مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی سیزدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۵۳۶ ـ ۵۳۰ (دی ۱۳۹۰)

مقاله‌ی پژوهشی

تاثیر مورفین بر هورمون‌های تنظیم کننده‌ی گلوکز خون (انسولین، کورتیزول و اپی نفرین) در موش‌های دیابتی و غیردیابتی

حمیدرضا مومنی، محمدحسین آبنوسی، ملک سلیمانی مهرنجانی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اراک، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: دانشگاه اراک، دانشکده‌ی علوم، گروه زیست‌شناسی، کدپستی ۸۳۴۹-۸-۳۸۱۵۶، حمیدرضا مومنی؛ e-mail: h-momeni@araku.ac.ir

چکیده

مقدمه: نقش مورفین در تغییرات گلوکز خون شناخته شده است. این پژوهش با هدف بررسی سازوکارهای هورمونی تاثیر مورفین بر گلوکز خون موش‌های دیابتی و غیردیابتی انجام گرفت. مواد و روش‌ها: موش‌ها به دو گروه دیابتی و غیردیابتی، و سپس هر گروه به زیرگروه‌های ۱-کنترل (سالین + سالین)، ۲- سالین+ مورفین، و ۳- نالوکسان+مورفین تقسیم شدند. نمونه‌های خون به منظور تعیین گلوکز خون و هم‌چنین آنالیزهای هورمونی(انسولین، کورتیزول و اپی‌نفرین) دریافت گردید. یافته‌ها: در موش‌های غیردیابتی و دیابتی میزان گلوکز خون در گروه سالین+ مورفین، در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب تا ۳ و ۱ ساعت کاهش معنی‌داری داشت، که این کاهش در گروه نالوکسان+ مورفین جبران گردید. پس از ۳ ساعت، میزان انسولین در موش‌های غیردیابتی کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد که این کاهش در گروه نالوکسان+ مورفین جبران گردید. در حالی‌که انسولین در موش‌های دیابتی تغییر معنی‌داری نداشت. کورتیزول در موش‌های غیر دیابتی و دیابتی پس از ۳ ساعت تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد. اپی نفرین پس از ۳ ساعت در موش‌های دیابتی و غیردیابتی کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد، که این کاهش در گروه نالوکسان + مورفین جبران گردید. نتیجه‌گیری: مورفین زیرجلدی موجب هیپوگلیسمی در موش‌های دیابتی و غیر دیابتی می‌شود. هیپوگلیسمی به دست آمده و کاهش انسولین در موش‌های غیردیابتی، و بدون تغییر ماندن آن در گروه دیابتی به احتمال زیاد از راه غیروابسته به انسولین صورت می‌گیرد.

واژگان کلیدی: گلوکز خون، مورفین، نالوکسان، هیپوگلیسمی، انسولین، کورتیزول، اپی‌نفرین

دریافت مقاله: ۹۰/۳/۵ـ دریافت اصلاحیه: ۹۰/۴/۱۲ ـ پذیرش مقاله: ۹۰/۵/۲۴

مقدمه

تریاک حاوی ۲۰ نوع آلکالوییید می‌باشد[۱] و به عنوان ماده‌ی اولیه به منظور سنتز برخی داروها از جمله مورفین مورد استفاده قرار می‌گیرد. مورفین به عنوان مهم‌ترین آلکالوئید تریاک در نظر گرفته می‌شود و خاصیت ضد دردی و مخدری تریاک بیشتر مربوط به این آلکالوییید می‌باشد. مورفین اثرات خود را از راه اتصال به گیرنده‌های اوپیوئیدی که در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی شناسایی شده‌اند، اعمال می‌نماید. مهم‌ترین گیرنده‌ها شامل مو، دلتا و کاپا می‌باشد.[۲] نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوییدی مطرح است که با اتصال به این گیرنده‌ها قادر است اثرات مورفین را مهار نماید.[۳]

Archive of SID
www.SID.ir

براساس پژوهش‌های فیزیولوژی و فارماکولوژی، گزارش‌هایی در مورد ارتباط مورفین با بی‌دردی،[۴] یادگیری[۵]، حافظه[۶]، خواب[۷] و پدیده‌های رفتاری[۸] وجود دارد. علاوه بر این، نقش مورفین به عنوان یکی از عوامل تاثیرگذار بر سطح گلوکز خون نیز مطرح است. با این حال گزارش‌های متناقضی دال بر نقش مورفین در تغییرات گلوکز خون وجود دارد. برخی از شواهد موجود حاکی از اثر هیپرگلیسمی (افزایش گلوکز خون) مورفین زیر جلدی[۹]، داخل بطن مغز و داخل وریدی[۱۰] در حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد که در این مورد سازوکارهایی نیز ارایه شده است. به عنوان نمونه تحریک سیستم سمپاتوآدرنال و به دنبال آن آزاد شدن کاتکول آمین‌ها[۱۱] و هم‌چنین تحریک مستقیم بخش درون‌ریز پانکراس برای افزایش گلوکاگون،[۱۲] به ترتیب به عنوان سازوکارهای عصبی و هورمونی هیپرگلیسمی القا شده توسط مورفین مطرح می‌باشند. برعکس، گزارش‌هایی نیز دال بر اثر هیپوگلیسمی (کاهش گلوکز خون) مورفین در اثر تزریق داخل نخاعی مورفین در موش[۹] و رت[۱۳] وجود دارد. علاوه بر این، یافته‌های پژوهش‌های قبلی[۱۴] نیز هیپوگلیسمی وابسته به دوز را در اثر تجویز دوزهای مختلف مورفین زیر جلدی نشان داد. با این حال سازوکار دقیقی برای اثر هیپوگلیسمی مورفین زیر جلدی تا کنون گزارش نشده است. از سوی دیگر، برخی مردم عقیده دارند مصرف تریاک (با ماده‌ی موثر مورفین) می‌تواند بر کاهش گلوکز خون در بیماران دیابت قندی[i] کمک نماید.[۱۵] در صورتی که این عقیده درست باشد این سوال مطرح می‌شود که هیپوگلیسمی ناشی از مورفین تا چه حد تداوم می‌یابد و این‌که آیا مصرف این ماده می‌تواند به عنوان یک درمان قابل قبول برای این بیماران مطرح باشد. بنابراین پژوهش حاضر با هدف پاسخ به این پرسش‌ها و هم‌چنین برای بررسی سازوکارهای هورمونی دخیل بر هیپوگلیسمی مورفین، روی موش‌های غیردیابتی و دیابتی طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

موش‌های نر نژاد Balb/c از انستیتو پاستور ایران با وزن تقریبی ۲±۲۸ گرم خریداری، و در اتاق حیوانات تحت شرایط استاندارد و دوره‌ی نوری کنترل شده (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. حیوانات توسط غذای ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی تغذیه شدند، و در طی آزمایش غذا و آب به اندازه‌ی کافی در اختیار آن‌ها قرار داشت.

داروهای به کار رفته در این پژوهش شامل مورفین هیدروکلراید (شرکت تولید مواد اولیه‌ی داروپخش) و نالوکسان (شرکت سهامی تولید دارو) به ترتیب به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی بودند. این داروها در زمان استفاده، به اندازه‌ی مصرف در ۱۰ میلی‌لیتر سالین استریل حل، و با دوزهای مورد نظر به حیوانات تزریق شد. تزریق مورفین به صورت زیرجلدی و نالوکسان به روش داخل صفاقی صورت گرفت. استرپتوزوتوسین از شرکت Pharmacia and Upjohn، (ساخت آمریکا)، خریداری و پس از حل در سالین استریل به صورت داخل صفاقی مورد استفاده قرار گرفت.

برای اندازه‌گیری هورمون‌ها از کیت‌های تجاری شامل انسولین (Ultra Sensitive Mouse Insulin، ساخت شرکت Crystal Chemi. Inc ـ آمریکا)، کورتیزول (Monobind، ساخت شرکت Monobind ـ آمریکا) و اپی‌نفرین (Adernalin ELISA، ساخت شرکت IBL، آلمان) که دقت و حساسیت کافی برای این آنالیزها را داشتند استفاده گردید.

برای القا دیابت، موش‌ها مورد تزریق واحد داخل صفاقی ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین قرار گرفتند.[۱۶] پس از ۸ روز، القا دیابت با اندازه‌گیری گلوکز خون تایید و موش‌های با گلوکز خون بالاتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر به عنوان نمونه‌های دیابتی انتخاب شدند.

به منظور گروه‌بندی و تیمار، ابتدا موش‌ها به دو گروه دیابتی و غیردیابتی تقسیم شدند. سپس هر گروه به زیرگروه‌های (تعداد=۶) به شرح زیر تقسیم و تیمارها انجام گرفت:

۱- کنترل (سالین+سالین): ابتدا سالین بر اساس وزن بدن حیوان به صورت داخل صفاقی تزریق، و پس از ۵ دقیقه سالین بر اساس وزن بدن به صورت زیرجلدی تزریق شد.

۲- سالین+مورفین: ابتدا سالین بر اساس وزن بدن حیوان به صورت داخل صفاقی تزریق، و پس از ۵ دقیقه مورفین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی تزریق شد.

۳- نالوکسان+مورفین: ابتدا حیوانات توسط نالوکسان با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به

i - Diabetes mellitus

Archive of SID

www.SID.ir

صورت داخل صفاقی مورد تاثیر قرار گرفتند و پس از ۵ دقیقه به آن‌ها مورفین با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت زیرجلدی تزریق شد.

نمونه‌های خونی در لحظه‌ی زمانی صفر به منظور مشخص نمودن سطح پایه‌ای گلوکز و هم‌چنین در زمان‌های ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تزریق، به منظور بررسی اثرات دارو توسط میکرو پی‌پت از سینوس چشمی (retro orbital sinus) دریافت گردید.

برای سنجش‌های هورمونی، نمونه‌های خون ۳ ساعت بعد از تزریق گرفته شد. این نمونه‌ها به سرعت به لوله‌های اپندورف منتقل، و سپس سرم آنها توسط میکروسانتریفیوژ جدا، و در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد برای آزمایش‌های هورمونی نگهداری شدند. تمام مراحل تجزیه و تحلیل‌های هورمونی بر اساس دستورالعمل ارایه شده از طرف شرکت مربوط به آن صورت گرفت.

برای سنجش گلوکز خون، از محلول صاف شده‌ی خون تام و به روش اورتوتولوئیدین[۱۷] استفاده شد. به طور خلاصه، نمونه‌های خون به دست آمده به لوله‌های دارای تری‌کلرواستیک اسید انتقال و به این ترتیب دپروتئینه شدند. لوله‌ها سپس سانتریفیوژ، و مایع صاف شده برای اندازه‌گیری سطح گلوکز خون مورد استفاده قرار گرفت. مقدار رنگ تولید شده در نمونه‌های مورد آزمایش توسط دستگاه اسپکتروفتومتر (Cecil4400) با طول موج ۶۳۰ نانومتر اندازه‌گیری، و شدت رنگ تولید شده توسط محلول استاندارد گلوکز مقایسه گردید.

یافته‌های گروه‌های مختلف مورد آزمایش از راه آنالیز واریانس (ANOVA) همراه شده با Tokey test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. یافته‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار بیان گردید و در تمام حالات $P<0/05$ به عنوان مرز معنی‌دار بودن یافته‌ها، در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در موش‌های غیر دیابتی، میزان گلوکز خون در گروه مورفین در مقایسه با گروه کنترل (سالین+ سالین) در زمان‌های ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تزریق کاهش معنی‌داری ($P<0/001$) را نشان داد. در گروه نالوکسان+ مورفین، نالوکسان توانست هیپوگلیسمی ایجاد شده توسط مورفین را نسبت به گروه سالین + مورفین در ساعت‌های ۱، ۲ و ۳ به طور معنی‌داری ($P<0/001$) جبران نموده و سطح گلوکز خون را به طور تقریبی به سطح گلوکز گروه کنترل افزایش دهد (جدول ۱).

جدول ۱- تغییرات گلوکز خون در زمان‌های صفر، ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تزریق مورفین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هم‌چنین نالوکسان+ مورفین (۲+ ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه موش‌های غیر دیابتی.

گروه‌ها	گلوکز خون (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)			
	صفر	۱ ساعت	۲ ساعت	۳ ساعت
کنترل (سالین+ سالین)	۱۲۱/۶۷±۹/۴*	۱۲۹/۵۰±۱۴/۷۲	۱۳۲±۴/۵۸	۱۳۷/۵±۱۵/۶۹
سالین+ مورفین	۱۱۶±۱۶/۷۸	۸۰/۶۸±۱۵/۸۸ †‡	۵۲/۱۷±۱۲/۵۳†‡	۵۳/۳۳±۱۱/۷۱†§
نالوکسان+ مورفین	۱۱۸/۵±۱۵/۲۵	۱۱۸/۶۷±۱۵/۶۸ †§	۱۱۸/۰۰±۸/۲۹†§	۱۲۴/۳۳±۷/۹۴†§

*اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است، † مقدار $P<0/001$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است، ‡ مقایسه با گروه کنترل، § مقایسه با گروه سالین+مورفین

میزان گلوکز خون در موش‌های دیابتی مورد تاثیر با سالین+ مورفین نسبت به گروه کنترل (سالین+ سالین) در مدت یک ساعت بعد از تزریق کاهش معنی‌داری ($P<0/05$) را نشان داد، در حالی که طی ساعت‌های ۲ و۳ این کاهش معنی‌دار نبود. در گروه نالوکسان+ مورفین، یک ساعت پس از تزریق، نالوکسان توانست هیپوگلیسمی القا شده توسط مورفین را تا یک ساعت پس از تزریق نسبت به گروه سالین+ مورفین به طور معنی‌داری ($P<0/001$) جبران نماید (جدول ۲).

Archive of SID

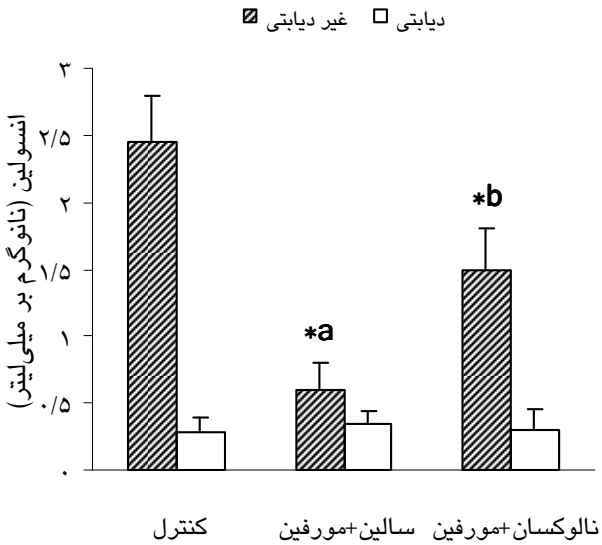
www.SID.ir

جدول ۲- تغییرات گلوکز خون در زمان‌های صفر، ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تزریق مورفین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هم‌چنین نالوکسان+ مورفین (۲+ ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه موش‌های دیابتی.

گروه‌ها	گلوکز خون (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)			
	صفر	۱ ساعت	۲ ساعت	۳ ساعت
کنترل (سالین+ سالین)	۴۷۰ ±۳۴/۱۵*	۴۶۴/۳۳ ±۳۶/۲۵	۴۵۰/۱۷ ±۳۵/۸۶	۴۵۷/۱۷ ±۳۹/۰۴
سالین+ مورفین	۴۵۷/۸۳ ±۵۴/۶۸	۴۱۹±۵۱/۹۷†§	۴۱۵/۶۷ ±۵۷/۸۱	۴۲۸/۳۳ ±۵۷/۹۹
نالوکسان+ مورفین	۴۵۰/۸۳ ±۵۵/۴۸	۴۵۰±۵۴/۰۴ ‡¶	۴۲۵/۵۰ ±۵۸/۸۵	۴۲۵/۶۷ ±۵۲/۳۴

*اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است، † مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است، ‡ مقدار P<۰/۰۰۱ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. §مقایسه با گروه کنترل، ¶مقایسه با گروه سالین+ مورفین.

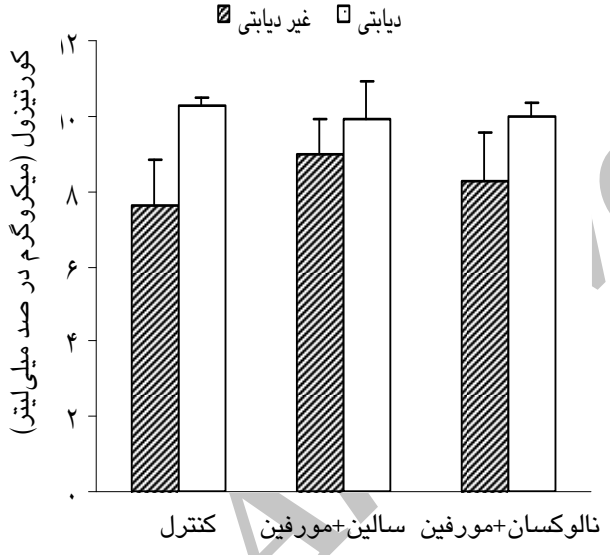
در موش‌های غیردیابتی، میزان انسولین در گروه سالین+مورفین پس از ۳ ساعت کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) نسبت به همین زمان در گروه کنترل نشان داد. در گروه نالوکسان+مورفین، نالوکسان توانست به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) کاهش انسولین را در مقایسه با گروه سالین+ مورفین جبران نماید. در حالی‌که در این زمان، در موش‌های دیابتی سطح انسولین تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد (نمودار ۱).



تاثیر مورفین و نالوکسان بر سطح کورتیزول در موش‌های غیر دیابتی و دیابتی

نمودار ۱- مقایسه‌ی سطح هورمون انسولین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)، ۳ ساعت بعد از تزریق سالین+ مورفین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هم‌چنین نالوکسان+مورفین (۲+ ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در موش‌های غیردیابتی و دیابتی. *مقدار P<۰/۰۰۱ از نظر آماری معنی دار در نظرگرفته شده است. a: مقایسه با گروه کنترل. b: مقایسه با گروه سالین+سالین.

پس از ۳ ساعت، سطح کورتیزول در هیچ‌یک از گروه‌های تیمار در موش‌های غیر دیابتی و دیابتی در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی‌داری را نشان نداد (نمودار ۲).

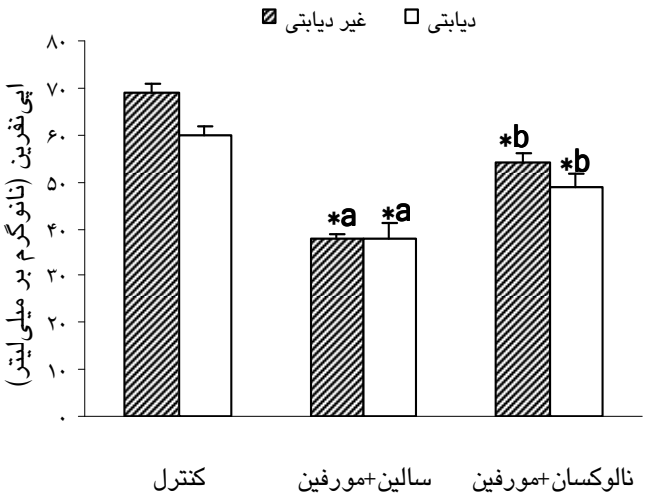


نمودار۲- مقایسه‌ی سطح هورمون کورتیزول (میکروگرم درصد میلی‌لیتر)،۳ ساعت بعد از تزریق سالین+مورفین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هم‌چنین نالوکسان+مورفین (۲+ ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در موش‌های غیر دیابتی و دیابتی.

در موش‌های غیردیابتی و دیابتی میزان اپی نفرین در گروه سالین+مورفین پس از ۳ ساعت کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل نشان داد، و در گروه نالوکسان+مورفین این کاهش به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) نسبت به گروه سالین+ مورفین جبران گردید (نمودار ۳).

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار۳- مقایسه سطح هورمون اپی‌نفرین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)، ۳ ساعت بعد از تزریق سالین+ مورفین (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و همچنین نالوکسان+ مورفین (۲+ ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در موش‌های غیر دیابتی و دیابتی.* مقدار P<۰/۰۰۱ از نظر آماری معنی دار در نظرگرفته شده است. a: مقایسه با گروه کنترل. b: مقایسه با گروه سالین+سالین.

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر به روشنی هیپوگلیسمی به دست آمده از تجویز مورفین زیر جلدی را در موش نشان داد. با توجه به اهمیت سازوکار این هیپوگلیسمی، پژوهش کنونی به بررسی تغییرات هورمون‌های انسولین، کورتیزول و اپی‌نفرین پرداخت.

اگرچه گزارش‌های متعددی حاکی از اثر هیپرگلیسمی مورفین در پستانداران مختلف از جمله خرگوش،[18] گربه[19,20] و سگ[21] می‌باشد، گزارش‌هایی نیز وجود دارد که اثر هیپوگلیسمی به دست آمده از تجویز داخل نخاعی مورفین را در موش[9] و موش صحرایی[13] مطرح می‌نماید. داده‌های قبلی[14] و همچنین یافته‌های پژوهش حاضر اثر هیپوگلیسمی به دست آمده از تجویز مورفین زیرجلدی را در موش‌های غیردیابتی تا ۳ ساعت بعد از تزریق نشان داد. علاوه بر این، اثر مشابهی در موش‌های دیابتی یک ساعت پس از تزریق مورفین زیر جلدی مشاهده شد. علت این پاسخ‌های متفاوت (هیپرگلیسمی و هیپوگلیسمی) به مورفین به خوبی مشخص نیست، اما نژاد حیوان، روش مصرف مورفین و همچنین دوز مصرفی این دارو می‌توانند دلایل پیشنهادی در این مورد مطرح باشند. با توجه به عقیده‌ی کلی دال بر اثر سودمند تریاک (با ماده‌ی موثر مورفین) در بیماران دیابت قندی[15] و یافته‌های به دست آمده از پژوهش حاضر مبنی بر اثر کوتاه مدت مورفین در کاهش گلوکز خون (حداکثر یک ساعت در موش‌های دیابتی) می‌توان نتیجه گرفت مصرف تریاک یا مورفین در افراد مبتلا به دیابت قندی نمی‌تواند به عنوان یک ماده‌ی قابل اطمینان برای کاهش گلوکز خون در نظر گرفته شود.

در پژوهش حاضر، نالوکسان توانست هیپوگلیسمی به دست آمده از مورفین را در موش‌های غیردیابتی (در طی ۳ ساعت) و در موش‌های دیابتی (یک ساعت بعد از تزریق) جبران نماید. نالوکسان به عنوان آنتاگونیست مورفین قادر است با اتصال به گیرنده‌های اوپیوییدی موجب مهار اثر مورفین گردد.[3] در این مورد گزارش‌هایی دال بر مهار هیپرگلیسمی القا شده به وسیله‌ی مورفین زیرجلدی[9] و نیز هیپوگلیسمی القا شده به وسیله‌ی مورفین زیرجلدی[14] و داخل نخاعی[9] توسط نالوکسان وجود دارد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت هیپوگلیسمی به دست آمده از مورفین در موش‌های غیردیابتی و دیابتی از راه گیرنده‌های اوپیوییدی میانجی‌گری شده است. عدم توانایی نالوکسان برای جبران هیپوگلیسمی مورفین در ساعت های ۲ و ۳ به احتمال زیاد ناشی از غلظت پایین نالوکسان در مهار گیرنده‌های اوپیوییدی در موش‌های دیابتی (که غلظت گلوکز خون آن‌ها به مراتب بالاتر از موش‌های غیردیابتی است) می‌باشد.

سازوکار اثر هیپوگلیسمی مورفین زیرجلدی تاکنون گزارش نشده است. بررسی هورمون‌های دخیل در تغییرات گلوکز خون که هدف اصلی این پژوهش بود، می‌توانست در دستیابی به سازوکار هورمونی دخیل در این پدیده کمک نماید. از آنجا که اثر کاته‌کول‌آمین‌ها در افزایش گلوکز خون به اثبات رسیده،[11] کاهش معنی‌دار اپی‌نفرین پس از ۳ ساعت در موش‌های مورد تاثیر با مورفین در گروه‌های غیردیابتی و دیابتی می‌توانست توجیه‌کننده‌ی اثر هیپوگلیسمی به دست آمده از مورفین باشد و جبران آن توسط نالوکسان حاکی از دخالت سیستم اوپیوئیدی در این پدیده بود. عدم تغییر کورتیزول گروه‌های غیردیابتی و دیابتی می‌تواند بیانگر عدم دخالت این هورمون در هیپوگلیسمی به دست آمده از مورفین باشد.

هورمون انسولین در موش‌های غیردیابتی، ۳ ساعت پس از تزریق مورفین کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد. کاهش انسولین در این پژوهش نتیجه‌ای دور از انتظار بود که نمی‌توانست توجیه‌کننده‌ی هیپوگلیسمی به دست آمده از مورفین باشد. با این حال پیشنهادات زیر

Archive of SID

www.SID.ir

می‌تواند توضیح دهنده‌ی رابطه‌ی احتمالی بین کاهش انسولین و هیپوگلیسمی در پژوهش حاضر باشد: ۱- از آنجا که تحریک گیرنده‌های آلفا ۲ آدرنرژیک مرکزی سبب کاهش ترشح انسولین می‌گردد،[۲۲،۲۳] این احتمال وجود دارد که کاهش انسولین ناشی از برهم‌کنش سیستم‌های اوپیوئیدی و آدرنرژیک در مهار انسولین باشد، ۲- مهار تولید گلوکز ناشی از تاثیر مستقیم مورفین بر کبد[۲۴] و ۳- افزایش برداشت گلوکز از خون به وسیله‌ی برخی بافت‌ها، به ویژه عضلات اسکلتی در اثر مورفین بدون دخالت انسولین[۲۵] (مانند هنگام ورزش که فعال‌شدن انتقال گلوکز به صورت غیروابسته به انسولین در عضلات تحریک می‌شود). پیشنهاد آخر می‌تواند فرضیه‌ی هیپوگلیسمی مورفین به صورت غیر وابسته به انسولین را در این پژوهش مطرح نماید. هیپوگلیسمی و کاهش انسولین در موش‌های غیردیابتی از یک طرف و هیپوگلیسمی موش‌های دیابتی (که سلول‌های بتای پانکراس آن‌ها در اثر استرپتوزوتوسین تخریب شده و میزان انسولین کاهش چشمگیری داشت) و از طرف دیگر به خوبی می‌توانست فرضیه‌ی هیپوگلیسمی ناشی از مورفین به صورت غیروابسته به انسولین را در این پژوهش حمایت نماید. در تایید این فرضیه، هایپوگلیسمی ناشی از تجویز داخل نخاعی مورفین که با سازوکار غیر وابسته به انسولین صورت گرفته، گزارش شده است.[۲۲]

به عنوان نتیجه‌گیری، تزریق مورفین زیرجلدی توانست در ساعت‌های اول، هیپوگلیسمی را در موش‌های دیابتی و غیردیابتی ایجاد نماید. هیپوگلیسمی به دست آمده و کاهش انسولین به احتمال زیاد می‌تواند بیانگر هیپوگلیسمی القا شده توسط مورفین از راه غیروابسته به انسولین باشد.

سپاسگزاری: یافته‌های پژوهش حاضر مربوط به طرح پژوهشی مصوب دانشگاه می‌باشد که به این‌وسیله از مسئولین محترم و نیز از کمک‌های ارزشمند آقای مهدی نوده فراهانی تشکر و سپاسگزاری می‌نماییم.

References

1. Venturella VS. The Science and practice of pharmacy: Mack Publishing Company; 1995. p 400-2.
2. Singh VK, Bajpai K, Biswas S, Haq W, Khan MY, Mathur KB. Molecular biology of opioid receptors: recent advances. Neuroimmunomodulation 1997; 4: 285-97.
3. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. Br J Pharmacol 2006; 147 Suppl 1: S153-62.
4. Wang YH, Sun JF, Tao YM, Chi ZQ, Liu JG. The role of kappa-opioid receptor activation in mediating antinociception and addiction. Acta Pharmacol Sin 2010; 31: 1065-70.
5. Zarrindast MR, Nouraei N, Khallilzadeh A, Askari E. Influence of acute and sub-chronic nicotine pretreatment on morphine state-dependent learning. Behav Brain Res 2006; 173: 268-73.
6. Ardjmand A, Rezayof A, Zarrindast MR. Involvement of central amygdala NMDA receptor mechanism in morphine state-dependent memory retrieval. Neurosci Res 2011; 69: 25-31.
7. Watson CJ, Lydic R, Baghdoyan HA. Sleep and GABA levels in the oral part of rat pontine reticular formation are decreased by local and systemic administration of morphine. Neuroscience 2007; 144: 375-86.
8. Hol T, Niesink M, van Ree JM, Spruijt BM. Prenatal exposure to morphine affects juvenile play behavior and adult social behavior in rats. Pharmacol Biochem Behav 1996; 55: 615-18.
9. Lux F, Brase DA, Dewey WL. Differential effects of subcutaneous and intrathecal morphine administration on blood glucose in mice: comparison with intracerebroventricular administration. J Pharmacol Exp Ther 1988; 245: 187-94.
10. Abouazra HA, Sharif SI. Hyperglycaemia: a morphine-like effect produced by naloxone. Clin Exp Pharmacol Physiol 2001; 28: 300-5.
11. Brealey D, Singer M. Hyperglycemia in critical illness: a review. J Diabetes Sci Technol 2009; 3: 1250-60.
12. Johansen O, Tonnesen T, Jensen T, Jorde R, Burhol PG, Reikeras O. Increments in glucose, glucagon and insulin after morphine in rats, and naloxone blocking of this effect. Life Sci 1992; 51: 1237-42.
13. eL-Daly ES. Effect of intrathecal morphine on blood glucose, glucagon and tissue glycogen in rat, comparison with the effect of xanthan gum on blood glucose. J Pharm Belg 1996; 51: 195-9.
14. Momeni HR, Shariatzadeh SMA. Diferent response of Balb/c mice to morphine and naloxone on blood glucose. J Science Tehran University 2001; 27: 163-71. [Farsi]
15. Elson DF, Meredith M. Therapy for type 2 diabetes mellitus. WMJ 1998; 97: 49-54.
16. Hajializadeh Z, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Kaeidi A, Atapour M, Abbasnejad M. Changes in the gene expression of specific G-protein subunits correlate with morphine insensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats. Neuropeptides 2010; 44: 299-304.
17. Dubowski KM. An o-toluidine method for body-fluid glucose determination. Clin Chem 1962; 8: 215-35.
18. May CN, Whitehead CJ, Dashwood MR, Mathias CJ. Investigation of the central sites at which morphine acts to cause hypertension in conscious rabbits. Br J Pharmacol 1989; 97: 873-81.
19. Borison HL, Fishburn BR, Bhide NK, Mc CL. Morphine-induced hyperglycemia in the cat. J Pharmacol Exp Ther 1962; 138: 229-35.
20. Feldberg W, Gupta KP. Morphine hyperglycaemia. J Physiol 1974; 238: 487-502.

Archive of SID

www.SID.ir

21. Ipp E, Schusdziarra V, Harris V, Unger RH. Morphine-induced hyperglycemia: role of insulin and glucagon. Endocrinology 1980; 107: 461-3.
22. Brase DA, Ward CR, Tripathi HL, Dewey WL. An insulin-independent mechanism of intrathecal morphine-induced hypoglycemia in mice: mediation through a central alpha-2 adrenergic pathway. J Pharmacol Exp Ther 1991; 257: 587-94.
23. Ostenson CG, Cattaneo AG, Doxey JC, Efendic S. Alpha-adrenoceptors and insulin release from pancreatic islets of normal and diabetic rats. Am J Physiol 1989; 257: E439-43.
24. Radosevich PM, Williams PE, Lacy DB, McRae JR, Steiner KE, Cherrington AD et al. Effects of morphine on glucose homeostasis in the conscious dog. J Clin Invest 1984; 74: 1473-80.
25. Abumrad NN, Jefferson LS, Rannels SR, Williams PE, Cherrington AD, Lacy WW. Role of insulin in the regulation of leucine kinetics in the conscious dog. J Clin Invest 1982; 70: 1031-41.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

Effect of Morphine on Glucoregulatory Hormones (Insulin, Cortisol and Epinephrine) in Diabetic and Non-diabetic Mice

Momeni HR, Abnosi MH, Soleimani Mehranjani M

Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, 38156-8-8349, Arak. I.R. Iran

e-mail: h-momeni@araku.ac.ir

Received: 26/05/2011 **Accepted**: 15/08/2011

Abstract

Introduction: The role of morphine in blood glucose changes has been documented. The aim of the present study was to investigate the hormonal mechanisms involved in changes caused by morphine on blood glucose in diabetic and non-diabetic mice. Materials and Methods: Animals were divided into two, the diabetic and non-diabetic, groups. Each group was further divided into subgroups: 1. Saline+saline 2. Naloxone+morphine and 3. Control (saline+saline). Blood samples were used for determining the blood glucose as well as for hormonal (insulin, cortisol and epinephrine) analyses. Results: In non-diabetic and diabetic mice, blood glucose was significantly decreased in the saline+morphine group, compared to controls at 3h and 1h respectively, a decrease which compensated in the naloxone+morphine group, compared to saline+morphine group. After 3h, the level of insulin in non-diabetic mice was significantly decreased compared to the controls and was compensated in the naloxone+morphine group. At this time, the level of insulin showed no changes in diabetic animals. The level of cortisol remained constant both in diabetic and non-diabetic animals at 3h. The level of epinephrine displayed a significant decrease in diabetic and non-diabetic mice at 3h when compared to the controls and was compensated in the naloxone+morphine compared to the saline+morphine group. Conclusion: The administration of subcutaneous morphine caused hypoglycemia in diabetic and non-diabetic mice. The hypoglycemia and the decrease of insulin level in non-diabetic mice as well as the unchanged level of this hormone in diabetic animals may suggest an insulin-independent hypoglycemia induced by morphine.

Archive of SID

Keywords: Blood glucose, Morphine, Naloxone, Hypoglycemia, Insulin, Cortisol, Epinephrine

www.SID.ir