

بررسی تغییرات بافت‌شناسی معده در موش صحرایی با دیابت مزمن و معتاد به مورفین

مهدی شریعتی کوهبنانی* دکتر محمد خاکساری حدّاد♦

دکتر سیدمحمد علی سجادی♦♦ دکتر محسن شفیعی‌پور♥

گاستروپارازی یک اختلال حرکتی الکترومکانیکی است که در بسیاری از موارد علاوه بر معده، بخش‌های فوقانی روده کوچک نیز درگیر می‌شود. پژوهش حاضر به منظور آزمون این فرضیه انجام شد که آیا اعتیاد به مورفین توانایی کاهش علائم گاستروپارازی را در موش صحرایی با دیابت مزمن داراست یا خیر؟ این مطالعه تجربی بر روی موش‌های صحرایی بالغ ماده انجام شد. دیابت تجربی با تزریق زیر پوستی ۴۵ mg/kg استرپتوزوتوسین ایجاد شد. اعتیاد به مورفین با تزریق زیرجلدی مورفین با غلظت ۲۰۰ mg/ml و به میزان ۳۰-۵۰ mg/kg طی چهار روز و در هر روز دوبار ایجاد شد که بعد از مشاهده علائم سندرم قطع، حیوان‌ها معتاد در نظر گرفته شدند. حیوان‌ها به طور تصادفی به چهار گروه (سالم، دیابتی، دیابتی-معتاد، سالم-معتاد) تقسیم شدند و گاستروپارازی توسط بررسی‌های ماکروسکوپی معده، بررسی‌های میکروسکوپی جداره معده بعد از رنگ‌آمیزی و همچنین سنجش حجم و وزن آن‌ها انجام شد. نتایج نشان داد که شکل ظاهری معده در گروه‌های دیابتی بزرگتر از گروه‌های سالم است و بخش فوندوس معده در حیوان‌های دیابتی صاف و بدون چین است و فقط چین‌ها در ناحیه مجاور اسفنکتر پیلور وجود دارند و لایه عضلانی خارجی در گروه دیابتی طبیعی است ولی اندازه آن در مقایسه با گروه سالم کاهش دارد. همچنین افزایش عضلات در ناحیه اسفنکتر در حیوان‌های دیابتی مشاهده شد. در گروه دیابتی معتاد ضخامت اپیتلیوم در ناحیه فوندوس بیشتر و چین‌دار مشاهده شد. علاوه بر این، حجم معده در این گروه کمتر از گروه دیابتی است. نتایج معرف تغییرات مورفولوژیکی جدار معده در حیوان‌های دیابتی در مقایسه با حیوان‌های سالم می‌باشد و همچنین اعتیاد به مورفین می‌تواند احتمالاً تخلیه معده را در حیوان دیابتی افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: گاستروپارازی؛ دیابت مزمن؛ موش صحرایی؛ اعتیاد به مورفین.

* عضو هیات علمی گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

♦ دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

♦ استادیار گروه داخلی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

♥ پزشک عمومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

مقدمه

دیابت قندی یک بیماری متابولیک است که در اثر اختلال در عملکرد غده درون‌ریزی به نام جزایر لانگرهانس لوزالمعده بروز می‌کند. شیوع جهانی دیابت شیرین به طور قابل ملاحظه‌ای در دو دهه اخیر افزایش داشته و پیش‌بینی می‌شود که تعداد افراد مبتلا به دیابت شیرین در آینده نزدیک افزایش پیدا کند (۱). طبق نظریه انجمن بین‌المللی دیابت، حدود ۱۲۰ میلیون بیمار دیابتی نوع ۲ در سرتاسر جهان وجود دارد که این رقم تا سال ۲۰۱۰ به حدود ۲۲۰ میلیون نفر می‌رسد که حدنهایی این موارد در هند، چین و آفریقا می‌باشد. این انجمن تخمین زده است که تعداد مبتلایان به دیابت نوع ۲ در آسیا و اقیانوسیه از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۰ دو برابر شده و به ۱۳۰ میلیون نفر خواهد رسید (۲).

در مورد شیوع و بروز دیابت در ایران عدد دقیقی در دسترس نیست ولی بنا به گفته رئیس انجمن دیابت ایران، بیش از سه میلیون نفر مبتلا به دیابت و موارد تشخیص داده نشده زیادی در ایران وجود دارد. افراد دیابتی در آمریکا در یک سال، بیش از ۲۴ میلیون روز را در بیمارستان‌های ایالات متحده سپری می‌کنند و میزان مرگ و میر در افراد دیابتی می‌تواند تا یازده برابر افراد سالم باشد (۴).

امروزه دیابت شیرین به صورت یک سندرم مطرح است که اگر قندخون در این بیماری کنترل نشود، می‌تواند با عوارضی همراه باشد که به عنوان عوارض مزمن دیابت بیان شده‌اند و از جمله این عوارض مزمن، می‌توان اختلال در بینایی، عملکرد کلیه‌ها، بیماری قلبی - عروقی، نوروپاتی، اختلال در بهبود زخم و اختلال معده‌ای - روده‌ای را نام برد.

یکی از اختلالات معده‌ای که در بیماران با دیابت مزمن وجود دارد، گاستروپارازی است. گاستروپارازی^۱ یک اختلال حرکتی الکترومکانیکی است که در بسیاری از موارد علاوه بر معده، بخش‌های فوقانی روده کوچک را نیز درگیر می‌کند (۵). این اختلال حرکتی در معده ممکن است در ۳۰-۲۰ درصد از بیماران دیابتی مشاهده شود که موجب تأخیر در تخلیه محتویات جامد معده می‌شود. شدت علائم آن از بیماری تا بیماری دیگر متفاوت است و علائم بالینی آن کاملاً غیر تکراری می‌باشد (۷). به نظر می‌رسد که اختلال هم در شبکه عصبی داخل جداری لوله گوارش و هم در اعصاب خودمختار خارجی وجود داشته باشد که لوله گوارش را عصب‌دهی می‌نمایند. در بیماری دیابت شیرین، ترشح معدی در پاسخ به هیپوگلیسمی ناشی از انسولین ممکن است نارسا شود؛ یعنی علاوه بر حرکات، ترشح نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

در گاستروپارازی، تخلیه معده کند شده و هنگامی که دارای علائم می‌شود، بوسیله تهوع، استفراغ (در حالت گرسنگی یا بعد از صرف غذا) و اغلب با درد قسمت فوقانی شکم و از دست دادن وزن همراه است و همچنین علائم عدم هضم پپیدها از قبیل گرسنگی اولیه، آروغ‌زدن مکرر و نفخ نیز ممکن است مشاهده شود (۵ و ۷). بعلا این‌که در اکثر موارد، بیماران دیابتی مبتلا به گاستروپارازی، به رتیوپاتی نیز مبتلا هستند؛ گفته می‌شود که علت گاستروپارازی دیابتی احتمالاً نوروپاتی سیستم عصبی خودمختار احشایی است (۷) و بیشترین اختلال را در عملکرد عصب واگ در سطوح مختلف بیان نموده‌اند. البته فقدان عمل مهار عصب سمپاتیک نیز در بعضی از بیماران گزارش شده است (۵) اما از آنجایی که در بعضی از موارد گاستروپارازی با نوروپاتی خودمختار احشایی همراه نیست (۸)، علل دیگری از قبیل اختلالات هورمونی نیز ممکن است دخالت داشته باشد، بطوری که مشاهده شده است که هورمون موتیلین، میزان بالاتری (در مقایسه با حالت طبیعی) در دیابت شیرین داشته، که بعد از مصرف انسولین، کاهش آشکار و طولانی در موتیلین پلاسما بوجود می‌آید (۵ و ۶).

1. Gastroparesis

هیپرگلیسمی (افزایش گلوکز خون) و هیپوکالمی (کاهش پتاسیم پلاسما) نیز احتمالاً در پاتوژنز اختلالات لوله گوارش دخیل هستند زیرا گاستروپارازی هم در حالت نوروپاتی و هم در حالت کتو اسیدوز دیابتی مشاهده شده است (۵ و ۷).

از سوی دیگر بیان شده است که درمان گاستروپارازی نیازمند بهبودی در کنترل قند خون مختل شده می‌باشد (۷). چون در مطالعات قبلی نشان داده شده بود که هم اعتیاد به تریاک (۹) و هم به اعتیاد به مورفین (۱۰) کاهش قند خون را در حیوان‌های با دیابت تجربی بدنال دارد، این فرض مطرح شد که شاید اعتیاد به مورفین توانایی کاهش علائم گاستروپارازی را از طریق کنترل قندخون داشته باشد. بنابراین، پژوهش حاضر به منظور آزمودن این فرضیه انجام شد که آیا اعتیاد به مورفین توانایی کاهش علائم گاستروپارازی یا درمان آن را در موش‌های صحرایی با دیابت مزمن دارا است یا خیر؟

روش پژوهش

این مطالعه تجربی بر روی ۶۰ موش صحرایی بالغ ماده از نژاد آلبینو-ماری با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی رفسنجان در شرایط استاندارد با درجه حرارت ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط ۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی نگهداری شدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند.

بعد از اینکه حیوان‌ها برای مدت زمان ۱۶ ساعت از غذا محروم بودند، با تزریق زیرپوستی ۴۵ mg/kg استرپتوزوسین (STZ)، آمریکا (Upjon) دیابتی شدند و سه روز بعد از تزریق STZ، اگر قند پلاسمای خون آن‌ها بالای ۳۰۰ mg/dl بود و پرنوشی و پرادراری داشتند، دیابتی در نظر گرفته می‌شدند. حیوان‌ها به مدت یک ماه نگهداری شدند (۱۰) و در پایان یک ماه اگر قند آن‌ها مجدداً بالاتر از ۳۰۰ mg/dl بود، بقیه مطالعات روی آن‌ها انجام می‌شد (۱۱).

برای ایجاد اعتیاد در موش، ابتدا یک گرم پودر مورفین (شرکت تماد ایران) را در ۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر حل کرده و محلول مورفین با غلظت ۲۰ mg/ml به دست آورده و سپس به موش‌های گروه III و IV طی چهار روز در هر روز دو بار در ساعت ۸ صبح و ۸ شب با دوز افزایش یابنده از ۳۰-۵۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن به صورت زیر جلدی در روزهای سی‌ام تا سی‌ام بعد از القاء دیابت تزریق شد. با تزریق نالوکسان و مشاهده علائم سندرم قطع، اعتیاد در حیوان‌ها تأیید شد (۱۰).

حیوان‌ها در کلیه گروه‌های مورد مطالعه، ۳۵ روز بعد از مطالعه کشته شده و معده آن‌ها خارج گردید. ابتدا بررسی ماکروسکوپی روی معده انجام شد و اندازه معده در گروه‌های مختلف مقایسه شد. علاوه بر این، وزن و حجم آن‌ها نیز سنجیده شده و سپس در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند و بعد از آن از جسم، آنتر معده و نیز اسفنکتر پیلور نمونه برداری شد؛ پس از پاساژ و بلوک‌گیری، برش‌های ۵ میکرونی تهیه شد؛ سپس با هماتوکسین - ائوزین و تری کرم ماسون رنگ‌آمیزی شدند و برش‌ها با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت.

حیوان‌ها به صورت تصادفی ساده به چهار گروه تقسیم شدند که تعداد حیوان‌ها در هر گروه ۱۰ سر بود. دو گروه حیوان‌های دیابتی و دو گروه حیوان‌های سالم بودند.

گروه I: گروه سالم یا گروه شاهد منفی که نه دیابتی شدند و نه معتاد.

گروه II: گروه دیابتی که فقط با STZ دیابتی شدند.

گروه III: گروه دیابتی معتاد که با STZ دیابتی شده و یک ماه بعد با روش بیان شده در فوق معتاد شدند.

گروه IV: گروه سالم معتاد که مشابه با گروه I می‌باشد، فقط با این تفاوت که معتاد شدند.

داده‌ها به صورت Mean+SEM نمایش داده شدند و برای مقایسه گروه‌ها از آنالیز واریانس استفاده شد؛ برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون توکی استفاده شد؛ داده‌ها با $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

مقایسه شکل ظاهری معده بین گروه‌های مورد مطالعه معتاد، دیابت و دیابت معتاد با گروه سالم نشان داد که معده در کلیه گروه‌های آزمایشی افزایش جسم پیدا کرده و بزرگ شده‌است بطوری که بخش فوندوس و جسم معده به قدری نازک و غشایی شده که محتویات معده از خارج قابل مشاهده است (شکل ۱).

با خارج کردن محتویات معده و بررسی داخل آن مشخص گردید که چین‌ها در ناحیه فوندوس، جسم و حتی آنتر معده از بین رفته، سطح داخلی معده صاف و بدون چین (روگه) بوده و به شکل غشایی نازک قابل مشاهده است، فقط تعدادی چین در ناحیه مجاور اسفنکتر پیلور دیده شد. بررسی تغییرات جدار معده در ناحیه فوندوس در هر سه گروه آزمایشی، کاهش لایه عضلانی خارجی و اپی‌تلیوم را نشان می‌دهد؛ اپی‌تلیوم بر خلاف انسان در این ناحیه سنگفرشی مطابق کراتینی، فاقد غدد و کریپت بوده و شبیه اپی‌تلیوم پوست دیده شد. در گروه دیابتی معتاد ضخامت اپی‌تلیوم بیشتر شده و چین‌دار بود (شکل ۲).

در ناحیه جسم معده چین‌های معده بسیار کم و در صورت مشاهده کوتاه بود؛ کریپت‌ها در هر سه گروه کاهش یافته بود ولی در گروه دیابتی کاهش این کریپت‌ها مشهودتر بود بطوری که سلول‌ها در غدد سه گروه، طبیعی ولی کوتاه شده بود؛ سلول‌های جدار فراوان و طبیعی بود (شکل ۳). لایه عضلانی خارجی طبیعی ولی نسبت به گروه سوّم کاهش یافته بود اما با یکدیگر اختلاف چندانی ندارند (شکل ۴).

بررسی تغییرات در ناحیه آنتر در مجاورت اسفنکتر پیلور نشان می‌دهد که افزایش عضلات در ناحیه اسفنکتر در همه گروه‌های آزمایشی رخ داده است که اختلاف چندانی با یکدیگر ندارند. در ناحیه آنتر غدد طبیعی، تعداد اندکی چین نیز مشاهده گردید. عضلات بطور عمده در این ناحیه قابل مشاهده است که تقریباً طبیعی است ولی در سایر قسمت‌ها نسبت به گروه سالم کاهش نشان می‌دهد (شکل ۵).

تغییرات در حجم و وزن معده در حیوانات در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. حجم معده در گروه دیابتی معتاد و در مقایسه با گروه‌های دیگر کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد بطوری که حجم در گروه دیابتی معتاد $1/9 \pm 0/04$ ml است در حالی که در گروه دیابتی $2 \pm 0/0$ است ($P < 0/05$).

بحث

گاستروپارازی یک اختلال حرکتی الکترومکانیکی است که در آن بسیاری از موارد علاوه بر معده، بخش‌های فوقانی روده کوچک را نیز درگیر می‌کند (۵) و موجب تأخیر در تخلیه محتویات جامد معده می‌شود. در این مطالعه، چگونگی اثر اعتیاد به مورفین در موش صحرایی دیابتی بر روی این عارضه (گاستروپارازی) بررسی شده است.

نتایج نشان می‌دهد که هم در گروه دیابتی و هم در گروه دیابتی معتاد، بعثت عدم تخلیه محتویات جامد معده یا کاهش فعالیت حرکتی آن، معده در ظاهر دارای حجم بیشتری در مقایسه با حیوان سالم می‌باشد و جدار معده شدیداً نازک شده است که علت آن از بین رفتن چین‌های داخل معده در ناحیه فوندوس، جسم و آنترمعه می‌باشد. همچنین مشاهده شد که اعتیاد به مورفین موجب افزایش ضخامت اپیتلیوم در ناحیه فوندوس معده شده است. لایه‌های عضلانی خارجی در گروه‌های مورد مطالعه با یکدیگر اختلاف ندارند. اگرچه افزایش عضلات اسفنکتر پیلور در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه‌های دیگر رخ داده است.

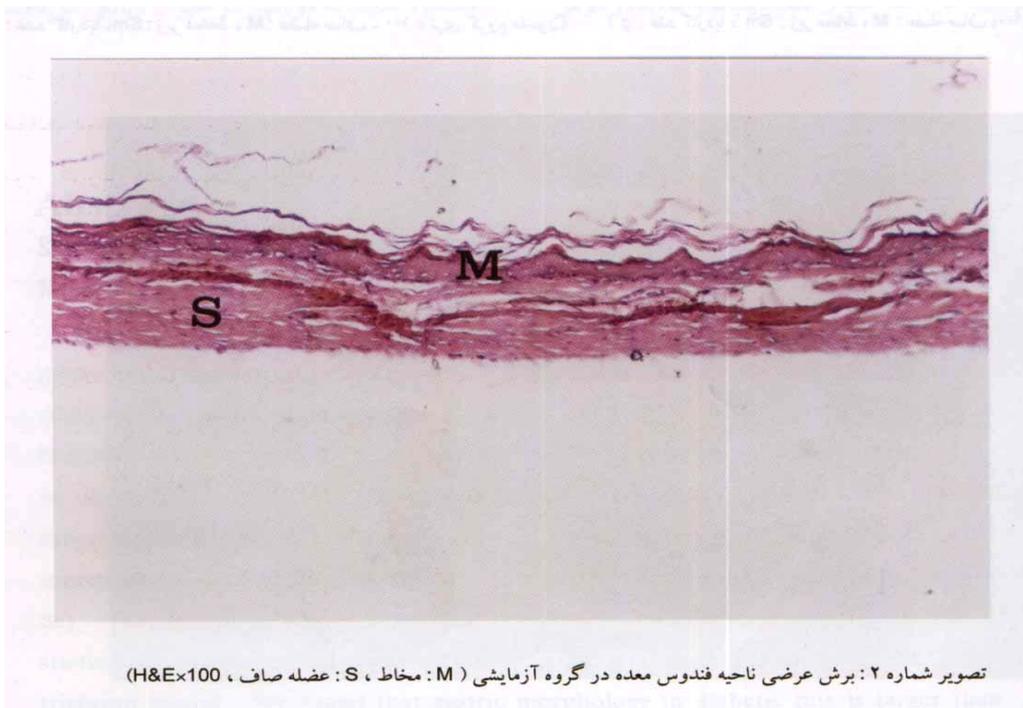
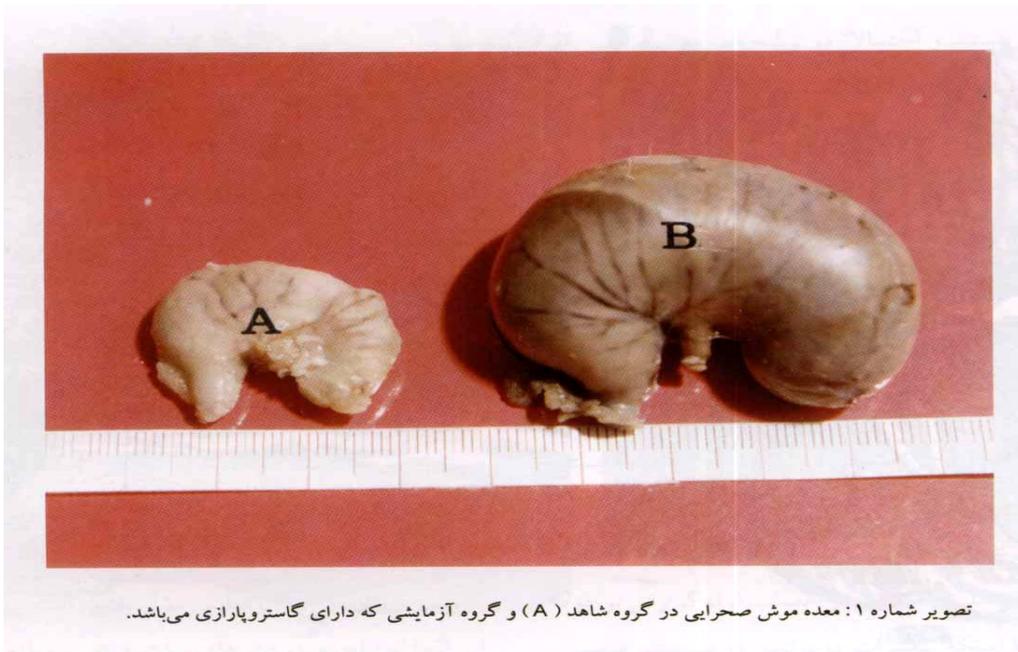
اعتیاد به مورفین حجم معده را در مقایسه با حیوان‌های کنترل (دیابتی) کاهش داده است. اعتیاد به مورفین در حیوان سالم نه تنها وزن معده را کاهش نداده بلکه باعث افزایش وزن معده در مقایسه با گروه کنترل و سالم شده است. علاوه بر این، وزن معده در حیوان دیابتی معتاد بیشتر از گروه کنترل است که علت آن شاید افزایش توده عضلانی در این گروه در مقایسه با گروه کنترل باشد.

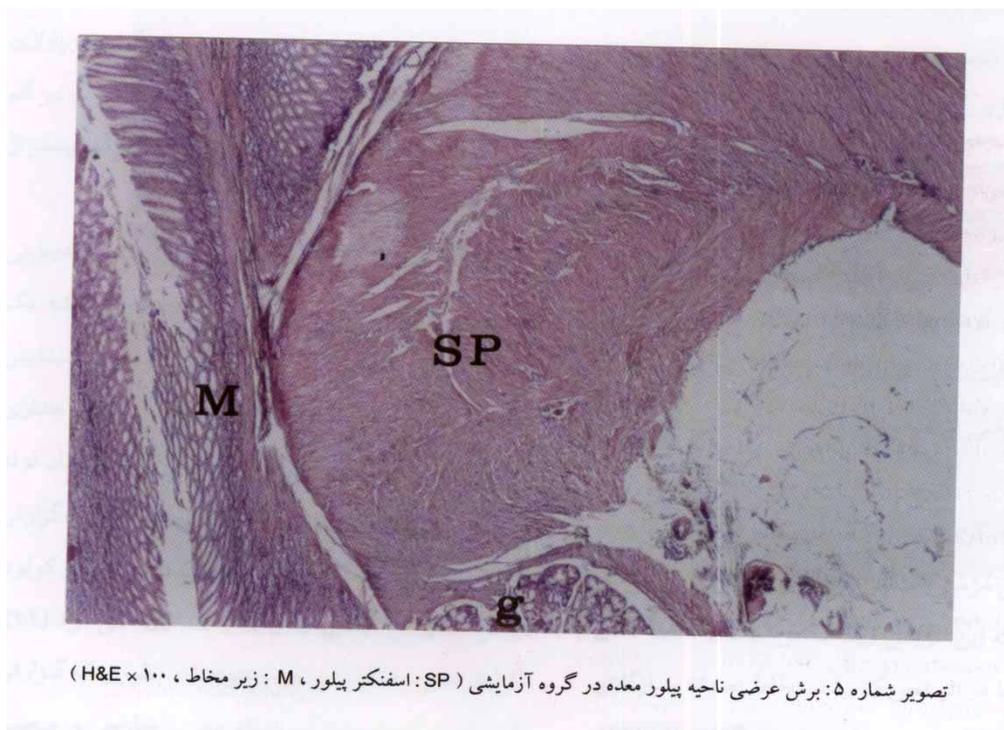
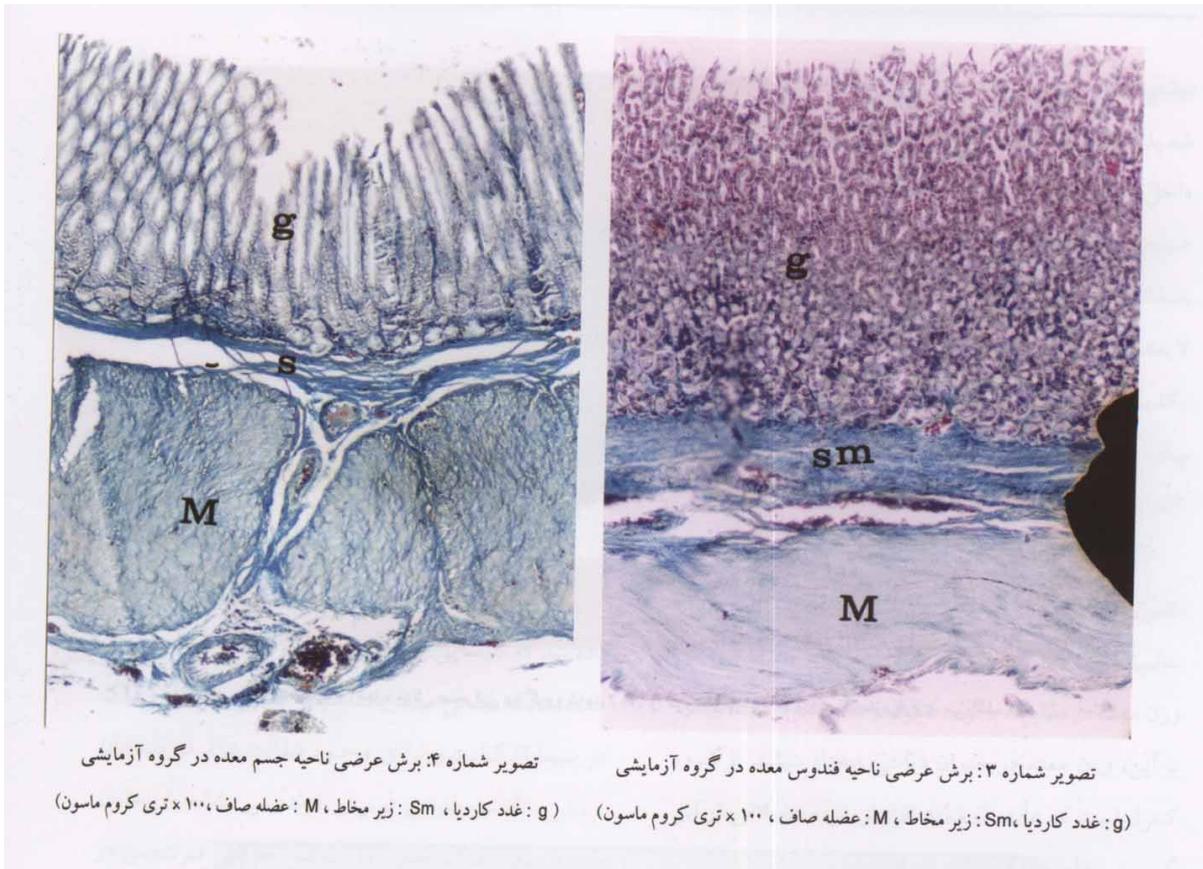
در مطالعه انجام شده بر روی موش‌های صحرایی با دیابت مزمن گزارش شده است که در حیوان‌های دیابتی ایلئوم و سکوم بزرگ شده‌اند و محتوای مدفوع در آن‌ها تجمع پیدا کرده است. همچنین بزرگ شدن کولون در سه هفته بعد از القاء دیابت بوجود می‌آید و شاید همین بزرگ شدن کولون و کاهش فعالیت حرکتی آن مسؤول پیدایش یبوست در دیابت باشد. کولون شل شده و محتوای آن آبکی است و در بعضی از قسمت‌ها هاستراسیون‌ها از بین رفته است (۱۲).

پژوهش دیگری نشان داد که وزن کولون و ایلئوم در حیوان دیابتی مزمن (هشت هفته‌ای)، افزایش پیدا می‌کند (۱۳) و (۱۴) که این افزایش وزن ممکن است به علت تکثیر مخاط بوده یا در اثر تحریک رشد مخاط بعنوان سازگاری لوله گوارش برای پرخوری دیابتی صورت گرفته باشد (۱۵). افزایش وزن سروز و عضله ژژنوم در موش صحرایی دیابتی نیز گزارش شده است (۱۶). در هامستر چینی به علت دیابت، تمایل برای کاهش ضخامت عضله صاف لوله گوارش بوجود می‌آید که این خود منجر به کشیده شدن روده دیابتی می‌شود (۱۷). همچنین گزارش شده است که در دیابت، وزن لایه‌های عضلانی کولون تغییر نمی‌کند؛ در حالی که در ایلئوم افزایش بوجود می‌آید (۱۴) و شاید همین افزایش وزن لایه‌های عضلانی در ایلئوم، مسؤول اسهال دیابتی باشد.

در مطالعه انجام شده بر روی چند بیمار دیابتی که دارای عوارض نوروپاتی، رتینوپاتی و گاستروپارازی بودند، نشان داده شد که نارسایی مورفولوژیکی در عضله صاف دیواره معده، شبکه عصبی میانتریک، شبکه عصبی خارجی و واگ در بیماران گاستروپارازی وجود ندارد (۱۸). در بیماران دیابتی با گاستروپارازی تونوس فوندوس مشابه با بیماران دیابتی بدون علائم است اما ایندکس حرکتی فوندوس در مقایسه با افراد سالم یا بیماران بدون علائم گاستروپارازی کاهش یافته است؛ همچنین ایندکس حرکتی انتروم نیز کم شده است، اما کاهش ایندکس حرکتی در فوندوس بیشتر از انتروم است (۱۹).

علل گوناگونی برای پیدایش گاستروپارازی دیابتی مطرح کرده‌اند. بعضی از پژوهشگران معتقدند که یک اختلال در سیستم عصبی با نوروپاتی در پیدایش گاستروپارازی دخیل است که در شبکه عصبی داخل جدار لوله گوارش و سیستم عصبی خود مختار عصب رسان لوله گوارش ایجاد اختلال می‌کند (۵ و ۷). بعنوان مثال، گزارش شده است که تخریب انتهایی آکسون بدون میلین در کولون موش صحرایی دیابتی ۷-۵ ماهه مشاهده می‌شود (۱۲). گزارش‌های مخالف این نیز وجود دارد بطوری که گزارش شده که در گاستروپارازی، شبکه عصبی خارجی و عصب





واگ سالم هستند و احتمالاً" در ترشح هورمون موتیلین در پیدایش گاستروپارازی، اختلالات دیگری نقش دارند (۵، ۶، ۸ و ۱۲). همچنین گزارش شده که در گاستروپارازی، اختلال میوزینیکی در موش‌های صحرایی نقش بیشتری دارد تا اختلال نوروپاتی؛ یعنی اینکه رهایش میانجی عصبی از انتهای اعصاب لوله گوارش (مثل Ach) طبیعی است و اختلال مزبور احتمالاً ناشی از اختلال در سیستم انتقالی پیام داخل یاخته‌ای در عضله لوله گوارش می‌باشد؛ زیرا گزارش شده است که اختلالی در تولید Ip_3 یا تولید PKC یا از بین رفتن کانال‌های کلسیمی وابسته به لیگاند (نه وابسته به ولتاژ) وجود دارد (۷).

گزارش شده است که دیابت حداقل باید برای ۸ هفته ادامه داشته باشد تا تغییرات در اعصاب لوله گوارش بوجود آید و یا اینکه تغییرات دژنراتیو در سیستم عصبی خودمختار در ۴ تا ۷ ماه بعد از القاء دیابت با STZ در موش صحرایی بوجود آید (۱۴). در مطالعه حاضر، چون موش‌های صحرایی فقط برای یک ماه دیابتی بودند، بنابراین احتمال نوروپاتی برای پیدایش گاستروپارازی ضعیف است و کاهش تخلیه معده بیشتر مربوط به تغییرات مورفولوژیکی از قبیل افزایش عضلات اسفنکتر پیلور در حیوان دیابتی می‌باشد.

بخش دیگر مطالعه حاضر نشان داد که اعتیاد به مورفین از یک سو ضخامت اپیتلیوم را در فوندوس معده افزایش داده و از سوی دیگر، حجم معده را کاهش داده است. لذا می‌توان نتیجه گرفت که اعتیاد به مورفین احتمالاً از طریق تغییرات مورفولوژیکی تا نورولوژیکی یا هورمونی کاهش حجم معده را موجب شده و احتمالاً می‌تواند در بهبودی گاستروپارازی در حیوان دیابتی مؤثر باشد؛ البته برای اثبات این ادعا احتیاج به پژوهش‌های بیشتر و تعیین سازوکار دقیق عملکرد اعتیاد به مورفین در حیوان دیابتی می‌باشد.

Abstract

Survey of Stomach Histological Changes in Chronic Diabetic Rat Addict to Morphine

Diabetic gastroparesis is a kind of motor electromechanical disorder in which gaster and other portion of GI system is motionless. In this research, we examined effects of morphine addiction on diabetic gastroparesis. We divided the 30 female N-MARI rat in 4 groups. In normal groups, all rats received saline (volume / kg). In the diabetic group, all rats received STZ (45 mg/kg); in normal addict group, rats received morphine 30-50 mg/kg for four sequential days and twice a day. In the fourth group, rats received first STZ (45mg/kg) Sc and then morphine (30-50mg/kg Sc). For addiction test, withdrawal syndrome was evaluated. Gastroparesis is studied by macroscopical and microscopical slice. Slices stained by H&E and trichrom mason. We found that gastric morphology in diabetic rats is larger than normal rats; in addition, gastric morphology in diabetic rats is larger than normal rats; fundus in diabetic rats was of less folding. The thickness of extrnal muscular layer in diabetic rats is thinner but its histological structure is not changed; pylor sphincter in diabetic rats was hyperthrophized. In addict diabetic rats, only epithelial layer grew and folded and gaster volume in addict diabetic rats was less increased ($P < 0.05$). These results indicated that addiction improved the gastroparesis in diabetic rats.

Key Words : *Gastroparesis ; Chronic Diabetic ; Addiction ; Morphine.*

منابع

- Braunwald E., Fauci A. S., Kasper D. L. et al. Principles of internal medicine (15th ed). McGrawhill, New York: 2001. vol 12, pp. 2019-2109.
- خزاعی، محمد حسن. آشنایی با دیابت. ۱۳۷۵، چاپ اول، انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد. صص ۲۱-۶۳.
- وضعیت دیابت در ایران. روزنامه جام جم. سال دوم، شماره ۴۲۸. ۱۰ آبان ۱۳۸۰، صفحه ۱۱.
- ماجوی ل، دال سی. گ. سی. ادرت ک. دیابت، روش‌های کنترل و درمان آن. مترجم: رضا آمری‌نیا. ۱۳۷۶، چاپ اول - انتشارات خانه فرهنگ تهران، تهران. صص ۲۵-۱.
- Deponti F., Fealey R. D., Malagelada J. R. Gastrointestinal syndromes due to diabetes mellitus. In: D. Yck P.J., Thomas P. K., ASBURY, A. K. Diabetic neuropathy. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1987, PP. 155-160.
- Katz L. A., Spiro H.M. Gastroenterologic Regulation with Other system. In Edward Berk J. Gastroenterolog (4th ed). W.B. Sounders co. Philadelphia. 1985, PP. 4648-4679.
- Takahash T., Kojima Y. Tsunod Y. Impaired intracellular signal transduction in gastric smooth muscle of diabetic BB/W Rats. Am. J. Physiolog. 1996, 270 (Gastointest. Liver physiol. 33); G411.
- Solar N. G. Diabetic gastroparesis without autonomic neuropthy. Diabetes care, 1980, 3: 200-201.
- شفیعی پور محسن، اسماعیلی حمید. اثر اعتیاد به تریاک بر روی قند - هموگلوبین گلیکوزیله و چربی‌های خون در موش صحرایی دیابتی. پایان نامه دکترای پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، سال ۱۳۷۸.

۱۰- شفیع پور محمدرضا، کهنوجی محمود، بررسی اثر اعتیاد به مورفین بر روی قند، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله و چربی‌های خون در موش صحرایی مبتلا به دیابت مزمن. پایان نامه دکترای پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، سال ۱۳۸۰.

11. Gembal M. The effect of ascorbic acid on protein glycation in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologica*, ۱۹۹۴; ۳۷: ۷۳۱-۷۳۶.
12. Schmidt R. E., Nelson J. S., Johnson E. M. Experimental diabetic autonomic neuropathy. *AM. J. Pathol.* 1981, 103: 210-225.
13. Schell H.P., Wilson H. D. Effects of diabetes on intestinal growth in the rat. *J. Exp.* 2001. 1971, 176: 487-495.
14. Lincoln J., Bokor J. T., Crwe R., Griffith S. G. Myenteric plexus in streptozotocin-treated rats. *Gastroenterology.* 1984, 86: 654-661.
15. Jervis E. L., Levin R. J. Anatomic adaptation of the alimentary tract of the rat to the hyperphagia of chronic alloxan diabetes. *Nature*, 1966, 210: 391-393.
16. McNurlan M. A., Garlick P. J. Protein synthesis in liver and small intestine in protein deprivation and diabetes. *AM. J. Physiol.* 1981, 241: 238-245.
17. Diani A. R., Gerritsen G. C., Strornsta S., Murray P. A study of the morphological changes in the small intestine of the spontaneously diabetic chinese hamster. *Diabetologia*, 1976, 12: 101-109.
18. Yoshida M. M., Schuffler M. D., Sumi S. M. There are no morphologic abnormalities of the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*, 1988, 94: 907-914.
19. Malagelada J. A., Rees W. W., Laurence J. M., Go V.L.W. Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis. *Gastroenterology*, 1980, 78: 286-293.