مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۳۰۵ ـ ۲۹۹ (آذر ۱۳۸۶)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر منیزیم خوراکی بر پاسخ انقباضی آئورت جدا شده‌ی بدون اندوتلیوم در موش‌های صحرایی دیابتی و سالم

الهام نورصادقی[۱]، دکتر اصغر قاسمی[۲]، دکتر مهدی هدایتی[۳]، دکترمهناز آذرنیا[۴]، فرزانه فرجی[۲،۱]، دکتر صالح زاهدی اصل[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 ـ درمانی شهید بهشتی؛ ۳) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی؛ ۴) گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه تربیت معلم؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳ -۱۹۳۹۵؛ پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر صالح زاهدی اصل؛
e-mail: zahedi@endocrine.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 طولانی مدت مصرف خوراکی منیزیم در پاسخ‌دهی آئورت ایزوله به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین در نبود اندوتلیوم 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 پس از زدودن اندوتلیوم به حمام بافت منتقل گردید. پس از آن بافت در معرض غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ میلی‌مولار کلرید پتاسیم 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 کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین در گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی بوده ($P<0/05$) و تفاوت معنی‌داری بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده، یافت نشد. داده‌های حاصل از حداکثر پاسخ انقباضی عروق به کلرید پتاسیم ۲/۳۲±۰/۲۳، ۲/۷۶±۰/۱۹، ۱/۹۶±۰/۱۱ و ۱/۸۴±۰/۲۱ و بیشترین پاسخ به فنیل‌افرین ۲/۹۴±۰/۲۴، ۳/۳۸±۰/۲۰، ۲/۲۴±۰/۲۷ و ۲/۶۱±۰/۲۷ (گرم به ازای میلی‌متر مربع) به ترتیب در گروه‌های شاهد، شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم، دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده‌ی منیزیم بود. از سوی دیگر، بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده تفاوت معنی‌داری در گلوکز پلاسما مشاهده نگردید. نتیجه‌گیری: مصرف خوراکی منیزیم به مدت ۸ هفته تأثیر قابل ملاحظه‌ای در انقباض‌پذیری آئورت ایزوله‌ی بدون اندوتلیوم مدل تجربی دیابت نوع ۱ ندارد.

واژگان کلیدی: منیزیم، آئورت سینه‌ای بدون اندوتلیوم، موش صحرایی، دیابت
دریافت مقاله: ۸۶/۲/۱۱ـ دریافت اصلاحیه: ۸۶/۴/۲ ـ پذیرش مقاله: ۸۶/۴/۵

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

مقدمه

بیماری‌های قلبی ـ عروقی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در مبتلایان به دیابت شیرین به شمار می‌آید.[۱-۳] برخی از یافته‌ها نشان می‌دهند که تغییر پاسخ‌دهی عروق به گروهی از مواد تنگ‌کننده و گشادکننده از عوامل اصلی گسترش عوارض قلبی ـ عروقی مرتبط با دیابت شیرین باشد.[۴،۵] در دیابت بسیاری از عوامل نظیر غلظت بالای قند خون، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن موجب آسیب سلول اندوتلیوم عروق و نقص عملکرد آن می‌شوند.[۲،۳] اندوتلیوم نقش اصلی را در تنظیم تنوس بستر عروقی با رهاسازی عوامل گشادکننده‌ی مشتق شده از اندوتلیوم نظیر نیتریک اکساید، عوامل هایپرپلاریزه‌کننده‌ی مشتق شده از اندوتلیوم و پروستاسایکلین، و هم‌چنین عوامل تنگ‌کننده نظیر اندوتلین ایفا می‌کند.[۶-۸] گزارش‌ها نشان می‌دهند که نقص عملکرد اندوتلیوم باعث کاهش رهاسازی عوامل گشاد کننده، افزایش ترشح واسطه‌گرهای انقباضی و در نتیجه ایجاد بیماری قلبی ـ عروقی می‌شود.[۹،۱۰] بنابراین تغییر در خصوصیات بیوشیمیایی سیستم عروقی ممکن است در مواردی نظیر جریان خون، تجمع پلاکتی، نفوذپذیری عروق و هم‌چنین تصلب شرایین، پر فشاری خون و دیگر بیماری‌های قلبی ـ عروقی اثرگذار باشد. عناصر مختلفی نظیر منیزیم، منگنز، روی، مس، کلسیم و نیکل با برهم‌کنش با کانال‌های یونی، میانجی‌های عصبی و گیرنده‌ها می‌توانند در مراحل بیماری‌های قلبی ـ عروقی مؤثر واقع شوند.[۱۰] گروهی از مطالعه‌ها نشان می‌دهند که منیزیم می‌تواند با کاهش تونوس پایه و گشاد کردن عروق در درمان عوارض عروقی دیابت تأثیرگذار باشد.[۱۱-۱۳] منیزیم چهارمین کاتیون بدن است که دارای نقش‌های اساسی نظیر کوفاکتور در واکنش‌های آنزیمی مختلف،[۱۴] اکسیداسیون و متابولیسم کربوهیدرات‌ها، ترشح، اتصال و فعالیت انسولین[۱۴-۱۶] و کنترل انقباض‌های ماهیچه‌ای، تنوس عروقی و تحریک‌های قلبی می‌باشد.[۱۷] کمبود منیزیم در بدن موجب اختلال در پیام‌رسانی انسولین،[۱۸،۱۹] افزایش کلسیم داخل سلولی و انقباض‌های عروقی، ایجاد پرفشاری خون، تصلب شرایین و[۱۲،۲۰] دیابت و عوارض آن[۱۴-۱۶] می‌گردد. مشاهده شده است که مکمل منیزیمی سبب بهبود پاسخ انسولین و گلوکز در بیماران دیابتی و به دنبال آن کاهش خطر گسترش دیابت و عوارض آن در دیابت نوع ۱ و ۲ می‌شود.[۱۴،۲۱،۲۲] مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اثر گشادکنندگی منیزیم در واکنش‌پذیری عروق به مواد تنگ کننده نظیر نورآدرنالین از یک‌سو از طریق اثر مستقیم بر ماهیچه‌ی صاف و به واسطه‌ی کاهش کلسیم درون سلولی و از سوی دیگر با اثر بر عملکرد اندوتلیوم و به واسطه‌ی رهاسازی نیتریک‌اکساید و دیگر عوامل گشاد کننده‌ی مشتق شده از اندوتلیوم می‌باشد.[۱۹،۲۲] نتایج حاصل از مطالعه‌ی in vitro نشان داد که منیزیم خارج سلولی باعث اتساع آئورت و کاهش پاسخ‌دهی عروق به فنیل‌افرین در موش‌ها هم به صورت وابسته و هم غیر وابسته به اندوتلیوم می‌شود، هر چند این پاسخ در نبود اندوتلیوم کاهش می‌یابد.[۲۳] هم‌چنین یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی انسانی نشان داد که منیزیم خوراکی باعث افزایش عملکرد اندوتلیوم در مبتلایان به بیماری عروق کرونر می‌شود. از این رو، پیشنهاد شد که غلظت بالای منیزیم می‌تواند محرکی برای فعالیت اندوتلیال محسوب شود.[۱۲] از سوی دیگر، بررسی در گذشته بر موش‌های دیابتی نشان داد که مصرف مکمل‌های منیزیمی موجب کاهش پاسخ انقباضی مزانتر بدون اندوتلیوم موش‌های دیابتی می‌شود.[۲۴] بنابراین، با توجه به قابل بحث بودن یافته‌های گزارش شده و حجم کم مطالعه‌های انجام شده بر عروق بدون اندوتلیوم و نیز اهمیت پی بردن به نقش احتمالی مکمل‌های منیزیم بر بستر عروقی خارج از تأثیر اندوتلیوم، در این مطالعه اثر منیزیم خوراکی در پاسخ‌دهی آئورت ایزوله به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین در نبود اندوتلیوم در موش‌های سالم و دیابتی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۶۰ عدد موش صحرایی نر نژاد ویستار (تهیه شده از اتاق حیوانات دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) با میانگین وزن ۲۵۰-۱۸۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در دمای ۲±۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، چرخه‌ی تاریکی و روشنایی ثابت (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دسترسی به آب و غذای کافی (شرکت خوراک دام، پارس تهران) نگهداری شدند. حیوانات به طور تصادفی به ۲ گروه دیابتی و سالم تقسیم و دیابت از طریق تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

بدن، استروپتوزوتوسین (حل شده در سیترات ۰/۱ مولار) ایجاد شد.[۲۵] هفت روز پس از تزریق، در صورت بالاتر بودن گلوکز پلاسما از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، حیوانات دیابتی محسوب می‌شدند.[۲،۲۶] 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.[۲۷] در طول ۸ 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،[۲۸] توسط میکروسانتریفیوژ (۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه) پلاسما جدا و برای اندازه‌گیری گلوکز پلاسما، در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.[۲۹] گلوکز با استفاده از رنگ‌سنجی آنزیمی (روش گلوکزاکسیداز)، (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون آزمونی گلوکز به ترتیب ۲/۰٪ و ۳/۵ ٪ بود.

در انتهای هفته‌ی هشتم، حیوان توسط ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کتامین (شرکت Rotexmedica، آلمان) و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن زایلازین (شرکت Alfasan، هلند) بیهوش شدند.[۳۰] پس از باز کردن قفسه‌ی سینه، آئورت با دقت جدا و در محلول کربس قرار داده شد و بافت چربی آن تمیز گردید. سپس آئورت به حلقه‌های ۳-۲ میلی‌متری تقسیم و یک حلقه پس از زدودن اندوتلیوم آن،[۱۷،۳۱] توسط دو قلاب L شکل به داخل حمام بافت حاوی ۲۵ میلی‌لیتر محلول کربس با محتوای NaCl (۱۱۸)، KCl (۴/۷)، MgSO4 (۱/۲)، KH2PO4 (۱/۲)، CaCl2.2H2O (۲/۵)، Dextrose.H2O ۱۰ و NaHCO3 ۲۵ میلی‌مول در لیتر (شرکت Merk، آلمان)، و pH ۷/۴ منتقل و به طور مداوم توسط محلول کربوژن (۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی‌اکسید کربن) 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 (بیوساینس انگلستان) متصل گردید. سپس بافت به مدت ۶۰ دقیقه در محلول کربس با تانسیون ۲ گرم و دمای ۳۷ درجه نگهداری شد تا به تانسیون پایدار برسد. در طول این مدت هر ۱۵ دقیقه یک‌بار محلول تعویض شد.[۲۳،۳۱] سپس کلرید پتاسیم ۸۰ میلی‌مولار (شرکت Merk، آلمان) اثر داده شد تا بافت برای پاسخ‌دهی انقباضی آماده شود.[۲۳] پس از پایداری تانسیون، شستشو و ۱۰ دقیقه استراحت، غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ میلی‌مولار کلرید پتاسیم و مجدداً بعد از شستشو و ۱۰ دقیقه استراحت، غلظت‌های 10^{-9}، 10^{-8}، 10^{-7}، 10^{-6} و 10^{-5} مولار فنیل‌افرین (شرکت Sigma، آمریکا) به صورت تجمعی به محیط اضافه و پاسخ انقباضی توسط اسیلوگراف هاروارد ثبت گردید.[۳۵] در انتها از استیل کولین ۵-۱۰ مولار (سیگما، آمریکا) برای اطمینان از نبود اندوتلیوم استفاده شد.[۵،۵۳]

پس از اتمام آزمایش طول قطعه‌ی آئورت و وزن آن ـ پس از زدودن رطوبت ـ تعیین و تانسیون از رابطه‌ی دانسیته (میلی‌گرم بر میلی‌متر مکعب) × طول (میلی‌متر) / وزن (میلی‌گرم)= سطح مقطع (میلی‌متر مربع)

و با در نظر گرفتن دانسیته‌ی عضله‌ی صاف عروقی معادل ۱/۰۵ میلی‌گرم بر میلی‌متر مکعب محاسبه گردید.[۱]

یافته‌های کمّی به صورت میانگین±خطای استاندارد بیان شدند. به منظور بررسی وجود اختلاف در گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و بین گروه‌های دیابتی و شاهد، و نیز گروه‌های منیزیم دریافت کرده و منیزیم دریافت نکرده از آنالیز واریانس دو طرفه به همراه آزمون توکی استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان گلوکز ناشتای پلاسما قبل از تزیق استرپتوزوتوسین در میان گروه‌ها تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. 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 ($P<0/05$، آنالیز واریانس دو طرفه) 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 دریافت کننده‌ی منیزیم در طول آزمایش یافت نشد (جدول ۱).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

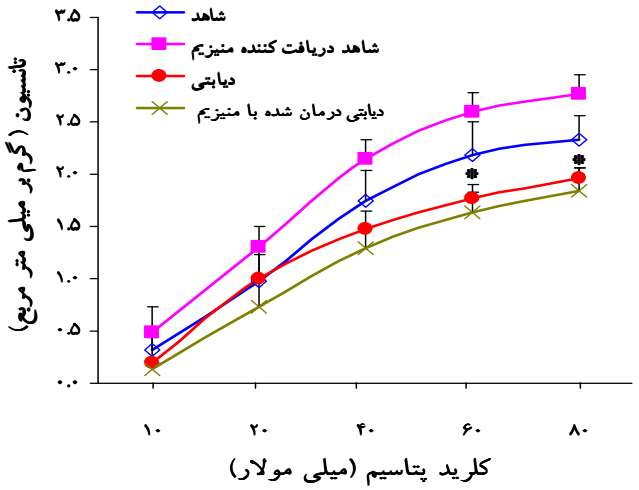
جدول۱- مقایسه‌ی غلظت گلوکز پلاسما (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در گروه‌های دیابتی، دیابتی دریافت کننده‌ی منیزیم، شاهد و شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم

گروه	گلوکز میلی‌گرم درصد میلی‌لیتر			
	روز هفتم	روز چهاردهم	روز بیست و هشتم	روز چهل و دوم
شاهد	۱۲۷/۷±۴/۲	۱۲۷/۲±۵/۳	۱۱۵/۱±۴/۸	۱۰۹/۵±۴/۷
شاهد دریافت‌کننده‌ی 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 دریافت‌کننده‌ی منیزیم	۴۱۲/۸±۱۵/۲*	۳۲۵/۹±۲۹/۰*	۲۸۲/۷±۳۲/۵*	۲۳۳/۴±۳۸/۳*

مقادیر به صورت میانگین ± خطای استاندارد برای پانزده حیوان بیان شده است. * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد و شاهد دریافت کننده‌ی منیزیم در سطح P<۰/۰۵، آنالیز واریانس یک طرفه و دوطرفه

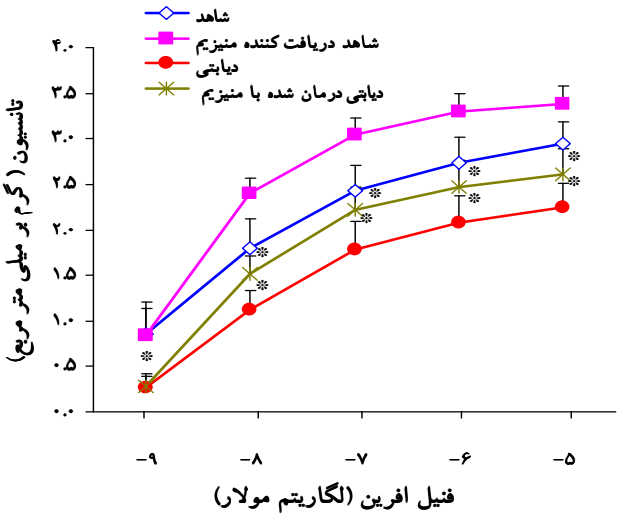
یافته‌های حاصل از اثرغلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ میلی‌مولار کلرید پتاسیم و غلظت‌های $۱۰^{-۹}$، $۱۰^{-۸}$، $۱۰^{-۷}$، $۱۰^{-۶}$، $۱۰^{-۵}$ مولار فنیل‌افرین به صورت تجمعی بر بافت آئورت نشان داد که پاسخ‌های انقباضی عروق به کلریدپتاسیم در نبود اندوتلیوم در گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی می‌باشد (P<۰/۰۵، آنالیز واریانس دو طرفه) و تفاوت معنی‌داری بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده، مشاهده نمی‌گردد. داده‌های حاصل از حداکثر پاسخ انقباضی عروق به کلرید پتاسیم (۸۰ میلی‌مولار) ۲/۳۲±۰/۲۳، ۲/۷۶±۰/۱۹، ۱/۹۶±۰/۱۱ و ۱/۸۴±۰/۲۱ (گرم بر میلی‌متر مربع) به ترتیب در گروه‌های شاهد، شاهد دریافت کننده‌ی منیزیم، دیابتی و دیابتی درمان شده با منیزیم بود.

همچنین پاسخ‌های انقباضی عروق به فنیل‌افرین در نبود اندوتلیوم در گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی بود (P<۰/۰۵، آنالیز واریانس دو طرفه) و تفاوت معنی‌داری بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده، یافت نشد. داده‌های حاصل از بیشترین پاسخ عروق به فنیل‌افرین ($۱۰^{-۵}$ مولار) ۲/۹۴±۰/۲۴، ۳/۳۸±۰/۲۰، ۲/۲۴±۰/۲۷ و ۲/۶۱±۰/۲۷ (گرم بر میلی‌متر مربع) به ترتیب در گروه‌های شاهد، شاهد دریافت کننده‌ی منیزیم، دیابتی و دیابتی درمان شده با منیزیم ، بود (نمودار۲).



نمودار ۱- پاسخ‌های انقباضی آئورت سینه‌ای به کلرید پتاسیم در نبود اندوتلیوم در گروه‌های دیابتی، دیابتی دریافت‌کننده‌ی منیزیم، شاهد و شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم (میانگین±خطای استاندارد برای ۱۵ عدد حیوان). * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد در سطح P<۰/۰۵، آنالیز واریانس دو طرفه

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]



نمودار ۲- پاسخ‌های انقباضی آئورت سینه‌ای به فنیل‌افرین در نبود اندوتلیوم در گروه‌های دیابتی، دیابتی دریافت‌کننده‌ی منیزیم، شاهد و شاهد دریافت‌کننده‌ی منیزیم (میانگین± خطای استاندارد برای ۱۵ حیوان). * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد در سطح P<۰/۰۵، آنالیز واریانس دو طرفه

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، ۸ هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) نشان داد که حداکثر پاسخ انقباضی آئورت بدون اندوتلیوم به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین در گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دیابتی می‌باشد (نمودارهای ۱ و ۲). این در حالی است که برخی از مطالعه‌ها پاسخ‌های متفاوتی نظیر کاهش، بدون تأثیر و حتی افزایش را نسبت به آگونیست‌های مختلف در بسترهای گوناگون عروقی بدون اندوتلیوم در مدل‌های تجربی دیابت گزارش کرده‌اند.[۵،۳۵] مطالعه‌ای با بررسی تأثیر انقباضی فنیل‌افرین در زمان‌های متفاوت بر آئورت بدون اندوتلیوم موش‌های دیابتی، کاهش پاسخ‌دهی را ۲۴ ساعت پس از تزریق و بی‌اثر بودن نتیجه را هفته‌های اول، دوم و هشتم پس از تزریق استروپتوزوتوسین گزارش نمود. مطالعه‌ی مذکور علت این تغییر را افزایش موقت تولید نیتریک‌اکساید و بازگشت میزان آن به حد طبیعی با گذشت زمان بیان کرد.[۳۱] نتیجه‌ی بررسی دیگر در گذشته نشان داده است که بیشترین پاسخ به کلریدپتاسیم و فنیل‌افرین در آئورت بدون اندوتلیوم ۱ هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین در دو گروه دیابتی و شاهد یکسان است، در حالی‌که ۴ هفته پس از تزریق، پاسخ به فنیل‌افرین در گروه دیابتی به طور معنی‌داری بالاتر از شاهد و پاسخ به کلریدپتاسیم همچنان یکسان می‌باشد. در این مطالعه دلیل افزایش پاسخ‌دهی به فنیل‌افرین را افزایش ورود کلسیم خارج سلولی به سلول‌های ماهیچه‌ای صاف در گروه دیابتی بیان نمودند. هم‌چنین با یک بررسی عدم تغییر در رهاسازی کلسیم درون سلولی القاشده توسط اینوزیتول تری‌فسفات و از سوی دیگر افزایش رهاسازی نیتریک اکساید را در گروه دیابتی بعد از ۴ هفته نشان دادند و فرضیه افزایش پاسخ‌دهی به فنیل‌افرین به دلیل نقص در رهاسازی نیتریک اکساید را در گروه دیابتی رد کردند. از سوی دیگر این گروه در پی مشاهده‌ی تفاوت یافته‌های پاسخ‌دهی در هفته‌های اول و چهارم، نقش طول مدت دیابتی بودن حیوان را در نوع پاسخ‌دهی عروق موثر دانستند.[۵] مطالعه‌ای دیگر نشان داد که پاسخ انقباضی مزانتر بدون اندوتلیوم موش‌های دیابتی ۸ هفته پس از تزریق STZ، در مقایسه با گروه شاهد افزایش می‌یابد.[۲۴] از سوی دیگر گروهی پس از بررسی اندوتلیوم عروق حیوانات دیابتی، اختلال در مواد هایپرپلاریزه کننده‌ی مشتق شده از اندوتلیوم مزانتر را ۱۲-۸ هفته پس از دیابتی کردن گزارش کردند و این در حالی است که مطالعه‌ای دیگر، نتیجه‌ی متفاوتی را مبنی بر بی‌اثر بودن دیابت شیرین بر مواد هایپرپلاریزه‌کننده‌ی مشتق شده از اندوتلیوم آئورت حیوانات دیابتی پس از ۸ هفته نشان داده است.[۳۱] به نظر می‌رسد علت تناقض در یافته‌های مطالعه‌های مختلف، از تفاوت در نژادهای موش‌ها، طول مدت دیابتی بودن حیوان، مقدار تزریق برای دیابتی کردن و نیز بستر عروقی مورد مطالعه ناشی گردیده است.[۵۳،۵]

در بررسی حاضر، ۸ هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین تفاوت معنی‌داری در پاسخ‌دهی آئورت سینه‌ای بدون اندوتلیوم به کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین بین موش‌های درمان شده با منیزیم و موش‌های درمان نشده، یافت نشد و منیزیم نتوانست تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر آئورت گروه‌های دیابتی و نیز شاهد بگذارد (نمودارهای ۱ و ۲). یک مطالعه در پی مشاهده افزایش پاسخدهی عروق مزانتر بدون اندوتلیوم موش‌های دیابتی به فنیل‌افرین، نقش منیزیم خوراکی را پس از ۸ هفته کاهش پاسخ عروق مزانتر موشهای دیابتی بیان کرده است. این گروه نقش اتساعی منیزیم را در گروه شاهد به واسطه‌ی تولید نیتریک‌اکساید و در گروه دیابتی نامعلوم گزارش کردند.[۲۷] به نظر می‌رسد

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

یکی از دلایل اختلاف یافته‌های اثر منیزیم این گروه 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.

نتایج بررسی حاضر افزایش میزان گلوکز ناشتای پلاسما را در گروه‌های دیابتی و نیز 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 (جدول ۱). با این وجود، گروهی از مطالعه‌های تجربی مصرف منیزیم را عاملی برای کاهش گلوکز خون بیان کرده‌اند.[۳۶] یافته‌های حاصل از مطالعه‌های سلطانی و همکاران در موش‌های دیابتی نشان داد که مصرف سولفات‌منیزیم به مدت ۸ هفته می‌تواند موجب برگشت قند خون موش‌های دیابتی به حد طبیعی شود. آن‌ها دلیل این اثر را، نقش منیزیم به عنوان کوفاکتور در انتقال گلوکز و دیگر روندهای آنزیمی درگیر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها بیان کردند.[۳۷] با توجه به بررسی‌های ذکر شده، به نظر می‌رسد تفاوت یافته‌های حاصل از نقش منیزیم بر میزان گلوکز پلاسمای مدل‌های دیابتی، از عدم برابری طول مدت دیابتی بودن حیوان ناشی شده است و بررسی‌های بیشتری در زمان‌های مختلف برای روشن شدن اثر منیزیم خوراکی بر میزان گلوکز پلاسما نیاز می‌باشد. به طور خلاصه، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف خوراکی منیزیم به مدت ۸ هفته تأثیر بارزی در انقباض‌پذیری آئورت ایزوله‌ی بدون اندوتلیوم مدل تجربی دیابت نوع ۱ ندارد و آگاهی دقیق از اثر اثر سودمند تجویز منیزیم در این پاسخ‌دهی نیاز به بررسی بیشتری دارد.

سپاسگزاری: هزینه‌ی این مطالعه توسط پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تأمین شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از زحمات و راهنمایی‌های خانم‌ها خراسانی، حبیبی، پادیاب، بهادفر، میکائیلی، دلبرپور و افراسیابی صمیمانه تشکر نمایند.

References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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. Vascul Pharmacol 2003; 40: 67-76.
6. Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, Al-Saleh E, Dhaunsi GS, Al-Mulla F. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. Eur J Pharmacol 2005; 511: 53-64.
7. Ibarra M, Lopez-Guerrero JJ, Mejia-Zepeda R, Villalobos-Molina R. Endothelium-dependent inhibition of the contractile response is decreased in aorta from aged and spontaneously hypertensive rats. Arch Med Res 2006; 37: 334-41.
8. Moon MK, Kang DG, Lee JK, Kim JS, Lee HS. Vasodilatory and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of rhubarb via a NO-cGMP pathway. Life Sci 2006; 78: 1550-7.
9. Kalea AZ, Schuschke DA, Harris PD, Klimis-Zacas DJ. Cyclo-oxygenase inhibition restores the attenuated vasodilation in manganese-deficient rat aorta. J Nutr 2006; 136: 2302-7.
10. Kalea AZ, Harris PD, Klimis-Zacas DJ. Dietary manganese suppresses alpha1 adrenergic receptor-mediated vascular contraction. J Nutr Biochem 2005; 16: 44-9.
11. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. J Hypertens. 2000; 18: 1177-91.
12. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. Mol Aspects Med 2003; 24: 107-36.
13. Morrill GA, Gupta RK, Kostellow AB, Ma GY, Zhang A, Altura BT, et al. Mg2+ modulates membrane lipids in vascular smooth muscle: a link to atherogenesis. FEBS Lett 1997; 408: 191-4.
14. Hans CP, Saily R, Bansal DD. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. Curr Sci 2002; 83: 1456-63.
15. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. Diabetes Care 2004; 27: 134-40.
16. 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

17. Brown RA, Ilg KJ, Chen AF, Ren J. Dietary Mg(2+) supplementation restores impaired vasoactive responses in isolated rat aorta induced by chronic ethanol consumption. Eur J Pharmacol 2002; 442: 241-50.
18. Reis MA, Reyes FG, Saad MJ, 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 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. Matthiesen G, Olofsson K, Rudnicki M. Ionized magnesium in Danish children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1216-7.
22. 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 Study. Arch Intern Med 1999; 159: 2151-9.
23. Yang ZW, Gebrewold A, Nowakowski M, Altura BT, Altura BM. Mg(2+)-induced endothelium-dependent relaxation of blood vessels and blood pressure lowering: role of NO. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 278: R628-39.
24. 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.
25. Sevak RJ, Koek W, France CP. Streptozotocin-induced diabetes differentially modifies haloperidol- and gamma-hydroxybutyric acid (GHB)-induced catalepsy. Eur J Pharmacol 2005; 517: 64-7.
26. 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.
27. 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. .
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
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. Kobayashi T, Kamata K. Effect of insulin treatment on smooth muscle contractility and endothelium-dependent relaxation in rat aortae from established STZ-induced diabetes. Br J Pharmacol 1999; 127: 835-42.
36. 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 2026-11-15]

Original Article

The Effects of Orally Administrated Magnesium on Denuded Aorta Contractility in Streptozotocin Induced Diabetic Rats

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

1) Department of Biology, School of Sciences, North Tehran Branch, Islamic University Azad, Tehran, I.R. Iran; 2) Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine sciences, Shaheed University of Medical Science Tehran, I.R. Iran; 3) Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine sciences, Shaheed Beheshti University of Medical Science Tehran, I.R. Iran; 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 long term orally administrated magnesium on isolated denuded 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 group of each received magnesium sulfate in their drinking water, while the two other groups, had only tap water. After 8 weeks, thoracic aorta was isolated, cut into 2-3 mm rings, endothelium removed and transferred to an organ bath. The tissue was then exposed to cumulative doses of KCl (10, 20, 40, 60 and 80 mM) and Phe (10-9, 10-8, 10-7, 10-6 and 10-5 M) and contractions were measured by an isometric transducer. During the study period, fasting blood samples were obtained every 2 weeks to measure Plasma Glucose level. Results: Vasoconstrictive responses to KCl and Phe were significantly ($p<0.05$) higher in the control group as compared to the diabetic groups ($p<0.05$) and there were no significant differences between Mg-treated and non Mg-treated rats. Maximal contractions to KCl were 2.32±0.23, 2.76±0.19, 1.96±0.11 and 1.84±0.21 and the maximal responses to Phe were 2.94±0.24, 3.38±0.20, 2.24±0.27and 2.61±.27 in the control, Mg-treated control, diabetics and Mg-treated diabetic groups, respectively. No significant differences were found in plasma glucose concentrations between the Mg-treated and non Mg-treated groups. Conclusion: Oral administration of magnesium for 8 weeks has no effect on isolated denuded aorta contractility in diabetic rats.

Key Word: Magnesium, Denuded thoracic aorta, Rat, Diabetes

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]