

## مقایسه بین سطح سرمی مس و روی در بیماران مبتلا به پروتئینوری غیر دیابتی با افراد سالم

محمد شکرزاده<sup>۱</sup>  
نسرین پاکروان<sup>۱</sup>  
سمانه میرزائیان<sup>۲</sup>  
امید صدیقی<sup>۳</sup>  
عطیه مخلوق<sup>۳</sup>  
سیده عاطفه میرشفا<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** پروتئینوری علامت عمده مشکلات بیماری مزمن کلیوی است. ریسک فاکتورهای ابتلاء به پروتئینوری شامل افراد دیابتی، افراد با فشارخون بالا و افرادی که سابقه خانوادگی مشخص دارند می باشد. در مطالعات صورت گرفته مشخص شد که در این بیماری سطح سرمی برخی فلزات در خون دچار تغییر می شود؛ لذا در این مطالعه تغییرات سطح سرمی برخی فلزات با بروز این بیماری در افراد غیر دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش ها:** این مطالعه در سال ۹۰-۱۳۸۹ به شکل مورد-شاهدی انجام شد و در یک مقطع زمانی تعداد ۴۶ بیمار مبتلا به پروتئینوری و ۴۶ فرد سالم مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی طوبی شهرستان ساری که از نظر جنس و بازه سنی همخوانی لازم را داشتند، مورد بررسی گرفتند. سطح سرمی فلزات روی و مس توسط روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی (Atomic absorption) در نمونه سرمی تهیه شده از گروه مورد و شاهد اندازه گیری شد و نتایج به دست آمده توسط نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ و آزمون آماری Independent-Samples T Test و ضریب همبستگی پیرسن مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته ها:** در بررسی انجام شده ۲۶ نفر از افراد زن و ۲۰ نفر مرد بودند که در دو گروه سالم و بیمار همسان سازی شدند. میانگین غلظت سرمی مس در زنان سالم  $1/167 \pm 0/46$  و در زنان گروه بیمار  $1/232 \pm 0/58$  بود. در گروه مردان سالم میانگین غلظت سرمی مس  $0/142 \pm 0/43$  و در گروه مردان بیمار  $0/692 \pm 0/46$  به دست آمد. در مورد سطح سرمی روی، میانگین غلظت به دست آمده در زنان سالم  $1/201 \pm 0/38$  و در زنان بیمار  $0/918 \pm 0/43$  بود. این مقدار برای مردان سالم  $1/163 \pm 0/35$  و برای مردان بیمار  $0/828 \pm 0/503$  به دست آمده بود و اختلاف معنی داری در غلظت سرمی مس و روی در گروه مورد و در گروه شاهد دیده شد ( $p < 0/05$ )، به این صورت که میانگین غلظت سرمی این فلزات در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود.

**استنتاج:** طبق نتایج به دست آمده کاهش میزان فلزات مس و روی می تواند ناشی از دفع پروتئین و آلبومین باشد و سبب ایجاد ادم و همچنین در دراز مدت منجر به ایجاد اختلال در روندهای اکسیداسیون و بروز نارسایی های کلیوی در فرد شود.

**واژه های کلیدی:** مس، روی، پروتئینوری، غلظت سرمی

### مقدمه

اگر این مشکلات پیشرفت کند می تواند به مرحله نهایی مشکلات کلیوی برسد که در آن کلیه از دست می رود

پروتئینوری یا آلبومینوری به شرایطی گفته می شود که میزان غیرطبیعی پروتئین در ادرار دیده می شود.

E-mail: Omid\_sadighi2007@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** امید صدیقی - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

۱. مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه سم شناسی/فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۰/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۲/۱۶

در صورت فقدان مس، هر اندازه هم که آهن در بدن زیاد باشد، هموگلوبین ساخته نمی شود (۱۰). از تظاهرات کمبود مس بیماری‌های کلیوی است، به این صورت که مصرف رژیم غذایی با نمک بالا و مس پایین موجب عدم دفع سدیم از بدن و در نتیجه تخریب کلیه‌ها می‌شود (۷).

مطالعات مختلف تغییرات سطح عناصر کمیاب از قبیل روی، مس، منگنز و کروم را در دیابت نشان داده‌اند. از جمله افزایش سطح مس در دیابت در موش‌ها نشان داده شده است (۱۱). در بعضی مطالعات سطح مس در دیابت در انسان کاهش داشته است (۱۲). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که ارتباطی بین سطح مس و انسولین وجود ندارد اما ارتباط مثبتی بین سطح مس سرم و میزان قند خون وجود دارد (۱۳). در مطالعات دیگر موش‌هایی که غذای عاری از مس دریافت کردند در مقایسه با موش‌هایی که غذای حاوی مس دریافت کردند، در پاسخ به افزایش قند خون انسولین کم‌تری ترشح کردند (۱۴). مطالعه دیگری ارتباط بین میزان مس ادرار و سطح نفروپاتی را در بیماران دیابتی نوع دو نشان داده است (۱۵). یافته‌های تحقیقی دیگر نشان‌دهنده ارتباط مثبت میکروآلبومینوری در دیابت و میزان مس ادرار بود و نتایج سایر مطالعات مبنی بر افزایش سطح مس ادراری در بیماران دچار میکروآلبومینوری را تأیید می‌نمود (۱۴). در اغلب مطالعات صورت گرفته در مورد ارتباط فلزات سنگین با بیماری‌های کلیوی، دیابت تیپ II به عنوان بیماری همراه در نظر گرفته شده است و اکثر آن‌ها به این نتیجه رسیدند که فلزات سنگین در بسیاری از روندهای متابولیک نقش دارند. همچنین درباره ارتباط پروتئینوری با سطح سرمی فلزات ارتباط دقیقی بیان نشده است (۱۸-۱۶). با توجه به این که بیماران کلیوی غیر دیابتی که به پروتئینوری مبتلا هستند، به طور واضح علت بیماری خود را نمی‌دانند و عوارض ناشی از آن می‌تواند در دراز مدت خطرات کلیوی جدی را برای فرد ایجاد

و فرد باید پیوند کلیه یا دیالیز انجام دهد. علل مختلف از قبیل ژنتیک و متابولیک خصوصاً میزان قند خون و فشار خون در ایجاد نفروپاتی شناخته شده‌اند (۱). شیوع نفروپاتی در دیابت ۳۰-۲۰ درصد است و ۲۰ درصد دیابتی‌های تیپ II و ۷۵ درصد دیابتی‌های تیپ I در مدت ۲۰ سال به آن مبتلا می‌شوند (۲). تنها راهی که فرد می‌تواند قبل از تخریب کلیه متوجه وجود پروتئین در ادرار شود تست‌های آزمایشگاهی ادراری است. این تست‌ها شامل جمع‌آوری ادرار در ۲۴ ساعت و بررسی میزان آلبومین آن است (۱) و تا زمانی که غلظت ادراری آلبومین به بیش از ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم در شبانه‌روز نرسد جواب آزمون‌هایی مانند آزمون‌های نواری که شامل اندازه‌گیری پروتئین در نمونه تصادفی ادرار می‌باشند مثبت نخواهند شد (۳). از جمله عوامل مختلفی که در این بیماری دچار تغییر می‌شوند می‌توان به غلظت سرمی و ادراری برخی فلزات اشاره کرد که در این مطالعه توانستیم میزان فلزات مس و روی را مورد بررسی قرار دهیم.

روی یک ماده معدنی ضروری برای بدن محسوب می‌شود (۴) و سطح سرمی نرمال آن ۰/۷ تا ۱/۲ میلی‌گرم بر لیتر است (۵). عنصر روی در متابولیسم سلول‌ها نقش دارد و یک جزء ضروری کاتالیزوری در فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها است (۶). همچنین برای سنتز DNA و RNA و متابولیزه کردن کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها، دفع دی‌اکسید کربن و استفاده بهینه از ویتامین A مورد نیاز است (۷). روی در پیشگیری از سرطان نقش دارد (۴). کمبود روی سبب اختلال در سیستم ایمنی و ایجاد زخم‌های مزمن و ترمیم نشدنی گشته و مصرف سولفات روی باعث کاهش عفونت و ترمیم زخم می‌شود (۸). مس در بدن فعالیت آنتی‌اکسیداتی دارد و کمبود آن باعث پراکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها و افزایش تخریب اکسیداتیو DNA می‌شود (۹). مهم‌ترین و حیاتی‌ترین عمل مس شرکت آن در تولید هموگلوبین است و به این ترتیب یک عامل ضد کم‌خونی به شمار می‌رود و

خون از عروق محیطی (ساعد دست) گرفته و به لوله‌های پلی پروپیلن استریل منتقل شد. این نمونه‌ها پس از درج مشخصات کامل به آزمایشگاه مرکز طبوبی جهت انجام سانتریفوژ و جداسازی سرم منتقل (در دور ۱۵۰۰ و زمان ۳ دقیقه) و پس از جدا کردن سرم از سایر سلول‌های خونی، سرم توسط سمپلری به لوله استریل دیگری وارد و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند تا پس از دریافت تعداد شمرده شده نمونه‌ها، همه نمونه‌ها با رعایت زنجیره سرما به دانشکده داروسازی منتقل و در آن‌جا هر یک از لوله‌ها به نسبت ۱ به ۳ با گلیسرول رقیق شده و سپس سطح سرمی فلزات (روی و مس) توسط روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی (Atomic absorption) مدل وریان A100 اندازه‌گیری شد (۲۰) و با استفاده از منحنی کالیبراسیون به دست آمده و در نظر گرفتن میزان رقیق شدن نمونه‌ها، سطح سرمی فلزات در هر نمونه سرمی، به دست آمد و در پایان مطالعه، داده‌ها به صورت توصیفی جدول ارائه شده و برای آزمون‌های آماری از نرم‌افزار SPSS16، استفاده شد که به منظور ارتباط بین (متغیرهای کمی) غلظت‌های مورد ارزیابی و نسبت آنان با بیماری از آزمون Independent Samples T-test و به منظور بررسی متغیرهای کیفی (سن و جنس) از آزمون آماری chi square استفاده شده که  $p < 0.05$  به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد (۲۲-۲۰).

## یافته‌ها

باتوجه به جدول شماره ۱، بین میانگین سنی افراد مبتلاء به پروتینوری و افراد سالم اختلاف معنی‌داری در میزان فلزات مورد ارزیابی دیده شده ( $p < 0.01$ ) و همچنین بین مدت ابتلاء به پروتینوری در گروه مورد و گروه شاهد نیز اختلاف معنی‌داری دیده می‌شود ( $p < 0.01$ ). با توجه به جدول شماره ۲، در بررسی انجام شده، بین میانگین غلظت سرمی مس و روی در گروه مورد و گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ( $p < 0.01$ ).

کند، لذا در این مطالعه به بررسی ارتباط بین سطح سرمی فلزات روی و مس با بیماری پروتینوری در دو گروه افراد سالم و غیر دیابتی پرداخته شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی بوده که به بررسی ارتباط فلزات مس و روی در ۹۲ نفر از افراد با بیماری پروتینوری و گروه شاهد (سالم)، که سلامت این گروه با معاینات بالینی توسط پزشک متخصص همکار طرح تأیید گردیده) مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی طبوبی شهر ساری (دانشگاه علوم پزشکی مازندران) طی سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۰ پرداخته است که تعداد نمونه بر اساس مطالعات گذشته (تحقیقات مشابه) انتخاب شده است (۱۶،۱۸) که پس از کسب رضایت و تکمیل پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک، افراد واجد شرایط وارد مطالعه شدند. این افراد در دو گروه ۴۶ نفره که شامل بیماران و گروه شاهد بوده اند طبقه‌بندی شدند. گروه مورد شامل کلیه افراد غیر دیالیزی و فاقد بیماری‌هایی مثل دیابت تیپ I و II، بیماری قلبی و CHF و CRF، ARF بودند (که این موارد بر اساس نظر پزشک فوق تخصص همکار طرح و پرونده پزشکی بیماران و آزمایشات پاراکلینیکی سوابق موجود در پرونده لحاظ شده و بیماران وارد این مطالعه شدند). ویژگی‌های دموگرافیک گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. همچنین بین گروه مورد و شاهد از نظر جنسیتی اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $p = 0.211$ ).

جدول شماره ۱: سن، مدت ابتلاء به پروتینوری و میزان دفع پروتین طی ۲۴ ساعت در گروه مورد و شاهد. داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{SD}$  بیان شده است

| سن افراد (سال)                     | بیماران پروتینوری | افراد سالم     | سطح معنی‌داری |
|------------------------------------|-------------------|----------------|---------------|
| مدت ابتلاء به پروتینوری (سال)      | ۵۰/۸۳ ± ۱۵/۶۶۹    | ۵۳/۸۵ ± ۱۰/۰۳۳ | ۰/۲۱۱         |
| میزان دفع پروتین در ۲۴ ساعت (mg/D) | ۲/۲۰ ± ۱/۲۲       | —              | —             |
|                                    | ۴۷/۷۸ ± ۵۱۱/۹۸    | ۳۳/۵۶ ± ۱/۰۴   | $p < 0.001$   |

از هر یک از افراد مورد مطالعه مقدار ۵ میلی لیتر

جدول شماره ۲: غلظت مس و روی  $\text{mean} \pm \text{SD}$  در دو گروه شاهد و مورد بر حسب میلی گرم در لیتر

| غلظت مس (mg/L)    | غلظت روی (mg/L)   |                          |
|-------------------|-------------------|--------------------------|
| $1/256 \pm 0/488$ | $1/182 \pm 0/368$ | افراد سالم               |
| $1/097 \pm 0/539$ | $0/872 \pm 0/465$ | بیماران دارای پروتئینوری |
| $p < 0/01$        | $p < 0/01$        | سطح معنی داری            |

همچنین مطابق جدول شماره ۳، در بررسی غلظت فلزات مس و روی بین هر دو گروه زن و مرد سالم با زن و مرد بیمار مبتلا به پروتئینوری غیر دیابتی ارتباط معنی داری مشاهده نشد.

جدول شماره ۳: بررسی غلظت سرمی  $\text{mean} \pm \text{SD}$  فلزات بین دو جنس زن و مرد بر حسب میلی گرم در لیتر

| غلظت Cu بیمار    | غلظت Cu شاهد     | غلظت Zn بیمار    | غلظت Zn شاهد     |               |
|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|
| $1/232 \pm 0/58$ | $1/427 \pm 0/46$ | $0/918 \pm 0/43$ | $1/201 \pm 0/38$ | زن            |
| $0/962 \pm 0/46$ | $1/142 \pm 0/43$ | $0/828 \pm 0/53$ | $1/161 \pm 0/35$ | مردان         |
| $0/838$          | $0/233$          | $0/510$          | $0/233$          | سطح معنی داری |

## بحث

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، غلظت‌های مس و روی در بیماران مبتلا به پروتئینوری کم‌تر از این غلظت در افراد سالم بوده است. همچنین مشخص شد هم در گروه شاهد و هم در گروه بیماران، میزان سطح سرمی فلزات مس و روی با هم ارتباط معنی دار و مستقیمی دارند. یافته‌های تحقیقی در همین راستا نشان‌دهنده ارتباط مثبت میکروآلبومینوری در دیابت و میزان مس ادرار می‌باشد و نتایج سایر مطالعات مبنی بر افزایش سطح مس ادراری در بیماران دچار میکروآلبومینوری را تأیید می‌نماید (۲۳). غلظت فلز روی در خون با افزایش پروتئین ادراری افزایش می‌یابد ولی سطح سرمی مس با میزان دفع پروتئین از ادرار مرتبط نیست. همان‌طور که می‌دانیم خواص آنتی‌اکسیدانی روی در سیستم‌های بیوشیمیایی آشکارا نشان داده شده است. فلزاتی مانند مس و آهن تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن را کاتالیز کرده و بنابراین نقش مهمی در شروع و تزیاید پراکسیداسیون لیپیدی دارند. روی دارای اثر آنتاگونیستی بر خواص کاتالیتیک فلزات آهن و مس

بوده و می‌تواند از این طریق میزان تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن را کاهش داده و خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشته باشد (۱۷). با توجه به تحقیقی که ما انجام دادیم غلظت روی در بیماران پروتئینوری کاهش یافت که این کاهش می‌تواند به علت دفع ادراری این فلز باشد (۲۳) که با در نظر گرفتن اثرات آنتی‌اکسیدانی آن می‌توان انتظار داشت که مشکلات کلیوی در این افراد پیشرفت کند. مطالعات مختلف تغییرات سطح عناصر کمیاب از قبیل روی، مس، منگنز و کروم را در دیابت نشان داده‌اند. از جمله افزایش سطح مس در دیابت در موش‌ها نشان داده شده است (۱۱).

در بعضی مطالعات سطح مس در دیابت در انسان کاهش داشته است (۱۲). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که ارتباطی بین سطح مس و انسولین وجود ندارد اما ارتباط مثبتی بین سطح مس سرم و میزان قند خون وجود دارد (۱۳). در تحقیقی مشخص شد فلزات در بسیاری از روندهای متابولیک نقش دارند و عموماً به پروتئین‌ها محدود می‌شوند. در این تحقیق متابولیسم فلزات در بیماران بزرگ‌سال با پروتئینوری بررسی شد که نشان داد غلظت سرمی فلزات نه به عملکرد کلیوی وابسته است نه به سطح سرمی پروتئین‌ها و آلبومین، ولی دفع Zn در ادرار به طور مستقیم با پروتئینوری و غلظت سرمی Zn در ارتباط است (۱۶). در تحقیقی که ما انجام دادیم هم سطح سرمی فلزات با بروز پروتئینوری ارتباط معنی داری نداشت. همچنین در تحقیق دیگر سطح پلاسمایی فلزاتی مثل Fe و Cu در بعضی از بیماران دیابتیک مبتلا به پروتئینوری بررسی شد و به این نتیجه رسیدند که سطح پلاسمایی Fe تغییر محسوسی نکرده ولی سطح Cu در این بیماران افزایش یافته است (۲۴). نتایج به دست آمده در مطالعه ما برخلاف این مطالعه بود؛ به این صورت که سطح پلاسمایی مس در بیماران کم‌تر شده بود و احتمالاً به دلیل تأثیر بیماری دیابت است که در مطالعه قبلی در نظر گرفته شد. در واقع در اغلب مطالعات صورت گرفته در مورد ارتباط

بروز پروتئینوری دست یافت. همچنین بررسی اثر برخی بیماری‌های همراه مانند بیماری‌های قلبی عروقی که در این تحقیق جزء معیارهای خروج از مطالعه بودند هم می‌تواند نتایج قابل توجهی به همراه داشته باشد. با توجه به این که ما فقط سطح سرمی فلزات مذکور را مورد مطالعه قرار دادیم بحث و نتیجه‌گیری پیرامون همین موارد می‌باشد، در صورتی که ممکن است برخی تغییرات به دلیل شیوه زندگی فرد و میزان استرس وارده و یا نوع آب و غذای مصرفی توسط بیماران باشد. لذا با توجه به موارد گفته شده در صورت اعمال این موارد می‌توان به نتایج گسترده‌تری در این زمینه رسید.

### سپاسگزاری

این مقاله بخشی از کار تحقیقاتی مربوط به پایان نامه خانم میرزائیان در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد لذا از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق به ما یاری رساندند، خصوصاً همکاران محترم در بخش آزمایشگاه کلینیک طبوبی و مسئولان آزمایشگاه‌های دانشکده داروسازی و نیز بیماران مورد مطالعه و خانواده‌های گرامیشان کمال تشکر را داریم.

فلزات سنگین با بیماری‌های کلیوی، دیابت تیپ II به عنوان بیماری همراه در نظر گرفته شده است که مزیت این مطالعه حذف افراد دیابتی از مطالعه است. در مطالعه دیگر مانند این مطالعه به این نتیجه رسیدند که غلظت برخی از فلزات مانند روی در بیماری‌های کلیوی کاهش می‌یابد (۲۵). در تحقیقی مشخص شده که در افراد غیر دیابتی بین مقدار مس رژیم و سطح مس سرم همبستگی منفی، معکوس و معنی‌داری وجود دارد (۱۸). همچنین تا به حال ثابت شده که فشار خون بالا به عنوان عامل مهم ایجاد کننده مشکل کلیوی است ولی امروزه تحقیقات نشان داده میزان دفع پروتئین در افراد غیر دیابتی هم می‌تواند به عنوان عامل غیر وابسته در پیشبرد بیماری‌های کلیوی باشد (۲۸-۲۶) که در مطالعه ما هم همین نتیجه به دست آمد.

همان‌طور که بیان شد در این مطالعه سطح سرمی فلزات روی و مس در بیماران پروتئینوری غیر دیابتی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج فوق به دست آمد. به نظر می‌رسد اگر در کنار این افراد دیابتی هم مورد بررسی قرار گیرند و نیز غلظت سایر فلزات هم مورد بررسی قرار گیرد می‌توان به اثر این بیماری بر میزان

### References

1. Anonymu, (2010). What is proteinuria. Available at: <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/proteinuria/> Accessed Oct 18, 2011.
2. Amini, M., Khadivi, R., Haghghi, S. (1381). Evaluation of costs of Diabetes in diabetic patients type II. IJEM, 14, 97-104.
3. Kuchaki, E., Dabiri, S., Ghafari, M. (2008). Quantitation evaluation of urinary protein with protein/creatinine ration in random single urine sample in renal diseases. Journal of Iran medical sciences, 33, 97-104.
4. Lynn Shumake, R., Wisheski, L. (2000). Quick Access, 1<sup>st</sup> ed. pp. 348-412. Newton, intergrative medicine.
5. Mahan, L.K. and Scott-stump, S. (2008). Krause's food and nutrition therapy. 12<sup>th</sup> ed. pp 11-113, 120-127. Philadelphia, USA: Elsevier Inc.
6. Hambidge, M. (2000). Human Zinc deficiency. Journal of nutrition. 130(5). 1340-1349.
7. Hambidge, M. (2000). Human Zinc deficiency. Journal of nutrition. 130(5). 1340-1349.

8. Malakuti et al. (1380). Zinc, vital and forgotten element in life cycles of plants, animals and humans. Technical j, 260, 1-4.
9. Robinson, C.H., et al. Robinson's food principals. Khaldi N. 7<sup>th</sup> ed. pp. 175, 182, 183, 185, 186. Tehran: Salemi.
10. Mohammadiha, H. (1377). Nutrition and food principals. 4<sup>th</sup> ed. pp. 101-102. Tehran: Tehran University.
11. Way, CQ., Gaoz, Z. (1997). Changes in contents of chromium, zinc and copper in the blood, liver and kidney of diabetics rats. Zhonyua yu fang yixueza zhi, 31(1), 37-39.
12. Car, N., Car, A., Granic, M., Skarbalo, Z., Moncilovic, B. (1992). Zinc and copper in the serum of diabetic patients. Boil Trace Elements, 32, 325-329.
13. Nazari, H., Nourmohammadi, A. (1378). Status of zinc, copper and magnesium in serum and hair of insulin-dependent diabetes. JSUMS, 1(1), 37-41.
14. Talaei, A., Jabari, S., Bigdeli, M.H., Farahani, H. (1386). Evaluating the relation between diabetic nephropathy and urinary copper level. AMUJ, 10(4), 1-8.
15. D'Ocon, C., Alonso de Armino, V., Frasquet, I. (1987). Levels of Zn and Cu in the serum of a diabetic population. Rev Esp Fisiol, 43(3), 335-338.
16. Bovio, G., Piazza, V., Ronchi, A., et al. (2007). Trace element levels in adult patients with proteinuria. Minerva Gastroenterol Dietol. 53(4). 329-336.
17. Power, S.R. (2000). The antioxidant properties of zinc. J Nutr. 130 (5): 1447S-1454S.
18. Jamshidi, F., Tasallli, E., Heshmat, R., Kimiagar, M., Larijanio, B. (1389). Evaluation of Mg, Zn and Cu serum levels in Diabetic and nondiabetic persons and its relationship with anemic situation in food rejims. Diabetes and Lipid J. 9(3): 249-259.
19. Abbaskhaniyan. A, Shokrzadeh. M, Rafati, M. Reza, Mashhadiakabr, A. M, Arab, Yazdani. J, Survey and Relation of Serum Magnesium Level in Children with Seizure , J Mazandran University Medical Sciences, 2012, 22(90): 43-49 (Persian).
20. Shokrzadeh, M., Ghaemian, A., Salehifar, E., et al. Serum Zinc and Copper Levels in Ischemic Cardiomyopathy. (2009). Biological Trace Element Research. 127(2): 116-123.
21. Ala, S., Shokrzadeh, M., Mohammad Pur Shoja, A. (2009). Zinc and Copper Plasma Concentrations in Rheumatoid Arthritis Patients from a selected population in Iran. Pakistan Journal of Biological Sciences. 12(14): 1041-1044.
22. Khorasani, G., Shokrzadeh, M. (2008). The comparison of Lead and Zinc Plasma Levels in Gastric Cancer Patients with Healthy Volunteers. Research Journal of Biological Sciences. 3(6): 631-634.
23. Talaei, A., Jabari, S., Bigdeli, M.H., Farahani, H. (1386). Evaluating the relation between diabetic nephropathy and urinary copper level. AMUJ. 10(4): 1-8.
24. Vormann, J., Worlitschek, M., Goedecke, T., Silver, B. (2001). Supplementation with alkaline minerals reduces symptoms in patients with chronic low back pain. J Trace Elem Med Biol. 15(2-3): 179-183.
25. Vonholder, R., Cornelis, R., Dhondt, A., Lameire, N. (2002). The role of trace elements in ureamic toxicity. Nephrol Dial Transplant. 17(2): 2-8.
26. Ruggenenti, P., Perna, A., Mosconi, L., Pisoni, R., Remuzzi, G. (1998). Urinary protein excretion rate is the best independent

- predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *kidney international*. 53: 1209-1216.
27. Jafar, T.H., Stark, P.C., Schmid, C.H., Landa, M., Maschio, G., Marcantoni, C., de Jong, P.E., de Zeeuw, D., Shahinfar, Sh., Ruggenti, P., Remuzzi, G., Levey, A.S. (2001). Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *kidney international*. 60: 1131-1140.
28. Marsciani, M., Pasini, A., Montini, G. Asymptomatic proteinuria in children. *G Ital Nefrol*. (2011). 28(5): 489-498.