Archive of SID

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال ۱۴، شماره۵ (شماره پیاپی ۵۸)، آذر و دی ۱۳۹۰، ۳۳-۲۶

بررسی نقش رسپتورهای اپیوئیدی در تغییرات گلوکز خون موش‌های بالب سی تیمار شده با مورفین

سید مهدی شریعت زاده[1*]، دکتر حمید رضا مؤمنی[2]، دکتر شهربانو عریان [3]، ندا باغی نیا [4]

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
۲- استادیار، دکترای فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران
۳- استاد، دکترای آندوکرینولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه تربیت معلم تهران، تهران، ایران
۴- کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت:۸۹/۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: مورفین یکی از مشتقات آلکالوئیدهای موجود در تریاک می‌باشد. گزارش های متناقضی دال بر اثرات مورفین بر روی قند خون وجود دارد. هدف از این پژوهش، بررسی نقش گیرنده‌های اپیوئیدی دخیل در تغییرات گلوکز خون موش‌های بالب سمی تیمار شده با مورفین می‌باشد.

مواد و روش ها: این تحقیق تجربی بر روی ۸ گروه موش نر نژاد بالب سی (n=۶) انجام گرفت که به گروه اول مورفین، گروه دوم نالوکسان به همراه مورفین، گروه سوم نالتریندول به همراه مورفین، گروه چهارم نوربینالتورفیمین به همراه مورفین، گروه پنجم CTOP (D-phe-cys- Tyr- D- Trp- orn- Thr- pen- Thr- NH_2) به همراه مورفین، گروه ششم سالین، گروه هفتم سالین به همراه سالین و گروه هشتم سالین به همراه مورفین تزریق شد. نمونه های خونی از سینوس چشمی در زمان‌های صفر، ۱، ۲ و ۳ ساعت پس از تزریق گرفته شد. میزان گلوکز خون به روش آنزیمی سنجیده شد و آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت.

نتایج: تزریق مورفین سبب کاهش قند خون نسبت به گروه کنترل پس از تزریق شد و این کاهش قند خون توسط نالوکسان در مقایسه با گروه مورفین جبران گردید. کاربرد نالتریندول توانست کاهش قند خون ایجاد شده توسط مورفین را نسبت به گروه کنترل مهار نماید در حالی که CTOP و نوربینالتورفیمین قادر به انجام این امر نبودند.

نتیجه گیری: با توجه به اینکه نالتریندول توانست کاهش قند خون ایجاد شده توسط مورفین را جبران نماید، این احتمال وجود دارد که کاهش قند خون ناشی از مورفین از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی دلتا انجام شده باشد.

واژگان کلیدی : مورفین، آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی، گلوکز، موش بالب سمی

***نویسنده مسئول:** اراک، سردشت، سایت دانشگاهی پردیس، بیمارستان امیرالمؤمنین
Email: mahmood382462001@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

مورفین یکی از مشتقات فنانترونی آلکالوئیدهای موجود در تریاک می‌باشد که از خاصیت ضد دردی و مخدری برخوردار است. مورفین به عنوان مهم‌ترین آلکالوئید تریاک در نظر گرفته می‌شود که به مقدار زیاد در آن موجود است و عمل تریاک بیشتر مربوط به این آلکالوئید می‌باشد(۱). تا کنون خواص فارماکولوژیکی زیادی در مورد مورفین در خصوص اثرات ضد دردی(۲، ۳)، خواب(۴) و کاهش حافظه و یادگیری(۵) معرفی شده است. در این خصوص، آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های متعددی برای گیرنده‌های اپیوئیدی شناسایی شده است که با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی خود، آنها را به ترتیب تحریک و مهار نموده و بدین ترتیب پژوهشگران را در خصوص نقش هر یک از این گیرنده‌ها در اثرات مذکور یاری می‌نمایند. بر اساس اعمال فارماکولوژیکی، گیرنده‌های اپیوئیدی در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی شناسایی شده‌اند و به صورت مو، دلتا و کاپا بیان می‌شوند (۸-۶). این گیرنده ها با اتصال به G– پروتئین‌ها در تنظیم بسیاری از اعمال فیزیولوژیکی نقش کلیدی ایفا می‌کنند(۲، ۶). غالباً گیرنده‌های مو و کاما به اینکفالین‌ها و اندورفین‌ها و گیرنده‌های دلتا به داینورفین‌ها متصل می‌شوند(۸). گلوکز خون یکی از فاکتورهایی است که ثبات آن برای پستانداران از جمله انسان امری ضروری است. سیستم‌های متعدد عصبی و هورمونی در هومئوستازی گلوکز خون دخیل می‌باشند که از جمله سیستم‌های عصبی می‌توان به نقش سیستم آدرنرژیک(۹) و دوپامینرژیک(۱۰) اشاره نمود. علاوه بر آن دخالت سیستم اپیوئیدی در تغییرات گلوکز خون نیز به اثبات رسیده به طوری که کاربرد آگونیست این سیستم یعنی مورفین قادر است تغییراتی در گلوکز خون ایجاد نماید(۱۱). با این حال مطالعات نشان می‌دهند که کاربرد این آگونیست نتایج متفاوتی را در تغییرات گلوکز خون پستانداران مختلف به وجود آورده است به طوری که نتایجی دال بر اثر هایپرگلایسمی (افزایش گلوکز خون)(۱۲) و هایپوگلایسمی(کاهش گلوکز خون)(۱) مورفین در جانوران مختلف وجود دارد. صرف‌نظر از این تناقض، بر اساس دانش ما تاکنون نقش گیرنده‌های اپیوئیدی دخیل در تغییرات گلوکز خون ناشی از مورفین مورد مطالعه قرار نگرفته است. بنابراین این پژوهش که برای اولین بار صورت می گیرد با هدف بررسی نقش این گیرنده‌ها در تغییرات گلوکز خون موش‌های تیمار شده با مورفین، طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

این تحقیق تجربی بر روی موش‌های بالغ نر نژاد بالب سی(Balb/c)با میانگین وزنی ۲۵ تا ۳۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها در اتاق حیوانات در دمای۳±۲۲ درجه سانتی گراد و دوره های نور کنترل شده (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در قفس نگهداری می‌شدند و غذا و آب به اندازه کافی در اختیار آنها قرار می گرفت. ضمنا کلیه اصول اخلاقی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس معاهده هلسینسکی رعایت گردید. این حیوانات به ۸ گروه ۶ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه ۱ (مورفین): شامل موش‌هایی که مورفین (شرکت تولید مواد اولیه دارو پخش، ایران) را با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیر جلدی دریافت نمودند.

گروه ۲ (نالوکسان (آنتاگونیست مورفین)به همراه مورفین): ابتدا نالوکسان (شرکت سهامی تولید دارو) با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شده و ۵ دقیقه بعد مورفین به صورت زیر جلدی تزریق گردید.

گروه ۳ (نالترندول هیدروکلراید (آنتاگونیست گیرنده دلتا) به همراه مورفین): ابتدا نالترندول (شرکت توکریس انگلستان) با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیر جلدی تزریق شده و ۱۵ دقیقه بعد مورفین به صورت زیر جلدی تزریق گردید(۱۳).

گروه ۴ (نوربینالتورفیمین هیدروکلراید (آنتاگونیست گیرنده کاپا) به همراه مورفین): ابتدا نوربینالتورفیمین (شرکت توکریس انگلستان) با دوز ۵ میلی

www.SID.ir

Archive of SID

گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیر جلدی تزریق شده و ۱۵ دقیقه بعد مورفین به صورت زیر جلدی تزریق گردید(۱۴).

گروه ۵: CTOP (D-phe-cys- Tyr- D- Trp- orn- Thr- pen- Thr- NH_2،آنتاگونیست گیرنده مو) به همراه مورفین): ابتدا CTOP (شرکت توکریس انگلستان) را با دوز ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیرجلدی تزریق نموده و ۱۵دقیقه بعد مورفین به صورت زیر جلدی تزریق گردید (۱۵).

گروه ۶ (سالین): شامل موش‌هایی که سالین را متناسب با وزن بدن به صورت زیرجلدی دریافت نمودند و به عنوان گروه کنترل برای حیواناتی که یک بار مورد تزریق دارو قرار می‌گرفتند در نظر گرفته شد.

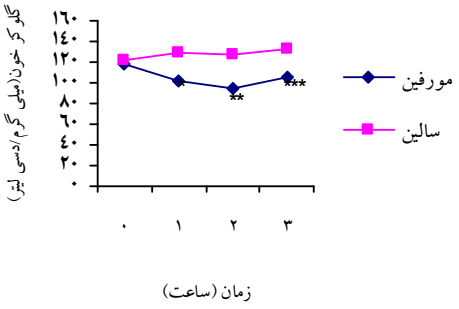
گروه ۷ (سالین به همراه سالین): شامل موش‌هایی که سالین+سالین را متناسب با وزن بدن به صورت زیرجلدی دریافت نمودند. این گروه به عنوان گروه کنترل برای حیواناتی که دو بار مورد تزریق دارو قرار می‌گرفتند در نظر گرفته شد.

گروه ۸ (سالین به همراه مورفین): شامل موش‌هایی که سالین را متناسب با وزن بدن و مورفین را با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیرجلدی دریافت نمودند.

فاصله زمانی بین تزریق سالین و مورفین بسته به نوع داروی تزریقی تنظیم گردید. نمونه‌های خونی در زمان صفر، ۱، ۲ و۳ ساعت بعد از تزریق از سینوس چشمی و توسط پی‌پت پاستور گرفته شد. جهت اندازه‌گیری گلوکز سرم از روش آنزیمی (گلوکز اکسیداز) و با استفاده از دستورالعمل کیت اندازه‌گیری گلوکز خون (شرکت پارس آزمون) استفاده شد. بدین ترتیب که بین ۱۰۰ تا۱۵۰ میکرولیتر خون توسط پی‌پت پاستور آغشته به سیترات سدیم به داخل اپندورف انتقال یافته و سپس توسط دستگاه سانتریفوژ با ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه سرم خون جدا شد. سپس ۱۰ میکرولیتر از سرم برداشته و به ۱ میلی لیتر از محلول آماده کیت اندازه‌گیری گلوکز اضافه گردید. محلول حاصل ۱۰ دقیقه در داخل بن‌ماری با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد باقی ماند و پس از آن رنگ صورتی حاصله توسط دستگاه اسپکتروفتومتر با طول موج ۵۴۶ نانومتر غلظت گلوکز خون به دست آمد. آنالیزآماری توسط آزمون‌های آماری تی و آنالیز واریانس با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

تزریق جداگانه سالین و سالین + سالین به صورت زیرجلدی (به فاصله ۱۵ دقیقه) افزایش اندکی در گلوکز خون در طی زمان‌های ۱، ۲ و ۳ ساعت پس از تزریق به وجود آورد، اما در مقایسه با یکدیگر اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. تزریق مورفین زیرجلدی در مقایسه با گروه کنترل (سالین)، هایپوگلایسمی معنی‌داری را در طی زمان‌های یاد شده ایجاد نمود (نمودار۱) و تزریق نالوکسان ۵ دقیقه قبل از مورفین توانست هایپوگلایسمی ناشی از مورفین را به طور معنی‌داری جبران نموده و آن را تقریبا به سطح گروه سالین+سالین افزایش دهد (نمودار۲). هم‌چنین کاربرد زیرجلدی نالترندول ۱۵ دقیقه قبل از مورفین در طی زمان‌های ۱، ۲ و ۳ ساعت پس از تزریق در مقایسه با سالین+مورفین توانست هایپوگلایسمی حاصل از مورفین را به طور معنی‌داری جبران نماید (نمودار۳)، درصورتی که تزریق جداگانه نوربینالتورفیمین و CTOP، در زمان‌های یاد شده و ۱۵ دقیقه قبل از مورفین سبب جبران هایپوگلایسمی ناشی از مورفین نشد(به ترتیب نمودارهای۴ و۵).

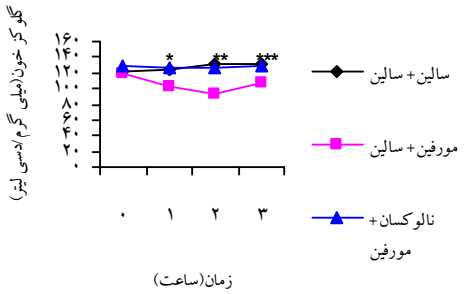


*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

نمودار ۱. تغییرات گلوکز خون ناشی از تزریق زیر جلدی مورفین در مقایسه با سالین زیر جلدی (گروه کنترل) در طی زمان های ۱، ۲ و ۳ ساعت بعد از تزریق، مورفین

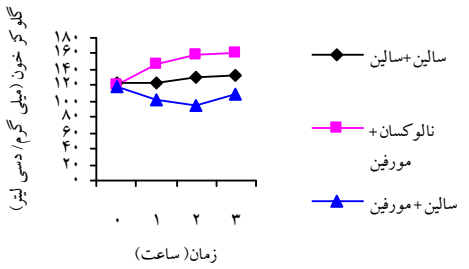
www.SID.ir

Archive of SID



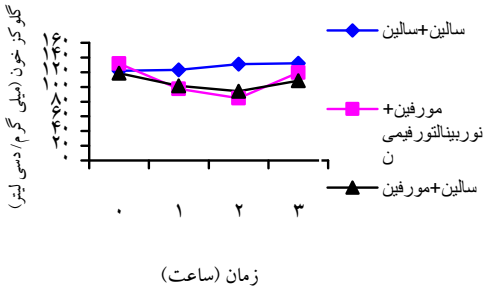
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

نمودار ۲. تغییرات گلوکز خون ناشی از تزریق نالوکسان+ مورفین درمقایسه با گروه سالین+مورفین، طی زمان های ۱،۲و۳ ساعت

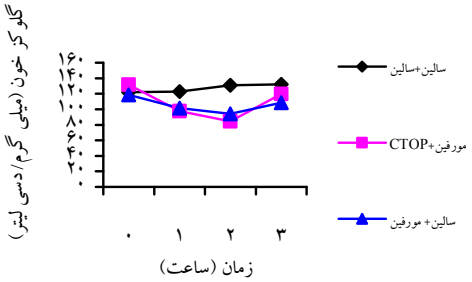


*P<0/001

نمودار ۳. تغییرات گلوکز خون ناشی از تزریق نالترینـدول هیدروکلراید+مورفین نسبت به گروه سالین+مورفین و سالین+سالین



نمودار ۴. تغییرات گلوکز خون ناشی از تزریق نوربینالتورفیمین هیدروکلراید+مورفین نسبت به گروه سالین+مورفین و سالین+سالین



نمودار ۵. تغییرات گلوکز خون ناشی از تزریق CTOP+مورفین نسبت به گروه سالین+مورفین

بحث

عقیده کلی بر این است که تریاک (با دارا بودن ماده موثر مورفین) اثر سودمندی در بیمارانی که از دیابت ملیتوس رنج می‌برند دارد. از طرفی بر اساس اظهارات افراد مصرف کننده تریاک، بعد از مصرف آن تمایلی برای مصرف شیرینی در فرد به وجود می‌آید که احتمالا به دلیل هایپوگلایسمی ناشی از مصرف تریاک در این افراد است(۱). در این خصوص عضد و همکاران(۱۶) در مطالعه‌ای تحت عنوان اثر اعتیادی تریاک بر روی افراد دیابتی نشان دادند که سطح گلوکز خون ناشتا در گروه افراد دیابتی با مصرف تریاک کاهش موقتی داشته است. در موش‌های نژاد Balb/c نیزگزارشی دال بر اینکه تزریق ۵ ،۲۰ ،۸۰ و ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم مورفین زیرجلدی، سبب هایپوگلایسمی معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل شده است وجود دارد(۱). هم‌چنین لوکس و همکاران (۱۷) نشان دادند که تزریق داخل بطنی مورفین با دوزهای ۵۰-۱۲/۵ میکروگرم سبب هایپوگلایسمی وابسته به دوز در موش‌ها می‌گردد. با وجود نتایج متعدد مبنی بر اثر هایپوگلایسمی مورفین، تحقیقات متعددی نیز وجود دارد که حاکی از اثرات هایپرگلایسمی مورفین در حیوانات آزمایشگاهی مختلف می‌باشد(۱۷، ۱۸، ۱۹). به عنوان مثال کاربرد زیرجلدی مورفین با دوزهای ۸۰-۲/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و تزریق داخل بطن مغز با دوزهای۵۰-۶/۲۵ میکروگرم در موش‌ها سبب هایپرگلایسمی وابسته به دوز شده است (۱۷). نتایج این پژوهش بیانگر نقش هایپوگلایسمی مورفین زیرجلدی در مقایسه با گروه کنترل در موش‌های بالغ نژاد

www.SID.ir

Archive of SID

Balb/c بود که با برخی از شواهد ذکر شده در بالا در توافق است. به نظر می رسد که تفاوت های ناشی از اثرات متفاوت مورفین بر روی گلوکز خون احتمالا به دلیل طرز تزریق دارو، میزان دوز مصرفی، نژاد حیوانی و یا سایر عوامل ناشناخته دیگر باشد.

مکانیسم اثر هایپوگلایسمی مورفین هنوز به خوبی شناخته نشده است ولی این احتمال وجود دارد که این اثر از طریق آزاد شدن انسولین از سلول‌های بتای پانکراس باشد. در این خصوص گزارش‌هایی مبنی بر افزایش سطح انسولین پلاسما بعد از تزریق مورفین وجود دارد (۱۲، ۲۰). مشخص شده است که پانکراس توسط شاخه‌ای از عصب واگ عصب دهی می‌شود و تحریک عصب واگ باعث افزایش غلظت انسولین پلاسما می‌گردد(۲۱). از آنجا که مورفین موجب تحریک سیستم پاراسمپاتیک(۲۲) می‌شود، این احتمال وجود دارد که بتواند موجب آزاد شدن و سرانجام افزایش سطح انسولین پلاسما شود و بدین ترتیب موجب هایپوگلایسمی گردد.

نالوکسان به عنوان آنتاگونیست مورفین، با مهار رقابتی، مورفین را از روی گیرنده اپیوئیدی کنار زده و خود گیرنده را اشغال می کند(۲۵-۲۳). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های مورفین قادر بود اثرات هایپوگلایسمی القاء شده بوسیله مورفین را در کلیه زمان‌ها به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مهار نماید. با توجه به این اثر، این طور می‌توان نتیجه گرفت که هایپوگلایسمی حاصل از مورفین از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی انجام شده باشد. اگر چه نالوکسان تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده مو دارد (۲۴، ۲۵)، اما می‌تواند با توانایی کمتر، به گیرنده‌های دلتا و کاما نیز متصل گردد(۲۶، ۲۷). بنابراین در این پژوهش جهت مشخص شدن نقش دقیق سه گیرنده در هایپوگلایسمی القا شده بوسیله مورفین، از آنتاگونیست‌های اختصاصی هر گیرنده استفاده شد. نالترین‌دول هیدروکلراید (آنتاگونیست انتخابی گیرنده دلتا) با مهار این رسپتور می‌تواند در تعدیل ایجاد وابستگی به مورفین(۲۸) و هم‌چنین تعدیل اثرات ضد دردی ناشی از مورفین(۲۹) عمل نماید. این احتمال وجود دارد که نالترین‌دول با خنثی کردن اثرات مورفین، بتواند کاهش قند خون ناشی از مورفین را جبران نماید. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که نوربینالتورفیمین هیدروکلراید (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده کاپا) و CTOP (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده مو) نتوانستند هایپوگلایسمی ناشی از مورفین را جبران نمایند. گاتلین و همکاران (۳۰) بیان نمودند که نوربینالتورفیمین اثر با اهمیتی بر روی آثار مورفین ندارد. بنابراین با توجه به یافته های فوق این احتمال وجود دارد که هایپوگلایسمی حاصل از مورفین توسط گیرنده‌های اپیوئیدی دلتا واسطه گری شده باشد، اگر چه هنوز اطلاعات چندانی در این زمینه در دسترس نیست و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

نتیجه گیری

با توجه به این که از سه آنتاگونیست اختصاصی به کار رفته در این پژوهش، فقط نالترین‌دول به عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های دلتا توانست هایپوگلایسمی ایجاد شده توسط مورفین را جبران نماید و دو آنتاگونیست دیگر در این خصوص ناتوان بودند، می‌توان این طور نتیجه گرفت که احتمالا گیرنده‌های دلتا (و نه مو و کاپا) در هایپوگلایسمی القاء شده توسط مورفین نقش اصلی را ایفا می‌کنند.

تشکر و قدر دانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای سید مهدی شریعت زاده می‌باشد. بدین وسیله از مدیریت محترم گروه زیست شناسی دانشگاه اراک و جناب آقای مهدی نوده فراهانی و سرکار خانم منیره محمودی و مسئول محترم آزمایشگاه بیمارستان امیرالمومنین(ع) که در این پژوهش ما را یاری نمودند کمال تشکر را داریم.

منابع

1. Momeni H, Shariatzadeh M. [The different response of Balb/c mice to morphine and naloxone on the blood glucose]. Journal of

www.SID.ir

Archive of SID

Science University of Tehran. 2002; 27(2): 163-71.
2. Ko MC, Lee H, Harrison C, Clark MJ, Song HF, Naughton NN, et al. Studies of micro-, kappa-, and delta-opioid receptor density and G protein activation in the cortex and thalamus of monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2003;306(1):179-86.
3. Li Y, Eitan S, Wu J, Evans CJ, Kieffer B, Sun X, et al. Morphine induces desensitization of insulin receptor signaling. Mol Cell Biol. 2003;23(17):6255-66.
4.Sun S, Weil MH, Tang W, Kamohara T, Klouche K. δ-Opioid receptor agonist reduces severity of postresuscitation myocardial dysfunction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2004;287(2):H969.
5.Sarkaki A, Assaei R, Motamedi F, Badavi M, Pajouhi N. Effect of parental morphine addiction on hippocampal long-term potentiation in rats offspring. Behav Brain Res. 2008;186(1):72-7.
6.Hack SP, Bagley EE, Chieng BC, Christie MJ. Induction of delta-opioid receptor function in the midbrain after chronic morphine treatment. J Neurosci. 2005;25(12):3192-8.
7.Yu X, Mao X, Blake AD, Li WX, Chang SL. Morphine and endomorphins differentially regulate micro-opioid receptor mRNA in SHSY-5Y human neuroblastoma cells. J Pharmacol Exp Ther. 2003;306(2):447-54.
9.Cao Z, Liu L, Van Winkle DM. Activation of delta- and kappa-opioid receptors by opioid peptides protects cardiomyocytes via KATP channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285(3):H1032-9.
10.Nakadate T, Nakaki T, Muraki T, Kato R. Adrenergic regulation of blood glucose levels: possible involvement of postsynaptic alpha-2 type adrenergic receptors regulating insulin release. J Pharmacol Exp Ther. 1980;215(1):226-30.
11.Saller CF, Kreamer LD. Glucose concentrations in brain and blood: regulation by dopamine receptor subtypes. Brain Res. 1991;546(2):235-40.
12.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(4):1473-80.
13.Johansen O, Jorde R, Tønnesen T, Burhol PG, Tveita T, Reikerås O. Comparison of the modifying effects of somatostatin and propranolol on morphine-induced changes in glucose, glucagon and insulin levels in fed rats. Life Sci. 1993;52(2):141-6.
14.Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the delta-opioid receptor in rats during reperfusion. Anesth Analg. 2009;109(5):1395-402.
15.Chiba S, Hayashida M, Yoshikawa M, Shu H, Nishiyama T, Yamada Y. Inhibitory effect of low-dose pentazocine on the development of antinociceptive tolerance to morphine. J Anesth. 2009;23(1):99-107.
16.Campbell VC, Taylor RE, Tizabi Y. Effects of selective opioid receptor antagonists on alcohol-induced and nicotine-induced antinociception. Alcohol Clin Exp Res. 2007; 31(8): 1435-40.
17.Azod L, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Kiani G, Khoshkam F. Effect of opium addiction on diabetes. Am J Drug Alcohol Abuse. 2008;34(4):383-8.
18.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(1):187-94.
19.Feldberg W, Pyke DA, Stubbs WA. Hyperglycaemia, a morphine-like effect produced by naloxone in the cat. J Physiol. 1983; 340:121-8.
20.Green IC, Perrin D, Pedley KC, Leslie RD, Pyke DA. Effect of enkephalins and morphine on insulin secretion from isolated rat islets. Diabetologia. 1980; 19(2): 158-61.
21.Johansen O, Tønnesen T, Jensen T, Burhol PG, Jorde R, Reikerås O. Morphine and morphine/naloxone modification of glucose, glucagon and insulin levels in fasted and fed rats. Scand J Clin Lab Invest. 1993; 53(8):805-9.
22.Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman A, Goodman Gilman A. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of

www.SID.ir

Archive of SID

Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
23.Niijima A. Neural mechanisms in the control of blood glucose concentration. J Nutr. 1989;119(6):833-40.
24.Amoushahi A, Safaei moghadam M, Montazeri K, Saryazdi H. [Under anesthesia opiates detoxification]. 1st ed. Isfahan: Isfahan university of medical science; 2009.
25.Margolis EB, Lock H, Hjelmstad GO, Fields HL. The ventral tegmental area revisited: is there an electrophysiological marker for dopaminergic neurons? J Physiol. 2006;577(Pt 3):907-24.
26.Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. Nature. 1977; 267(5611): 495-9.
27.Sauro MD, Greenberg RP. Endogenous opiates and the placebo effect: a meta-analytic review. J Psychosom Res. 2005; 58(2): 115-20.
28.Di Chiara G, North RA. Neurobiology of opiate abuse. Trends Pharmacol Sci. 1992; 13(5): 185-93.
29.Suzuki T, Tsuji M, Mori T, Misawa M, Nagase H. Effect of naltrindole on the development of physical dependence on morphine in mice: a behavioral and biochemical study. Life Sci. 1995; 57(17):PL247-52.
30.Miranda HF, Pinardi G. Lack of effect of naltrindole on the spinal synergism of morphine and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). J Physiol Pharmacol. 2009; 60(2):71-6.
31.Catheline G, Le Guen S, Besson JM. Effects of opioid receptor antagonists on the effects of i.v. morphine on carrageenin evoked c-Fos expression in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. Brain Res. 1999; 824(1):105-11.

www.SID.ir