

Study of the role of opioid receptors involved in blood glucose changes in morphine treated Balb/c mice

Shariatzadeh SM (M.Sc)^{1*}, Momeni HR(Ph.D)², Oryan SH(Ph.D)³, Baghinia N(M.Sc)¹

1- Department of Physiology, Science and Research Branch, Islamic Azad University of Tehran, Tehran, Iran

2- Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Iran

3- Department of Biology, Tarbiat Moallem University, Tehran, Iran

Received: 7 Sep 2010, Accepted: 20 Oct 2010

Abstract

Background: Morphine is one of the derivations of opium alkaloids. Contradictory reports exist on hyperglycemic and hypoglycemic effects of morphine. The aim of this study was to evaluate the role of opioid receptors involved in blood glucose changes in morphine-treated Balb/c mice.

Materials and Methods: This experimental study was carried out on 8 groups of male Balb/c mice (n=6), including group 1 (morphine), group 2 (naloxone (morphine antagonist) + morphine), group 3 (naltrindole (δ receptor antagonist) + morphine), group 4 (norbinaltorphimine (κ receptor antagonist) + morphine), group 5 (CTOP (μ receptor antagonist) + morphine), group 6 (saline), group 7 (saline + saline), and group 8 (saline + morphine). Blood samples were obtained from retro-orbital sinus at 0, 1, 2, and 3 hours after injection. Blood glucose level was measured by enzymatic technique. Data were analyzed by SPSS software.

Results: The application of morphine resulted in significant hypoglycemia in comparison with the control group which was significantly compensated by naloxone compared to the morphine group. The application of naltrindole could significantly inhibit hypoglycemia induced by morphine compared to the control group, whereas norbinaltorphimine and CTOP failed to do so.

Conclusion: Since naltrindole could compensate for hypoglycemia due to morphine, hypoglycemia caused by morphine is likely to be mediated by δ opioid receptors.

Keywords: Balb/c mouse, Glucose, Morphine, Opioid receptor antagonists

Corresponding author:

Address: Amir-al-momenin Hospital, Pardis Academic Site, Sardasht, Arak, Iran

Email: mehdi24408@yahoo.com

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

سید مهدی شریعت زاده^{۱*}، دکتر حمید رضا مؤمنی^۲، دکتر شهربانو عربان^۳، ندا باغی نیا^۴

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. گزارش‌های متناقضی دال بر اثرات مورفین بر روی گلوکز خون وجود دارد. هدف از این پژوهش، بررسی نقش گیرنده‌های اپیوئیدی دخیل در تغییرات گلوکز خون موش‌های بلب سی تیمار شده با مورفین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق تجربی بر روی ۸ گروه موش نر نژاد بلب 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- NH₂) به همراه مورفین، گروه ششم سالین، گروه هفتم سالین به همراه سالین و گروه هشتم سالین به همراه مورفین تزریق شد. نمونه‌های 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 معنی دار گلوکز خون نسبت به گروه کنترل پس از تزریق شد و این کاهش گلوکز خون توسط نالوکسان به طور معنی دار در مقایسه با گروه مورفین جبران گردید. کاربرد نالتریندول توانست کاهش گلوکز خون ایجاد شده توسط مورفین را نسبت به گروه کنترل به طور معنی دار مهار نماید در حالی که CTOP و نوربینالتورفیمین قادر به انجام این امر نبودند.

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

واژگان کلیدی: مورفین، آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی، گلوکز، موش بلب سی

مقدمه

مورفین یکی از مشتقات فنانترونی آلکالوئیدهای موجود در تریاک می‌باشد که از خاصیت ضد دردی و مخدري 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 گیرنده‌ها 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 هم‌نوسازی 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 هایپر گلیسمی (افزایش گلوکز خون) (۱۲) و هایپو گلیسمی (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 می‌گیرد 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 دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و دوره‌های 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 می‌گرفت. ضمناً 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 میلی‌گرم 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.

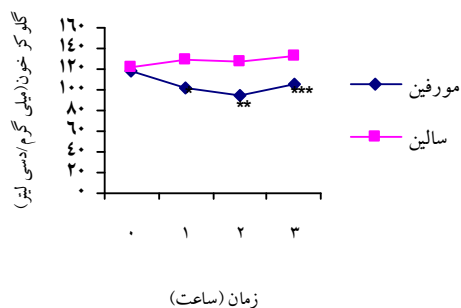
گروه ۳ (نالتریندول هیدروکلراید (آنتاگونیست گیرنده دلتا) به همراه مورفین): ابتدا نالتریندول (شرکت توکریس انگلستان) با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیر جلدی تزریق شده و ۱۵ دقیقه بعد مورفین به صورت زیر جلدی تزریق گردید (۱۳).

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

باقی ماند و پس از آن رنگ صورتی حاصله توسط دستگاه اسپکتروفتومتر با طول موج ۵۴۶ نانومتر غلظت گلوکز خون به دست آمد. آنالیز آماری 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)، هاپیوگلاسمی معنی‌داری را در طی زمان‌های یاد شده ایجاد نمود (نمودار ۱) و تزریق نالوکسان ۵ دقیقه قبل از مورفین توانست هاپیوگلاسمی ناشی از مورفین را به طور معنی‌داری جبران نموده و آن را تقریباً به سطح گروه سالین + سالین افزایش دهد (نمودار ۲). هم‌چنین کاربرد زیرجلدی نالتریندول ۱۵ دقیقه قبل از مورفین در طی زمان‌های ۱، ۲ و ۳ ساعت پس از تزریق در مقایسه با سالین + مورفین توانست هاپیوگلاسمی حاصل از مورفین را به طور معنی‌داری جبران نماید (نمودار ۳)، در صورتی که تزریق جداگانه نوربینالتورفیمین و CTOP، در زمان‌های یاد شده و ۱۵ دقیقه قبل از مورفین سبب جبران هاپیوگلاسمی ناشی از مورفین نشد (به ترتیب نمودارهای ۴ و ۵).



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

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

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

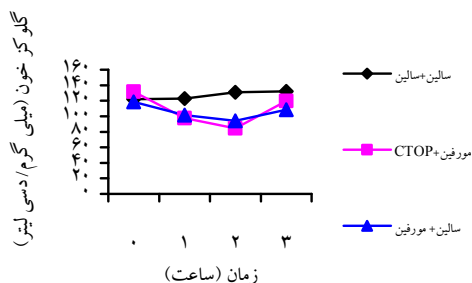
گروه ۵: (CTOP) D-phe-cys- Tyr- D- Trp- orn- Thr- pen- Thr- NH₂، آنتاگونیست گیرنده (مو) به همراه مورفین: ابتدا CTOP (شرکت توکریس انگلستان) را با دوز ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیرجلدی تزریق نموده و ۱۵ دقیقه بعد مورفین به صورت زیرجلدی تزریق گردید (۱۵).

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.

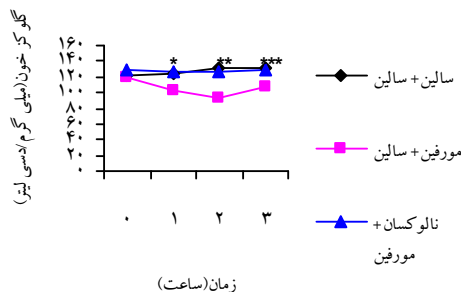
گروه ۷ (سالین به همراه سالین): شامل موش‌هایی که سالین + سالین را متناسب با وزن بدن به صورت زیرجلدی دریافت نمودند. این گروه به عنوان گروه کنترل برای حیواناتی که دو بار مورد تزریق دارو قرار می‌گرفتند در نظر گرفته شد.

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 و ۳ 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 تا ۱۵۰ میکرولیتر خون توسط پی‌پت پاستور آغشته به سیترات سدیم به داخل ایندورف انتقال یافته و سپس توسط دستگاه سانتیفریژ با ۱۳۰۰ 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



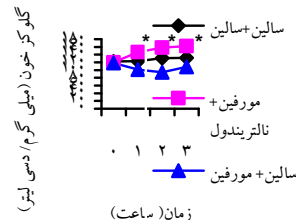
نمودار ۵. تغییرات گلوکز خون ناشی از تزریق مورفین+CTOP نسبت به گروه سالین+مورفین



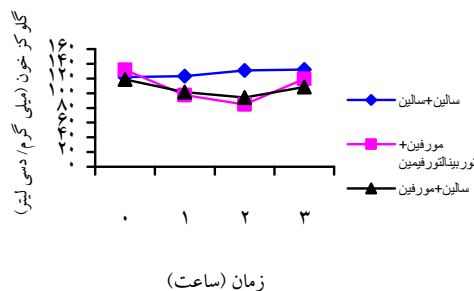
نمودار ۲. تغییرات گلوکز خون ناشی از تزریق نالوکسان+مورفین در مقایسه با گروه مورفین+سالین، طی زمان های ۱، ۲ و ۳ ساعت

بحث

عقیده کلی بر این است که تریاک (با دارا بودن ماده موثر مورفین) اثر سودمندی در بیماری 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 احتمالاً به دلیل هایپوگلیسمی 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 نیز گزارشی دال بر اینکه تزریق ۵، ۲۰، ۸۰ و ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم مورفین زیرجلدی، سبب هایپوگلیسمی 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 هایپوگلیسمی وابسته به دوز در موش‌ها می‌گردد. با وجود نتایج متعدد مبنی بر اثر هایپوگلیسمی مورفین، تحقیقات متعددی نیز وجود دارد که حاکی از اثرات هایپرگلیسمی 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 دوزهای ۵۰-۶/۲۵ میکروگرم در موش‌ها سبب هایپرگلیسمی وابسته به دوز شده است (۱۷). نتایج این پژوهش بیانگر نقش هایپوگلیسمی مورفین زیرجلدی در مقایسه با گروه کنترل در موش‌های بالغ نژاد



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



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

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 هاپیوگلاسمی 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 هاپیوگلاسمی حاصل از مورفین توسط گیرنده های 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 گیرنده های دلتا توانست هاپیوگلاسمی ایجاد شده توسط مورفین را جبران نماید و دو آنتاگونیست دیگر در این خصوص ناتوان بودند، می توان این طور نتیجه گرفت که احتمالاً گیرنده های دلتا (و نه مو و کاپا) در هاپیوگلاسمی القاء شده توسط مورفین نقش اصلی را ایفا می کنند.

تشکر و قدر دانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای سید مهدی شریعت زاده می باشد. 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

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 احتمالاً به دلیل طرز تزریق دارو، میزان دوز مصرفی، نژاد حیوانی و یا سایر عوامل ناشناخته دیگر باشد.

مکانیسم اثر هاپیوگلاسمی مورفین هنوز به خوبی شناخته نشده است ولی این احتمال وجود دارد که این اثر از طریق آزاد شدن انسولین از سلول های بتای پانکراس باشد. در این خصوص گزارش هایی مبنی بر افزایش سطح انسولین پلاسما بعد از تزریق مورفین وجود دارد (۱۲، ۲۰). مشخص شده است که پانکراس توسط شاخه ای از عصب واگ عصب دهی می شود و تحریک عصب واگ باعث افزایش غلظت انسولین پلاسما می گردد (۲۱). از آنجا که مورفین موجب تحریک سیستم پاراسمپاتیک (۲۲) می شود، این احتمال وجود دارد که بتواند موجب آزاد شدن و سرانجام افزایش سطح انسولین پلاسما شود و بدین ترتیب موجب هاپیوگلاسمی 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 گیرنده های مورفین قادر بود اثرات هاپیوگلاسمی القاء شده بوسیله مورفین را در کلیه زمان ها به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل مهار نماید. با توجه به این اثر، این طور می توان نتیجه گرفت که هاپیوگلاسمی حاصل از مورفین از طریق گیرنده های اپیوئیدی انجام شده باشد. اگر چه نالوکسان تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده مو دارد (۲۴، ۲۵)، اما می تواند با توانایی کمتر، به گیرنده های دلتا و گاما نیز متصل گردد (۲۶، ۲۷). بنابراین در این پژوهش جهت مشخص شدن نقش دقیق سه گیرنده در هاپیوگلاسمی القا شده بوسیله مورفین، از آنتاگونیست های اختصاصی هر گیرنده استفاده شد. نالتریندول هیدروکلراید (آنتاگونیست انتخابی گیرنده دلتا) با مهار این رستور می تواند در تعدیل ایجاد وابستگی به مورفین (۲۸) و همچنین تعدیل اثرات ضد دردی ناشی از

- 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*

- Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
23. Nijima 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.