تأثیر مصرف خوراکی منیزیم بر غلظت گلوکز و درد ناشی از آزمون فرمالین در موش‌های دیابتی

دکتر نعمت‌الله غیبی[*]
حمیده رسول‌پور[**]
دکتر فرزاد رجایی[***]
دکتر حسن جهانی هاشمی[****]
دکتر محمدحسین اسماعیلی[*****]
اسماعیل عباسی[******]

[*] دکترای بیوفیزیک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین ، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی ـ بیوفیزیک
[**] دانشجوی هوشبری، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پیراپزشکی
[***] دکترای بافت‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین ، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح
[****] دکترای آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین ، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی ـ بیوفیزیک
[*****] دکترای فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
[******] کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تاریخ وصول:۱۳۸۷/۳/۱۷
تاریخ پذیرش:۱۳۸۷/۷/۲۷

مؤلف مسئول: دکتر نعمت‌الله غیبی
پست الکترونیک: gheibi_n@yahoo.com

چکیده:

مقدمه و هدف: وجود منیزیم برای متابولیسم قند لازم است و ممکن است باعث آزادسازی و فعال شدن انسولین شود، افزایش مقدار گلوگز خون در بیماران دیابتی باعث کاهش منیزیم خون و کمبود آن در ادرار می‌شود. در این مطالعه اثر تجویز منیزیم خوراکی بر غلظت گلوکز و درد ناشی از آزمون فرمالین در حیوانات دیابتی مورد آزمایش قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی بر روی ۸۰ سر موش سفید صحرایی نژاد ان‌ام‌آرآی در ده گروه هشت‌تایی شامل؛ کنترل، دیابتی، چهار گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و چهار گروه سالم تحت تیمار منیزیم در سال ۱۳۸۷ـ۱۳۸۶ در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گردید. در گروههای تحت تیمار منیزیم، سولفات منیزیم به ترتیب یک، دو، سه و چهار هفته به صورت خوراکی با غلظت ۱۰ گرم در لیتر به صورت محلول در آب تجویز گردید. القاء دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم صورت می‌گرفت. ضمن اندازه‌گیری وزن حیوانات، اندازه‌گیری قند خون با استفاده از کیت بیوشیمیایی و به روش آنزیماتیک ـ کالریمتریک انجام شد. جهت بررسی درد حاد و مزمن از آزمون فرمالین استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آنالیز واریانس و توکی انجام شد.

یافته‌ها: داده‌های مورد بررسی از گروههای مذکور با سنجش غلظت گلوکز موجود در سرم و وزن حیوان جمع‌آوری شدند. تفاوت بین گروههای کنترل و دیابتی هم در غلظت گلوکز و هم میزان وزن حیوان با $p<0/0001$ برجسته نشان داد. در میان گروههای دیابتی تحت تیمار منیزیم نیز میزان غلظت گلوکز بین ۱ و ۲ با $p<0/005$ و بین ۱ و ۲ گروه ۳ و۴ نیزبا $p<0/0001$ برجسته نشان داد. تفاوت آماری بین گروه ۲ و دو گروه ۳ و ۴ به ترتیب با $p<0/001$ و $p<0/01$ معنی‌دار بود. تفاوت آماری بین چهار گروه تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی نیز با سطح معنی‌داری $p<0/0001$ برجسته بود. تفاوت آماری بین چهار گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه کنترل، سطح معنی‌داری بین گروه کنترل و ۱ با $p<0/0001$ و بین کنترل و ۲ با $p<0/05$ را نشان داد. میانگین وزن بین گروه دیابتی و گروههای ۱ و ۲ بدون تفاوت معنی‌دار و برای ۳ و۴ به ترتیب با $p<0/01$ و$p<0/0001$ برجسته بود. در این مطالعه سنجش درد دو فازی در آزمون فرمالین با رفتارهای پاسخ به درد یعنی لیسیدن مکان تزریق و جمع کردن پوست پشت صورت گرفت.

نتیجه‌گیری: تجویز منیزیم در گروههای دیابتیک باعث افزایش وزن و کاهش قند خون به صورت وابسته به دوز شده است. اگر چه کاهش سطح گلوگز در هفته های ۳ و ۴ به حد کنترل می‌رسد، ولی این موضوع در خصوص وزن مشاهده نمی‌شود. در دو گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی تشدید درد نسبت به گروه کنترل برجسته بود.

واژه‌های کلیدی: دیابت، منیزیم، آزمون فرمالین، درد، موش سفید صحرایی

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های آندوکرین و سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود، که با هیپرگلیسمی مزمن به علت کمبود انسولین یا مقاومت به آن و یا هر دوی این موارد ایجاد می‌شود(۱). این بیماری باعث اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌های بدن می‌گردد و اثرات مهمی بر رشد فیزیکی و روحی افراد دارد(۲).

درد ناشی از نوروپاتی اعصاب محیطی یکی از شکایات مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی محسوب می‌شود و کیفیت زندگی این افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین تعدیل درد در این افراد از اهمیت زیادی برخوردار است(۴ و۳). نتایج برخی تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که قند خون بالا با ایجاد اثرات توکسیک روی سیستم عصبی ـ محیطی یکی از علل بروز نوروپاتی دردناک می‌باشد(۵). برخلاف شواهد موجود نتایج برخی تحقیقات دیگر نشان می‌دهد که هیپرگلیسمی تأثیری در تغییر آستانه درد ندارد(۶).

یکی از مواردی که به نظر می‌رسد در پاتوژنز بیماری دخیل باشد منیزیم است. کمبود منیزیم در ۲۵ تا ۳۸ درصد افراد دیابتی، به خصوص افراد بدون کنترل متابولیک مناسب دیده می‌شود(۱). در گزارش‌های دیگری ارتباط این عنصر با بیماری‌های سیستم عصبی، به خصوص با بیماری مولتیپل اسکلروز مشخص شده است(۸ و۷). این عنصر انتقال گلوکز از میان غشاها را تعدیل کرده و یک کوفاکتور مهم در سیستم‌های آنزیمی از قبیل اکسیداسیون گلوکز محسوب می‌شود(۹). منیزیم چهارمین کاتیون اصلی بدن انسان و دومین یون مهم داخل سلولی است که به عنوان کوفاکتور در بسیاری از سیستم‌های آنزیمی نقش داشته و در متابولیسم کربوهیدرات پروتئین و چربی مهم می‌باشد(۱۰).

آزمون فرمالین به وسیله دابیسون و دنیس[1](۱۹۹۷) تشریح شد و به عنوان مدلی از درد التهابی مزمن عمومیت پیدا کرد(۱۱). رفتارهای دردزایی فرمالین مدل معتبری از درد کلینیکی یعنی درد مزمن است که به وسیله انسان تجربه می‌شود(۱۲). با تزریق زیر جلدی فرمالین رقیق شده (۲/۵ درصد) به کف پنجه عقبی حیوان طول زمان رفتارهای مربوطه به حس درد شامل دو مرحله است، مرحله اول یک پاسخ تحریکی گذرا می‌باشد و تقریباً بین ۲ تا ۵ دقیقه طول می‌کشد، در صورتی که مرحله دوم بسته به غلظت فرمالین به کار رفته حداقل ۲۵ تا ۴۵ دقیقه ادامه می‌یابد(۱۳).

هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف خوراکی منیزیم بر کاهش غلظت گلوکز خون موش‌های دیابتی و ارزیابی امتیازات درد گرفته شده از آزمون فرمالین در رفتارهای پاسخ به درد یعنی لیسیدن مکان تزریق و جمع کردن پوست پشت قبل و بعد از مصرف منیزیم در حیوانات دیابتی می‌باشد.

1-Dubuisson & Dennis

Archive of SID

www.SID.ir

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گرفت. تعداد ۸۰ سر موش سفید صحرایی از نژاد ان‌ام‌آر‌ای[۱] (شرکت رازی ایران) با وزن ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته در قفس و در درجه حرارت و رطوبت مناسب نگهداری شدند و آب و غذا به صورت آزادانه دریافت کردند. داروی استرپتوزوسین از شرکت سیگما در ویال‌های یک گرمی لیوفیلیزه خریداری شد.

در این مطالعه حیوانات در ده گروه هشت‌تایی شامل؛ کنترل، دیابتی و چهارگروه دیابتی تحت تیمار منیزیم که به ترتیب یک، دو، سه و چهار هفته تحت تجویز سولفات منیزیم به صورت خوراکی با غلظت ۱۰ گرم بر لیتر به صورت محلول در آب مورد بررسی قرار گرفتند. گروه کنترل آب خالی دریافت می‌کردند. چهار گروه باقیمانده آنهایی بودند که دیابتی نشده (کنترل ـ سالم ۱،۲،۳و۴)، ولی به ترتیب یک، دو، سه و چهار هفته تحت تیمار سولفات منیزیم قرار داشتند.

القاء دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام می‌شد. آزمون فرمالین با تزریق فرمالین ۲/۵ درصد به کف پا و ثبت امتیازات دردناک ناشی از این محرک شیمیایی به صورت امتیازهای جمع کردن پوست پشت و لیسیدن محل تزریق در گروههای کنترل، دیابتی، سالم ـ منیزیمی بعد از چهار هفته تیمار با منیزیم و دیابتی ـ منیزیمی بعد از چهار هفته تحت تیمار منیزیم انجام گرفت.

اندازه‌گیری قند خون با استفاده از کیت بیوشیمیایی و به روش آنزیماتیک ـ کالریمتریک انجام شد. در این روش ابتدا گلوکز در مجاورت آنزیم گلوکز اکسیداز اکسید شده و ایجاد گلوکونیک اسید و آب اکسیژنه می‌کند. در مرحله بعد آب اکسیژنه در مجاورت ماده رنگزای ۴ـ آمینوآنتی‌پیرین و فنل تحت تأثیر آنزیم پراکسیداز احیا می‌شود و سبب اکسید شدن ماده رنگزا و تشکیل کمپلکس رنگی (صورتی) می‌گردد(واکنش‌های ۱و۲).

$$1\text{-Gloucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{GOD} \text{Gluconic Acid} + H_2O_2$$

$$2\text{-}H_2O_2 + \text{Phenol} + 4\text{-AA} \xrightarrow{POD} \text{Quineimine} + 4H_2O$$

شدت رنگ حاصل با مقدار گلوکز موجود در نمونه نسبت مستقیم دارد. اندازه‌گیری میزان جذب نور محلول رنگی ایجاد شده در طول موج ۵۲۰ نانومتر به وسیله اسپکتروفتومتر صورت گرفت.

تمامی مراحل تحقیق طبق قوانین بین‌المللی در مورد نگهداری حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت. اطلاعات به دست آمده وارد نرم افزار آماری SPSS[۲] شدند و با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس[۳] و آزمون تعقیبی توکی[۴] مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

1-NMRI
2-Statistical Package for Social Sciences
3-Analysis of Varians
4-Tukey

Archive of SID

www.SID.ir

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل نتایج حاصل میانگین غلظت گلوکز گروههای کنترل، دیابتی، دیابتی منیزیمی۱، دیابتی منیزیمی۲، دیابتی منیزیمی۳، دیابتی منیزیمی۴، کنترل ـ سالم۱، کنترل ـ سالم ۲ ، کنترل ـ سالم ۳ و کنترل ـ سالم ۴ را به ترتیب ۱۰۷/۳، ۴۷۸، ۲۹۸، ۲۲۰/۸، ۱۳۹/۸، ۱۴۰/۵، ۱۳۳/۴، ۱۱۹، ۱۱۵ و ۱۱۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و مقادیر وزن این گروهها را به ترتیب ۲۶۷/۹، ۱۵۳، ۱۶۸/۸، ۱۸۱/۱، ۱۹۰، ۲۱۵/۹، ۲۲۲/۳، ۲۱۴/۹، ۲۱۶/۹ و ۲۲۱/۵ گرم نشان داد.

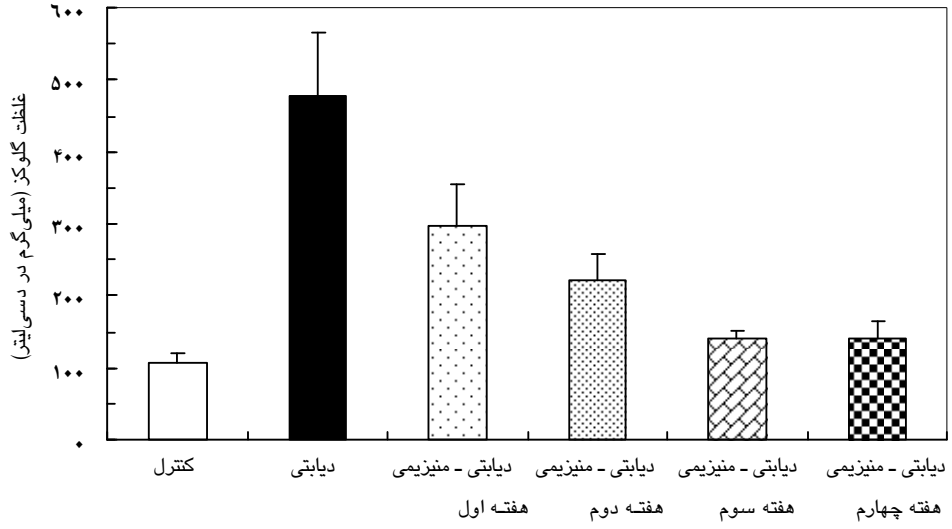
در نمودار ۱ میانگین غلظت گلوکز در شش گروه اول ترسیم شده است. مقایسه میزان تفاوت بین گروههای کنترل و دیابتی هم در غلظت گلوکز و هم میزان وزن حیوان با $p<۰/۰۰۰۱$ برجسته نشان داد. در میان گروههای دیابتی تحت تیمار منیزیم نیز میزان غلظت گلوکز بین ۱ و ۲ با $p<۰/۰۰۵$ و بین ۱ و ۲ گروه ۳ و ۴ نیز با $p<۰/۰۰۰۱$ برجسته نشان داد. تفاوت آماری بین گروه ۲ و دو گروه ۳ و ۴ به ترتیب با $p<۰/۰۰۱$ و $p< ۰/۰۱$ معنی‌دار بود، اما غلظت گلوکز بین دو گروه ۳ و ۴ تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد. در بررسی میزان وزن تفاوتی بین گروههای ۱ و۲ و نیز ۲ و۳ مشاهده نشد، اما تفاوت آماری معنی‌داری بین ۱ و۳ ($p<۰/۰۵$)، بین ۱ و۴ ($p<۰/۰۱$)، و بین ۲ و۴ ($p<۰/۰۱$) و بین ۳ و۴ ($p<۰/۰۵$) به دست آمد. تفاوت آماری بین چهار گروه تحت تیمار منیزیم و گروه کنترل، سطح معنی‌داری بین گروه کنترل و ۱ با $p<۰/۰۰۰۱$ و بین کنترل و ۲ با $p<۰/۰۵$ را نشان داد. تفاوت آماری وزن بین چهار گروه تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی نیز با سطح معنی‌داری $p<۰/۰۰۰۱$ برجسته بود. میزان وزن بین گروه کنترل و چهار گروه تحت تیمار منیزیم با حداقل $p<۰/۰۰۱$ معنی دار بود، اما میانگین غلظت گلوکز بین گروه دیابتی و گروههای ۱ و ۲ بدون تفاوت معنی‌دار و بین گروه دیابتی و گروههای ۳ و۴ به ترتیب با $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۰۱$ برجسته بود.

در آزمون فرمالین نیز۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به کف پنجه عقبی تزریق و رفتارهای پاسخ به درد یعنی لیسیدن مکان تزریق و جمع کردن پوست پشت به مدت ۶۰ دقیقه بررسی و امتیازبندی شدند. چنانچه در نمودارهای ۲ و ۳ به ترتیب مشاهده می‌شود، در گروه دیابتی پس از چهار هفته تحت تیمار منیزیم دو پارامتر فوق در آزمون فرمالین بررسی شدند. در این گروه افزایش امتیازات ناشی از حس درد در هر دو پارامتر و در نتیجه تشدید درد نسبت به گروه کنترل برجسته بود. گروه دیابتی نیز در هر دو پارامتر نسبت به گروه کنترل افزایش امتیازات و تشدید حس درد را نشان داد (نمودارهای ۲ و۳).

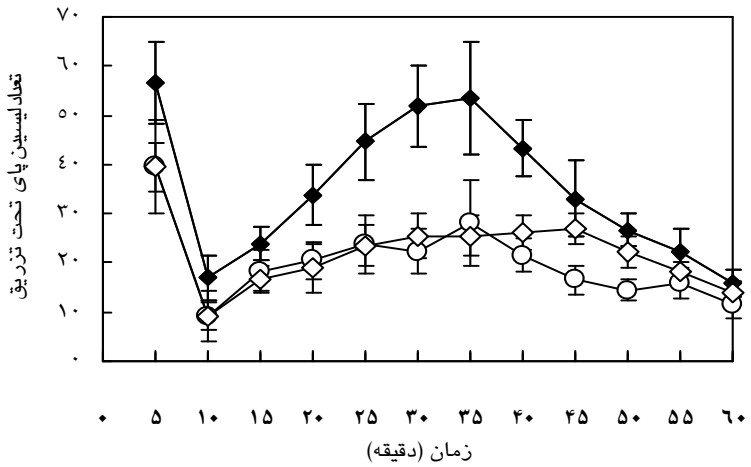
در گروه کنترل تحت تیمار منیزیم نیز افزایش امتیازات در فاز دوم آزمون فرمالین و فقط در پارامتر لیسیدن مکان تزریق نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (نمودار ۴).

Archive of SID

www.SID.ir

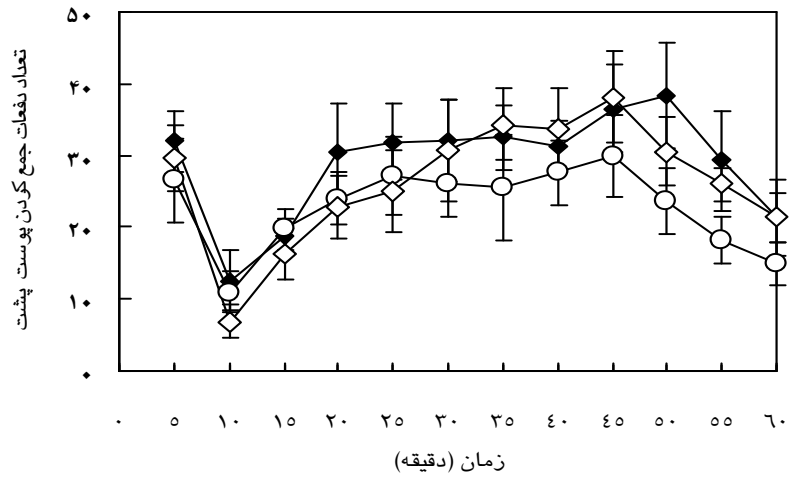


نمودار۱: میانگین غلظت گلوکز سرم در گروه های تحت بررسی

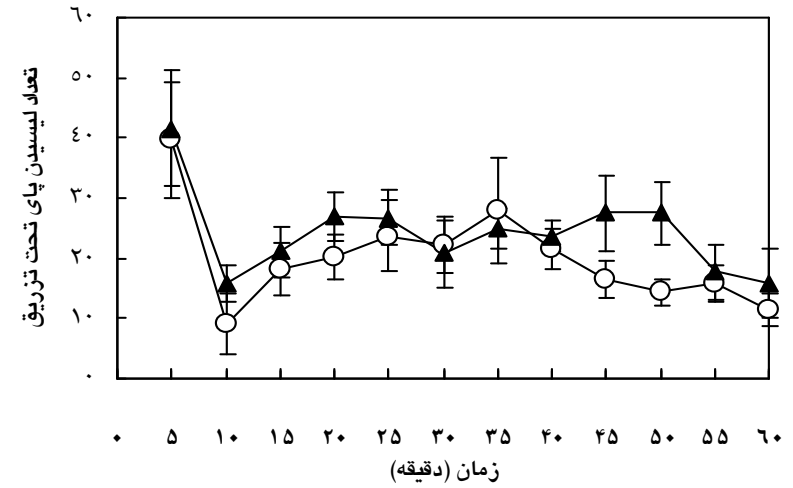


نمودار۲: مدل درد دو فازی در آزمون فرمالین و برجستگی تشدید درد در لیسیدن مکان تزریق در گروه دیابتی منیزیمی(◆) نسبت به گروههای دیابتی(◇) و کنترل(○)

www.SID.ir



نمودار۳: مدل درد دو فازی در آزمون فرمالین و برجستگی تشدید درد در جمع کردن پوست پشت در گروه دیابتی منیزیمی(◆) نسبت به گروههای دیابتی(◇) و کنترل(○)



نمودار۴: مدل درد دو فازی در آزمون فرمالین و برجستگی تشدید درد در لیسیدن مکان تزریق در گروه سالم تحت تیمار منیزیم (▲) نسبت به گروه کنترل(○)

www.SID.ir

بحث و نتیجه‌گیری

در بیماری دیابت، کاهش منیزیم پلاسما در هر دو نوع دیابت اول و دوم گزارش شده است. از طرفی افزایش مستمر گلوکز خون نیز با کاهش میزان منیزیم همراه است و کمبود آن ممکن است باعث ایجاد مقاومت به انسولین و یا افزایش آن گردد (۱۵ و ۱۴). هدف از این مطالعه بررسی اثر مصرف خوراکی منیزیم بر کاهش غلظت گلوکز خون موش‌های دیابتی و ارزیابی امتیازات درد گرفته شده از آزمون فرمالین در رفتارهای پاسخ به درد یعنی لیسیدن مکان تزریق و جمع کردن پوست پشت قبل و بعد از مصرف منیزیم در حیوانات دیابتی می‌باشد.

نتایج این مطالعه کاهش معنی‌داری را در میزان غلظت گلوکز بین گروههای تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی نشان داد. در بین این گروهها نیز به جز گروه سوم و چهارم میزان کاهش وابسته به میزان زمان مصرف منیزیم بود، ولی این کاهش به حد طبیعی نرسید و تفاوت غلظت گلوکز بعد از چهار هفته مصرف منیزیم در گروه چهار و گروه کنترل دارای تفاوت آماری معنی‌دار بود. در خصوص وزن حیوانات نیز اگر چه کاهش وزن در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود، اما بین گروه دیابتی و گروه تحت تیمار منیزیم در هفته اول و دوم تفاوت آماری حکایت از افزایش مجدد وزن در این گروهها بود. عدم تفاوت معنی‌دار بین گروههای دیابتی تحت تیمار منیزیم در هفته سوم و چهارم و گروه کنترل نیز نشان برگشت وزن این حیوانات به حالت طبیعی است. در گروههای سالینی تفاوت آماری بین غلظت گلوکز و وزن بین چهار گروه سالم تحت تیمار منیزیم نشان نداد.

کاهش منیزیم سرم در شرایط مختلفی مانند شرایط پاتولوژیک شناخته شده مؤثر در افزایش قند خون مثل فشارخون و استفاده از توکسین‌هایی با خاصیت شناخته شده دیابتوژنز قوی مانند استرپتوزوسین رخ می‌دهد(۱۵و۱۴). منیزیم یک عامل مؤثر در انتقال اینوزیتال بوده و شاید در جلوگیری یا تأخیر عوارض مزمن دیابت سودمند باشد، هیچ ارتباطی میان سطوح منیزیم داخل سلولی و پلاسما وجود ندارد(۹). مطالعات چندی ارتباط بین کمبود منیزیم و مقاومت به انسولین و یا کاهش ترشح آن به وسیله پانکراس را در افراد دیابتی گزارش کرده‌اند. بسیاری از پزشکان بر این عقیده هستند که در بیماران دیابتی که دارای عملکرد نرمال کلیه هستند، روزانه ۳۰۰ـ۴۰۰ میلی‌گرم منیزیم تجویز شود(۱۶). افزودن منیزیم به رژیم غذایی در بسیاری از این بیماران می‌تواند این اختلال را کاهش دهد. در این مطالعه نیز تیمار موش‌های دیابتی با آب حاوی منیزیم در چهارگروه دیابتی تحت تیمار منیزیم که به ترتیب یک،

Archive of SID

www.SID.ir

دو، سه و چهار هفته تحت تجویز منیزیم به صورت خوراکی با غلظت ۱۰ گرم در لیتر قرار گرفتند، نتایج سنجش قند خون نشان داد که میزان کاهش غلظت گلوکز در هفته‌های سوم و چهارم بعد از مصرف منیزیم در حیوانات دیابتی دارای تفاوت آماری با میانگین قند گروه دیابتی بدون تزریق و نیز این دو گروه تفاوت معنی‌داری با میانگین قند گروه کنترل نشان ندادند. پس غلظت قند بعد از این مدت مصرف منیزیم به حد کنترل کاهش می‌یابد و به احتمال زیاد این کاهش ناشی از همان مکانیسم اشاره شده است. یعنی انتقال گلوکز از میان غشاها را تعدیل کرده و یک کوفاکتور مهم در سیستم های آنزیمی از قبیل اکسیداسیون گلوکز محسوب می‌شود(۹). غلظت علاوه بر این نقش کمبود منیزیم و اختلال در متابولیسم آن در انواع بیماری ها مانند: بیماری احتقانی قلبی، ایسکمی‌قلبی، مرگ ناگهانی قلبی، آترواسکلروز، آریتمی‌های قلبی و عوارض بطنی در دیابت شناخته شده است(۱۷). در بسیاری از موارد، افزایش منیزیم یا بهبود هیپومنیزیمی همزمان با بهبود متابولیسم گلوکز و با استفاده از داروهای کاهش دهنده قند خون و یا استفاده از مواد غذایی با خاصیت کاهش قند خون(فیبرها) رخ می‌دهد (۱۸). ، انسولین و منیزیم رابطه پیچیده‌ای دارند و تجویز طولانی مدت منیزیم با بهبود این اختلال در انسولین و در نتیجه با کاهش مؤثر قند خون همراه است(۱۹). این اثر منیزیم می‌تواند به عنوان یک عامل محافظت کننده برای بیماران دیابتی مطرح باشد. با وجود مطالب ذکر شده هنوز نقش منیزیم در ابتلا به دیابت و عوارض ماکرو و میکروواسکولار ناشی از آن به درستی مشخص نیست، لذا شناخت این مطلب که آیا هیپومنیزیمی اولیه به طور مستقل می‌تواند همانند یک عامل مؤثر و زمینه‌ساز در ایجاد اختلال در متابولیسم گلوکز نقش ایفا نماید، بسیار مفید بوده و می‌تواند کمک مؤثری به پایش افراد مستعد به دیابت نماید(۲۰). اندازه‌گیری غلظت منیزیم در سرم خون سریع‌ترین و ساده‌ترین راهی است که حالت‌های مختلف منیزیم را مشخص می‌کند. کمبود منیزیم در انسان باعث ایجاد اختلال عصبی و عضلانی با حساسیت زیاد و در بعضی موارد با تشنج همراه است. نحوه ارتباط و تنظیم یون منیزیم در خون بستگی به غلظت هورمون انسولین دارد. در افراد دیابتیک بدون استفاده از هورمون انسولین تزریقی جهت کنترل قند خون هیپرمنیزیمی‌مشاهده می‌گردد که به محض استفاده از هورمون تزریقی انسولین غلظت منیزیم در خون به سرعت کاهش یافته و به مقدار طبیعی در خون می‌رسد(۲۱).

آزمون فرمالین به وسیله دابیسون و دنیس(۱۹۷۷) تشریح شد و به عنوان مدلی از درد

Archive of SID
www.SID.ir

التهابی مزمن عمومیت پیدا کرد(۱۱). رفتارهای دردزایی فرمالین مدل معتبری از درد کلینیکی یعنی درد مزمن است که به وسیله انسان تجربه می‌شود (۱۲). با تزریق زیر جلدی فرمالین رقیق شده به کف پنجه عقبی حیوان طول زمانی رفتارهای مربوطه به حس درد شامل دو مرحله است، مرحله اول یک پاسخ تحریکی گذرا می‌باشد و تقریباً بین ۲ تا ۵ دقیقه طول می‌کشد، در صورتی که مرحله دوم بسته به غلظت فرمالین به کار رفته حداقل ۲۵ تا ۴۵ دقیقه ادامه می‌یابد(۱۳). در بررسی‌های رفتاری، کمی کردن درد در آزمون فرمالین رفتارهای دردناکی مثل لیسیدن موضع تزریق، به خود پیچیدن، تکان دادن، بالا گرفتن، چنگ زدن و اثرات درد در پای تحت تزریق مورد مطالعه قرار می‌گیرند(۲۲). در بررسی حاضر نیز مدل دو فازی درد به خوبی در هر دو امتیاز قابل تفکیک و تشخیص بود. در این مدل درد حیوانات دیابتی بدون دریافت منیزیم تشدید درد را در هر دو امتیاز اشاره شده نسبت به گروه کنترل نشان دادند که نشان از همان اثرات نوروپاتی و هیپرگلیسمی بود. از طرفی آزمون فرمالین در گروههای دیابتی و سالم تحت تیمار منیزیم بعد از چهار هفته نیز نشان از تشدید درد آنها نسبت به شرایط و گروههای بدون تیمار منیزیم می‌باشد. در این جا به احتمال زیاد دوز بالای منیزیم مصرف شده در این موش‌ها باعث این فرآیند می‌شود. نوروپاتی محیطی از مهمترین و عمومی‌ترین درگیری‌های افراد دیابتی است و بالغ بر ۶۰ درصد آنها را شامل می‌شود(۲۳). این پدیده در هر دو نوع دیا بت رخ می‌دهد و رخداد آن نیز مرتبط با طول دوره بیماری است(۲۴). درد نوروپاتیک یک درد مزمن و پایا است که با تغییر در احساس درد، تسریع حس درد در پاسخ به تحریکات دردناک (تشدید درد)، و حساسیت غیر طبیعی دردناک به تحریکاتی است که قبلاً دردناک نبوده‌اند(۲۵). مطالعات درد در حیوانات دیابتی برخی بی‌نظمی‌های رفتاری ناشی از گرما را نشان می‌دهند که مدل مناسبی جهت بررسی نوروپاتی می‌باشند(۲۲) که اگر چه دلیل این درد نوروپاتیک از نظر پاتوفیزیولوژی شناخته نشده است، اما هیپرگلیسمی را مهمترین دلیل آن می‌دانند و در نتیجه کنترل این عامل در افراد دیابتی می‌تواند باعث کاهش رخداد نوروپاتی در افراد دیابتی شود(۲۶). یک ارتباط معکوس بین جذب منیزیم و دیابت وجود دارد و به افراد دیابتی مصرف مواد غنی از منیزیم مانند دانه‌ها و برگ سبز گیاهان توصیه می‌شود(۲۷).

در این مطالعه نتایج حاصل از مصرف منیزیم در گروههای دیابتیک باعث افزایش وزن و کاهش قند خون به صورت وابسته به دوز شد. اگر چه کاهش سطح گلوگز در هفته‌های ۳ و۴ بعد از مصرف به حد کنترل می‌رسد، ولی این موضوع در خصوص وزن

Archive of SID

www.SID.ir

مشاهده نمی‌شود. در بررسی تفاوت امتیازهای درد در آزمون فرمالین، در دو گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی تشدید درد نسبت به گروه کنترل برجسته بود. بنابر این مصرف خوراکی منیزیم اگر چه غلظت گلوکز در حیوانات دیابتی را به طور معنی‌دار کاهش داد، اما حیوانات دریافت کننده منیزیم دردناکی بیشتری نسبت به گروه کنترل و دیابتی بدون مصرف منیزیم نشان دادند.

تجویز منیزیم در گروههای دیابتیک باعث افزایش وزن و کاهش قند خون به صورت وابسته به دوز شده است. اگر چه کاهش سطح گلوگز در هفته‌های ۳ و ۴ به حد کنترل می‌رسد، ولی این موضوع در خصوص وزن مشاهده نمی‌شود. در دو گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی تشدید درد نسبت به گروه کنترل برجسته بود. در بررسی تفاوت امتیازهای درد در آزمون فرمالین، در دو گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی تشدید درد نسبت به گروه کنترل برجسته بود. بنابراین مصرف خوراکی منیزیم اگر چه غلظت گلوکز در حیوانات دیابتی را به طور معنی‌دار کاهش داد، اما حیوانات دریافت کننده منیزیم دردناکی بیشتری نسبت به گروه کنترل و دیابتی بدون مصرف منیزیم نشان دادند. در نتیجه ضمن توصیه بیماران دیابتی به مصرف منابع غنی از منیزیم، در مطالعات آینده ضمن درمان با منابع منیزیم می‌توان سطح سرمی این کاتیون را قبل و بعد از تجویز به روش‌های بیوشیمیایی یا جذب اتمی مورد سنجش قرار داد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین و معصومه پرهیزگاری و فاطمه علیخانی که ما را در این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

Archive of SID

www.SID.ir

Effect of Oral Consumption of Magnesium on Glucose Concentration and Formalin Test in Diabetic Rats

Gheibi N[*], Rasolpor H[**], Rajaei F[***], Jahani Hashemi H[****], Esmaeili MH[*****], Abbasi E[******].

[*]Assistant Professor of Biophysics, Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[**]Student of Anesthesia, Department of Anesthesia, Paramedical School, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[***]Assistant Professor of Histology, Department of Histology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[****]Assistant Professor of Biostatics, Department of Biostatics, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[*****]Assistant Professor of Biostatics, Department of Biostatics, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[******]MSc of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

KEYWORDS:
Diabetes Mellitus, Magnesium, Formalin test, pain, Rat

Received:17/3/1387
Accepted:27/7/1387

Corresponding Author: Gheibi N
Email: gheibi_n@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Magnesium is an essential metal in carbohydrate metabolism that causes activation and release of insulin. Increasing of blood sugar in diabetic patients resulted in decreasing of magnesium in the serum and its low concentration in urine. The aim of this study was to evaluate the effect of oral administration of magnesium on glucose concentration and formalin test in diabetic rats.

Materials & Methods: This experimental study was done from April 2007 till July 2008 in medical school of Qazvin University of Medical Sciences. In this study 80 NMRI rats (Razi Co. Iran) categorized in ten groups control, diabetic without treatment of magnesium, diabetic with treatment of magnesium in one (1), two (2), three (3) and four (4) week(s). The other 4 normal groups were treated with magnesium in same timescales. In the diabetic groups, diabetes was induced with i.p. injection of 60mg/kg of streptozotocin. Besides of weight measurements, glucose concentration of animals was measured with enzymatic-colorimetric method. Pain scores were measured in formalin test. Statistical analysis was carried out by ANOVA and Tukey test.

Results: The results showed that the difference in animal weight and glucose concentrations between control and diabetic groups was significant ($P<0.0001$). Glucose concentrations of magnesium treated diabetic groups were significantly different between 1 and 2 ($P<0.005$); 1 and 3 or 4 groups ($P<0.0001$); 2 and 3 ($P<0.001$) and 2 and 4 ($P<0.01$). Statistical differences between control and magnesium treated diabetic groups were significant between control and 1 ($P<0.0001$); control and 2 ($P<0.05$). Considering the weight of rats, there was no significant difference between diabetic in one side and 1 and 2 groups in other side while differences between diabetic and the other 3 and 4 groups were significant ($P<0.001$ and $P<0.0001$, respectively). In this study results from flinching and licking responses have been evoked by formalin in biphasic model of formalin test.

Conclusion: Magnesium consuming in diabetic rats resulted in time dependent increasing of animals weight and decreasing of glucose concentration. Results from formalin test show hyperalgesic effects in diabetic and diabetic treated with magnesium groups in comparison with control groups.

Archive of SID

www.SID.ir

REFERENCES:

1.Drury PL, Howlett TA. Endocrinology. In: Kumar P, Clark M (editors). Clinical Medicine. 4th ed. London: Harcourt Publishers Limited;1999; 959.
2.Behrman RE, Kligman RM, Jenson HB. Nelson Text book of pediatrics.16th ed. Philadelphia: Saunders; 2000;1767-85.
3.Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47:123-8.
4.Dobretsov M, Hastings SL, Romanovsky D, Joseph RS, Zhang JM. Mechanical hyperalgesia in rat models of systemic and local hyperglycemia. Brain Res 2003; 960: 174 - 83.
5.Dobretsov M, Hastings SL, Stimers JR, Zhang JM. Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution. J Neurosci Methods 2001; 110: 9-15.
6.Raz I, Hasdai D, Seltzer Z, Melmed RN. Effect of hyperglycemia on pain perception and on efficacy of morphine analgesia in rats. Diabetes 1998; 37: 1253-9.
7.Kapak E. Zinc, Copper and magnesium concentration in serum and CSF of patients with neurological disorders. Acta Neurol 1989; 73: 373-8.
8.Yasui M. Magnesium concentration in brains from multiple sclerosis patients. Acta Neurol Scand 1990; 81:197-200.
9.Lima ML, Gruz 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(5): 682-7.
10.Sagges G, Federico G, Bertelloni S. Hypomagnesemia and the parathyroid hormone-vitamin D endocrine system in children with insuline-dependent diabetes mellitus: effect of magnesium administration. Journal of Pediatrics 1991; 118: 220-5.
11.Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brainstem stimulation in rats and cats. Pain 1997; 4: 161-74.
12.Tjolsen, A, Berge, OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. Pain 1992; 51: 5-17.
13.Kelly DD. Pain and analgesia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors). Principles of neural science. New York: Amsterdam: Elsevier; 1991; 385-99.
14.Nagase N. Hypertension and serum Mg in the patients with diabetes and coronary heart disease. Hypertens Res 1996; 19: 65-8.
15.Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. Atherosclerosis risk in communities study. J Clin Epidemiol 1995; 48: 927-40.
16.Yokota K. Diabetes mellitus and magnesium. Clin Calcium 2005; 15(2):203-12.
17.Gratton G, Bunce C, Sheppard M. Effect of Mg^{+2} on Na^{+1} dependent inositol transport.Role for Mg^{+2} in etiology of diabetic complications. Diabetes 1992;41(1):35-39.
18. Komers R, Vrana A. Thiazolidinediones-tools for the research of metabolic syndrome X. Physiol Res 1998; 47:215-25
19.Balon TW, Gu JL, Tokuyama Y, Jasman AP, Nadler JL. Magnesium supplementation reduces development of diabetes in a rat model of spontaneous NIDDM. Am J Physiol 1995; 269:745-52.
۲۰.مصطفوی سید ابراهیم، نخجوانی منوچهر، نیرومنش شیرین. هیپومنیزیمی و دیابت حاملگی. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران۱۳۸۲؛ سال پنجم، شماره ۲ : ۱۱۹-۱۱۱.
۲۱. اکبری عباس. بررسی منیزیم سرم خون و نقش هورمون انسولین در تنظیم آن در بیماران دیابتی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی زنجان۱۳۷۷؛ دوره ۶، شماره ۲۳: ۳۵-۳۲.
22.Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanism of pain modulation. In: Melzack R (editor). Text book of pain. 3rd ed. London: Churchill-Livingstone;1994; 243-57.
23.Obrosova IG. Update on the pathogenesis of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep 2003; 3(6): 439– 45.
24.Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. Am J Med 1999; 107(2): 2–8.
25.Sounvoravong S, Nakashima MN, Wada M, Nakashima K. Decrease in serotonin concentration in raphe magnus nucleus and attenuation of morphine analgesia in two mice models of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2004; 484(2–3): 217–23.
26.Calcutt NA, Freshwater JD, Mizisin AP. Prevention of sensory disorders in diabetic Sprague–dawley rats by aldose reductase inhibition or treatment with ciliary neurotrophic factor. Diabetologia 2004; 47(4): 718–24.
27.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. Altern Med Rev 2006 ; 11(4): 294-329.

Archive of SID

www.SID.ir