تأثیر گیرنده گابا-A از طریق مکانیسم‌های محیطی بر میزان قند خون موش

زهرا قیروانی[1]، دکتر محمد پورغلامی[2]

خلاصه

سابقه و هدف: تنظیم قند خون یکی از پدیده‌های پیچیده‌ای است که در اثر دخالت عوامل عصبی و هورمونی خاصی صورت می‌گیرد. علاوه بر عوامل هورمونی، عوامل عصبی از جمله نوروترانسمیترهای مختلفی نظیر گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) در سیستم عصبی پستانداران وجود دارند که به طریقی در پدیده هموستازی (Hemostasis) گلوکز خون شرکت می‌کنند.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی (Exprimental) از موش کوچک آزمایشگاهی نژاد آلبینو و جنس نر با وزن ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. در هر سری از آزمایش‌ها، اثر دوزهای مختلف یک دارو بر روی قند خون بررسی شده و میانگین تغییرات قند خون مربوط به هر دوز در زمان‌های مختلف به دست آمد. به منظور مقایسه نتایج، آنالیز واریانس یک به کار رفت و بین نمونه‌های معنی دار T-Test به عمل آمد.

یافته‌ها: بررسی نتایج نشان داد که تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست‌های گیرنده گابا-A (بیکوکولین و پیکروتوکسین) به صورت وابسته به دوز یک افزایش معنی‌داری در قند خون موش‌های گروه آزمایشی در مقایسه با گروه شاهد ایجاد می‌کند ($P<0/05$). تزریق داخل صفاقی آگونیست گیرنده گابا-A (موسیمول) در دوزهای ۱،۲، ٤ mg/kg نه تنها قند خون را در موش‌های گروه آزمایشی نسبت به گروه شاهد کاهش نمی‌دهد بلکه با افزایش دوز ٦ mg/kg افزایش معنی‌داری در قند خون مشاهده می‌گردد($P<0/05$).

نتیجه گیری: انسولین و کاهش گلوکاگون و سوماتواستاتین باعث کاهش میزان قند خون می‌شود و در مجموع می‌توان گفت که گیرنده‌های گابا-A در تنظیم قند خون نقش مهاری دارند و از آنجایی که اثر سیستم گابا‌ارژیک بر روی تنظیم قند خون امری پیچیده است؛ از این رو، شناخت دقیق‌تر آن مستلزم تحقیقات بیشتری می‌باشد.

واژگان کلیدی: هموستازی گلوکز خون، گیرنده گابا- A ، مکانیسم‌های محیطی

[1] - دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- گروه فیزیولوژی

[2] - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- گروه فارماکولوژی

مقدمه

تنظیم گلوکز خون یکی از پدیده‌های پیچیده‌ای است که در اثر دخالت عوامل عصبی و هورمونی صورت می‌گیرد. در بدن بخش درون ریز پانکراس،بخش مرکزی غده فوق کلیوی و کبد در تنظیم گلوکز خون نقش مهمی را ایفا می‌کنند. هورمون‌هایی مانند انسولین، گلوکاگون و سوماتواستاتین قسمت عمده کنترل سطح گلوکز خون را به عهده دارند.(۱،۲).

علاوه بر عوامل هورمونی، عوامل عصبی از جمله نوروترانسیمترهای مختلفی در سیستم عصبی پستانداران وجود دارند که به طریقی در پدیده تنظیم گلوکز خون شرکت می‌کنند. یکی از آنها گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) است که یک میانجی عصبی مهاری در سیستم اعصاب مرکزی محسوب می‌شود(۳ تا ۸). امروزه مشخص گردیده که گابای رها شده در سیناپس گابا‌ارژیک به گیرنده اتصال می‌یابد(۹). مطالعات نشان داده است که گابا از طریق دو گیرنده فارماکولوژیک مختلف و مجزا عمل می‌کند(۱۰). این گیرنده‌ها تحت عنوان گیرنده GABAA (حساس به بیکوکولین) و گیرنده GABAB (غیر حساس به بیکوکولین) نامگذاری شدند(۱۱،۱۲،۱۳،۱٤). در تعدادی از مطالعات وجود نوع سوم، گیرنده گابا به نام گیرنده GABAC (غیر حساس به بیکوکولین و باکلوفن) گزارش شده است(۷،۱۰،۱۱). همچنین گیرنده‌ای به نام گیرنده گابا-X (حساس به باکلوفن و غیر حساس به بیکوکولین) در تعداد معدودی از مقالات مطرح گردیده است(۱۰).

در مورد نقش گابا در تنظیم قند خون شواهدی مبنی بر ارتباط دو جانبه بین سیستم گابا‌ارژیک و گلوکز خون وجود دارد. به عبارتی، گفته می‌شود که غلظت گلوکز خون توسط سیستم گابا‌ارژیک تنظیم می‌شود. اولین بار Okada و همکارش درسال ۱۹٦۷ مشاهده کردند که این نوروترانسمیتر آمینواسیدی در سلول‌های آندوکرین جزایرلانگرهانس وجود دارد(۱۵،۱٦). پس از گذشت چند سال دو تن از محققان با استفاده از روش‌های ایمنوهیستوشیمی مشاهده کردند که گابا و آنزیم‌های وابسته (GABA-T,GAD) همراه با انسولین در تعدادی از سلول‌های β واقع در مرکز جزایر لانگرهانس قرار دارند (۵و۱۷). همچنین گزارش شده که افزایش گلوکز هم باعث آزاد شدن انسولین و هم افزایش آزاد شدن گابا می‌شود(۱۷). در تعدادی از این مقالات که گابا ممکن است در تنظیم سنتز انسولین دخالت داشته باشد.

در همین رابطه، Taniyama و همکارش در سال ۱۹۸۳ گزارش کردند که گابا به همراه انسولین از سلول‌های β آزاد می‌شود و با سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های حاوی سوماتواستاتین تداخل عمل دارد(۱۷). گابا و موسیمول رها شدن سوماتواستاتین را از سلول‌های α پانکراس مهار می‌کنند و این اثر که از طریق گیرنده‌های گابا-A صورت می‌گیرد، توسط بیکوکولین مهار می‌شود (۵،۱٦،۱۷). از طرفی، وجود گیرنده‌های گابا-A بر روی سلول‌های α می‌تواند نشان دهنده دخالت گابا در ترشح سوماتواستاتین باشد(۱۷). همچنین شواهد نشان می‌دهد که چنانچه گابا همراه با انسولین از سلول‌های β ترشح شود، می‌تواند عمل مهاری گلوکز را بر روی ترشح گلوکاگون از سلوی‌های α 2 واسطه‌گری کند. این عمل مهاری بدون شک توسط باز شدن کانال‌های کلر گیرنده‌های گابا-A واقع در سلول‌های α 2 صورت می‌گیرد(۱٦). این اثر توسط دیازپام افزایش یافته وتوسط بیکوکولین مهار می‌شود(۱٦،۱۷).

به طور خلاصه، در مورد تنظیم اعمال آندوکرینی گابا در پانکراس، می‌توان گفت که گابا آزاد شدن سوماتواستاتین، گلوکاگون و انسولین را تنظیم می‌کند(۱۵،۱۶،۱۷).

این تحقیق به منظور بررسی نقش گیرنده گابا-A در تنظیم گلوکز پلاسمایی موش کوچک آزمایشگاهی از طریق مکانیسم‌های محیطی با استفاده از تزریق داروهای پیکروتوکسین، بیکوکولین و موسیمول انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش تجربی(Experimental) بر روی موش‌های نر سفید آزمایشگاهی نژاد آلبینو صورت پذیرفت. موش‌ها در محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم بودند و در درجه حرارت ۲۴-۲۰ سانتی‌گراد نگه‌داری می‌شدند و از نظر خوردن و آشامیدن بجز در مراحل انجام آزمایش محدودیتی نداشتند. حیوانات به ترتیب زیر تحت تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف سه داروی پیکروتوکسین، بیکوکولین و موسیمول قرار گرفتند. کلیه داروها از شرکت SIGMA تهیه شده و حلال آنها آب مقطر بوده است:

۱- تزریق پیکروتوکسین (آنتاگونیست غیر رقابتی): پنج گروه حیوان و در هر گروه ۸ سر موش انتخاب شد. چهار گروه به ترتیب دوزهای ۴،۲،۱ و۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن پیکروتوکسین (IP) و به گروه پنجم به عنوان گروه شاهد نرمال سالین تزریق گردید.

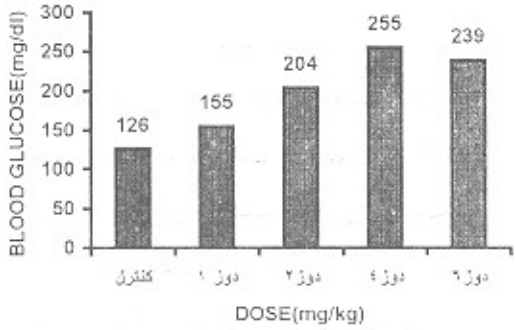
۲- تزریق بیکوکولین (آنتاگونیست رقابتی): شش گروه حیوان و در هر گروه ۸ سر موش انتخاب شد. پنج گروه به ترتیب دوزهای ۶،۴،۲،۱ و ۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بیکوکولین (IP) و گروه ششم نرمال سالین دریافت کردند.

۳- تزریق موسیمول (آگونیست): پنج گروه حیوان و در هر گروه ۸ سر موش انتخاب گردید. چهار گروه به ترتیب دوزهای ۴،۲،۱ و۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موسیمول (IP) و گروه پنجم نرمال سالین دریافت کردند.

به منظور اندازه‌گیری قند خون در فواصل زمانی معین، خون‌گیری از سینوس چشمی (Retro-Orbital-Sinus) انجام گرفت و پس از جداسازی سرم، غلظت قند با روش ارتوتولوییدین و با استفاده از اسپکتروفتومتر در طول موج ۶۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد(۱۸). خون‌گیری بلافاصله پس ازتزریق دارو صورت گرفت و تا ۹۰ دقیقه ادامه یافت. به منظور مقایسه نتایج از آنالیز واریانس یک طرفه (One-Way) استفاده شد و بین نمونه‌ها t-test به عمل آمد.

یافته‌ها

پیکروتوکسین به صورت وابسته به دوز و زمان به ترتیب زیر سبب افزایش قند خون گردید: با دوز ۱ mg/kg قادر به افزایش قند خون پس از ۳۰ دقیقه ($P<0/05$) و پس از ۴۵ دقیقه با ($P<0/01$) می‌باشد. دوز ۲mg/kg پیکروتوکسین نیز قادر به افزایش قند خون پس از ۱۵ دقیقه با ($P<0/01$) و در دقایق ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵ و ۹۰ با ($P<0/001$) بود. دوزهای ۴mg/kg و ۶mg/kg قادر به افزایش قند خون در دقایق ۱۵،۳۰،۴۵، ۶۰، ۷۵ و ۹۰ با ($P<0/001$) بود. ۴۵ دقیقه پس از تزریق پیکروتوکسین یک افزایش معنی‌داری در قند خون در دوزهای ۱mg/kg با ($P<0/01$) و در دوزهای (۲،۴،۶ mg/kg) با ($P<0/001$) مشاهده شد (نمودار ۱).



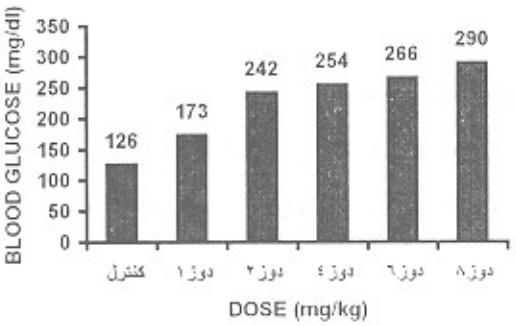
نمودار ۱- اثر پیکروتوکسین بر روی غلظت قند خون در ٤٥ دقیقه پس از تزریق دارو

بیکوکولین به صورت وابسته دوز و زمان به ترتیب سبب افزایش قند خون گردید:

با دوز ۱mg/kg قادر به افزایش قند خون در دقایق ۳۰ و ٤٥ با (P<۰/۰۰۱) می‌باشد. دوز ۲mg/kg بیکوکولین افزایش قند خون را در دقایق ۳۰، ٤٥، ٦۰، ۷٥ و ۹۰ با (P<۰/۰۰۱) ایجاد می‌کند. دوزهای ٤mg/kg و ٦mg/kg پس از ۱٥ دقیقه با (P<۰/۰۱) و در دقایق ۳۰، ٤٥، ٦۰، ۷٥ و ۹۰ با (P<۰/۰۰۱) هیپرگلیسمی به وجود می‌آورد و دوز ۸mg/kg در دقایق ۱٥، ۳۰، ٤٥، ٦۰، ۷٥ و ۹۰ با (P<۰/۰۰۱) قادر به افزایش قند خون می‌باشد. ٤٥ دقیقه پس از تزریق بیکوکولین (IP) افزایش معنی‌داری در قند خون، در دوزهای ۱، ۲، ٤، ٦ و ۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم با (P<۰/۰۰۱) مشاهده می‌گردد(نمودار ۲).

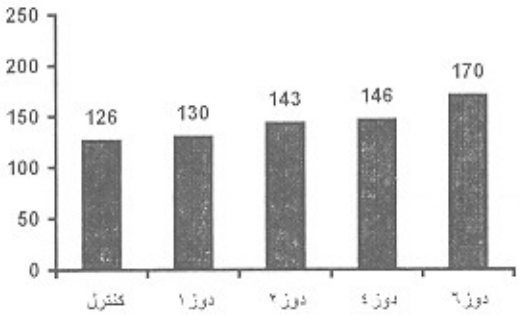
نتایج ناشی از تزریق موسیمول را به ترتیب زیر می‌توان بیان کرد:

دردوز ۱mg/kg هیچ تفاوت معنی‌داری در قند خون نسبت به‌گروه‌شاهد(دریافت کننده سالین) ملاحظه نگردید. ۳۰ دقیقه پس‌از تزریق دارو دردوز ۲mg/kg با (P<۰/۰۱) ودر دوز٤mg/kg با (P<۰/۰٥)افزایش معنی‌داری‌در قند خون دیده شد.



نمودار ۲- اثر بیکوکولین بر روی غلظت قند خون در ٤٥ دقیقه پس از تزریق دارو

موسیمول دردوز ٦mg/kg قادر به‌افزایش‌قندخون دردقایق ٤٥ و٦۰ با (P<۰/۰٥) پس از ۷٥دقیقه با (P<۰/۰۱) پس‌از۹۰ دقیقه با(P<۰/۰۰۱) گردید.٤٥ دقیقه پس از تزریق موسیمول (IP) افزایش معنی داری (P<۰/۰٥)در قند خون در دوز ٦mg/kg ایجاد شد(نمودار ۳).



نمودار ۳- اثر موسیمول بر روی غلظت قند خون در ٤٥ دقیقه پس از تزریق دارو

بحث

تحقیق نشان داد که پیکروتوکسین به صورت وابسته به دوز موجب افزایش قند خون گردید. پیکروتوکسین با دوز۱ mg/kg فقط قادر به افزایش

قند خون پس از ۳۰ دقیقه و پس از ٤٥ دقیقه گردید و این نشان می‌دهد که احتمالا در این دوز پیکروتوکسین نتوانسته به طور کامل گیرنده گابا-A را بلوک کند ولی با افزایش دوز به میزان ٤،۲ و ٦ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، اختلاف معنی‌داری در قند خون در همه دوزها از زمان ۱۵ دقیقه به بعد ایجاد می‌کند که این زمان ممکن است برای فعال شدن مکانیسم‌های تنظیمی لازم باشد. نکته دیگر این است که افزایش قند خون تا زمان ٤٥ دقیقه در همه دوزها مشاهده می‌گردد ولی پس از این زمان، قند خون تقریبا طبق الگوی یکسانی کاهش می یابد و دردقیقه ۹۰ به حداقل مقدار خود می‌رسد. احتمالا علت افزایش قند خون تا زمان ٤٥ دقیقه این است که پیکوتوکسین با نشستن بر روی جایگاه خودش در روی گیرنده گابا-A آن را بلوک کرده و از این رو، اثر مهاری گابا بر روی ترشح هورمون‌های سوماتواستاتین و گلوکاگون برداشته می‌شود و به دنبال آن قند خون افزایش می‌یابد(۵،۱۷). علت کاهش قند خون از زمان ٤٥ دقیقه تا ۹۰ دقیقه را می‌توان به این ترتیب توجیه نمود که به دنبال افزایش قند خون ترشح انسولین از سلول‌های β پانکراس افزایش یافته و به دنبال آن میزان گلوکز قند خون کاهش می‌یابد. بر اساس گزارش‌های محققان روشن شده که افزایش گلوکز علاوه بر ترشح انسولین منجر به ترشح گابا از سلول‌های β پانکراس می‌شود (۱۷) و از آنجایی که گابا در حالت عادی اثر مهاری بر روی ترشح سوماتواستاتین و گلوکاگون دارد (۱۵،۱٦،۱۷) بنابراین قند خون در این مرحله کاهش می‌یابد. نتایج آزمایش‌های محققان تأیید کننده یافته‌های مذکور می‌باشد.

بررسی‌های به عمل آمده بیانگر آن هستند که آنتاگونیست گابا (Ro5-3663) که احتمالا در جایگاه پیکروتوکسین واقع در گیرنده گابا-A عمل می‌کند، در دوز (۵-۱۰ mg/kg,IP) باعث افزایش قند خون موش سوری می‌شود(۱۹).

در این تحقیق بیکوکولین به صورت وابسته به دوز، موجب افزایش قند خون گردید. بیکوکولین با دوز ۱mg/kg قادر به افزایش قند خون در دقایق ۳۰ و ٤٥ گردید، در حالی که با افزایش دوز (۲،٤،٦،۸mg/kg) اختلافات معنی داری قند خون از ۱۵ دقیقه به بعد مشاهده می‌شود که این ۱۵ دقیقه احتمالا صرف فعال شدن مکانیسم‌های تنظیمی می‌گردد. و مثل اثر پیکروتوکسین تا زمان ٤٥ دقیقه قند خون در همه دوزها افزایش می‌یابد ولی پس از گذشت این زمان طبق الگوی خاصی کاهش می‌یابد و در ۹۰ دقیقه به حداقل مقدار خودش می‌رسد. از آنجایی که بیکوکولین آنتاگونیست رقابتی است، برای نشستن بر روی گیرنده گابا-A با آن رقابت می‌کند و ضمن اشغال گیرنده آن را بلوک می‌کند. بنابراین، اثر مهاری گابا بر روی ترشح سوماتواستاتین و گلوکاگون حذف می‌شود و قند خون افزایش می‌یابد. در مرحله دوم (از ٤٥ دقیقه تا ۹۰ دقیقه) به دلیل افزایش قند خون ترشح انسولین زیاد شده و از این رو، قند خون کاهش می‌یابد. نتایج این تحقیق توسط گزارش‌های قبلی تأیید می‌گردد به این صورت که شواهد نشان می‌دهد چنانچه گابا همراه با انسولین از سلول‌های β ترشح شود، می‌تواند عمل مهاری گلوکز را بر روی ترشح گلوکاگون از سلول‌های α 2 واسطه گری کند و تأکید شده که این عمل مهاری بدون شک با بازگردیدن کانال‌های کلر گیرنده‌های گابا-A واقع در سلول‌های α 2 صورت می‌گیرد و این اثر توسط بیکوکولین مهار می‌شود(۱٦،۱۷). علاوه بر

این، گزارش شده که گابا رها شدن گلوکاگون تحریک شده توسط آرژینین را (به میزان ۷۰ درصد) کاهش می‌دهد و مشاهده گردیده که این اثر گابا با اضافه کردن ۱۰۰ میکرومول بیکوکولین مهار می‌شود.. اضافه کردن ۱۰۰ میکرومول بیکوکولین باعث افزایش در ترشح سوماتواستاتین می‌گردد(۱۷).

در تعدادی از مقالات مطرح می‌شود که گابا ممکن است در تنظیم سنتز انسولین دخالت داشته باشد. از طرفی، گزارش گردیده که افزایش گلوکز هم باعث افزایش آزاد شدن انسولین و گابا می‌گردد(۱۷).

در خاتمه در این تحقیق از موسیمول (آگونیست گیرنده گابا-A)استفاده شد. بدین ترتیب که موسیمول در دوزهای مختلف به صورت (IP) تزریق گردید. سپس، نتایج حاصل از تزریق دارو در موش‌های گروه آزمایشی با نتایج حاصل از تزریق سالین در موش‌های گروه شاهد، مقایسه شد و مشاهده گردید که این دارو در دوز ۱mg/kg هیچ تفاوت معنی‌داری در قند خون موش‌های گروه آزمایشی و گروه شاهد ایجاد نکردو با افزایش دوز به میزان ۲mg/kg فقط در ۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو افزایش معنی‌داری در قند خون به وجود آمد و همین اثر در دوز ٤mg/kg در این زمان دیده شد. دوز ٦mg/kg موسیمول در دقایق ٤٥، ٦٠، ٧٥ و ۹۰ دقیقه قادر به افزایش معنی‌داری در قند خون گردید.

با توجه به نتایج آزمایش‌های قبلی، پس از تزریق موسیمول پیش بینی می‌گردید که قند خون کاهش یابد اما این حالت در نمودار (۳) دیده نشد. از آنجایی که محققان گزارش کرده‌اند خود موسیمول به ظاهر در خون متابولیزه می‌شود،احتمال دارد که این اثرات مشاهده گردیده بر روی قند خون ناشی از اثر متابولیت‌های آن باشد. از طرف دیگر، گزارش شده که متابولیت‌های موسیمول قادر هستند از سد خونی- مغزی عبور کنند و بدین ترتیب ممکن است بتوانند در اثرات فارماکولوژیک این دارو شرکت کنند(۲۰،۲۱). در حالی که خود موسیمول به راحتی نمی‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کند و به سرعت در مغز متابولیزه می‌شود(۱۰،۲۰) و علاوه براین، گزارش گردیده که اثرات ناشی از تزریق سیستمیک وتزریق داخل بطن مغزی موسیمول با هم فرق دارد. بنابراین، بعضی از اعمال موسیمول به دلیل تولید سریع متالولیت‌های آن شبیه گابا نمی‌باشد(۸،۹).

در مجموع می‌توان گفت که گیرنده گابا-A احتمالا از طریق افزایش سطح پلاسمایی انسولین و کاهش گلوکاگون و سوماتواستاتین باعث کاهش قند خون می‌شود. به نظر می‌رسد که گیرنده‌های گابا-A در تنظیم قند خون نقش مهاری دارند. در خاتمه باید اضافه نمود که اثر سیستم گاباارژیک بر روی تنظیم قند خون پیچیده بوده و شناخت دقیق‌تر آن مستلزم تحقیقات بیشتر می‌باشد.

References:

1- NIIJINA, A: Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration. Nature, 1989, 119, 883-840.
2- PATTON, H.D., FUCHS, A. F., HILLE, B., SCHER, A. M., STEINER, R. Text book of physiology 21th . Edi .1989. W. B. savnders.
3- CURTIS, D. R, DUGGAN, A. W., FELIX, D., JOHNSTON, A. R. GABA, bicuculline and central inhibition. Nature, 1970. 226, 1222-1224.

4- ENNA, S.J., SNYDER, S. H. Properties of γ-Aminobutyric acid (GABA) receptor binding in rat brain synaptic membrane fractions. Brain Research, 1975. 10, 81-97.
5- ERDO, S.L., WOLF, J.R. γ-Aminobutyric acid outside the mammalian brain. J. Neurochem., 1990. 54, 363-372.
6- REYANOLDS, J. E.F., Martin Dale The Etra pharmacopeia. 29 th Edi. 1989. The pharmaceutial press.
7- SIEGHART, W. Multiplicity of GABA(A)- benzodiazepine receptors, Tips, 1989. 10, 407-410.
8- WEBESTER, R. A., JORDAN, C.C. Neurotransmitters, Drugs and disease, on 1th, Edi. 1989. Blackwell scientific publications.
9- ENNA, S. J., MAGGI, A. Biochemical pharmacology of GABA ergic agonists. Life Sci., 1979. 24, 1727-1738.
10-PAREDES, R.G., ANDERS, A. GABA and behavior: The role of receptor subtypes. Neuro Sci. Bio. Behav. Rev. 1992., 16, 145-170.
11-BOWERY, N. G. GABA(B) receptors and their significance in mammalian pharmacology. Tips, 1989. 10, 401-407.
12-DUTAT, P., NICCOL, R. A. A physiological role for GABA(B) receptors in the central nervous system. Nature, 1988. 332, 156-158.
13-HYLDEN, J. L. K. WILCOX, G. L. Pharmacologic charactrization of substance p-induced nociception in mice: Modulation by opioid and noradrenergic agonists at the Spinal level. J. Pharmac. Exp. Ther. 1983. 226, 398-404.
14-MATSUMOTO. R.R. GABA receptors: Are cellular difference reflected in functional?. Brain Research, 1989, 14, 203-225.
15-FERREIRA, M. B. C., MEDINA, J. H., IZQUIERDO, I. Late posttraining memory processing by entorhinal cortex: Involvement of NMDA and GABAergic receptors. Pharmac. Biochem. Behav. 1992. 41, 767-771.
16-ONG, J, KERR, D. I. B. GABA receptors in peripheral tissues. Life Sci. 1990., 46, 1489-1501.
17-RORSMAN, P., BERGGREN, P.O., BOKUIST, K. Glucose-inhibition of glucagon secretion involves activation of GABA(A)- receptor chloride channels. Nature, 1989. 341, 233-236.
18- BEREITER, D. A., BERTHOUD, H. R. , BECKER, M. J. A. Brainstem infusion of the γ-Aminobutyric acid antagonist bicuculline increases insullin levels in the rat. Endocrinol. 1982. 111,324-328.
19- NAJIM, R. A., ESSA, L. Y., JAWAD, F. H. Effect of some druges acting at the central-type benzodiazepam receptors on blood glucose in mice. Clin. Exp. Pharmac. Physiol. 1989. 16, 7-12.
20-BARALDI, M., GRADISON, L., GUIDOTTI, A. Distribution and metabolism of muscimol in the brain and other tissues of the rat. J. Neurochem. 1979. 18, 57-62.
21-BRETT, R. R., PRATT, J. A. Muscimol- associated changes in local cerebral glucose use following chronic diazepam administration. Brain Research, 1991. 558, 280-288.