

## نقش منیزیم در پیشگیری از عوارض عروقی دیابت (مقاله مروری)

دکتر غلامرضا فرشیدفر<sup>۱</sup>، دکتر نپتون سلطانی<sup>۲</sup>، میترا کامران<sup>۳</sup>، منصور کشاورز<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> استادیار گروه بیوشیمی، <sup>۲</sup> دانشیار گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، <sup>۳</sup> مربی گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان <sup>۴</sup> استاد گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مجله پزشکی هرمزگان سال هفدهم شماره اول فروردین و اردیبهشت ۹۲ صفحات ۹۳-۸۳

### چکیده

منیزیم دومین کاتیون داخل سلولی و چهارمین کاتیون در بدن از نظر کمی می‌باشد. اهمیت کلینیکی منیزیم به عنوان یک کاتیون داخل سلولی برای چندین دهه است که مد نظر قرار گرفته و اخیراً کمبود آن در پاتوژنز تعدادی از بیماریهای کلینیکی از جمله دیابت مطرح شده است. مطالعات نشان داده‌اند که در طی دیابت غلظت منیزیم پلاسما کاهش می‌یابد. برخی از مطالعات کمبود منیزیم در پلاسما را به عنوان ریسک فاکتوری جهت ابتلاء به دیابت معرفی کرده‌اند. از طرف دیگر یکی از عوارض کمبود منیزیم افزایش فشار خون و تغییرات مورفولوژی عروق می‌باشد و نشان داده شده که تون میوژنیک عروق به شدت به غلظت پلاسمایی منیزیم وابسته بوده و به خصوص نقش منیزیم در خود تنظیمی میزان جریان خون در عروق مغزی از اهمیت خاصی برخوردار است. یکی از مسائل مهم بالینی در مبتلایان به دیابت اختلالات عروقی است و با توجه به نقش  $Mg$  هم در پدیده تنظیم انقباض عروق و هم نقش احتمالی آن در پاتوفیزیولوژی دیابت، تحقیقات گسترده در این زمینه همچنان ادامه دارد و امید آن وجود دارد که با روشن شدن نقش قطعی منیزیم در دیابت و فهم مکانیسم های اثر آن روشهای درمانی مفید و جدیدی در رفع اختلالات عروقی مبتلایان به دیابت ابداع گردد. این مطالعه سعی به بررسی نقش و مکانیسم منیزیم در پیشگیری از عوارض عروقی دیابت دارد.

**کلیدواژه‌ها:** دیابت - منیزیم - پیشگیری

نویسنده مسئول:  
دکتر نپتون سلطانی  
گروه فیزیولوژی دانشگاه پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان  
بندرعباس - ایران  
تلفن: ۰۷۶ ۱۰۱۲ ۳۲۵ ۹۸  
پست الکترونیکی:  
Solnep2002@yahoo.com

دریافت مقاله: ۹۱/۱۱/۲۵ اصلاح نهایی: ۹۱/۱۲/۲۰ پذیرش مقاله: ۹۱/۱۲/۲۲

### مقدمه:

کمبود منیزیم در بیماریهایی چون دیابت، افزایش فشار خون، آریتمی‌های قلبی، انفارکتوس حاد میوکارد و تصلب شرائین مطرح است (۱). طبق گزارشات موجود در طی دیابت منیزیم پلاسما و گلبول قرمز کاهش می‌یابد که مقدار آن به شدت بیماری، میزان ترشح انسولین توسط پانکراس و مقدار دسترسی به گلوکز وابسته است (۹). طی مطالعات انجام شده ترشح انسولین از سلولهای بتای جزایر لانگرهانس نه تنها به اکسیداسیون گلوکز و ATP وابسته است (۱۰) بلکه میزان غلظت پلاسمایی منیزیم نیز در آن تأثیر دارد (۹، ۱۱). همچنین گزارشات متعددی مبنی بر کاهش منیزیم داخل سلولی در بیماران دیابتی نوع III وجود دارد و کمبود منیزیم در پلاسما به عنوان ریسک فاکتوری جهت ابتلاء به دیابت معرفی می‌گردد (۱۴-۱۲). حتی مطرح گردیده که منیزیم به عنوان پیک ثانویه برای هورمون

منیزیم دومین کاتیون داخل سلولی و چهارمین کاتیون در بدن از نظر کمی می‌باشد. اهمیت این یون به عنوان یک ماده غذایی ضروری از سال ۱۹۳۲ که دانشمندان اثرات کمبود حاد منیزیم را در رت ها گزارش کردند، شناخته شد.

اهمیت کلینیکی منیزیم به عنوان یک کاتیون داخل سلولی برای چندین دهه است که مد نظر قرار گرفته و اخیراً کمبود آن در پاتوژنز تعدادی از بیماریهای کلینیکی مطرح شده است (۱). منیزیم کوفاکتور بیش از ۳۰۰ آنزیم بوده (۲) و در فرآیندهای مهم سلولی همچون تولید انرژی و رونویسی DNA (۳) دخالت داشته و بر عملکرد بسیاری از ارگانهای بدن مثل عروق خون (۷-۴)، عضلات، پانکراس (۸)، سیستم عصبی، کلیه و استخوانها تأثیر می‌گذارد (۹).

انسولین عمل کرده و از طرفی نیز موجب ترشح انسولین شده و منجر به کاهش قند خون می‌گردد (۹).

از طرف دیگر، یکی از عوارض کمبود منیزیم افزایش فشارخون و تغییرات مورفولوژی عروق می‌باشد و نشان داده شده که تون میوژنیک عروق به شدت به غلظت پلاسمایی منیزیم وابسته بوده و به خصوص نقش منیزیم در خود تنظیمی میزان جریان خون در عروق مغزی از اهمیت خاصی برخوردار است. همچنین منیزیم بر ورود، خروج و توزیع کلسیم در سلولهای عضلات صاف نقش کنترلی داشته و از این طریق می‌تواند بر تنظیم تون عروقی تأثیر بگذارد (۱۰، ۱۵). پیشنهاد شده است که در کمبود منیزیم عدم تعادلی بین کلسیم و منیزیم داخل سلولی ایجاد شده و همین امر منجر به افزایش تون عروقی در عضلات صاف جدار شریان گردیده و احتمالاً در بالا رفتن فشارخون دخالت می‌کند (۱). طبق مطالعات انجام شده احتمالاً اثرات تغییر غلظت خارج سلولی و یا غلظت پلاسمایی منیزیم بر انقباض عضلات صاف از طریق تأثیر بر پتانسیل استراحت غشاهای پتانسیل عمل و پدیده الحاق تحریک - انقباض در عضلات میانجیگری می‌شود (۱۶).

یکی از مسائل مهم بالینی در مبتلایان به دیابت اختلالات عروقی است و با توجه به نقش Mg هم در پدیده تنظیم انقباض عروق و هم نقش احتمالی آن در پاتوفیزیولوژی دیابت، تحقیقات گسترده در این زمینه همچنان ادامه دارد و امید آن وجود دارد که با روشن شدن نقش قطعی منیزیم در دیابت و فهم مکانیسم های اثر آن روشهای درمانی مفید و جدیدی در رفع اختلالات عروقی مبتلایان به دیابت ابداع گردد (۱۰، ۱۱).

در رابطه با مکانیسم اثر منیزیم بر شل شدگی عضلات عروق نظرات متعددی وجود دارد: برخی از محققین معتقدند که منیزیم از طریق NO و بصورت وابسته به اندوتلیوم عمل می‌کند (۱۷، ۱۸). L-NAME اثرات شل کنندگی منیزیم را با مهار NOS برطرف می‌سازد (۱۹-۲۱). اما گزارشات نیز وجود دارد که مطرح نموده‌اند L-NAME اثرات گشادکنندگی منیزیم در عروق فاقد اندوتلیوم را نیز مهار می‌کند (۲۲). برخی نیز مکانیسم عمل منیزیم را در گشاد نمودن عروق مربوط به اثرات آنتاگونیستی این یون با کلسیم می‌دانند و گزارش نموده‌اند که هم کلسیمی که از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ داخل سلولهای

عضلانی می‌گردد و هم کلسیمی که از طریق تأثیر IP3 از ذخایر داخل سلولی آزاد می‌شود و همچنین کلسیم رها شده از طریق فعال شدن گیرنده های ریانودینی همگی موجب کاهش منیزیم در داخل سلول گردیده و در نهایت منجر به افزایش انقباض عروق می‌شوند (۲۳-۲۶، ۱۷). در برخی از تحقیقات دیده شده است که برخی از بلوکرهای کانالهای کلسیمی از طریق اثر بر یک گیرنده اختصاصی عمل خودشان را به انجام نمی‌رسانند و احتمال دخالت و میانجیگری کاتیون دیگری را مطرح می‌نمایند و با توجه به اثرات منیزیم، این یون را به عنوان کاندیدای اصلی مطرح می‌سازند (۲۷).

گزارش شده است که افزایش قند خون از طریق فعال کردن مسیر MAP کیناز موجب تحریک بیان ژنی آنژیوتانسینورژن می‌گردد ولی انسولین و منیزیم با کاهش قند خون موجب مهار ژنی آنژیوتانسینورژن گردیده و موجب گشاد شدن عروق از این طریق می‌گردند (۲۸).

با وجود گزارشات متعدد و بعضاً متناقض، اکثر مطالعات بر این اصل معتقدند که منیزیم یک گشاد کننده عروقی است (۲۰، ۲۶، ۲۹) و به عنوان عاملی جهت ترشح انسولین محسوب می‌گردد (۱۶، ۱۴-۱۲، ۹) و همچنین کمبود آن بر روی مرفولوژی عروق موثر است (۳۰-۳۲). ولی هنوز مکانیسم اثرات آن بطور قطعی روشن نشده و تحقیق در رابطه با آن همچنان ادامه دارد. از میان تحقیقات انجام شده و گزارشات موجود نقش میانجیگری NO در تأثیر منیزیم بر گشاد شدگی عروق از اهمیت بیشتری برخوردار است.

#### منیزیم و دیابت:

دیابت ملیتوس به معنی اختلالات متابولیکی است که در نتیجه افزایش قند خون، کاهش انسولین و یا کاهش عمل انسولین حاصل می‌شود. در ایالت متحده حدود ۵/۹ درصد افراد مبتلا به دیابت ملیتوس هستند و در کشورهای آسیایی این رقم خیلی بالاتر است و سالانه هزینه های زیادی صرف درمان و یا کنترل این بیماری می‌شود (۳۳). دیابت ملیتوس به دو گروه تحت عنوان نوع I و نوع II تقسیم می‌شود. دیابت نوع I یک بیماری اتوایمیون است که در آن سلولهای بتای پانکراس آسیب می‌بیند و تخریب می‌شوند و نوع II که دیابت بالغین و یا غیروابسته به انسولین

اکسیداسیون LDL به عنوان مکانیسمی جهت بروز آترواسکلروز در طی دیابت مطرح است (۳۷،۳۸).

Altura و همکارانش در سال ۱۹۹۵ نشان دادند که آسیبهای آتروژنیک ارتباط ضعیفی با سطح کلسترول و ارتباط قوی با منیزیم رژیم غذایی و کسر Ca/Mg دارد و افزایش این کسر علامتی برای توسعه تون عروقی و افزایش واکنش عروق و ریسک فاکتوری برای آترواسکلروز است (۳۹). اما Mazur و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که LDL و VLDL استعداد صدمات ناشی از استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهند و پراکسیداسیون لیپیدها به عنوان مکانیسمی جهت آسیب عروقی مطرح است (۴۰).

ب) اختلال در عملکرد اندوتلیوم: سلولهای اندوتلیال در دیواره عروق قرار دارند و نقش مهمی را در عملکرد طبیعی رگ ایفا می‌کنند. سلولهای اندوتلیال به واسطه ترشح ترکیباتی نظیر نیتریک اکساید، پروستاگلین و ترمبوکسان قادر هستند تون عروق را تنظیم نمایند (۴۱).

دیابت باعث اختلال در عملکرد اندوتلیوم می‌شود (۴۶-۴۲). علت اصلی این عمل ناشناخته است اما برخی از محققین اعتقاد دارند فاکتورهای گشاد کننده‌ای نظیر essential fatty acids W-6 وجود دارند که از متابولیسم اسید آراشیدونیک بوجود می‌آیند و در طی دیابت این مسیر مهار می‌شود و این عمل ممکن است در غیر موثر شدن اندوتلیوم دخالت داشته باشد (۴۵).

برخی نیز پیشنهاد می‌کنند اندوتلیوم از جمله بافتهای است که برای ورود گلوکز نیاز به انسولین ندارد و زمانی که در معرض قند بالا قرار می‌گیرد، قند زیاد سبب می‌شود تا تولید سوربیتول و فروکتوز داخل سلولی به واسطه افزایش فعالیت آلدوکتاز و سوربیتول دی هیدروژناز افزایش یابد که اینها در غلظت بالا به اندوتلیوم صدمه وارد می‌کنند. علاوه بر این افزایش فعالیت آلدوکتاز سبب کاهش سطح NADPH می‌شود و این امر فعالیت آنزیمهای نیازمند به NADPH نظیر نیتریک اکسید سنتتاز و گلوکاتیون ردوکتاز را مهار می‌کند. کاهش سطح نیتریک اکسید باعث انقباض و آسیب بافتی می‌شود و کاهش گلوکاتیون ردوکتاز نیز از طریق افزایش سطح  $H_2O_2$  باعث صدمه اندوتلیوم می‌شود (۴۳).

نیز نامیده می‌شود، به خاطر مقاومت به انسولین بوجود می‌آید. سایر انواع دیابت ملیتوس شامل iatrogenic, gestational (نظیر دیابت ناشی از مصرف کورتیکو استروئیدها، تیازیدها، هورمونهای تیروئید، بتا بلوکرها) و endocrinologic (نظیر دیابت به دنبال بیماریهای اکرومگالی؛ بیماری کوشینگ، افزایش گلوکاگن، هیپرتیروئیدیسم و فنوکوروموسیئوما) می‌باشد. میزان مرگ و میر در بیماران دیابتی بالا است و افزایش مزمن قند خون در بیماران دیابتی سبب یک سری آسیبهای بافتی، نظیر اختلال در عملکرد کلیه، قلب، چشم، سیستم عصبی و عروق خونی می‌گردد که نهایتاً منجر به نوروپاتی؛ hyperlipidemia فشار خون، رتینوپاتی، نوروپاتی و foot ulcers می‌گردد (۳۶-۳۴).

#### عوارض عروقی در بیماران دیابتی:

الف) آترواسکلروز عروق: در بیماران دیابتی نوع I و II بیماریهای عروقی، آسیبهای کلیوی، کوری و آترواسکلروز بیشتر از جمعیت نرمال است. بیماری عروق کرونر (CAD) یکی از علل مرگ در بین بیماران دیابتی است. ریسک فاکتورهای CAD نظیر هیپرتانسیون، چاقی و هیپرکلسترولمیا در بیماران دیابتی نوع II بیشتر از جمعیت نرمال است. مکانیسمی که هیپرگلیسمی ممکن است باعث توسعه بیماریهای عروق کرونر شود ناشناخته نیست و دلایل موجود نیز با یکدیگر اختلاف دارند. یکی از دلایل دلالت بر این دارد که هیپرگلیسمی از طریق آسیب سلولی، افزایش ماتریکس خارج سلولی و غیر فعال شدن عروق سبب آسیب های عروقی در طی دیابت می‌شود. مطالعات نشان داده است که در افرادی که پلاسماهی هیپرگلیسمیک دارند سطح لیپید هیدروپراکسیداز و  $F_2$  ایزوپروستاگلانین بالا است. این دو ماده مارکر افزایش پراکسیداسیون لیپیدها هستند. امروزه مشخص شده است که هیپرگلیسمی مستقیم و یا غیرمستقیم سبب افزایش اکسیداسیون لیپوپروتئینها می‌شوند و متعاقب این عمل آترواسکلروز توسعه می‌یابد. گلوکز ممکن است مستقیماً به فسفولیپیدهای سطح LDL و گروههای آپولیزین اتصال یابد. این عمل پراکسیداسیون LDL را تسهیل می‌کند. اتواکسیداسیون گلوکز و قند دار شدن (glycation) غیر آنزیمی پروتئینها می‌تواند سوپراکسید را افزایش دهد. این مسئله به همراه

افزایش متابولیسم نیتریک اکساید در طی دیابت به افزایش سطح اندوتین I ارتباط داشته باشد (۴۸).

Altan و همکارانش در سال ۱۹۹۹ نشان دادند که در طی دیابت شل شدن وابسته به اندوتلیوم دچار اختلال می‌گردد و این مسئله سبب توسعه اختلالات عروقی در طی دیابت می‌شود (۴۹). Chang و همکارانش در سال ۱۹۹۳ نشان دادند که کاهش شل شدن وابسته به اندوتلیوم سبب افزایش پاسخ عروق به مواد تنگ کننده نظیر کاترول آمین ها می‌شود (۵۰).

#### نقش منیزیم در دیابت:

مطالعات مختلف کاهش میزان منیزیم کل بدن را در بیماران دیابتی تایپ I و II گزارش نموده اند و در صورتی که این بیماران مبتلا به بیماریهای قلبی - عروقی، انفارکتوس حاد میوکارد بوده و یا به طور مزمن از الکل استفاده نمایند، این کاهش شدیدتر خواهد بود (۵۱،۵۲). مطالعات ما نیز نشان داد که به دنبال القای دیابت در مدل تجربی دیابت نیز غلظت منیزیم پلاسما کاهش می‌یابد (۵۳،۵۴).

در طی دیابت غلظت منیزیم پلاسما و گلبولهای قرمز و پلاکت ها کاهش می‌یابد میزان کاهش به شدت دیابت و میزان ترشح انسولین داخلی بستگی دارد (۵۵). کمبود منیزیم در بیماران دیابتی وابسته به انسولین سبب افزایش بیماریهای قلبی و عروقی می‌شود (۵۵). مکانیسم‌های کمبود منیزیم در بیماران دیابتی ناشناخته است اما برخی از محققین مطرح کرده‌اند که دیورز اسمزی یکی از مکانیسم‌های دخیل در کاهش منیزیم بدن در دیابتی ها است. وجود گلوکز در مایع توپولی بازجذب توپولی منیزیم را دچار اشکال می‌کند. Walti و همکارانش در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که کاهش منیزیم کل بدن در طی دیابت به دلیل افزایش دفع ادراری آن و یا کاهش میزان جذب روده‌ای آن می‌باشد (۵۶). برخی از مطالعات نیز ترشح نورایی نفرین، کاهش فسفر، ویتامین C، B<sub>5</sub>، B<sub>6</sub> و سطح زیاد انسولین درمانی را به عنوان علت این کاهش مطرح می‌کنند (۵۵).

گلوکز نقش مهمی را در هومئوستاز یونها ایفا می‌کند. گلوکز سبب افزایش کلسیم داخل سلولی و کاهش میزان منیزیم داخل سلولی می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که انسولین می‌تواند ورود منیزیم به داخل سلولها را افزایش دهد. با این وجود در

ارتباطی بین کنترل متابولیک و عمل اندوتلیوم وجود دارد یکی از مکانیسم‌هایی که در اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیوم در دیابت دخالت دارد، غیرموثر بودن پاسخ به نیتریک اکساید می‌باشد اما مشخص نیست آیا مقدار نیتریک اکساید کاهش می‌یابد یا غیرفعال شدن آن افزایش می‌یابد و یا حساسیت سلولهای عضله صاف به نیتریک اکساید کاهش می‌یابد. اما Taylor و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که افزایش اندوتلین I و آنژیوتانسین II که در طی دیابت افزایش می‌یابد، سبب پیشرفت اختلال در عملکرد اندوتلیوم می‌شود که این مسئله انتقال اندوتلیالی انسولین به فضای بین سلولی را به تأخیر می‌اندازد (۴۴).

Pieper و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نشان دادند که علت اختلال در عملکرد اندوتلیال در عروق اصلی نمونه های دیابتی به خاطر اختلال و کمبود endothelium derived hyperpolarizing factor رخ می‌هد (۴۲). البته توسعه آترواسکلروز پاسخ وابسته به اندوتلیوم عروق را مختل می‌کند (۴۳).

#### عوارض اختلال عملکرد اندوتلیوم:

اختلال عملکرد اندوتلیوم در طی دیابت هم در عروق مقاومتی و هم در عروق الاستیک ایجاد می‌شود (۴۲،۴۷). با اختلال عملکرد اندوتلیوم شل شدن وابسته به اندوتلیوم نیز دچار اختلال می‌گردد (۴۲،۴۶).

در طی دیابت تون عروقی تغییر می‌کند. به نظر می‌رسد فعالیت اعصاب حسی گشاد کننده عروق که CGRP و ماده P را ترشح می‌کنند، تغییر می‌کند و در مجموع شل شدن وابسته به اندوتلیوم معمولاً کاهش می‌یابد. در صورتی که شل شدن غیروابسته به اندوتلیوم غالباً تغییر نمی‌کند. علت کاهش شل شدن وابسته به اندوتلیوم احتمالاً به خاطر تغییر در نیتریک اکساید آزاد شده از اندوتلیوم است. در عروق دیابتی و یا عروقی که در معرض غلظت بالای گلوکز هستند، تولید پروتئین کیناز C افزایش می‌یابد که به نظر می‌رسد در توسعه اثرات دیابت دخیل باشد (۴۶). در طی اختلال عملکرد اندوتلیوم سطح اندوتلین I که یک تنگ کننده عروقی قوی است افزایش می‌یابد و احتمال می‌رود که

القای دیابت تجربی می‌شود (۵۴، ۶۲، ۶۳). علاوه بر این مطالعات ما نشان داد که منیزیم سبب بازسازی جزایر لانگرهانس شده و از این طریق سبب بهبود علائم هیپوگلیسمی می‌شود (۶۳).

Maher و همکارانش در سال ۱۹۹۶ نشان دادند که انسولین باز جذب سلولی منیزیم را افزایش می‌دهد و منیزیم نیز به نوبه خود به عنوان بخش انتگرال کمپلکس فعال شده  $Mg\ ATP$  سبب فعال شدن پروتئین کینازی می‌شود که در متابولیسم گلوکز دخالت دارد و همچنین کمبود منیزیم در رت حساسیت انسولین را از طریق تغییر در تیروزین کیناز درگیر با رسپتور کاهش می‌دهد و یک ارتباط معکوس بین سطح گلوکز پلاسمای ناشتا و منیزیم وجود دارد (۳).

به هر حال ترکیبات منیزیم دار هم برای افراد دیابتی و هم برای کسانی که ریسک فاکتوری برای دیابت دارند مفید است و افزایش دریافت منیزیم ابتدا به دیابت نوع II را کاهش می‌دهد. همچنین منیزیم بازجذب گلوکز به وسیله انسولین را بهبود می‌بخشد و سبب کاهش فشار خون نیز می‌گردد (۶۴).

#### اثر منیزیم بر عروق:

الف) اثر بر فشارخون: تون میوزونیک عروق قویا به غلظت پلاسمایی منیزیم وابسته است (۴). منیزیم انقباض عضله صاف و تون عروقی را تنظیم می‌کند بنابراین در تنظیم فشارخون دخالت دارد. افزایش غلظت خارج سلولی منیزیم باعث گشاد شدن عروق می‌شود و کاهش غلظت خارج سلولی منیزیم سبب تنگ شدن عروق می‌گردد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استفاده از منیزیم حاد باعث گشادای عروق می‌شود. این اثر منیزیم در بسیاری از بسترهای عروقی مشاهده شده است. افزایش غلظت منیزیم خارج سلولی مقاومت عروقی را کاهش داده و سبب افزایش ظرفیت عروقی شده و جریان خون را بهبود می‌بخشد. این اثر در عروق کلیه، کرونر، عروق مغزی و محیطی مشاهده شده است. به طوری که مطالعات نشان داده‌اند که تون میوزونیک عروق مغزی به غلظت پلاسمایی منیزیم وابسته است (۶۵، ۶۶).

برخی اعتقاد دارند که اثرات مفید منیزیم بر روی عروق از طریق اثر مستقیم منیزیم بر روی عضله صاف دیواره رگ به انجام می‌رسد. اما برخی نیز اعتقاد دارند منیزیم به جای اثر مستقیم بر روی عضله صاف عروق از طریق اندوتلیوم عمل

بیماران دیابتی نوع II کنترل قند خون ممکن است به تنهایی نمی‌تواند منیزیم داخل سلولی را اصلاح نماید و مکانیسم‌های دیگری نیز در این کار دخیل هستند. کمبود منیزیم سبب افزایش دفع ترومبوکسان در ادرار شده و سنتز آلدسترون و آنژیوتانسین را افزایش می‌دهد. این اثرات با کاهش عمل انسولین در طی دیابت همراهی کرده و سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شوند و این مسئله مشکلات عروقی در طی دیابت را تشدید می‌نماید (۵۷).

Mcmullen و Moles در سال ۱۹۸۲ نشان دادند که غلظت پائین منیزیم پلاسمای یک نوع مقاومت به انسولین را بوجود می‌آورد. مطالعات اخیر در آمریکا نشان داده است که یک ارتباط معکوس بین غلظت گلوکز، انسولین و منیزیم پلاسمای وجود دارد (۱۲).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که انسولین برای ترشح و عملش نیاز به منیزیم دارد (۶۰-۵۸). منیزیم نقش پیک ثانویه را برای عمل انسولین بازی می‌کند (۵۹).

منیزیم می‌تواند از تجمع پلاکتی جلوگیری کند این مسئله ممکن است به دلیل ارتباط بین منیزیم و سنتز پروستاگلاندین‌ها باشد به طوری که کاهش منیزیم باعث افزایش ترومبوکسان و افزایش تجمع پلاکتی می‌شود و تجویز منیزیم تجمع پلاکتی را کاهش داده همچنین ترومبوکسان را نیز کاهش می‌دهد (۱۲).

مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که کاهش منیزیم باعث کاهش سطح HDL می‌شود و استفاده مزمن از منیزیم در طی دیابت عمل انسولین و پاسخ دهی سلولهای بتا را بهبود می‌بخشد و علاوه بر این در درمان هیپرلیپیدمیا نیز موثر است (۶۱). اما Valk و همکارانش در سال ۱۹۹۹ نشان دادند که منیزیم در متابولیسم کربوهیدرات نقش دارد (۱۲). منیزیم فاکتوری برای انتقال گلوکز از غشا سلولی و فعال کردن آنزیمهای اکسیداسیون کربوهیدراتها محسوب می‌شود. به نظر می‌رسد که منیزیم سلولی نقش مهمی را در متابولیسم گلوکز به عهده دارد و این نقش هم به علت اثر منیزیم در آزاد کردن انسولین است و هم نقشی است که به عنوان کوفاکتور برای آنزیمهای اکسیداسیون گلوکز ایفا می‌نماید. به طوری که امروزه منیزیم به عنوان یک فاکتور جدید در پاتوژنز عوارض دیابت مطرح است. مطالعات ما نیز نشان داد که تجویز منیزیم سبب کاهش قند خون به دنبال

تا فشار خون و پاسخ به آدرنالین کاهش یابد. همچنین کاهش منیزیم پاسخ به آنژیوتانسین II و نوراپی نفرین را افزایش می‌دهد (۶۹).

مطالعات اپیدمیولوژیک مختلف دلالت بر یک ارتباط معکوس بین منیزیم دریافتی و فشارخون دارند. انفوزیون منیزیم یا خوردن آن باعث کاهش فشارخون، فشارخون ناشی از حاملگی و ناشی از بیماریهای کلیوی می‌شود. مکانیسم احتمالی که منیزیم فشارخون را کاهش می‌دهد. گشاد کردن عروق محیطی از طریق کنترل متابولیسم سدیم و کلسیم و مهار فعالیت سیستم سمپاتیک است. همچنین کمبود منیزیم می‌تواند سبب افزایش آنژیوتانسین III: ترومیوکسان A<sub>2</sub> و آلدوسترون شود و مصرف منیزیم از طریق وابسته به اندوتلیوم و مکانیسم‌های وابسته به سیکلواکسیژناز سبب گشاد شدن رگ می‌گردد (۶۹).

ب) اثر بر ساختمان عروق: کمبود منیزیم سبب تغییرات مرفولوژیکی عروق می‌شود (۶۵) که این تغییرات عبارتند از: کاهش قطر لومن رگ، افزایش ضخامت لایه انتمیا و مدیا، افزایش ضخامت و افزایش نسبت مدیا به لومن و همچنین خاصیت وازوالاستیک عروق را کاهش می‌دهد (۳۱).

Shivakumar و همکارانش در سال ۱۹۹۷ نشان دادند که کمبود منیزیم می‌تواند میزان سنتز کلاژن را افزایش دهد. بنابراین کمبود منیزیم سبب افزایش رشد دیواره رگ می‌شود و همچنین سبب تکثیر سلولهای عضله صاف عروق می‌گردد اما مشخص نیست آیا کمبود منیزیم به طور مستقیم سبب افزایش رشد دیواره رگ می‌گردد و یا به خاطر بوجود آمدن ترکیبات اکسید کننده این عمل رخ می‌دهد (۶۷).

Wiles و همکارانش در سال ۱۹۹۷ نشان دادند که کمبود منیزیم باعث تغییراتی در عروق می‌شود که این تغییرات منجر به آسیب عروقی شده و مقاومت عروقی را تغییر می‌دهد و همچنین باعث تغییر thrombotic عروق شده و ایجاد پاسخ ۷های آتروژنیک می‌کند (۶۸).

می‌کند چرا که اندوتلیوم از طریق آزاد کردن ترکیباتی نظیر NO ET1, PGI<sub>2</sub> و فاکتور هایپر پلازیه کننده نقشی اساسی در تنظیم تون عروقی بازی می‌کند. همچنین منیزیم تولید و آزاد شدن این ترکیبات وازودیلاتوری را افزایش می‌دهد. نتایج مطالعات ما نیز نشان داد که منیزیم در عروق سالم و دیابتی از طریق اندوتلیوم و عضله صاف سبب کاهش تون عروقی می‌شود ( ) و مکانیسم این عمل در عروق سالم و دیابتی با یکدیگر تفاوت دارند. در عروق سالم به نظر می‌رسد منیزیم از طریق افزایش نیتریک اکساید سبب کاهش تون عروقی می‌شود در حالی که در عروق دیابتی بخشی از پاسخ مربوط به افزایش تولید نیتریک اکساید بوده (۵۴) اما بخشی از پاسخ در دوزهای بالای منیزیم حادث می‌شود. از طریق اثر بر روی گیرنده‌های آدنوزینی A<sub>2a</sub> می‌باشد (۶۶).

غلظت پائین منیزیم خارج سلولی سبب یک گشادای موقت شده که به دنبال آن یک انقباض مداوم بوجود می‌آید. وقتی اندوتلیوم آسیب می‌بیند، غلظت پائین منیزیم یک انقباض مداوم را بدون گشادای موقتی القا می‌کند. این یافته‌ها این تصور را بوجود می‌آورد که منیزیم می‌تواند یک اثر دوگانه در تنظیم واکنش عروق از طریق اندوتلیوم داشته باشد. به طوری که اندوتلیوم سالم از اثرات کاهش منیزیم بر روی عروق جلوگیری می‌کند در حالی که اگر اندوتلیوم تخریب شده با شد کمبود منیزیم باعث انقباض عضله صاف می‌شود (۳۱).

برخی از محققین نیز اعتقاد دارند اثرات عروقی منیزیم مربوط به خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد (۳۱). زیرا کمبود منیزیم سبب افزایش پراکسیداسیون لیپیدها شده و تولید رادیکالهای آزاد را افزایش می‌دهد (۶۷) و این ترکیبات به نوبه خود سبب تغییراتی در ساختار عروق می‌شوند (۶۸).

برخی از محققین نیز اعتقاد دارند اثرات عروقی منیزیم به واسطه عمل آنتاگونیستی با کلسیم است به طوری افزایش منیزیم خارج سلولی سبب کاهش کلسیم داخل سلولی شده و بدین ترتیب انقباض عضله صاف دیواره عروق مهار شده و این عمل سبب گشاد شدن عروق می‌گردد (۳۱).

Sanjuliani و همکارانش در سال ۱۹۹۶ نشان دادند که افزودن منیزیم به رژیم غذایی حیوانات فشارخونی سبب می‌شود

## References

## منابع

1. Fox C, Ramsoomair D, Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J*. 2001;94:1195-1201.
2. Sherer Y, Shaish A, Levkovitz H, Keren P, Janackovic Z, Shoenfeld Y, et al. Magnesium fortification of drinking water suppresses atherogenesis in male LDL-receptor-deficient mice. *Pathobiology*. 1999;67:207-213.
3. Brilla LR, Haley TF. Effect of magnesium supplementation on strength training in humans. *J Am Coll Nutr*. 1992;11:326-329.
4. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. II. Experimental aspects. *Magnesium*. 1985;4:245-271.
5. Hass GM, Galt RM, Laing GH, Coogan PS, Maganini RO, Friese JA. Induction of a rat T cell lymphoma-leukemia by magnesium deficiency: a study of fetal defense against maternal neoplasia. *Magnesium*. 1989;8:45-55.
6. Komori S, Li B, Matsumura K, Takusagawa M, Sano S, Kohno I, et al. Antiarrhythmic effect of magnesium sulfate against occlusion-induced arrhythmias and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *Mol Cell Biochem*. 1999;199:201-208.
7. Maulik M, Maulik SK, Kumari R. Importance of timing of magnesium administration: a study on the isolated ischemic-reperfused rat heart. *Magn Res*. 1999;12:37-42.
8. Levin ML. Aminoglycoside nephrotoxicity: keys to prevention. *J Crit Illn*. 1994;10:911-915.
9. Wang JZ. Determination of intraerythrocytic Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup> and cell-membrane Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activities: its diagnostic value in digoxin poisoning]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1987;67:366-368.
10. Song MK, Levin SR. Metabolism of glucose by rat pancreatic islets and kidney: comparison of membrane preparations with intact tissue. *Pancreas*. 2002;24:205-209.
11. Balon TW, Gu JL, Tokuyama Y, Jasman AP, Nadler JL. Magnesium supplementation reduces development of diabetes in a rat model of spontaneous NIDDM. *Am J Physiol*. 1995;269:745-752.
12. de Valk HW. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med*. 1999;54:139-146.
13. Moran JM, Enna SJ, McCarron KE. Developmental regulation of GABA (B) receptor function in rat spinal cord. *Life Sci*. 2001;68:2287-2295.
14. Nagase N. Hypertension and serum Mg in the patients with diabetes and coronary heart disease. *Hypertens Res*. 1996;1:65-68.
15. Pyne GJ, Cadoux-Hudson TA, Clark JF. Magnesium protection against in vitro cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2001;15:409-415.
16. Elamin A, Tuvemo T. Magnesium and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10:203-209.
17. Yang ZW, Gebrewold A, Nowakowski M, Altura BT, Altura BM. Mg (2+)-induced endothelium-dependent relaxation of blood vessels and blood pressure lowering: role of NO. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278:628-639.
18. Haenni A, Johansson K, Lind L, Lithell H. Magnesium infusion improves endothelium-dependent vasodilation in the human forearm. *Am J Hypertens*. 2002;15:10-15.
19. Howard AB, Alexander RW, Taylor WR. Effects of magnesium on nitric oxide synthase activity in endothelial cells. *Am J Physiol*. 1995;269:612-618.
20. Senturk UK, Kaputlu I, Gunduz F, Kuru O, Gokalp O. Tissue and blood levels of zinc, copper, and magnesium in nitric oxide synthase blockade-induced hypertension. *Biol Trace Elem Res*. 2000;77:97-106.

21. Tolins JP, Shultz PJ, Raji L, Brown DM, Mauer SM. Abnormal renal hemodynamic response to reduced renal perfusion pressure in diabetic rats: role of NO. *Am J Physiol*. 1993;265:886-895.
22. Das R, Kravtsov GM, Ballard HJ, Kwan CY. L-NAME inhibits Mg(2+)-induced rat aortic relaxation in the absence of endothelium. *Br J Pharmacol*. 1999;128:493-499.
23. Bara M, Guet-Bara A. Magnesium regulation of Ca<sup>2+</sup> channels in smooth muscle and endothelial cells of human allantochoial placental vessels. *Magnes Res*. 2001;14:11-18.
24. Gourgoulanis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med*. 2001;14:301-307.
25. Noguera MA, D'Ocon MP. Modulatory role of magnesium on the contractile response of rat aorta to several agonists in normal and calcium-free medium. *J Pharm Pharmacol*. 1993;45:697-700.
26. Tolsa JF, Gao Y, Raj JU. Developmental change in magnesium sulfate-induced relaxation of rabbit pulmonary arteries. *J Appl Physiol*. 1999;87:1589-1594.
27. Altura BM, Altura BT, Gebrewold A, Ising H, Gunther T. Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium-deficient diets and microcirculatory changes in situ. *Science*. 1984;223:1315-1317.
28. Zhang SL, Chen X, Wei CC, Filep JG, Tang SS, Ingelfinger JR, et al. Insulin inhibits dexamethasone effect on angiotensinogen gene expression and induction of hypertrophy in rat kidney proximal tubular cells in high glucose. *Endocrinology*. 2002;143:4627-4635.
29. Longo M, Jain V, Vedernikov YP, Facchinetti F, Saade GR, Garfield RE. Endothelium dependence and gestational regulation of inhibition of vascular tone by magnesium sulfate in rat aorta. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:971-978.
30. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, Nieto FJ, Metcalf PA, Barnes RW. Low serum albumin. Association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol*. 1995;5:186-191.
31. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:1177-1191.
32. Li W, Zheng T, Babu AN, Altura BT, Gupta RK, Altura BM. Importance of magnesium ions in development of tolerance to ethanol: studies on cultured cerebral vascular smooth muscle cells, type-2 astrocytes and intact rat brain. *Brain Res Bull*. 2001;56:153-158.
33. Clark TA, Pierce GN. Cardiovascular complications of non-insulin-dependent diabetes: the JCR:LA-cp rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2000;43:1-10.
34. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Low serum magnesium levels and foot ulcers in subjects with type 2 diabetes. *Arch Med Res*. 2001;32:300-303.
35. McNair P, Christensen MS, Christiansen C, Madsbad S, Transbol I. Renal hypomagnesaemia in human diabetes mellitus: its relation to glucose homeostasis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12:81-85.
36. Khan MA, Dashwood MR, Mumtaz FH, Thompson CS, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Upregulation of endothelin A receptor sites in the rabbit diabetic kidney: potential relevance to the early pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nephron*. 1999;83:261-267.
37. Seghrouchni I, Drai J, Bannier E, Riviere J, Calmard P, Garcia I, et al. Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin-treated type 2 diabetes mellitus; insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*. 2002;321:89-96.
38. Mowri HO, Frei B, Keaney JF-Jr. Glucose enhancement of LDL oxidation is strictly metal ion dependent. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:814-824.
39. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects. *Magnesium*. 1985;4:226-244.
40. Rayssiguier Y, Rock E. Commentary on magnesium deficiency and nitric oxide. *Magnes Res*. 1996;9:329-330.



41. Malmjsjo M, Edvinsson L, Erlinge D. P2U-receptor mediated endothelium-dependent but nitric oxide-independent vascular relaxation. *Br J Pharmacol.* 1998;123:719-729.
42. Pieper GM. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertension.* 1998;31:1047-1060.
43. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Gualdiero P, Saccomanno F, Gambardella A, et al. Lowering fatty acids potentiates acute insulin response in first degree relatives of people with type II diabetes. *Diabetologia.* 1998;41:1127-1132.
44. Laight DW, Anggard EE, Carrier MJ. Investigation of basal endothelial function in the obese Zucker rat in vitro. *Gen Pharmacol.* 2000;35:303-309.
45. Jack AM, Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and evening primrose oil treatment on responses of aorta, corpus cavernosum and mesenteric vasculature in rats. *Life Sci.* 2002;71:1863-1877.
46. Ferrer M, Marin J, Balfagon G. Diabetes alters neuronal nitric oxide release from rat mesenteric arteries. Role of protein kinase C. *Life Sci.* 2000;66:337-345
47. Vural P, Cevik A, Curgunlu A, Canbaz M. Effects of diabetes mellitus and acute hypertension on plasma nitric oxide and endothelin concentrations in rats. *Clin Chim Acta.* 2002;320:43-47.
48. Makino A, Kamata K. Effects of chronic administration of L-arginine on vasoactive responses induced by endothelin-1 and its plasma level in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Smooth Muscle Res.* 2002;38:101-115.
49. Ozcelikay AT, Tay A, Dincer D, Meral S, Yildizoglu-Ari N, Altan VM. The effects of chronic L-arginine treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. *Gen Pharmacol.* 1999;33:299-306.
50. Chang KS, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca<sup>2+</sup> channel blocker. *Anesth Analg.* 1993;76:24-32.
51. Altura BM, Zhang A, Cheng TP, Altura BT. Extracellular magnesium regulates nuclear and perinuclear free ionized calcium in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relation to alcohol and central nervous system injury. *Alcohol.* 2001;23:83-90.
52. Garber AJ. Magnesium utilization survey in selected patients with diabetes. *Clin Ther.* 1996;18:285-294.
53. 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;508:177-181.
54. oltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Dehpour AR, Asl SZ. Oral magnesium administration prevents vascular complications in STZ-diabetic rats. *Life sci.* 2005;76:1455-1464.
55. Durlach J, Collery P. Magnesium and potassium in diabetes and carbohydrate metabolism. Review of the present status and recent results. *Magnesium.* 1984;3:315-323.
56. Walti MK, Zimmermann MB, Spinass GA, Jacob S, Hurrell RF. Dietary magnesium intake in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:409-414.
57. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R, Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension.* 1993;21:1024-1029.
58. de la Cruz JP, Moreno A, Ruiz-Ruiz MI, Garcia-Campos J, Sanchez de la Cuesta F. Effect of WEB 2086-BS, an antagonist of platelet-activating factor receptors, on retinal vascularity in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 1998;360:37-42.
59. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia.* 1990;33:511-514.
60. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology.* 2002;96:1053-1061.
61. Guerrero FJ, Salinas V, Molina C, Pavon M, Palomo S. A decrease in height in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *An Med Interna.* 2000;17:565-566.

62. Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, Javanmardi K, Mansoori M, Soltani N. Oral magnesium administration prevents thermal hyperalgesia induced by diabetes in rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;73:17-22.
63. Soltani N, Keshavarz M, Dehpour AR. Effect of oral magnesium sulfate administration on blood pressure and lipid profile in streptozocin diabetic rat. *European Journal of Pharmacology*. 2007;560:201-205.
64. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens*. 1997;10:346-355.
65. Laurant P, Hayoz D, Brunner HR, Berthelot A. Effect of magnesium deficiency on blood pressure and mechanical properties of rat carotid artery. *Hypertension*. 1999;33:1105-1110.
66. Tavasoli RA, Soltani N, Keshavarz M, Shorabipour S. Mg<sup>2+</sup>-induced adenosine-receptor mediated relaxations in mesenteric vascular beds of diabetic rats. *Gen Physiol Biophys*. 2012;31:409-413.
67. Shivakumar K, Kumar BP. Magnesium deficiency enhances oxidative stress and collagen synthesis in vivo in the aorta of rats. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29:1273-1278.
68. Wiles ME, Wagner TL, Weglicki WB. Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production. *Life Sci*. 1997;60:221-236.
69. Sanjuliani AF, de Abreu Fagundes VG, Francischetti EA. Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 1996;56:177-183.

## Effect of magnesium on prevention of diabetic vessel complication (review article)

GhR. Farshidfar, PhD<sup>1</sup> N. Soltani, PhD<sup>2</sup> M. Kamaran, MSc<sup>3</sup> M. Keshavarz, PhD<sup>4</sup>

Assistant Professor Department of Biochemistry<sup>1</sup>, Assistant Professor Department of Physiology<sup>2</sup>, Research Center for Cardiovascular Diseases, MSc of Physiology<sup>3</sup>, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran. Professor Department of Physiology<sup>4</sup>, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

(Received 13 Feb, 2013 Accepted 12 Mar, 2013)

### ABSTRACT

**Introduction:** Magnesium is the second intracellular and fourth common action in the body. Magnesium deficit has been described in patients with type I diabetes. Hypomagnesemia can also be the cause for some clinical diseases such as diabetes. Some researches showed that plasma magnesium level decreases after diabetes induction. Some research believed that magnesium deficiency is a risk factor for diabetes. In the other hand, magnesium deficiency changes vessel morphology and increase vessel myogenic tone. It plays an important role in regulation of cerebral blood flow. Magnesium also plays a crucial role in diabetic vessel complications. This review article tries to investigate the role and mechanism of magnesium on prevention of diabetic vessel complication.

*Correspondence:*

*N. Soltani, PhD.*

*Department of Physiology  
Hormozgan University of  
Medical Sciences.*

*Bandar Abbas, Iran*

*Tel: +98 913 325 1067*

*Email:*

*Solnep2002@yahoo.com*

**Key words:** Diabetes Mellitus' – Magnesium – Prevention