مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال پنجم، شمارهٔ ۲، صفحه‌های ۱۰۶ – ۹۹ (تابستان ۱۳۸۲)

مقالهٔ پژوهشی

بررسی تأثیر تجویز مورفین محیطی بر انسولین، لپتین و TNF-alpha سرم رات‌های چاق شده با رژیم پرانرژی

دکتر بهرام یغمایی، دکتر عبدالحسین باستانی، حمید زند، دکتر خلیل زارعیان، غلامرضا امیاری

چکیده

مقدمه: تأثیرات گلیسمیک اوپیوئیدها در انسان و مدل‌های حیوانی و نیز نقش اوپیوئیدهای اندوژن در سبب‌شناسی چاقی مورد بحث است. در این مطالعه برای اولین بار به اثر اوپیوئیدها بر لپتین و TNF-alpha مترشحه از ادیپوسیت‌ها که در علت شناسی چاقی و مقاومت به انسولین نقش مهمی دارند، پرداخته شده است. مواد و روش‌ها: به مدت ۱۸ هفته ۳۰ رات رژیم غذایی پر انرژی و ۱۰ رات به عنوان شاهد اول رژیم معمول تغذیهٔ جوندگان را دریافت کردند. پس از پایان ۱۸ هفته از گروه تحت رژیم پرانرژی، رات‌هایی که وزنی بیش از دو برابر انحراف معیار وزن میانگین گروه شاهد داشتند، به عنوان نمونهٔ چاق انتخاب شدند. ۱۴ حیوان چاق به دو گروه ۷ تایی تقسیم شدند: گروه مورد پس از بیهوشی با اتر تحت تزریق ۱۰mg/kg مورفین زیر جلدی وگروه شاهد دوم نیز به همین ترتیب تحت تزریق سالین هم حجم با دارو در گروه مورد، قرار گرفتند. نمونه‌گیری از ناحیهٔ قلب حیوان در زمان‌های صفر (بلافاصله قبل از تزریق)، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق انجام گرفت. TNF-α، انسولین، لپتین سرم، اسیدهای چرب آزاد و گلوکز سرم اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج تحقیق نشان داد که انسولین سرم گروه مورد ۳۰ دقیقه پس از تزریق نسبت به شاهد افزایش معنی‌دار داشت (p<۰/۰۵). لپتین سرم گروه مورد ۶۰ دقیقه پس از تزریق نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵). TNF-α سرم در گروه مورد پس از ۳۰ دقیقه کاهش معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵). سطح سرمی اسیدهای چرب آزاد در گروه کنترل ۳۰ دقیقه پس از تزریق افزایش معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵) که تا پایان ۱۲۰ دقیقه نیز همچنان ادامه یافت. گلوکز سرم اگرچه در گروه مورد اندکی کاهش نسبت به شاهد نشان می‌داد، این کاهش معنی‌دار نبود. نتیجه‌گیری: مورفین در این مطالعه احتمالاً با کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک در بافت‌های محیطی باعث خنثی شدن اثر آلفا آدرنوسپتورها بر روی غشای ادیپوسیت‌ها گردیده، سبب افزایش cAMP داخل ادیپوسیت‌ها می‌شود و این افزایش cAMP باعث افزایش لیپولیز و تولید اسیدهای چرب و سرکوب تولید لپتین و TNF-α می‌گردد.

واژگان کلیدی: چاقی، مقاومت به انسولین، لپتین، TNF-alpha، اوپیوئیدها

مقدمه

سال‌هاست که از نقش اوپیوئیدها در بهبود سطح گلوکز افراد چاق دیابتی گزارش‌هایی منتشر می‌شود. در سال ۱۹۸۴ میلادی رید و همکارانش نشان دادند که تزریق محیطی بتا ـ اندورفین به بیماران با دیابت نوع دو ـ که عموماً چاق نیز می‌باشند ـ باعث کاهش سطح گلوکز سرم آنان می‌گردد.[۱] اما پیش از این فارماکولوژیست‌ها مکرراً دیده بودند که اوپیوئیدها اعم از اندوژن، اگزوژن و حتی متابولیت‌های برخی اوپیوئیدها مانند مورفین یعنی مورفین ۳ ـ گلوکورونید و مورفین ۶– گلوکورونید باعث افزایش سطح گلوکز سرم افراد معمولی می‌گردد.[۲]

گروه بیوشیمی، دانشکدهٔ پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: تهران، اوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، حمید زند
E-mail: hamidzk@yahoo.com

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]

در همین ارتباط گروه تحقیقاتی دکتر بیلی در ۱۹۸۷ به تأثیر آگونیست‌ها و آنتاگونسیت‌های اوپیوئیدی بر متابولیسم قند با استفاده از موش‌های چاق ژنتیکی[i] پرداختند.[۳] در مطالعهٔ آنها، تزریق نالوکسان (آنتاگونیست اوپیوئیدی) باعث افزایش سریع و زود گذر گلوکز سرم و سرکوب ترشح انسولین در گروه شاهد گردید، اما پاسخ موش‌های چاق ژنتیکی به این دارو بسیار شدیدتر و پایدارتر بود. تزریق آگونیست‌های سنتتیک انکفالین به همان شیوهٔ قبل باعث افزایش گلوکز و انسولین سرم موش‌های شاهد می‌شد اما باز هم این افزایش در گروه چاق ژنتیکی شدیدتر بود.[۳] در ۱۹۸۹ سوورویت و همکاران نشان دادند که تزریق ۱ mg/kg مورفین زیر پوستی به نوعی موش چاق همراه با علایم دیابت (این مدل وقتی در معرض رژیم غذایی سرشار از کربوهیدرات ساده قرار می‌گیرد سریعاً چاق می‌شود و علایم دیابت را بروز می‌دهد) باعث کاهش گلوکز سرم آنان می‌گردد. اما همین میزان مورفین در گروه شاهد طبیعی گلوکز سرم را سریعاً بالا می‌برد.[۴]

همین گروه قبلاً در بررسی دیگری نشان داده بودند که پاسخ سمپاتیک مدل‌های چاق نسبت به مدل‌های طبیعی متفاوت است. بدین ترتیب که حساسیت گیرنده‌های آلفا ۲ – آدرنرژیک در بافت‌های محیطی نظیر جزایر بتای پانکراس نسبت به گیرنده‌های بتا ـ آدرنرژیک بیشتر می‌شود.[۵] افزایش تعداد گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا نسبت به بتا که همگام با افزایش حجم ادیپوسیت‌ها هنگام چاقی دیده می‌شود، در گزارش‌های دیگری نیز ذکر شده است.[۶،۷]

سوورویت با توجه به یافته‌های قبلی خود در زمینهٔ تغییر پاسخ سمپاتیک مدل‌های چاق بیان کرد که افزایش حساسیت یا تعداد گیرنده‌های آلفا ۲– آدرنرژیک در جزایر بتای پانکراس منجر به سرکوب ترشح انسولین در پاسخ به یک تحریک سمپاتیک می‌گردد. مورفین احتمالاً با مهار جریان سمپاتیک در بافت‌های محیطی به واسطهٔ مهار پس‌سیناپسی باعث جبران افزایش حساسیت آلفا ۲ ـ آدرنوسپتورها شده، سرکوب ناشی از آنها را بر ترشح انسولین رفع می‌نماید و باعث بهبود سطح گلوکز سرم مدل‌های چاق دیابتی می‌گردد.[۴] در جزایر پانکراس نیز گیرنده‌های اوپیوئیدی وجود دارند که احتمالاً تحریک مستقیم این گیرنده‌ها و افزایش ترشح انسولین مکانیسم دیگری برای بهبود متابولیسم قند مدل‌های دیابتی فراهم می‌آورد.[۱]

موضوع جالب توجه این است که بدانیم در افراد چاق ترشح اوپیوئیدهای اندوژن از منابع مختلفی نظیر روده و میزان آن در بافت‌های محیطی این افراد افزایش می‌یابد.[۸،۹] افزایش سطح بتا – اندورفین محیطی حتی در کودکان پدر و مادرهای چاق قبل از بروز علایم چاقی به میزان چشمگیری بالاتر از کودکان طبیعی است[۱۰] اما از نقش این اوپیوئیدهای اندوژن در اتیولوژی چاقی اطلاعات زیادی در دسترس نیست.[۹،۱۰]

امروزه می‌دانیم که بافت چربی در سنتز و ترشح پپتیدهای مختلفی نظیر لپتین، TNF-α، اینترلوکین – ۶ و رسیستین[ii] شرکت دارد.[۱۱] در اوایل دههٔ ۹۰ میلادی هتامیسلیگیل و همکارانش نشان دادند که TNF-α (سیتوکینی که قبلاً در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش آن به اثبات رسیده بود)، توسط ادیپوسیت‌ها سنتز و ترشح می‌شود. در عین حال آنها این سیتوکین را به عنوان رابط بین مقاومت به انسولین و چاقی مطرح ساختند.[۱۲،۱۳] این محقق ساز و کارهای احتمالی TNF-α را در مختل نمودن عمل انسولین در بافت‌های حساس به این هورمون بدین ترتیب بیان کرد:

۱ـ TNF-α از طریق گیرندهٔ P75 باعث کاهش فسفریلاسیون تیروزینی گیرندهٔ انسولین شده، بدین ترتیب فرایند انتقال سیگنال انسولین مختل می‌شود.

۲ـ نقش TNF-α در سرکوب بیان ناقل گلوکز (GLUT4) در بافت‌هایی مثل بافت عضلانی، مکانیسم دیگر TNF-α در کاهش حساسیت عمل انسولین است.

۳ـ فعالیت لیپولیتیک TNF-α این احتمال را مطرح ساخته است که شاید اختلال در عمل انسولین توسط TNF-α با واسطهٔ اسیدهای چرب آزاد (FFA) باشد. مدت‌هاست که از نقش این اسیدها در بروز مقاومت به انسولین ناشی از چاقی گزارش‌هایی منتشر شده است.

۴ـ به علت نقش TNF-α در تنظیم ترشح لپتین (پپتید دیگر مترشحه از بافت ادیپوز) این احتمال نیز مطرح شد که TNF-α اختلال در عمل انسولین را با واسطهٔ لپتین صورت دهد.[۱۲،۱۳]

در مورد تنظیم بیان TNF-α در بافت ادیپوز شواهدی در دست است که نشان می‌دهد cAMP و گیرنده‌هایی که از این

i- ob/ob mice

ii- Resistin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]

پیامبر ثانویه استفاده می‌کنند احتمالاً سنتز TNF-α را در بافت‌هایی نظیر بافت ادیپوز سرکوب می‌کنند.[۱۴]

لپتین از پروتئین‌های دیگری است که در بافت ادیپوز ساخته و ترشح می‌شود. این پروتئین در اواسط دهۀ ۹۰ میلادی توسط ژانگ و همکاران کشف شد. این پروتئین ۱۶ کیلو دالتونی با واسطۀ دو گیرندۀ خود معروف به ایزوفرم بلند و کوتاه اعمال مرکزی و محیطی مختلفی انجام می‌دهد.[۱۵] این مولکول پس از ساخته شدن به خون ریخته شده توسط آن به جریان می افتد. در سد خونی ـ مغزی ناقل‌هایی وجود دارد که باعث می‌شود لپتین وارد دستگاه عصبی مرکزی (CNS) گردد. در آنجا لپتین در سنتز نوروپپتیدهایی مانند نوروپپتید Y (NPY) شرکت می‌کند. NPY در تنظیم اشتها نقش مهمی ایفا می‌کند و لپتین با سرکوب تولید آن باعث سرکوب اشتها می‌شود.[۱۵] لپتین همچنین جریان سمپاتیک را در CNS تحریک می‌کند. پایانه‌های سمپاتیکی که به بافت‌های محیطی مانند بافت ادیپوز وارد می‌شوند، به وسیلۀ نوروترانسمیترهای اپینفرین و نوراپینفرین و با واسطۀ گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک و سیستم آدنیلیل سیکلاز باعث تولید cAMP سیتوزولی در ادیپوسیت‌ها شده، تولید لپتین را سرکوب می‌کند و توسط لیپاز حساس به هورمون لیپولیز را افزایش می‌دهد. بدین ترتیب پاسخ CNS به میزان لپتین سرم توسط یک قوس پس‌نورد (فیدبک) منجر به کاهش حجم بافت چربی و مهار تولید لپتین می‌گردد.[۱۶] این مکانیسم در افراد چاق مختل است. ظاهراً ناقل‌های موجود در سد خونی ـ مغزی که از نوع ایزوفرم کوتاه‌اند، در این افراد اشباع می‌شود و نوعی مقاومت به لپتین پدید می‌آید و به عبارت دیگر CNS پاسخ مناسبی به میزان لپتین سرم که شاخصی از میزان بافت چربی است، نمی‌دهد. البته در این مورد، وجود عوامل مهارکنندۀ عمل لپتین نیز پیشنهاد شده است.[۱۷]

این فرضیه نیز در افراد چاق مطرح است که پاسخ سمپاتیک این بیماران با گسترش چاقی رفته رفته تغییر می‌کند زیرا با افزایش حجم ادیپوسیت‌ها بیان گیرنده‌های آلفا ۲ ـ آدرنرژیک در سطح آنها افزایش می‌یابد و سرانجام پاسخ گیرنده‌های بتا که گیرندۀ اصلی آدرنرژیک در این بافت است، محو می‌شود. گیرنده‌های آلفا ۲ ـ آدرنرژیک با مهار سیستم آدنیلیل سیکلاز باعث کاهش تولید cAMP و کاهش لیپولیز در ادیپوسیت‌ها می‌گردند؛ بدین ترتیب قوس پس‌نورد منفی که از طریق سیستم سمپاتوآدرنال بافت ادیپوز را در افراد کنترل می‌کند، در یک فرد چاق تبدیل به یک سیکل معیوب می‌گردد.[۷] احتمال داده می‌شود که لپتین در سرکوب ترشح انسولین افراد چاق و حتی اختلال در عمل انسولین در بافت‌های محیطی این افراد نیز دخیل باشد.[۱۸،۱۹]

نقش اوپیوئیدها و سیستم اوپیوئیدرژیک در تنظیم تولید سیتوکین‌هایی مانند TNF-α در دستگاه ایمنی قبلاً نشان داده شده است[۲۰] و همان طور که اشاره شد، نقش اوپیوئیدها در تنظیم قند خون بیماران و مدل‌های دیابتی توسط پژوهشگران مختلفی نشان داده شده است؛ از این رو، در این بررسی سعی بر یافتن پاسخ به این پرسش بوده است که آیا مورفین به عنوان یک آگونیست اختصاصی گیرندۀ اوپیوئیدی در تنظیم بروز لپتین، TNF-α و FFA مترشحه از بافت ادیپوز یک مدل چاق نقش دارد یا خیر. فرض این بررسی این است که احتمالاً تزریق محیطی مورفین باعث سرکوب لپتین و TNF-α به عنوان عوامل مختل کنندۀ عمل انسولین می‌شود و علاوه بر آن ترشح انسولین از جزایر بتای پانکراس را افزایش می‌دهد. بدین ترتیب می‌توان تصویر بهتری از تأثیر سیستم اوپیوئیدرژیک در اتیولوژی چاقی و مقاومت به انسولین ارایه نمود.

مواد و روش‌ها

۴۰ سر رات نر از نوع ویستار با حدود سن ۴ تا ۶ هفته از انستیتو پاستور خریداری شد. این حیوانات به دو گروه مورد اول (۳۰ عدد) و شاهد اول (۱۰ عدد) تقسیم شدند. به مدت ۱۸ هفته گروه مورد تحت یک رژیم غذایی پر انرژی و سرشار از کربوهیدرات ساده و باقیماندۀ کم موسوم به رژیم کافه تریا[i] قرار گرفتند. درهمین مدت گروه شاهد اول از رژیم معمول تغذیۀ جوندگان (Rodent chew) استفاده کردند. چرخۀ نوری محیط نگهداری حیوانات، ۱۲ ساعت روشنایی / ۱۲ ساعت تاریکی بود و دمای محل نیز در ۲۵°C ثابت نگه داشته شد. پس از طی دورۀ ۱۸ هفته‌ای، حیواناتی از گروه مورد که طبق تعریف این بررسی چاق محسوب می‌شدند، برای مرحلۀ بعدی بررسی جدا شدند. وزن حیوان چاق بایستی از میانگین وزن گروه شاهد به میزان دو انحراف معیار بیشتر می‌بود.

طی مدت رژیم از ۳۰ سر حیوان گروه مورد ۲۰ سر از نظر چاقی در چارچوب تعریف بالا قرار گرفتند. ۱۴ سر از این موردهای چاق به دو گروه جدید تقسیم شدند. گروه اول

i - Cafeteria diet

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]

(۷ سر) به عنوان گروه مورد، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و پس از بیهوشی با اتر تحت تزریق ۱۰ mg/kg مورفین زیر جلدی قرار گرفتند. البته بلافاصله قبل از تزریق یک نمونهٔ خون از ناحیهٔ قلب به عنوان زمان صفر گرفته شد. در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نیز به همان ترتیب نمونه خون از حیوان اخذ گردید. ۷ حیوان چاق دیگر نیز به عنوان گروه شاهد دوم تحت تزریق سالین برابر با حجم مورفین تزریقی به گروه مورد دوم قرار گرفتند و نمونه‌گیری در همان فواصل زمانی انجام شد. تمام ظروف و وسایل نمونه‌گیری و گرداوری سرم نمونه‌ها قبلاً استریل شده بود. سرم‌های جدا شده تا زمان انجام اندازه‌گیری متغیرها در دمای $-80^{o}C$ نگهداری شد.

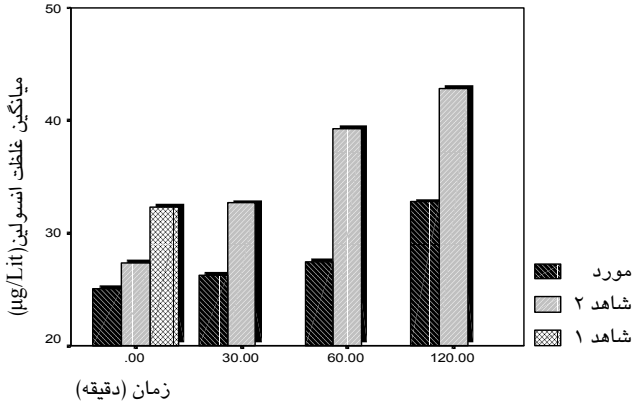
انسولین، لپتین و TNF-α نمونه‌ها به روش الایزا و با استفاده از کیت شرکت DRG اندازه‌گیری شد. FFA نمونه‌ها به روش شیمیایی موسوم به روش Copper reagent اندازه‌گیری شد. گلوکز سرم‌های جدا شده نیز به روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت آن انجام شد.

داده‌های به دست آمده به روش آزمون t زوجی[i] مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها

انسولین

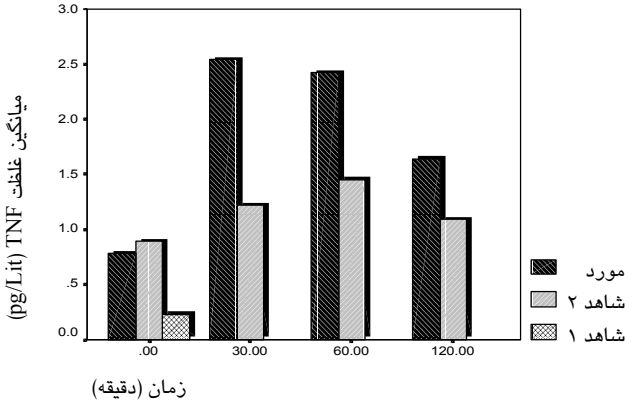
همان طور که در نمودار (۱) دیده می‌شود، میزان انسولین هر دو گروه چاق (گروه مورد ۲ و شاهد ۲) در زمان صفر اگرچه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارند، هر دو افزایش معنی‌داری نسبت به میزان انسولین گروه شاهد ۱ به عنوان گروه با وزن طبیعی نشان می‌دهند ($p<۰/۰۵$). ۳۰ دقیقه پس از تزریق مورفین میزان انسولین سرم گروه مورد ۲ افزایش چشمگیری نسبت به شاهد ۲ نشان می‌دهد ($p<۰/۰۵$). این افزایش در ۶۰ دقیقه پس از تزریق نیز کماکان معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$). روند افزایش انسولین در ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق کاسته شده تا جایی که تفاوت معنی‌داری در این زمان با گروه شاهد نشان نمی‌دهد.



نمودار ۱ـ تأثیر تزریق مورفین محیطی بر روی انسولین سرم رات‌های چاق تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق (n=۷)

TNF-α

طبق نمودار (۲) میزان TNF-α سرم گروه شاهد ۱ در زمان صفر بر خلاف انتظار به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های مورد ۲ و شاهد ۲ است ($p<۰/۰۵$). میزان TNF–α سرم گروه مورد ۲ پس از ۳۰ دقیقه کاهش معنی‌داری نسبت به شاهد۲ نشان می‌دهد ($p<۰/۰۵$). این کاهش نسبت به شاهد در زمان‌های ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نیز پابرجا و همچنان معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$).



نمودار ۲ـ تأثیر تزریق مورفین محیطی بر میزان TNF–α سرم رات‌های چاق تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق (n=۷)

i- Paired sample T test

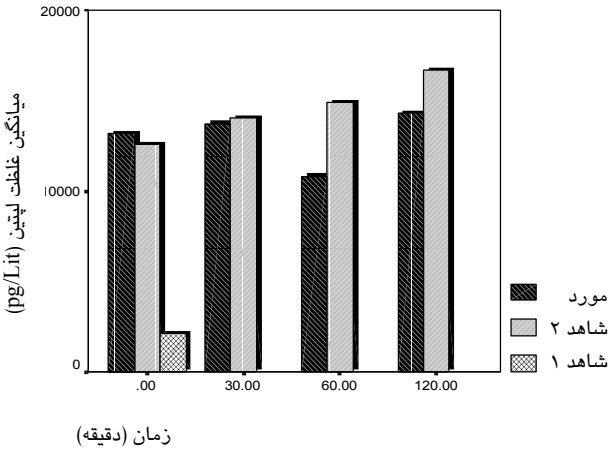
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]

لپتین

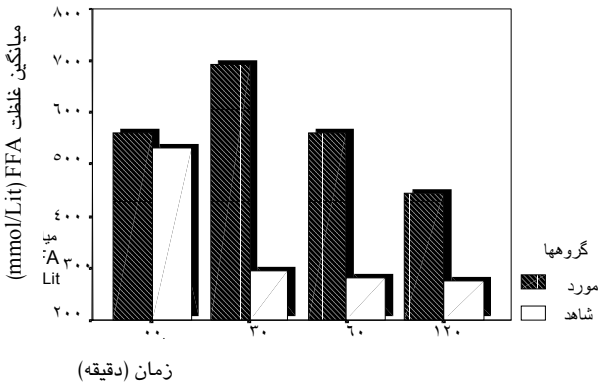
همان طور که در نمودار (۳) مشاهده می‌شود، میزان لپتین سرم دو گروه چاق یعنی گروه مورد ۲ و شاهد ۲ اگرچه با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشت، هر دو افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۱ به عنوان گروه با وزن طبیعی داشتند ($p<۰/۰۵$). ۳۰ دقیقه پس از تزریق مورفین تفاوت لپتین سرم گروه مورد و شاهد ۲ معنی‌دار نیست اما ۶۰ دقیقه پس از تزریق لپتین، سرم مورد ۲ کاهش معنی‌داری نسبت به شاهد ۲ نشان می‌دهد ($p<۰/۰۵$). در زمان ۱۲۰ دقیقه نیز تفاوت محسوسی در لپتین سرم هر دو گروه مشاهده نمی‌شود.

اسیدهای چرب آزاد (FFA)

اندازه‌گیری FFA در گروه شاهد ۱ به عنوان گروه با وزن طبیعی میسر نشد، اما همان طور که در نمودار (۴) دیده می‌شود، بین دو گروه مدل چاق یعنی مورد و شاهد ۲ تفاوت معنی‌داری در زمان صفر مشاهده نمی‌شود. با این حال، میزان سرمی FFA در گروه مورد ۳۰ دقیقه پس از تزریق، افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد ۲ نشان می‌دهد ($p<۰/۰۵$). این افزایش نسبت به شاهد ۶۰ دقیقه پس از تزریق نیز پابر جاست ($p<۰/۰۵$) اما ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق این روند افزایش در گروه مورد رو به افول می‌گذارد و با وجود افزایشی که در شکل دیده می‌شود، تفاوت آن معنی‌دار نیست.



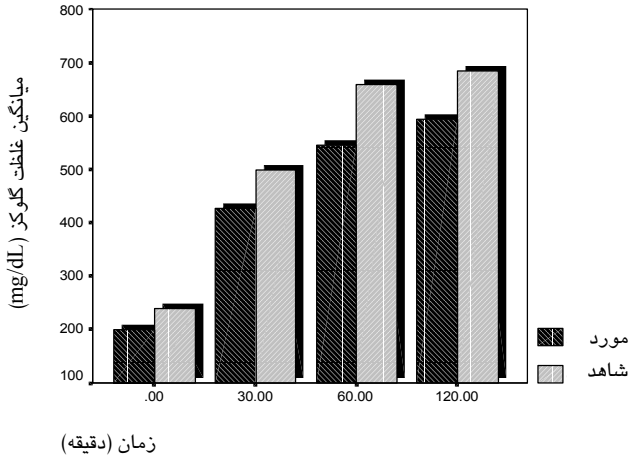
نمودار ۳ـ تأثیر تزریق مورفین محیطی بر میزان لپتین سرم رات‌های چاق تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق (n= ۷)



نمودار ۴ـ منحنی تأثیر تزریق مورفین محیطی بر FFA سرمی در رات‌های چاق تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق (n=۷)

گلوکز سرم

طبق نمودار (۵)، گلوکز سرم در دو گروه مورد ۲ و شاهد ۲ در زمان‌های پس از تزریق تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق به طور خطی افزایش می‌یابد، اما با وجود اینکه پایین بودن گلوکز سرم گروه مورد نسبت به شاهد در زمان‌های پس از تزریق در نمودار (۵) دیده می‌شود، تفاوت معنی‌داری در هیچ کدام از زمان‌های پس از تزریق بین دو گروه از لحاظ آماری به دست نیامد.



نمودار ۵ـ منحنی تأثیر تزریق مورفین محیطی بر گلوکز سرم رات‌های چاق تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق (n=۷)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]

بحث

انسولین

همان‌طور که در نتایج دیده شد، تزریق مورفین به شکل زیر جلدی منجر به افزایش سریع انسولین سرم ۳۰ دقیقه پس از تزریق مورفین می‌شود. این افزایش تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق هم ادامه داشته، کم‌کم از روند افزایش آن تا ۱۲۰ دقیقه کاسته می‌شود. این افزایش انسولین پس از تزریق محیطی مورفین به دو طریق قابل توجیه است: ۱- طبق نظر رید[۱] به علت وجودگیرنده‌های اوپیوئیدی در جزایر پانکراس و احتمالاً سرکوب ناشی از آنها بر ترشح سوماتوستاتین پانکراسی، ترشح هر دو هورمون انسولین و گلوکاگون افزایش می‌یابد. البته به زعم این محقق ترشح انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ از ترشح گلوکاگون پیشی گرفته، به همین سبب سطح گلوکز سرمی این افراد با تزریق اوپیوئید محیطی کاهش می‌یابد.

طبق نظر سورویت[۴] در مدل‌های چاق و دیابتی حساسیت گیرنده‌های آلفا ۲ ـ آدرنرژیک در برخی بافت‌ها از جمله جزایر پانکراس افزایش می‌یابد. مورفین محیطی با کاستن جریان سمپاتیک این افزایش حساسیت گیرنده‌های آلفا ۲ ـ آدرنرژیک را جبران نموده، سرکوب ناشی از این گیرنده‌ها را بر ترشح انسولین مرتفع می‌سازد. به هرحال افزایش ترشح انسولین پس از تجویز اوپیوئیدها اثر شناخته شده‌ای است که در این بررسی نیز به خوبی مشاهده شد. کاهش میزان انسولین در مدت ۱۲۰ دقیقه در حیوانات گروه مورد نیز احتمالاً ناشی از پایان یافتن تدریجی وزیکول‌های ذخیرهٔ این هورمون است.

اسیدهای چرب آزاد، لپتین و TNF- α

میزان اسیدهای چرب آزاد سرم شاخص مناسبی از روند لیپولیز در ادیپوسیت‌هاست. لیپولیز نیز تحت تأثیر سیستم آدنیلیل سیکلاز و میزان cAMP داخل سیتوزولی ادیپوسیت‌ها است. افزایش میزان اسیدهای چرب آزاد در زمان نسبتاً کوتاه ۳۰ دقیقه پس از تزریق مورفین ناشی از افزایش فعالیت سیستم آدنیلیل سیکلاز و cAMP و نهایتاً فسفریله و فعال شدن لیپاز حساس به هورمون است. بدین ترتیب اگر بپذیریم که حساسیت و تعداد گیرنده‌های آلفا ۲ـ آدرنرژیک ادیپوسیت‌های بافت چربی این مدل چاق افزایش یافته است، احتمالاً مورفین با کاستن از جریان سمپاتیک که وارد بافت چربی می‌شود، باعث جبران این افزایش حساسیت شده، سرکوب سیستم آدنیلیل سیکلاز ناشی از این گیرنده‌ها را برطرف می‌کند؛ در نتیجه میزان cAMP داخل سلولی افزایش می‌یابد و پروتئین کیناز مربوطه لیپاز حساس به هورمون را فسفریله و فعال می‌نماید و لیپولیز افزایش می‌یابد. کاهش لیپولیز و میزان اسیدهای چرب آزاد سرم مشاهده شده در گروه شاهد ۲ که صرفاً در معرض یک استرس حاد بوده‌اند گواه دیگری درافزایش پاسخ گیرنده‌های آلفا ـ آدرنرژیک در بافت چربی است.

میزان cAMP داخل ادیپوسیت‌ها اصلی‌ترین و سریع‌ترین تنظیم کنندهٔ میزان سنتز لپتین نیز می‌باشد. بنابراین افزایش cAMP به واسطهٔ رفع سرکوب ناشی از گیرنده‌های آلفا ۲ـ آدرنرژیک بر سیستم آدنیلیل سیکلاز منجر به مهار سنتز لپتین می‌شود و این امر، مکانیسم احتمالی کاهش لپتین سرمی مشاهده شده در ۶۰ دقیقه پس از تزریق مورفین در گروه مورد در این بررسی است.

چنانکه در بررسی نتایج عنوان شد، TNF-α سرمی گروه شاهد ۱ به عنوان گروه با وزن طبیعی، بالاتر از دو گروه چاق این بررسی به دست آمد که در ابتدا بر خلاف انتظار بود، زیرا انتظار می‌رفت که میزان TNF-α سرمی در صورتی که حیوان از نظر بیماری‌های التهابی سیستمیک سالم باشد، صرفاً شاخصی از میزان بافت چربی باشد.

گزارشی در سال ۲۰۰۱ میلادی منتشر شد که نشان می‌داد میزان TNF-α سرمی نمی‌تواند شاخص خوبی از چاقی باشد.[۲۱] شاید یکی از دلایل عدم دقت میزان سرمی این متغیر منابع گوناگون تولید این سیتوکین در بدن باشد. برخی سلول‌های دستگاه ایمنی در گردش خون با کوچکترین تحریک فیزیکی یا مواجهه با آلودگی ظروف نمونه‌گیری به سرعت مقدار زیادی TNF-α ترشح می‌کنند و نتایج را دستخوش تغییر می‌نمایند. در این بررسی اگرچه سعی شده بود نمونه‌گیری در نهایت ملایمت صورت گیرد و ظروف و وسایل نمونه‌گیری و جدا نمودن سرم‌ها نیز استریل شده بود، آلودگی با TNF-α تولید شده از سایر منابع (غیر از بافت چربی) قابل پیشگیری نبود و این یکی از اشکالات غیر قابل پیش‌بینی در این بررسی بود. در این مورد اندازه‌گیری مقدار بافتی متغیر بهتر است.

با وجود این کاهش دقت پیش آمده، میزان سرمی TNF-α ۳۰ دقیقه پس از تزریق مورفین کاهش چشمگیری نسبت به روند افزایشی این متغیر در گروه شاهد ۲ نشان داد که این

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]

کاهش تا ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نیز کماکان ادامه داشت. اگر بپذیریم که بخشی از میزان اندازه‌گیری شدهٔ TNF-α از منشأ بافت چربی است، احتمالاً رفع سرکوب ناشی از گیرنده‌های آلفا ۲ ـ آدرنرژیک بر سیستم آدنیلیل سیکلاز توسط مورفین در این بافت منجر به افزایش cAMP داخل ادیپوسیتی شده، سنتز و ترشح TNF-α سرکوب می‌شود.

گلوکز

در بررسی‌های پیشین نشان داده شده بود که تزریق محیطی یک دوز فارماکولوژیک مورفین یا آگونیست‌های آندوژن آن باعث کاهش گلوکز سرم مدل‌های حیوانی یا انسانی با دیابت غیر وابسته به انسولین می‌گردد اما با وجود سطح بالای گلوکز پایهٔ مدل‌های چاق این مطالعه، این مدل واقعاً یک مدل دیابتی محسوب نمی‌شود، زیرا چاقی صرف و با منشأ رژیمی فقط یکی از عوامل خطر ساز دیابت نوع ۲ به شمار می‌رود. میزان بالای قند ناشتای مدل‌های این بررسی صرفاً حکایت از عدم تحمل گلوکز دارد و استرس ناشی از آماده نمودن حیوان برای شروع آزمایش‌ها هیپرگلیسمی موقت در آنها ایجاد کرده است. مورفین در این تحقیق نتوانست به شکل معنی‌داری از افزایش گلوکز در زمان‌های پس از تزریق جلوگیری نماید و روند خطی افزایش قند سرم ناشی از استرس زیاد تا پایان ۱۲۰ دقیقه در هر دو گروه ادامه یافت. به نظر می‌رسد آزمایش‌های تکمیلی جهت روشن‌تر شدن بیشتر این یافته که اوپیوئیدها در بافت چربی در تولید و ترشح لپتین و TNF- α تأثیر گذارند، لازم است.

در صورت تأیید این نظر می‌توان حتی پیشنهاد نمود که سیستم اوپیوئیدرژیک نیز در مدل‌های چاق در تنظیم تولید این پپتیدها مؤثر است و افزایش فعالیت این سیستم در بافت‌های محیطی افراد یا مدل‌های چاق از افزایش رو به گسترش این پپتیدهای مختل کنندهٔ عمل انسولین جلوگیری می‌کند. نقش جدید سیستم اوپیوئیدرژیک در سبب‌شناسی چاقی به واسطهٔ نقش آن در تنظیم سنتز لپتین، سبب‌شناسی چاقی را با منظر جدیدی مواجه می‌سازد که شاید در درمان‌های تازه برای این بیماری مفید واقع شود.

سپاسگزاری

از مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و مدیر آزمایشگاه بیوشیمی این مرکز آقای دکتر هدایتی و سایر کارکنان آزمایشگاه تشکر می‌شود. لازم می‌دانیم از کارکنان و دانشجویان گروه آناتومی دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و آقای دکتر حیدری به سبب در اختیار قرار دادن حیوانخانهٔ آن گروه در مدت نسبتاً طولانی قدردانی نماییم. از خانم دکتر مصفا دانشیار گروه ایمونولوژی دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نیز به سبب کمک‌های بیدریغشان در این مطالعه تشکر ویژه‌ای داریم.

References

1. Reid RL, Sandler JA, Yen SS. Beta-endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in diabetes mellitus. Metabolism 1984; 33:197-9.
2. Hashiguchi Y, Molina PE, Abumrad NN. Morphine-3-glucuronide: hyperglycemic and neuroendocrine potentiating effects. Brain Res 1995; 694:13-20.
3. Bailey CJ, Flatt PR. Increased responsiveness to glucoregulatory effect of opiates in obese-diabetic ob/ob mice. Diabetologia 1987; 30:33-7.
4. Surwit RS, McCubbin JA, Kuhn CM, Cochrane C, Feinglos MN. Differential glycemic effects of morphine in diabetic and normal mice. Metabolism 1989; 38:282-5.
5. Surwit RS, Kuhn CM, Cochrane C, McCubbin JA, Feinglos MN. Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. Diabetes 1988; 37:1163-7.
6. Valet P, Grujic D, Wade J, Ito M, Zingaretti MC, Soloveva V, et al. Expression of human alpha 2-adrenergic receptors in adipose tissue of beta 3-adrenergic receptor-deficient mice promotes diet-induced obesity. J Biol Chem 2000; 275: 34797-802.
7. Horowitz JF, Klein S. Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278: E1144-52.
8. Stomati M, Bersi C, Bernardi F, Rubino S, Nappi L, Catarsi S, et al. Beta-endorphin response to oral glucose tolerance test in obese and non-obese pre- and postmenopausal women Gynecol Endocrinol 1998; 12:35-40.
9. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording.Eur J Clin Nutr. 1991;45:569-81.
10. Cozzolino D, Sessa G, Salvatore T, Sasso FC, Giugliano D, Lefebvre PJ, et al. The involvement of the opioid system in human obesity: a study in normal weight relatives of obese people. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:713-8.
11. Vidal-Puig A, O'Rahilly S. Resistin: a new link between obesity and insulin resistance? Clin Endocrinol 2001; 55:437-8.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]

12. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107:119-25.
13. Hotamisligil GS. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. J Intern Med 1999; 245:621-5.
14. Yokoyama T, Sekiguchi K, Tanaka T, Tomaru K, Arai M, Suzuki T, et al. Angiotensin II and mechanical stretch induce production of tumor necrosis factor in cardiac fibroblasts. Am J Physiol 1999; 276:1968-76.
15. Campfield LA, Smith FJ. Overview: neurobiology of OB protein (leptin). Proc Nutr Soc 1998; 57:429-40.
16. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggard N, Rayner DV. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? Proc Nutr Soc 1998; 57:413-9.
17. Wang Z, Zhou YT, Kakuma T, Lee Y, Kalra SP, Kalra PS, et al. Leptin resistance of adipocytes in obesity: role of suppressors of cytokine signaling. Biochem Biophys Res Commun 2000; 277:20-6.
18. Cawthorne MA, Morton NM, Pallett AL, Liu YL, Emilsson V. Peripheral metabolic actions of leptin. Proc Nutr Soc 1998; 57:449-53.
19. Liu YL, Emilsson V, Cawthorne MA. Leptin inhibits glycogen synthesis in the isolated soleus muscle of obese (ob/ob) mice. FEBS Lett 1997; 411:351-5.
20. Peterson PK, Molitor TW, Chao CC. The opioid-cytokine connection. J Neuroimmunol 1998; 83:63-9.
21. Welberg JW, Monkelbaan JF, de Vries EG, Muskiet FA, Cats A, Oremus ET,et al. Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man.Ann Nutr Metab 1994;38:185-91.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-16]