جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۱۴
تاریخ پذیرش: ۸۸/۱۰/۶

بررسی اثر تجویز منیزیم بر پاسخ احترازی غیرفعال و عملکرد حافظه در موش‌های صحرایی دیابتی

دکتر نعمت ا... غیبی[۱]، دکتر مهدی جلالی[۲]، دکتر محمد صوفی آبادی[۳]، دکتر حسن جهانی هاشمی[۴]، اسماعیل عباسی[۵]

خلاصه

مقدمه: وجود منیزیم برای متابولیسم قند لازم است؛ این ماده ممکن است باعث آزاد سازی و فعال شدن انسولین شود. افزایش مقدار گلوگز خون در بیماران دیابتی باعث کاهش منیزیم خون و کمبود آن در ادرار می‌شود.

روش‌ها: در این مطالعه ۴۸ موش سفید صحرایی نژاد NMRI در چهار گروه دوازده تایی شامل سالم شاهد، دیابتی شاهد، سالم تحت تیمار منیزیم و دیابتی تحت تیمار منیزیم با چهار هفته تجویز سولفات منیزیم به صورت خوراکی با غلظت ۱۰ g/lit به صورت محلول در آب مورد بررسی قرار گرفتند. القای دیابت با تزریق درون صفاقی استروپتوزتوسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، قند خون با استفاده از کیت بیوشیمیایی و به روش آنزیماتیک–کالریمتریک و سنجش حافظه با استفاده از آزمون یادگیری احترازی غیرفعال در شاتل باکس انجام گرفت. داده‌های مورد بررسی از گروه‌ها با سنجش غلظت گلوکز سرم و وزن حیوان جمع‌آوری و مقایسه شد.

یافته‌ها: تفاوت بین گروه‌های سالم شاهد و دیابتی شاهد در افزایش غلظت گلوکز با $P < ۰/۰۰۰۱$ معنی‌دار نشان داد. از طرفی غلظت گلوکز گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم بعد از چهار هفته مصرف خوراکی منیزیم با گروه دیابتی شاهد پس از چهار هفته با $P < ۰/۰۰۰۱$ کاهش معنی‌داری نشان داد، اما این تغییر در حیوانات سالم تحت تیمار منیزیم مشاهده نشد. در ارزیابی عملکرد حافظه، میانگین تأخیر زمانی ورود به محیط تاریک در دستگاه شاتل باکس به عنوان مبنای عملکرد حافظه در بازه‌های زمانی ۱، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت و ۱ و ۲ هفته پس از سومین مرحله یعنی آموزش همراه با شوک، در کل ۶ بازه‌ی زمانی در بین دو گروه سالم شاهد و گروه دیابتی شاهد با $P < ۰/۰۰۱$ معنی‌دار بود؛ تفاوت این مقادیر بین گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و سالم شاهد معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از هم‌خوانی مناسبی بین درمان دیابت با منیزیم و به خصوص کاهش گلوکز سرم حیوانات دیابتی به حد طبیعی و نیز اصلاح عملکرد حافظه و به خاطر آوری بود. مصرف خوراکی و درازمدت منیزیم موجب افزایش توانایی حیوان برای ذخیره نمودن اطلاعات در انبارهای حافظه و افزایش قدرت به یاد آوری اطلاعات انبار شده در حیوانات دیابتی می‌گردد.

واژگان کلیدی: دیابت، منیزیم، آزمون اجتنابی غیرفعال، حافظه، رات.

[۱] استادیار بیوفیزیک، گروه بیوشیمی ـ بیوفیزیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
[۲] پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
[۳] استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
[۴] دانشیار آمار حیاتی، گروه آمار حیاتی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
[۵] کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر نعمت ا... غیبی، استادیار بیوفیزیک، گروه بیوشیمی ـ بیوفیزیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. E-mail: gheibi_n@yahoo.com

The Effect of Magnesium Treatment on Passive–Avoidance Response and Formain Test in Diabetic Rats

Nematollah Gheibi PhD*, Mehdi Jalali PhD**, Mohammad Sofi Abadi PhD***, Hassan Jahani Hashemi PhD****, Esmaeil Abbasi MSc*****

Abstract

Background: Magnesium is an essential metal in carbohydrate metabolism that causes activation and release of insulin. In diabetic patients, increasing blood sugar results to decrease of serum Magnesium and its low concentration in urine.

Methods: In this study, 48 NMRI rats (Razi co. Iran) categorized in 4 groups; normal control, diabetic control, normal with magnesium treatment, and diabetic with oral magnesium treatment of 10 g/lit ($MgSo_4$) in water. Diabetes was induced with inter peritoneal prescription of 60 mg/kg streptozotocin (STZ). Glucose concentration was measured with enzymatic-calorimetric method. The learning and memory capacities (acquisition and processing of information, decision making and response initiating functions) were assessed by the passive avoidance in a shuttle box. The differences among sessions in the number of shuttle-avoidance responses were interpreted as learning and memory. The latency time (LT) for enter to dark compartment in 4 groups was measured in 1, 6, 24, 48 hours, one week and two weeks after initial shock through learning test.

Findings: The statistical difference of glucose concentrations between normal and diabetic control groups was significant ($P < 0.0001$). But there was no significant difference among normal control and magnesium treatment

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

diabetic groups. Memory capacities and function in 6 timescales showed statistical difference of mean latency time between normal and diabetic control groups ($P < 0.001$). There was not significant difference in latency time between magnesium treatment diabetic and normal control groups.

Conclusion: The reduction of glucose concentration in diabetic rats after 4 weeks oral treatment with magnesium show a good correlation with increasing their avoidance and latency time of enter to dark compartment. Thus magnesium consuming of diabetic group resulted to modulation of memory through acquisition and processing of information, decision making and response initiating functions.

Keywords: Diabetic, Magnesium, Passive– avoidance response, Memory, Rat.

[*] Assistant Professor of Biophysics, Department of Biochemistry and Biophysics, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
[**] General Practitioner, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
[***] Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
[****] Associated Professor of Biostatics, Department of Biostatics, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
[*****] Department of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
Corresponding Author: Nematollah Gheibi PhD, E-mail: gheibi_n@yahoo.com

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های آندوکرین و از بیماری‌های شایع غدد درون ریز در کودکان و بزرگسالان است که اثرات مهمی بر رشد فیزیکی و روحی افراد دارد (۳-۱). بیماری دیابت را به دیابت نوع اول و دوم و یا به ترتیب به دیابت شیرین وابسته به انسولین و دیابت شیرین غیروابسته به انسولین تقسیم‌بندی می‌کنند. دیابت نوع اول یا دیابت وابسته به انسولین با کاهش شدید انسولین و وابستگی فرد به انسولین خارجی برای جلوگیری از ایجاد کتوز و حفظ حیات مشخص می‌شود (۴). زمانی که دیابت نوع اول علائم خود را نشان می‌دهد، اکثریت سلول‌های بتای پانکراس تخریب شده‌اند. تخریب سلول‌های پانکراس بیشتر ماهیت اتوایمیون دارد؛ یعنی پانکراس به وسیله‌ی سیستم ایمنی مورد تهاجم قرار می‌گیرد و به وسیله‌ی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها از بین برده می‌شود و بدین صورت ترشح انسولین به قدری کاهش می‌یابد که قادر به حفظ گلوکز در محدوده‌ی طبیعی نمی‌شود؛ در این زمان است که دیابت تشخیص داده می‌شود (۵). کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیک حادی نظیر کتواسیدوز و اغمای هیپراسمولار و با اختلالات مزمن و عوارض نامطلوب در دراز مدت نظیر رتینوپاتی، ضایعات پوستی، گرفتاری عروق کلیوی، نوروپاتی، اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می‌باشد (۷-۶). همچنین عوارض ماکروواسکولار که منجر به بیماری‌های عروق محیطی و سکته‌ی مغزی می‌شود و صدمات میکروواسکولار که منجر به رتینوپاتی دیابتی و نفروپاتی می‌گردد نیز مشاهده شده است (۷). پاتوژنز بیماری مولتی‌فاکتوریال است و با این که مطالعات زیادی روی علل بیماری صورت گرفته است ولی هنوز بسیاری از علل ایجاد کننده‌ی آن ناشناخته مانده‌اند. نوروپاتی یکی از مهمترین مشکلات بالینی و یکی از علل مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت قندی محسوب می‌گردد. دیابت قندی تغییرات ساختمانی و عملکردی در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی نیز به همراه دارد؛ اختلال در پیام‌های عصبی، اختلال در روند رژنراسیون در اعصاب محیطی بدن و تغییرات مرفولوژیک در فیبرهای عصبی از جمله‌ی این تغییرات است (۱). بروز دیابت یکی از ریسک فاکتورهای مهم درایجاد حالت دمانس پیری (Senile dementia) می‌باشد که خود از علائم بیماری آلزایمر محسوب می‌گردد (۸). در ارتباط با دیابت و اثرات آن بر سیستم اعصاب مرکزی اطلاعات کمی موجود است ولی به اثرات عملکردی و ساختمانی و تغییر در رفتار، حافظه و یادگیری اشاراتی شده است (۹). اثر اختلال در حافظه و یادگیری ناشی از دیابت با کاهش تراکم نورونی در شکنج دندانه‌ای قابل توجیه است (۱۰). یکی از مواردی که به نظر می‌رسد در پاتوژنز بیماری دخیل باشد، منیزیم است. کمبود منیزیم در ۲۵ تا ۳۸ درصد افراد دیابتی دیده شده است؛ به خصوص آن‌هایی که یک کنترل متابولیک مناسب نداشته‌اند (۹). این عنصر، انتقال گلوکز از میان غشاها را تعدیل کرده، یک کوفاکتور مهم در سیستم‌های آنزیمی نظیر اکسیداسیون گلوکز محسوب می‌شود (۱۱). منیزیم چهارمین کاتیون اصلی بدن انسان و دومین یون مهم داخل سلولی است که به عنوان کوفاکتور در بسیاری از سیستم‌های آنزیمی نقش داشته، در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی مهم می‌باشد (۱۲). ارتباط بین دیابت شیرین و کاهش منیزیم به خوبی شناخته شده است؛ منیزیم در کاهش خطرات قلبی-عروقی و مهار دیابت مؤثر است و اثر مصرف خوراکی آن بر روی کنترل

گلوکز و افزایش حساسیت انسولین نشان داده شده است (۱۳). 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 (۱۴).

هدف از این مطالعه، القای دیابت در رات‌های نر و سپس تیمار آن‌ها با مصرف منیزیم خوراکی به مدت چهار هفته می‌باشد. در حیوانات شاهد، دیابتی و دیابتی تحت تیمار منیزیم، سطح گلوکز سرمی اندازه‌گیری شد و سنجش حافظه به روش احترازی غیرفعال انجام گرفت.

روش‌ها

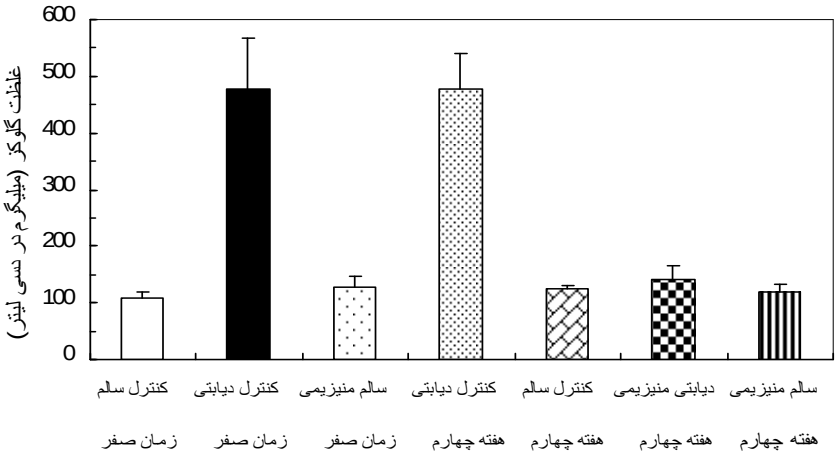
این مطالعه‌ی تجربی در سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گرفت و در آن تعداد ۴۸ سر موش سفید صحرایی نر از نژاد NMRI (شرکت رازی، ایران) با وزن ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم مورد استفاده قرار گرفت. رت‌ها در شرایط روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته در قفس و در درجه حرارت و رطوبت مناسب نگه‌داری شدند و آب و غذای مخصوص به صورت آزادانه دریافت کردند. آزمایشات با رعایت موارد اخلاقی و اجازه‌ی کمیته‌ی اخلاق رفتار با حیوان دانشگاه انجام شد. داروی اسپترپتوزوتوسین از شرکت سیگما در ویال‌های یک گرمی لیوفیلیزه خریداری شد. در این مطالعه، حیوانات در ۴ گروه ۱۲ تایی شامل شاهد سالم، شاهد دیابتی، سالم تحت تیمار منیزیم و دیابتی تحت تیمار منیزیم مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه اخیر منیزیم را از طریق خوراکی با حل کردن سولفات منیزیم خریداری شده از مرک و غلظت ۱۰ گرم بر لیتر به صورت محلول در آب دریافت نمودند. در دو گروه شاهد دیابتی و دیابتی تحت تیمار منیزیم، القای دیابت با تزریق درون صفاقی استروپتوزتوسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در یک دوز انجام شد. برای اطمینان از دیابتی شدن حیوانات پس از تزریق استروپتوزتوسین سنجش غلظت گلوکز خون با استفاده از کیت بیوشیمیایی و به روش آنزیماتیک- کالریمتریک انجام شد و حیوانات با غلظت گلوکز بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. در دو گروه سالم تحت تیمار منیزیم و دیابتی تحت تیمار منیزیم، تجویز منیزیم به مدت چهار هفته از طریق خوراکی با غلظت ۱۰ گرم بر لیتر به صورت محلول در آب صورت گرفت. دو گروه شاهد سالم و شاهد دیابتی در این مدت آب خالی دریافت کردند. از آزمون یادگیری احترازی غیرفعال (Passive-avoidance learning) برای سنجش حافظه و پاسخ احترازی غیرفعال (Passive–avoidance response and memory) و از دستگاه یادگیری (Shuttle box) با ابعاد ۷۵ × ۲۵ × ۲۵ سانتی‌متر استفاده شد (۱۵). این دستگاه شامل دو اتاقک روشن ۲۵ × ۲۵ × ۲۵ سانتی‌متری و اتاقک تاریک ۵۰ × ۲۵ × ۲۵ سانتی‌متری و درب گیوتینی بین آن‌ها می‌باشد (مسیر حرکت یک‌طرفه برای موش). کف اتاقک تاریک دارای میله‌های فلزی به قطر ۲/۵ میلی‌متر و به فاصله‌ی ۱ سانتی‌متر است که به دستگاه مولد شوک الکتریکی وصل شده‌اند. آزمون یادگیری در سه مرحله انجام می‌شود؛ در دو مرحله‌ی اول موش در اتاقک روشن قرار داده می‌شود و با توجه به تمایل و ترجیح محیط تاریک از طریق درب تعبیه شده‌ی جعبه وارد محیط تاریک می‌شود. سپس درب گیوتینی بسته شده، پس از ۲ دقیقه حیوان از این محیط خارج می‌شود. در این دو مرحله چنانچه حیوانی بیش از ۳۰۰ ثانیه در همان محیط اول (محیط روشن) باقی می‌ماند از آزمایشات خارج می‌شد. در مرحله سوم یادگیری همان فرایند اعمال می‌گردید؛ با این تفاوت که پس از ورود حیوان به اتاقک تاریک و بسته شدن درب گیوتینی در ۵ ثانیه‌ی آخر دقیقه‌ی دوم با روشن کردن

دستگاه مولد شوک، جریان الکتریکی با شدت ۱ میلی‌آمپر به مدت ۵ ثانیه از طریق میله‌های فلزی کف اتاقک تاریک به پاهای موش وارد می‌شد که با واکنش جست و خیز جانور، دریافت شوک محرز می‌شد. بلافاصله پس از دریافت شوک، درب گیوتینی باز می‌شد تا حیوان شوک گرفته به سرعت به اتاقک روشن وارد و از محیط دستگاه خارج گردد. فاصله‌ی زمانی هر مرحله‌ی آموزش تا مرحله‌ی بعدی برای یک حیوان ۱ ساعت بود. آزمون به خاطر آوری برای سنجش حافظه‌ی کوتاه مدت در زمان‌های ۱، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت و نیز ۱ و ۲ هفته پس از سومین مرحله، یعنی آموزش همراه با شوک، صورت گرفت. برای ارزیابی میزان به خاطر آوری و عملکرد حافظه در گروه‌های متفاوت، بررسی میزان عملکرد حافظه‌ی حیوان با سنجش زمان تأخیر (Latency Time یا LT) در ورود به ناحیه‌ی تاریکی که شوک را دریافت کرده بود، در آزمون اجتنابی غیرفعال صورت گرفت. تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. داده‌های مربوط به غلظت گلوکز موجود در سرم نیز از چهار گروه جمع آوری شد. برای مقایسه‌ی نتایج گروه‌ها در هر بازه‌ی زمانی از آزمون آنالیز واریانس استفاده شد. میزان معنی‌داری بین گروهی با تست تعقیبی توکی محاسبه گردید. در تمام بررسی‌ها، $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل مقادیر میانگین غلظت گلوکز گروه‌های شاهد سالم، شاهد دیابتی، سالم تحت تیمار منیزیم و دیابتی تحت تیمار منیزیم در شکل ۱ ارائه شده است. در گروه شاهد سالم میزان گلوکز در شروع آموزش (زمان صفر) ۱۲ ± ۱۰۷/۳ و پس از چهار هفته ۶/۳ ± ۱۲۴/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بین این دو تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. در گروه شاهد دیابتی میزان گلوکز در شروع آموزش (زمان صفر) ۸۹ ± ۴۷۸ و پس از چهار هفته ۶۳ ± ۴۷۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بین این دو تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد. در گروه شاهد تحت تیمار منیزیم میزان گلوکز در شروع آموزش (زمان صفر) ۱۸/۷ ± ۱۲۶/۶ و پس از چهار هفته ۱۲/۵ ± ۱۱۹/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بین این دو تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد. در گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم میانگین غلظت گلوکز پس از چهار هفته دریافت منیزیم ۲۴/۱ ± ۱۴۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به دست آمد. در این مورد تفاوت آماری بین این گروه و گروه شاهد دیابتی با سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۰۰۱$ برجسته بود. تفاوت آماری گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه سالم شاهد نیز معنی‌دار نبود.

آزمون حافظه برای سنجش حافظه‌ی کوتاه مدت در زمان‌های ۱، ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت و ۱ و ۲ هفته پس از سومین مرحله یعنی آموزش همراه با شوک با بررسی میزان به خاطر سپاری با بررسی میزان عملکرد حیوان از نظر زمان تأخیر در آزمون اجتنابی غیرفعال به نتایج ارایه شده در جدول ۱ منجر شد. در این جدول، هم میانگین تأخیر ورود به محیط تاریک و هم تعداد حیوان ورود کرده در بازه‌های زمانی فوق ارائه شده است. در گروه دیابتی شاهد، میانگین زمان تأخیر ورود در کل بازه‌های زمانی نسبت به گروه سالم شاهد با سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۰۱$ کاهش نشان داد. فزونی تعداد حیوان ورود کرده در این گروه نسبت به گروه سالم شاهد نیز برجسته بود. در این بین، میانگین تأخیر ورود گروه سالم تحت تیمار منیزیم و نیز دیابتی تحت تیمار منیزیم تفاوت آماری معنی‌داری با گروه سالم شاهد نشان نداد.



شکل ۱. میانگین غلظت گلوکز سرم در گروه‌های تحت بررسی (میانگین ± انحراف معیار)

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین زمان تأخیر ورود (میانگین ± انحراف معیار) و تعداد حیوانات ورود کرده به محیط تاریک در گروه‌های تحت آزمون حافظه‌ی احترازی غیرفعال

زمان آزمون / گروه‌های تحت آزمون	۱ ساعت بعد از آموزش		۶ ساعت بعد از آموزش		۲۴ ساعت بعد از آموزش		۴۸ ساعت بعد از آموزش		۱ هفته بعد از آموزش		۲ هفته بعد از آموزش	
	میانگین زمان تأخیر ورود (ثانیه)	تعداد ورود کرده	میانگین زمان تأخیر ورود (ثانیه)	تعداد ورود کرده	میانگین زمان تأخیر ورود (ثانیه)	تعداد ورود کرده	میانگین زمان تأخیر ورود (ثانیه)	تعداد ورود کرده	میانگین زمان تأخیر ورود (ثانیه)	تعداد ورود کرده	میانگین زمان تأخیر ورود (ثانیه)	تعداد ورود کرده
شاهد سالم (۱) تعداد: ۱۲	۱۶۲ ± ۲/۸	۲	۱۵۸ ± ۱/۸	۴	۱۴۵ ± ۰/۸	۴	۱۳۵ ± ۶/۴	۶	۱۲۲ /۷± ۱۰	۶	۱۱۲ ± ۱۱/۳	۶
شاهد دیابتی (۲) تعداد: ۱۲	۴۷/۷ ± ۱/۹	۶	۴۵ ± ۴/۹	۸	۳۸ ± ۵/۷	۸	۴۱/۸ ± ۸/۲	۱۰	۳۵± ۷/۶	۱۰	۳۶/۲± ۱۰/۵	۱۲
سالم منیزیم گرفته (۳) تعداد: ۱۲	—	_	۱۶۷ ± ۱/۴	۲	۱۵۹ ± ۱/۸	۲	۱۵۲ ± ۴/۱	۶	۱۵۱/۵ ± ۹/۳	۴	۱۳۳ ± ۴/۸	۴
دیابتی منیزیم گرفته (۴) تعداد : ۱۲	۱۴۷/۵ ± ۲/۴	۴	۱۵۱ ± ۰/۹	۴	۱۶۰ ± ۲/۴	۴	۱۵۲/۵ ± ۲/۴	۶	۱۲۰ ± ۱۸/۴	۶	۹۱/۳ ± ۹/۴	۶
تفاوت آماری بین ۱ و ۲	P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱	
تفاوت آماری بین ۱ و ۳	–		–		–		–		–		–	
تفاوت آماری بین ۱ و ۴	–		–		–		–		–		–	
تفاوت آماری بین ۲ و ۳	P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱	
تفاوت آماری بین ۲ و ۴	P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱	
تفاوت آماری بین ۳ و ۴	–		–		–		–		–		–	

بحث

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها در میزان غلظت گلوکز کاهش معنی‌داری بین گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه شاهد دیابتی نشان داد. در گروه‌های سالم و سالم تحت تیمار منیزیم تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. تأخیر زمانی ورود به محیط تاریک که مبنای عملکرد به خاطر سپاری حافظه در همه‌ی گروه‌هایی بود که در سومین مرحله آموزش شوک دریافت نمودند، نشان داد که در چهار گروه شاهد سالم (۱)، شاهد دیابتی (۲)، سالم تحت تیمار منیزیم (۳) و دیابتی تحت تیمار منیزیم (۴)، تفاوت آماری بین گروه‌های ۱ و ۲، ۲ و ۳، ۳ و ۴ در روند سنجش عملکرد حافظه در کل ۶ بازه‌ی زمانی با $P < ۰/۰۰۱$ معنی‌دار بود.

در بیماری دیابت، کاهش منیزیم پلاسما در هر دو نوع دیابت اول و دوم گزارش شده است (۱۷-۱۶). کاهش منیزیم سرم در شرایط مختلفی نظیر استفاده از توکسین‌هایی با خاصیت شناخته شده‌ی دیابتوژنز قوی مانند استروپتوزوتوسین و همچنین شرایط پاتولوژیک شناخته شده‌ی مؤثر در افزایش قند خون (مانند فشار خون) رخ می‌دهد (۱۹-۱۸). مطالعات چندی ارتباط بین کمبود منیزیم، افزایش مستمر گلوکز خون و مقاومت به انسولین و یا کاهش ترشح آن توسط پانکراس را در افراد دیابتی گزارش کرده‌اند (۲۲-۲۰). به نظر می‌رسد که منیزیم نقش مهمی در هموستاز گلوکز بازی می‌کند؛ چرا که هم ترشح و هم عملکرد انسولین را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بررسی‌های مختلف ارتباط بین کمبود منیزیم و کنترل هایپرگلیسمی و عوارض مزمن دیابت را گزارش کرده‌اند (۲۳، ۱۶). مطالعات متعددی نقش مصرف خوراکی منیزیم در جبران آسیب‌های ناشی از دیابت و بازگشت غلظت قند خون و نیز انسولین را بیان کرده‌اند. در خصوص نقش منیزیم و متابولیسم گلوکز بیان شده است که کمبود آن منجر به نقص ترشح انسولین می‌شود؛ در صورتی که جایگزینی منیزیم بازگشت ترشح انسولین به حد طبیعی را به دنبال دارد (۲۴). بسیاری از پزشکان بر این عقیده هستند که در بیماران دیابتی که دارای عملکرد طبیعی کلیه هستند، باید روزانه ۴۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم منیزیم تجویز شود (۱۸). همچنین بر طبق برخی مطالعات ریسک ابتلا به دیابت کسانی که دارای سطح منیزیم پایین باشند، ۲ برابر افرادی است که سطح منیزیم بالا یا طبیعی دارند (۲۵). مصرف خوراکی منیزیم به صورت هیدروکسید منیزیم با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز در بیماران با دیابت نوع یک منجر به افزایش سطح منیزیم ماهیچه‌های اسکلتی شده است (۲۶). در مطالعه‌ی ما تیمار موش‌های دیابتی با آب حاوی منیزیم در گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم به مدت چهار هفته به صورت خوراکی با غلظت ۱۰ گرم بر لیتر، به کاهش معنی‌دار غلظت گلوکز در هفته‌ی چهارم بعد از مصرف منیزیم در حیوانات دیابتی گردید. غلظت گلوکز در این گروه تفاوت معنی‌داری با میانگین قند گروه شاهد سالم نشان نداد؛ پس غلظت قند بعد از این مدت مصرف منیزیم به حد شاهد کاهش می‌یابد. در یک مطالعه در کشور هندوستان دیده شد که هیپرگلیسمی در افراد دیابتی به طور معکوس با هیپومنیزیمی مرتبط است و برگشت مجدد آن با تجویز انسولین باعث ذخیره‌ی مجدد غلظت سرمی طبیعی منیزیم می‌شود (۲۷). مطالعات در محیط زنده و آزمایشگاه نشان داده است که انسولین و منیزیم رابطه‌ی پیچیده‌ای با هم دارند؛ یعنی این که انسولین می‌تواند شیفت منیزیم را از فضای

خارج سلولی به داخل سلول تنظیم کند. غلظت پایین منیزیم در افراد دیابتی ممکن است منجر به نقص فعالیت تیروزین کینازی در سطح رسپتورهای انسولینی و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی شود، که هر دوی این موارد مسؤول اختلال عملکرد انسولین هستند (۲۹-۲۸، ۱۳). در ضمن منیزیم بر روی واکنش بافت‌های محیطی و ترشح انسولین از پانکراس تأثیر می‌گذارد؛ هر چند این ارتباط به خوبی اثبات نشده است. در بخش دیگر این مطالعه، به خاطر آوری شوک در آزمون احترازی غیرفعال در چهار گروه تحت آزمون مبنای سنجش حافظه‌ی حیوانات قرار گرفت. تئوری‌های متعددی در مورد آسیب شناختی بیماران دیابتی وجود دارد (۳۱-۳۰). برخی مسیرهایی که از طریق آن‌ها تأثیر شناختی دیابت اعمال می‌شود، به متابولیسم گلوکز یا انسولین و یا تشکیل محصولات انتهایی گلوکزیلاسیون مرتبط است (۳۴-۳۲). افزایش و یا کاهش غلظت گلوکز عملکرد شناختی را متأثر می‌نماید و نتایج برخی مطالعات نیز ارتباط بین افزایش مزمن غلظت گلوکز و ضعف در عملکرد شناختی را در آزمون‌های مرتبط نشان می‌دهد (۳۶-۳۵). شواهدی نیز به هم خوردن سطح چربی نظیر افزایش سطح تری‌گلیسرید را با آسیب‌های شناختی در بیماران دیابتی یا غیردیابتی مرتبط می‌دانند (۳۸-۳۷). هایپرتانسیون نیز مستقل از دیابت به عنوان عاملی در ضعف عملکرد قوه‌ی شناختی به شمار می‌آید (۳۹). از این رو هم‌زمانی دیابت با تغییرات چربی، انسولین و هایپرتانسیون منجر به آسیب شناختی می‌شود. نتایج حاصل از این مطالعه نیز نشان داد که دیابت القا شده توسط استرپتوزوسین و افزایش غلظت گلوکز کاهش زمان تجزیه و تحلیل در به خاطر آوری شوک ایجاد شده و افزایش تعداد حیوانات ورود کرده به محیط تاریک را به دنبال داشت. این تفاوت در کل بازه‌های زمانی بررسی شده بین گروه دیابتی و گروه طبیعی مشاهده شد. هم، زمان تأخیر ورود در چهار گروه تحت آزمون و هم تعداد حیوانات ورود کرده به اتاقک تاریک که در آخرین مرحله‌ی آموزش شوک دیدند، به خوبی تفاوت پردازش و عملکرد حافظه در این گروه‌ها را نشان داد. کاهش معنی‌دار در میانگین زمان تأخیر ورود گروه دیابتی شاهد نسبت به سالم شاهد در کل زمان‌ها و نیز فزونی تعداد حیوانات ورود کرده، ضعف عملکرد شناختی در اثر القای دیابت را نشان می‌دهد که در توافق با مطالعات فوق می‌باشد. به طوری که ۲ هفته بعد از آموزش، کل این حیوانات وارد محیط تاریک شدند که به معنی فراموشی شوک دریافت شده است. تیمار دو گروه حیوان سالم و دیابتی با سولفات منیزیم پس از چهار هفته کاهش معنی‌دار غلظت گلوکز در حیوانات دیابتی را به دنبال داشت. به علاوه، اصلاح به خاطر آوری شوک دریافت شده در حیوانات دیابتی تحت تیمار منیزیم، هم در افزایش معنی‌دار میانگین زمان تأخیر به محیط تاریک و هم در کاهش تعداد ورود، مشاهده می‌شود. در خصوص گروه سالم تحت تیمار منیزیم تفاوت آماری معنی‌دار با شاهد سالم مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

تیمار حیوانات آزمایشگاهی با منیزیم محلول در آب آشامیدنی به مدت چهار هفته منجر به کاهش معنی‌دار سطح گلوکز خون در گروه‌های دیابتی گردید. با توجه به آسیب شناختی ناشی از افزایش گلوکز خون در موش‌های دیابتی، مصرف خوراکی و درازمدت منیزیم

موجب باز آوری مجدد توانـایی حیـوان بـرای ذخیـره نمودن اطلاعات در انبارهای حافظه و افـزایش قـدرت به یادآوری اطلاعات انبـار شـده در حیوانـات دیـابتی شده می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشـکی قزوین و کلیه‌ی همکارانی کـه مـا را در ایـن پـژوهش یـاری نمودنـد، تشـکر و قـدردانی مـی‌نماینـد.

References

1. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47(2): 123-8.

2. Kumar P, Clark ML. Kumar and Clark clinical medicine. 4th ed. Edinburgh: W.B Saunders Company; 1998. p. 959.

3. Kliegman R, Behrman RE, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 1767-1785.

4. Williams RH, Foster DW, Kronenberg HM, Reed Larsen P, Wilson, JM. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 974-77.

5. Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, et al. Harrison's principles of internal medicine. New Jersy: McGraw-Hill Companies; 1997. p. 2060-5.

6. Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. Scand J Prim Health Care 2005; 23(2): 68-74.

7. Gleckman R, Morr J. Diabetes-related foot infections. Contemp Intern Med 1994; 6(8): 57-64.

8. Jackson-Guilford J, Leander JD, Nisenbaum LK. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. Neurosci Lett 2000; 293(2): 91-4.

9. Biessels GJ, Smale S, Duis SE, Kamal A, Gispen WH. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. J Neurol Sci 2001; 182(2): 99-106.

10. Reagan LP, McEwen BS. Diabetes, but not stress, reduces neuronal nitric oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptic plasticity. Neuroreport 2002; 13(14): 1801-4.

11. de Lordes LM, 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(5): 682-6.

12. 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(2): 220-5.

13. de Valk HW. Magnesium in diabetes mellitus. Neth J Med 1999; 54(4): 139-46.

14. 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(1): 134-40.

15. Motamedi F, Ghasemi M, Ghiafeh Davoodi F, Naghdi N. Comparison of learning and memory in morphine dependent rats using different behavioral models. Iranian J Pharmaceut Res 2003;(2): 225-30.

16. Mather HM, Nisbet JA, Burton GH, Poston GJ, Bland JM, Bailey PA, et al. Hypomagnesaemia in diabetes. Clin Chim Acta 1979; 95(2): 235-42.

17. Eibl NL, Kopp HP, Nowak HR, Schnack CJ, Hopmeier PG, Schernthaner G. Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. Diabetes Care 1995; 18(2): 188-92.

18. Barbagallo M, Resnick LM, Dominguez LJ, Licata G. Diabetes mellitus, hypertension and ageing: the ionic hypothesis of ageing and cardiovascular-metabolic diseases. Diabetes Metab 1997; 23(4): 281-94.

19. Nagase N. Hypertension and serum Mg in the patients with diabetes and coronary heart disease. Hypertens Res 1996; 19(Suppl 1): S65-S68.

20. 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(7): 927-40.

21. Yokota K. [Diabetes mellitus and magnesium]. Clin Calcium 2005; 15(2): 203-12.

22. Alzaid AA, Dinneen SF, Moyer TP, Rizza RA. Effects of insulin on plasma magnesium in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(4): 1376-81.

23. Sjogren A, Floren CH, Nilsson A. Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. Diabetes 1986; 35(4): 459-63.

24. Lefebvre PJ, Scheen AJ. Improving the action of

insulin. Clin Invest Med 1995; 18(4): 340-7.
25. Magnesium supplementation in the treatment of diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care 1992; 15(8): 1065-7.
26. Sjogren A, Floren CH, Nilsson A. Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. Acta Med Scand 1988; 224(5): 461-6.
27. Durlach J, Bac P, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium status and ageing: an update. Magnes Res 1998; 11(1): 25-42.
28. Metheny NM. Fluid & electrolyte balance: nursing considerations. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 131-43.
29. Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine. 22th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1427.
30. Kumari M, Brunner E, Fuhrer R. Minireview: mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55(5): B228-B232.
31. Biessels GJ. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. Neth J Med 1999; 54(2): 35-45.
32. Stolk RP, Breteler MM, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. Diabetes Care 1997; 20(5): 792-5.
33. Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, Hayashi Y, Yoshida T, Fujii N, et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Am J Pathol 1998; 153(4): 1149-55.
34. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. Neurology 1998; 50(1): 164-8.
35. Perlmuter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C, Ginsberg J, Katz J, Singer DE, et al. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. Am J Med 1984; 77(6): 1043-8.
36. Reaven GM, Thompson LW, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. Diabetes Care 1990; 13(1): 16-21.
37. Holmes CS. Neuropsychological and behavioral aspects of diabetes: Contributions to psychology and medicine. New York: Springer-Verlag; 1990.
38. Helkala EL, Niskanen L, Viinamaki H, Partanen J, Uusitupa M. Short-term and long-term memory in elderly patients with NIDDM. Diabetes Care 1995; 18(5): 681-5.
39. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. Diabetes Care 1997; 20(9): 1388-95.