بررسی اثر سولفات منیزیم بر شاخص‌های آتروژنیک در موش‌های صحرائی نر کلستاتیک شده به روش انسداد مجرای صفراوی

طاهره اشراقی[۱]، اکرم عیدی*[۱]، پژمان مرتضوی[۲]، احمد اصغری[۳]، سیدمحمد توانگر[٤]

چکیده

کلستاز به صورت کاهش در جریان صفرا در نتیجه آسیب ترشح از هپاتوسیت‌ها یا انسداد جریان صفرا از مجاری صفراوی معرفی می‌شود که منجر به احتباس اسیدهای صفراوی، بیلی روبین و کلسترول می‌شود. منیزیم، دومین کاتیون فراوان درون سلولی، نقش فیزیولوژیکی ضروری در بسیاری از عملکردهای بدن ایفا می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی اثر سولفات منیزیم بر شاخص‌های آتروژنیک در موش‌های صحرائی نر کلستاتیک می‌باشد.

در مطالعه حاضر ۸۱ موش صحرایی نر نژاد ویستار بصورت تصادفی در ۹ گروه قرار گرفتند. انسداد مجرای صفراوی به روش استاندارد صورت گرفت. سولفات منیزیم (۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به روش درون معده ای، یک بار در روز و به مدت ۲۸ روز تیمار شد. نمونه‌های سرمی جمع‌آوری شده و پروفایل لیپیدی سرم با استفاده از روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. سپس شاخص‌های آتروژنیک محاسبه شدند.

کلستازیس منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر شاخص‌های آتروژنیک گردید و تیمار موش‌های کلستاتیک با سولفات منیزیم به طور معنی‌داری مقادیر شاخص‌های آتروژنیک را کاهش داد.

سولفات منیزیم احتمالا با کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنزیم‌های مؤثر در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها موجب بهبود پروفایل لیپیدی سرم و کاهش میزان شاخص‌های آتروژنیک در موش‌های کلستاتیک می‌گردد.

واژگان کلیدی: *شاخص آتروژنیک، انسداد مجرای صفراوی، کلستاز، سولفات منیزیم*

تاریخ دریافت: ۹٤/۸/۳ تاریخ پذیرش: ۹٤/۱۲/۸

مقدمه

کلستاز به معنی انسداد مجرای صفراوی و مهار جریان صفرا است که می‌تواند منشأ داخل کبدی یا خارج کبدی داشته باشد (۱). کلستاز، چه به صورت خارج کبدی و چه به صورت داخل کبدی ایجاد شود، از انتقال صفرا به دوازدهه جلوگیری نموده و سبب تجمع صفرا در کبد و مجاری صفراوی می‌گردد. صفرا مسیر دفعی اولیه برای موادی مانند بیلی‌روبین، کلسترول، برخی محصولات دفعی مانند گزنوبیوتیک‌ها، مولکول‌های چربی دوست و برخی کاتیون‌های فلزی است (١٤). بنابراین مقدار این ترکیبات در بدن با کاهش جریان صفرا در شرایط کلستاز افزایش می‌یابد. قرار گرفتن هپاتوسیت‌ها در معرض سطوح افزایش یافته اسیدهای صفراوی سمی می‌تواند منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال، استرس اکسیداتیو و تخریب کبدی پیش رونده شود (۳۱). کبد نقش مهمی در متابولیسم لیپید و مراحل مختلف سنتز و انتقال لیپید ایفا می‌کند (۱۰). بنابراین، دور از انتظار نیست که بیماری‌های کبدی می‌تواند سطوح لیپید پلاسما را در مسیرهای مختلف تحت تأثیر قرار دهند (۲۰). در بیماری کلستاز کاهش جریان صفرا و تجمع مواد سمی صفرا در کبد منجر به آسیب سلول‌های کبدی و اختلال در عملکرد سنتتیک آنها شده و در نتیجه موجب کاهش تولید آنزیم‌های درگیر در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها می‌شود. اختلال در هوموستاز چربی در کبد در مدت کلستاز، سطح سرمی لیپیدهای خون از جمله تری‌گلیسریدها (Triglyceride, TG)، کلسترول تام (Total cholesterol, TC)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (Low density lipoprotein, LDL) را افزایش و سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا(High density lipoprotein, HDL) را کاهش می‌دهد (۱۹).

اختلال در میزان چربی‌های خون (Dyslipidemia) بعنوان یکی از مهمترین عوامل خطر مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی

*۱- گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. akram_eidi@yahoo.com
۲- گروه پاتولوژی و کلینیکال پاتولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۳- گروه جراحی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
٤- گروه پاتولوژی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

(Cardiovascular diseases, CVD) شناخته شده است، که معمولا با افزایش سطوح TG، TC، LDL، VLDL و کاهش سطح HDL همراه می‌باشد (۱۷). نیمی از حوادث CVD در مواردی اتفاق می‌افتد که سطوح لیپیدی پلاسما در محدوده طبیعی بوده و پیش بینی این وقایع اغلب با استفاده از پارامترهای پروفایل لیپیدی مشکل می‌باشد. به همین دلیل، چندین شاخص مرتبط با لیپوپروتئین پیشنهاد شده است که در واحدهای کلینیکی به منظور تشخیص بهتر افراد در معرض خطر حوادث قلبی عروقی مورد استفاده قرار می گیرند (۷). نسبت خطر قلبی (Cardiac risk ratio, CRR)، نسبتی از میزان TC به میزان HDL می‌باشد (۱۵). ضریب آتروژنیک (Atherogenic coefficient, AC) از طریق تفریق میزان HDL از TC و تقسیم آن بر HDL محاسبه شده و بر اهمیت HDL در پیش بینی خطر CVD تاکید می‌کند (۷). همچنین محققین شاخص آتروژنیک پلاسما (Atherogenic index of plasma, AIP) را پیشنهاد کردند که به صورت log(TG/HDL) محاسبه شده و اثبات می‌کند که آتروژنیسیته پلاسما نیز عامل پیش بینی کننده مهم و مستقل برای خطر CVD می‌باشد (٦).

Bile Duct Ligation (BDL) یک مدل تجربی مناسب برای القاء انسداد صفراوی خارج کبدی و بررسی اختلالات ناشی از آن می‌باشد که به طور وسیعی در تحقیقات تجربی کلستاز مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲).

منیزیم چهارمین کاتیون فراوان در بدن و دومین کاتیون فراوان درون سلولی بعد از پتاسیم است (۳۳). امروزه منیزیم موضوعی قابل توجه در بیولوژی و پزشکی می‌باشد. منیزیم یون ضروری برای فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها از جمله آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکز، سنتز و شکست اسیدهای چرب، متابولیسم پروتئین و DNA می‌باشد (۳۰). شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند منیزیم می‌تواند بعنوان آنتی‌اکسیدان عمل کند (۹). با توجه به نقش‌های فیزیولوژیک متنوع عناصر، از این دسته از مواد معدنی طبیعی و مکمل‌های غذایی حاوی آنها برای حفظ سلامتی بدن و همچنین جلوگیری از بیماری های مختلف استفاده وسیعی شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر سولفات منیزیم بر شاخص‌های آتروژنیک CRR، AC و AIP در سرم موش‌های صحرائی نر بالغ کلستاتیک می‌باشد.

مواد و روش کار

در این تحقیق تجربی موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی۲۰۰-۱۸۰ گرم و میانگین سنی ۱۰ تا ۱۲ هفته مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها از بخش تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران تهیه و در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. تمامی حیوانات تحت شرایط محیطی و تغذیه‌ای استاندارد و یکسان با درجه حرارت ۲± ۲۲ درجه سانتیگراد، رطوبت نسبی ٦۰-٤۰ درصد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی/ ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. تغذیه موش‌ها با استفاده از پلت آماده مخصوص حیوانات آزمایشگاهی(خوراک دام پارس، ایران) صورت گرفت و آب نیز بصورت آزاد در اختیار حیوانات قرار گرفت. به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن حیوانات با محیط، هیچگونه آزمایشی به مدت یک هفته روی موش‌ها صورت نگرفت. با شروع دوره آزمایش، وزن بدن یک بار در هفته اندازه گیری و ثبت گردید.

تعداد کل حیوانات مورد استفاده در این تحقیق ۸۱ سر می‌باشد و در ۹ گروه ۹ تایی مطابق زیر قرار می گیرند.

۱) گروه کنترل: حیوانات دست نخورده + تیمار روزانه آب مقطر

۲) گروه Sham-Operated : حیوانات جراحی شده بدون BDL + تیمار روزانه ml ۰/۵ آب مقطر (حلال دارو)

۵-۳) گروه‌های تجربی سالم: حیوانات سالم + تیمار خوراکی سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۰۵ ، ۰/۱ و ۰/۲ گرم/کیلوگرم وزن بدن

٦)گروه BDL: حیوانات جراحی شده همراه با BDL + تیمار روزانه آب مقطر

۹-۷) گروه‌های تجربی BDL: حیوانات جراحی شده همراه با BDL + تیمار خوراکی سولفات منیزیم در ۳ دوز۰/۰۵ ، ۰/۱ و ۰/۲ گرم/کیلوگرم وزن بدن

حیوانات، سولفات منیزیم (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) را به صورت محلول در ۰/۵ میلی لیترآب مقطر و با روش گاواژ درون معده ای، یک بار در روز دریافت کردند. مدت تیمار ۲۸ روز بود.

انسداد مجرای صفراوی با روش استاندارد(Bile Duct Ligation, BDL):

انسداد مجرای صفراوی بر اساس روش استاندارد Olteanu و همکاران (۲۰۱۲) صورت گرفت(۲٤). هرکدام از حیوانات بعد از توزین ابتدایی با تزریق داخل صفاقی(i.p.) کتامین هیدروکلراید (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. سپس با برش بخش میانی شکم در ۳ لایه‌ی پوست، عضله و صفاق، مجرای صفراوی مشترک شناسایی شده و در دو قسمت توسط نخ بخیه ابریشمی۰-٤ (اولی دقیقا زیر تقاطع مجرای کبدی و دومی قبل از ورودی مجرای پانکراسی) مسدود گردید. مجرای صفراوی از بین این دو نقطه قطع شد و سپس لایه های صفاق، عضلات و پوست به دقت بخیه زده شدند. برای جلوگیری از جویده شدن نخ های بخیه توسط حیوانات، بر روی موضع اسپری اکسی تتراسایکلین استفاده شد. هم چنین به منظور جلوگیری از کاهش درجه حرارت بدن، حیوان تا به هوش آمدن کامل بر روی صفحه گرمایشی(Heat pad) قرار گرفت و پس از به هوش آمدن کامل به قفس مخصوص نگهداری منتقل شد. موش‌های گروه شاهد (Sham operated)، مشابه گروه BDL، تحت بیهوشی کامل قرار گرفته و بخش میانی حفره شکمی در لایه ی پوست و عضله برش داده شد ولی بدون ایجاد انسداد مجرا صفراوی(BDL) لایه‌های شکمی با نخ بخیه دوخته شدند. پس از پایان دوره‌ی آزمایش (۲۸ روز)، حیوانات به مدت ۱۲ ساعت ناشتا نگهداری شدند و پس از بیهوش شدن خون گیری از قلب آنها صورت گرفت. نمونه ها پس از ۳۰ دقیقه وقفه جهت ایجاد لخته خون، به وسیله دستگاه سانتریفیوژ و با دور ۳۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ گردیدند و سرم آنها پس از جمع آوری در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد تا برای تعیین فاکتورهای بیوشیمیایی با استفاده از کیت های مخصوص مورد استفاده قرار گیرند.

در این مطالعه از دستگاه اتوآنالایزر (RA1000, Technicon, USA) به منظور تجزیه و تحلیل نمونه ها استفاده گردید. پروفایل لیپیدی با استفاده از کیت های رنگ سنجی آنزیمی (کیت های کلسترول، تری گلیسرید و HDL ، شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) مورد سنجش قرار گرفتند. سپس شاخص‌های آتروژنیک به صورت زیر محاسبه شدند (۲):

Cardiac Risk Ratio (CRR) = TCh/HDLc
Atherogenic Coefficient (AC) = (TCh-HDLc)/HDLc
Atherogenic Index of Plasma (AIP) = log(TG/HDLc)

روش تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

تمامی‌داده‌های به دست آمده در این تحقیق به روش آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی تحلیل گردید. نتایج به صورت Mean ± S.E.M ارائه شد و ملاک استنتاج آماری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهند که مقادیر شاخص‌های آتروژنیک (CRR، AC و AIP) در حیوانات گروه BDL نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری (***p<۰/۰۰۱) افزایش یافت. تیمار موش‌هایBDL با سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم/کیلوگرم وزن بدن به ترتیب (++p<۰/۰۱، +++p<۰/۰۰۱ و +++p<۰/۰۰۱) موجب کاهش معنی‌داری در شاخص CRR نسبت به گروه BDL گردید. هم چنین تیمار حیوانات گروه BDL با سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم/کیلوگرم وزن بدن به ترتیب (++p<۰/۰۱، ++p<۰/۰۱ و +++p<۰/۰۰۱) مقادیر

شاخص آتروژنیکAC را به طور معنی‌داری نسبت به گروه BDL کاهش داد. از سوی دیگر، میزان شاخص آتروژنیک AIP نیز در موش‌های BDL تیمار شده با سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۱ و ۰/۲ گرم/کیلوگرم وزن بدن به ترتیب(۰/۰۵ >p+ و۰/۰۱>p++) به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه BDL کاهش یافت. تیمار حیوانات سالم با سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم/کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری را در مقادیر شاخص‌های آتروژنیک CRR، AC و AIP نسبت به گروه کنترل سالم ایجاد نکرد(جدول ۱).

نتایج به صورت Mean±SEM برای ۹ سر موش در هر گروه ارائه شده است. ۰/۰۰۱>p*** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. ۰/۰۵>p+ ، ۰/۰۱>p++ و ۰/۰۰۱>p+++ اختلاف از گروه کنترل BDL را نشان می‌دهد.

جدول ۱- اثر سولفات منیزیم بر میزان شاخص‌های آتروژنیک در موش‌های صحرائی نر سالم و کلستاتیک شده به روش BDL

گروه ها / شاخص	CRR	AC	AIP
کنترل	۲/۷ ± ۰/۱	۱/۷ ± ۰/۱	۰/۵ ± ۰/۱
کنترل جراحی(sham)	۲/٦ ± ۰/۱	۱/٦ ± ۰/۱	۰/۵ ± ۰/۰
سولفات منیزیم (گرم/کیلوگرم وزن بدن)			
۰/۰۵	۲/٤ ± ۰/۲	۱/۳ ± ۰/۲۰	۰/٤ ± ۰/۱
۰/۱	۲/۲ ± ۰/۲	۱/۳ ± ۰/۱	۰/٤ ± ۰/۰
۰/۲	۲/۰ ± ۰/۱	۱/٤ ± ۰/۲	۰/٤ ± ۰/۱
BDL	۷/۱ ± ۱/۱ ***	۵/۹ ± ۱/۱ ***	۱/۰ ± ۰/۱ ***
BDL + سولفات منیزیم (گرم/کیلوگرم وزن بدن)			
۰/۰۵	٤/۸ ± ۰/٤ ++	٤/۲ ± ۰/۵ ++	۰/۹ ± ۰/۱
۰/۱	٤/۳ ± ۰/۳ +++	۳/۳ ± ۰/۳ ++	۰/۸ ± ۰/۰ +
۰/۲	۳/۵ ± ۰/۲ +++	۳/۱ ± ۰/٤ +++	۰/۷ ± ۰/۱ ++

بحث

در این مطالعه اثر سولفات منیزیم بر مقادیرشاخص‌های آتروژنیک در موش‌های صحرائی نر کلستاتیک شده به روش BDL مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر، انسداد مجرای صفراوی منجر به آشفتگی لیپیدهای خون و افزایش مقادیر شاخص‌های آتروژنیک (CRR, AC, AIP) در موش‌های صحرائی کلستاتیک شده گردید.

کبد اندام مهمی برای حفظ تعادل دینامیک متابولیسم کلسترول و تری گلیسرید می‌باشد. اختلال حاد یا مزمن در عملکرد کبد می‌تواند افزایش لیپیدهای خون را القاء کند(۳٤). بیماری کبد کلستاتیک می‌تواند بسیاری از جنبه‌های جذب و متابولیسم لیپیدها را مختل کند. تجمع ترکیبات صفراوی سمی در هپاتوسیت‌ها که از اختلال در جریان صفرا از کبد به درون لوله گوارشی ناشی می‌شود منجر به تخریب هپاتوسیت‌ها، اختلال در عملکرد سنتزی کبد و کاهش تولید آنزیم‌های دخیل در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها می‌شود (۳۲). هایپرکلسترولمیا اختلال رایج در بیمارانی می‌باشد که از انسداد مجرای صفراوی رنج می‌برند و می‌تواند در نتیجه نقص در پاکسازی کلسترول و نمک‌های صفراوی از طریق جریان صفرا در مجرای صفراوی ایجاد شده و به دنبال برگشت کلسترول و اسیدهای صفراوی به جریان خون منجر به افزایش سطح کلسترول سرمی و همچنین برهم زدن تعادل استرول بدن شود (۲۱). از آن جا که افزایش

کلسترول آزاد پلاسما با افزایش فسفولیپیدها نیز همراه است (۲۲)، در نتیجه در کلستاز خارج کبدی، هایپر کلسترولمیا عمدتا با ایجاد یک لیپو پروتئین نابهنجار به نام لیپوپروتئین X (LPX) در پلاسما همراه می‌شود. LPX حاوی مقادیر کمی از تری آسیل گلیسرول (TAG) (۳٪) و کلسترول استر (۲٪) می‌باشد. به دلیل اینکه کبد نمی‌تواند به آسانی LPX را از پلاسما برداشت کند، بنابراین LPX–کلسترول در فیدبک مهاری سنتز کلسترول کبدی شرکت نمی‌کند. این امر سبب افزایش سنتز کلسترول کبدی، در کبد کلستاتیک می‌شود (۱٦). هم چنین کلستاز کبدی مزمن سبب افزایش مقدار LDL (در شکل LPX)، بروز LDL غنی از تری آسیل گلیسرول و هم چنین کاهش غلظت HDL در پلاسما می‌شود. مکانیسم کاهش HDL می‌تواند ناشی از افزایش سرعت پاکسازی HDL و یا کاهش سنتز HDL در زمان کلستاز باشد (۳۲). همچنین کاهش فعالیت لسیتین کلسترول آسیل ترنسفراز پلاسما می‌تواند دلیلی برای کاهش HDL در شرایط کلستاز باشد (۸). کاهش آنزیم LCAT که در شرایط طبیعی وظیفه انتقال کلسترول از غشاهای سلولی به HDL را به عهده دارد، همراه با اختلال در لیپاز کبدی، منجر به تشکیل شکل جدیدی از HDL به نام ذرات HDL نو ظهور در کلستاز می‌شود (۳۲). اختلال در سنتز کبدی پروتئین انتقال دهنده فسفولیپید در پلاسما (PLTP) نیز می‌تواند به طول معنی‌داری سطح HDL را در گردش خون کاهش دهد. در موشهای صحرایی با انسداد طولانی مدت مجرای صفراوی، هم چنین اختلال در ظرفیت بتا اکسیداسیون گزارش شده است. پراکسیداسیون لیپیدهای LDL در غشاء سلول‌های کبدی نیز در ایجاد اختلالات کلستاز کبدی نقش دارند (۱۸). به طور کلی بیماری کبد کلستاتیک می‌تواند در فرایند جذب و متابولیسم لیپیدها اختلال ایجاد کرده و در نتیجه منجر به افزایش شاخص‌های آتروژنیک و بالارفتن خطر قلبی ـ عروقی گردد.

در این مطالعه تیمار حیوانات BDL با سولفات منیزیم مقادیر شاخص‌های آتروژنیک (CRR, AC, AIP) را در موش‌های صحرائی کاهش داد.

عنصر منیزیم یکی از عناصر مهم می‌باشد که در بسیاری از فرآیندهای سلولی نقش ارزنده ای را بر عهده دارد. منیزیم نقش مهمی در متابولیسم لیپیدها دارد و کوفاکتور برای آنزیم‌های مورد نیاز در متابولیسم لیپیدها از جمله لسیتین کلسترول آسیل ترنسفراز و لیپوپروتئین لیپاز می‌باشد. بنابراین، تیمار با منیزیم میزان تری گلیسرید، چربی، VLDL و آپولیپوپروتئین بتا را کاهش و میزان HDL را افزایش می‌دهد (۲۹). ارتباط مستقیم میان منیزیم سرم و لیپوپروتئین‌ها در افراد بالغ سالم گزارش شده است (۲۵). تحقیقات نشان دادند که مکمل خوراکی منیزیم به طور معنی داری موجب بهبود ذرات لیپیدی آتروژنیک در بیماران مبتلا به دیابت شیرین می‌شود. ارتباط میان منیزیم و عملکرد لیپیدی قابل قبول به نظر می‌رسد زیرا منیزیم یک کوفاکتور مهم در متابولیسم لیپیدها می‌باشد (۲۸). به علاوه، آنزیم محدود کننده سرعت در سنتز کلسترول، HMG-CoA ردوکتاز، نیز برای فعال و غیر فعال شدن از طریق فسفریلاسیون به یون منیزیم نیازمند است (۲۷ و ۲٦).

عنصر منیزیم باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) می‌شود. این آنزیم نقش مهمی در کاهش هیدروپراکسیداسیون لیپیدی در خون، کبد و کلیه داشته و موجب کاهش غلظت هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و در نتیجه کاهش استرس اکسیداتیو و حفاظت سلولی می‌گردد. محققین نشان دادند که استفاده از مکمل خوراکی منیزیم موجب افزایش میزان آنزیمSOD در پلاسمای رت‌های مسموم شده با کادمیوم گردید (۵). با توجه به نقش آنتی اکسیدانی و کوفاکتوری منیزیم، این عنصر در ساختار و عملکرد طبیعی سلول‌ها نقش دارد. در موش‌های دیابتی شده، تیمار با منیزیم موجب حفظ سطوح طبیعی میزان گلوکز و لیپیدهای پلاسما می‌گردد و موجب کاهش استرس اکسیداتیو و در نتیجه حفظ بقای سلولی می‌شود (۱۳).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مکمل منیزیمی به همراه آب آشامیدنی، به مدت ٦۰ روز، سطح گلوکز ناشتا، تری گلیسرید و کلسترول تام

را در خون موش‌های دیابتیک شده با آلوکسان کاهش می‌دهد (۳). در مطالعه ای دیگر، مصرف مکمل خوراکی منیزیم موجب کاهش معنی‌دار سطوح کلسترول، LDL-C و تری‌گلیسرید و به موازات آن افزایش سطح HDL-C و بهبود حساسیت به انسولین در بیماران مبتلا به فشار خون گردید (۱۱).

مطالعات پیشنهاد می‌کنند که استرس اکسیداتیو افزایش یافته می‌تواند در آسیب عروقی مشاهده شده در شرایط کمبود منیزیم مشارکت داشته باشد. کمبود منیزیم در رت‌ها، هایپرلیپیدمیا را القاء کرده، توزیع لیپوپروتئین‌های پلاسما را تحت تأثیر قرار داده و منجر به آسیب غشاء و آسیب قلبی عروقی می‌شود. کمبود منیزیم یک وضعیت التهابی را با افزایش سطوح سایتوکاین‌ها (IL-1 , IL-6 , TNF) ایجاد می‌کند. در مطالعات متعدد نشان داده شده است که سایتوکاین‌ها، افزایش سریع در تری اسیل گلیسرول را از طریق تحریک سنتز لیپیدی کبدی و کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز ایجاد می‌کنند. این سایتوکاین‌ها در کبد سنتز پروتئین‌های مشخصی را القاء می‌کنند (پروتئین‌های فاز حاد مثبت)، در حالیکه سنتز پروتئین‌های دیگر (پروتئین‌های فاز حاد منفی) مهار می‌شود. نتایج حاصل از تحقیقات اثبات می‌کنند که تجویر لیپوپلی ساکارید به همسترها سطوح apo E mRNA را در کبد کاهش می‌دهد و پیشنهاد شده است که apo E به عنوان یک پروتئین فاز حاد منفی در نظر گرفته می‌شود. این مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که پاسخ التهابی می‌تواند نقش مهمی در گسترش هایپر لیپیدمیا به دنبال محرومیت از Mg^{2+} ایفا کند (۲۳). محققین نشان دادند که مکمل منیزیمی خوراکی، غلظت‌های پلاسمایی تری گلیسرول، VLDL و آپولیپو پروتئین B (apoB) را در بیماران مبتلا به بیماری قلبی کاهش می‌دهد (۲۸). منیزیم یکی از کوفاکتورهای تنظیم کننده فعالیت آنزیم های دخیل در متابولیسم گلوکز، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها می باشد. در نتیجه می‌توان از این عنصر در درمان دیابت و عوارض قلبی ـ عروقی ناشی از افزایش اسیدهای چرب آزاد پلاسما به دنبال بروز دیابت استفاده نمود (٤).

با توجه به مطالعه حاضر، تیمار خوراکی سولفات منیزیم می‌تواند مقادیر شاخص‌های آتروژنیک که در اثر انسداد مجرای صفراوی دستخوش تغییرات مضر می‌شود را به وضعیت طبیعی نزدیک کند. احتمالاً سولفات منیزیم با کاهش استرس اکسیداتیو و حفاظت از هپاتوسیت‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از نمک‌های صفراوی، از بروز اختلال در عملکرد سنتزی کبد جلوگیری کرده و با توجه به نقش کوفاکتوری منیزیم، موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های مؤثر در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها و در نتیجه کاهش شاخص‌های آتروژنیک می‌شود. بنابراین شاید بتوان در آینده از این عنصر بعنوان یک مکمل دارویی برای جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی ناشی از افزایش چربی خون در بیماران کلستاتیک یا بیماران دارای سنگ کیسه صفرا استفاده کرد.

فهرست منابع

1. Arrese, M., Trauner, M. (2003): Molecular aspects of bile formation and cholestasis. Trends. Mol. Med. 9(12): 558-564.
2. Bafna, A., Maheshwari, R.S., Ved, R.K., Sarkar, P.D., Batham, A.R. (2012): Study of atherogenic indices in nephrotic syndrome. Int. J. Biol. Med. Res. 3(3): 2257-2260.
3. Baydas, B., Karagoz, C., Meral, I. (2002): Effects of oral zinc and magnesium supplementation on serum thyroid hormone and lipid levels in experimentally induced diabetic rats. Biol. Trace. Elem. Res. 88(3): 247-253.
4. Bo, S., Pisu, E. (2008): Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. Curr. Opin. Lipidol. 19(1): 50-56.
5. Buha, A., Bulat, Z., Dukic-Cosic, D., Matovic, V. (2012): Effects of oral and intraperitoneal magnesium treatment against cadmium-induced oxidative stress in plasma of rats. Arh. Hig. Rada. Toksikol. 63: 247-254.

6. Dobiasova, M., Frohlich, J. (2001): The plasma parameter log(TG/HDLc) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER HDL). Clin. Biochem. 34: 583-588.
7. Emokpae, M.A., AroGundade, A., Adumanya, S.C. (2013): Use of atherogenic index of plasma in evaluating the potential cardioprotective effects of red wine consumption: studies in Nigerian young adult volunteers. Int. J. Nigeria. Soc. Exp. Biol. 25(3): 118-123.
8. Flowers, M.T., Groen, A.K., Oler, A.T., Keller, M.P., Choi, Y., Schueler, K.L., Richards, O.C., Lan, H., Miyazaki, M., Kuipers, F. (2006): Cholestasis and hypercholesterolemia in SCD1-deficient mice fed a low-fat, high-carbohydrate diet. J. Lipid. Res. 47: 2668-2680.
9. Freedman, A.M., Mak, I.T., Stafford, R.E., Dickens, B.F., Cassidy, M.M., Muesing, R.A., Weglicki, W.B. (1992): Erythrocytes from magnesium deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress. Am. J. Physiol. 262: 1371-1375.
10. Ghadir, M.R., Riahin, A.A., Havaspour, A., Nooranipour, M., Habibinejad, A.A. (2010): The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. Hepatitis. Mon. 4: 285-288.
11. Hadjistavri, L.S., Sarafidis, P.A., Georgianos, P.I., Tziolas, I.M., Aroditis, C.P., Areti Hitoglou-Makedou, A., Pantelis, E., Zebekakis, P.E, Maria, I., Pikilidou, M.I., Lasaridis, A.N. (2010): Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. Med. Sci. Monit. 16(6): 307-312.
12. Harber, B., Ferreira, C.T., Aw, M., Bezrra, J., Sturm, E., Thompson, R., Agostino D., Mckiernan P. (2008): Cholestasis: current issue and plan for the future. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 47: 220-224.
13. Helmut, G., Christoph, W. (2012): Magnesium in disease. Cline. Kidney. J. 5(1): 125-138.
14. Hofmann, A.F., Hagey, L.R. (2008): Bile acids: Chemistry, patochemistry, biology, pathobiology and therapeutic. Cell. Mol. Life. Sci. 65: 2461-2483.
15. John, D., Brunzell, M.D. (2008): Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. J. Am. Coll. Cardiol. 51: 1512-1524.
16. Kostner, G.M., Laggner, P., Prexl, H.J. (1976): Investigation of the abnormal low-density lipoproteins occurring in patients with obstructive jaundice. Biochem. J. 157: 401-407.
17. Lafta, M.A. (2014): A comparative study for some atherogenic indices in sera of myocardial infarction ischemic heart disease patients and control. J. Nat. Sci. Res. 4(8): 96-102.
18. Lang, C., Schafer, M., Serra, D., Hegardt, F.G., Krahenbuhl, L., Krahenbuhl, S. (2001): Impaired hepatic fatty acid oxidation in rats with short-term cholestasis: characterization and mechanism. Jornal of lipid research. 42: 22-30.
19. Longo, M., Crosignani, A., Podda, M. (2001): Hyperlipidemia in chronic cholestatic liver disease. J. Curr. Treat. Optio. Gastroe. 4(2):111-114.
20. Mandal, S.K., Sil, K., Chatterjee, S., Ganguly, J., Chatterjee, K., Sarkar, P., Hazra S., Sardar D. (2013): A study on lipid profiles in chronic liver diseases. Nat. J. Med. Res. 3: 70-72.
21. Mcintyre, N., Harry, D.S., Pearson, A.J.G. (1975): The hypercholesterolaemia of obstructive jaundice. J. Gut. 16: 379-391.
22. Miller, J.P. (1990): Dyslipoproteinaemia of liver disease. Billieres. Clin. Indocrinol. Metab. 4: 807-832.
23. Nassir, F., Mazur, A., Giannoni, F., Gueux, E., Davidson, N.O., Rayssiguier, Y. (1995): Magnesium deficiency modulate hepatic lipogenesis and apolipoprotein gene expression in the rat. Biochimica. Et. Biophysica. Acta. 1257: 125-132.
24. Olteanu, D., Nagy, A., Dudea, M., Filipi, A., Catoi, C., Mircea, P.A., Clichici S. (2012): Hepatic and systemic effects of rosuvastatin on an experimental model of bile duct ligation in rats. J. Physiol. Pharmacol. 63(5): 483-496.
25. Randell, E.W., Mathews, M., Gadag, V., Zhang, H., Sun, G. (2008): Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors. Atherosclerosis. 196: 413-419.
26. Rasanoff, A., Seeling, M.S. (2004): Comparison of mechanism and functional

effects of magnesium and statin pharmaceuticals. J. Am. Coll. Nutr. 23: 501s-505s.
27. Rashed, H., Elahi, S., Ajaz, H. (2012): Serum magnesium and atherogenic lipid fractions in type II diabetic patients of Lahore, Pakistan. Boil. Trace. Elem. Res. 148: 165-169.
28. Rasmussen, H.S., Aurup, P., Golstein, K., McNair, P., Mortensen, P.B., Larsen, O.G., Lawaels, H. (1989): Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease. A double-blind, placebo controlled study. Arch. Intern. Med. 149: 1050-1053.
29. Shechter, M. (2010): Magnesium and cardiovascular system. Magnes. Res. 23(2): 60-72.
30. Turecky, L., Kupcova, V., Szantova, M., Uhlikova, E., Viktorinova, A., Czrifusz, A. (2006): Serum magnesium levels in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver. Bratisl. Lek. Listy. 107(3): 58-61.
31. Weerachayaphorn, J., Luo, Y., Mennone, A., Soroka, C.J., Harry, K., Boyer, J.L. (2014): Deleterious effect of oltipraz on extrahepatic cholestasis in Bile duct- ligated mice. J. Hepatol. 60(1): 160-166.
32. Werner, A., Kuipers, F., Verkade, H.J. (2003): Fat absorption and lipid metabolism in cholestasis. Molecular pathogenesis of cholestasis. Edited by Michael Trauner and peter Jansen; Eurekah.Com.
33. Wu, J., Carter, A. (2007): Magnesium: the forgotten electrolyte. Aust. Prescr. 30: 102-105.
34. Yang, S.J. (2004): Hyperlipidemia and liver disease. Hepatobiliary. Pancreat. Dis. Int. 3(1): 10-11.