

انسولین و گلوکز در درمان بیماران پهای قلب

دکتر جمال صادقی *

مقدمه

کاهش ترشح انسولین در انواع شوک و سقوط فشار خون از جمله خونریزیها - انفارکتوس حاده میوکارد - نارسایی قلب - انواع ضربلهها - و سپتی سمیها و در نتیجه افزایش میزان قند خون میسراند که این پدیده یک واکنش اختصاصی در برابر یک یادو عامل نیست - بلکه بیشتر یک جواب غیر اختصاصی است در برابر انواع استرس.

شاید، فلسفه این کاهش ترشح انسولین، جزئی از تغییرات متابولیک حاصل در این شرایط جهت هم آهنک ساختن و تطبیق شرایطی جدید در برابر تهدید ادامه حیات از استرس بوده باشد. معیذاً بطور تئوری این امکان هست که فقدان انسولین جهت ادامه حیات خود زیان آور باشد. در این باره از سالها قبل تجربیاتی انجام شده است ولی جدیداً توجهی خاص در جهت تأثیر درمان با انسولین و گلوکز در این شرایط مبذول شده است که نتایج آن بطور خلاصه سعی میشود در این مقاله مورد بحث قرار گیرد.

۱- کاهش ترشح انسولین و هیپرگلیسمی در سپتی سمی:

کاهش ترشح انسولین و نقصان انسولین در خون محیطی توأم با افزایش میزان قند خون، یافتهای مشترک است که در سپتی سمیهای گرم منفی که منجر به مرگ میشود در حیوانات مشاهده میگردد.

در حیوانات و نیز در انسان ترشح انسولین بتوسط تزریق اپی نفرین و نوراپی نفرین مهار میشود. تزریق قبلی داروهای مسدود کننده آلفا جلو این عمل مهار کاتکولامینها - پروری ترشح انسولین را میگیرد. علاوه بر این در حین

سپتی سمی با باکتری های گرم منفی میزان کاتکولامین خون و میزان ترشح آنها در ادرار افزایش یافته است. نظر به این نتواند فرض شده است که کاهش انسولین خون در سپتی سمیها بعلاوه افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و در نتیجه مهار ترشح انسولین میباشد. نتیجه اینکه بایستی داروهای مسدود کننده آلفا مانع از کاهش انسولین خون در سپتی سمیها بشوند. نیز هرگاه افزایش قند خون در سپتی سمیها علت همین کاهش ترشح انسولین باشد، داروی مسدود کننده آلفا بایستی مانع از افزایش قند خون در سپتی سمیها هم بشود. برای جواب بدین سوالات کرایرو همکاران [۱] در میمون بطور تجربی با تزریق باسیل گرم منفی اشریشیاکولی (Escherichia Coli) سپتی سمی ایجاد کرده اند و رابطه بین شدت کاهش انسولین خون و مدت ادامه حیات را در این حیوانات مورد مطالعه قرار داده اند و سپس این دسته را با دسته های دیگری که تحت درمان مقادیر فارماکولوژیک سه داروی انسولین - گلوکز و پتاسیم قرار داده اند (G.I.K.) نیز در دسته ای دیگر به پرفوزیون مقادیر لازم داروی مسدود کننده آلفا (Phentolamine = Regitine) اقدام کرده اند و در این حیوانات علاوه بر مشاهده اختلاف مدت ادامه حیات - میزان انسولین ایمونوراکتیو و قند خون آنها را با هم اندازه گیری و مقایسه کرده اند.

نتایج آن بطور خلاصه چنین بوده است - در حیوانات تحت تجربه و مبتلا به سپتی سمی ۱۵ دقیقه پس از تزریق باسیل دچار کاهش انسولین خون و افزایش قند خون شده اند که دارای ارزش آماری بوده است. در حیواناتی که تحت درمان

* گروه فارماکولوژی و طب تجربی

با فنتولامین قرار گرفته اند این تغییرات در انسولین و قندخون دیده نشده است و بنابراین هیپر گلیسمی موجود در سیتی سمی علتی جز کاهش ترشح انسولین ندارد. حیواناتی که دچار کاهش انسولین و افزایش قندخون بوده اند، مدت ادامه حیات کمتری نسبت به آنها که دارای انسولین و قند خون طبیعی بوده اند داشته اند.

و بالاخره در حیواناتی که در حین سیتی سمی بانهاترزیق گلوکز - انسولین و پتاسیم توأمآ انجام شده است (G.I.K) نیز مدت ادامه حیات افزایش یافته است [۱].

۲- انسولین و قند در بیماریهای قلبی:

رویه همرفته در حالت طبیعی قلب بیشتر انرژی لازم جهت تأمین انقباضات را از اسیدهای چربی آزاد (F.F.A.) خون تأمین میکند. در عضله قلبی که مبتلا به کم خونی شده است متابولیسم آناتروبیك یا غیر هوازی گلوکز یکی از منابع اصلی تهیه انرژی میباشد - انسولین جهت تأمین عبور و مصرف گلوکز در داخل سلول عضلانی نقش اساسی دارد. بنابراین حذف و یا کمبود ترشح انسولین از پانکراس در نارسائی قلب ممکن است دارای اثری نامطلوب بر روی اعمال میوکارد باشد. رویه همرفته شواهد تجربی در دست است که گلوکز و انسولین در قلب مجزای نارسائی مغفید دارند. بنابراین در درمان و پیشگیری اختلال ریتم حاصل در تعقیب انفارکتوس حاد میوکارد نیز ممکن است کمک شایانی بنماید - همسکاران [۴] ارزش انسولین و گلوکز را در درمان نارسائی قلب حاصل از بیماریهای شرائین کورونر مورد بررسی قرار داده اند و نتایج زیر را گرفته اند.

تجویز گلوکز - انسولین و پتاسیم در بیماران مبتلا به نارسائی قلب و ایسکمی میوکارد بطور واضح باعث افزایش فعالیت انقباضی و بازده عضله قلب شده است. در اشخاص سالم نیز نتایجی مشابه نتایج فوق بدست آمده است. لیکن تجویز گلوکز به تنهایی دارای چنین اثراتی نبوده است. نتایج حاصل نشان میدهد که یافته های قلبی تجربی بر روی حیوانات مبنی بر اینکه در قلب نارسا وابستگی خاصی جهت تأمین و تهیه انرژی نسبت به گلوکز وجود دارد میتواند دارای ارزش عملی در درمان شناسی بالینی باشد - تجویز انسولین نیز جبران کمبود ترشح داخلی انسولین حاصل از نارسائی قلب را کرده و به عبور و مصرف گلوکز در داخل سلول کمک مینماید.

بحث و نتایج

موضوع امکان استفاده از گلوکز و یا تجویز توأم گلوکز-

انسولین و پتاسیم در درمان بیماریهای قلبی رونق تازه ای یافته و توجه عموم را بخود جلب کرده است. سابقه تاریخی این قسم درمان از سال ۱۹۱۱ میلادی است. در این سال بود که گولستون (Gouleston) پیشنهاد کرد که استعمال قندنیشکر از راه خوراکی در درمان انواع بیماریهای قلبی مفید واقع میشود. نامبرده معتقد بود که دکستروز به نحو عجیبی تغذیه قلب بیمار و اعمال آنرا تأمین میکند. در سال ۱۹۱۴ بودینژن (Boudinjen) دلایل مشروحي مبنی بر اینکه کربوئیدراتها در درمان بیماریهای قلبی مفید واقع میشوند منتشر ساخت. نامبرده نشان داده بود که در هشت بیمار مبتلا به بیماریهای گوناگون قلبی (۴ بیمار مبتلا به آنژین صدری شدید و یا آنچه که ما امروزه آنرا بنام انفارکتوس قلب مینامیم و یک بیمار مبتلا به آریتمی و غیره) تجویز داخل وریدی گلوکز باعث بهبود اعمال قلبی آنها شده است [۳].

از آن تاریخ به بعد گلوکز را در درمان آنژین صدری و نارسائی قلب (Congestive Heart Failure) بکار میبردند. پس از کشف انسولین و نقش فیزیولوژیک آن در متابولیسم قند در بدن استعمال توأم آن با گلوکز منطقی بنظر رسید - بعدها پتاسیم نیز باین درمان اضافه شد - زیرا چنانکه میدانیم همراه با ورود گلوکز بداخل سلولها تحت حمایت انسولین مقدار زیادی پتاسیم هم بداخل سلولها وارد میشود و اگر پتاسیم توأمآ مصرف نشود کاهش پتاسیم خون خواهیم داشت.

سپس از زمانیکه نقش چربیها بعنوان یک منبع انرژی مهم برای قلب بهتر شناخته شد بررسی در باره مورد استعمال گلوکز در بیماریهای قلبی متوقف ماند.

بعدها ضمن بررسی مسیر گلیکولیز در بدن نشان داده شد که در قلب مجزای حیوان در شرایط کمبود اکسیژن و یا آنوکسی که بحد کافی گلوکز بآن برسد عضله قلب قادر است از راه تبدیل آناتروبیك گلوکز را به لاکتات تبدیل کند و انرژی اساسی لازم را از این راه فراهم سازد. و عمل گلیکولیز در قلب از راه عمل پس نورد (Feedback) قابل کنترل است. در اثر کسر انرژی در سلول عضله قلب آنزیمی بنام فسفوفروکتوکیناز فعالیت خود را تشدید میکند و عمل گلیکولیز را در سلول تنظیم نموده و از راه تجویز ATP (آدنوزین تری فسفات) موجب افزایش تجمع متابولیت های آن نظیر AMP و ADP و فسفات معدنی شده که خود موجب تسریع عمل گلیکولیز در داخل سلول میشود. در این شرایط جذب گلوکز نیز تسریع شد. علاوه بر این هدایت سیستم گلیکولی تیک خارج سلولی از راه افزایش

در بطن چپ میشود. این افزایش اسمولاریته سرم ممکن است موجب کاهش از دست دادن پتاسیم در عضله مبتلا به کمخونی هم بشود. قابل توجه است که بودینژن (Budingen) نیز در مقاله اصلی که در این باره نوشته است حدس زده بود که ممکن است گلوکز از راه کیفیت اسمز عمل کند. لیکن در نتایجی که مجید و همکاران [۴] بدست آورده اند کیفیت اسمز رد شده است زیرا گلوکز به تنهایی خیلی کمتر از گلوکز + انسولین در تحریک و تقویت عمل قلب مؤثر بوده است. ممکن است تصور کرد که گلوکز بر روی حمل و نقل ایون‌ها در جدار سلول تأثیری داشته باشد. با غلظت خیلی زیاد گلوکز مشاهده شده که بهتر میتوان پتانسیل کار در جدار سلول عضله مخطط در شرایط آنوکسی را حفظ کرد.

چنین اثری باقندی که قابلیت متابولیسم هم نداشته باشد (گزیلوز) دیده شده است. لیکن بیشتر گلوکز است که بطور اختصاصی چنین تأثیری را دارا میباشد.

شاید انرژی حاصل از عمل تجزیه گلوکز در سیتوپلاسم سلول بیشتر بدرد پمپ ایونی جدار سلول میخورد و در دسترس آن قرار میگیرد تا انرژی حاصل از میتوکندری سلول.

علاوه بر این تهیه این قسم انرژی حاصل از گلوکز شاید به موادی مؤثر روی قدرت انقباضی عضله قلب (دیژیتالین) اجازه فعالیت بیشتری میدهد. معدک وجود اثر مستقیم بین متابولیسم گلوکز و نگهداری پتانسیل کار جدار سلول بعید بنظر میرسد. و دلایلی که بر علیه این تأثیر مستقیم وجود دارد عبارتند از اینکه:

داکسی گلوکز (Deoxyglucose) که مانع ورود گلوکز بداخل سلول میشود خود موجب طولانی کردن پتانسیل کار در عضله قلب قورباغه شده است. در حالیکه آنوکسی موجب کوتاه شدن این پتانسیل میشود. دیگر اینکه در غیاب گلوکز انسولین نیز ممکن است دارای اثراتی بر روی پتانسیل زمان استراحت جدار سلول باشد و بر روی عبور ایون سدیم و پتاسیم تأثیر کند. نیز اثر مستقیم انسولین بر روی پمپ سدیم حدس زده شده است. لیکن رابطه بین ایون سدیم و پتاسیم با اثرات اینوتروپ حاصل از آنها هنوز بخوبی شناخته نشده است. در هر حال تعدادی از مواد مؤثر بر روی اینوتروپیسم عضله قلب (که شاید شامل G.I.K هم بشود) قادراند روی کیفیات مرضی که هنوز بخوبی شناخته نشده اند و در کنترل جریان کلسیم جدار سلول نقشی دارند تأثیر بگذارند.

بیماران مبتلا به نارسائی قلب متحمل تغییرات الکتریولیتی میشوند که بطور تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی و میمون هم تأیید شده است. [۲]

گلوکز خون جاری میتواند به قلب مبتلا به کمبود اکسیژن و نارسا کمک کند و موجبات ادامه عمل و حیات آنرا فراهم سازد. محاسبات تئوریک و مشاهدات بر روی قلبی که با افزایش پتاسیم در آن، عمل قلب را متوقف ساخته ایم نشان داده است که برای اینکه گلوکز بتواند یک منبع مهم و مناسبی در تهیه انرژی برای قلب باشد، بایستی به مقدار قابل توجهی از کار مکانیکی قلب کاسته شود و تا ممکن است بار اضافی ازدوش آن برداشته شود. در اینصورت تبدیل آناتروپیک گلوکز و تبدیل آن به لاکتات خیلی بهتر صورت میگیرد. اخیراً بر روی قلب سگ بابتن شاخه شریان کورونر آن انفارکتوس حادث تجربی ایجاد کرده اند و مشاهده شده است که با تجویز G.I.K ایجاد نکروز در ناحیه انفارکتی بطور محسوس کاهش یافته است. و بنابراین آزمایش، این فرضیه که گلوکز نقش مهمی در حفاظت نسج میوکارڈ مبتلا به آنوکسی و ایسکمی دارد تقویت شده است. نیز در قلب میمون نشان داده شده است که گلوکز باعث حفظ میزان ATP در فضای مبتلا به انفارکتوس میشود.

از آنجا که ماده گلوکز - انسولین و پتاسیم (G.I.K) باهم تجویز شده اند نمیتوان گفت کدامیک از این سه عامل مؤثرتر اند و نقش اصلی را بعهدده دارند. ولی در این قسم تجربیات در قلب نارسا دیده شده است که متابولیسم اکسیداتیو و تولید انرژی توسط میتوکندریها بهم خورده و کاهش یافته است و بنابراین در این شرایط تهیه انرژی از راه متابولیسم آناتروپیک گلوکز بطور تئوری مفید واقع خواهد شد. معهداً در قلب نارسای انسان بنظر میرسد که جذب اکسیژن طبیعی است ولی در عین حال منبع تهیه انرژی از گلوکز و اسیدهای چرب آزاد (F.F.A) میباشد. رویهمرفته با در نظر گرفتن مجموع متابولیسم اکسیداتیو در قلب نارسا - افزایش تهیه انرژی از راه افزایش تبدیل گلوکز به لاکتات بایستی کم و ناچیز باشد و دلایل کمی در دست است که حاکی از اهمیت فوق العاده تهیه انرژی از مسیر آناتروپیک در قلب نارسا بوده باشد.

در بررسی‌هایی که توسط گروه Taylor [۴] بر روی دو گروه اشخاص طبیعی و بیماران مبتلا به نارسائی قلب بعمل آمده است نشان داده شده که تجویز گلوکز - انسولین و پتاسیم منجر به بروز اثرات اینوتروپیسم قلب (افزایش نیروی انقباضی) شده است.

نتیجه اینکه نقش اساسی تهیه انرژی آناتروپیک حاصل از تجویز G.I.K ردمیشود. زیرا در قلب طبیعی و انسان سالم تهیه انرژی هوازی خود به تنهایی کافی است. [۳]

اثر دیگر حاصل از افزایش گلوکز در خون جاری ایجاد افزایش اسمولاریته سرم خون است که خود باعث تحریک عمل

۳ - مقادیری از G.I.K. که تجویز شده است کمتر از آن مقداری بوده است که سفارش شده است. ولی هرگاه در نظر بگیریم که تجویز G.I.K. با تناوب مناسبی انجام شده باشد بعید است که این قسم درمان لطمه‌ای به بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد وارد سازد. لیکن اوپی (Opie) پیشنهاد کرده است و حدس زده است که تنها بیمارانی که اختلالی در مصرف اکسیژن دارند و یا مبتلا به کمبود ایون پتاسیم هستند باین قسم درمان جواب مساعد میدهند. ولی رویهمرفته در مورد بیماران مبتلا به نارسائی قلب گزارش‌های جدید حاکی از تأثیر امیدوارکننده G.I.K. بوده است. میماند که سایر محققین تأثیر این درمان جدید را که اکنون در دست دارند مورد بررسی قرار داده و تأیید کنند.

عده دیگر از بیماران که شاید از درمان با G.I.K. استفاده کنند بیمارانی هستند که پس از ابتلا به انفارکتوس حاد قلب دچار نارسائی قلب میشوند. از آنجا که بروز اثرات حاصل از درمان با G.I.K. سریع است و دارای اثرات جانبی کم است شاید در درمان این قبیل نارسائی‌ها که گاه مقاوم در برابر سایر درمانها هستند بطور وسیعی مورد استفاده قرار گیرد. از آنجا که برخلاف سایر داروهای قلبی (که اثراتشان را بخوبی میشناسیم) طرز عمل دقیق G.I.K. را بر روی قلب نمیدانیم نمیتوان گفت که کدامیک از این سه ماده به تنهایی مؤثرتر است و داروی اصلی کدام است. ولی در عین حال بنظر میرسد که این قسم درمان وسیله‌ای ساده و مطمئن است که به درمان شناسی قلب اضافه میشود.

در خاتمه باید دانست که در سال ۱۹۱۲ گولستون (Gouleston) نوشته است که درمان باقند داروی همه ناراحتی‌های قلبی نیست - لیکن یک درمان اضافی است بر سایر تجهیزات که در این باره قبلاً داشتیم. ولی این نتایج که در سال‌های اخیر بدان رسیده‌ایم دارای تفاوت مختصری با نوشته گولستون میباشد.

بهترین تغییر عبارت از احتیاس سدیم در سلولهای عضله قلب و از دست رفتن ایون پتاسیم داخل سلولی است. ممکن است متابولیسم انسولین در این بیماران بهم خورده باشد. در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران مبتلا به نارسائی قلب کاهش پتاسیم سلولی وجود دارد و این سؤال پیش می‌آید که با تجویز G.I.K. شاید تأثیرش از راه تأمین ایون پتاسیم بدن باشد. لیکن تنها تأمین ایون پتاسیم را با اثر اینوتروپیک حاصل از G.I.K. در اشخاص سالم نمی‌توان توجیه کرد. محققینی که تأثیر تجویز G.I.K. را از راه تأمین ایون پتاسیم میدانند اظهار میدارند که استعمال اشکال دیگر پتاسیم نظیر آسپارات پتاسیم و یا آسپارات پتاسیم و منیزیم اثرات سودمندی داشته است. از طرف دیگر تصور شده است که تقریباً در نیمی از بیماران مبتلا به نارسائی مزمن قلب کمبود و تخلیه منیزیم پیش می‌آید - و بنابراین تجویز توأم منیزیم و پتاسیم جهت تأمین این کمبود منطقی است.

خلاصه و نتایج

تفسیر نتایج حاصل از این یافته‌های تجربی آزمایشگاهی و بالینی برای یک طبیب در بالین این قسم بیماران چیست؟ در انفارکتوس حاد میوکارد - اکنون چندین یافته تجربی مختلف در دست است که تجویز G.I.K. مفید واقع شده است. پزشک بالینی مایل است بداند آیا این اثرات سودمند حاصل بآن حد کافی است که بتواند سایر خطرات موجود در این قسم درمان را بپوشاند و جبران کند یا نه؟ جواب باین سؤال این است که بررسی‌های جدید کلینیکی به‌یمنظور انجام شده است و ایجاب میکنند که دیگران هم دنبال کنند و آنچه که قبلاً انجام شده است حداقل دارای سه نقص کلی بوده است:

- ۱- در نرد نیمی از بیماران که تحت درمان با G.I.K. قرار گرفته‌اند شروع درمان حداقل ۶ ساعت پس از شروع انفارکتوس بوده است.
- ۲- مقدار قند خون - اسید چربی آزاد و پتاسیم آن بوضوح بررسی نشده است.

REFERENCES

- 1- Cryer, P.E., Coran, A.G., Sode, J., Herman, C.M., and Horwitz, D.L., *J. Lab Clin. Med.* 79: 622, 1972.
- 2- Hastings, S.G., Johnston, D.J. and Boulin, L.T., *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 180: 784, 1972.
- 3- Glucose and the Heart, *Lancet*, 2: 1295, 1972.
- 4- Majid, P.A., Sharma, B., Meeran, M.K.M. and Taylor, S.H., *Lancet*, 2: 937, 1972.