مقاله پژوهشی

تأثیر مس در جلوگیری از اثرات سمی آلومینیم بر متابولیسم چربی‌ها در موش‌ها

دکتر محسن آنی[1]، دکتر علی اصغر مشتاقی[2]، دکتر لاله محمودی[3]، علی‌رضا آنی[4]

تاریخ دریافت ۸٤/۰۷/۰۹، تاریخ پذیرش ۸٤/۱۲/۰۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: گزارشات موجود، حاکی از تغییرات متابولیسم چربی‌ها در افراد مبتلا به بیماری کلیوی تحت درمان با دیالیز می‌باشد. در این بیماران غلظت آلومینیم(Al) خون بیشتر از حالت طبیعی است. از طرفی، مس دارای کاربردهای بالینی متعددی می‌باشد و این احتمال که مس بتواند اختلالات ایجاد شده توسط آلومینیم را جبران کند، مسئله‌ای است که باید مورد مطالعه و تحقیق قرار گیرد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعهٔ، از رات‌های نر نژاد Wistar استفاده شد. حیوانات در یک گروه کنترل و ۳ گروه آزمایش، روزانه از طریق صفاقی به ترتیب سرم فیزیولوژی، مس و آلومینیم به شکل ملح کلراید و آلومینیم ـ مس توام، در دوره‌های ۱۵ روز (آلومینیم ۱۵، مس ۵/۱mg/kg)، ۳۰ روز (آلومینیم ۵، مس ۵/۰mg/kg) و ٦۰ روز (آلومینیم ۱، مس ۱/۰mg/kg) دریافت می‌کردند. غلظت TG، کلسترول، HDL، VLDL، LDL ، اسیدهای چرب، فعالیت آنزیم LPL پلاسمایی و همچنین فسفو لیپید و TG کبدی اندازه‌گیری و با گروه کنترل مقایسه گردید.

یافته‌ها: Al در دورهٔ حاد منجر به کاهش TG به میزان ٦۹/۲۳ درصد شد که تزریق همزمان مس این کاهش را تا حدی جبران و به ۳۵/۳۸ درصد رساند. اسیدهای چرب که طی دورهٔ حاد مصرف آلومینیم افزایشی معادل ۸٦/۰٦ درصد داشت، با مصرف همزمان مس به ۲٦/۲۲ درصد کاهش پیدا نمود. تاثیر مس بر فعالیت آنزیم LPL قابل توجه است. آلومینیم در طی فاز حاد، افزایشی معادل ۸٤ درصد در فعالیت این آنزیم ایجاد کرد ولی به دنبال مصرف مس این میزان به ۳٦/٤ درصد تقلیل یافت. این تاثیرات در دورهٔ مزمن چندان قابل توجه نبوده و از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که مس تا حدی توانست اثرات سمی آلومینیم را بر پارامترهای لیپیدی تعدیل کند که این اثرات را احتمالاً از طریق مکانیسم‌های داخل سلولی مثلا cAMP و نیز تغییر فعالیت LPL در پلاسما اعمال می‌کنند.

گل واژگان: آلومینیم، مس، متابولیسم چربی‌ها

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره چهارم، ص۲٦۷-۲٦۰، زمستان ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: اصفهان- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه بیوشیمی، دکتر محسن آنی

مقدمه

آلومینیم یکی از فراوانترین عناصر موجود در پوستهٔ زمین می‌باشد و به صور مختلف یافت می‌شود(۱). این عنصر در صخره‌های آتشفشانی، سنگ‌های رستی، خاک رس و بیشتر خاک‌ها یافت می‌شود. لذا آلومینیم به وسیلهٔ بسیاری از گیاهان جذب شده و در فراورده‌های گیاهی موجود در رژیم غذایی دیده می‌شود(۲). به دلیل استفادهٔ وسیع از آلومینیم و املاح آن از جمله آلومینیم- سولفات به عنوان تصفیه کنندهٔ آب و همچنین به عنوان یک افزودنی در مواد غذایی، فراورده‌های دارویی مختلف با پایه آلومینیم، گرد و غبارهای صنعتی، ظروف آلومینیمی، عامهٔ مردم در معرض تماس با آلومینیم هستند(۳). از طرفی نشان داده شده است که غلظت آلومینیم خون در بعضی از بیماری‌ها افزایش می‌یابد(۴). مطالعات جدید نشان داده که آلومینیم دارای اثرات توکسیک بر متابولیسم چربی‌ها می‌باشد(۵). آلومینیم سطح تری‌گلیسرید

---

[1] استاد گروه بیوشیمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (نویسنده مسؤل)

[2] استاد گروه بیوشیمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

[3] دانشجوی دکتری رشته داروسازی بالینی

[4] پزشک عمومی

Archive of SID

www.SID.ir

پلاسمایی را به شدت کاهش داده و منجر به هیپوتری‌گلیسریدمی می‌شود(۶). از دیگر عناصر مؤثر بر متابولیسم مس یک عنصر کمیاب و ضروری است که در ساختمان بسیاری از آنزیم‌ها و پروتئین‌های بدن انسان و سایر حیوانات شرکت می‌کند(۱).

کمبود غذایی مس، باعث ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های قلبی- عروقی شامل فشار خون بالا، آنمی، کاهش انعقاد خون و افزایش احتمال اتروسکلروز می‌شود(۷). نقش مس در متابولیسم چربی‌ها بسیار مهمتر از اثرات هماتولوژیک این عنصر است(۸).

سطح کلسترول خون به طور معکوس وابسته به مس است، به طوری که کاهش مس منجربه هیپرکلسترولمی می‌شود(۹). افزایش سطح کلسترول پلاسما در کمبود مس، ناشی از نقشی است که این عنصر در تنظیم فعالیت آنزیم‌های مرتبط با بیوسنتز کلسترول دارد(۱۰). از آنجا که متابولیسم عناصر به‌هم ارتباط داشته و استفاده از آنها موجب جلوگیری از علائم مسمومیت دیگری می‌شود، در این تحقیق اثرات مس در جلوگیری از مسمومیت با آلومینیم بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در بخش‌های مختلف این پروژه، از موش‌های صحرایی بالغ نرازنژاد Wistar (۲۵۰-۲۰۰ گرم) استفاده گردید. غلظت‌های ۱۵، ۵ و۱ میلی‌گرم آلومینیم، و همچنین ۱/۵، ۰/۵ و۰/۱ میلی‌گرم عنصر مس از ملح کلرید این عناصر به ازای کیلوگرم وزن بدن رات‌های مورد آزمایش، به ترتیب به عنوان دوزهای حاد، متوسط ومزمن در سرم فیزیولوژی استریل تهیه و روزانه به صورت داخل صفاقی تزریق گردیدند.

جهت بررسی اثرات توأم آلومینیم و مس، غلظت‌های به کار رفته در دو گروه جداگانه آلومینیم و مس، به طور توأم تهیه و به این گروه تزریق گردید. در ضمن به گروه کنترل، جهت یکسان بودن شرایط و حذف اثرات شوک‌های حاصل از تزریق، همزمان سرم فیزیولوژی تزریق گردید. در پایان تزریقات، موش‌ها پس از ۲۴ ساعت محرومیت از غذا، جهت خونگیری بی‌هوش شده و پس از تزریق وریدی هپارین به میزان یک میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن(۱۱)، عملیات خونگیری از قلب انجام شده است.

جهت اندازه‌گیری کلسترول تام پلاسما، تری‌گلیسرید پلاسما و کبد و HDL از روش آنزیماتیک (کیت) استفاده شد. در این پروژه تخلیص لیپیدهای تام از بافت کبدی، براساس روش تغییر یافته فلچ که توسط نورمن ابداع گردیده، انجام شد(۱۲). جداسازی فسفولیپیدها از سایر چربی‌ها به کمک اسید سیلیسیک انجام واز روش «باجین اسکی» برای اندازه‌گیری فسفولیپیدها استفاده شده است(۱۳). اندازه‌گیری اسید چرب بر اساس روش اسپکتروفتو- متری که توسط فلیکس ارائه شده و از حساسیت زیادی برخوردار است انجام گرفت(۱۴). روش کورن که براساس تعیین گلیسرول می‌باشد، برای تعیین فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز(۱۵) و برای اندازه‌گیری مقدار پروتئین در پلاسما از روش لوری استفاده گردید(۱۶).

یافته‌ها

غلظت اسیدهای چرب توتال پلاسما در حیوانات تحت تزریق با دوز حاد آلومینیم نسبت به گروه کنترل ۸۶ درصد افزایش داشته است. از طرفی تری‌گلیسرید پلاسمایی ۶۹ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است (جدول۱).

در گروه تحت تزریق با مس کاهشی معادل ۶ درصد در مقدار اسیدهای چرب مشاهده می‌شود. تری‌گلیسرید نیز ۴ درصد افزایش نشان می‌دهد که البته در مقایسه با گروه کنترل مقدار قابل توجهی نمی‌باشد (جدول۱).

هنگام تزریق مس همزمان با آلومینیم، میزان افزایش در اسید چرب ۲۶ درصد و میزان تری‌گلیسرید نیز ۳۵ درصد کاهش ملاحظه می‌شود. غلظت کلسترول پلاسما در گروه تحت تزریق آلومینیم نسبت به گروه کنترل ۲۲ درصد و در گروه تحت تزریق مس- آلومینیم ۹ درصد افزایش یافته است (جدول ۱).

در گروه تحت تزریق مس مقدار کلسترول ۱۱ درصد کاهش یافته ولی این مقادیر از لحاظ آماری محسوس نمی‌باشد. همچنین در گروه تحت تزریق آلومینیم، ۶۹ درصد کاهش در فراکشن VLDL دیده می‌شود. این کاهش در گروه تحت تزریق آلومینیم- مس ۳۸ درصد می‌باشد (جدول ۱).

میزان HDL در گروه‌های تحت تزریق آلومینیم، ۴ درصد و آلومینیم- مس ۱ درصد کاهش نشان می‌دهد. در گروه تحت تزریق مس ۱ درصد افزایش در میزان HDL به چشم می‌خورد. در گروه‌های تحت تزریق آلومینیم و مس- آلومینیم میزان LDL به ترتیب ۷۶ و ۳۳ درصد افزایش و در گروه تحت تزریق مس ۳۱ درصد کاهش نشان می‌دهد است (جدول ۱).

Archive of SID

www.SID.ir

مقدار فسفو لیپید و تری‌گلیسرید کبد در رات‌های تحت تزریق با دوز حاد، پس از استخراج به طور کمی اندازه‌گیری شدند که نتایج به دست آمده در جدول ۴ نشان داده شده است.

مقایسه ارقام مربوط به گروه کنترل و گروه‌های تحت تزریق نشان می‌دهد که میزان فسفولیپید کبد در گروه‌های تحت تزریق آلومینیم ۷۷ درصد و آلومینیم- مس ۴۴ درصد افزایش یافته است. در حالی که گروه تحت تزریق با مس ۱۵ درصد کاهش نشان داده است (جدول۴).

برعکس، میزان تری‌گلیسرید در گروه‌های تحت تزریق آلومینیم ۲۶ درصد و مس- آلومینیم ۱۱ درصد کاهش یافته و در گروه تحت تزریق مس ۱۰ درصدافزایش مشاهده می‌شود (جدول۴).

جدول شماره۱: تغییرات غلظت لیپیدها و لیپو پروتئین‌های پلاسما متعاقب تزریق دوز حاد کلرید آلومینیم، کلرید مس و این دو ترکیب به صورت توأم میزان کاهش و یا افزایش در پرانتز نشان داده شده و مقادیر ستاره دار از نظر آماری معنی‌دار هستند ($p<۰/۰۵$)

فاکتورهای چربی پلاسما	گروه کنترل	آلومینیم (۱۵mg/kg)	مس (۱/۵mg/kg)	توام (آلومینیم- مس)
کلسترول (mg/dl)	۱۲±۱۴۵	۱۱±۱۷۷ (*+۲۲)	۸±۱۲۹ (*-۱۱)	۱۰±۱۵۸ (+۹)
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۲۶±۶۵	۱۱±۲۰ (*-۶۹)	۱۵±۶۸ (+٤)	۲۳±٤۲ (*-۳۵)
اسید چرب (µmol/L)	۳۹±۱۲۲	۶۳±۲۲۷ (*+۸۶)	٦٤±۱۱۵ (-٦)	٤۲±۱۵٤ (*+۲٦)
(mg/dl) VLDL-C	۳±۱۳	۲±٤ (*-٦۹)	۳±۱٤ (+۸)	۳±۸ (*-۳۸)
(mg/dl) LDL-C	۱۸±۵۸	۱۱±۱۰۲ (*+۷٦)	۸±٤۰ (*-۳۱)	۱۲±۷۷ (*+۳۳)
(mg/dl) HDL-C	۱٦±۷٤	۹±۷۱ (-٤)	۱۲±۷۵ (+۲)	٦±۷۳ (-۲)

در دوره متوسط میزان کلسترول در گروه‌های آلومینیم و آلومینیم- مس به ترتیب ۲۰ و ۹ درصد افزایش و در گروه مس ۳ درصد کاهش یافته است (جدول۲).

تری‌گلیسرید در گروه آلومینیم ۳۰ درصد و آلومینیم- مس ۱۵ درصد کاهش یافته که مقدار قابل توجهی می‌باشد. در گروه تحت تزریق مس ۷ درصد افزایش دیده می‌شود (جدول۲).

غلظت اسیدهای چرب پلاسما در گروه تحت تزریق آلومینیم افزایشی معادل ۱۹ درصد نشان می‌دهد. در مورد گروه آلومینیم- مس این افزایش ۳ درصد است. در گروه تحت تزریق مس ٤ درصد افزایش مشاهده می‌شود که البته از لحاظ آماری چندان قابل توجه نیست (جدول۲).

میزان LDL در گروه آلومینیم ۷۹ درصد و آلومینیم- مس ۳۸ درصد افزایش و میزان VLDL در این دو گروه به ترتیب ۳۳ و ۱۷ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش داشته‌اند. در حالی که کاهش HDL در این دو گروه بترتیب ۱۳ و ۷ درصد می‌باشد. در گروه تحت تزریق مس در پارامتر HDL ۸ درصد و VLDL ۸ درصد افزایش دیده می‌شود، در حالی که میزانLDL ۲۱ درصد کاهش یافته است (جدول۲).

بررسی نتایج فاکتورهای کبدی نشان می‌دهد که فسفولیپید کبد در گروه آلومینیم ۱۲ درصد و آلومینیم- مس ۹ درصد افزایش یافته و در گروه مس ٦ درصد کاهش دیده می‌شود (جدول٤).

تری‌گلیسرید کبدی در گروه آلومینیم ۲٦ درصد و آلومینیم- مس ۱۷ درصد کاهش یافته در حالیکه در مورد گروه تحت تزریق مس ۵ درصد افزایش دیده می‌شود (جدول ٤).

مقایسه ارقام مربوط به گروه‌های تحت تزریق با دوز مزمن این عناصر با ارقام مربوط به گروه کنترل نشان می‌دهد که در اثر دوز مزمن، میزان اسید چرب پلاسما در گروه آلومینیم ۱٦ درصد و آلومینیم-مس ۵ درصد افزایش و در گروه مس ۱۰درصد کاهش یافته است (جدول۳).

همچنین میزان تری‌گلیسرید در گروه تحت تزریق آلومینیم ۸ درصد کاهش و کلسترول ۱۳ درصد افزایش داشته است. در گروه مس میزان تری‌گلیسرید ٦ درصد افزایش و کلسترول ۵ درصد کاهش یافته است. در حالی که در گروه آلومینیم- مس میزان کلسترول ۸ درصد افزایش و میزان تری‌گلیسرید ۵ درصد کاهش نشان می‌دهد (جدول۳).

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره ۲: تغییرات غلظت لیپیدها و لیپو پروتئین‌های پلاسما متعاقب تزریق دوز متوسط کلرید آلومینیم، کلرید مس و مصرف توأم این دو ترکیب میزان کاهش و یا افزایش در پرانتز نشان داده شده و مقادیر ستاره دار از نظر آماری معنی‌دار هستند

فاکتورهای چربی پلاسما	کنترل	آلومینیم (۵mg/kg)	مس (۰/۵mg/kg)	توام (آلومینیم–مس)
کلسترول (mg/dl)	۱۸±۱٤۰	۱۲±۱۶۸ (+۲۰*)	۱۰±۱۳٦ (–۳)	٦±۱۵۳ (+۹)
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۳٦±۶۰	۱٤±۴۲ (–۳۰*)	۲۵±۶۴ (+۷)	۳٤±۵۱ (–۱۵*)
اسید چرب (µmol/L)	۳۲±۱۲۳	۱۸±۱۴۶ (+۱۹*)	۲۵±۱۱۸ (–۴)	۲٤±۱۲۶ (+۳)
(mg/dl) VLDLC	٦±۱۲	٤±۸ (–۳۳*)	۹±۱۳ (+۸)	۸±۱۰ (–۱۷*)
(mg/dl) LDLC	۱٤±۵۳	٦±۹۵ (+۷۹*)	۱۷±۴۲ (–۲۱*)	۹±۷۳ (+۳۸*)
(mg/dl) HDLC	۱۰±۷۵	٦±۶۵ (–۱۳*)	۱۲±۸۱ (+۸)	۹±۷۰ (–۷)

HDL در گروه مس ۱۲ درصد افزایش یافته. میزان HDL در گروه تحت تزریق آلومینیم– مس ۹ درصد و در گروه آلومینیم ۱٤ درصد کاهش نشان می‌دهد (جدول۳).
میزان VLDL و LDL در گروه آلومینیم به‌ترتیب ٦ درصد کاهش و ۵۸ درصد افزایش داشته اند. در گروه مس این پارامترها به ترتیب ۸ درصد افزایش و ۳۰ درصد کاهش نشان می‌دهند. در مورد گروه آلومینیم– مس VLDL ۳ درصد کاهش و LDL ۲٦ درصد افزایش یافته است (جدول ۳).

جدول شماره۳: تغییرات غلظت لیپیدها و لیپو پروتئین‌های پلاسما متعاقب تزریق دوز مزمن کلرید آلومینیم، کلرید مس و مصرف توأم این دو ترکیب میزان کاهش و یا افزایش در پرانتز نشان داده شده و مقادیر ستاره دار از نظر آماری معنی‌دار هستند.

فاکتورهای چربی پلاسما	کنترل	آلومینیم (۱mg/kg)	مس (۰/۱mg/kg)	توام (آلومینیم– مس)
کلسترول (mg/dl)	۳۲±۱۳۷	۱۱±۱۵۵ (+۱۳*)	۱۱±۱۳۰ (–۵)	۱۲±۱٤۸ (+۸)
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۲۱±۶۶	۳۳±۶۱ (–۸)	۲۰±۷۰ (+٦)	۲۲±۶۳ (–۵)
اسید چرب (µmol/L)	۹±۱۲۱	۱٦±۱٤۰ (+۱٦)	۱۲±۱۰۹ (–۱۰)	۷±۱۲۷ (+۵)
(mg/dl) VLDLC	۲±۱۳	۵±۱۲/۲ (–٦)	٤±۱۴ (+۸)	۹±۱۲/۶ (–۳)
(mg/dl) LDLC	۱۲±۵۰	۹±۷۹ (+۵۸*)	۱٦±۳۵ (–۳۰*)	۸±۶۸ (+۲۶*)
(mg/dl) HDLC	۱۳±۷۴	۱٦±۶۴ (–۱٤*)	۹±۸۵ (+۱۲*)	۱۲±۶۷ (–۱۰)

ارقام مربوط به تری‌گلیسرید و فسفولیپید کبد گروه‌های تحت تزریق نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد که میزان تری‌گلیسرید در گروه آلومینیم به میزان ۳۳ درصد کاهش و در گروه مس ۱٤ درصد افزایش یافته. ۱٤ درصد کاهش نیز در گروه آلومینیم– مس دیده می‌شود(جدول٤).
فسفولیپید کبد در گروه آلومینیم ۹۷ درصد و آلومینیم– مس ۸۰ درصد افزایش داشته، در حالیکه ۱۲ درصد کاهش در گروه مس دیده می‌شود (جدول٤).

Archive of SID

www.SID.ir

جدول شماره٤: تغییرات غلظت فسفو لیپید و تری‌گلیسرید کبد متعاقب تزریق دوز حاد (۱۵ میلی‌گرم آلومینیم و ۱/۵ میلی‌گرم مس به ازای کیلوگرم)، دوز متوسط (۵ میلی‌گرم آلومینیم و ۰/۵ میلی‌گرم مس به ازای کیلوگرم) و دوز مزمن (۱ میلی‌گرم آلومینیم و ۰/۱ میلی‌گرم مس به ازای کیلوگرم) میزان کاهش و یا افزایش در پرانتز نشان داده شده و مقادیر ستاره دار از نظر آماری معنی‌دار هستند.

دوز	فاکتورهای چربی پلاسما (mg/g-Tissue)	کنترل	آلومینیم (۱۵mg/kg)	مس (۱/۵mg/kg)	توام (آلومینیم- مس)
حاد	فسفولیپید	۰/۱۹۷±۰/۰۶	۰/۳٤۸±۰/۰٤ (+۷۷*)	۰/۱٦۸±۰/۰۳ (-۱۵*)	۰/۲۸٤±۰/۰۰۸ (+٤٤ *)
	تری‌گلیسرید	۰/۳۱۲±۰/۰۱۵	۰/۲۳۲±۰/۰۲٦ (-۲٦*)	۰/۳٤۲±۰/۰۳ (+۱۰)	۰/۲۷۸±۰/۰٤ (-۱۱*)
متوسط	فسفولیپید	۰/۱۹۱±۰/۰۱۱	۰/۲۱٤±۰/۰۱٦ (+۱۲*)	۰/۱۷۹±۰/۰۲۳ (-٦)	۰/۲۰۹±۰/۰۳ (+۹)
	تری‌گلیسرید	۰/۳۰۸±۰/۰۰۷	۰/۲۲۹±۰/۰۲٤ (-۲٦*)	۰/۳۱۲±۰/۰۳ (+۱)	۰/۲۵۷±۰/۰۱٦ (-۱۷*)
مزمن	فسفولیپید	۰/۱۹۰±۰/۰٤۲	۰/۳۷۵±۰/۰۳ (+۹۷*)	۰/۱٦۸±۰/۰۲ (-۱۲*)	۰/۳٤۲±۰/۰٦ (+۸۰*)
	تری‌گلیسرید	۰/۲۷۸±۰/۰۲۱	۰/۱۸۵±۰/۰۱۳ (-۳۳*)	۰/۳۱۸±۰/۰۱٦ (+۱٤*)	۰/۲۵۹±۰/۰۲٤ (-۱٤*)

فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز پلاسمای رات‌های مورد آزمایش، پس از تزریق وریدی هپارین اندازه‌گیری شد. نتایج به دست آمده در جدول ۵ نشان داده شده‌اند.

بررسی این جدول نشان می‌دهد که فعالیت آنزیم LPL در رات‌های تحت تزریق آلومینیم با دوز حاد نسبت به کنترل ۸٤ درصد افزایش، در رات‌های تحت تزریق با مس با دوز حاد ٤ درصد کاهش و در رات‌های تحت تزریق مس- آلومینیم با دوز حاد، ۳٦ درصد افزایش یافته است (جدول۵).

فعالیت آنزیم LPL در گروه‌های تحت تزریق با آلومینیم و مس- آلومینیم به ترتیب ۲۷ درصد و ۷ درصد افزایش و در گروه تحت تزریق با مس ۱۰ درصد کاهش یافته است (جدول۵).

در رات‌های تحت تزریق با دوز مزمن این عناصر فعالیت آنزیم در گروه مس- آلومینیم و آلومینیم به ترتیب ۷ و ۲۸ درصد افزایش و در گروه مس ۵ درصد کاهش نشان می‌دهد (جدول۵).

جدول شماره۵: تغییرات فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز(IU/mg protein) در پلاسما متعاقب تزریق دوزهای حاد، مزمن و متوسط کلرید آلومینیم، کلرید مس و مصرف توأم این دو ترکیب میزان کاهش و یا افزایش در پرانتز نشان داده شده و مقادیر ستاره دار از نظر آماری معنی‌دار هستند.

دوره های تزریق	کنترل	آلومینیم	مس	توام (آلومینیم-مس)
۱۵ روز	۰/٤٤±۰/۱۲	۰/۸۱±۰/۲۸ (+۸٤*)	۰/٤۲±۰/۲۱ (-٤)	۰/٦۰±۰/۳۱ (+۳٦*)
۳۰ روز	۰/٤۱±۰/۹	۰/۵۲±۰/۱۷ (+۲۷*)	۰/۳۷±۰/۲٤ (-۱۰)	۰/٤٤±۰/۱۱ (+۷)
٦۰ روز	۰/٤۳±۰/ ۱٦	۰/۵۵±۰/۹ (+۲۸*)	۰/٤۱±۰/۱۲ (-۵)	۰/٤٦±۰/۱٦ (+۷)

Archive of SID

www.SID.ir

بحث و نتیجه‌گیری

براساس نتایج به دست آمده تغییرات فاکتورهای چربی در پلاسما و کبد نه تنها بستگی به دوز تزریقی دارد، بلکه مدت تزریقات هم در تغییرات این فاکتورها مؤثر می‌باشد به طوری که تغییرات فاکتورهای چربی پلاسما در رات‌های تحت تزریق با دوز حاد چشمگیرتر از دوزهای متوسط و مزمن می‌باشد.

مقایسه غلظت تری‌گلیسرید، کلسترول و اسیدهای چرب متعاقب تزریق دوز حاد در مقایسه با گروه کنترل، نشان دهندهٔ افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان اسید چرب در گروه تحت تزریق با آلومینیم است و همراهی مس با آلومینیم می‌تواند تأثیرات منفی آلومینیم را بر میزان اسیدهای چرب آزاد پلاسمایی تا حدی جبران کند (جدول۱).

این تغییرات، با تحقیقات انجام شده در زمینه اثرات مس مطابقت دارد. چرا که مشخص شده است که مکمل‌های مس، منجر به کاهش میزان اسیدهای چرب می‌شوند(۱۷). بر اساس گزارشات موجود ممکن است مس این اثر را از طریق نقش تنظیمی خود بر فعالیت آنزیم های متابولیسم چربی‌ها اعمال کند و منجر به اصلاح الگوی سنتز اسیدهای چرب شود(۱۸).

میزان TG در گروه تحت تزریق با آلومینیم، کاهش قابل توجهی داشته است که در حضور مس این کاهش تا حدی تعدیل شده است (جدول۱).

مطالعات انجام شده در مورد آلومینیم، نشان داده‌اند که آلومینیم سطح تری‌گلیسرید پلاسمایی را به شدت کاهش داده و منجر به هیپوتری گلیسریدمی می‌شود(٦). نتایج به دست آمده در این بخش با گزارش فوق کاملا توافق دارد (جدول۱).

تغییرات معکوس میزان اسیدهای چرب آزاد پلاسما با میزان تری‌گلیسرید پلاسما به روشنی نشان دهندهٔ افزایش میزان تجزیهٔ تری‌گلیسریدها در موارد افزایش میزان اسیدهای چرب پلاسما می‌باشد (جداول۱، ۲ و۳). لذا با توجه به اثرات آلومینیم و مس بر آنزیم LPL به نظر می‌رسد در اینجا نیز افزایش یا کاهش سطح اسید چرب آزاد تا حدودی ناشی از تأثیر این فلزات بر افزایش یا کاهش فعالیت آنزیم LPL باشد (جدول۵). چرا که آنزیم LPL در تنظیم سطح TG پلاسما نقش بارزی دارد(۱۹).

اندازه‌گیری میزان VLDL در موش‌های تحت تزریق آلومینیم نشان دهندهٔ کاهش شدیدی در میزان VLDL پلاسما می‌باشد. این در حالی است که با تزریق همزمان مس اثرات سوء آلومینیم تا حدی تعدیل شده است (جداول ۱، ۲، ۳) .

سنتز ذرات VLDL علاوه بر ملکول‌های فسفولیپید و آپو پروتئین‌های مربوطه مستلزم وجود هسته‌های TG نیز می‌باشد که در صورت کافی نبودن هر یک از پارامترهای فوق سنتز VLDL کاهش می‌یابد(۲۰). لذا می‌توان تغییرات ایجاد شده در میزان VLDL در هر کدام از گروه‌ها را با میزان TG آنها مرتبط دانست.

علت احتمالی کاهش سطح VLDL پلاسما در حیوانات تحت تزریق با آلومینیم را می‌توان اختلال در فرایند ترشح این ذرات توسط یون آلومینیم نیز دانست(۲۱). از آنجا که تزریق همزمان مس باعث تعدیل اثر آلومینیم بر میزان VLDL شده است، این احتمال وجود دارد که یون مس می‌تواند اثر مهاری آلومینیم را تا حدی تعدیل نماید. تزریق آلومینیم منجر به افزایش کلسترول درحیوانات شد. تزریق مس دارای اثر حفاظتی بر این پارامتر بوده و باعث کاهش کلسترول گردید (جداول ۱، ۲ و۳) که با تحقیقات حاضر همخوانی دارد(۲۲).

تحقیقات انجام شده در مورد اثر آلومینیم نشان داده که آلومینیم می‌تواند سطح کلسترول پلاسما را افزایش دهد(۲۳). از طرفی مس می‌تواند متابولیسم کلسترول را تنظیم و اصلاح کند(۱۸). مس این اثر را از طریق نقش تنظیمی خود بر فعالیت آنزیم‌های مسئول بیوسنتز کلسترول اعمال می‌کند به طوری که گزارش شده در موارد کمبود مس فعالیت آنزیم HMG-CoA ردوکتاز افزایش پیدا کرده و منجر به هیپرکلسترولمی می‌شود(٢٤). از طرف دیگر گزارشات زیادی وجود دارد که پس از دریافت مکمل‌های مس کلسترول پلاسمایی کاهش پیدا می‌کند(۱۷). گزارشات فوق با نتایج مشاهده شده در این تحقیق مطابقت دارد.

یکی دیگر از فاکتورهای چربی که در رات‌های تحت تزریق آلومینیم به شدت تغییر یافته است، فسفولیپیدهای کبدی می‌باشد. ارقام به دست آمده نشان می‌دهند که میزان فسفولیپید کبد در هر ۳ گروه تزریقی آلومینیم حاد، مزمن و متوسط افزایش یافته، ولی افزایش آن در گروه‌های حاد و مزمن چشمگیرتر می‌باشد. در حالیکه این فاکتور در گروه‌های تحت تزریق آلومینیم – مس در گروه‌های حاد مزمن و متوسط افزایش نشان می‌دهند (جدول ٤).

مس دارای تأثیراتی بر متابولیسم لیپیدها و اسیدهای صفراوی در کبد است. به نحوی که کمبود مس. منجر به افزایش محتوای لیپیدی ارگان‌های بدن می‌شود(۲۵). از طرفی افزایش آلومینیم منجر

Archive of SID

www.SID.ir

به تجمع این عنصر در کبد شده و می‌تواند در متابولیسم چربی‌ها ایجاد اختلال کرده و محتوای فسفولیپید کبدی را افزایش دهد(۲۶).

میزان تری‌گلیسرید کبد در گروه‌های تحت تزریق آلومینیم کاهش یافته است و در گروه‌های تحت تزریق آلومینیم- مس نیز این کاهش دیده می‌شود (جدول ٤).

ملکول‌های فسفولیپید و تری‌گلیسرید در کبد از ملکول دی‌اسیل گلیسرول در مسیرهای جداگانه‌ای سنتز می‌شوند که سنتز هر کدام از آنها به فعالیت آنزیم‌های مسیرهای مزبور دارد. سنتز تری‌گلیسرید از اسیل گلیسرول، مستلزم فعالیت آنزیم دی‌اسیل گلیسرول اسیل ترانسفراز (Diacylglycerol acyltransferase) و ملکول‌های اسیل‌کوآ می‌باشد(۲۷). از اینرو به نظر می‌رسد که در حضور آلومینیم بعلت کاهش فرایند لیپوژنز و کافی نبودن مقدار اسیل‌کوآی مورد نیاز، ملکولهای دی‌اسیل گلیسرول به سمت تولید فسفولیپیدها هدایت شده و در نتیجه سطوح فسفولیپیدهای کبد افزایش می‌یابد(۲۸) (جدول٤).

البته روشن شدن این موضوع مستلزم بررسی اثرات آلومینیم بر فعالیت آنزیم‌های هر یک از دو مسیر مذکور در هپاتوسیت‌ها می‌باشد. احتمالا مس اثر خود را از طریق کاهش فرایند لیپولیز اعمال می‌نماید. در بخش دیگری از این مطالعه، بررسی اثرات آلومینیم بر فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز موجود در پلاسمای رات نشان داد که آلومینیم با افزایش فعالیت این آنزیم کلیدی نقش مهمی در متابولیسم چربی‌های پلاسما بازی می‌کند و می‌تواند متابولیسم این مواد را تحت تأثیر قرار دهد(۵) که با گزارشات دیگران نیز مطابقت دارد(۲۹). تزریق همزمان مس به رات‌هایی که آلومینیم دریافت می‌کردند، توانسته است افزایش فعالیت آنزیم را تا حدی تعدیل کند (جدول۵).

References:

۰۱. مشتاقی ع ا. بیوشیمی پزشکی نوین. اصفهان: انتشارات جهاد دانشگاهی؛ صص ۲۲۱-۱٦۹.

02. Alfrey AC. Aluminum toxicity.Advances in Clinical Chemistry1983;23:69-71.
03. Reinke CM, Breitkreutz J. Aluminum in over- the – counter Drugs. Drugs Safety 2003; 26 (14): 1011-1025.
04. Fenwick S, Roberts EA. In end stage renal failure, does infection lead to elevated plasma aluminum and nephrotoxicity. Annals Clin Biochem 2005; 42(2): 149-152.
05. Ani M, Moshtaghie AA, Valian S. Changes in the plasma levels of lipid fractions and lipoprotein lipase activity following aluminum administration. Clin Chem Enzym Comms 1996; 7: 81-92.
06. Sugawara C, Sugawara N, Kiyosawa H, Miyake H. Decrease of serum TG in normal rats fed with 2000ppm aluminum diet for 67 days. Fundam Appl Toxicol 1988; 10(4):607-15.
07. Saari JT. Copper deficiency and cardiovascular disease. Can J Physiol Pharmacol 2000; 78 (10): 848-55.
08. Galhardi C M, Diniz Y S, Rodrigues. Beneficial effect of dietary copper on serum lipids and antioxidatnt defenses in rats. Annals of Nut And Met 2005; 49 (5): 283-288.
09. Bakalli RI, Pesti GM, Raglan WL. Dietary copper in excess of nutritional requirement reduce plasma and breast muscle cholesterol of chickens. Poult Sci 1995; 74 (2): 360-5.
10. Yout N Y, McNamara AA. The effect of copper deficiency on rat hepatic 3-hydroxy-3 methyl glutaryl co-enzym. J Nutr Biochem 1990; 1: 27-33.
11. Speak B K, Parkinson S. Regulation of the synthesis of lipoprotein lipase in adipose tissue by dexamethasone. Biochem Biophys Acta 1986; 881: 155-157.
12. Norman S, Radin. Preparation of lipid extracts . Methods in Enzymiology 1969; 14: 245.
13. Parck A C, Jung D H. Free and total cholesterol and phospholipid assay in clinical laboratory methods. Bauer J. D. 2th Ed. Toronto: Bauer JD Mosby Co; 1982. 546-549.
14. Felix W. Lipase photometric assay. In: Bergmeyer HU (Editor). Methods of enzymatic analysis, 2nd Ed. London: Academic Press; 1974. P 819-827.

Archive of SID

www.SID.ir

15. Korn E D. Lipoprotein lipase clearing factor. London: Academic press ,1962. P 5, 542-545.
16. Lowry O, Rosenberg N. Farr A, Randall R. Protein measurement with the folin-phenol reagent. J Biol Chem 1951; 193: 259-75.
17. Engle T E, Spears J W, Armestrong T A, Wright C L. Effect of dietary copper source and concentration on carcass characteristics and lipid and cholesterol metabolism in growing steers. J Anim Sci 2000; 78(4): 1053-1059.
18. Lee S H, Eagle T E, Hossner K L. Effectoy diatary copper on the expression of lipogenic genes and metabolic hormones in steers. JH Anim Sci 2002; 80 (7): 1999-2005.
19. Miyashita Y, Shirai K. Clinical determination of the severity of metoblic syndrom: Preheparin LPD as a new marker of metabolic syndrome. Current Medicinal Chemistry 2002; 3 (4): 377-381.
20. Ehle P N. Lipolytic enzyme and plasma lipoprotein metabolism. Ann Rev Biochem 1980; 49: 663-669.
21. Musliner TA, McVicker KM. Metabolism of human intermediate and very low density lipoprotein. Atherosclerosis 1987; 1: 408-420.
22. Grifith W, MeDonald T L. The effect of tubulin polymerization and associated guanosine triphosphate hydrolysis in aluminum species. Biochem Biophys Res Comm1988; 151(3): 1025-1037.
23. Klevay LM. Cardiovascular disease from copper deticiency. J Nutr 2000; 130: 489-492.
24. Youset M I. Aluminum induced changes in hematobiochemical parameters. Toxicology 2004; 199(1): 47-57.
25. Kim S, Chao P Y, Allen K G. Inhibition of elevated hepatic glutathion abolishes copper deficiency cholesterolemia FASEB J 1992; 6(7): 2467-2471.
26. Todd A, Armstrong J, Spears W, Eagle M. Effect of pharmacological concentration of dietary copper on lipid and cholesterol metabolism. Nutr Res 2001; 21: 1299-1308.
27. Harris W R, Berthon G, Day J, Exley J P. Speciation of aluminum in biological systems. J Toxicol Environ Health 1996: 48: 543-568.
28. Tijburg L, Ceclen M, Vangolde M. Regulation of the biosynthesis of triacylglycerol and phospholipids in the liver. Biochem Biophys Acta 1989; 1004: 1-19.
29. Sung-Woocho W, Joshi J G. Inactivation of Baker's yeast G6PD by aluminum. Biochem 1989; 28: 3613-3618.
30. Pandya JD, Dave KR, Katyare SS. Effect of long-term aluminum feeding on lipid profiles of rat brain myelin. Lipids in Heath & Disease 2004; 3: 13-23.

Archive of SID

www.SID.ir