



بررسی اثرات سولفات منیزیم و ورزش منظم روی آستانه درد موش‌های دیابتی

علی حیدریان‌پور^{۱*}، هادی کوچکخانی^۲

۱- دانشگاه بوعلی سینا- گروه علوم ورزش- دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزش- دانشیار. ۲- دانشگاه بوعلی سینا- گروه علوم ورزش- دانش آموخته فیزیولوژی ورزش

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۱۸، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۲۵

چکیده

مقدمه: نوروپاتی محیطی، یکی از عوارض مهم دیابت ملیتوس می‌باشد. از طرفی، نشان داده شده است که هیپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو از عوامل مهم در ایجاد و پیشرفت نوروپاتی در دیابت می‌باشد. با توجه به اینکه تمرینات ورزشی منظم و مصرف سولفات منیزیم قادر به کاهش قند خون ناشی از دیابت بوده و اثرات ضد اکسیداتیو دارند، در این مطالعه اثرات آنها روی آستانه درد موش‌های دیابتی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به تعداد ۳۰ سر در محدوده وزنی 220 ± 10 گرم با تزریق زیرجلدی داروی استرپتوزوسین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) دیابتی شدند. یک هفته بعد از القای دیابت، حیوانات به مدت ۸ هفته تحت تمرینات منظم ورزشی شنا و مصرف سولفات منیزیم قرار گرفتند. به این ترتیب که حیوانات ابتدا ۶۰ دقیقه به مدت ۳ هفته و سپس ۹۰ دقیقه به مدت ۲ هفته و در نهایت ۱۲۰ دقیقه به مدت ۳ هفته، تحت تمرین شنا در آب ۳۲ درجه قرار گرفتند. سولفات منیزیم (۱۰ گرم/لیتر) به مدت ۸ هفته به آب خوراکی حیوانات اضافه گردید. ۴۸ ساعت بعد از پایان هر مرحله، از حیوانات تست Tail- Flick جهت اندازه‌گیری آستانه درد به عمل آمد. مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون t مستقل و آنالیز واریانس داده‌های تکراری انجام شده است.

نتایج: دیابت به مدت ۵ و ۸ هفته به طور معناداری آستانه درد موش‌ها را کاهش داده است ($P < 0.01$). تمرینات منظم ورزشی و مصرف سولفات منیزیم، هیپرآلژزی ناشی از دیابت را به طور معناداری کاهش دادند ($P < 0.05$). همچنین اثرات توأم تمرینات منظم ورزشی و مصرف سولفات منیزیم در کاهش آستانه درد بیشتر از اثر هر یک آنها به تنهایی می‌باشد ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: تجویز تمرینات منظم ورزشی و سولفات منیزیم در دیابت می‌تواند روشی مناسب برای پیشگیری و برطرف کردن هیپرآلژزی ناشی از آن باشد. در نتیجه با انجام مطالعات بیشتر در آینده شاید برای درمان و کنترل درد مفید می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: دیابت، نوروپاتی دیابتی، آستانه درد، ورزش منظم، سولفات منیزیم.

Original Article

Knowledge & Health 2013;8(3):125-130
DOI: 10.1234%2Fknh.v8i3.33

Evaluating the Effects of Regular Exercise and Magnesium Sulfate on Pain Threshold in Diabetic Rats

Ali Heidarianpour^{1*}, Hadi Kocheckhani²

1. Associate Professor, Dept. of Sport Science, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran. 2. Master of Science, Dept. of Sport Science, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran.

Abstract:

Introduction: Peripheral neuropathy is an important complication of diabetes mellitus. It has been shown that hyperglycemia and oxidative stress are major etiological factors in neuropathy and contribute to its development. Since regular exercise and oral magnesium supplementation can reduce hyperglycemia induced by diabetes and also have antioxidant effects, therefore this study was designed to examine the effects of regular exercise and magnesium sulfate administration on thermal pain threshold in streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: 30 male Wistar rats weighed 220 ± 10 g were made diabetic by streptozotocin (60 mg/kg, subcutaneously). One week after diabetes induction, animals were undergone swimming training and magnesium sulfate treatment for 8 weeks; first, they swim 60 min for 3 weeks, then 90 min for 2 weeks, and finally 120 min for 3 weeks. Magnesium sulfate (10 g/l) was added into the drinking water once diabetes was established (One week after diabetes induction) and continued for 8 weeks. 48 h after the end of each stage, tail-flick test was performed to assess the effects of training and magnesium sulfate on thermal pain threshold. The comparison of means was done using independent- sample t-test and repeated measure analysis of variance.

Results: A significant decrease in thermal pain threshold was seen in diabetic rats through 5 and 8 weeks. Diabetic induced hyperalgesia were decreased significantly by training and magnesium sulfate. Combined effects of training and magnesium sulfate on thermal pain threshold are significantly higher than one of them alone.

Conclusion: It is concluded that regular exercise and magnesium sulfate administration may be able to restore thermal hyperalgesia in diabetes. Future studies are required to establish the effects of these factors on treatment and/or management of painful conditions.

Keywords: Diabetes, Diabetic neuropathy, Pain threshold, Regular exercise, Magnesium sulfate.

Conflict of Interest: No

Received: 6 April 2012

Accepted: 15 June 2013

*Corresponding author: A. Heidarianpour, Email: Heidarian317@gmail.com

مقدمه

دیابت یک اختلال چندعاملی است که با افزایش مزمن قند خون مشخص می‌شود. دیابت با اختلال‌های مختلف در متابولیسم گلوکز، پروتئین و چربی همراه است (۱). برای درمان دیابت روش‌های مختلفی از جمله استفاده از داروها، رژیم غذایی، تزریق انسولین و ورزش وجود دارد. ورزش همواره در مسیر تندرستی انسان بوده و مصونیتی برای پیشگیری انسان به بیماری و درد می‌باشد. پرداختن به تأثیر ورزش در بهداشت و درمان و معالجه بیماران مبتلا به امراض مختلف و از جمله دیابت در اولویت قرار دارد. دیابت و هیپرگلیسمی باعث تغییر حساسیت درد در انسان و حیوان می‌شود که مکانیسم این اثر کاملاً مشخص نمی‌باشد (۲). پژوهش‌ها نشان دادند که تعداد یا تمایل و حساسیت چندین گیرنده یا ماده مانند اپیوئیدها، سروتونین و استیل‌کولین در حالت دیابت کاهش می‌یابد (۳).

یکی از علل و همچنین پیامدهای دیابت و عوارض آن، کمبود منیزیم است. منیزیم، کوآنزیم بسیاری از واکنش‌های آنزیمی در بدن است و اثرات متعددی مانند شرکت در اکسیداسیون و متابولیسم کربوهیدرات‌ها، نقش در فعالیت انسولین و تأثیر بر کانال‌های کلسیمی دارد (۱، ۴ و ۵). برخی از محققان پیشنهاد می‌کنند که مصرف مکمل‌های منیزیم به‌واسطه افزایش منیزیم پلاسما و کاهش کلسیم عضله صاف در درمان بیماری قلبی-عروقی و همچنین از طریق افزایش ترشح انسولین و کاهش قند خون در جلوگیری از گسترش عوارض دیابت مؤثر است (۱، ۵ و ۶). مصرف سولفات منیزیم در درمان نوروپاتی ایجادشده به‌واسطه دیابت اهمیت دارد (۷). همچنین مشخص شده است که غلظت منیزیم پلاسما در افراد ورزشکار به‌علت دفع از طریق عرق و ادرار کاهش می‌یابد (۸). فعالیت بدنی و ورزش در انواع دیابت و مراحل مختلف بیماری با رعایت تغذیه صحیح در ترشح انسولین و جریان خون در اندام‌ها و کاهش چربی و قند و بهبود فشار خون اهمیت به‌سزایی دارد (۹-۱۲). فعالیت بدنی باعث افزایش برونده قلبی، حفظ هموستاز گلوکز، افزایش حساسیت به انسولین، افزایش جریان خون پوستی، افزایش نسبت گلوکز به انسولین و افزایش تعداد گلوکز ترنسپورتر ۴- در غشای سارکولمای موش‌های دیابتی می‌شود (۱۳). لذا در این تحقیق، تأثیر فعالیت ورزشی منظم و مصرف منیزیم خوراکی بر روی درمان عوارض دیابت نوع اول، به‌ویژه آستانه درد، بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر ویستار در محدوده وزنی 10 ± 22 گرم استفاده گردید که از انستیتو پاستور کرج تهیه شده بودند. حیوانات در شرایط استاندارد از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت

تاریکی)، دسترسی آزاد به آب و غذا و حرارت ۲۰-۲۵ درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند. تعداد هر گروه حداقل ۶ سر می‌باشد. موش‌های مورد استفاده به ۵ گروه سالم کنترل (SC)، دیابتی کنترل (SD)، دیابتی با مصرف سولفات منیزیم (DMg)، دیابتی ورزشی (TD) و دیابتی با مصرف سولفات منیزیم توأم با انجام ورزش (TD-Mg) تقسیم شدند.

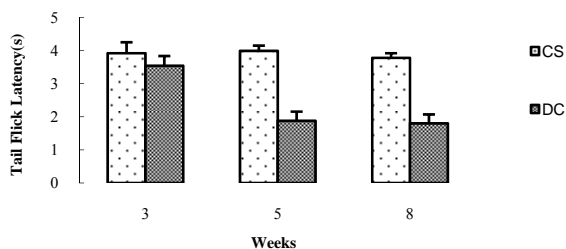
روش ایجاد دیابت تجربی: در این تحقیق از داروی استرپتوزوسین (60 mg/kg) خریداری شده از شرکت سیگما) به‌صورت تک‌دوز استفاده شد. به‌این‌ترتیب که به‌ازای ۱ گرم استرپتوزوسین $9/5$ میلی‌لیتر بافر سیترات با $\text{pH} = 4/5$ استریل به آن اضافه می‌کنیم. پس از حل شدن، محلول زرد رنگی به‌وجود می‌آید. برای تعیین دوز استرپتوزوسین تزریقی، ابتدا حیوانات توزین و سپس با اثر بیهوش شدند و قبل از تزریق استرپتوزوسین، با روش قطع دم (Tail prick) از حیوان یک قطره خون گرفته شد و با استفاده از نوار BG و دستگاه گلوکز یاب قندخون ناشتا را اندازه گرفته و پس از آن استرپتوزوسین به‌صورت زیرجلدی در ناحیه پشت دو گوش تزریق می‌شد (۱۴). ۳ روز پس از تزریق استرپتوزوسین، با روش قطع دم از حیوانات خون گرفته و با روش مذکور، میزان قندخون حیوانات مشخص می‌شد. حیواناتی که قند خون آنها بیشتر از 300 mg/dl بود، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته می‌شدند (۱۴).

تمرینات بدنی و ورزش در حیوانات: برای ورزش دادن، ابتدا حیوانات ۳ روز به‌مدت ۱۵ دقیقه درون آب ۳۲ درجه سانتیگراد قرار داده شدند تا با شرایط ورزشی آشنا شوند. پس از آن، پروتکل منظم ورزش که ۸ هفته، ۵ روز در هفته بود، شروع شد. در ۳ هفته اول حیوانات موردنظر ۶۰ دقیقه در آب بودند. در ۲ هفته دوم ۹۰ دقیقه و نهایتاً در ۳ هفته آخر به‌مدت ۱۲۰ دقیقه درون آب قرار گرفته و شنا کردند (۱۵). در پایان هر دوره ۴۸ ساعت به حیوانات استراحت داده شد و سپس از گروه‌های آزمایشی مختلف، با استفاده از دستگاه Tail Flick گرفته شد. مصرف سولفات منیزیم: ۱۰ گرم سولفات منیزیم در یک لیتر آب محلول شده و به‌طور مستمر در دسترس حیوانات قرار می‌گرفت. روش سنجش آستانه درد:

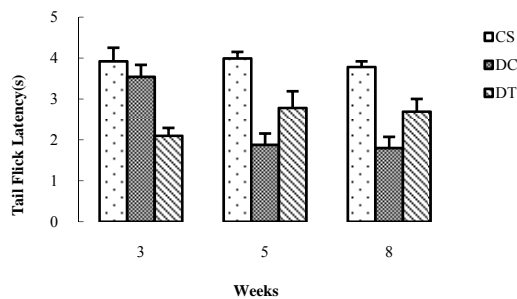
برای اندازه‌گیری تغییر آستانه درد حرارتی از آزمون Tail-Flick استفاده گردید. این آزمون براساس روش D. Amour و Smith استفاده شد (۱۶). شدت نور دستگاه طوری تنظیم شد که زمان متوسط پاسخ‌دهی پایه بین ۴ تا ۵ ثانیه باشد و زمان ۱۲ ثانیه به‌عنوان زمان تابش نور به ثلث میانی دم حیوان (Cut of time) در نظر گرفته شد. زمان پاسخ‌دهی (Tail-Flick Latency) در گروه‌های مختلف برحسب ثانیه اندازه‌گیری شد.

در این تحقیق، برای خلاصه‌کردن و دسته‌بندی اطلاعات حاصل، بین دو گروه از آزمون t-student غیرجفت و بین گروه‌ها از

مصرف کرده (Dmg) به شکل معناداری کمتر از موش‌های دیابتی کنترل (DC) بود. همچنین اندازه‌گیری‌ها نشان داد آستانه درد در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف کرده (Dmg) به شکل معناداری در مقایسه با موش‌های کنترل سالم (CS) در هر سه مرحله پایین‌تر بود. اگرچه در پایان ۵ هفته و ۸ هفته نسبت به ۳ هفته افزایش داشته است. اثر مصرف منیزیم توأم با ورزش منظم بر روی آستانه درد موش‌های دیابتی، در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل و موش‌های کنترل سالم:



نمودار ۱- اندازه تغییر در تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی (DC) در مقایسه با موش‌های سالم (SC) در پایان ۳ هفته، ۵ هفته و ۸ هفته پس از القای دیابت. مقادیر به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است، $P < 0.01$ می‌باشد.



نمودار ۲- تغییر در زمان تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی تمرین کرده (DT) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) و موش‌های کنترل سالم (CS) در پایان ۳ هفته، ۵ هفته و ۸ هفته پس از القای دیابت. مقادیر به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است، $P < 0.05$ می‌باشد.

مصرف منیزیم توأم با ورزش باعث تغییر در زمان تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف کرده ورزیده (DTmg) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) و موش‌های کنترل سالم (CS) شده است. اندازه‌گیری‌ها نشان داد که آستانه درد در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف کرده ورزیده (DTmg) در پایان ۵ هفته و ۸ هفته به شکل معناداری در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) افزایش داشته است. در پایان هفته ۳ به شکل معناداری پایین بوده است. همچنین اندازه‌گیری‌ها نشان داد آستانه درد در موش‌های دیابتی

Repeated measure ANOVA دوطرفه جهت مقایسه داده‌های گروه‌ها استفاده شد. کلیه عملیات آماری نیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ انجام شد و حداقل سطح معناداری داده‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر دیابت بر روی آستانه درد:

اندازه‌گیری‌ها نشان داد که دیابت القاشده توسط استریتوزوتوسین موجب کاهش معنادار آستانه درد در موش‌های دیابتی (SD) در مقایسه با موش‌های سالم (SC) در پایان ۵ هفته و ۸ هفته ($P < 0.01$) پس از القای دیابت شد، درحالی‌که در پایان ۳ هفته، اثر معناداری روی آستانه درد نداشت. مقادیر به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است (نمودار ۱).

اثر ورزش بر روی آستانه درد موش‌های دیابتی تمرین کرده در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل و موش‌های کنترل سالم:

ورزش هوازی (شنا) باعث تغییر در زمان تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی تمرین کرده (DT) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) و موش‌های کنترل سالم (CS) شده است. اندازه‌گیری‌ها نشان داد آستانه درد در موش‌های دیابتی تمرین کرده (DT) به شکل معناداری در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) افزایش داشته است. اندازه‌گیری‌ها در پایان ۵ هفته و ۸ هفته، نشانگر تفاوت معنادار در زمان تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی تمرین کرده (DT) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) بود. در پایان ۳ هفته، آستانه درد موش‌های تمرین کرده دیابتی به شکل معناداری کمتر از موش‌های دیابتی کنترل (DC) بود. همچنین اندازه‌گیری‌ها نشان داد که آستانه درد در موش‌های دیابتی تمرین کرده (DT) در مقایسه با موش‌های کنترل سالم (CS) در پایان هفته ۳، ۵ و ۸ به شکل معناداری پایین‌تر بود.

اثر مصرف منیزیم بر روی آستانه درد موش‌های دیابتی در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل و موش‌های کنترل سالم:

منیزیم باعث تغییر در زمان تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف کرده (Dmg) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) و موش‌های کنترل سالم (CS) شده است. اندازه‌گیری‌ها نشان داد که آستانه درد در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف کرده (Dmg) به شکل معناداری در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) افزایش داشته است. اندازه‌گیری‌ها در پایان ۵ هفته و ۸ هفته نشانگر تفاوت معنادار میان زمان تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف کرده (Dmg) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) بود. در پایان ۳ هفته، آستانه درد موش‌های دیابتی منیزیم

گیرنده‌های سروتونین، استیل‌کولین و کاتکول آمین‌ها و اپیوئیدها نیز در حالت دیابت کاهش می‌یابند (۱۸).

۳- استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت. مطالعات نشان داده‌اند که میزان استرس اکسیداتیو در افراد دیابتی نسبت به افراد شاهد بیشتر است. میزان تولید رادیکال‌های آزاد در افراد دیابتی افزایش و مقاومت‌سازی آنتی‌اکسیدانی در آنها کاهش یافته است، در نتیجه میزان استرس اکسیداتیو در این افراد افزایش می‌یابد (۱۹).

نتایج این تحقیق نشان داد آستانه درد موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین، بر اثر تمرین هوازی افزایش می‌یابد که در مطالعات مختلف مکانیسم‌های احتمالی اثرات ورزش روی درد چنین بیان شده است:

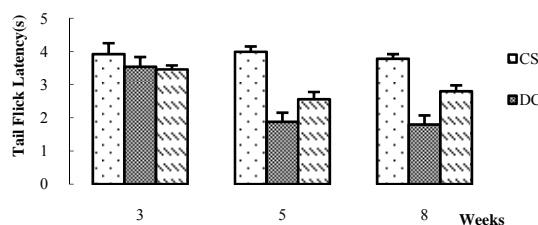
۱- بلوک‌شدن مسیر polyol: همان‌طور که گفته شد، دیابت باعث افزایش گلوکز خون می‌شود و این افزایش موجب افزایش فعالیت مسیر polyol می‌شود. افزایش فعالیت این مسیر بیوشیمیایی، منجر به تجمع داخل سلولی سوربیتول فعال از نظر اسموتیک (و فروکتوز) از طریق عمل آنزیم آلدوزردوکتاز می‌شود. حذف میواینوزیتول و اختلال عملکرد $Na^+ / k+ATPase$ اختلالات مرتبطی هستند که به‌طور نسبی در پاتوژنز نوروپاتی دیابتی دخیل دانسته شده و ورزش از طریق کاهش گلوکز، فعالیت این مسیر را کاهش می‌دهد (۱۷).

۲- کاهش میزان استرس اکسیداتیو: تأثیر ورزش بر استرس اکسیداتیو نشان‌دهنده افزایش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوکاتایون ردوکتاز و سوپراکساید دیسموتاز SOD در گروه دیابتی ورزش کرده نسبت به گروه دیابتی بدون ورزش و عدم تغییر در فعالیت آنزیم GPX گلوکاتایون پراکسیداز به دنبال ورزش می‌باشد. ورزش منظم و متوسط از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش گلوکز، منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش عوارض دیابت از جمله نوروپاتی دردناک خواهد شد (۲۰).

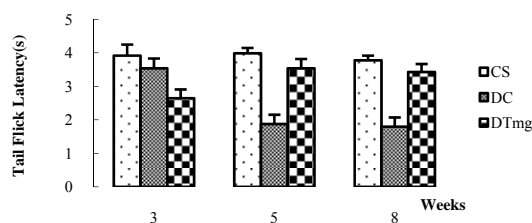
۳- افزایش تولید پپتیدهای اپیوئیدی: ورزش را عامل آزادسازی اپیوئیدهای اندوژن دانسته‌اند که باعث بالابردن آستانه درد می‌گردد. ورزش به آزادسازی پیام‌رسان‌های عصبی معینی مثل دوپامین گلوکاتامات، استیل‌کولین سروتونین و اپیوئیدهای اندوژن در مغز که درد جسمانی و ذهنی را تخفیف و تسکین می‌دهند، می‌انجامد (۲۱).

۴- کاهش میزان هموگلوبین گلیکوزیله که باعث کاهش گلیکاسیون غیرآنزیمی می‌شود: کاهش میزان هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) متعاقب ورزش تریدمیل در نفروپاتی دیابتی با رخداد گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی که در آن گلوکز بدون کمک آنزیم‌ها و به‌طور شیمیایی به گروه‌های آمینو و پروتئین‌ها متصل می‌شود و از این طریق محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون تولید می‌گردد. به این اشکال AGE Advance glycosylation end products گفته می‌شود.

منیزیم مصرف‌کرده ورزیده (DTmg) در پایان ۳ هفته، ۵ هفته و ۸ هفته در مقایسه با موش‌های کنترل سالم (CS) پایین‌تر بوده، ولی تنها در ۳ هفته اول این تفاوت معنادار بوده است.



نمودار ۳- اندازه تغییر در تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف‌کرده (Dmg) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) و موش‌های کنترل سالم (CS) در پایان ۳ هفته، ۵ هفته و ۸ هفته پس از القای دیابت. مقادیر به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است، $P < 0.05$ می‌باشد.



نمودار ۴- اندازه تغییر در تأخیر Tail-Flick در موش‌های دیابتی منیزیم مصرف‌کرده ورزیده (DTmg) در مقایسه با موش‌های دیابتی کنترل (DC) و موش‌های کنترل سالم (CS) در پایان ۳ هفته، ۵ هفته و ۸ هفته پس از القای دیابت. مقادیر به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است. $P < 0.05$ می‌باشد.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که احساس درد در حیوانات دیابتی شده با استرپتوزوسین دچار تغییر شده است و آستانه درد موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به شکل معناداری پایین‌تر می‌باشد. اگرچه علت کاهش آستانه درد در طی دیابت به‌وضوح روشن نیست، مکانیسم‌های زیر می‌تواند با کاهش آستانه درد در طی دیابت مرتبط باشد:

۱- بیش تولید سوربیتول درون سلولی ناشی از دیابت، فشار اسمزی درون سلولی را افزایش داده، باعث برهم‌خوردن تنظیم هدایت یون‌های متعدد و در نتیجه دیپلاریزاسیون غشائی سلول‌های عصبی شده و موجب افزایش حس درد می‌شود (۱۷).

۲- کاهش ترشح هیپوفیزی و هیپوتالاموسی پپتیدهای اپیوئیدی به‌ویژه بتا اندروفین در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین. به‌علاوه، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تعداد یا تمایل و حساسیت

یک سو باعث کاهش آستانه درد و غلظت منیزیم و از سوی دیگر باعث افزایش گلوکز خون در موش‌های دیابتی می‌شود و مصرف منیزیم به مدت ۸ هفته باعث افزایش منیزیم و آستانه درد و کاهش گلوکز در موش‌های دیابتی درمان شده با منیزیم می‌شود (۷). بیگون و همکاران نشان دادند که تزریق داخل صفاقی سولفات منیزیم به مدت ۵ روز سبب بازگشت آستانه درد مکانیکی به حد طبیعی در مدل‌های حیوانی نروپاتی دیابتی می‌شود (۲۶).

نتایج تحقیق ما نشان داد که آستانه درد حرارتی در حیوانات دیابتی کاهش می‌یابد و تجویز سولفات منیزیم به صورت خوراکی از این کاهش جلوگیری می‌کند. احتمالاً هیپرگلیسمی با اثر بر سامانه‌های نزولی فوق نخاعی و نخاعی کنترل درد و یا تأثیر توکسیک مستقیم بر دستگاه عصبی محیطی در بروز نروپاتی در دیابت نقش دارند (۷). در فرضیه دیگری که در مورد پاتونوز درد نروپاتیک در دیابت مطرح شده است، گیرنده‌های (NMDA) در نخاع با ایجاد پدیده تسهیل مرکزی، باعث به وجود آمدن درد مزمن نروپاتیک می‌شوند. باتوجه به تأثیر درمانی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های (NMDA) در نروپاتی دیابتی و همچنین نقش منیزیم در مسدود کردن کانال‌های این گیرنده‌ها ممکن است منیزیم استفاده شده نیز با این سازوکار سبب جلوگیری از ایجاد نروپاتی شده باشد (۷). همچنین باتوجه به نقش استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل احتمالی در ایجاد نروپاتی دیابتی و این که کمبود منیزیم سبب افزایش آسیب‌پذیری در برابر آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو می‌شود، ممکن است منیزیم استفاده شده در این تحقیق به این ترتیب نیز در عدم پیدایش هیپرآلژزی نقش داشته باشد (۷). نتایج این تحقیق نشان داد که اثرات توأم تمرینات منظم ورزشی و مصرف سولفات منیزیم در کاهش آستانه درد بیشتر از اثر هر یک آنها به تنهایی می‌باشد که احتمالاً به علت جبران دفع بیشتر منیزیم در هنگام ورزش و دیابت و یا اثرات آنتی‌اکسیداتیو آنها می‌باشد که به مطالعه بیشتری نیاز دارد.

به طور کلی می‌توان گفت تجویز تمرینات منظم ورزشی و سولفات منیزیم در دیابت احتمالاً می‌تواند روشی مناسب برای پیشگیری و برطرف کردن هیپرآلژزی ناشی از آن باشد، در نتیجه برای درمان و کنترل درد مفید می‌باشند. با این حال مکانیسم‌های آن نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

References

- Noor sadeghi E, Ghasemi A, Zadedi asl S. Magnesium deficiency and its role on plasma insulin and glucose levels. Iranian Lipid and Diabetes 2008;7(4):355-361. [Persian].
- Lee JH, Cox DJ, Mook DG, McCarty RC. Effect of hyperglycemia on pain threshold in alloxan- diabetic rats. Pain 1990;40:105-107.

به گیرنده‌های موجود بر سطح بسیاری از سلول‌ها متصل می‌شود (آندوتلیوم، منوسیت‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های مزانشیمی). این اتصالات باعث ایجاد مجموعه گوناگونی از فعالیت‌های بیولوژیک می‌شود، از جمله مهاجرت منوسیت‌ها، رهاسازی سایتوکین‌ها و عوامل رشد از ماکروفاژها، افزایش نفوذپذیری آندوتلیال‌ها، افزایش خاصیت انعقادپذیری سطح سلول‌های آندوتلیال و ماکروفاژها و افزایش تکثیر و تولید ماتریکس خارج سلولی توسط فیروبلاست‌ها و سلول‌های ماهیچه صاف که تمام این عوامل می‌توانند به طور بالقوه در عوارض ناشی از دیابت مؤثر واقع گردند (۲۲). باتوجه به مجموعه فوق و نتایج به دست آمده از این بررسی، کاهش ضایعات عروقی می‌تواند در پی کاهش تشکیل AGE متعاقب ورزش باشد.

از طرفی، مشخص شده است که غلظت منیزیم پلاسما در افراد ورزشکار به علت دفع از طریق عرق و ادرار کاهش پیدا می‌کند (۸). فعالیت بدنی و ورزش در انواع دیابت و مراحل مختلف بیماری با رعایت تغذیه صحیح در شرح انسولین و جریان خون در اندام‌ها و کاهش چربی و قند و بهبود فشار خون اهمیت به سزایی دارد (۹-۱۲). از سوی دیگر، در یک بررسی انسانی مشاهده شده است که منیزیم سرم در بیماران دیابتی کاهش می‌یابد و مکمل‌های منیزیمی با گذشت زمان موجب افزایش این میزان می‌شوند. برخی از بررسی‌ها غلظت منیزیم پلاسما را در بیماران دیابتی کمتر از افراد سالم گزارش کردند و علت آن را دیورز اسمزی دانستند. یافته‌های بالینی حاصل از بررسی کلیت گارد و همکاران روی بیماران دیابتی نوع یک، مشابه مطالعه اخیر نشان داد که مصرف مکمل‌های اکسید منیزیم به مدت ۲۴ هفته، با کنترل قند خون همراه است (۲۳). با وجود این، برخی از بررسی‌های تجربی (لوپز و همکاران)، مصرف منیزیم را عاملی در جهت افزایش حساسیت به انسولین و در نتیجه کاهش گلوکز خون بیان نموده‌اند (۲۴). دکتر غیبی و همکاران نشان دادند که تجویز منیزیم در گروه‌های دیابتیک، باعث افزایش وزن و کاهش قندخون به صورت وابسته به دوز شده است. گرچه کاهش سطح گلوکز در هفته‌های ۳ و ۴ به حد کنترل می‌رسد، این موضوع درباره وزن مشاهده نمی‌شود. در گروه دیابتی تحت تیمار منیزیم و گروه دیابتی، تشدید درد نسبت به گروه کنترل بیشتر بود (۲۵). نتایج حاصل از بررسی سلطانی و همکاران بر موش‌های دیابتی نشان داد که مصرف سولفات منیزیم به مدت ۸ هفته می‌تواند موجب طبیعی شدن قندخون موش‌های دیابتی گردد. این گروه دلیل این اثر را نقش منیزیم به عنوان کوفاکتور در انتقال گلوکز و دیگر رنده‌های آنزیمی در گیر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها بیان کردند (۵). به نظر می‌رسد تفاوت نتایج در رابطه با نقش منیزیم در کاهش غلظت گلوکز پلاسما مدل‌های دیابتی، به دلیل یکسان نبودن طول مدت دیابتی بودن حیوان بوده است. پریسا حسنی و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که ایجاد دیابت از

3. Hossain Zadeh H, Elami F. Analgesic effects of baclofen in alloxan-diabetic rats. *Iranian Lipid and Diabetes* 2000;1(1):53-57.
4. Soltani N, Keshavarz M, Dehpour AR. Effect of oral magnesium sulfate administration on blood pressure and lipid profile in diabetic rat. *Eur J Pharmacol* 2007;560(2-3):201-205.
5. 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(1-3):177-181.
6. Sales CH, Pedrosa Lde F. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr* 2006;25:554-562.
7. Hasanei P, Parvize M, Keshvarz M, Javnmard K. Oral magnesium administration thermal hyperalgesia induced by diabetest in rats. *DCPR* 2005;64:37-45.
8. Mei-Hsiang H, Jiunn-MW, Ming-Shih L, Chien-Pin L, Fu-Chou Cheng, Mao-Tsun Lin, Shiu-Min Cheng. Changes in serum magnesium concentration in trained and untrained subjects after exercise; *J Biomed Lab Sci* 2007;19(1):25-29.
10. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 Diabetes Mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(6):573-577.
11. Defeo P, DiLoreto CH, Ranchelli A, Fatone C, Gambelunghe G, Lusidi Santeusanio F. Exercise and diabetes. *Acta Biomed* 2006;77:14-17.
12. Iafusco D. Diet and physical activity in patients with type 1 diabetes. *Acta Biomed* 2006;77;Suppl.1:41-46.
13. De Angelis KL, Oliveira AR, Dall'Ago P, Peixoto LR, Gadonski G, Lacchini S. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(6):635-641.
14. Schroder H, Navarro E, Tramullas A, Mora J, Galiano D. Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidative supplement. *Int J Sports Med* 2000;21:146-50.
15. Zolt R, Takao K, Shoichi T. Regular exercise improves cognitive function and decrease oxidative damage in rat brain. *Neurochemistry International* 2001;38:17-23.
16. Lbironke Gf, Saba Oj. Glycemic control and pain threshold in alloxan diabetic rats. *African Journal of Biomedical Research* 2004;7;149-151.
17. Cunningham JJ, Mearkle PL, Brown RG. Vitamin C: an aldose reductase inhibitor that normalizes erythrocyte sorbitol in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 1994;13:344-50.
18. Forman LJ, Estilows S, Lewis M, Vasilenko P. Streptozotocin alters immunoreactive μ -endorphin levels and pain perception after 8 weeks in rats. *Diabetes* 1986;35:1309-13.
19. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of Complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12.
20. Salehi I, Mohammadi M, Asadi Fakh A. The effect of treadmill exercise on antioxidant status in the hearts of the diabetic rats. *Scientific Journal of Hamadan University of Medical Sciences & Health Services* 2009;16;20-21.[Persian].
21. Bequet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, Guezennec C. Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation. *Acta Physiol* 2001;173:223-230.
22. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: Characteristic consequences, causes, and therapeutic options. *Reviews Neurobiology* 2002;50:37-57.
23. Klitgaard NA, Djurhuus MS, Pedersen KK, Blaabjerg O, Altura BM, Altura BT, et al. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type1 diabetes. *Metabolism* 2001;50:1409-1417.
24. 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;27:134-140.
25. Ghybi N, Rasolpour H, Rajaei F, hashemi H, Abbasi E. effect of oral magnesium on blood glucose and formalin test pain in diabetic rats. *Armaghan Danesh* 2008;13(2):50-60.[Persian].
26. 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.