

Clonidine의 過血糖作用에 미치는 交感神經遮斷藥物의 影響

高麗大學校 醫科大學 藥理學敎室

金 秀 京·千 然 淑·申 萬 鍊

= Abstract =

Influences of Adrenergic Blockades on the Hyperglycemic Action of Clonidine

Soo Kyung Kim, M.D., Yun Sook Cheon, M.D. and Man Ryun Shin, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

In this paper, the influences of adrenergic blockades; propranolol and phenoxybenzamine on the changes of hyperglycemic action, hepatic glycogen content, and brain norepinephrine (NE) content induced by clonidine were investigated in the male mice.

The results obtained were summarized as follows:

1) Blood glucose level was significantly increased by clonidine (30 μ g/kg). The increase of blood glucose level induced by clonidine was not affected by the propranolol (10 mg/kg) pretreatment, but significantly inhibited by the phenoxybenzamine (10 mg/kg) pretreatment.

2) Hepatic glycogen content was moderately inhibited by clonidine. The decrease of hepatic glycogen content induced by clonidine was not affected by the propranolol and phenoxybenzamine pretreatment.

3) Brain NE content was significantly increased in 30 minutes and 60 minutes after clonidine treatment. The increase of brain NE content induced by clonidine was significantly inhibited by the phenoxybenzamine pretreatment. The increase of brain NE content induced in 90 minutes and 120 minutes after clonidine treatment was more markedly increased by the propranolol pretreatment.

I. 緒 論

Clonidine은 imidazoline derivative 로써 中樞의 으로 α -adrenergic receptor 에 作用하여 中樞로부터 交感神經興奮을 抑制시켜 高血壓 治療에 使用되는 代表的인 藥物로서^{1~3)} 그 中樞의 作用의 正確한 部位는 아직 밝혀지지 않았으나 아마도 norepinephrine 과 epinephrine 의 含量이 가장 많은 뇌간저부라고 推測⁴⁾하고 있다. 뿐만아니라 clonidine 은 交感神經 纖維末端에 存在하는 presynaptic α -adrenoceptor 에 agonist 로 作用하여 末端으로부터의 norepinephrine 遊離를 減

少시킨다고⁵⁾ 한다.

그 外도 clonidine 은 中樞의 으로 또는 末梢의 으로 여러가지 作用을 招來하는데 renin 의 分泌⁶⁾를 抑制시키고 抗利尿 hormone (ADH) 과 ACTH 의 分泌도 抑制^{7,8)}시키며 成長 hormone (GH) 分泌는 增加⁹⁾시키고 血糖量을 顯著히 增加시킨다고 한다. 그 中에서도 clonidine 의 過血糖作用의 作用機轉에 對해서는 많은 學者들이 研究하고 있으나^{10~16)} 아직 分明치가 않다.

Metz 等^{10~13)}은 clonidine 이 末梢의 으로 作用하여 adrenergic property 를 나타내기 때문이라고 하였고, Bock 와 Van Zwieten¹⁴⁾은 中樞의 으로 clonidine 이 糖代謝에 關與하는 hormone 의 分泌에 影響을 끼치므로

서 血糖上昇作用이 間接적으로 招來된다고 하였다.

著者は 이같은 clonidine의 hyperglycemic effect의 作用機轉의 一部를 追求하고자 交感神經遮斷藥物로 前處置한 後 clonidine에 依한 血糖量과 肝組織 glyco-gen 含量 및 腦內 norepinephrine 含量의 變化를 觀察, 對照群과 相互比較하여 다음과 같은 成績을 얻었다.

Ⅱ. 實驗材料 및 方法

實驗動物로는 一定한 飼料로 一週日 以上 同一場所에서 飼育한 體重 20g 內外의 健康한 雄性 mouse를 使用하였다. 實驗에 使用된 mouse 群은 다음과 같이 區分하였다.

- ① 對照群(saline을 藥物投與量과 同量投與하였다.)
 - ② Clonidine(30 μg/kg)注射群
 - ③ Propranolol(10 mg/kg)注射群
 - ④ Phenoxybenzamine(10 mg/kg)注射群
 - ⑤ Propranolol 前處置後 clonidine 注射群
 - ⑥ Phenoxybenzamine 前處置後 clonidine 注射群
- 위 藥物의 前處置는 clonidine 投與하기 30分前에 各各 하였으며 위 藥物들은 모두 腹腔內 注射하였다.

A) 血糖量의 測定

Mouse의 頸部를 切斷採血하여 Nelson-Somogy 方法¹⁷⁾에 따라서 測定하였다.

B) 肝糖原含量의 測定

Mouse의 頸部를 切斷하고 充分히 瀉血시킨 後 即時 開腹하고 肝을 摘出하여 20% homogenate를 만들어서 Kemp-Kits 方法¹⁸⁾에 따라서 測定하였다.

C) 腦內 NE 含量의 測定

Mouse의 頸部를 切斷하고 充分히 瀉血시킨 後 即時

切開하여 腦를 摘出하여 0.4N perchloric acid 5 ml로 homogenize한 後 4°C에서 30,000g로 10分間 遠心分離하여 얻은 上清液을 使用하여 Anton-Sayre 方法¹⁹⁾에 따라서 Aminco-Fowman spectrophotometer로 測定하였다.

※ 本 實驗에 使用된 藥物로는 Clonidine(Catapres; Eoehringer Ingelheim Korea Ltd., Seoul), Propranolol(E. Merk AG, Darstadt 製), Phenoxybenzamine hydrochloride(Dibenzyline; 東京化成工業株式會社製)等이었다.

Ⅲ. 實驗 成績

A) 血糖에 對한 實驗

(1) 對照群: Saline(0.1 ml/10gm)을 mouse 腹腔內 注射한 後 30, 60, 90 및 120分에 測定한 血糖量은 各各 118.36±4.53, 125.13±4.47, 117.75±10.62 및 114.13±10.78 mg%로서 正常血糖值 116.57±7.11 mg%에 比하여 모두 別 變化를 볼 수 없었다(Table 1, Fig. 1).

(2) Clonidine 注射群: Clonidine(30 μg/kg)을 mouse 腹腔內 注射한 後 測定한 血糖量은 對照群에 比하여 30, 60 및 90分에 各各 95.6%, 117.8% 및 52.1%增加하여 統計學的으로 有義性이 있었다(Table 1, Fig. 1).

(3) Propranolol 注射群: Propranolol(10 mg/kg)을 mouse 腹腔內 注射한 後 測定한 血糖量은 對照群에 比하여 모두 別 變化를 볼 수 없었다(Table 1, Fig. 1).

(4) Phenoxybenzamine 注射群: Phenoxybenzamine(10 mg/kg)을 mouse 腹腔內 注射한 後 測定한 血糖量은 對照群에 比하여 30分에 48.5% 增加하여 統

Table 1. Effects of clonidine, propranolol, and phenoxybenzamine on the blood glucose level in the mice

Medication	Time(min.)			
	30	60	90	120
Blood glucose(mg%)	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.
Control	118.36±4.53	125.13±4.47	117.75±10.62	114.13±10.78
Clonidine	231.56±26.30 p<0.01	272.56±26.60 p<0.01	179.06±14.50 p<0.01	146.50±14.85
Propranolol	118.0±6.75	140.33±11.18	118.08±12.0	114.25±15.20
Phenoxybenzamine	175.75±7.25 p<0.01	105.50±12.26	94.33±10.16	94.0±4.73
Propranolol+Cl.	262.33±26.71 p<0.01	255.67±21.70 p<0.01	203.83±27.28 p<0.02	178.60±19.87
Phenoxybenzamine+Cl.	133.43±19.96	150.92±14.98	154.70±23.66	155.50±18.70

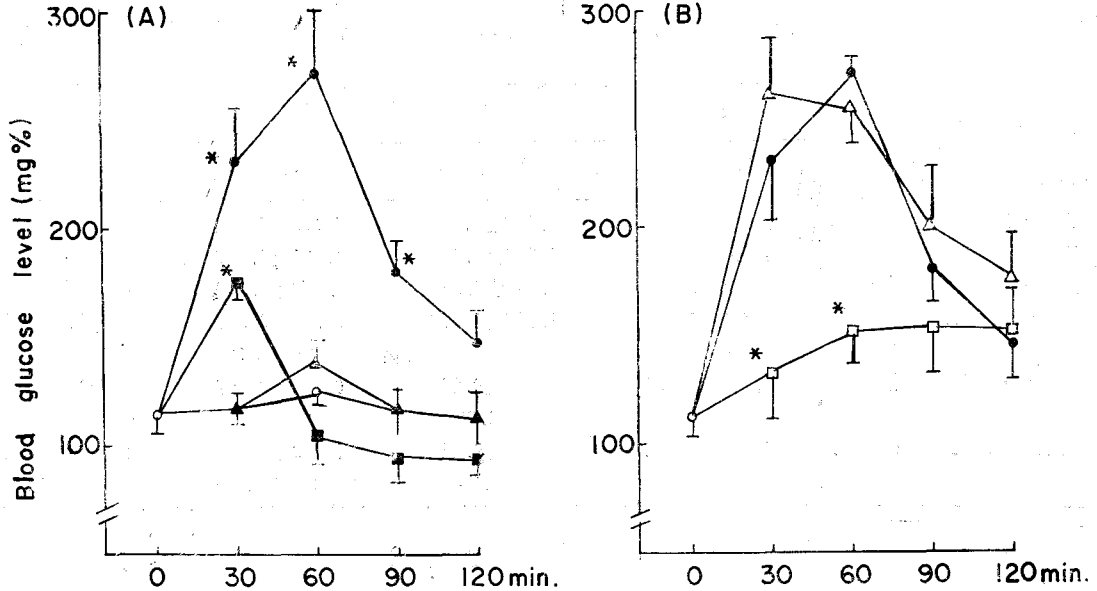


Fig. 1. (A): Effects of clonidine, propranolol, and phenoxybenzamine on the blood glucose level in the mice. (○—○: control, ●—●: clonidine, ▲—▲: propranolol, ■—■: phenoxybenzamine) (B): Effects of propranolol and phenoxybenzamine on the hyperglycemia induced by clonidine in the mice. (●—●: clonidine, △—△: propranolol+clonidine, □—□: phenoxybenzamine+clonidine) * means $p < 0.01$.

Table 2. Effects of propranolol and phenoxybenzamine on the hyperglycemia induced by clonidine in the mice

Time (min.)	Blood glucose (mg%)			
	30	60	90	120
Medication	M. ± S.E.	M. ± S.E.	M. ± S.E.	M. ± S.E.
Clonidine	231.56 ± 26.30	272.56 ± 26.60	179.06 ± 14.50	146.50 ± 14.85
Propranolol + Cl.	262.33 ± 26.71	255.67 ± 21.70	203.83 ± 27.28	178.60 ± 19.87
Phenoxybenzamine + Cl.	133.43 ± 19.96	150.92 ± 14.98	154.70 ± 23.66	155.50 ± 18.70
	$p < 0.01$	$p < 0.01$		

計學的으로 有義한 差를 보였으며 60, 90 및 120分에는 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

(5) Propranolol 前處置後 Clonidine 注射群: Clonidine 을 mouse 에 注射하기 30分前에 propranolol 을 腹腔內 注射한 後 測定한 血糖量은 對照群에 比하여 30, 60 및 90分에 各各 121.6%, 104.3% 및 73.1% 增加하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으며 clonidine 單獨注射群에 比해서는 모두 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 1, 2, Fig. 1).

(6) Phenoxybenzamine 前處置後 Clonidine 注射群: Clonidine 을 mouse 에 注射하기 30分前에 phenoxybenzamine 을 腹腔內 注射한 後 測定한 血糖量은 對

照群에 比하여 모두 別 變化를 볼 수 없었으나, clonidine 單獨注射群에 比해서는 30 및 60分에 42.4% 및 44.6% 減少하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으며 90 및 120分에는 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 1, 2, Fig. 1).

B) 肝糖原에 對한 實驗

(1) 對照群: Saline (0.1 mg/10gm) 을 mouse 腹腔內 注射한 後 30, 60, 90 및 120分에 測定한 肝糖原含量은 各各 1.317 ± 0.12, 1.267 ± 0.09, 1.223 ± 0.084 및 1.216 ± 0.184% 로서 正常肝糖原含量 1.104 ± 0.117% 에 比하여 모두 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 3, Fig. 2).

Table 3. Effects of clonidine, propranolol, and phenoxybenzamine on the hepatic glycogen content in the mice

Medication	Time(min.)			
	30	60	90	120
	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.
Control	1.317±0.120	1.267±0.090	1.223±0.084	1.216±0.184
Clonidine	1.154±0.172	1.212±0.184	1.031±0.177	0.789±0.263
Propranolol	1.174±0.168	0.097±0.230	0.990±0.072	0.955±0.286
Phenoxybenzamine	0.407±0.047	1.166±0.076	0.956±0.246	0.875±0.141
	p<0.01		p<0.05	
Propranolol+Cl.	1.032±0.154	0.862±0.20	0.897±0.107	0.882±0.080
	p<0.02	p<0.05		
Phenoxybenzamine+Cl.	0.795±0.202	0.823±0.239	0.592±0.128	0.744±0.085
	p<0.05	p<0.05	p<0.01	p<0.05

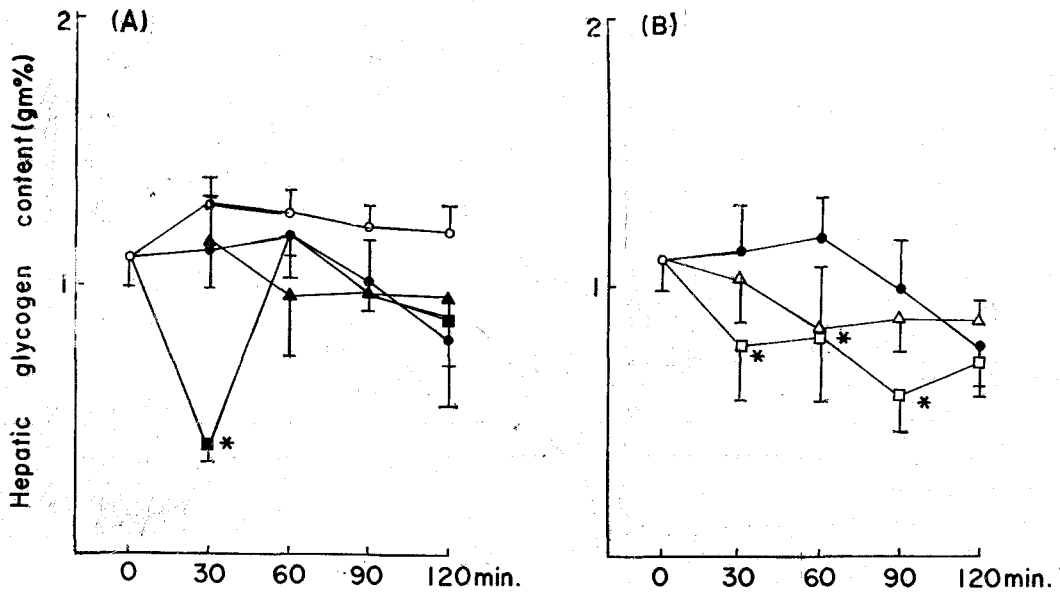


Fig. 2. (A): Effects of clonidine, propranolol, and phenoxybenzamine on the hepatic glycogen content in the mice. (○—○: control, ●—●: clonidine, ▲—▲: propranolol, ■—■: phenoxybenzamine) (B): Effects of propranolol and phenoxybenzamine on the the change of hepatic glycogen content induced by clonidine in the mice. (●—●: clonidine, △—△: propranolol+clonidine, □—□: phenoxybenzamine+clonidine)

* means $p < 0.01$.

(2) Clonidine 注射群: Clonidine 을 mouse 腹腔内 注射한 後 測定한 肝糖原含量은 對照群에 比하여 모두 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 3, Fig. 2).

(3) Propranolol 注射群: Propranolol 을 mouse 腹腔内 注射한 後 測定한 肝糖原含量은 對照群에 比하여 모두 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 3, Fig. 2).

(4) Phenoxybenzamine 注射群: Phenoxybenza-

mine 을 mouse 腹腔内 注射한 後 測定한 肝糖原含量은 對照群에 比하여 30分에 69.1% 減少하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으나 60, 90 및 120分에는 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 3, Fig. 2).

(5) Propranolol 前處置後 Clonidine 注射群: Clonidine 을 mouse 에 注射하기 30分前에 propranolol 을 腹腔内 注射한 後 測定한 肝糖原含量은 對照群에 比하

Table 4. Effects of propranolol and phenoxybenzamine on the change of hepatic glycogen content induced by clonidine in the mice

Time(min.) Hepatic glycogen content(gm%)	30	60	90	120
	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.
Medication				
Clonidine	1.154±0.172	1.212±0.184	1.031±0.177	0.789±0.263
Propranolol+Cl.	1.032±0.154	0.862±0.20	0.897±0.107	0.882±0.080
Phenoxybenzamine+Cl.	0.795±0.202	0.823±0.239	0.592±0.128	0.744±0.085
	p<0.01	p<0.01	p<0.01	

Table 5. Effects of clonidine, propranolol, and phenoxybenzamine on the brain NE content in the mice

Time(min.) Brain NE content(ng/g)	30	60	90	120
	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.
Medication				
Control	173.3±18.76	177.0±21.58	180.0±11.36	181.2±8.54
Clonidine	250.9±20.99	261.5±21.80	224.9±23.69	206.5±54.93
	p<0.01	p<0.01		
Propranolol	247.8±29.39	203.6±25.76	219.0±24.85	175.0±21.39
Phenoxybenzamine	207.7±15.70	204.9±21.16	196.5±17.02	216.9±8.42
Propranolol+Cl.	279.7±23.56	318.3±26.99	350.6±17.36	364.1±17.40
	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Phenoxybenzamine+Cl.	186.3±6.20	158.1±19.0	193.0±13.2	197.7±10.01

여 60 및 90분에 32.0% 및 26.7% 減少하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으며 30 및 120분에는 別變化를 볼 수 없었고, clonidine 單獨 注射群에 比하여도 모두 別變化를 볼 수 없었다(Table 3, 4, Fig. 2).

(6) Phenoxybenzamine 前處置後 Clonidine 注射群 : Clonidine 을 mouse 에 注射하기 30分前에 phenoxybenzamine 을 腹腔內 注射한 後 測定한 肝糖原含量은 對照群에 比하여 30, 60, 90 및 120분에 各各 39.6%, 35.0%, 51.6% 및 38.8% 減少하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으며, clonidine 單獨 注射群에 比하여도 30, 60 및 90분에 各各 31.1%, 32.1% 및 42.6% 減少하여 統計學的으로 有義한 差를 보였다(Table 3, 4, Fig. 2).

C) 腦內 NE 含量에 對한 實驗

(1) 對照群 : Saline(0.1ml/10 gm) 을 mouse 腹腔內 注射한 後 30, 60, 90 및 120분에 測定한 腦內 NE 含量은 各各 173.3±18.76, 177.0±21.58, 180.0±11.36 및 181.2±8.54 ng/g 로서 正常 腦內 NE 含量 188.25±17.52 ng/g 에 比하여 모두 別變化를 볼 수 없었다

(Table 5, Fig. 3).

(2) Clonidine 注射群 : Clonidine 을 mouse 腹腔內 注射한 後 測定한 腦內 NE 含量은 對照群에 比하여 30 및 60분에 各各 44.8% 및 47.7% 增加하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으며 90 및 120분에는 別變化를 볼 수 없었다(Table 5, Fig. 3).

(3) Propranolol 注射群 : Propranolol 을 mouse 腹腔內 注射한 後 測定한 腦內 NE 含量은 對照群에 比하여 모두 別變化를 볼 수 없었다(Table 5, Fig. 3).

(4) Phenoxybenzamine 注射群 : Phenoxybenzamine 을 mouse 腹腔內 注射한 後 測定한 腦內 NE 含量은 對照群에 比하여 모두 別變化를 볼 수 없었다(Table 5, Fig. 3).

(5) Propranolol 前處置後 Clonidine 注射群 : Clonidine 을 mouse 에 注射하기 30分前에 propranolol 을 腹腔內 注射한 後 測定한 腦內 NE 含量은 對照群에 比하여 30분에는 別變化를 볼 수 없었으나 60, 90 및 120분에는 各各 79.8%, 94.8% 및 100.9% 增加하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으며, clonidine 單獨 注射群에 比해서도 30 및 60분에는 別變化를 볼 수 없었

Table 6. Effects of propranolol and phenoxybenzamine on the change of brain NE content induced by clonidine in the mice

Medication	Time(min.)			
	30	60	90	120
Brain NE content(ng/g)	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.	M.±S.E.
Clonidine	250.9±20.99	261.5±21.80	224.9±23.69	206.5±54.90
Propranolol+Cl.	279.7±23.56	318.3±26.99	350.6±17.36	364.1±17.40
Phenoxybenzamine+Cl.	186.3±6.20	158.1±19.0	193.0±13.20	197.7±10.01
	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01

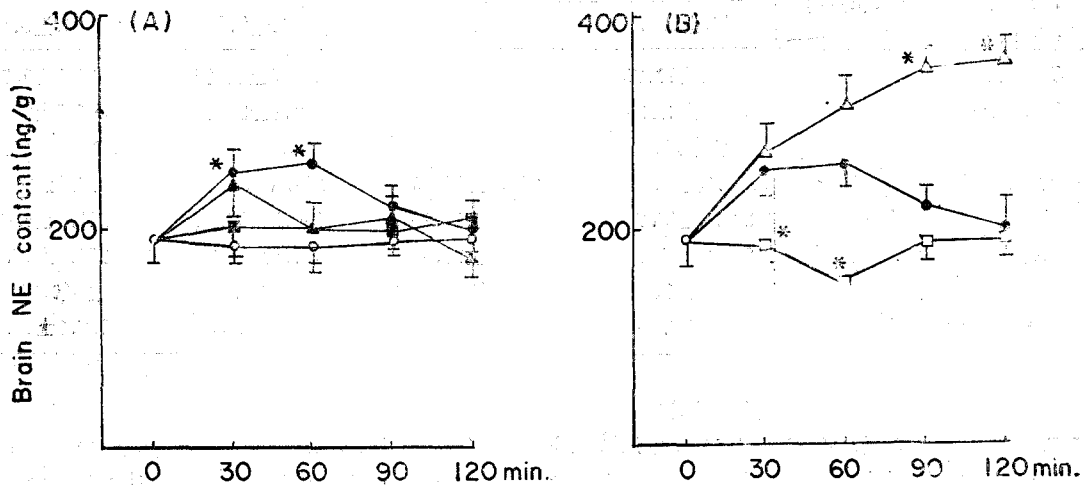


Fig. 3. (A): Effects of clonidine, propranolol, and phenoxybenzamine on the brain NE content in the mice. (○—○: control, ●—●: clonidine, ▲—▲: propranolol, ■—■: phenoxybenzamine)
 (B): Effects of propranolol and phenoxybenzamine on the change of brain NE content induced by clonidine in the mice. (●—●: clonidine, △—△: propranolol+clonidine, □—□: phenoxybenzamine+clonidine)
 * means p<0.01.

으나 90 및 120분에는 각각 55.9% 및 76.3% 증가하여 통계적으로 유의한 차를 보였다(Table 5, 6, Fig. 3).

(6) Phenoxybenzamine 前處置後 Clonidine 注射群 : Clonidine 을 mouse 에 注射하기 30分前에 phenoxybenzamine 을 腹腔內 注射한 後 測定한 腦內 NE 含量은 對照群에 比하여 모두 別 變化를 볼 수 없었으나 clonidine 單獨注射群에 比하여 30 및 60分에 각각 25.7% 및 39.5% 減少하여 統計學的으로 有義한 差를 보였으며 90 및 120分에는 別 變化를 볼 수 없었다 (Table 5, 6, Fig. 3).

IV. 考 察

Clonidine 이 사람과 動物에서 血糖量을 上昇시킨다는 것은 周知의 事實이다¹⁰⁻¹⁶⁾. 그러나 아직도 그 作用機轉에 對해서는 明確하지가 않다.

Thybusch 等은²⁰⁾ 炭水化合物의 代謝를 調節하는 中樞는 supraopticohypophyseal 과 tuberohypophyseal system, 또 hypothalamus 의 ergotropic 과 trophotropic zone 이라고 推測하였고 Bock 等은¹⁴⁾ 고양이 實

驗에서 vertebral artery 로 clonidine 을 注入時에는 血糖量이 上昇되었으나 末梢靜脈으로 注入時에는 血糖量의 變化를 볼 수 없었음을 觀察하고 clonidine 의 過血糖作用은 中樞的으로 惹起된다고 하였으며, 이같은 血糖上昇作用은 增加된 growth hormone(GH)의 level 과 關聯성이 있을 것이라고 하였다. 實際로 clonidine 은 GH 의 遊離를 刺戟^{11, 21~23}시킨다고 하며 Humphreys 等²⁴은 clonidine 에 의해서 hypophysectomized dog 에서는 血糖量이 增加되지 않고 正常 개에서만 血糖量이 增加하는 것으로 보아 clonidine 에 의한 過血糖作用은 GH 分泌를 促進시키므로서 惹起되므로 腦下垂體가 關與한다고 주장하였다. 反面에 Barbieri¹⁵는 血糖量 增加와 血清 GH 의 增加와는 相互關聯성이 없음을 觀察하고 clonidine 의 過血糖作用이 GH 遊離에 依한다고는 볼 수 없으나 그렇다고 中樞作用이 아니라고는 말할 수 없다고 하였다.

Metz²⁰는 spinal cord 를 transection 하여 中樞的의 sympathetic pathway 를 없앤 사람에서도 健康한 사람과 마찬가지로 clonidine 이 血糖量을 增加시키고 plasma insulin 을 減少시키며 catecholamine 分泌를 抑制시켰는데 이같은 clonidine 의 作用이 α -adrenergic blocking agent 인 phentolamine 에 의해서 抑制되었음을 觀察하고 clonidine 의 過血糖作用은 末梢的으로 作用한다고 주장하였으며, Day 等^{25~27}은 實驗動物에서 clonidine 이 末梢 adrenergic α -receptor 를 刺戟하므로서 hepatic glycogenolysis 를 活性化시킨다고 하였으며 clonidine 을 vertebral artery 로 注入時에는 이같은 α -mimetic 效果를 볼 수 없었다고 하였다.

Leavitt²⁸는 마취상태의 개에게 cerebral ventricle 로 clonidine 을 注入했더니 plasma insulin 含量이 增加하고 血糖量은 減少했다고 報告하였다.

本 實驗에서 clonidine 은 血糖量을 顯著히 上昇시켰으며 肝糖原含量을 다소 減少시키는 傾向을 보였고 腦內 NE 含量은 血糖量과 거의 비례하게 增加시켰는데 이와같은 clonidine 의 作用은 α -adrenergic blocking agent 인 phenoxybenzamine 에 의해서 完全히 抑制되었음을 볼 수 있었다. 이와같은 結果는 Metz²⁰의 結果와 類似하나 腦內 NE 含量과 血糖量 變化와는 密接한 關聯성을 맺을 수가 없었다. 著者は 血糖增加作用은 中樞的 또는 末梢的으로도 일어나며 그 機轉은 서로 다르게 일어나는 것으로 思料된다.

V. 結 論

Clonidine(30 μ g/kg)에 依한 過血糖作用, 肝糖原含量 및 腦內 NE 含量 變動에 미치는 propranolol(10 mg/kg)과 phenoxybenzamine(10 mg/kg)의 影響을 實驗觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Clonidine 은 血糖量을 顯著히 上昇시켰으며 propranolol 前處置에 依해서는 影響을 받지 않았으나, phenoxybenzamine 前處置에 依하여는 顯著히 抑制되었다.

2) Clonidine 은 肝糖原含量을 多少 減少시키는 傾向을 보였으며 propranolol 前處置에 依해서는 影響을 받지 않았으나 phenoxybenzamine 前處置로 더욱 顯著히 減少되었다.

3) Clonidine 은 30 및 60분值 腦內 NE 含量을 顯著히 增加시켰고 phenoxybenzamine 前處置로 顯著히 抑制되었으며 propranolol 前處置로 90 및 120분值 腦內 NE 含量은 더욱 增加되었다.

參 考 文 獻

- 1) Lanbie, M., Delbarre, B., Bogaievsky, D., Bogaievsky, Y., Tsoucaris, D., Senon, D., Schmitt, H. and Schmitt, H.: *Pharmacological evidence for a central α -sympathomimetic mechanism controlling blood pressure and heart rate.* *Circ. Res.*, 38: Suppl II, II-35-II-41, 1976.
- 2) Haeusler, G.: *Cardiovascular regulation by central adrenergic mechanisms and its alteration by hypotensive drug.* *Circ. Res.*, [Suppl. I] 36-37: I-223, 1975.
- 3) Van Zwieten, P.A.: *The central action of antihypertensive drugs, mediated via central α -receptors.* *J. Pharm. Pharmacol.*, 25:89, 1973.
- 4) Schmitt, H., Schmitt, H. and Fenard, S.: *Decrease in the sympathoinhibitory action of clonidine after destruction of the sympathoinhibitory area.* *Experientia*, 29:1247, 1973.
- 5) Doxey, J.C., Smith, C.F.C. and Walker, J.M.: *Selectivity of blocking agents for pre-and postsynaptic α -adrenoceptors.* *Brit. J. Pharma-*

- col., 60:91, 1977.
- 6) Reid, I.A., MacDonald, D.M., Pachnis, B. and Ganong, W.F.: *Studies concerning the mechanism of suppression of renin secretion by clonidine.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 192: 713, 1975.
 - 7) Humphreys, M.H. and Reid, I.A.: *Suppression of antidiuretic hormone secretion by clonidine in the anesthetized dog.* *Kidney Int.*, 7:405, 1975.
 - 8) Ganong, W.F., Kramer, N., Salmon, J., Reid, I.A., Loring, R., Scapagnini, U., Boryczka, A.T. and Shackelford, R.: *Pharmacological evidence for inhibition of ACTH secretion by a central adrenergic system in the dog.* *Neuroscience*, 1:167, 1976.
 - 9) Ruck, W., Jatton, A.L., Buchler, B., Marbach, P. and Doepfner, W.: *Alpha adrenergic control of growth hormone in adult male rats.* *Experientia (Basel)*, 32:529, 1976.
 - 10) Metz, S.A., Halter, J.B. and Robertson, R.P.: *Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine.* *Diabetes*, 27:554, 1978b.
 - 11) Lal, S., Tolis, G., Martin, J.B., Brown, G.M. and Guyda, H.: *Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal man.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:827, 1975.
 - 12) Rehbinder, D. and Decker, W.: *Stoffwechseleffekte des Catapresan®.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.*, 261:162, 1968.
 - 13) Iwata, Y.: *Hyperglycemic action of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride in relation to its hypertensive effect.* *Jap. J. Pharmacol.*, 19:249, 1969.
 - 14) Bock, J.U. and Van Zwieten, P.A.: *The central hyperglycemic effect of clonidine.* *Eur. J. Pharmacol.*, 16:303, 1971.
 - 15) Barbieri, C., Ferrari, C., Caldara, R., Testori, G., Dal Bo, G.A. and Bertazzoni, A.: *Clonidine-induced hyperglycemia: Evidence against a growth hormone-mediated effect.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 214:433, 1980.
 - 16) Maling, H.M., Cho, A.K., Horakawa, Z. and Williams, M.A.: *The pharmacological effects of ST-155 (Catapres) and related imidazolines in the rat.* *Pharmacology*, 2:337, 1969.
 - 17) Nelson, N.: *A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose.* *J. Biol. Chem.*, 153:375, 1944.
 - 18) Kemp, A. and Kits, van Heijningen, A.J.M.: *A Colorimetric micro-method for the determination of glycogen in tissues.* *Biochem. J.*, 56: 646, 1954.
 - 19) Anton, A.H. and Sayre, D.F.: *A study of the factors affecting the aluminum oxide trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamine.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 138: 360, 1963.
 - 20) Thybusch, D. and Woosmann, H.: *Gibt es spezifische zuckerzentren im ZNS?* *Dtsch. Ges. Wesen*, 24:1393, 1969.
 - 21) Lovinger, R., Holland, J., Kaplan, S., Grumbach, M., Boryczka, A.T., Shackelford, R., Salmon, J., Reid, I.A. and Ganong, W.F.: *Pharmacological evidence for stimulation of growth hormone secretion by a central noradrenergic system in dogs.* *Neuroscience*, 1:443, 1976.
 - 22) Lancrajan, I. and Marbach, P.: *New evidence for growth hormone modulation by alpha-adrenergic system in man.* *Metab. Clin. Exp.*, 26: 1225, 1977.
 - 23) Weiner, R.I. and Ganong, W.F.: *Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion.* *Physiol. Rev.*, 58: 905, 1978.
 - 24) Humphreys, M.H. and Reid, I.A.: *Effects of clonidine on glucose and phosphate metabolism in the anesthetized dog.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 208:243, 1979.
 - 25) Day, J.L.: *The metabolic consequences of adrenergic blockade: A review.* *Metab. Clin. Exp.*, 24:987, 1975.
 - 26) Boissier, J.R., Giudicelli, J.F., Fichelle, J.,

- Schmitt, H. and Schmitt, H.: *Cardiovascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (ST 155). I. Peripheral sympathetic system. Eur. J. Pharmacol., 2:333, 1968.*
- 27) Kobayashi, S. and Kohei, H.: *Some metabolic actions of imidazoline sympathomimetics: Hyperglycemia and lipid mobilization. Jap. J. Pharmacol., 22: Suppl. 66, 1972.*
- 28) Leavitt, M.L. and Miller, R.E.: *Autonomic control of portal vein insulin after intracisternal clonidine. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 36:340, 1977.*
- 29) Metz, S.A., Halter, J.B., Porte, D., Jr. and Robertson, R.P.: *Suppression of plasma catecholamines and flushing by clonidine in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46:83, 1978a.*
-