه بیمارستان شریعتی مراجعه کرده بودند ولی درمانی درباره آنها اعمال نگردیده بود و قند خون آنها از حدود ۲۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر بالا تر بود (۱۵ ± ۲۱۵) (poor control).

از افراد سالم و بیمار ۱۰ میلی لیتر خون هپارینه تهیه گردید و قند خون به روش گلوکز اکسیداز (کیت شرکت زیست شیمی) اندازه گیری شد. روش مطالعه بررسی اتصال انسولین به گیرنده اش در گلبول های قرمز طبق روش مندرج در رفرانس [۹] بود. برای بدست آوردن درصد اتصال ویژه انسولین، درصد اتصال انسولین نشاندار در غلظت $۱۰^{-۵}$ نانوگرام در میلی لیتر از درصد اتصال انسولین انسولین غیرنشانه دار کم می گردد تا اتصال اختصاصی انسولین به گیرنده اش بدست آید. منظور از اتصال غیر اختصاصی، اتصال سست و جدا از گیرنده در سطح غشای گلبول قرمز است [۹و۱۰]. از رابطه تعادلی ترکیب گیرنده با انسولین می‌توان به معادله زیررسید.

$$\frac{۱}{K}=\frac{[I^*L][I]}{[I^*L_t][I^*]}-\frac{[I^*L][I]}{[I^*][I^*L]}$$

$$\frac{[I^*L]}{[I^*L_T]}=\frac{۱}{k}\frac{[I^*]}{[I]}+۱$$

که در آن I^* : انسولین نشانه دار

و I : انسولین غیر نشانه دار

I^*L : کمپلکس انسولین نشانه دار با گیرنده

I L : کمپلکس انسولین غیرنشانه دار باگیرنده

رسم نمودار $\frac{[I^*L]}{[I^*L_T]}$ در مقابل $\frac{[I^\alpha]}{[I]}$ شیب خطی مساوی $\frac{۱}{K}$ را بدست خواهد داد که از آن ثابت تعادل ترکیب انسولین با گیرنده غشایی گلبول قرمز بدست می آید.

تعداد جایگاه‌های اتصال در هر گلبول قرمز را می‌توان از طریق زیر محاسبه نمود [۹]:

$$\frac{\text{تعداد انسولین اتصال یافته در هر لیتر}}{\text{تعداد سلول در هر لیتر}}\times ۶/۰۲\times۱۰^{۲۳}$$

یافته‌ها

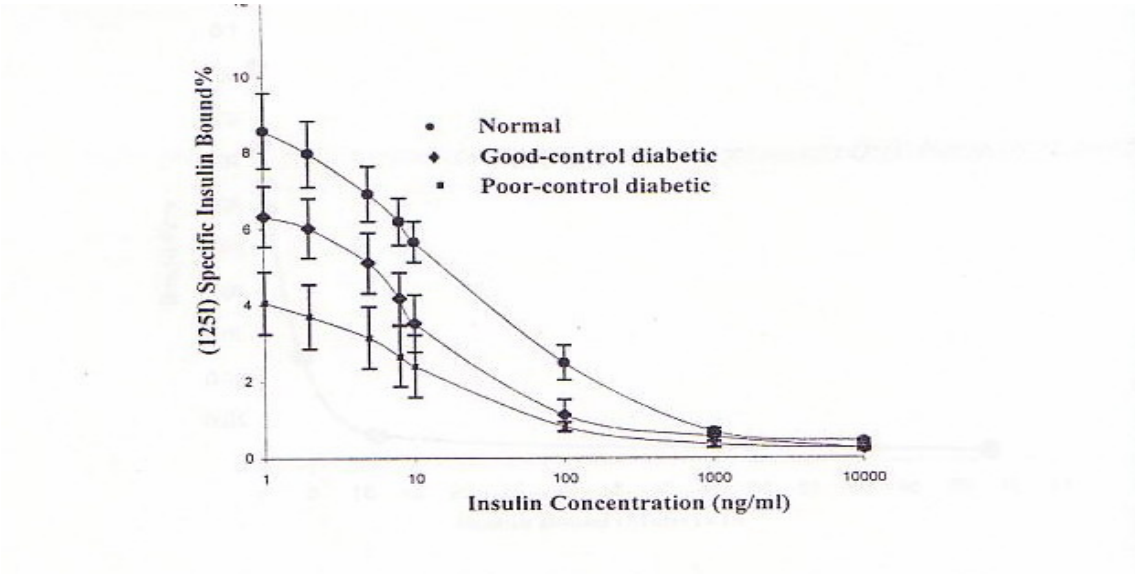
از رسم نمودار نسبت مقادیر انسولین پیوند شده

[1] High Performance Liquid Chromatography

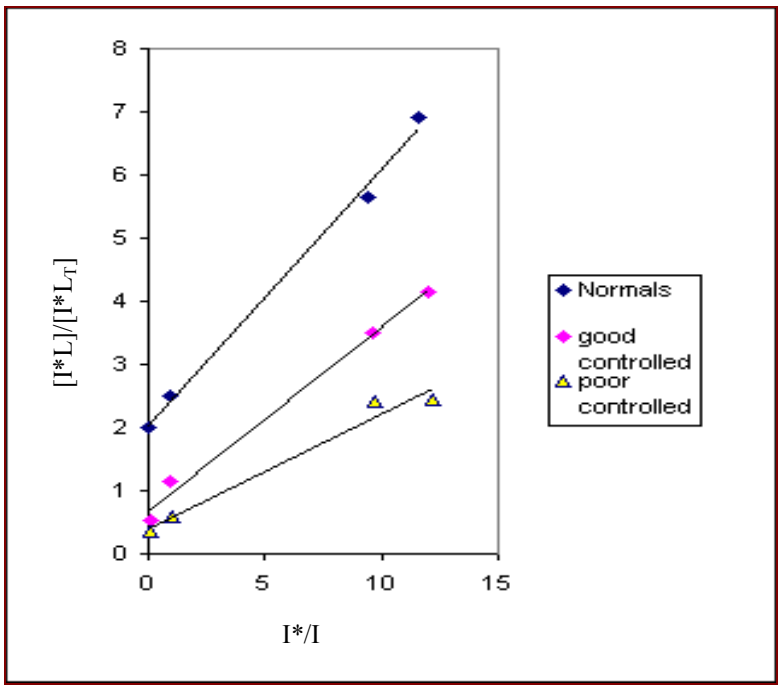
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-31]

اختصاصی به گلبول قرمز بر حسب غلظت‌های انسولین غیرنشانه‌دار (شکل ۱)، ماکزیمم درصد اتصال در هر سه گروه دیابتی کنترل نشده ، کنترل شده و سالم به ترتیب مساوی با ۰/۸±۴/۰۶ و ۷۹/±۶/۰۳ و ۰/۹±۸/٤ بدست آمد.

مقدار اندازه‌گیری شده HbA1C در سه گروه فوق به ترتیب مساوی ۳/۸ ± ۱۱/٦ و ۰/۹ ± ۵/٦ و ۰/٦ ± ٤/۲ تعیین گردید (جدول ۱).

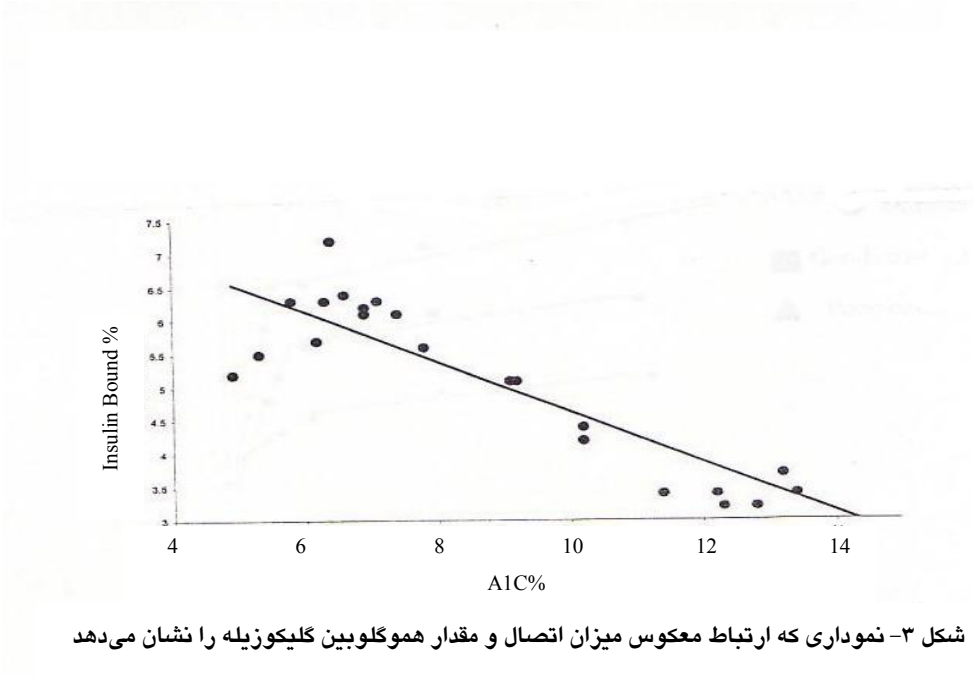


شکل ۱- نمودار مقایسه درصد اتصال انسولین در افراد سالم، دیابتی Poor control و Good control



شکل ۲- نمودار اتصال انسولین به گیرنده اش در تعیین ثابت پیوندی آن در افراد سالم- دیابتی و دیابتی کنترل شده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-31]



شکل ۳- نموداری که ارتباط معکوس میزان اتصال و مقدار هموگلوبین گلیکوزیله را نشان می‌دهد

جدول ۱- ماکزیمم درصد اتصال و HbA1C در هر سه گروه دیابتی کنترل نشده، کنترل شده و سالم

	تعداد جایگاه اتصال	میزان درصد اتصال	P value	ثابت پیوندی K(mmol/L)	HbA_1C	میزان قند خون (mg/dL)
سالم	۱۸۲۰±۷۲/۸	۸/٤۱ ± ۰/۹۸	–	۳/۳۳	٤/۲ ± ۰/٦	۹۳ ± ۸/۲
دیابتی کنترل نشده	۱۰۲٦ ± ٤۰/٤	٤/۰٦ ± ۰/۸۱	۰/۰۰۸	۰/٤۸٥	۱۱/۸ ± ۳/۸	۲۱٥ ± ٤٥
دیابتی کنترل شده	۱۲۳۰ ± ٤۹/۲	٦/۳۳ ± ۰/۷۹	۰/۰۱۷	۱/۸۱	٥/٦ ± ۰/۹	۱۱٥ ± ۱٥

مقادیر p در بین دو گروه دیابتی و دیابتی کنترل شده مساوی ۰/۰۰۹ >P و بین دو گروه سالم و دیابتی کنترل نشده مساوی۰/۰۸>P بدست آمد.

نمودار اسکاچارد جهت تعیین درصد انسولین پیوند شده و در نهایت تعداد سایت‌های انسولین پیوند شده در هر سلول گلبول قرمز مورد استفاده قرار گرفت. محور عمودی نسبت انسولین اتصال یافته به انسولین آزاد و بر روی محور افقی انسولین پیوند شده بر حسب مول در لیتر آمده است (این کمیت با در نظر گرفتن وزن مولکولی انسولین مساوی ۵۷۳۳ دالتون محاسبه شده است). تعداد انسولین اتصال یافته در لیتر از محل تقاطع خط نمودار در غلظت‌های اولیه با محورعمودی برای سه گروه دیابتی، دیابتی کنترل شده و سالم به ترتیب مساوی ٤۰/۳± ۱۰۲٦و ٤۹/۲± ۱۲۳۰ و ٤۲/۸± ۱۸۲۰ بدست آمد.

رسم نمودار درصد انسولین پیوند شده در مقابل مقادیر HbA_1C هر یک از نمونه ها (شکل ۳) ارتباط معکوس بین میزان اتصال انسولین و مقدار هموگلوبین گلیکوزیله را نشان داد. محاسبه ثابت پیوندی K مطابق فرمول بدست آمده در بخش روش‌ها بین سه گروه دیابتی ، دیابتی کنترل شده و سالم به ترتیب مساوی ۰/٤۸٥ میلی مول در لیتر ۱/۸۱ میلی مول در لیتر و ۳/۳۳ میلی مول در لیترتعیین گردید. جدول زیر تعداد و درصد جایگاه‌ها و ثابت اتصال را در سه گروه سالم دیابتی کنترل نشده و دیابتی کنترل شده همراه با مقادیر HbA1c و قند خون هر یک از گروه‌ها نشان می دهد.

بحث

دراین مطالعه با استفاده از روش گمبیر (Gambhir)، گیرنده‌های گلبول قرمز در افراد دیابتی و دیابتی کنترل شده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-31]

و افراد سالم بررسی شد. برای تفکیک دو گروه دیابتی از هم وضعیت سلامتی بیمار هنگام مراجعه به درمانگاه و مقدار هموگلوبین گلیکوزیله تعیین گردید. مقدار HbA_1C در گروه دیابتی کنترل نشده ۳/۸±۱۱/۸ و در گروه دیابتی کنترل شده ۰/۹±۵/۶ تعیین گردید. مطالعه ما نشان داد که بین میزان اتصال انسولین به گیرنده اش در گلبول های قرمز افراد سالم و دو گروه دیابتی تفاوت معنی داری وجود دارد (شکل ۱ و ۲). در افراد سالم و دیابتی کنترل نشده $P<۰/۰۰۸$ و در افراد سالم و دیابتی کنترل شده $P<۰/۰۱۷$ بدست آمد، همچنین بین دو گروه دیابتی کنترل شده و کنترل نشده تفاوت معنی داری مشاهده گردید ($P<۰/۰۰۸$). میزان اتصال با وضعیت نظارت بیمار بر میزان قند خون و HbA_1C همخوانی داشت به نحوی که ارتباط معکوس بین میزان HbA_1C و میزان اتصال مشاهده گردید (شکل۳). در مطالعات محققان دیگر، نتایج مشابهی حاصل شد. در گزارشی بعد از یک دوره نظارتی یکساله به کمک دارو و رژیم غذایی میزان اتصال انسولین به گیرنده اش در گلبولهای قرمز مورد بررسی قرار گرفت [۱۱].

استفاده از منحنی اسکاچارد در تعیین تعداد گیرنده ها برسطح گلبول قرمز روشی مناسب جهت مقایسه وضع بیمار است که می تواند در مطالعه اثر داروها ، مواد غذایی و سایر عوامل تأثیرگذار بر روند پیشرفت یا درمان بیماری دیابت مورد استفاده قرار گیرد [۱۳-۱۱].

در بررسی اثر داروها بر روند بهبودی بیماری دیابت، امکان تأثیر دارو از طریق اثر بر افزایش گیرنده‌های سلولی نیز ممکن است مورد توجه قرار گیرد بطور مثال ترکیبات سولفونیل اوره قادرند با تحریک سلول‌های بتا باعث افزایش ترشح انسولین شوند. اما در مطالعاتی که با استفاده از گلبول‌های قرمز و مونوسیت ها انجام گرفته است، مشخص گردیده که این ترکیبات می توانند باعث افزایش اتصال انسولین به گیرنده اش نیز بشوند [۱۵-۱۳]

مواردی که در مطالعه حاضر برای نخستین بار گزارش گردیده یکی ارتباط معکوسی است که بین HbA_1C و تعداد گیرنده های انسولینی هر یک از افراد مورد مطالعه در سه گروه شناسایی شده است و نشان می‌دهد در بیماری دیابت نوع دو هر قدر بیماری پیشرفته‌تر باشد تعداد گیرنده‌های انسولینی کاهش بیشتری را نشان می‌دهند.

همچنین بررسی ثابت پیوندی K در ترکیب انسولین با گیرنده اش نیز نشان داد که علاوه بر کاهش تعداد گیرنده های انسولین ، میل ترکیبی آنها نیز با انسولین کاهش می یابد که این نتیجه نیز از آن جهت در خور اهمیت است که نشان می دهد در فرایند تغییرات ساختمانی مولکول‌های پروتیینی گیرنده‌های انسولینی نیز ممکن است دستخوش این تغییرات شوند و در نتیجه فعالیت آنها کاهش یابد. با توجه به همبستگی زیادی که بین درجه پیشرفت بیماری دیابت و تعداد و همچنین میل ترکیبی گیرنده های انسولینی وجود دارد به نظر می رسد که می‌توان با استفاده از گلبول‌های قرمز طیف وسیعی از فراورده‌های دارویی را شناسایی کرد که از طریق افزایش میزان اتصال انسولین به گیرنده اش باعث افزایش بهبود سلامت بیماران می شوند. تحقیق بیشتر در این زمینه می تواند راه را برای ساخت و شناسایی داروهای کارآمد که بتوانند تأثیر بیشتری در افزایش گیرنده‌های سلولی داشته باشند هموار نماید.

مآخذ

1. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, and Rodwell VW, Harper's Biochemistry Mc Gtrow- Hill , 2003.
2. Leroith D, Taylor SI and Oltesky I M, Diabetes Mellitus. Lipincott Williams and wilkins, 2003.
3. Zancan P. Sola Penna M. Regulation of human erythrocyte metabolism by insulin, Cellular distribution of 6-phosphofructo-1-kinase and its implication for red blood cell function *Mol Genet Metab* 2005; 86: 401-11.
4. Santos RF, Palmieri MG Wajchenberg BL and Azhars. Insulin- receptor tyrosine kinase activity decreased in erythrocytes from non obese patients with NIDDM, *Horm. Metab Res*. 1994; 26: 283-7.
5. Gambhir KK Archer JA, and Carter L, Insulin radioreceptor assay for human ecythcocytes, *Clinical Chem* 1977; 23: 1590-1595.
6. Robinson TJ Archer JA, Gambhir KK Hollis VW , Erythrocyte: a new cell type for the evaluation of insulin receptor defects in diabetic human. *Science* 1979; 205: 200-202.
7. Marques F. Crespo ME, Silva ZI and Bicho M., Insulin and high glucose modulation of

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-31]

phosphatase and reductase enzyme in the human erythrocytes; a comparative analysis in normal and diabetic states, *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 191-8.
9. Gambhir KK, Archer JA, and Bradfey CY, Characterestics of human erythrocyte insulin receptor, *Diabetes* 1978; 27: 701-708.
10. Gambhir KK, Archer J. and Caster L, Insulin radioreceptor assay for human erythrocytes, *Clinic Chem* 1977; 23:1590-1592.
11. Doms FR Ryan I , Gorden P, and wachslicht Rodbard H., Erythrocytes and monocytes insulin binding in man, *Diabetes* 1981; 30; 896-902.
12. Santos RF, Nomizo R, Oliveira E Ursich M.Wajchenberg B. R GM. Azhar S. Erythrocyte insulin receptor tyrosine kinase activity is increased in glyburide-treated patients with type 2 diabetes in good glycemic control, *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 237-41.
13. Canivet B., and Freychet P, Glipizide treatment does not change erythrocyte insulin receptors in non insulin- dependent diabetes rnellitos, *Therapie* 1985; 40: 93-97.
14. Hribal ML, D'Alfonso R, Giovannone B, Lauro D, Liu YY, Borboni P, Federici M, Lauro R, Sesti G. The sulfonylurea glimepiride regulates intracellular routing of the insulin-receptor complexes through their interaction with specific protein kinase C isoforms, *Mol Pharmacol*, 2001; 59: 322-30.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-31]