

درباره فیزیوپاتولوژی و اثرات درمانی هرمون گلوکاگون"

دکتر جمال صادقی میبیدی

مقدمه

(Heart Failure) در حیوان بتدریج از اثر تقویتی حاصل از- گلوکاگون در بهبود نیروی انقباضی کاسته میشود بنا بر این تاثیر دارو در موارد نارسائی حاد خیلی بیشتر است . در انسان با استعمال گلوکاگون خصوصیات وابسته به عمل انقباضی قلب افزایش مییابد و با مقدار داروی مصرف شده مطابقت دارد . شواهد جاری دلالت دارد که گلوکاگون هرمونی است که بطور ثانوی عروق کرونر قلب را متسع میکند و نیز مقاومت عروق کلیوی را کاهش میدهد . در مراحل اولیه نارسائی احتقانی قلب ، شوک کاردیوژنیک ، انفارکتوس میوکارد و در سندرمی که پس از جراحی قلب باز منجر به کاهش بازده قلب میشود گلوکاگون موجب برقراری فشار خون شریانی ، افزایش حجم ادرار همراه با بهبود علائم بالینی شده است مشروط بر اینکه استعمال آن مداوم بوده باشد . گلوکاگون از راه فعال کردن آدنیل سیکلاز موجود در جدار سلول عضله قلب موجب افزایش میزان Cyclic AMP در داخل سلول میشود که بنوبه خود ذخیره ایون کلسیم در مخازن داخل سلولی نیز افزایش مییابد . بنا بر این بر طبق تئوریهای موجود درباره عمل تحریک - انقباض افزایش نیروی انقباضی حاصل میشود .

در سالهای اخیر دقت و توجه زیادی نسبت به اعمال گلوکاگون حاصل از غده پانکراس معطوف شده است و این هرمونی است که اعمال افزایش دهنده قند خون ، کاهش دهنده اسیدهای آمینه خون و تجزیه چربی موجود در نسوج بدن حاصل از آنرا همه بخوبی میشناسند . این توجه بعلت اثرات مختلف دیگر این هرمون است که از راه افزایش میزان غلظت آدنوزین - مونوفسفات حلقوی (Cyclic Adenosine Monophosphate) درون سلولی از آن حاصل میشود .

مطالعات در سگ نشان داده است که هرمون دارای اثر تقویتی روی نیروی انقباضی عضله قلب بوده و موجب افزایش تعداد ضربانات آن هم میشود .

(Positive Inotropic and Chronotropic Actions)

با تجویز قبلی رزربین - انسولین و یا پروپرانولول در این اثرات تغییری حاصل نمیشود . اثر افزایش دهنده نیروی انقباضی حاصل از آن با همین اثر حاصل از داورهای دیژیتالی اثری است جمعی و در عین حال موجب هیچگونه آریتمی نامطلوب هم نمیشود .

در نارسائی احتقانی قلب بطور تجربی (Congestive

گروه فارماکولوژی دانشکده علوم پایه پزشکی دانشگاه تهران

تاریخچه

تزریق فرآورده خام انسولین در ابتدا و سپس تزریق فرآورده‌های تجاری آن موجب یک افزایش اولیه ولی موقت در میزان قند خون میشد که یک دقیقه پس از تزریق شروع شده و بمدت ۱۰ دقیقه ادامه مییافت. پس از بدست آوردن انسولین متبلور و خالص معلوم شد که اثر بالا برنده اولیه قند خون حاصل از انسولین معلول آغستگی آن بوده است. سپس معلوم شد که ماده همراه انسولین خود یک هرمون است که بنام فاکتور بالا برنده قند خون از راه تجزیه گلیکوژن و یا گلوکاگون بمعنی آگونیست گلوکز نامیده شد.

(Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor = HGF = Glucagon). - (9)

ساختمان شیمیائی گلوکاگون

هرمون گلوکاگون یک پولی پپتید است غیر قابل دیالیز مرکب از ۲۹ اسید آمینه با وزن ملکولی ۳۶۷۴ که انواع اسیده‌های آمینه موجود در آن ونیز ردیف آنها مشخص است. بشکل متبلور آنرا بدست آورده اند و از راه صناعی نیز موفق به ساختن آن شده اند و تست بیوره با آن مثبت است. در آب سرد غیر محلول است و آنزیمهای پروتئولیتیک آنرا تجزیه میکنند. باید دانست که ساختمان این هرمون (که خود متضاد اعمال فیزیولوژیک هرمون انسولین میباشد) بکلی با انسولین متفاوت است. تجزیه و بی اثر شدن هرمون وسیله آنزیمی بنام دی پپتیدیل آمینو پپتیداز (Dipeptidyl Aminopeptidase) در کبد انجام میشود، ولی راه متابولیسم آن بدرستی شناخته نشده است.

فیزیولوژی. گلوکاگون وسیله سلولهای آلفای موجود در جزایر لانگرهانس در غده پانکراس ساخته میشود و در موقع لزوم بداخل خون ترشح میشود و بنا بر این از ترشحات داخلی این عضو میباشد. علاوه بر این منشاء، هرمون گلوکاگون توسط سلولهای آرژانتافین (Argentaffin) موجود در قسمت فوقانی دستگاه گوارش بعضی حیوانات (سگ - خوک) ساخته شده و بداخل خون میریزد، سلولهای فوق از نظر ساختمانی از هر نظر شبیه همان سلولهای آلفای پانکراس بوده و در این حیوانات بخصوص در ناحیه آنتر معده (Antrum) بتعداد قابل ملاحظه‌ای موجود اند. این گلوکاگون از مبداء قسمت فوقانی دستگاه گوارش را نبایستی با ماده دیگری که واکنش ایمنولوژیک شبیه به-

گلوکاگون ولی متفاوت با آن ایجاد میکند و در روده عده‌ای از حیوانات یافت شده است اشتباه کرد، زیرا ماده اخیر دارای وزن ملکولی متفاوت است و بنام شبه گلوکاگون روده‌ای نام گذاری شده است (gut G L I = gut Glucagon-like Immunoreactive Material) (۷). باید دانست که ۹۰٪ از فعالیت گلوکاگون که در خون دیده میشود مربوط به گلوکاگون از منشاء دستگاه گوارش میباشد و ۱۰٪ بقیه مربوط به منشاء پانکراس است. میزان گلوکاگون از منشاء پانکراس پس از جذب در پلاسما حدود ۱۰۰ پیکوگرم در هر میلی لیتر میباشد.

ترشح گلوکاگون از لوزالمعده شبیه انسولین است و بمیزان قند خون بستگی دارد و امروزه ثابت شده است که تعادل غلظت مناسب این دو هرمون در اطراف جدار سلولهای کبدی موجب تنظیم لحظه به لحظه میزان قند خون میشود. باید دانست که افزایش میزان قند خون حاصل از گلوکاگون سپس خود موجب تحریک در ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس میشود. بنا بر این گلوکاگون بطور غیر مستقیم و بعقیده عده‌ای از راه مستقیم هم موجب تحریک ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس میشود. افزایش میزان قند خون بعکس دارای یک اثر مهارکننده قوی بر روی ترشح گلوکاگون از لوزالمعده میباشد. مکانیسم آزاد شدن قند از کبد بوسیله گلوکاگون پیچیده است و از جمله شامل مهار در سنتز گلیکوژن، تحریک در عمل گلیکوژنولیز و نیز تحریک عمل گلوکونئوژنز میباشد (۷).

اثرات فارما کودینامیک بر مبنای فیزیولوژی

گلوکاگون آنرا گونیست فیزیولوژیک عمل انسولین میباشد و مهمترین اثرات آن در بدن عبارتند از افزایش میزان قند خون، افزایش تولید اجسام ستونی در بدن، افزایش میزان اسید چربی آزاد (Free Fatty Acids = FFA) مهار در سنتز اسیده‌های چربی، کاهش ترکیب کلسترول در خون افزایش نیروی انقباضی و افزایش تعداد ضربانات قلب، مهار در ساختن پروتئین وسیله کبد، کاهش میزان اسیده‌های آمینه خون، القاء تعادل منفی درازت بدن، ترشح انسولین، افزایش سرعت در اعمال متابولیت بدن، اثر ضد تورمی (Antiflogestique) اثر مهاریه مستقیم روی حرکات دستگاه گوارش - حذف ترشح شیر معده و مهار در آزاد شدن آنزیمهای گوارشی در روده، تحریک

نخواهد بود. بعکس حساسیت زیاد انسان و یا حیوانی که پانکراس او را برداشته اند نسبت بانسولین نتیجه فقدان ترشح گلوکاگون در خون میباشد.

در اشخاص مبتلابه بیماری قند مشاهده شده است که میزان گلوکاگون در خون و ادرارشان بیش از افراد طبیعی و سالم است، نیز میزان گلوکاگون خون در افراد چاق بیش از اشخاص با وزن طبیعی است و امروزه عقیده بر این است که در اشخاص چاق اثر مهار افزایش میزان قند خون بر روی ترشح گلوکاگون کاهش یافته و یا از بین رفته است و بنابراین ممکن است در مواردی هرمون گلوکاگون نقش مولد دیابت را در بدن داشته باشد (۱ و ۷). سوماتوستاتین (Somatostatin) که دکاپپتیدی است از منشأ گوسفندی و بطور صناعی هم آنرا ساخته اند موجب مهار در ترشح هرمون رشد - انسولین و گلوکاگون میشود. چنانچه این ماده را به بیماران دیابتی که بدرمان بانسولین خارجی نیاز و وابستگی دارند (بیماران دیابتی که به کمبود ترشح انسولین داخلی مبتلا هستند) تزریق کنیم، موجب کاهش میزان گلوکاگون جاری در خون میشود و بموازات آن میزان قند خون بیمار هم پائین میآید. چنین اثری از این ماده نزد بیمارانیکه هیپوفیز آنها را هم برداشته اند باز دیده میشود. بنابراین راه تاثیر پولی پپتید از راه مهار در ترشح هرمون رشد نیست که میزان قند خون بیمار را پائین میآورد (۷).

از آنجا که میزان پتاسیم خون پس از مصرف گلوکاگون ابتدا افزایش یافته و سپس کاهش می یابد این فکر پیش آمده است که گلوکاگون علاوه بر گلیکوژنولیز (که موجب خروج توام ایون پتاسیم از سلول و بنا بر این هیپرکالمی میشود) در متابولیسم و مصرف قند در بدن هم نقشی دارد زیرا چنانچه میدانیم در مرحله مصرف قند و نفوذ آن بداخل سلولهای بدن ورود ایون پتاسیم نیز تواماً صورت میگیرد و بدینجهت هیپوکالمی پیش میآید. بهر حال افزایش میزان قند خون حاصل از گلوکاگون از راههای زیر صورت میگیرد.

- ۱ - افزایش فعالیت فسفوریلاز در سلولهای کبدی و عضله قلب و در نتیجه تجزیه گلیکوژن، این عمل خود نتیجه تحریک آدنیل سیکلز موجود در جدار سلول کبدی و تشکیل C-AMP میباشد.
- ۲ - افزایش تبدیل پیرووات (Pyruvate) به گلوکز از راه متابولیک فسفوانول پیرووات (Phosphoenol-Pyruvate)

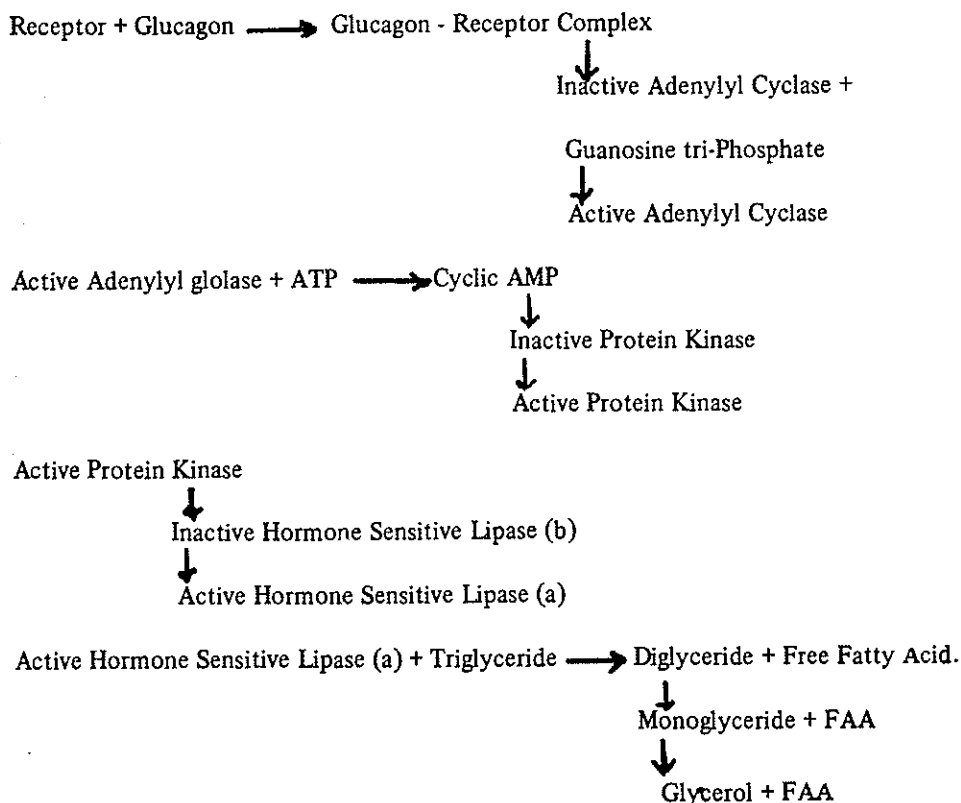
ترشح خارجی پانکراس و ترشح صفرا، افزایش اولیه و کاهش بعدی میزان پتاسیم در خون - افزایش دفع کلیسم و کاهش میزان آن در خون و آزاد ساختن کاتکولامینها بخصوص در قسمت میانی فوق کلیه. بطور کلی گلوکاگون هر مونی است که اعمال متابولیک آن در بدن برعکس انسولین در جهت کاتابولیسم و تجزیه مواد میباشد و در زیر بشرح اثرات بارز آن می پردازیم.

۱- اثر بالا برنده قند خون

هرگاه میزان قند خون حدود ۷۰ میلیگرم درصد میلی لیتر خون برسد، سلولهای آلفای پانکراس شروع به ترشح مقادیر زیادی گلوکاگون در خون میکنند تا بدن بر علیه کاهش قند خون محافظت شود. ادعا شده است که در بیماری نادری که قند خون مبتلایان خیلی پائین میافتد تا آنجا که ممکن است بمرگ ناگهانی منجر شود و بنام (Idiopathic Hypoglycemia) نامیده شده است، سلولهای آلفای پانکراس وجود ندارند و بنا بر این در مواقع گرسنگی گلوکاگون در خون این اشخاص ترشح نمی شود زیرا در مواقع گرسنگی و نیز ورزش و تمرین مقادیر زیادی گلوکاگون ترشح میشود تا میزان قند خون جهت مصرف در عضلات و قلب بالا نگه داشته شود، چنین عملی با ترشح زیاد آدرنالین از قسمت میانی فوق کلیه و افزایش تنوس سمپاتیک نیز تقویت میشود. تزریق ۱ میکروگرم گلوکاگون برای هر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش ۲۰ میلیگرم قند در هر ۱۰۰ میلی لیتر خون میشود. چنانچه در کبد بمدت ۴ ساعت پرفوزیون گلوکاگون انجام شود تمام ذخیره گلیکوژن کبد آزاد و تجزیه شده و بشکل گلوکز بیرون میریزد. پس از این عمل قند سازی کبد از پروتئین های خون تقویت میشود (Neoglucogenesis) که احتمالاً بعلت ترشح هورمونهای کورتیکو استروئید میباشد و بنا بر این با ادامه تجویز گلوکاگون باز هم میزان قند خون بالا نگه داشته میشود (۱). گلوکاگون فقط در کبد و قلب قادر به تجزیه گلیکوژن و آزاد ساختن گلوکز میباشد در حالیکه وسعت میدان عمل کاتکولامینها بیشتر است و علاوه بر این دو عضو در عضلات مخطط هم موجب تحریک فسفوریلاز و تجزیه گلیکوژن میشوند لیکن گلوکاگون روی فسفوریلاز عضلات مخطط اثری ندارد. بنابراین در حیوانی که کبد او را برداشته باشند و یا در محرومیت های غذایی (Starvation) و دیابت های شدید و پیشرفته درمان نشده گلوکاگون قادر با افزایش میزان قند در خون

سلولها میباشند، ولی سلولهای چربی سگ یا انسان تنها در شرایط تجربی خاصی به عمل گلوکاگون جواب مساعد میدهند. حداقل غلظت موثر گلوکاگون در تجربیات در خارج از بدن بر روی نسوج چربی در موش بزرگ ۰/۰۰۲ میکروگرم در هر میلی لیتر و در نسوج چربی جوجه ۰/۰۰۱ میکروگرم در میلی لیتر بوده است. این غلظتها را بایستی با غلظت های خونی گلوکاگون که پس از یک تحریک متوسط حدود ۵۰۰-۳۰۰ پیکوگرم در هر میلی لیتر میرسد و یا پس از یک تحریک شدید و یا در بعضی از شرایط مرضی حدود ۱۵۰۰ پیکوگرم / میلی لیتر میرسد مقایسه کرد و بخاطر داشت. نشان داده شده است که پس از تجویز داروهای مهارکننده عمل لیپولیز حاصل از گلوکاگون در نسوج، گلوکاگون قادر است موجب تحریک در ورود و نفوذ گلوکز بداخل سلول و اکسیداسیون آن بشود و مکانیسمی که با آن هرمون این عمل خود را انجام میدهد با آنچه که موجب عمل تحریک در لیپولیز میشود متفاوت است (۷).

مکانیسم و مراحل فعال شدن آنزیماتیک بمنظور انجام عمل لیپولیز نظیر عمل گلیکوژنولیز حاصل از هرمون و کاتکولامینها است که پس از تحریک آنزیم آدنیل سیکلاز موجود در جدار سلول و بالاخره تحریک لیپاز منجر به تجزیه چربی (Lypolysis) میشود. نتیجه فعل و انفعالات آزاد شدن ۳ ملکول اسید چربی آزاد FFA و یک ملکول گلیسرول طبق شمای زیر میباشد.



۲ - عواملیکه موجب تغییر در عمل لیپولیز گلوکاگون میشوند: حساسیت سلولهای کوچک چربی در برابر عمل لیپولیز گلوکاگون خیلی بیشتر از سلولهای درشت میباشد. در تجربیات با گلوکاگون نشان دار مشاهده شده است که در این سلولهای بزرگ مقدار کمتری گلوکاگون جذب جدار سلول میشود. شاید علت این امر این باشد که فعالیت آنزیم فسفودی استراز که موجب تجزیه CAMP میشود در سلولهای بزرگ زیادتر از سلولهای کوچک میباشد. در اغلب سلولهای چربی انواع حیوانات با استثنای پرندگان انسولین مانع عمل لیپولیز حاصل از گلوکاگون میشود، بنابراین انسولین عمل ضد لیپولیز (Antilipolytic) دارد و این خود یک تضا د فیزیولوژیک دیگر بین این دو هرمون بولی پیتیدی حاصل از پانکراس میباشد.

پروستاگلاندین ها (PGE_1) نیز در اکثر حیوانات و حتی پرندگان مانع عمل لیپولیز گلوکاگون میشوند و تصور میشود که مکانیسم این عمل از راه ممانعت در تشکیل (C-AMP) توسط پروستاگلاندین بوده باشد. تصور میشود که پروستاگلاندین نقش فیزیولوژیک در تعدیل میزان عمل لیپولیز گلوکاگون در نسوج داشته باشد. (Negative Feed-Back Mechanism)

نشان داده شده است که ممانعت در ساخته شدن پروستاگلاندین در نسوج وسیله تجویز قبلی اند و متاسین و یا استعمال داروهای متضاد عمل پروستاگلاندین ها مانند داروی L8027 موجب افزایش عمل لیپولیز حاصل از آدرنالین ACTH و یا گلوکاگون میشود (۷).

از طرف دیگر تئوفیلین که یک مهار کننده آنزیم فسفودی استراز است موجب تشدید عمل گلوکاگون میشود و ایمیدازول که بر سرعت تخریب و تجزیه این آنزیم میافزاید موجب تضعیف عمل گلوکاگون میشود.

پس از قطع اعصاب نسوج چربی عمل لیپولیز حاصل از گلوکاگون در آنها تشدید میشود ولی آزاد شدن اسیدهای چربی کاهش مییابد و نیز جذب گلوکز در این نسوج افزایش یافته است. این یافته ها میسراند که عمل استریفیه شدن مجدد (Reestrification) اسیدهای چربی آزاد در سلولهای بدون رشته عصبی افزایش یافته و علت افزایش وزن این نسوج پس از قطع اعصاب را نیز توجیه میکند.

پس از قطع هیپوفیز، برداشتن غده فوق کلیوی و یا تیروئید در حیوان عمل لیپولیز حاصل از گلوکاگون کاهش مییابد و یا بکلی از بین میرود. تاثیر غده هیپوفیز را در مرحله فعال شدن پروتئین کیناز (Protein - Kinase) میدانند و معتقدند که در صورت عدم حضور ترشحات هیپوفیز این آنزیم فعال نمیشود و بنابراین C-AMP قادر به فعال ساختن لیپاز در سلول چربی نخواهد شد.

درباره غده فوق کلیه معتقدند که اجازه گلیکوکورتیکو-ستروئیدها (Permissive Effect) جهت جواب طبیعی و فیزیولوژیک سلول چربی در برابر هرمون گلوکاگون لازم و ضروری است.

درباره برداشتن غده تیروئید عقیده بر این است که در غیاب این هرمون فعالیت یک نوع آنزیم فسفودی استراز موجود در جدار سلولهای چربی افزایش مییابد و بر سرعت تجزیه C-AMP داخل سلولی افزوده میشود (۷).

۳ - اهمیت فیزیولوژیک. با توجه به یافته ها و تجربیات انجام شده میزان اسیدهای چربی آزاد و گلوکز خون دو عامل مهم تنظیم کننده ترشح هرمون گلوکاگون میباشند و تاثیر متقابل آنها بر رویهم از راه فیدبک منفی انجام میشود و در حالات زیر نقش مهم متابولیک گلوکاگون باثبات رسیده است.

۱ - در حالت گرسنگی و بیغذائی. از حالاتی است که در آن وجود گلوکاگون مورد احتیاج میرم بدن میباشد و در این مورد میزان گلوکاگون و اسیدهای چربی آزاد در خون بالا میرود. از آنجاکه گرسنگی موجب مهار در آزاد شدن انسولین از پانکراس میشود، نسبت ملکولی بین انسولین گلوکاگون $\frac{I}{G}$ در خون محیطی کاهش مییابد و از آنجا که انسولین یک هرمون ضد تجزیه چربی در بدن میباشد بنابراین اهمیت عمل لیپولیز حاصل از گلوکاگون در این شرایط بیشتر واضح میشود، باید دانست که اهمیت این موضوع بیشتر در موش بزرگ و پرندگان مورد بررسی قرار گرفته است و معلوم نیست در انسان و سایر انواع حیوانات نیز چنین باشد؟

۲ - هنگام ورزش و کارهای عضلانی. در تجربیات نشان داده شده است که با کار و فعالیت عضلانی میزان گلوکاگون در خون بالا میرود که حداقل دو مکانیسم در آن دخالت دارند.

الف - با مکانیسم عصبی که از راه تحریک سیستم آدرنرژیک

بالا می‌رود. آزاد شدن گلوکز از سلولهای کبدی و اسید چربی آزاد از نسوج چربی بدن نوزاد (سلولهای چربی بدن نوزاد حساسیت فوق العاده‌ای نسبت به عمل گلوکاگون دارند) کیفیتی است که در نوزاد جهت تامین انرژی برای ادامه حیات اون نقش موثری بازی میکند.

۴- دیابت همراه با اسیدوستوز Diabetic Ketoacidosis
حالتی است که در آن مقادیر اسیدهای چربی آزاد و گلوکاگون در خون خیلی بالاست. دلایل چندی در دست است که می‌رساند فقدان کامل انسولین است که نقش مهمی را در بالا بردن میزان قند خون بازی میکند و حدس زده شده است که انسولین عامل مهمی جهت نفوذ گلوکز بداخل سلولهای آلفای پانکراس بوده تا بدین وسیله موجب حذف ادامه ترشح گلوکاگون از این سلولها بشود، بنابراین فقدان انسولین موجب میشود که گلوکز بداخل سلولهای مترشح گلوکاگون وارد نشود و این سلولها از میزان بالای قند در خون بی اطلاع بمانند و در نتیجه با ادامه سنتز و ترشح گلوکاگون همچنان ادامه دهند. ترشح گلوکاگون سپس منجر به افزایش بیشتر میزان قند و اسید چربی آزاد در خون بشود که اسید وستوز نتیجه آن میباشد (۷).

III- اثرات قلبی گلوکاگون. اثرات تقویتی دارو روی نیروی انقباضی و افزایش تعداد ضربانات قلب در انواع حیوانات آزمایشگاهی بطریقه عضودر جای خود و یا عضو مجزا باثبات رسیده است، فقط دارو اثری روی دهلیز خرگوش نداشته است. تجویز قلبی زرپین که ذخیره کاتکولامین قلب را تخلیه میکند و یا تجویز پروپرانولول که گیرنده بتای قلب را مسدود میکند تغییری بر روی اثرات قلبی گلوکاگون نمیدهند و این می‌رساند که اثر قلبی هرمون اثری است مستقیم و از راه آزاد ساختن نورآدرنالین قلبی و یا با واسطه گیرنده قلبی آن نمیباشد (۲). تزریق گلوکاگون در قلب تاکیفیلکسی نمیدهد، لیکن اثر تقویتی گلوکاگون روی قلب سالم بیشتر است تاروی عضله قلب نارسا. در قلب نارسا که بتازگی این نارسایی شروع شده باشد باز اثرات گلوکاگون بیشتر و واضح تر است، ولی با پیشرفت و گذشت زمان از شروع نارسایی از اثرات گلوکاگون کاسته میشود. نتیجه گیری شده است که در نارسایی مزمن تغییری در محل اتصال گلوکاگون روی عضله قلب حاصل میشود و یا تغییری در آنزیم آدنیل سیکلاز جدار سلول پیش می‌آید که حساسیت آنها نسبت

با واسطه و فعالیت گیرنده بتا در سلولهای آلفای پانکراس گلوکاگون آزاد میشود.

ب- با مکانیسم متابولیک زیرا که کاهش میزان گلوکز جاری در خون افزایش آزاد شدن هرمون را در پی دارد. تجربیات نشان داده است که در ابتدا مکانیسم عصبی بیشتر موثر است ولی با ادامه فعالیت و کارهای بدنی سنگین تر مکانیسم تحریک متابولیک هم بکمک آن میشتابد. ولی رویهمرفته افزایش اسید چربی آزاد خون حاصل از فعالیت بدنی نتیجه تغییرات مختلف چندی است که در دنبال آن پیش می‌آید بدین قرار (۱۰) تحریک تجزیه نسج چربی بدن توسط- هرمونهای لیپولیتیک جاری در خون که در این موارد تحریک و ترشح شده اند مانند خود گلوکاگون- کاتکولامینهای جاری در خون- هرمون نمو و غیره و یا ترشح نورآدرنالین از انتهای رشته‌های عصبی سمپاتیک مربوط به نسوج چربی بدن.

۲- کاهش مقدار عوامل ضد تشکیل چربی در بدن که در اثر ورزش و فعالیت بدنی حاصل میشود بعنوان مثال کاهش ترشح انسولین (۳) کاهش استریفیکاسیون مجدد اسیدهای چربی آزاد خون در کبد و نسوج چربی بدن که خود عاملی است که در نتیجه کاهش میزان ترشح انسولین- در دسترس قرار گرفتن مقادیر کمتر گلوکز در نسوج چربی- افزایش میزان کورتیکوسترئوئیدهای جاری در خون و احتمالاً آزاد شدن بیشتر کاتکولامینها از انتهای رشته‌های عصبی در داخل نسوج چربی، ولی بر رویهم تجزیه و تحلیل درجه تاثیر عوامل متعدد فوق هر کدام به تنهایی قدری مشکل بنظر میرسد، زیرا حذف یک یا دو تا از این عوامل ممکن است تاثیری بر روی میزان اسید چربی آزاد شده در خون نداشته باشد ولی بعکس مشاهده شده است که هرگاه بطور تجربی مانع آزاد شدن اسید چربی در خون بشویم (مثلاً با سورنالکتومی و یا هیپوفیزکتومی) در این موارد میزان گلوکاگون خون پس از ورزش خیلی بالا می‌رود ولی اثرات بالا برنده اسید چربی آزاد در خون از آن مشاهده نمیشود.

۳- تطبیق نوزاد پستانداران در شروع مرحله زندگی خارج رحمی. نشان داده شده که در نوزاد موش و انسان در ساعات اول زندگی خارج رحمی آنها مقدار گلوکاگون در خون خیلی

بعمل گلوکاگون کم میشود .

اثرات قلبی گلوکاگون پس از بروز اثرات تحت سمی گلیکوزیدهای قلبی باز هم ظاهر میشود و جالب آنکه گلوکاگون موجب افزایش حساسیت بطن‌ها نشده و در این شرایط هم تولید هیچگونه آریتمی نخواهد کرد . استیل کولین مانع بروز اثرات قلبی گلوکاگون میشود . در حیواناتیکه با باریتوریکها بیهوش شده باشند اثر قلبی گلوکاگون باقی است و لی در بیهوشی با اورتان (که خود در عین حال خاصیت آنتی کلین استرازی دارد) از اثر قلبی گلوکاگون کاسته میشود (۵) . پرفوزیون گلوکاگون به کشت سلول جنین جوجه نشان داده است که هرمون دارای اثر اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت و مستقیم میباشد و با افزایش مقدار مسمومیتی از آن دیده نشده است لیکن دیگوکسین در روی همین نسج اثرات سمی خود را ظاهر کرده است .

اثرات گلوکاگون بر روی الکتروفیزیولوژی عضله قلب . در EKG گلوکاگون ابتدا موجب پائین افتادن قطعه ST و سپس بالا رفتن آن شده که همراه است با معکوس شدن موج T اثرات پروپرانولول که یک داروی مسدود کننده بتا با خواص شبه کینیدین در روی خواص الکتروفیزیولوژی عضله قلب میباشد عبارتند از . افزایش مرحله تحریک ناپذیری عملی - افزایش زمان هدایت داخلی قلبی و کاهش حداکثر انتقال موج عصبی از گره A-V که تمام این اثرات در جهت تضعیف میباشد گلوکاگون موجب از بین بردن تمام اثرات تضعیفی پروپرانولول روی این خواص عضله قلب میشود . گلوکاگون اثرات تضعیفی حاصل از کینیدین را نیز از بین میبرد ، بنابراین بر روی هم گلوکاگون موجب افزایش سرعت هدایت موج عصبی از گره A-V میشود ، نیز موجب افزایش سرعت تخلیه امواج از گره S-A شده و انسداد A-V را در موارد در مان با پروپرانولول و یا گلیکوزیدهای قلبی از بین میبرد ، لیکن در هیچ مورد گزارش نشده است که هرمون عمل خودکاری عضله بطن را افزایش دهد و یا تجویز آن منجر به بروز آریتمی شود ، نیز گلوکاگون تغییر مهمی روی پتانسیل کار طبیعی عضله قلب نمیدهد (۵) . در مقایسه با ایزوپرنالین نشان داده شده است که گلوکاگون بیشتر از ایزوپرنالین موجب تسهیل عبور موج عصبی از گره A-V میشود و اثر تاکیکاردی حاصل از ایزوپرنالین بیشتر بر روی تسهیل در عمل خودکاری گره S-A میباشد و در این مطالعات نتیجه گیری شده است که در

مواردیکه اختلال هدایت در گره A-V موجود است تجویز - گلوکاگون برای پروپرنالین ترجیح دارد (۳) . اثرات گلوکاگون را روی اثرات سمی و آریتمی حاصل از دیژیتال بررسی کرده و هرمون دارای اثر ضد آریتمی بوده که مکانیسم آن را از اره‌های زیر تفسیر کرده اند .

۱ - رقابت با تولید اکستراسیتول از راه افزایش تعداد ضربانات طبیعی از گره سینوسی . ۲ - مانع در فعالیت ذاتی کانونهای تولید امواج در بطن‌ها (Overdrive Suppression) . ۳ - انتقال پتاسیم از مایع خارج سلولی بدخل سلول عضله قلب . ۴ - افزایش سرعت انتقال موج عصبی از گره دهلیزی بطنی (۵) .

اثرات گلوکاگون هنگام بررسی عمل قلب از راه فرستادن سوند بداخل حفره‌های قلبی (Catheterization) نشان داده است که دارو دارای ۱۰ - اثر اینوتروپ قوی است . ۲۰ - و این اثر با اثر مشابه از داروهای دیژتالی سینرژسم دارند . ۳ - دارو هیچگونه آریتمی تولید نکرده است . ۴ - و در حضور مسدودهای گیرنده بتا اثراتش در قلب باقی و پا برجا مانده است .

اثرات متابولیک گلوکاگون در دستگاه قلب و عروق . پس

از تجویز گلوکاگون ضرب تنفسی در قلب افزایش میابد که شاید علت آن این باشد که در حضور هرمون عضله قلب بیشتر از کربوئیدرات استفاده میکند و کمتر از اسیدها چربی آزاد (FFA) زیرا اختلاف میزان گلوکز خون شریانی - وریدی نیز تواماً افزایش میابد و بر تولید لاکتات توسط عضله قلب افزوده میشود . نشان داده شده است که در هر حال تعادلی بین عمل تسهیل در تجزیه چربیهای بدن حاصل از گلوکاگون و عمل تولید چربی در بدن (Lipogenetic Action) حاصل از انسولین (که خود بطور ثانوی وسیله گلوکاگون از پانکراس ترشح میشود) وجود میآید (۵) .

اثر گلوکاگون روی قطر عروق نیز در اغلب بسترهای عروقی انجام شده است و نتایج مفصل و متغیری گرفته شده است که بدنبال خود بحث های جداگانه‌ای را بمیان آورده است . ولی بر روی هم هرمون موجب اتساع عروق و افزایش شدت گردش خون در اعضاء مختلف و از جمله خود قلب شده است و پروپر

پس از حمله انفارکتوس حاد در قلب است که همراه با افزایش میزان قند خون بیمار و بهم خوردن تست تحمل گلوکز می‌باشد. مکانیسم احتمالی این تغییر متابولیک پس از انفارکتوس را از راه‌های زیر توجیه می‌کنند.

- ۱ - کاهش انسولین در دسترس سلولها که بنا بر این تجویز قند و انسولین را همراه با پتاسیم توصیه کرده‌اند (۱۱).
- ۲ - افزایش ترشح هرمون‌های مترشح در زمان ورود استرس به بدن یعنی کاتکولامین‌ها - هرمون نمو و کورتیزول که چنانچه میدانیم همه موجب تسهیل در عمل نفوگلوکز و گلیکوژنولیز می‌شوند. در اغلب مواردی که تعیین میزان این هرمون‌ها در خون انجام شده است این تغییرات تأیید شده است.

در یک بررسی تحقیقی جدید که توسط Laniado و همکارانش در کالیفرنیا بر روی ۱۵ بیمار قلبی که ۸ تا آنها به انفارکتوس حاد قلبی مبتلا بوده‌اند انجام شده است نشان داده‌اند که در پاره‌ای موارد انفارکتوس همراه بوده است با افزایش میزان گلوکاگون در پلاسما و هیپرگلیسمی خود نتیجه افزایش بیش از حد و مهار نشده گلوکاگون می‌باشد. از آنجا که استرس حاصل از تمرین‌های بدنی - ضربه و غیره نیز موجب افزایش ترشح گلوکاگون می‌شود استرس حاصل در حمله انفارکتوس به بدن نیز خود میتواند سبب ترشح بیش از حد گلوکاگون و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات بشود. در همین بیماران مرحله کاهش بعدی گلوکز در پلاسما همراه و همزمان بوده است با کاهش میزان گلوکاگون در خون (۶).

اختلال متابولیسم هیدرات کربن در مبتلایان به سیروز کبدی نیز توجه محققین را جلب کرده است تا رابطه آن با میزان گلوکاگون در پلاسما را مورد بررسی قرار دهند، زیرا اختلال حاصل در متابولیسم گلوکوسیدها همراه است با مقاومت در برابر عمل انسولین. در یک بررسی که در این زمینه شده (۸) نشان داده‌اند که میزان گلوکاگون در مبتلایان به سیروز در حال ناشتا و یا پس از تحریک توسط تزریق اسید آمینه آرژینین بیشتر از اشخاص سالم شاهد بوده است. علت این افزایش را یکی کاهش قدرت تجزیه و بی اثر کردن گلوکاگون توسط سلولهای معیوب کبدی در این بیماران دانسته و دیگر کمتر رسیدن گلوکاگون به سلولهای کبدی، زیرا در بیماران مبتلا به سیروز که تحت عمل جراحی اتصال ورید باب به ورید اجوف تحتانی

انولول قادر به جلوگیری از این اثرات عروقی هرمون نبوده است. بعضی معتقدند که اثر متسع کننده عروقی حاصل از گلوکاگون در کورونر قلب نتیجه تغییراتی است که بر روی نیروی انقباضی و تعداد ضربانات آن حاصل میشود (۵).

سایر اعمال متابولیک گلوکاگون (فیزیوپاتولوژی هرمون

گلوکاگون. گلوکاگون بطور مستقیم موجب آزاد شدن هرمونهای انسولین - هرمون نمو - تیروئید - تیروکالسی تونین - پارا تومون و کاتکولامین‌ها میشود. بدیهی است بطور غیر مستقیم عمل گلیکوژنولیز و بالا برنده قند خون حاصل از آن موجب آزاد ساختن انسولین هم میشود. گلوکاگون از راه تحریک سیستم آدنیل سیکلاز موجب تحریک ترشح هرمونهای پولی پپتیدی دیگر نظیر - تیروتروپین - آدرنو کورتیکوتروپین و رنین میشود. چنانچه ذکر شد در مبتلایان به بیماری دیابت میزان گلوکاگون در خون بالا است و نقش مولد دیابت هرمون را متذکر شدیم و مقاومت در برابر عمل انسولین‌های ناخالص را دارا بودن گلوکاگون پنداشته‌اند. در افراد چاق نیز میزان گلوکاگون در خون بالاست و حدس زده میشود که علت چاقی و پر خوری در این اشخاص این است که افزایش میزان گلوکز در خون مبتلایان به چاقی اثر مهار کننده بر روی ترشح گلوکاگون ندارد و در این مکانیسم فیدبک طبیعی بدن اختلالی روی داده است. افزایش اولیه میزان پتاسیم در خون و کاهش بعدی آنرا - (Hypokaliemia) نیز متذکر شدیم و شاید اثرات قلبی عروقی هرمون قسمتی خود مدیون همین عمل و تغییر بر الکترو-لیت‌های خون بوده باشد. افزایش دفع کلسیم از راه ادرار و کاهش آن در خون نیز پس از تجویز گلوکاگون دیده شده است که ابتداتصور میشد بعلت آزاد شدن تیروکالسی تونین باشد که جذب استخوانی کلسیم را هم کاهش میدهد ولی نزد موشهای که غده تیروئید آنها را برداشته‌اند گلوکاگون هنوز قادر به کاهش میزان کلسیم خون می‌باشد. امروزه وجود هیپوکلسمی را در مبتلایان به پانکراتیت مزمن از این راه توجیه می‌کنند. در شوک همورازیک تجربی میزان گلوکاگون در خون بالا می‌رود (۵). در سالهای اخیر مشاهده شده است در بیمارانیکه دچار ضایعات قلبی مزمن و یا حاد میشوند اختلالی از نظر متابولیسم کربوهیدرات نیز پیدا میکنند در حالیکه قبلاً چنین اختلالی نداشته و نیز بدیابت هم مبتلا نبوده‌اند. از جمله این تغییرات

غذای پروتئین دار است. باید دانست که رژیم پروتئین دار علاوه بر این موجب تحریک ترشح گلوکاگون روده‌ای هم میشود تا میزان قند خون بالانگه داشته شود و هیپوگلیسمی در این شرایط رژیمی پیش نیاید.

۲- این اثر حاصل از گلوکوکورتیکوستروئیدها در افراد چاق و یا مبتلایان با افزایش ترشح کورتیکوستروئیدها در بدن نیز پا بر جا و ثابت باقی میماند.

۳- افزایش میزان استروئید در پلاسما از راه حاد و یا مزمن موجب افزایش مشخص اسید آمینه آلانین در خون میشود که بنوبه خود مولد افزایش ترشح گلوکاگون حاصل از کورتیکو-ستروئیدها میباشد. پس از تمرین بدنی و ورزش میزان آلانین در خون بالا میرود.

۴- احتمالاً از راه همین افزایش ترشح گلوکاگون از سلولهای آلفاست که گلوکوکورتیکوستروئیدها عمل نئوگلوکوژنز و مولد دیابت خود را ظاهر میسازند و موجب مقاومت در برابر عمل انسولین در بدن میشوند (۱۰).

مکانیسم عمل گلوکاگون. چنانچه میدانیم مکانیسم عمل کاتکولامین‌ها از راه تحریک و افزایش فعالیت آنزیم آدنیل سیکلاز در جدار سلول میباشد. از آنجا که واسطه عمل عده‌ا از هرمونهای دیگر از تحریک همین آنزیم و بالاخره تشکیل C-AMP درون سلولی است، بنابراین اثر گلوکاگون را روی این آنزیم مورد بررسی قرار داده‌اند.

امروزه بخوبی مشخص شده است که گلوکاگون موجب افزایش C-AMP در داخل سلول میشود. از آنجا که گلوکاگون تغییر در فعالیت آنزیم فسفودی استراز نمیدهد (آنزیم مسؤل تجزیه C-AMP در داخل سلول) بنابراین افزایش میزان C-AMP فقط نتیجه افزایش فعالیت آدنیل سیکلاز میباشد. فعال شدن این آنزیم وسیله گلوکاگون را نمیتوان با تجویز قبلی پروپرانولول مانع شد (بعکس کاتکولامین‌ها)، بنابراین دو قسم آدنیل سیکلاز اختصاصی برای این دو دسته دارو بایستی در جدار سلول وجود داشته باشد، اشکالی که باقی میماند در این یافته است که تجویز مقادیر ماگزیما گلوکاگون و کاتکولامین‌ها موجب افزایش بیشتر C-AMP از آنچه که هر یک به تنهایی در داخل سلول آزاد میکردند نمیشود. در کبد نیز دو قسم آدنیل سیکلاز برای گلوکاگون و اپی نفرین موجود است. در جدار سلولهای

(Portocaval Shuts) قرار گرفته‌اند باز میزان گلوکاگون در خون بیشتر از بیماران سیروتیک عمل نشده بوده است - تعیین میزان گلوکاگون روده‌ای نشان داده است که در این بیماران تغییری در میزان آن در پلاسما نسبت به شاهد نداشته است. در کنار یافته‌های فوق نمیتوان ترشح بیشتر گلوکاگون از پانکراس این بیماران را هم نادیده گرفت، زیرا تعیین میزان اسیدهای آمینه محرک پانکراس در خون آنها نشان داده است که بیش از مقدار آن در افراد سالم میباشد (۸).

اثر گلوکوکورتیکوستروئیدها بر ترشح گلوکاگون و رابطه آن با میزان اسیدهای آمینه موجود در پلاسما. در یک بررسی نشان داده شده است که تجویز دگزامتازون با مقدار ۲ میلی گرم در روز و بمدت ۳ روز، میزان گلوکاگون پلاسما نسبت به شاهدها حدود ۵۵٪ افزایش یافته است. اگر تواما باین اشخاص غذای پروتئین دار تجویز شود و یا تزریق اسید آمینه آلانین انجام شود، این افزایش میزان گلوکاگون در پلاسما به حدود ۱۰۰٪ - ۶۰٪ میرسیده است. در اشخاص چاق افزایش میزان گلوکاگون پس از تجویز دگزامتازون به ۱۱۰٪ میرسیده است، در حالیکه این افزایش در اثر تزریق آلانین ۴ برابر میشده است. در مبتلایان به سندرم کوشینک میزان گلوکاگون اولیه در پلاسما نسبت با اشخاص سالم ۱۰۰٪ افزایش داشته است. جواب پانکراس این بیماران در برابر تزریق آلانین به ۱۷۰٪ افزایش ترشح گلوکاگون میرسیده است. در همین بیماران میزان آلانین در پلاسما ۴۰٪ بیش از اشخاص سالم بوده است ولی سایر اسیدهای آمینه طبیعی بوده است. تجویز دگزامتازون در اشخاص سالم منجر به افزایش میزان اسید آمینه آلانین در خون بحدود ۴۰٪ میرسیده است که در عین حال نسبت مستقیم داشته است با افزایش میزان گلوکاگون حاصل در پلاسما. از ۱۴ اسید آمینه دیگر که در پلاسما مورد اندازه گیری قرار گرفته‌اند در شرایط مختلف فوق تغییری در میزان آنها داده نشده است. از یافته‌های فوق بر رویهم نتایج زیر را میتوان خلاصه کرد.

۱- گلوکوکورتیکوستروئیدها موجب افزایش میزان گلوکاگون در پلاسما میشوند. چنانچه توام با آن غذای پروتئین دار و یا اسید آمینه محرک سلولهای آلفای پانکراس یعنی آلانین تزریق شود این افزایش ترشح گلوکاگون در خون بیشتر میشود، بنابراین مهمترین محرک فیزیولوژیک ترشح هرمون از پانکراس

۵- در انسدادهای داخل قلبی (Heart Block) جهت تامین تعداد ضربانات قلب مثلا در مسمومیت با دیژیتال و یا سایر موارد تا مرحله گزاردن محرک الکتریکی و تامین ضربانات منظم قلب از این راه تجویز گلوکاگون را موثر و مناسب دانسته‌اند (۲۰۴) .

از نظر مقدار استعمال و سایر موارد استعمال هنوز نتیجه قطعی بدست نیامده است وبعده اطباء بالینی و متخصصین است که با توجه به یافته‌های فوق نقش گلوکاگون را در میان داروهای مقوی قلبی دیگر مشخص سازند . مقادیر استعمال دارو در تجربیات و کارهای بالینی فوق متفاوت بوده است . عده گلوکاگون را با مقادیر ۵-۱ میلیگرم در ساعت پرفوزیون کرده‌اند که اثرات بالینی آن مطلوب بوده و عوارضی از آن ذکر نکرده‌اند . بعکس عده دیگر در مطالعات خود با تجویز ۵ میکروگرم / کیلو وزن بدن نزد یک سوم بیماران خود حالت تهوع و استفراغ را ذکر کرده‌اند که گاه مجبور به قطع ادامه درمان شده‌اند . گزارش شده است که در کبی و انسان با تجویز مقدار جمعی ۵۰ میلیگرم گلوکاگون در مدت ۴۸ ساعت یک اثر ضد انعقادی حاصل از وارفارین (Warfarin) دیده شده است که بایستی در نظر داشت (۵) .

شروع اثر دارو ۳-۱ دقیقه پس از تجویز از راه وریدی است و حداکثر اثر آن ۷-۵ دقیقه پس از شروع تجویز ظاهر میشود و ادامه اثرات دارو ۱۵-۱ دقیقه میباشد و بر رویهم مدت ادامه اثر آن از ایزوپرنالین طولانی تر است (۴۵) .

راه استعمال مناسب راه وریدی و بطریقه پرفوزیون است . لیکن از راه زیر جلدی نیز دارو موثر واقع میشود ولی بایستی مقدار استعمال را زیادتر کرد زیرا اثرات آن از این راه کاسته میشود . از آنجا که گلوکاگون یک پروتئین است امکان دارا بودن خواص مولد آنتی ژن (Antigenicity) از آن میرود و هرمون قادر است در بدن تولید واکنش پادتن سازی بر علیه خود بنماید و این عمل را توانسته‌اند بطور تجربی در موش بزرگ نشان دهند ولی در انسان از آنجا که مدت ادامه درمان خیلی کوتاه است بعید بنظر میرسد منجر به بروز چنین واکنشی بشود (۵) .

عضله قلب نیز دو و یا سه قسم آدنیل سیکلاز موجود است . یکی وسیله هرمونهای تیروئید فعال میشود ، دیگری وسیله کاتکولامین هاوسومی با گلوکاگون . این یافته‌ها در سلولهای چربی نیز صادق است و گیرنده‌های مجزائی در جدار این سلولها برای ACTH ، ایپی نفرین و گلوکاگون موجود است و هر کدام آنها آدنیل سیکلاز واحدی را تحریک و فعال میکنند .

نشان داده شده است که گلوکاگون و اپینفرین مانند او آبائین موجب تجمع و افزایش در ایون کلسیم موجود در فرآورده‌های میکروزومی قلب و مخصوصا در رتیکولوم سارکوپلاسمیک میشوند . C-AMP نیز چنین اثری دارد ، منتهی سرعت عمل ماده اخیر در تجمع ایون کلسیم خیلی بیشتر است و این میرساند که برای هر دو هرمون یک مرحله اضافی دیگری موجود است که بایستی قبلا تراطی کند (مرحله تحریک آدنیل سیکلاز) ، پروپرانولول مانع تجمع ایون کلسیم حاصل از ایپی نفرین میشود ، ولی تاثیری روی این عمل حاصل از گلوکاگون ندارد ، بنابراین گلوکاگون و ایپی نفرین موجب فعال شدن آدنیل سیکلاز شده که خود تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی c-amp را در پی دارد ، ماده اخیر موجب تجمع و افزایش این کلسیم آزاد درون سلولی شده و طبق نظریه جاری تحریک - انقباض در حضور ایون کلسیم بیشتر ، انقباض قوی تر ایجاد میشود .

مقدار - راه استعمال و عوارض حاصل از گلوکاگون . از آنجا که در برابر اثرات قلبی گلوکاگون تاکی فیلاکسی دیده نشده است ، سعی شده است تا موارد استعمال بالینی و راه استعمال هرمون را بخوبی بررسی و مشخص سازند . بطور کلی موارد استعمال زیر را برای آن مفید و موثر دانسته‌اند .

۱ - در سندرمهایی که بطور حاد از بازده قلب کاسته شده است .
۲ - تظاهرات اولیه نارسائی قلب در انواع بیماریهای میوکارد و چنانچه ذکر شد تاثیر هرمون در مراحل اولیه نارسائی قلبی بیشتر و واضح تر است و با مزم شدن نارسائی از تاثیر اینو تروپ مثبت گلوکاگون کاسته میشود .

۳ - در مسمومیت و نارسائی قلبی حاصل از داروهای مسدد گیرنده بتا در قلب .

۴ - نارسائی قلبی ضمن اعمال جراحی قلب باز - کاتتریسیم و یا تعویض دریچه‌های قلبی (۲۰۵) .

اثرات اپینوکرونوتروپ مثبت موجب افزایش حساسیت و خود کاری در عضله قلب انسان نمیشود .
 ۴ - موجب افزایش مصرف اکسیژن وسیله عضله قلب میشود .
 ۵ - مقاومت عروقی را کاهش داده و شدت گردش خون در اغلب بسترهای عروقی افزایش مییابد (بخصوص در عروق کلیهها) . با توجه باین خصوصیات و مزایای گلوکاگون بر کاتکولامینهاست که موارد استعمال بالینی فرق را برای آن پیشنهاد کرده و از آن استفاده میکند .

خلاصه و نتیجه . در این مقاله نخست از اثرات فیزیولوژیک هرمون گلوکاگون مترشح از سلولهای آلفای پانکراس بحث شده است و سپس درباره اثرات فارماکولوژیک آن از این خصوصیات صحبت شده است .
 ۱ - مدت ادامه اثر قلبی گلوکاگون از کاتکولامینها اندکی طولانی تر است .
 ۲ - انسداد گیرنده بتا در قلب توسط داروهای مسدود این گیرنده مانع بروز عمل قلبی گلوکاگون نیست .
 ۳ - تجویز هرمون موجب بروز آریتمی در قلب نشده و با وجود

References

- 1- Guyton, A.C., Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Co., 1971.
- 2- Hammer, J., Sriussadaporn, S. and Freis, E.D., Effect of Glucagon on Herat Muscle Contractility. Clin. Pharmacol. & Ther. 14: 56-61, 1973.
- 3- Iijima, T., Motomura, S., Taira, N. and Hashimoto, K., Comparison of Effects of Glucagon and Isoprenaline on Atrio-Ventricular Conduction and Sino-Atrial Rate in the Dog Heart. Clin. & Expt. Pharmacol. & Physiol. I: 241-248, 1974.
- 4- Kones, R.J., Glucagon in Heart Block. South. Af Med. J. 64: 459-461, 1971.
- 5- Kones, R.J. and Phillips, J. H., Glucagon: Present Status in Cardiovascular Disease. Clin. - Pharmacol. & Ther. 12: 427-444, 1971.
- 6- Laniado, S., Segal, P. and Esrig, B., The Role of Glucagon Hypersecretion in the Pathogenesis of Hyperlycemia. Following Acute Myocardial Infraction. Circulation, 48: 797-800, 1973.
- 7- Lefebvre, P., Glucagon and Adipose Tissue. Biochem. Pharmacol., 24: 1261-1266, 1975.