پیشگیری از نوروپاتی دیابتی با سولفات منیزیم خوراکی در موش صحرایی

دکتر منصور کشاورز[1*]
دکتر پریسا حسنین[1و2]
دکتر محسن پرویز[1]
مرضیه منصوری[1]
دکتر نپتون سلطانی[1]
دکتر ناصرمیرازی[2]

۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینای همدان

چکیده

زمینه و هدف: دیابت، بیماری مزمنی است که با عوارض بسیاری از جمله نوروپاتی محیطی همراه می باشد. گرچه پاتوفیزیولوژی دقیق نوروپاتی دیابتی بطور کامل شناخته نشده است، اما احتمالاً هیپرگلیسمی در بروز آن نقش دارد. با توجه به اثر منیزیم خوراکی در پیشگیری از بروز هیپرگلیسمی در دیابت، در این مطالعه به ارزیابی تأثیر تجویز منیزیم خوراکی بر هیپرآلژزی حرارتی ناشی از دیابت در موشهای صحرایی پرداختیم.

روش بررسی: موش های صحرایی نر نژاد ویستار به چهار گروه مساوی شامل گروههای کنترل، دیابتی، دیابتی درمان شده با منیزیم وکنترل درمان شده با منیزیم تقسیم شدند. در گروه دیابتی درمان شده با منیزیم ، سولفات منیزیم (۱۰gl/L) از روز دهم بعد از تزریق استرپتوزوسین به مدت ۸ هفته به آب آشامیدنی حیوانات اضافه شد. در گروه کنترل درمان شده با منیزیم نیز همین الگو اجرا گردید. دو گروه دیگر، آب معمولی فاقد سولفات منیزیم را دریافت کردند.

یافته‌ها: هشت هفته پس از تشخیص دیابت ، کاهش معنی داری درآستانه درد حرارتی و منیزیم پلاسما و نیز افزایش قابل توجهی در گلوکز پلاسما در حیوانات دیابتی نسبت به کنترل مشاهده شد. تجویز منیزیم خوراکی به مدت ۸ هفته از زمان تشخیص دیابت از کاهش آستانه درد حرارتی جلوگیری کرده و سطوح گلوکز و منیزیم پلاسما را به حد طبیعی رساند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز خوراکی منیزیم به محض تشخیص دیابت، می تواند ازبروز هیپرگلیسمی و هیپرآلژزی حرارتی ناشی از دیابت درموش صحرایی، جلوگیری کند.

کلمات کلیدی: دیابت، هیپرآلژزی، نوروپاتی، هیپرگلیسمی، موش صحرایی

* ***نشانی:*** تهران، خیابان قدس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، تلفن همراه: ۰۹۱۸۳۱۴۳۰۹۳،
پست الکترونیک:
mkeshavarz@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]

مقدمه

دیابت، یکی از بیماری های شایع مزمن می باشد که بیش از صد میلیون نفر در دنیا به آن مبتلا هستند [۱]. این بیماری با عوارض دراز مدت متعددی از جمله نوروپاتی محیطی همراه می باشد که بیش از ۶۰ درصد دیابتی‌ها، دچار آن می‌شوند [۲]. این عارضه درهر دو نوع بیماری دیابت ایجاد می‌شود [۳] و بروز آن وابسته به طول مدت بیماری می‌باشد [۱]. درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که با حساسیت بیش از حد نسبت به محرک های غیر دردناک (آلودینیا) و یا محرک‌های دردناک (هیپرآلژزی) مشخص می‌شود [۴]. هر چند پاتوفیزیولوژی نوروپاتی در دیابت بطور کامل شناخته نشده است، اما هیپرگلیسمی ناشی از دیابت یکی از عوامل مهم در ایجاد و برقراری آن بوده [۵] و با کنترل قند خون در بیماران می‌توان بروز و پیشرفت آن را به تاخیر انداخت [۶].

به دلیل پاسخ‌های رفتاری تغییر یافته درجوندگان دیابتی نسبت به محرک های دردناک حرارتی (هیپرآلژزی حرارتی)، این حیوانات مدل های تجربی مناسبی برای ارزیابی نوروپاتی در دیابت محسوب می شوند [۶]. در موش های صحرایی، حدود ۸ هفته پس از القای دیابت توسط استرپتوزوسین (STZ) آستانه درد حرارتی کاهش یافته [۷، ۸] و کاهش زمان پاسخ‌دهی درتست Tail-Flick (TF) به عنوان شاخصی از وجود نوروپاتی محیطی دراین حیوانات گزارش شده است [۹، ۱۰].

از طرف دیگر، کمبود برخی از عناصر از جمله منیزیم دربیماران دیابتی نشان داده شده است [۱۱]. هیپومنیزیمی یک یافته شایع بالینی دربیماران دیابتی نوع یک می‌باشد که اخیراً به عنوان عامل مهمی درپاتوژنز بعضی از عوارض این بیماری مطرح شده است [۱۲]. درهمین راستا، در تعداد زیادی از مطالعات به اثرات بالینی مفید استفاده ازمکمل‌های منیزیم بر روی فشار خون و نیز چربی و گلوکز پلاسما در بیماران دیابتی اشاره شده است [۱۵– ۱۳]. اخیراً در مطالعه‌ای مشخص شده که حدود ۲۴ ساعت پس از آغاز درمان موش‌های صحرایی دیابتی با سولفات منیزیم خوراکی (۱۰ gr/lit)، مقادیر گلوکز پلاسما به سطوح طبیعی رسیده، درتمام طول مدت درمان با منیزیم دراین سطوح حفظ می‌شود [۱۵]. همچنین هیپومنیزیمی، در بیماران دیابتی با ایجاد نوروپاتی مرتبط بوده و مشخص شده که سطح منیزیم داخل سلولی در بیماران دیابتی دارای علایم الکترومیوگرافی نوروپاتی، کمتر از دیابتی‌های بدون این علایم می‌باشد [۱۸– ۱۶].

تا کنون تاثیر تجویز منیزیوم خوراکی بر پیدایش نوروپاتی محیطی درحیوانات دیابتی بررسی نشده است. باتوجه به نقش هیپرگلیسمی درایجاد نوروپاتی و نیز تأثیر سولفات منیزیم خوراکی در پیشگیری از بروز هیپرگلیسمی در موش‌های دیابتی [۱۵]، در این مطالعه به ارزیابی اثر تجویز منیزیم خوراکی در پیشگیری از بروز هیپرآلژزی حرارتی درموش‌های صحرایی دیابتی شده توسط STZ می‌پردازیم.

روش بررسی

این تحقیق، نوعی مطالعه تجربی[1] می‌باشد که در طی زمستان سال ۱۳۸۳ در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام پذیرفت. در این پژوهش، از ۲۴ راس موش صحرایی نر نژاد ویستار درمحدوده وزنی ۲۸۰–۲۵۰ گرم استفاده شد. جهت آشنایی با محیط، حیوانات به مدت یک هفته قبل از انجام آزمایش تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ۰/۵ ± ۲۲ درجه سلسیوس قرارگرفتند. حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه مساوی (n =۶) تقسیم شدند: دوگروه کنترل و دوگروه دیابتی. دیابت توسط یکبارتزریق وریدی استرپتوزوسین (STZ) به میزان ۴۰mg/kg درحیوانات القاء شد. ۱۰ روز بعد،

1- Experimental

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]

درصورتی که مقادیر پلاسمایی گلوکز با اندازه‌گیری توسط کیت واسپکتروفتومتر UV بیش از ۲۵۰ mg/dl گزارش می‌شد، حیوانات، دیابتی تشخیص داده می‌شدند. به محض تشخیص دیابت، به آب آشامیدنی یکی از گروه‌های دیابتی، سولفات منیزیم (۱۰ gr/l) اضافه شده و حیوانات به مدت ۸ هفته سولفات منیزیم را از راه آب آشامیدنی دریافت کردند (گروه دیابتی درمان شده با منیزیم). گروه دیابتی دیگر درهمین مدت، آب آشامیدنی معمولی دریافت کردند (گروه دیابتی). در دوگروه کنترل، یک گروه (گروه کنترل درمان شده با منیزیم)، سولفات منیزیم (۱۰ gr/l) و گروه دیگر(گروه کنترل)، آب معمولی را درطول ۸ هفته مدت آزمایش به همان روش دریافت کردند.

آزمون سنجش درد

تعیین آستانه درد حرارتی درحیوانات با استفاده از دستگاه Tail-Flick(TF) ساخت کارخانه USE آلمان انجام گرفت. هرحیوان دوبار، درابتدا وانتهای دوره آزمایش از نظر پاسخ‌دهی به محرک دردآور حرارتی، مورد آزمون قرارگرفت. آزمون براساس مدل ارائه شده توسط Lee [۹] و McCarty انجام شد. روش انجام آزمون به این صورت بود که در ابتدا حیوان به مدت حدود ۴۵ دقیقه جهت تطابق، به صورت افقی در داخل محفظه مخصوص نگهداری قرار گرفت. آنگاه دم در معرض نور تابشی از یک منبع حرارتی قرارگرفته و مدت زمان تاخیر در پس کشیدن دم توسط یک کرنومتر دیجیتالی در دستگاه ثبت شد. در روز انجام تست، با انجام ۵ بار آزمون TF به فواصل ۵ دقیقه یک بار، شدت جریان طوری تنظیم گردید که زمان تاخیر درپس کشیدن دم در حیوانات کنترل بین ۶-۵ ثانیه تعیین شود. میانگین شدت جریان در تمام حیوانات گروه کنترل محاسبه شد و از این شدت جریان، برای اندازه‌گیری زمان تاخیر در پس کشیدن دم در حیوانات گروه‌های دیابتی در آن روز استفاده گردید.

اندازه گیری منیزیم وگلوکز پلاسما

درانتهای آزمایش، حیوانات با کتامین داخل صفاقی (50mg/kg,ip) بیهوش شده و نمونه‌های خونی بدست آمده توسط گردن زدن، برای اندازه‌گیری مقادیر پلاسمایی منیزیم و گلوکز توسط کیت و اسپکتروفتومترUV، جمع‌آوری شد.

ارزیابی آماری

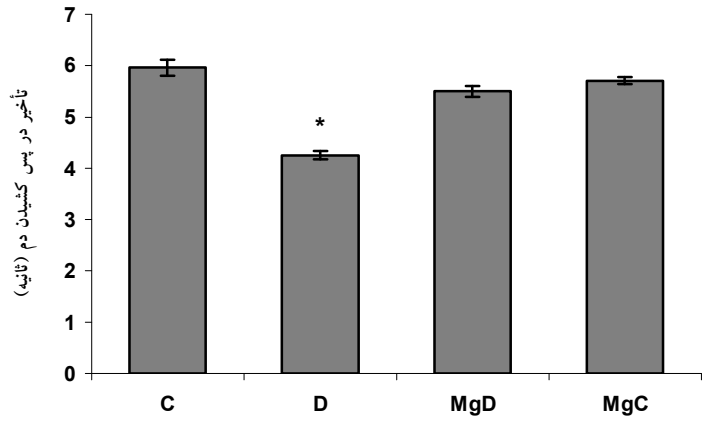
تمام داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین (SEM) بیان گردید. برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها، از آزمون آماری ANOVA یک طرفه و به دنبال آن تست Tukey استفاده شد. $P< ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

قبل ازالقای دیابت، هیچگونه تفاوتی بین حیوانات از نظر پاسخدهی نسبت به محرک دردناک حرارتی درتست TF وجود نداشت. هشت هفته پس از القای دیابت، درحیوانات گروه دیابتی، مدت زمان تاخیر در پس کشیدن دم بطور معنی‌داری ($P < ۰/۰۰۱$) نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (شکل۱).

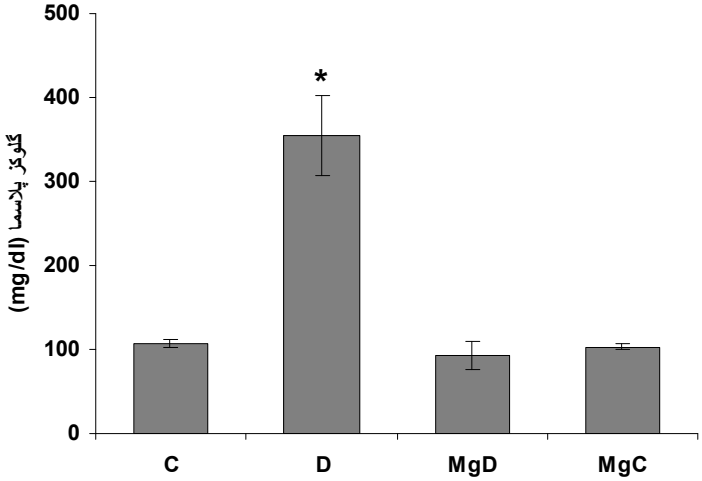
آستانه درد حرارتی در حیوانات گروه کنترل درمان شده با منیزیم به مدت ۸ هفته، تغییری نسبت به گروه کنترل نشان نداد، اما در حیوانات دیابتی، ۸ هفته تجویز سولفات منیزیم از زمان تشخیص دیابت، سبب افزایش معنی‌داری ($P <۰/۰۰۱$) در سطح آستانه درد حرارتی شده و به این ترتیب هیچگونه تفاوت معنی‌داری در زمان تاخیر در پس کشیدن دم بین این حیوانات با گروه کنترل مشاهده نگردید (شکل ۱).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]



شکل۱- تاخیر در پس کشیدن دم (ثانیه)، در گروه‌های کنترل (C)، دیابتی(D)، دیابتی درمان شده با منیزیم(MgD) و کنترل درمان شده با منیزیم (MgC) در پایان آزمایش (n= ۶). داده ها بصورت Mean ± SEM بیان شده اند.
*** تفاوت با گروه کنترل (P <۰/۰۰۱).**

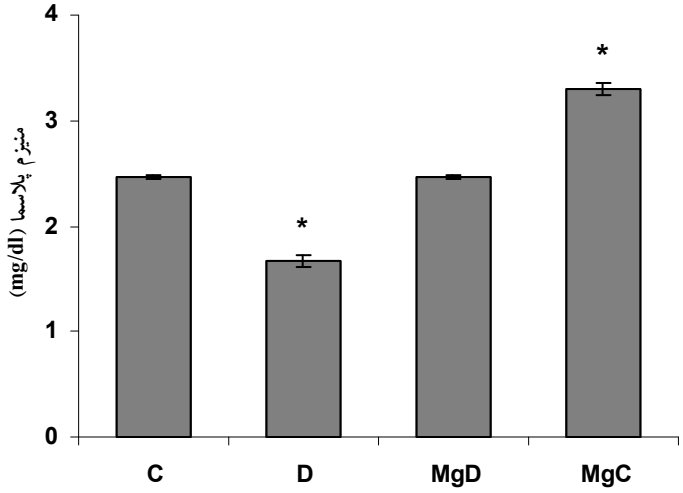
درابتدای آزمایش، هیچگونه تفاوتی درسطوح پلاسمایی گلوکز و منیزیم بین گروه‌های مختلف وجود نداشت.۱۰ روز پس از القای دیابت توسط STZ ، مقادیر گلوکز پلاسما به طور معنی‌داری (P < ۰/۰۰۱) در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های کنترل افزایش نشان داد. هشت هفته پس از القای دیابت در گروه دیابتی، سطوح گلوکز پلاسما همچنان در مقادیر بالایی (P < ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل قرار داشت ولی تجویز منیزیم خوراکی در گروه دیابتی درمان شده با منیزیم، سبب طبیعی شدن مقادیر گلوکز پلاسمایی این حیوانات گردید (شکل ۲).



شکل۲- سطوح پلاسمایی گلوکز(mg/dl) در گروه‌های کنترل (C)، دیابتی(D)، دیابتی درمان شده با منیزیم(MgD) و کنترل درمان شده با منیزیم(MgC) در پایان آزمایش (n= ۶). داده ها بصورت Mean ± SEM بیان شده اند.
*** تفاوت با گروه کنترل(P <۰/۰۰۱).**

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]

درگروه دیابتی، ۸ هفته پس از القای دیابت، مقادیرپلاسمایی منیزیم، بطور معنی‌داری (P < ۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. تجویز سولفات منیزیم در گروه دیابتی و همچنین در گروه کنترل درمان شده با منیزیم، سبب افزایش مقادیر پلاسمایی منیزیم گردید. البته درگروه دیابتی درمان شده با منیزیم، سطوح پلاسمایی منیزیم به حد طبیعی رسیده و تفاوتی با گروه کنترل نشان نداد اما در گروه کنترل درمان شده با منیزیم به مدت ۸ هفته، افزایش معنی داری (P < ۰/۰۰۱) در مقادیر پلاسمایی منیزیم این حیوانات نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید (شکل ۳).



شکل۳- سطوح پلاسمایی منیزیم(mg/dl) در گروه‌های کنترل (C)، دیابتی(D)، دیابتی درمان شده با منیزیم(MgD) و کنترل درمان شده با منیزیم(MgC) در پایان آزمایش (۶= n). داده‌ها بصورت Mean ± SEM بیان شده‌اند.
*** تفاوت با گروه کنترل (P <۰/۰۰۱).**

بحث

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که حدود هشت هفته پس از القای دیابت توسط استرپتوزوسین، علایم نوروپاتی دیابتی بروز می‌کنند [۱۹]. نتایج این تحقیق نشان داد که هشت هفته بعد از اثبات دیابت، آستانه درد حرارتی در آزمون TF درحیوانات دیابتی کاهش می‌یابد و تجویز سولفات منیزیم بصورت خوراکی از این کاهش جلوگیری می‌کند. درمان با سولفات منیزیم خوراکی ۱۰ روز پس از تزریق STZ آغاز شد و ۸ هفته بعد یعنی در زمانی که انتظار مشاهده هیپرآلژزی حرارتی درحیوانات دیابتی وجود دارد، آستانه درد حرارتی حیوانات دیابتی درمان شده با منیزیم کاملا" طبیعی و مشابه گروه کنترل ثبت گردید. همچنین درمان با منیزیم خوراکی باعث عدم بروز هیپرگلیسمی و هیپومنیزیمی درحیوانات دیابتی گردید که به عنوان دو یافته بالینی شایع در دیابت درمان نشده محسوب می‌شوند.

Begon و همکارانش گزارش کرده‌اند که تزریق داخل صفاقی سولفات منیزیم به مدت پنج روز، سبب بازگشت آستانه درد مکانیکی به حد طبیعی در مدل حیوانی نوروپاتی دیابتی می‌شود [۲۰]. همچنین بر اساس یک مطالعه بالینی، تجویز خوراکی کوتاه مدت یا دراز مدت مکمل‌های منیزیم باعث جلوگیری از پیشرفت پلی نوروپاتی در بیماران دیابتی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]

می‌گردد [۱۸]. نتایج فوق شباهت زیادی با نتایج مطالعه حاضر داشته و تاثیر تجویز خوراکی سولفات منیزیم در بازگرداندن آستانه درد حرارتی موش‌های دیابتی به سطح طبیعی را مورد تایید قرار می‌دهند.

هیپرگلیسمی احتمالاً با اثر بر سامانه‌های نزولی فوق نخاعی و نخاعی کنترل درد [۲۱] و یا تاثیر توکسیک مستقیم بر دستگاه عصبی محیطی [۲۲]، در بروز نوروپاتی در دیابت نقش دارد. به نظر می رسد منیزیم خوراکی با تصحیح قند خون سبب جلوگیری از بروز اثرات توکسیک هیپرگلیسمی بر دستگاه عصبی و ایجاد هیپرآلژزی شده است.

از طرف دیگر با توجه به این که مشخص شده که بین هیپومنیزیمی و پیشرفت نوروپاتی در مبتلایان به دیابت رابطه وجود دارد و سطوح داخل سلولی منیزیم در بیماران دیابتی دچار نوروپاتی کمتر از دیابتی های بدون نوروپاتی است [۱۶، ۱۷]، تجویز خوراکی منیزیم به مدت ۸ هفته، احتمالاً با جبران میزان منیزیم داخل سلولی، سبب جلوگیری از اختلال آستانه درد در حیوانات دیابتی تحت درمان شده است.

درفرضیه دیگری که در مورد پاتوژنز درد نوروپاتیک در دیابت مطرح شده است، گیرنده‌های NMDA درنخاع با ایجاد پدیده تسهیل مرکزی باعث بوجود آمدن درد مزمن نوروپاتیک می‌شوند [۲۳]. با توجه به تاثیر درمانی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA درنوروپاتی دیابتی وهمچنین نقش منیزیم در مسدود کردن کانال‌های این گیرنده‌ها [۲۴، ۲۵]، ممکن است منیزیم استفاده شده دراین مطالعه نیز با این سازوکار سبب جلوگیری از ایجاد نوروپاتی شده باشد. همچنین با توجه به نقش استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل احتمالی در ایجاد نوروپاتی دیابتی [۲۶، ۲۷] و این که کمبود منیزیم سبب افزایش آسیب‌پذیری در برابر آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو می شود [۲۸]. ممکن است منیزیم استفاده شده دراین تحقیق، به این ترتیب نیز درعدم پیدایش هیپرآلژزی نقش داشته باشد.

صرف نظر از سازوکار تاثیر منیزیم خوراکی دراین بررسی، این مطالعه نقش پیشگیرانه استفاده از منیزیم خوراکی را در جلوگیری از بروز هیپرآلژزی حرارتی درموش صحرایی دیابتی نشان می‌دهد. با انجام مطالعات بالینی بعدی، شاید بتوان در آینده با تجویز زودرس مکمل‌های منیزیم خوراکی از زمان تشخیص دیابت، از بروز هیپرآلژزی ناشی از آن جلوگیری کرد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]

References

1. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med* 2003; 20: 88-98.
2. Tentolouris N, Pagoni S, Tzonou A, Katsilambros N. Peripheral neuropathy does not invariably coexist with autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 20-27.
3. Calcutt NA. Modeling diabetic sensory neuropathy in rats. *Methods Mol Med* 2004; 99: 55-65.
4. 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 pai. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 217-23.
5. Thomas PK, Eliasson SG. Diabetic neuropathy. In: PJ Dyck. PK Thomas. EH Lambert .R Bunge editors. Peripheral Neuropathy. Phiadelphia: Saunders: 1984; p.1773-1810.
6. 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: 718-24.
7. Malcangio M, Tomlinson DR. A pharmacyologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. *Pain* 1998; 76: 151-7.
8. Gupta M, Singh J, Sood S, Arora B. Mechanism of antinociceptive effect of nimodipine in experimental diabetic neuropathic pai. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25: 49-52.
9. Lee JH, McCarty R. Pain threshold in diabetic rats: effects of good versus poor diabetic control. *Pain* 1992; 50: 231-6.
10. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 1993; 53: 81-8.
11. Laurant P, Touyz RM, Schiffrin EL. Effect of magnesium on vascular tone and reactivity in pressurized mesenteric resistance arteries from spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 293-300.
12. Elamin A, Tuvemo T. Magnesium and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 203-9.
13. Yokota K, Kato M, Lister F, Ii H, & et al. Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 506-509.
14. Lal J, Vasudev K, Kela AK, Jain SK. Effect of oral magnesium supplementation on the lipid profile and blood glucose of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 37-42.
15. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Dehpour AR, et al. Oral magnesium administration prevents vascular complications in STZ-diabetic rat. *Life Sci* 2005; 76: 1455-64.
16. Engelen W, Bouten A, De Leeuw I, De Block C. Are low magnesium levels in type 1 diabetes associated with electromyographical signs of polyneuropathy? *Magnes Res* 2000; 13: 197-203.
17. Lima Mde L, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, et al. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 682-6.
18. De Leeuw I, Engelen W, De Block C, Van Gaal L. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnes Res* 2004; 17: 109-14.
19. Forman LJ, Estilow S, Lewis M, Vasilenko P. Streptozocin diabetes alters immunoreactive beta-endorphin levels and pain perception after 8 wk in female rats. *Diabetes* 1986; 35: 1309-13.
20. Begon S, Pickering G, Eschalier A, Dubray C. Magnesium and MK-801 have a similar effect in two experimental models of neuropathic pai. *Brain Res* 2000; 887: 436-439.
21. Calcutt NA. Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 205-28.
22. Dobretsov M, Hastings SL, Romanovsky D, Stimers JR, et al. Mechanical hyper-algesia in rat models of systemic and local hyperglycemi. *Brain Res* 2003; 960: 174-83.
23. Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 633-8.
24. Begon S, Pickering G, Eschalier A, Dubray C. Magnesium increases morphine analgesic effect

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]

in different experimental models of pain. *Anesthesiology* 2002; 96: 627-32.
25. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg2+ of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature* 1984; 309: 261-3.
26. Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab* 1995; 11: 193-225.
27. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJ, et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11: 181-92.
28. Freedman AM, Mak IT, Stafford RE, Dickens BF, et al. Erythrocytes from magnesiumdeficient hamst-ers display an enhanced susceptibility to oxidative stress. *Am J Physiol* 1992; 262: 1371-5.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]

Tehran University Medical Journal; Vol. 64, No. 6, Sep 2006: 37-45

Oral magnesium sulfate in prevention of diabetic neuropathy in mice

M. Keshavarz[1 *]
P. Hasanain[1, 2]
M. Parviz[1]
M. Mansoori[1]
N. Soltani[1]
N. Mirazi[2]

1.Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Biology, School of Basic Sciences, Hamadan University, Hamadan, Iran

* School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Qods Ave. Tehran, Iran, Tel: +98 (918) 3143093,
E-mail: mkeshavarz@sina.tums.ac.ir

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a chronic disease that is associated with numerous complications like peripheral neuropathies. It has been shown that hyperglycemia may contribute to its development but the exact pathophysiology underlying this complication has not been fully understood. Since it has been suggested that oral magnesium supplementation can prevent hyperglycemia induced by diabetes, this study was designed to examine the protective effect of oral magnesium administration on thermal hyperalgesia in streptozocin (STZ) induced diabetic rats.
***Methods*:** Male adult wistar rats were divided equally into control, magnesium-treated control, diabetic and magnesium-treated diabetic groups. In magnesium-treated diabetic rats, magnesium sulfate (10 gr/L) was added into drinking water since diabetes was established (10 days after STZ injection) and continued for 8 weeks. Mg-treated control animals received magnesium sulfate in the same dose and time period. The other two groups; control and diabetic animals, only received tap water.
***Results*:** A significant decrease in thermal pain threshold and plasma magnesium levels and also a dramatic increase in plasma glucose levels were seen in diabetic rats eight weeks after diabetes induction. Eight weeks magnesium therapy after the diagnosis of diabetes, could prevent reduction in thermal pain threshold and also restore plasma magnesium and glucose levels in magnesium-treated diabetic animals.
***Conclusion*:** Oral magnesium can prevent hypomagnesaemia, hyperglycemia and thermal hyperalgesia in diabetic rats.

***Keywords*:** Diabetes, hyperalgesia, neuropathy, hyperglycemia, rats

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-19]