مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نهم، شماره‌ی ۴، صفحه‌های ۴۱۳ ـ ۴۰۷ (اسفند ۱۳۸۶)

مقاله‌ی پژوهشی

# اثر منیزیم خوراکی بر انقباض‌پذیری آئورت ایزوله‌ی موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

الهام نورصادقی[۱]، دکتر اصغر قاسمی[۲]، دکتر مهدی هدایتی[۳]، دکترمهناز آذرنیا[۴]، دکتر صالح زاهدی‌اصل[۲]

۱) گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران- شمال؛ ۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی؛ ۳) مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی؛ ۴) گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه تربیت معلم؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳ -۱۹۳۹۵؛ دکتر صالح زاهدی‌اصل
e-mail: zahedi@erc.ac.ir

## چکیده

**مقدمه: گروهی از بررسی‌ها نشان می‌دهند که کمبود منیزیم در عوارض قلبی ـ عروقی مرتبط با دیابت شیرین نقش دارد. از این رو، در این مطالعه اثر طولانی‌مدت مصرف خوراکی منیزیم در پاسخ‌دهی آئورت ایزوله به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین بررسی گردید. مواد و روش‌ها: ۶۰ عدد موش صحرایی نر با نژاد ویستار (۲۵۰-۱۸۰ گرم) به دو دسته‌ی دیابتی و دو دسته‌ی شاهد تقسیم شدند. یک گروه از هر دسته حیوانات دیابتی و سالم سولفات منیزیم اضافه شده در آب آشامیدنی و گروه دیگر تنها آب معمولی دریافت کردند. در انتهای ۸ هفته، آئورت سینه‌ای با دقت جدا، به حلقه‌های ۳-۲ میلی‌متری تقسیم و به حمام بافت منتقل گردید. پس از آن بافت در معرض غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ میلی‌مولار کلریدپتاسیم و نیز غلظت‌های $10^{-9}$، $10^{-8}$، $10^{-7}$، $10^{-6}$، $10^{-5}$ مولار فنیل‌افرین به صورت تجمعی قرار گرفت و پاسخ‌های انقباضی با استفاده از ترانس دیوسر ایزومتریک ثبت شد. هم‌چنین در طول این مدت، هر ۲ هفته یک‌بار، از حیوانات برای اندازه‌گیری گلوکز پلاسما خونگیری به عمل آمد. یافته‌ها: پاسخ‌های انقباضی عروق به کلریدپتاسیم و فنیل‌افرین در گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی بود ($P<0/05$) و تفاوت معنی‌داری بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده، یافت نشد. داده‌های حاصل از حداکثر پاسخ انقباضی عروق به به کلرید پتاسیم ۰/۳۱±۲/۹۱، ۰/۱۸±۲/۷۹، ۰/۱۶±۲/۳۷ و ۰/۱۱±۲/۴۲ و بیشترین پاسخ به فنیل‌افرین ۰/۱۷±۳/۲۵، ۰/۲۵±۳/۱۲، ۰/۳۳±۲/۵۷ و ۰/۲۱±۲/۷۳ (گرم به ازای میلی‌مترمربع) به ترتیب در گروه‌های شاهد، شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم، دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده‌ی منیزیم بوده است. از سوی دیگر، بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده تفاوت معنی‌داری در گلوکز پلاسما مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: مصرف خوراکی منیزیم به مدت ۸ هفته تأثیر قابل ملاحظه‌ای در انقباض‌پذیری آئورت ایزوله‌ی مدل تجربی دیابت نوع ۱ ندارد.**

**واژگان کلیدی:** منیزیم، آئورت سینه‌ای، موش صحرایی، دیابت، استرپتوزوتوسین
دریافت مقاله: ۸۶/۲/۱۱ـ دریافت اصلاحیه: ۸۶/۵/۸ ـ پذیرش مقاله: ۸۶/۵/۱۰

## مقدمه

دیابت شیرین یکی از بیماری‌های رایج دنیا[۱] و مهم‌ترین بیماری متابولیک انسان است[۲] که در حدود ۱۷۱ میلیون نفر از مردم جهان از آن رنج می‌برند و به نظر می‌رسد که این تعداد تا سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر افزایش یابد.[۳] دیابت قندی با نواقص متابولیسمی به خصوص افزایش قند خون مشخص می‌شود و گسترش آن می‌تواند عوارضی مانند

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]

بیماری‌های چشمی، عصبی، کلیوی وهم‌چنین نارسایی‌های قلبی ـ عروقی را در پی داشته باشد.[۴] مشکلات ناشی از بیماری‌های قلبی ـ عروقی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در بیماران دیابتی به شمار می‌آید.[۵-۷] برخی از یافته‌ها نشان می‌دهند که افزایش واکنش‌پذیری عروق به مواد منقبض کننده یا اختلال در اتساع عروق درعوارض بیماری‌های قلبی ـ عروقی مرتبط با دیابت شیرین مؤثر است.[۸،۹] هم‌چنین گروهی از پژوهشگران پیشنهاد کرده‌اند که یکی از عوامل مؤثر در دیابت و عوارض عروقی آن، کاهش منیزیم خون می‌باشد.[۱۰-۱۲] منیزیم دومین کاتیون داخل سلولی است که دارای نقش‌های اساسی مانند کوفاکتور در واکنش‌های آنزیمی مختلف[۱۱] اکسیداسیون و متابولیسم کربوهیدرات‌ها، نقش در ترشح، اتصال و فعالیت انسولین[۱۱،۱۳،۱۴] و نیز اثر بر کانال‌های کلسیمی می‌باشد[۱۵-۱۷] منیزیم هم‌چنین نقش مهمی را در کنترل عملکرد ماهیچه‌ی صاف عروق از طریق تنظیم تنوس عروقی و پاسخ‌های انقباضی به محرک‌های مختلف فیزیولوژیک ایفا می‌کند.[۱۷] امروزه ارتباط بین کاهش منیزیم پلاسما با مقاومت انسولینی،[۱۸،۱۹] افزایش کلسیم داخل سلولی و انقباض عروق از یک سو و نیز افزایش واکنش‌پذیری عروق به مواد منقبض‌کننده مانند نورآدرنالین، کاهش پاسخ به گشادکننده‌ها، پرفشاری خون، تصلب شرایین[۱۶،۲۰] و دیابت[۱۱،۱۳،۱۴] مشاهده شده است. برخی از پژوهشگران پیشنهاد می‌کنند که مصرف مکمل‌های منیزیمی به واسطه‌ی افزایش منیزیم پلاسما و کاهش کلسیم عضله‌ی صاف و تنوس عروقی می‌تواند در کنترل فشار خون و درمان بیماری‌های قلبی ـ عروقی[۱۵،۱۶،۲۱] و نیز به دلیل افزایش ترشح انسولین و کاهش قند خون در جلوگیری از گسترش دیابت شیرین و عوارض حاصل از آن مؤثر باشد.[۱۱،۲۲،۲۳] یافته‌های گروهی از مطالعه‌های in vitro نشان داد که منیزیم خارج سلولی باعث اتساع آئورت و کاهش پاسخ‌دهی عروق به فنیل‌افرین در موش‌ها می‌شود.[۲۴] هم‌چنین یک بررسی in vivo، افزایش پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین را در آئورت سینه‌ای موش‌های دچار کمبود منیزیم پس از ۳۰ روز، گزارش کرد.[۲۵] از سوی دیگر، گروهی از پژوهشگران فرضیه‌ی نقش اصلی منیزیم را در تنظیم تونوس عروقی بیماران دیابتی بیان نمودند و با پژوهشی، کاهش پاسخ انقباضی مزانتر موش‌های دیابتی را ۸ هفته پس از مصرف مکمل‌های منیزیمی نشان دادند.[۲۵] بنابراین، با توجه به قابل بحث بودن یافته‌های گزارش شده و نقش احتمالی مکمل‌های منیزیم در درمان مشکلاتی مانند انقباض عروق بیماران دیابتی و پرفشاری خون، در این مطالعه اثر طولانی مدت مصرف خوراکی منیزیم در پاسخ‌دهی آئورت ایزوله به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین در موش‌های سالم و دیابتی بررسی گردید.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۶۰ عدد موش صحرایی نر نژاد ویستار (اتاق حیوانات دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) با میانگین وزن ۲۵۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط دمایی ۲±۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، چرخه‌ی تاریکی ـ روشنایی ثابت (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دسترسی به آب و غذای (شرکت خوراک دام پارس، تهران) کافی نگهداری شدند. حیوانات به طور تصادفی به ۲ گروه دیابتی و سالم تقسیم و دیابت از طریق تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین (حل شده در سیترات ۰/۱ مولار) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد گردید.[۲۶] ۷ روز پس از تزریق، در صورت بالاتر بودن گلوکز پلاسما از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حیوانات دیابتی محسوب شدند.[۶،۲۷] سپس به یک گروه از حیوانات دیابتی و یک گروه از حیوانات سالم سولفات منیزیم (BDH، انگلستان) اضافه شده در آب آشامیدنی (۱۰ گرم در لیتر) و به ۲ گروه دیگر تنها آب معمولی داده شد.[۲۸] در طول هشت هفته، در روزهای هفتم، چهاردهم، بیست و هشتم و چهل و دوم مجدداً به صورت ناشتا از حیوانات خونگیری به عمل آمد. در هر بار خونگیری از طریق بریدن انتهای دم، ۱ میلی‌لیتر خون در اپندورف حاوی ۱۰ واحد بین‌الملل هپارین جمع‌آوری،[۲۹] توسط میکروسانتریفیوژ (۱۰ دقیقه در۱۰۰۰۰ دور در دقیقه) پلاسما جدا و برای اندازه‌گیری گلوکز پلاسما در فریزر با دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.[۳۰] گلوکز با استفاده از رنگ‌سنجی آنزیمی (روش گلوکز اکسیداز) (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران)، اندازه‌گیری گردید. ضریب تغییرات درون و برون آزمونی گلوکز به ترتیب ۲/۰٪ و ۳/۵ ٪ بود.

انتهای هفته‌ی هشتم، حیوان توسط ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کتامین (شرکت Rotexmedica، آلمان) و۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن زایلازین

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]

(شرکت Alfasan، هلند) بیهوش شد.[۳۱] پس از باز کردن قفسه‌ی سینه، آئورت با دقت جدا، در محلول کربس قرار داده شد و بافت چربی آن تمیز گردید. سپس آئورت به حلقه‌های ۳-۲ میلی‌متر تقسیم و توسط دو قلاب L شکل به داخل حمام بافت حاوی ۲۵ میلی‌لیتر محلول کربس با محتوای NaCl (۱۱۸)، KCl (۴/۷)، $MgSO_4$ (۱/۲)، $KH_2PO_4$ (۱/۲)، $CaCl_2.2H_2O$ (۲/۵)، $Dextrose.H_2O$ ۱۰، $NaHCO_3$ ۲۵ میلی‌مول در لیتر (شرکت Merk، آلمان) و pH ۷/۴ منتقل و به طور مداوم توسط محلول کربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی‌اکسیدکربن) هوادهی شد.[۳۲-۳۴] یکی از دو قلاب متصل شده به قطعه‌ی آئورت ثابت بود و قلاب دیگر توسط یک رابط به ترانس دیوسر ایزومتریک UF1 با دقت ۱٪ (بیوساینس، انگلستان) متصل گردید. سپس بافت به مدت ۶۰ دقیقه در محلول کربس با تانسیون ۲ گرم و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد تا به تانسیون پایدار برسد. در طول این مدت هر ۱۵ دقیقه یک‌بار محلول تعویض شد.[۲۴،۳۵] سپس کلرید پتاسیم ۸۰ میلی‌مولار (شرکت Merk، آلمان) اثر داده شد تا بافت برای پاسخ‌دهی انقباضی آماده گردد.[۲۴] پس از پایداری تانسیون و شستشو و ۱۰ دقیقه استراحت، غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ میلی‌مولار کلرید پتاسیم و مجدداً بعد از شستشو و ۱۰ دقیقه استراحت، غلظت‌های $10^{-9}$، $10^{-8}$، $10^{-7}$، $10^{-6}$، $10^{-5}$ مولارفنیل افرین (شرکت Sigma، آمریکا) به صورت تجمعی به محیط اضافه گردید و پاسخ انقباضی توسط اسیلوگراف هاروارد ثبت شد.[۳۶] در انتها از استیل کولین $10^{-5}$ مولار (شرکت سیگما، آمریکا) برای اطمینان از حضور اندوتلیوم استفاده شد.[۹،۳۶]

پس از اتمام آزمایش، طول قطعه‌ی آئورت و وزن آن پس از زدودن رطوبت تعیین و تانسیون از رابطه‌ی دانسیته (میلی‌گرم بر میلی‌مترمکعب) × طول (میلی‌متر) / وزن (میلی‌گرم) = سطح مقطع (میلی‌مترمربع) و با در نظر گرفتن دانسیته‌ی عضله‌ی صاف عروقی معادل ۱/۰۵ میلی‌گرم بر میلی‌متر مکعب محاسبه گردید.[۳۷]

یافته‌های کمی به صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شد. به منظور بررسی وجود اختلاف در گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و بین گروه‌های دیابتی و شاهد و منیزیم دریافت کرده و منیزیم دریافت نکرده از آنالیز واریانس دو طرفه به همراه آزمون توکی استفاده گردید. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معیار معنی‌دار بودن تفاوت‌ها تلقی شد.

## یافته‌ها

مقایسه‌ی گلوکز ناشتای پلاسما بین گروه‌های شاهد و دیابتی افزایش غلظت گلوکز پلاسما را به طور معنی‌داری در روزهای هفتم، چهاردهم، بیست و هشتم، و چهل و دوم در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های شاهد ($p<0/05$) نشان داد. از سوی دیگر، کاهش گلوکز پلاسما در گروه‌های دیابتی درمان شده با منیزیم نسبت به گروه‌های دیابتی درمان نشده در روزهای چهاردهم، بیست و هشتم مشاهده شد اما این کاهش معنی‌دار نبود. هم‌چنین تفاوت بارزی بین گروه‌های شاهد و شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم در طول آزمایش یافت نشد (جدول۱).

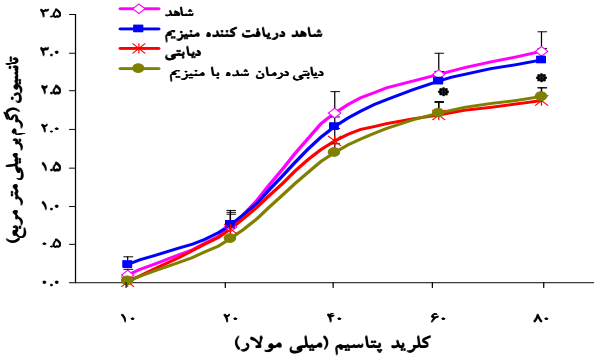
**جدول۱- مقایسه‌ی غلظت گلوکز پلاسما (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در گروه‌های دیابتی، دیابتی دریافت‌کننده‌ی منیزیم، شاهد و شاهد دریافت کننده‌ی منیزیم**

| گروه | روز | | | |
|---|---|---|---|---|
| | هفتم | چهاردهم | بیست و هشتم | چهل و دوم |
| شاهد | ۱۲۷/۷±۴/۲ | ۱۲۷/۲±۵/۳ | ۱۱۵/۱±۴/۸ | ۱۰۹/۵±۴/۷ |
| شاهد دریافت‌کننده منیزیم | ۱۲۸/۹±۷/۳ | ۱۱۸/۰±۵/۰ | ۱۱۶/۵±۵/۴ | ۱۰۸/۶±۳/۴ |
| دیابتی | ۳۸۹/۹±۱۴/۳* | ۴۰۸/۹±۳۱/۷* | ۳۵۵/۶±۲۷/۱* | ۲۶۹/۸±۴۲/۴* |
| دیابتی دریافت‌کننده منیزیم | ۴۱۲/۸±۱۵/۲* | ۳۲۵/۹±۲۹/۰* | ۲۸۲/۷±۳۲/۵* | ۲۳۳/۴±۳۸/۳* |

مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۵ عدد حیوان بیان شده است؛ * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد و شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم در سطح $p<0/05$

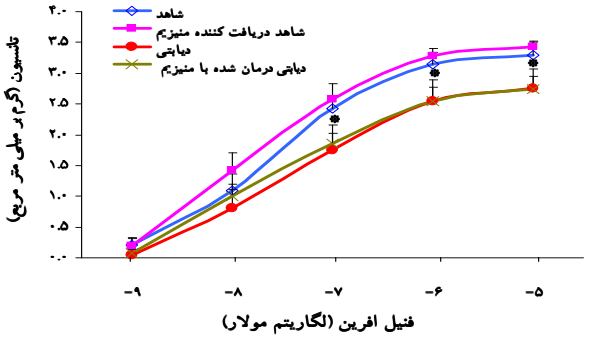
[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]

یافته‌های حاصل از اثر غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ میلی‌مولار کلرید پتاسیم و مجدداً بعد از شستشو و ۱۰ دقیقه استراحت، غلظت‌های $10^{-9}$، $10^{-8}$، $10^{-7}$، $10^{-6}$، $10^{-5}$ مولار فنیل‌افرین به صورت تجمعی نشان داد که پاسخ‌های انقباضی عروق به کلرید پتاسیم در حضور اندوتلیوم در گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی است ($p<0/05$، آنالیز واریانس دو طرفه)، و تفاوت معنی‌داری بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده نمی‌باشد. یافته‌های حاصل از حداکثر پاسخ انقباضی عروق به کلرید پتاسیم (۸۰ میلی‌مولار) ۲/۹۱±۰/۳۱، ۲/۷۹±۰/۱۸، ۲/۳۷±۰/۱۶، ۲/۴۲±۰/۱۱ (گرم بر میلی‌متر مربع) به ترتیب در گروه‌های شاهد، شاهد درمان شده با منیزیم، دیابتی، و دیابتی درمان شده با منیزیم بود (نمودار ۱).




**نمودار۱- پاسخ‌های انقباضی آئورت سینه‌ای به کلرید پتاسیم در حضور اندوتلیوم در گروه‌های دیابتی، دیابتی دریافت کننده‌ی منیزیم، شاهد و شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم (میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۵ موش) *تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد در سطح $p<0/05$**

همچنین پاسخ‌های انقباضی عروق به فنیل‌افرین در حضور اندوتلیوم در گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی بود ($p<0/05$) و تفاوت معنی‌داری بین موش‌های درمان‌شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده یافت نشد. یافته‌های حاصل از بیشترین پاسخ عروق به فنیل‌افرین ($10^{-5}$ مولار) ۳/۲۵±۰/۱۷، ۳/۱۲±۰/۲۵، ۲/۵۷±۰/۳۳ و ۲/۷۳±۰/۲۱ (گرم بر میلی‌متر مربع) به ترتیب در گروه‌های شاهد، شاهد درمان شده با منیزیم، دیابتی، و دیابتی درمان شده با منیزیم بود (نمودار۲).




**نمودار۲- پاسخ‌های انقباضی آئورت سینه‌ای به فنیل‌افرین در حضور اندوتلیوم در گروه‌های دیابتی، دیابتی دریافت کننده‌ی منیزیم، شاهد و شاهد دریافت کننده‌ی منیزیم (میانگین ± خطای استاندارد برای ۱۵ حیوان) * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد در سطح $p<0/05$**

## بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر ۸ هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین، نشان داد که حداکثر پاسخ انقباضی عروق به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین در گروه شاهد به صورت بارزی بالاتر از گروه دیابتی است. این در حالی است که پژوهش‌های مختلف، پاسخ‌های متفاوتی مانند کاهش، عدم تغییر و حتی افزایش را نسبت به آگونیست‌های منقبض کننده‌ی عروق نظیر فنیل‌افرین در بسترهای عروقی ایزوله شده حیوانات دیابتی گزارش کرده‌اند.[۹،۳۶] یک مطالعه با نتیجه‌ی مشابه بررسی حاضر، ۸ هفته پس از دیابتی شدن موش‌ها، کاهش حداکثر پاسخ انقباضی آئورت با اندوتلیوم را به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین نشان داده و این کاهش را به دلیل کاهش متابولیسم کلسیم در سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و در نتیجه کاهش قدرت انقباضی آئورت بیان کرده است، از سوی دیگر در آن مطالعه با بررسی آئورت خرگوش‌های دیابتی شده پس از ۸ هفته، هیچگونه تفاوتی در پاسخ‌دهی به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین مشاهده نشد و علت تفاوت یافته‌ها بین موش‌ها و خرگوش‌های مورد مطالعه را در تفاوت نوع حیوانات دانستند.[۳۸] بررسی دیگر ۱۰ هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین، کاهش حداکثر پاسخ انقباضی به کلرید پتاسیم را در آئورت حیوانات دیابتی با احتمال کاهش سطح پروتئین کالمودولین در سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و عدم تغییر پاسخ به فنیل‌افرین را در موش‌های دیابتی در مقایسه

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]

با گروه شاهد نشان داده است.[۳۶] بنابر گزارش‌های گروهی مبنی بر تأثیر احتمالی طول مدت دیابتی بودن حیوان در نوع پاسخ‌دهی[۹،۳۶] احتمالاً تفاوت یافته‌های پاسخ‌دهی به فنیل‌افرین به علت یکسان نبودن طول مدت دیابتی بودن حیوان بوده است. در تأیید این فرضیه مطالعه‌ای به بررسی پاسخ‌دهی آئورت با اندوتلیوم در دو زمان متفاوت به فنیل‌افرین و استیل‌کولین و شیوه‌ی این اثرگذاری در موش‌های دیابتی نوع ۲ نژاد گوتوکاکیزاکی پرداخته است. یافته‌های این مطالعه ۱۲ هفته پس از دیابتی بودن، کاهش پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین و افزایش پاسخ اتساعی به استیل‌کولین به همراه افزایش NO را نشان داد. در صورتی که پس از ۳۶ هفته دیابتی بودن موش‌ها، عدم تغییر پاسخ انقباضی به فنیل‌افرین و کاهش پاسخ اتساعی به استیل‌کولین به همراه کاهش کل NO بدن مشاهده گردید. تفاوت یافته‌های حاصل در هفته‌های ۱۲ و ۳۶ می‌تواند دلیلی بر اهمیت طول مدت دیابتی بودن حیوان در نوع عکس‌العمل عروق به حساب آید.[۳۹] از سوی دیگر برخی از بررسی‌ها یافته‌های کاملاً متفاوتی را گزارش کرده‌اند. اَبب و همکاران، ۱۲ هفته پس از القای دیابت نوع ۱، افزایش پاسخ‌دهی عروق آئورت سینه‌ای و مزانتر را به فنیل‌افرین نشان دادند و علت آن را تحریک بیشتر گیرنده‌های آدرنرژیکی $\alpha_1$، افزایش متابولیسم فسفواینوزیتیدها، تولید اینوزیتول تری فسفات و دی‌آسیل گلیسرول، و رهاسازی کلسیم درون سلولی و فعالیت پروتئین‌کیناز C بیان کردند.[۴۰] حال آن‌که، نتیجه‌ی حاصل از مطالعه‌ای دیگر ۲۸ روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، علی‌رغم افزایش پاسخ‌دهی آئورت موش‌های دیابتی به فنیل‌افرین و سروتونین، کاهش متابولیسم فسفواینوزیتیدها بوده است.[۴۱] هم‌چنین یافته‌های حاصل از تحقیقی دیگر نشان داده است که حداکثر پاسخ آئورت ایزوله با اندوتلیوم به کلریدپتاسیم و فنیل‌افرین، ۱ هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین در دو گروه دیابتی و شاهد یکسان است در حالی که ۴ هفته پس از تزریق، پاسخ به فنیل‌افرین در موش‌های دیابتی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد و پاسخ به کلریدپتاسیم هم‌چنان یکسان می‌باشد. در آن مطالعه دلیل افزایش پاسخدهی به فنیل‌افرین را افزایش پروستانوئیدهای مشتق شده از اندوتلیوم، افزایش ورود کلسیم خارج سلولی به سلول‌های ماهیچه‌ای صاف و هم‌چنین عدم تغییر در رهاسازی کلسیم درون سلولی القا شده توسط اینوزیتول تری‌فسفات و از سوی دیگر افزایش رهاسازی نیتریک اکساید در گروه دیابتی بعد از ۴ هفته نشان دادند و فرضیه‌ی افزایش پاسخ‌دهی به فنیل‌افرین را به دلیل نقص در رهاسازی نیتریک اکساید در گروه دیابتی رد کردند. هم‌چنین این گروه در پی مشاهده‌ی تفاوت نتایج پاسخ‌دهی در هفته‌های اول و چهارم، نقش طول مدت دیابتی بون حیوان را در نوع پاسخ‌دهی مؤثر دانستند.[۹] به نظر می‌رسد علت تناقض در یافته‌های مطالعه‌های مختلف، تفاوت در نژادهای موش‌ها، طول مدت دیابتی بودن حیوان، مقدار تزریق برای دیابتی کردن و نیز بستر عروقی مورد مطالعه باشد.[۹،۳۶]

در بررسی حاضر تجویز خوراکی منیزیم نتوانست تفاوت معنی‌داری را در پاسخ‌دهی آئورت سینه‌ای با اندوتلیوم به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین بین حیوانات شاهد و دیابتی درمان شده و درمان نشده، ایجاد کند. حال‌آن‌که گروهی از مطالعه‌ها نشان می‌دهند که منیزیم می‌تواند از طریق عملکرد آنتاگونیستی با یون کلسیم و نیز تأثیر مستقیم بر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف باعث کاهش تونوس پایه و گشاد شدن عروق شود.[۴۲] مطالعه‌های in vitro با بررسی سلولهای ماهیچه‌ای صاف راه‌های تنفسی خرگوش، نقش اتساعی سولفات منیزیم را ممانعت از ورود کلسیم به داخل سلول از طریق بلوکه کردن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ بیان نمودند و نقش مهاری منیزیم در رهاسازی کلسیم از شبکه سارکوپلاسمیک به واسطه اثر بر کانال‌های کلسیمی وابسته به لیگاند رد کردند.[۴۳] باید توجه داشت که بررسی ذکر شده به تأثیر منیزیم به صورت in vitro و بر عروق خارج از بدن حیوان پرداخته، حال آنکه بررسی حاضر اثر منیزیم را به صورت in vivo مورد مطالعه قرار داده است. یک مطالعه در پی مشاهده‌ی افزایش پاسخ‌دهی عروق مزانتر موش‌های دیابتی به فنیل‌افرین، نقش منیزیم خوراکی را پس از ۸ هفته کاهش پاسخ عروق مزانتر موش‌های دیابتی بیان کرده است. آن مطالعه نقش اتساعی منیزیم را در گروه شاهد به واسطه‌ی تولید نیتریک‌اکساید و در گروه دیابتی نامعلوم گزارش کرد.[۲۸] به نظر می‌رسد یکی از دلایل اختلاف یافته‌های اثر منیزیم آن مطالعه با بررسی حاضر، تفاوت بستر عروقی مورد مطالعه باشد. هم‌چنین احتمال دیگر این است که در بررسی حاضر بر خلاف مطالعه‌ی ذکر شده، دیابت موجب کاهش پاسخ‌دهی گردیده است و شاید به این دلیل منیزیم نتوانسته اثر احتمالی خود را مبنی بر کاهش پاسخ‌دهی نشان دهد.

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]

یافته‌های بررسی حاضر افزایش میزان گلوکز ناشتای پلاسما را در گروه‌های دیابتی و عدم تأثیر منیزیم خوراکی را در میزان گلوکز پلاسمای گروههای شاهد و دیابتی در روزهای هفتم، چهاردهم، بیست و هشتم و چهل و دوم نشان داد. با این وجود، گروهی از مطالعه‌های تجربی مصرف منیزیم را عاملی برای کاهش گلوکز خون بیان کرده‌اند.[۴۴] یافته‌های حاصل از مطالعه‌های سلطانی و همکاران در موش‌های دیابتی نشان داد که مصرف سولفات‌منیزیم به مدت ۸ هفته می‌تواند موجب طبیعی شدن قند خون موش‌های دیابتی گردد. آنها دلیل این اثر را، نقش منیزیم به عنوان کوفاکتور در انتقال گلوکز و دیگر روندهای آنزیمی درگیر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها بیان کردند.[۲۸] به نظر می‌رسد تفاوت یافته‌های حاصل از نقش منیزیم بر میزان گلوکز پلاسمای مدل‌های دیابتی، از عدم برابری طول مدت دیابتی بودن حیوان ناشی شود و بررسی‌های بیشتری در زمان‌های مختلف برای روشن شدن اثر منیزیم خوراکی بر میزان گلوکز پلاسما نیاز است. به طور خلاصه، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف خوراکی منیزیم به مدت ۸ هفته تاثیر بارزی در انقباض‌پذیری آئورت ایزوله‌ی مدل تجربی دیابت نوع ۱ ندارد و آگاهی دقیق از اثر سودمند تجویز منیزیم در این پاسخ‌دهی نیاز به بررسی بیشتری دارد.

**سپاسگزاری**: هزینه‌ی این پژوهش توسط پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی تأمین شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از زحمات و راهنمایی‌های خانم‌ها فرجی، خراسانی، حبیبی، بهدادفر، پادیاب، میکائیلی، دلبرپور، دانشپور، اشراقی، بهنامی و افراسیابی صمیمانه تشکر می‌نمایند.

## References

1. Hrabak A, Szabo A, Bajor T, Korner A. Differences in the nitric oxide metabolism in streptozotocin-treated rats and children suffering from Type 1 diabetes. Life Sci 2006; 78: 1362-70.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 2568-9.
4. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin–angiotensin system and diabetic nephropathy. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 274-81.
5. Abebe W, MacLeod KM. Enhanced arterial contractility to noradrenaline in diabetic rats is associated with increased phosphoinositide metabolism. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69: 355-61.
6. Majithiya JB, Balaraman R. Metformin reduces blood pressure and restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sci 2006; 78: 2615-24.
7. Paskaloglu K, Sener G, Ayangolu-Dulger G. Melatonin treatment protects against diabetes-induced functional and biochemical changes in rat aorta and corpus cavernosum. Eur J Pharmacol 2004; 499: 345-54.
8. Majithiya JB, Parmar AN, Trivedi CJ, Balaraman R. Effect of pioglitazone on L- NAME induced hypertension in diabetic rats. Vascul Pharmacol 2005; 43: 260-6.
9. Xavier FE, Davel AP, Rossoni LV, Vassallo DV. Time-dependent hyperreactivity to phenylephrine in aorta from untreated diabetic rats: role of prostanoids and calcium mobilization. Vasc Pharmacol 2003; 40: 67-76.
10. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus and insulin resistance the role of intracellular magnesium. Am J Hypertens 1997; 10: 346–55.
11. Hans CP, Saily R, Bansal DD. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. curr sci2002; 83: 1456-63.
12. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, Blaabjerg O, Altura BM, Altura BT, et al. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. Metabolism 2001; 50: 1409-17.
13. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. Diabetes Care 2004; 27: 134-40.
14. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004; 27: 59-65.
15. Lauranta P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. J Hypertens 2000; 18: 1177- 91.
16. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. Mol Aspects Med 2003; 24: 107-36.
17. Brown RA, Ilg KJ, Chen AF, Ren J. Dietary Mg supplementation restores impaired vasoactive responses in isolated rat aorta induced by chronic ethanol consumption. Eur J Pharmacol 2002; 442: 241-50.
18. Reis MAB, Reyes FGR, Saad MJA, Velloso LA. Magnesium deficiency modulates the insulin signaling pathway in liver but not muscle of rats. J Nutr 2000; 130: 133- 8.
19. de Lordes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Cangucu V. The effect of magnesium

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]

supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 682-6.
20. Sakaguchi H, Nishio A. Mechanisms of the enhanced contractile response to phenylephrine in thoracic aorta isolated from rats with dietary magnesium deficiency. Jpn J Pharmacol 1994; 64: 265-72.
21. Morrill GA, Gupta RK, Kostellow AB, Ma GY, Zhang A, Altura BT. Mg2+ modulates membrane lipids in vascular smooth muscle: a link to atherogehesis. FEBS Lett 1997; 408: 191-4.
22. Matthiesen G, Olofsson K, Rudnicki M. Ionized magnesium in Danish children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1216-7.
23. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities studuy. Arch Intern Med 1999; 159: 2151-9.
24. Yang Z, Gebrewold A, wakowski M, Altura BM, Altura BT. Mg-induced endothelium-dependent relaxation of blood vessels and blood pressure lowering: role of NO. Am J Physiol 2000; 278: R628-39.
25. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Zahedi Asl S, Dehpour AR. Relaxatory effect of magnesium on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. Eur J Pharmacol 2005; 508: 177-81.
26. Sevak RJ, Koak W, France CP. Streptozotocin-induced diabetes differentially modifies haloperidol-and gamma-hydroxybutyric acid (GHB)-induced catalepsy. Eur J Pharmacol 2005; 517: 64-7.
27. Montanaro MA, Bernasconi AM, Gonzalez MS, Rimoldi OJ, Brenner RR. Effects of fenofibrate and insulin on the biosynthesis of unsaturated fatty acids in streptozotocin diabetic rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005; 73: 369-78.
28. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Dehpour AR, Zahedi Asl S. Oral magnesium administration prevents vascular complications in STZ-diabetic rats. Life Sci 2005; 76: 1455-64.
29. Storey RF, May JA, Heptinstall S. Potentiation of platelet aggregation by heparin in human whole blood is attenuated by P2Y12 and P2Y1 antagonists but not aspirin. Thromb Res 2005; 115: 301-7.
30. Rude RK, Gruber HE, Norton HJ, Wei LY, Frausto A, Kilburn J. Dietary magnesium reduction to 25% of nutrient requirement disrupts bone and mineral metabolism in the rat. Bone 2005; 37: 211-9.
31. Demirag K, Cankayali I, Eris O, Moral AR, Pehlivan M. The comparison of therapeutic effects of atropine and pralidoxime on cardiac signs in rats with experimental organophosphate poisoning. Adv Ther 2005; 22: 79-86.
32. Ozcelikay AT, Tay A, Guner S, Tasyaran V, Yildizoglu-Ari N, Dincer UD, et al. Reversal effects of L-arginine treatment on blood pressure and vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. Pharmacol Res 2000; 41: 201-9.
33. Li W, Zheng T, Altura BT, Altura BM. Magnesium modulates contractile responses of rat aorta to thiocyanate: A possible relationship to smoking-induced atherosclerosis. Toxicol Appl Pharmacol 1999; 157: 77-84.
34. Yang ZW, Wang J, Zheng T, Altura BT, Altura BM. Low [Mg (2+)]o induces contraction of cerebral arteries: roles of tyrosine and mitogen-activated protein kinases. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H185-94.
35. Pieper GM. Enhanced, unaltered and impaired nitric oxide-mediated endothelium- dependent relaxation in experimental diabetes mellitus: importance of disease duration. Diabetologia 1999; 42: 204-13.
36. Kobayashi T, Kamata K. Effect of insulin treatment on smooth muscle contractility and endothelium-dependent relaxation in rat aorta from established STZ-induced diabetes. Br J Pharmacol 1999; 127: 835-42.
37. Abebe W, Harris KH, MacLeod KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to alpha 1-adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 239-48.
38. Head RJ, Longhurst PA, Panek RL, Stitzel RE. A contrasting effect of the diabetic state upon the contractile responses of aortic preparations from the rat and rabbit. Br J Pharmacol 1987; 91: 275-86.
39. Kobayashi T, Matsumoto T, Ooishi K, Kamata K. Differential expression of alpha2D-adrenoceptor and eNOS in aortas from early and later stages of diabetes in Goto-Kakizaki rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287: H135-43.
40. Abebe W, MacLeod KM. Protein kinase C-mediated contractile responses of arteries from diabetic rats. Br J Pharmacol 1990; 101: 465-71.
41. Legan E. Effects of streptozotocin-induced hyperglycemia on agonist-stimulated phosphatidylinositol turnover in rat aorta. Life Sci 1989; 45: 371-8.
42. Laurant P, Berthelot A. Influence of endothelium on Mg(2+)-induced relaxation in noradrenaline-contracted aorta from DOCA-salt hypertensive rat. Eur J Pharmacol 1994; 258: 167-72.
43. Gourgoulianis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscle. J Aerosol Med 2001; 14: 301-7.
44. Saggese G, Federico G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Calisti L. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D endocrine system in children with insulin- dependent diabetes mellitus: effects of magnesium administration. J Pediatr 1991; 118: 220-5.

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]

***Original Article***

# The Effects of Orally Administrated Magnesium on Isolated Aorta Contractility in Streptozotcin Induced Diabetic Rats

Noursadeghi E[1], Ghasemi A[2], Hedayati M[3], Azarnia M[4], Zahedi Asl S[2]

1) Department of Biology, School of Science, North Tehran Branch, Islamic Azad University, 2) Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine sciences, Shahid Beheshti University, (M.C.); 3)Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine sciences, Shahid Beheshti University, (M.C.); 4) Department of Biology, Faculty of Sciences, Tarbiat Moalem University, Tehran, Iran
e-mail: zahedi@endocrine.ac.ir

**Abstract**

**Introduction: Some studies suggest that magnesium deficiency contributes to the cardiovascular complications associated with diabetes mellitus. Hence the present study investigated the effects of orally administrated magnesium on isolated aorta contractility in response to KCl and Phenylephrine (Phe). Materials and Methods: Sixty male Wister rats (180–250 g) were divided into two diabetic and two control groups. One sub group of each received magnesium sulfate in their drinking water, while two other groups, had only tap water. After 8 weeks, thoracic aorta was isolated, cut into 2-3 mm rings and mounted in an organ bath. The tissue was then exposed to cumulative doses of KCl (10, 20, 40, 60 and 80mM) and Phe (10-9, 10-8, 10-7, 10-6, and 10-5M) and contractions were measured by an isometric transducer. During the mentioned time, fasting blood samples were drawn every 2 weeks to measure plasma glucose level. Results: Vasoconstrictive responses to KCl and Phe were significantly higher in control groups, compared to diabetic groups (P<.05) and there were no significant differences between Mg-treated and non Mg-treated rats. Maximal contractions to KCl were 2.91±0.31, 2.79±0.18, 2.37±0.16 and 2.42±0.11 and the maximal responses to Phe were 3.25±0.17, 3.12±0.25, 2.57±0.33and 2.73±.21 in control, Mg-treated control, diabetes and Mg-treated diabetic groups, respectively. No significant difference was found in plasma glucose between Mg-treated groups and non mg-treated groups. Conclusion: Oral administration of magnesium for 8 weeks has no effect on isolated aorta contractility in diabetic rats.**

**Key word**: Magnesium, Thoracic aorta, Rat, Diabetes, Streptozotocin

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-07 ]