

УТИЦАЈ ГЛУКАГОНА НА ХЕМОДИНАМСКЕ ВАРИЈАБЛЕ, НИВО КАТЕХОЛАМИНА И САДРЖАЈ ЕЛЕКТРОЛИТА У СЕРУМУ ПАСА

Милановић З.¹, Павловић А.², Јовановић П.², Радовић Д.¹, Смиљић С.¹

¹Институт за физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Хируршка клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

EFFECT OF GLUCAGON ON HEMODYNAMIC VARIABLES, CATECHOLAMINE LEVEL AND ELECTROLYTE LEVEL IN THE CANINE SERA

Милановић З.¹, Павловић А.², Јовановић П.², Радовић Д.¹, Смиљић С.¹

¹Institute of Physiology, Faculty of Medicine, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

²Clinic of surgery, Faculty of Medicine, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Glucagon is polypeptide hormone derived from pancreas which in addition to its metabolic actions has also certain cardiovascular stimulatory effects. We've explored the effects of glucagon on hemodynamic variables (mean arterial pressure, heart rate and central venous pressure) and on catecholamine level and the electrolyte level in the canine sera. It was estimated that glucagon expressed the positive chronotropic effect and significantly lowers the central venous pressure while inconsiderably increases mean arterial blood pressure. It also leads to transient (short-lasting) hypokaliemia and non-significant hypocalcemia. As the result of the action of the glucagone, the serum adrenaline concentrations were significantly increased while the serum noradrenaline concentrations were significantly decreased.

Key words: Glucagon, Hemodynamic variables.

САЖЕТАК

Глукагон је полипептидни хормон панкреаса, који осим метаболичких, има и одређена стимулаторна дејства на кардиоваскуларни систем. Испитивали смо утицај глукагона на хемодинамске варијабле (средњи артеријски притисак, срчану фреквенцу и централни венски притисак), на ниво катехоламина и садржај електролита у серуму паса. Утврдили смо да глукагон има изразито позитивно хронотропни ефекат, да значајно смањује централни венски притисак и незнатно повећава средњи артеријски притисак. Такође, доводи до краткотрајне хиперкалијемije и незнатне хипокалцијемije. Концентрација адреналина у серуму под дејством глукагона се значајно повећава, док се концентрација норадреналина значајно смањује.

Кључне речи: Глукагон, Хемодинамске варијабле.

УВОД

Collip и сарадници су 1932. године, испитујући екстракт панкреаса на моделу пса код кога је панкреас уклоњен, утврдили хипергликемију. (1) У почетку су сматрали да се ради о присутном адреналину у екстракту панкреаса, али су детаљнија истраживања показала да се ради о посебном хормону који је због свог хипергликемијског ефекта назван "мобилизатор глукозе" - глукагон. Требало је проћи 40 година да би прву синтезу глукагона успешно извео Wunsch 1972. и тиме омогућио детаљно проучавање овог хормона. (2)

Хумани глукагон је пептидни хормон састављен од 29 аминокиселина, поређаних у један полипептидни ланац, молекулске масе 3485. Продукују га алфа-2 ћелије тела и репа панкреаса, али и дифузне ендocrine Л ћелије мукозе гастроинтестиналног тракта човека и неких животињских врста.

Базалне вредности циркулишућег глукагона износе од 50-100 pg/ml плазме. У овим физиолошким концентрацијама глукагон испољава неколико разли-

читих метаболичких дејстава. Његова примарна физиолошка улога је хепатична гликогенолиза, глуконеогенеза, липолиза и кетогенеза. Глукагон је једини хормон који као и адреналин активира комплекс аденил циклазе у мембрани хепатоцита, што доводи до претварања неактивног, енергијом богатог АТФ у активни циклични 3,5 аденозин монофосфат (с-АМФ). Циклични АМФ затим активира систем протеин киназе, под чијим дејством неактивни облик фосфорилазе прелази у активни облик, а као коначан резултат је хипергликемија. У току стреса појачана активност и потрошња енергије изазива хипогликемију која провоцира секрецију глукагона и последичну гликогенолизу у јетри. Исти хипергликемијски ефекат глукагон остварује катаболичким дејством на резерве протеина у јетри, активирајући систем аминокотрансфераза укључених у процес глуконеогенезе. Глукагон стимулише и липолизу у ћелијама масног ткива и јетре, на тај начин што активира триглицеридну липазу посредством с-АМФ-а. Липолитичка активност

глукагона доводи до повећане кетогенезе смањивањем количине malonil-CoA у јетри. Осим ових физиолошких, глукагон испољава и многобројна фармако-динамска дејства, али она настају тек после употребе много виших концентрација од оних које се нормално налазе у плазми као последица ендогеног лучења. Од фармако-динамских дејстава од посебног су значаја његова дејства на кардиоваскуларни систем (КВС) у смислу позитивног инотропног, позитивног хронотропног и позитивног дромотропног дејства. Постоје такође и радови који указују да глукагон поседује и изразити антиаритмијски потенцијал. Чињеница да глукагон испољава сличне кардиостимулаторне ефекте као и адреналин наметнула је хипотезу о заједничким бета рецепторима. Али комплекснији приступи у изучавању овог проблема показали су неодрживост хипотезе о заједничким бета рецепторима, јер је глукагон у присуству бета блокера (пропранолола) задржао и позитивно инотропно и позитивно хронотропно дејство. (3,4) Тиме је доказано да постоје специфични глукагонски рецептори што је и потврђено у каснијим истраживањима. (5,6)

Важан ефекат глукагона на симпатички нервни систем расветљен је радовима Sciona и сарадника (7). Ови аутори су демонстрирали значајно ослобађање катехоламина из изоловане надбубрежне жлезде пса перфундоване глукагоном. Они сматрају да овај ефекат глукагона настаје директном стимулацијом хромофобног ткива медуле надбубрега.

Глукагон дат у великим фармаколошким дозама I.M. и I.V. смањује мотилитет желуца, јејунума, илеума и колона, смањује желудачну секрецију гастрина и секрецију панкреасног секретина. (8)

Глукагон смањује реасорпцију фосфата и калцијума директним дејством на бубрежне тубуле, а самим тим доводи до појачане екскреције ових јона, услед чега долази до хипофосфатемije и хипокалцијемije. (9) Са друге стране, хипокалцијемичко дејство глукагона је условљено и стимулацијом ослобађања калцитонина. (10) Између глукагона и паратиреоидне жлезде постоје очигледне везе утврђене испитивањима на човеку. Многи пацијенти са хиперпаратиреоидизмом имају хиперглукагонемiju. (11) Интравенски администриран, глукагон код људи доводи до смањења серумског калцијума. Мада глукагон има умерен калциурични ефекат, велики број радова озбиљно сугерише да његов хипокалцијемички ефекат може бити директно повезан са стимулацијом ослобађања калцитонина. (12)

Шумахер је 1959 године први регистровао хемодинамске ефекте глукагона. Након тога је већи број аутора радећи на људима и псима показао да се под дејством глукагона повећава хепатични проток крви који се објашњава појачаном функцијом јетре, (13) као и да долази до дилатације мезентеричног васкуларног корита и незнатног смањења системског васкуларног отпора (14,15).

Показано је такође да код здравих људи глукагон доводи до повећања ударног волумена и благог смањења системског васкуларног отпора. (21,22) Испитивањем утицаја глукагона на коронарни проток и потрошњу кисеоника у миокарду код човека и пса, показано је

да долази до повећања коронарног протока и до повећања потрошње кисеоника, која је пропорционална повећању контрактилности. (16)

Познато је такође да глукагон има позитивно инотропно и позитивно хронотропно дејство на рад срца. (37) Још 1960 године Farah и Tuttle су демонстрирали инотропни ефекат глукагона. Након тога је значајан број аутора дошао на сличан закључак радећи и на животињама и на људима. Код здравих људи глукагон дат I.V. има позитивно хронотропно дејство, условљено његовим директним деловањем на СА-чвор. (38)

Примена глукагона у лечењу кардиоваскуларне депресије изазване токсичним дозама пропранолола дала је повољне резултате (23,24).

Са друге стране, постоје радови који указују да је глукагон лек избора у третирању депресије КВС токсичним дозама - блокаторима калцијумових канала, и да у таквим стањима примена глукагона има повољне ефекте како у смислу повећања крвног притиска тако и у смислу повећања срчане фреквенце. (27)

ЦИЉ РАДА

Собзиром да глукагон на кардиоваскуларни систем испољава сличне ефекте као и катехоламини, желели смо да овим радом утврдимо, какав је његов ефекат на ниво серумских катехоламина, и у коликој мери свој кардиостимулаторни потенцијал остварује посредством стимулације ослобађања катехоламина. Са друге стране, желели смо да утврдимо и у којој мери глукагон мења хемодинамске варијабле као и садржај серумских електролита.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Експеримент је изведен на 6 одраслих, здравих паса, различитог пола и расе, Т.М. од 14-20 kg. Пси су били смештени у штале за експерименталне животиње, где су гладовали 24h (изузев воде) пре експеримента. 15 мин. пре почетка експеримента сваки пас је анестезиран им. инјекцијом Кетамина (30 mg/kg/t.m.), и премештен у експерименталну лабораторију. Затим је животиња постављана на операциони сто у десни бочни положај погодан за компресију стернума и дефибрилацију. Затим се приступало хируршком препарирању артерије и вене феморалис. Палпацијом у ингвиналном пределу нађе се пулс артерије феморалис, и маказама пресече кожа и фасција. Пажљиво се раздвоји m. sartorius и m. adductor magnus, између којих се налази идући од унутра пут упоље феморална вена, артерија и нерв. Артерија и вена се изолују и кроз испрепарисану артерију феморалис се убаци катетер у абдоминалну аорту. Други крај катетера се преко трансјустера повеже са монитором за директно - инвазивно мерење крвног притиска. Артеријска линија се одржава проширањем катетера са 0,9% NaCl у коме се налази Хепарин (5000 и.ј./250 мл NaCl). Кроз вену феморалис је убачен централни венски катетер у вену каву каудалис. Венска линија је служила за мерење централног венског притиска, као и за давање потребних медикамената, а одржавала се спором инфузијом 0,9% NaCl. За све ово време пас је на спонтаном дисању уз очувани ларингеални и фарингеални ре-

флекс. Након тога се приступало ендотрахеалној интубацији. Уз помоћ ларингоскопа, ендотрахеални тубус са кафом (No 7-7,5) је убачен у трахеју непосредно изнад карине, каф се напумпа да налегне на зидове трахеје и спречи враћање ваздуха, као и сливање секрета, и евентуално регургитованог желудачног садржаја у трахеобронхијално стабло. Уз помоћ АМБУ-балона, и аускултацијом левог и десног плућног крила процени се дубина постављеног ендотрахеалног тубуса, који се затим фиксира завојем и фластером. Анестезија се продуби и.в. давањем Кетамина (2 mg/kg/t.m.), а мишићна релаксација се изазивала Павулоном (0,1 mg/kg/t.m.). Након тога је пас преведен на механичку вентилацију по типу контролисаног дисања преко респиратора (Siemens-Servo вентилатор). На монитору се региструје рад срца, (фреквенца и ритам), централни венски притисак (ЦВП), и систолни и дијастолни притисак.

Све животиње су након увођења у анестезију првих 10 минута третиране 0,9% NaCl у спорој инфузији, да би се хемодинамски стабилизовале. На крају 10-то минутног третирања 0,9% NaCl-ом регистровани су фреквенца, крвни притисак, централни венски притисак (ЦВП) и узимана је артеријска крв за биохемијске параметре, који су служили као базалне вредности на основу којих је вршено упоређивање касније регистрованих варијабли.

Све животиње су након 10-то минутне инфузије 0,9% NaCl-третиране и.в. болус инјекцијом глукагона у дози од 1mg. Хемодинамске и биохемијске варијабле су регистроване у 1,2,3,5,10,20,30 и 40-тој минути. Консултујући литературу, нашли смо да глукагон дат у овој дози остварује позитивне кардиостимулаторне ефекте. Наиме, нашли смо да се глукагон даје у дози од 50-150 mikrograma/kg/h., i.v. а доза одржавања износи 10-20 mikrograma/kg/h., i.v.

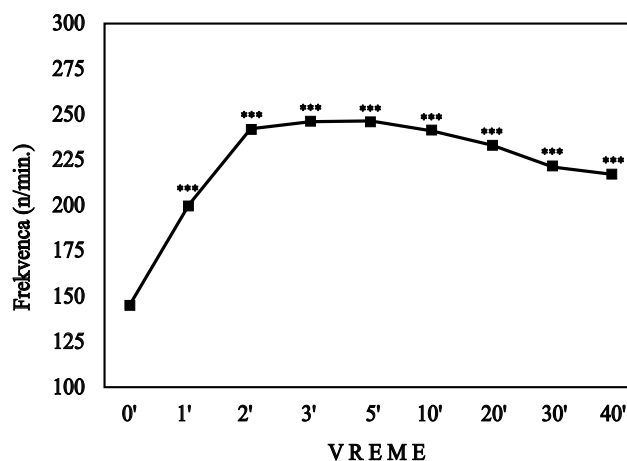
Glucagon (Porck-glucagon - DE Novo ind Copenhagen) 1mg, растваран је у оригиналном растварачу и оригиналном шприцу.

Регистроване варијабле на крају 10-то минутне инфузије 0,9% NaCl, служиле су као контролне вредности на основу којих је вршено упоређивање са вредностима које су регистроване након администрације глукагона.

Срчана фреквенца, ритам, систолни и дијастолни притисак су праћени континуирано путем монитора, док је централни венски притисак праћен и читаван преко централног венског катетера. Биохемијске анализе су вршене из узорка артеријске крви из које је издвајан серум. Очитавање катехоламина из серума је вршено помоћу спектрофотофлуориметра. Концентрација електролита у серуму је одређивана помоћу пламеног фотометра. Сви резултати су статистички обрађени студентовим т-тестом, χ^2 тестом и анализом варијансе.

РЕЗУЛТАТИ РАДА И ДИСКУСИЈА

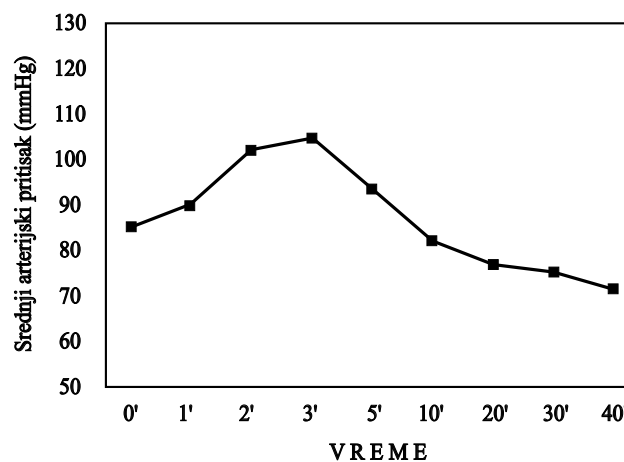
Анализом резултата, запажа се одмах након администрације глукагона изразито позитивно хронотропни ефекат овог хормона, који се одржава током читавог периода праћења (графикон 1). Наиме, већ у току



Графикон 1. - Вредности срчане фреквенце (n/min.) у експерименталних паса током времена након администрације и.в. болус инјекције глукагона (1mg) (n=6).

прве минуте након администрације глукагона, срчана фреквенца изразито расте, и свој максимум достиже у 5-тој минути, где просечно износи 245, што је за 80,2% више у односу на контролну вредност. Ово повећање срчане фреквенце је високо статистички значајно ($p < 0,001$). Од пете до четрдесете минуте, срчана фреквенца се одржава на високом нивоу, али са трендом благог опадања у функцији времена, да би на крају 40-те минуте била за 48% већа у односу на контролну вредност, што је такође високо статистички значајно ($p < 0,001$). Ово је у сагласности са налазима из литературе. Наиме, велики број аутора је запазио позитивни хронотропни ефекат глукагона. (34,32)

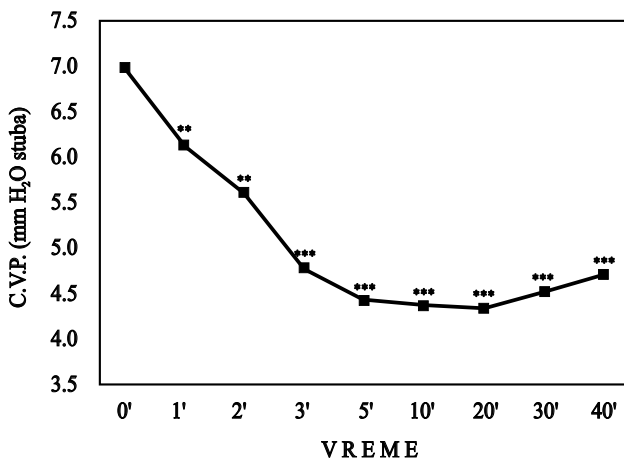
Пораст срчане фреквенце под дејством глукагона, праћен је и истовремено, краткотрајним повећањем средњег артеријског притиска, у првих неколико минута након његове администрације, да би у даљем току периода праћења средњи артеријски притисак лагано опадао у функцији времена, и на крају 40-те минуте је за 6,4% нижи у односу на контролну вредност, (графикон 2). Ово смањење средњег артеријског притиска није ста-



Графикон 2. - Вредности средњег артеријског притиска (mmHg) у експерименталних паса током времена након администрације и.в. болус инјекције глукагона (1mg) (n=6).

тистички значајно ($p > 0,05$). Краткотрајни пораст средњег артеријског притиска у првих неколико минута након администрације глукагона, настаје због изразитог повећања срчане фреквенце, чиме се повећава минутни волумен, а самим тим и вредност средњег артеријског притиска. Са друге стране, лагани прогресивни пад средњег артеријског притиска, који следи у даљем току периода праћења настаје из два разлога: Први разлог је, још изразитији пораст срчане фреквенце, чиме се јако скраћује период дијастолног пуњења комора крвљу, те се на тај начин смањује минутни волумен, а самим тим и средњи артеријски притисак. Други, и вероватно много значајнији разлог због кога средњи артеријски притисак лагано опада је тај, што глукагон доводи до дилатације мезентеричног васкуларног корита и благог смањења системског васкуларног отпора. Ово је у сагласности са налазима из литературе. Наиме, већи број аутора је радећи на људима и псима, показао, да се под дејством глукагона повећава хепатични проток крви, да долази до дилатације горњег мезентеричког васкуларног корита, и благог смањења системског васкуларног отпора. (21, 22)

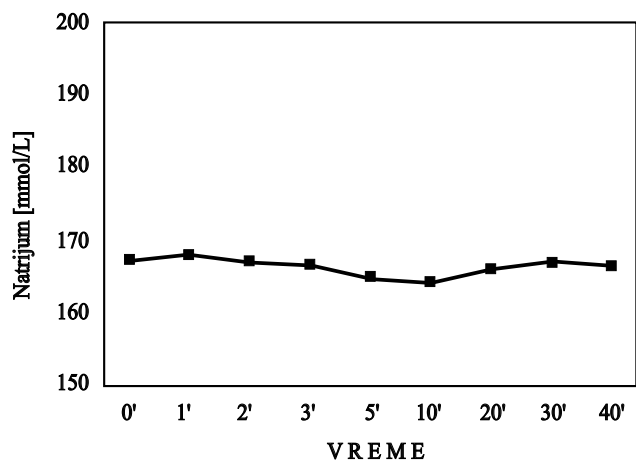
Вредност централног венског притиска- (ЦВП) се под утицајем глукагона значајно смањује, нарочито у току првих 5-10 минута, где је ц.в.п за око 36% нижи у односу на контролну вредност, и одржава се на том нивоу све до 40-те минуте, (графикон 3). Ово смањење ц.в.п. под утицајем глукагона је високо статистички значајно ($p < 0,01$). Пад ц.в.п. под дејством глукагона је очекиван,



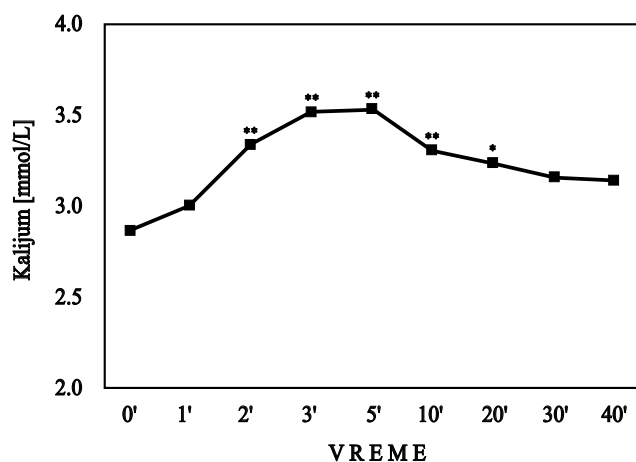
Графикон 3. - Вредности централног венског притиска (mmH_2O стуба) у експерименталних њаса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) ($n=6$).

собзиром да глукагон испољава позитивно хронотропно али и позитивно инотропно дејство. Повећавајући срчану фреквенцу и снагу срчане контракције глукагон доводи до смањења енд-дијастолног притиска, а самим тим и до смањења централног венског притиска. Ово је у сагласности са налазима из литературе. Наиме, још 1960 год. Fagan и сарадници су демонстрирали позитивно инотропно ефекат глукагона, након чега је већи број аутора дошао на сличан закључак, радећи и на животињама и на пацијентима. (39)

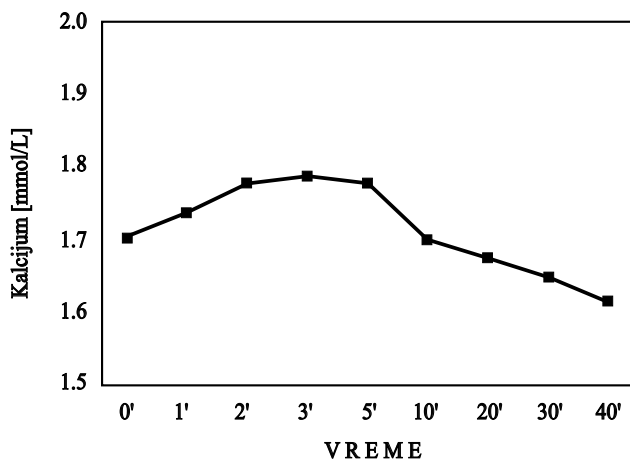
Позитивно хронотропно ефекат глукагона у нашим експериментима, праћен је незнатним смањењем концентрације калцијумових јона у серуму, краткотрајним повећањем калијумових јона, без значајније промене у концентрацији Na^+ и Mg^{2+} јона. (графикон 4,5, 6,7). Познато је да калцијумови канали не пропуштају јоне Na^+ , и ако су они мањег промера од јона Ca^{2+} , све док се јони Ca^{2+} налазе пред улазом у канал. Зато, пад концентрације калцијума у серуму, који смо добили након администрације глукагона, највероватније олакшава инфлукс натријумових јона, што смањује праг надражаја и повећава надражљивост. Према томе, пораст срчане фреквенце, под дејством глукагона, највероватније настаје и услед повећане надражљивости ћелија спроводног система срца, као и скраћивања периода споре дијастолне деполаризације у ћелијама СА-чвора. У исто време, налази неких аутора да глукагон значајно не мења количину Na^+ и Mg^{2+} , као и да глукагон изазива краткотрајну хиперкалијемiju, у сагласности су са нашим резултатима. Незнатно смањење калцијумових јона у серуму, вероватно је условљено на индиректан начин,



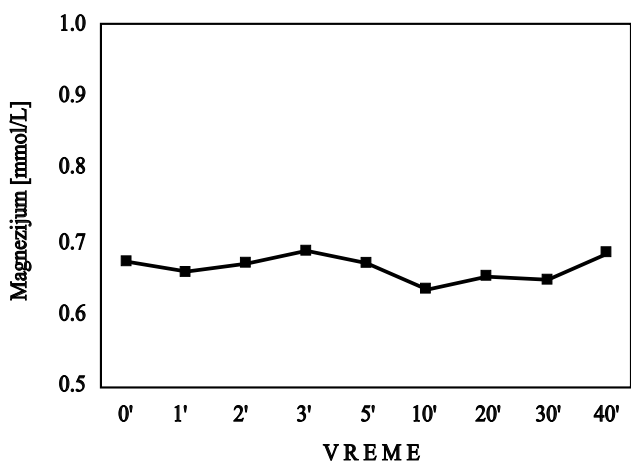
Графикон 4. - Вредности концентрација Na^+ јона (mmol/L) у серуму експерименталних њаса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) ($n=6$).



Графикон 5. - Вредности концентрација K^+ јона (mmol/L) у серуму експерименталних њаса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) ($n=6$).



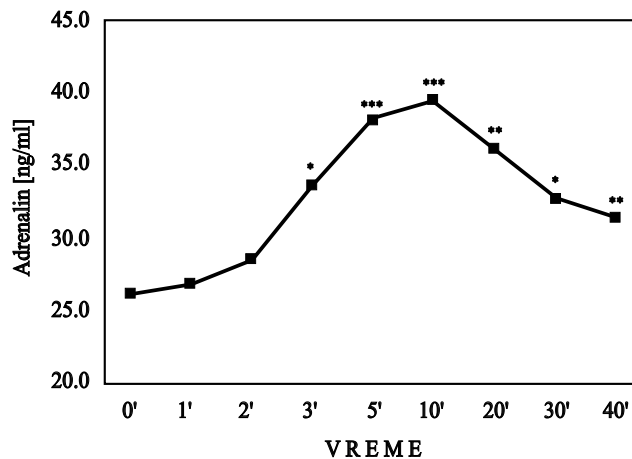
Графикон 6. - Вредности концентрација Ca^{2+} јона (mmol/L) у серуму експерименталних њаса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) (n=6).



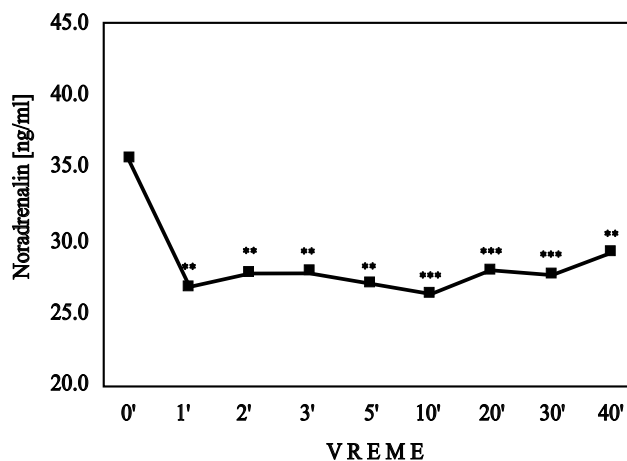
Графикон 7. - Вредности концентрација Mg^{2+} јона (mmol/L) у серуму експерименталних њаса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) (n=6).

због деловања глукагона на екскрецију калцијума. Наиме, утврђено је да глукагон дат у фармаколошким дозама, смањује ресорпцију фосфата и калцијума директним деловањем на бубрежне тубуле, па самим тим доводи до хипофосфатемије и хипокалцијемije (16). Са друге стране, хипокалцијемичко дејство глукагона је вероватно условљено и стимулацијом ослобађања калцитонина. Мада глукагон има умерен калциурични ефекат, извесни радови озбиљно сугеришу да хипокалцијемични ефекат глукагона може бити директно повезан са ослобађањем калцитонина (19). Многи пацијенти са хиперпаратиреозом имају и хиперглукагономију (18).

У исто време, са порастом срчане фреквенце под дејством глукагона, вредност адреналина у серуму значајно расте, (графикон 8) док се вредност норадреналина значајно смањује, у току читавог периода праћења (графикон 9). Позитивном хронотропном ефекту глукагона највероватније је допринео и адреналин ослобођен из сржи надбубрежне жлезде под дејством овог хормона. Ови наши налази су у сагласности са налазима



Графикон 8. - Вредности концентрација адреналина (ng/ml) у серуму експерименталних њаса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) (n=6).



Графикон 9. - Вредности концентрација норадреналина (ng/ml) у серуму експерименталних њаса током времена након администрације i.v. болус ињекције глукагона (1mg) (n=6).

Sciona и сарадника (7), који су демонстрирали упадљиво ослобађање катехоламина из надбубрежне жлезде пса, перфундоване глукагоном. Пад вредности норадреналина у серуму под дејством глукагона, је у корелацији са падом концентрације калцијумових јона који су неопходни за нормални интранеурални метаболизам катехоламина, али и за ослобађање норадреналина из симпатичких завршетака.

ЗАКЉУЧАК

1. Након и.v. болус ињекције, глукагон испољава изразито позитиван хронотропни ефекат, који се одржава током читавих 40 минута а и дуже, и највероватније је условљен директним стимулаторним дејством овог хормона на СА-чвор.

2. Средњи артеријски притисак се под дејством глукагона незнатно повећава само у току првих неколико минута, да би се у току даљег периода праћења незнатно смањило. Краткотрајни пораст средњег артеријског притиска је у корелацији са наглим порастом срчане

фреквенце, док је каснији благи пад притиска који следи највероватније условљен смањењем периферног васкуларног отпора.

3. У исто време, ц.в.п. значајно пада и одржава се на ниским вредностима током читавих 40 минута.

4. Позитивно хронотропни ефекат глукагона је праћен краткотрајном хиперкалијемijом и незнатном хипокалцијемijом, док је концентрација Na^+ и Mg^{2+} јона у серуму остала непромењена.

5. До незнатне хипокалцијемijе дошло је на индиректан начин, с једне стране због деловања глукагона на екскрецију калцијума, а с друге стране, највероватније и због ослобађања калцитонина.

6. Концентрација адреналина у серуму под дејством глукагона значајно расте, док се концентрација норадренина значајно смањује.

7. Може се закључити да је позитивном хронотропном ефекту глукагона допринео и адреналин ослобођен из сржи надбубрежне жлезде.

8. Значајно смањење концентрације норадренина у серуму, не можемо објаснити на други начин, осим да је у корелацији са падом концентрације калцијума у серуму, или је евентуално настало због активације пресинаптичких алфа-2 адренорецептора на симпатичким завршецима.

ЛИТЕРАТУРА

- Collip J.B.: Delayed manifestation of the physiologic effects on insulin following administration of certain pancreatic extracts. *Amer. J. Physiol.* 1923;63:391-392.
- Wunch E., and Weinges K.F.: The synthesis of Glucagon. Properties of Synthetic Glucagon. p.31 In: *Glucagon, Molecular Physiology, clinical and Therapeutic implications*. Ed.: Lefebvre P.J. and Unger R.H., Pergamans Press, 1972.
- Lucesi B.R.: Cardiac actions of glucagons. *Circulat. Res.* 1968;22:777.
- Levey G.S. and Epstein S.E.: Activation of adenyl cyclase by glucagons in cat and human heart. *Circ. Res.* 1969;24:151.
- Steven E., Mayer Ph. D., Donald H., Namm. Ph. D., and Rice, L.B.S.: Effects of glucagons on cyclic 3',5'-AMP, phosphorylase activity and contractility of heartmuscle of the rat. *Circ. Res.*, 1970; 26:225.
- Glick G., Parmley W.W., Wechsler A.S., and Sonnenblick E.H.: Glucagon its enhancement of cardiac performance in cat and dog and persistence of its inotropic action despite beta-receptor blockade with propranolol. *Circ. Res.*, 1968;22:789.
- Scian L.F., Westermann C.D., Verdesca A.S., and Hilton J.G.: Adrenocortical medulary effects of glucagons. *Amer. J. Physiol.*, 1960; 199:867-870.
- Lawrence A.M.: Glucagon, *Ann.Rev.Med.*, 1969; 20:207-223.
- Stern P.H. and Bell N.H.: *Endocrinology*, 1970;87, 111.
- Avioli L.V., Birge S.J., Scott. S., and Shieber W.: Role of the thyroid gland during glucagons-induced hypocalcemia in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 1969; 216:939-945.
- Paloyan E., Lawrence A.M., Straus F.H., Paloyan D., Harper P.V., and Cummings D.V.: Alpha cell hyperplasia in calcific pancreatitis associated with hyperparathyroidism. *JAMA*, 1967; 200:757-761.
- A.M. Lawrence-M.D.: New ideas for an Old Hormone. *Medical Clinics of North America*. 1970; Vol.54, No.1.
- Garsia A., Williamson J.R., and Cahill G.F.: Studies on the perfused rat liver.: Effect of glucagons on gluconeogenesis. *Diabetes*, 1966;15:188-193.
- Merrill S.L., Chvojka V.E., Bercowitz G.M., Texter E.C.: The Effects of glucagon on the superior mesenteric vascular bed, *Fed Proc*, 1962;1, 200.
- Parmley W.W., Glick G., Sonnenblick E.H.: Cardiovascular Effects of Glucagon in Man. *New Eng Med*, 1968;279, 12.
- Manchester J.H., Parmley W.W., Matloff J.M. et al.: Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog. *Circulation* 1967;41:579.
- Cohn K.E., Agmon J. and Gamble O.W.: The effects of glucagons on arrhythmias due to digitalis. *Amer. J. Cardiol.*: 1970; 25:683.
- Wilkerson R.D., Partlow D.B., Pruet J.K., and Patterson, Ch. W.: A possible mechanism of the antiarrhythmic action of glucagons. *Europ. J. Pharmacol.* 1977; 44:57.
- Lipski J.I., Kaminsky D.M., Donoso E., Friedberg C.K.: The electrophysiological properties of glucagon on the normal canine heart, *Amer J Physiol*, 1972; 5, 1107.
- Lipski J.I., Kaminsky D.M., Donoso E.: The electrophysiologic properties of glucagon on the normal canine heart, *Am J Cardiol*, 1969; 23, 123.
- Barragan J.M., Eng J., Rodriguez R., et al.: Neural contribution to the effect of glucagons-like peptide (736) amide on arterial blood pressure in rats. *Am J Physiol.* 1999; 277:E784-E791.
- Barragan J.M., Rodriguez R.E., Blazquez E.: Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. *Am J Physiol.*; 1994; 266 (3 Pt 1): E459-66.
- Boyd R., Ghosh A.: Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. *Emerg Med J.*; 2003;20(3):266-7.
- Joye F.: [Beta-blocker intoxication] *Presse Med.*, 2000; 29(18):1027-33.
- Laughlin M.R., Petit W.A., Barret E.J.: The time course of myocardial glycogenolysis stimulated by glucagon, *J Mol Cell Cardiol*, 1993;25, 2, 175-183.
- Osaka T., Endo M., Yamakawa M., Inoue S.: Energy expenditure by intravenous administration of glucagon-like peptide-1 mediated by the lower brainstem and sympathoadrenal system. *Peptides*. 2005;26(9):1623-31.
- Sato S., Tsuji M.H., Okubo N., Naito H.: Milrinone versus glucagon: comparative hemodynamic effects in canine propranolol poisoning, *J Toxicol Clin Toxicol*, 1994; 32, 3, 277-89.
- Sato S., Tsuji M.H., Okubo N., Nishimoto C., Naito H.: Combined use of glucagon and milrinone may not be preferable for severe propranolol poisoning in the canine model. *J Toxicol Clin Toxicol.*, 1995; 33(4):337-42.
- Schiedermaier P., Goke B., Sauerbruch T.: Effects of different octreotide dosages on splanchnic hemodynamics and glucagon in patients with TIPS. *Am J Gastroenterol.*, 2001; 96(7): 2218-24.
- Stone C.K., May W.A., Carroll R.: Treatment of verapamil overdose with glucagon in dogs. *Ann Emerg Med.*; 1995; 25(3):369-74.
- Toet A.E., Wemer J., Vleeming W., te Biesebeek J.D., Meulenbelt J., de Wildt D.J.: Experimental study of the detrimental effect of dopamine/glucagon combination in d,l-propranolol intoxication. *Hum Exp Toxicol.*; 1996; 15(5):411-21.
- Tuncok Y., Apaxdin S., Gidener S., Guven H., Oto O., Ates M., Gure A.: The effects of amrinone and glucagon on verapamil-induced myocardial depression in a rat isolated heart model, *Gen Pharmacol.*, 1997; 28, 5, 773-6.
- Vieira E., Liu Y.J., Gylfe E.: Involvement of alpha 1 and beta-adrenoceptors in adrenaline stimulation of the glucagon-secreting mouse alpha-cell. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004; 369(2):179-83.

34. Vila Petroff M.G., Egan J.M., Wang X., et al.: Glucagon-like peptide-1 increases cAMP but fails to augment contraction in adult rat cardiac myocytes. *Circ Res.* 2001; 89:445-452.
35. Yamamoto H., Lee C.E., Marcus J.N., et al.: Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest.* 2001; 110:43-52.
36. Cohn K., Agmon J. and Gamble O.W.: The antiarrhythmic effects of glucagon in digitalis toxicity. *Circulation* 1969; 409 suppl. 3:60.
37. Whitehouse F.W. and James T.N.: Chronotropic action of glucagon on the sinus node. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966; 122:823.
38. Farah A. and Tuttle R.J.: *Pharmacol. Exp. Ther.* 1960; 49, 129.
39. Laughlin M.R., Petit W.A. Jr; Barret E.J.: The time course of myocardial glycogenolysis stimulated by glucagon. *J-Mol-Cell-Cardiol.* 1993; 25 (2): 175-83.
40. Sato S., Tsuji M.H., Okubo N., Naito H.: Milrinone versus glucagon: comparative hemodynamic effects in canine propranolol poisoning. *J-Toxicol-Clin-Toxicol.* 1994;32(3):277-89.
41. Sauvadet A., Rohn T., Pecker F., Pavoine C.: Synergistic action of glucagon and miniglucagon on Ca mobilization in cardiac cells. *Circ.Res.* 1996; 78(1):102-9.
42. Tuncok Y., Apaxdin S., Gidener S., Guven H., Oto O., Ates M., Gure A.: The effects of amrinone and glucagon on verapamil-induced myocardial depression in a rat isolated heart model. *Gen-Pharmacol.* 1997; 28 (5):773-6.