مقاله پژوهشی

اثرات منیزیم در پیشگیری از سمیت کادمیوم بر پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه در رات‌های نر نژاد ویستار

نسیم بابک‌نژاد*[1]، سیدعلی‌اصغر مشتاقی[2]، کهین شاهانی‌پور[3]، سمیه بهرامی[4]

تاریخ دریافت ۱۳۹۳/۰٤/۱۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۳/۰٦/۲۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: کادمیوم یکی از فلزات سنگین و سمی است که در صنایع مصرف گسترده داشته و از راه‌های مختلف ازجمله آب‌وخاک وارد زنجیره‌ی غذایی می‌شود. عنصر منیزیم با خاصیت آنتاگونیستی با کادمیوم می‌تواند نقش محافظتی در برابر سمیت این فلز سمی داشته باشد. این مطالعه به بررسی نقش محافظتی منیزیم بر سمیت کادمیوم بر روی پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: رات‌های نر بالغ از نژاد ویستار به ۴ گروه ۵تایی تقسیم گردیدند. کلرید کادمیوم با میزان ۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم و کلرید منیزیم با مقدار ۱/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم و ۰/۵ cc سرم فیزیولوژی برای گروه کنترل، روزانه به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز به رات‌ها تزریق گردیدند. سپس، سطح سرمی پارامترهای مربوط به عملکرد کلیه (سدیم، پتاسیم، اوره، کراتینین و پروتئین) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در معرض قرارگیری با کلرید کادمیوم سبب کاهش سطح کراتینین و پروتئین و افزایش اوره، سدیم و پتاسیم سرم نسبت به گروه کنترل می‌شود. تیمار همزمان منیزیم با کادمیوم سبب کاهش معنی‌دار اوره، پتاسیم و افزایش سدیم، پروتئین و کراتینین سرم نسبت به گروه کادمیوم شد ($p< ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که عنصر منیزیم دارای نقش محافظتی در برابر عمل سمی کادمیوم بر عملکرد کلیه می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: کادمیوم، عملکرد کلیه، منیزیم

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره نهم، ص ٨٤٤-٨٣٥، آذر ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران، تلفن: ۰۹۱۳۲۲۷۱۳۳۹

Email: n.babaknejad@gmail.com

مقدمه

کادمیوم یکی از فلزات سنگین است که در آبکاری فلزات، رنگرزی، پلاستیک‌سازی و باطری‌سازی به‌صورت گسترده‌ای مصرف می‌شود. افراد از طریق رژیم غذایی، آب، آلوده‌کننده‌های محیطی و سیگار در معرض آلودگی با کادمیوم قرار می‌گیرند. مطالعات نشان داده‌اند این ترکیب موجب اختلالات کبدی و کلیوی در انسان و حیوانات می‌شود. کادمیوم با نیمه‌عمر طولانی عمدتاً در بافت‌های نظیر کبد، کلیه و شش تجمع می‌یابد. مکانیسم عمل سمی کادمیوم کاملاً مشخص نیست. مکانیسم اثر سمی کادمیوم کاملاً مشخص نیست. پیشنهاد گردیده است این ترکیب از طریق ایجاد پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع موجب اختلال در فعالیت بیولوژیکی سلول‌ها و در نتیجه باعث وقفه در سنتز پروتئین، اختلال در متابولیسم لیپیدها، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای آمینه می‌شود. کلیه اولین ارگانی است که کادمیوم در آن تجمع می‌یابد (۱). مطالعات نشان‌دهنده‌ی اثرات سمی کادمیوم بر بخش‌های مختلف سیستم کلیوی از قبیل آسیب‌های توبولار، آسیب‌های گلومرولار و اختلال در بازجذب مواد می‌شود. در سال‌های اخیر توجه بسیاری به سمت تداخلی که بین عناصر سمی و عناصر زیستی ضروری به وجود می‌آید، معطوف شده است. این تداخل به‌صورت کمپلکس بوده و شامل عناصر زیستی نظیر Zn، Cu، Se، Fe و Ca و عناصر سمی مانند کادمیوم می‌شود.

[1] گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران (نویسنده مسئول)

[2] گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

[3] گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

[4] گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

بیان‌شده است که استفاده از ترکیباتی نظیر روی، منیزیم، مس، آهن و کلسیم سبب کاهش جذب، تجمع و ابقاء کادمیوم و در نتیجه کاهش سمیت این عنصر در انسان شوند (۲). هنوز درمان مناسبی برای سمیت‌های حاصل از کادمیوم یافت نشده است و استفاده از عوامل شلات کننده نتایج مناسبی را در بر نداشته‌اند. طبق مطالعات انجام شده عملکرد کلیه تحت تأثیر غلظت‌های مختلف کادمیوم دچار اختلال شده و باعث تغییر در پارامترهای بیوشیمیایی مربوط به آن در خون می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهند که بعضی از عناصر زیستی می‌توانند سبب جبران یا تعدیل سمیت کادمیوم بر ارگان‌های مختلف شوند. در مطالعه‌ای مشخص شد که در مسمومیت‌های حاصل از کادمیوم هموستاز و متابولیسم عناصری از قبیل روی، مس و منیزیم دچار اختلال می‌شود. از سوی دیگر بیان شد که مصرف ترکیبات منیزیم سبب بهبود تداخل کادمیوم در هموستاز این عناصر می‌شود. منیزیم عنصری با کاربردهای بالینی متعدد می‌باشد. منیزیم به‌عنوان فعال‌کننده‌ی بسیاری از سیستم‌های آنزیمی درون‌سلولی عمل کرده و در سوخت‌وساز پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و DNA نیز نقش دارد. تعادل منیزیم در رابطه با فعالیت‌های عصبی- عضلانی دارای اهمیت می‌باشد. تحقیقات بیان‌کننده‌ی نقش‌های آنتاگونیستی این عنصر در برابر فلزات سنگین از قبیل سرب، کادمیوم، جیوه و آلومینیوم هستند. کادمیوم و منیزیم برای فرآیندهای زیستی از قبیل اتصال و دریافت سلولی با یکدیگر رقابت می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که پیش‌درمانی یا تجویز همزمان منیزیم در سمیت‌های حاصله از کادمیوم، سبب کاهش ابقاء کادمیوم در بافت‌های مختلف از قبیل کلیه، کبد، بیضه و حتی خون می‌شود، بنابراین می‌توان منیزیم را با دارا بودن اثرات درمانی بالا و اثرات مخرب اندک به‌عنوان یک عامل درمانی در برابر سمیت کادمیوم دانست (۳).

هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی نقش محافظتی منیزیم در جلوگیری از سمیت کادمیوم بر پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه (پتاسیم، سدیم، اوره، کراتینین و پروتئین) در رات‌های نر نژاد ویستار می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی:

مواد لازم از کارخانه‌ی اکراس (Acros Organics) ساخت کسور امریکا تهیه گردیدند و همگی از نوع خالص آزمایشگاهی بودند. کیت‌های آزمایشگاهی جهت اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی (اوره و کراتینین) از شرکت پارس آزمون و شرکت زیست‌شیمی (پروتئین) (ساخت ایران) تهیه شدند.

حیوانات:

در این پروژه از موش‌های صحرایی نر بالغ (Rats) از نژادویستار (Wistar) ۸-۱۰ هفته با وزن ابتدایی ۲۰۰- ۲۵۰ استفاده گردید. حیوانات از دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تهیه شدند. دمای اتاق حیوانات در حدود ۲۵ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت بین ۷۰-۴۰ درصد بود. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. رات‌ها از غذای فشرده‌شده ساخت کارخانه بهپرور و آب تصفیه‌شده لوله‌کشی شهر تغذیه گردیدند.

روش آزمایش:

حیوانات به ۴ گروه ۵تایی تقسیم شدند. گروه کنترل که تحت شرایط استاندارد از قبیل آب و غذا قرار گرفتند و روزانه ۰/۵ سی‌سی سرم فیزیولوژی قابل تزریق دریافت می‌کردند. یک گروه هر روز کلرید کادمیوم به مقدار ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. به یک گروه کلرید منیزیم در دوز ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به گروه دیگر کلرید منیزیم و کلرید کادمیوم به ترتیب با دوزهای ۱/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت همزمان از طریق تزریق داخل صفاقی داده شد. این آزمایش برای مدت ۲۱ روز متوالی انجام گردید. ۲۴ ساعت بعد از انجام آخرین آزمایش حیوانات با استفاده از کتامین گزیلین (۰/۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شده و عمل خون‌گیری با استفاده از روش خون‌گیری مستقیم از قلب صورت گرفت و نمونه‌ها با سرعت ۲۰۰۰ r.p.m به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ گردید از سرم حیوانات به‌منظور انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی مربوط به عملکرد کلیه شامل اندازه‌گیری پتاسیم، سدیم، اوره، کراتینین و پروتئین استفاده گردید. آزمایش‌های اوره، کراتینین و پروتئین سرم با استفاده از کیت‌های بیوشیمیایی و اندازه‌گیری سدیم و پتاسیم سرم با دستگاه فلیم فوتومتر (Corning 480) صورت گرفت. تمام آزمایش‌ها دومرتبه تکرار شدند.

آنالیز آماری:

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS صورت گرفت. جهت بررسی تفاوت معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) میانگین‌ها در بین گروه‌ها به لحاظ آماری از آنالیز واریانس یک‌طرفه (one way ANOVA) استفاده گردید و برای بررسی تفاوت‌های معنی‌دار هر یک از میانگین‌ها نسبت به هم از آزمون تعقیبی (LSD, least

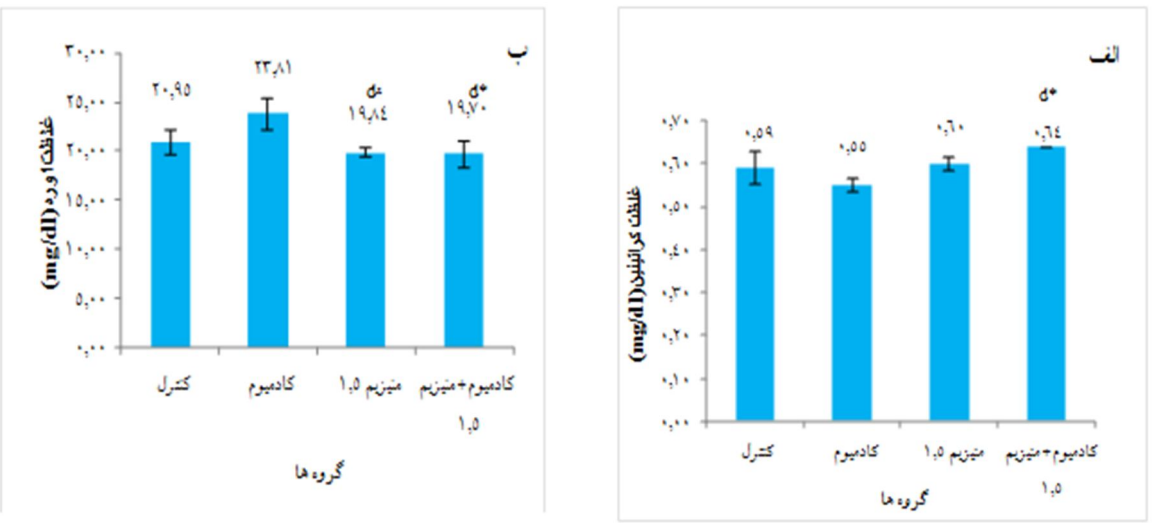
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

significant difference) استفاده شد. براي تهيه‌ی هيستوگرام‌ها از نرم‌افزار Excel استفاده گرديد.

یافته‌ها

بر اساس بررسي‌های انجام شده، ميزان اوره، كراتينين، سديم، پتاسيم و پروتئين حيوانات چهار گروه موردبررسی قرار گرفتند. نتايج حاصل از بررسي گروه‌هاي كنترل، تجربي و حفاظتي نشان دادند كه تزريق داخل صفاقی ۱ ميلی‌گرم كلريد كادميوم به ازای هر كيلوگرم وزن بدن رات به مدت سه هفته سبب افزايش سديم و پتاسيم و كاهش سطح پروتئين سرم نسبت به گروه كنترل شده است. غلظت‌های سرمی اوره و كراتينين گروه دريافت‌كننده‌ی كلريد كادميوم تغيير قابل‌ملاحظه‌ای نسبت به گروه كنترل نشان ندادند (شكل ۱و الف و ب).

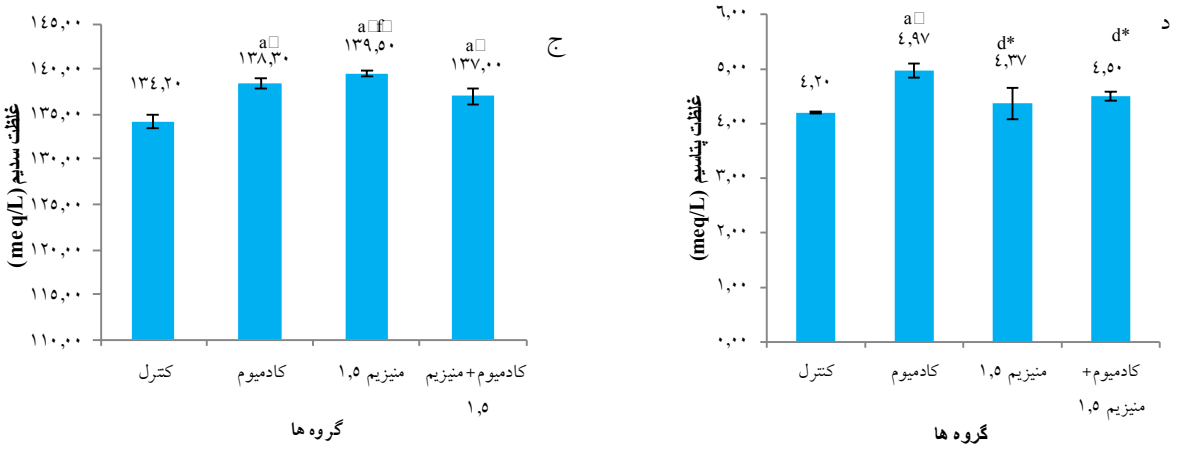
نتايج نشان می‌دهد كه در گروه دريافت‌كننده‌ی ۱/۵ ميلی‌گرم كلريد منيزيم به ازای هر كيلوگرم وزن بدن، سطح اوره، كراتينين، پتاسيم و پروتئين سرم نسبت به گروه كنترل تغيير قابل‌ملاحظه‌ای نشان نداده است (شكل ۱ و شكل ۲). سطح پروتئين گروه دريافت‌كننده‌ی كلريد كادميوم (۱ ميلی‌گرم/كيلوگرم) همزمان با كلريد منيزيم (۱/۵ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) نسبت به گروه كنترل كاهش (۵ درصد، p <۰/۰۰۱) داشته است (شكل ۳). از طرفی سطح سديم سرم در گروه دريافت‌كننده‌ی ۱/۵ ميلی‌گرم كلريد منيزيم به ازای هر كيلوگرم وزن بدن نسبت به گروه كنترل افزايش نشان داد (شكل ۲، ج). غلظت اوره، كراتينين و پتاسيم در گروه تزريق همزمان كلريد كادميوم (۱ ميلی‌گرم/كيلوگرم) با كلريد منيزيم (۱/۵ ميلی‌گرم/كيلوگرم) نسبت به گروه كنترل تغيير معنی‌داری نداشته است (شكل ۱ و شكل ۲، د). اين در حالی است كه تيمار رات‌ها با كلريد منيزيم (۱/۵ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) به‌صورت همزمان با كلريد كادميوم (۱ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) سبب كاهش سطح اوره و سديم سرم نسبت به گروه دريافت‌كننده‌ی كلريد كادميوم (۱ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) گرديد (شكل ۱، ب و شكل ۲، ج). سطح كراتينين، پتاسيم و پروتئين سرم در گروه دريافت‌كننده‌ی كلريد كادميوم (۱ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) همزمان با كلريد منيزيم (۱/۵ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) نسبت به گروه كادميوم افزايش نشان داده بود (شكل ۱، الف و شكل ۲، د و شكل ۳).



شكل (۱): اثرات تزريق داخل صفاقی كلريد كادميوم (۱ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) و/ يا كلريد منيزيم (۱/۵ ميلی‌گرم/ كيلوگرم) به مدت ۲۱ روز بر پارامترهای سرمی (الف: كراتينين، ب: اوره) مربوط به عملكرد كليه.

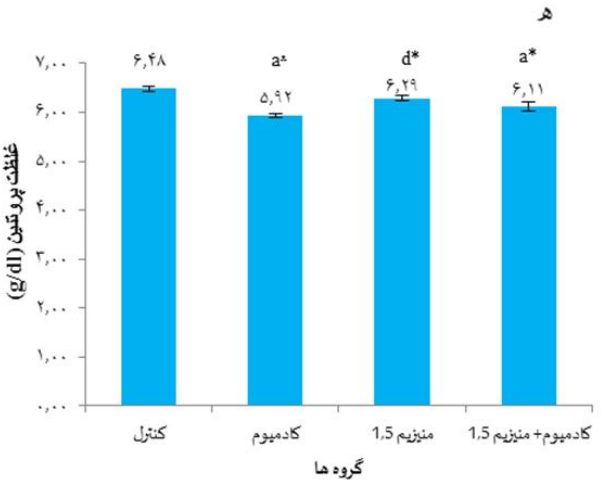
ارقام به‌صورت Mean±SE برای ۱۰ نمونه (One way ANOVA, LSD) نشان داده شده‌اند. d: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه كادميوم. (*p <۰/۰۵)، (♣p <۰/۰۰۱).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]



شکل (۲): اثرات تزریق داخل صفاقی کلرید کادمیوم (۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم) و/ یا کلرید منیزیم (۱/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به مدت ۲۱ روز بر پارامترهای سرمی (ج: سدیم، د: پتاسیم) مربوط به عملکرد کلیه.

ارقام به‌صورت Mean±SE برای ۱۰ نمونه (One way ANOVA, LSD) نشان داده شده‌اند. a: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل. (♣p <۰/۰۰۱)، (*p <۰/۰۵). d: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کادمیوم. (*p <۰/۰۵)، (♣p <۰/۰۰۱). f: تفاوت معنی‌دار نسبت گروه کادمیوم-منیزیم ۱/۵. (♣p <۰/۰۰۱).



شکل (۳): اثرات تزریق داخل صفاقی کلرید کادمیوم (۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم) و/ یا کلرید منیزیم (۱/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به مدت ۲۱ روز بر پارامترهای سرمی (ه: پروتئین) مربوط به عملکرد کلیه.

ارقام به‌صورت Mean±SE برای ۱۰ نمونه (One way ANOVA, LSD) نشان داده شده‌اند. a: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل. (♣p <۰/۰۰۱)، (*p <۰/۰۵). d: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کادمیوم. (*p <۰/۰۵)، (♣p <۰/۰۰۱).

بحث

همان‌طور که قبلاً ذکر گردید، عناصر کمیاب دارای نقش‌های زیستی متفاوتی در بدن هستند که می‌توانند در نتیجه‌ی تداخل با یکدیگر، نتایج متفاوتی را ایجاد کند. در سال‌های اخیر توجه بسیاری به سمت تداخلی که بین عناصر سمی و عناصر زیستی ضروری به وجود می‌آید، معطوف شده است (۴). گزارش‌ها حاکی از آن است که مصرف منیزیم سبب جلوگیری یا کاهش بسیاری از اثرات سمی کادمیوم نظیر صدمه‌ی بیضه‌ای، استخوانی، سمیت کلیوی، آسیب سلولی، آسیب‌های کبدی، سرطان‌زایی، تراتوژنسیتی و سمیت جنینی می‌شود. در واقع منیزیم عنصری با کاربردهای

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

بالینی متعدد می‌باشد. تداخل در مراحل جذب روده‌ای این فلز با کادمیوم، مکانیسمی است که بیشتر از همه پیشنهاد می‌شود (5).

همان‌طور که قبلاً بیان شد، موضوع موردبررسی در این مقاله، شامل اثرات و عوارض سمی کادمیوم بر سیستم کلیوی و نیز بررسی تداخلات بین منیزیم با کادمیوم در جلوگیری از اثرات سمی کادمیوم بر عملکرد کلیه می‌باشد. بررسی موجود با استفاده از رات‌های نر بالغ در یک دوره‌ی سه‌هفته‌ای صورت پذیرفت. به‌منظور بررسی عملکرد سیستم کلیوی تغییرات پارامترهای موجود در سرم این حیوانات مورد آزمایش قرار گرفت.

اثرات کادمیوم بر پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه:

متعاقب تزریق داخل صفاقی ۱ میلی‌گرم کلرید کادمیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات به مدت سه هفته، غلظت اوره‌ی سرم نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. البته باید خاطرنشان کرد که این افزایش ازلحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین، کاهش کراتینین سرم نیز ازلحاظ آماری معنی‌دار نبود. معمولاً تغییر غلظت‌های کراتینین و اوره سرم و پلاسما به‌عنوان یک فاکتور برای ارزیابی عملکرد بخش گلومرولار کلیه شناخته می‌شوند (۶). البته تغییرات در کلیرانس کراتینین را می‌توان در نتیجه‌ی تغییر در عملکرد توبول‌ها نیز دانست. به آن دلیل که کراتینین نه تنها فیلتره می‌شود بلکه در توبول‌ها نیز ترشح می‌شود (۷). نتایج حاصل از مطالعه‌ی بروزسکا و همکاران نشان داد که تغییر در غلظت کراتینین و اوره‌ی سرم در گروه‌های کادمیوم وابسته به دوز بوده و میزان این پارامترها در سرم متناسب با غلظت کادمیوم در ادرار و یا کلیه بیان شد. بروزسکا و همکاران با استناد به این نکته که افزایش غلظت اوره‌ی سرم، همزمان با کاهش سطح ادراری اوره و افزایش دفع پروتئین از طریق ادرار نشان‌دهنده‌ی اختلال در عملکرد گلومرولار می‌باشد، تغییرات حاصله را توجیه نمودند. البته آسیب به ساختار گلومرولار نیز گزارش شد (۱). مطالعه‌ی آساگابا و اوبی در سال ۲۰۰۴ مؤید این نکته بود که در معرض قرارگیری با دوزهای پایین کادمیوم از طریق آب خوراکی در رات‌ها منجر به کاهش معنی‌دار کراتینین در گروه کادمیوم، در پایان دوره‌ی دوماهه‌ی در معرض قرارگیری، نسبت به گروه کنترل می‌شود. این محققین دلیل این امر را، بروز آسیب‌های کلیوی توبولار وعدم آسیب گلومرولار متعاقب مصرف ۰/۳ میلی‌گرم کلرید کادمیوم بر لیتر در آب آشامیدنی به مدت ۲ ماه در رات‌ها بیان کردند (۶).

کادمیوم در دوزهای پایین سبب افزایش فعالیت ناقلین آنیونی مسئول ترشح کراتینین و در نتیجه افزایش ترشح کراتینین به ادرار می‌شود (۸). البته باید خاطرنشان کرد که تغییر در غلظت‌های اوره و کراتینین سرم هنگامی اتفاق می‌افتد که حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد نفرون‌ها تخریب شده باشند. بنابراین تست رایج عملکرد کلیه حساسیت لازم و کافی را برای نشان دادن نفروپاتی ندارد (۱۰،۹).

متعاقب تزریق دوز ۱ میلی‌گرم کلرید کادمیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات غلظت‌های سدیم و پتاسیم سرم افزایشی معنی‌دار نسبت به گروه کنترل داشته است. افزایش پتاسیم سرم به‌عنوان یکی از اثرات سمی کادمیوم بر روی عملکرد کلیه می‌باشد (۱۲،۱۱). کادمیوم منجر به ایجاد هایپرکالمیا و هایپرناترمیا می‌شود (۱۳). کادمیوم با افزایش سطح سرمی رنین منجر به احتباس سدیم و آب می‌شود (۱۶-۱۴). در واقع می‌توان این چنین استنباط کرد که کادمیوم سبب افزایش بازجذب سدیم و کاهش دفع ادراری آن می‌شود (۱۸،۱۷). از طرفی کادمیوم منجر به دپلاریزاسیون غشای سلولی و کاهش مقاومت غشای سلولی و تحریک کانال‌های پتاسیم و در نتیجه افزایش غلظت خارج سلولی پتاسیم می‌شود (۱۹). احتباس پتاسیم و افزایش غلظت سرمی آن نشان‌دهنده‌ی آسیب‌های مزمن کلیوی است (۱۱). البته باید خاطر نشان کرد، توان افزایش باز جذب سدیم به وسیله‌ی کادمیوم را نمی‌توان مربوط به مکانیسم تبادلی سدیم- پتاسیم که نتیجه‌ی آن کاهش مقادیر سرمی پتاسیم است، دانست (۱۴).

تزریق داخل صفاقی کلرید کادمیوم (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) سبب کاهش معنی‌دار غلظت پروتئین سرم نسبت به گروه کنترل گردید. کاهش پروتئین سرم متعاقب در معرض قرارگیری با کادمیوم می‌تواند به عوامل مختلفی مرتبط باشد. یکی از مهم‌ترین عوامل، بروز پروتئینوری در نتیجه‌ی سمیت با کادمیوم است (۲۲،۱۳-۲۰). کاهش سطح پروتئین تام سرم و همچنین افزایش پروتئینوری متعاقب تزریق داخل صفاقی ۱ میلی‌گرم کلرید کادمیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات در مطالعه‌ی مشتاقی و همکاران تأییدی بر نتایج حاصل از مطالعه‌ی کنونی است (۲۳).

در واقع حدود نیمی از کادمیوم در بدن در کلیه‌ها تجمع می‌یابد که سبب بروز تغییرات ساختاری و عملکردی در کلیه‌ها می‌شود (۲۴). یکی از اولین علائم آسیب‌های کلیوی متعاقب در معرض قرارگیری با کادمیوم افزایش دفع پروتئین‌ها با وزن مولکولی کم مانند بتا ۲- میکروگلوبولین می‌باشد (۲۷-۲۵). پروتئینوری نتیجه‌ی آسیب به توبول‌های ادراری و سلول‌های توبول پروکسیمال است (۳۰-۲۸). البته باید خاطر نشان کرد که پروتئینوری گلومرولی و دفع پروتئین‌هایی با وزن مولکولی بالا نیز در نتیجه سمیت کادمیوم ایجاد می‌شود (۳۱). از طرفی آسیب‌های کبدی و اختلال در عملکرد کبد یکی دیگر از دلایل کاهش سطوح

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

پروتئین‌های سرم در مسمومیت‌های حاد و مزمن با کادمیوم می‌باشد (۳۲). آسیب‌های وارده به کلیه وابسته به مدت زمان در معرض قرارگیری با کادمیوم می‌باشد. کادمیوم به‌صورت پیوند شده با متالوتیونئین و همچنین به‌صورت آزاد (یون Cd^{2+}) سبب بروز نفروتوکسیسیتی می‌شود. کمپلکس کادمیوم- متالوتیونئین از طریق غشای گلومرولار به جریان توبولار وارد می‌شود. مقادیری از این کمپلکس کادمیوم- متالوتیونئین قبل از جذب مجدد در لومن توبولار شکسته می‌شود. یون‌های آزاد شده‌ی Cd^{2+} در لومن توبولار مسئول آسیب به پروتئین‌های دیواره‌ی سلولی توبول‌های کلیه می‌باشند (۳۴،۳۳). از طرفی کادمیوم، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن را در سلول القاء می‌کند. از سوی دیگر، کاهش آنتی‌اکسیدان‌های درون سلول و بر هم خوردن تعادل بین آنتی‌اکسیدان‌ها و عوامل اکسیدکننده‌ی سلولی، به مولکول‌های حیاتی همانند آنزیم‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدهای غشایی آسیب می‌رساند و سبب پراکسیداسیون لیپیدی در بافت‌های مختلف می‌شود (۳۷-۳۵). کادمیوم باند شده به متالوتیونئین در جریان پالایش خون به فرم آزاد درآید و مقدار آن از یک حد بحرانی تجاوز نماید، علائم سمیت کلیوی، ازجمله پروتئینوری و تغییر در مقدار سرمی کراتینین، اوره، سدیم، پتاسیم و پروتئین نمایان می‌شود (۳۸).

اثرات منیزیم بر پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه در رات‌های مسموم شده با کادمیوم:

درمان همزمان کادمیوم و منیزیم سبب کاهش معنی‌دار مقادیر اوره، پتاسیم و و افزایش معنی‌دار کراتینین و سدیم نسبت به گروه دریافت کننده کادمیوم شد. نتایج حاصل از این پروژه با مطالعات انجام شده در زمینه‌ی نقش محافظتی منیزیم بر سمیت کادمیوم تطابق داشته است. در واقع منیزیم در مکانیسم‌های تبادلاتی یون‌ها نقشی اساسی بازی می‌کند. در واقع منیزیم حرکت و نقل و انتقال الکترولیت‌ها از غشای سلولی تسهیل می‌کند. (۳۹). منیزیم و سدیم به‌عنوان آنتاگونیست یکدیگر شناخته می‌شوند. این بدان معناست که افزایش یکی سبب کاهش دیگری می‌گردد (۴۰). منیزیم به‌عنوان یک عامل حفاظتی در برابر تجمع و سمیت کادمیوم در بدن شناخته می‌شود (۴۱). منیزیم منجر به کاهش تجمع کادمیوم و سرب در ریه، طحال، بیضه و کلیه در رات‌های مسموم شده با کادمیوم می‌شود (۴۲). کاهش مقادیر کادمیوم در کلیه متعاقب مصرف منیزیم را می‌توان به‌عنوان یک فاکتور کلیدی در جلوگیری از بروز نفروتوکسیسیتی حاصل از کادمیوم دانست. در واقع رقابت این دو عنصر در بازجذب، در توبول‌های پروکسیمال و حذف ادراری کادمیوم در نتیجه‌ی عمل منیزیم، سبب کاهش تجمع کادمیوم در کلیه می‌شود (۴۳). دجوکیک کویک و همکاران نشان دادند سمیت حاد کادمیوم (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات) سبب افزایش مقادیر کلیوی کادمیوم می‌شود که پیش درمانی با منیزیم (۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات) منجر به کاهش معنی‌دار سطح کادمیوم در کلیه بعد از ۴ الی ۶ ساعت پس از در معرض قرارگیری می‌شود (۴۲). از طرفی کاهش مقادیر منیزیم رژیم غذایی سبب افزایش فعالیت و جذب بیشتر کادمیوم در اپیتلیال کلیه می‌شود. بنابراین، منیزیم می‌تواند دارای نقش محافظت سلولی در برابر سمیت کادمیوم باشد (۴۴). همچنین، منیزیم سبب کاهش مقادیر کادمیوم در خون شده و از این طریق انتقال آن به بافت‌های مختلف را کاهش می‌دهد (۴۵).

از محدودیت‌های و نقاط ضعف این مطالعه می‌توان به عدم اندازه گیری پارامترهای ادراری مربوط به عملکرد کلیه که مشخصه تکمیلی بر سمیت و همچنین نقش آنتاگونیستی منیزیم اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

کادمیوم یک آلاینده‌ی زیست محیطی و صنعتی است که سمیت آن به طور وسیعی مورد مطالعه و بررسی قرارگرفته است. اثرات نفروتوکسیک کادمیوم و تغییرات ساختاری و عملکردی در کلیه از دیگر عوارض سمی کادمیوم محسوب می‌شوند. بر اساس مطالعه‌ی کنونی، منیزیم به‌عنوان آنتاگونیست کادمیوم سبب کاهش و تعدیل اثرات سمی کادمیوم بر روی پارامترهای سرمی مربوط به عملکرد کلیه گردید. بنابراین، انتظار می‌رود استفاده از ترکیبات منیزیم به‌عنوان مثال دانه‌های سویا، بادام، آرد کامل گندم، برنج سبوس‌دار، غذاهای دریایی، گوشت و سبزیجات بتواند از آثار نامطلوب کادمیوم به‌عنوان یک آلاینده محیطی و زیستی جلوگیری کند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دکتر هاشم نیری به دلیل مساعدت‌های ایشان در راستای انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

References:

1. Brzóska MM, Kamiński M, Supernak-Bobko D, Zwierz K, Moniuszko-Jakoniuk J. Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. I. Biochemical and histopathological studies. Arch Toxicol 2003;77(6):344–52.
2. Matović V, Plamenac Bulat Z, Djukić-Cosić D, Soldatović D. Antagonism between cadmium and magnesium: a possible role of magnesium in therapy of cadmium intoxication. Magnesium Res 2010;23(1):19-26.
3. Matović V, Buha A, Bulat Z, Dukić-Ćosić D. Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. Arh Hig Rada Toksikol 2011;62(1):65–76.
4. Boga A, Erdogan S, Sertdemir Y. Effects of specific dosages of magnesium and zinc on the teratogenicity of cadmium, nickel, and cobalt in Xenopus embryos, as assessed by the FETAX test. Dose Response 2007;6(1):16-29.
5. Matovic V, Bulat ZP, Dukic-cosic D, Soldatovic D. Zinc, copper, or magnesium supplementation against cadmium toxicity. New York: In, Inc NSP;2010.
6. Asagaba SO, Obi FO. Effects of Oral Cadmium Exposure on Renal Glomerular and Tubular Functions in the Rat. J Appl Sci Environ Manag 2004;8(1):29-32.
7. Akesson A. Tubular and glomerular kidney effects in swedish women with low environmental cadmium exposure. Env Med 2005;113(11):1627-31.
8. Weaver VM, Kim N-S, Lee B-K, Parsons PJ, Spector J, Fadrowski J, et al. Differences in urine cadmium associations with kidney outcomes based on serum creatinine and cystatin C. Environ Res 2011;111(8):1236–42.
9. Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Vos A, Oversteyns M. Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five year follow up. British J Indust Med 1989;46(11):755-62.
10. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. Critical Care 2005;9(2):139-43.
11. Toman R, Hluchy S, Massanyi P. Changes to the serum electrolyte concentrations of pheasants (Phasianus colchicus) caused by cadmium administered in drinking water. Acta fytotechnica et zootechnica 2004;4:90-2.
12. Ibiam UA. Hemoprotective and nephroprotective potentials of aqueous extract of Jussiaea nervosa leaf in cadmium exposed albino rats. J Pharm Biolo Sci 2012;4(1):48-52.
13. Zak iMS, Abd El-Rahman HH. Some studies in Barki sheep intoxicated with cadmium. Life Sci J 2013;10(1):1202-4.
14. Doyle JJ, Bernhoft RA, Sandstead HH. The effects of a low level of dietary cadmium on blood pressure, ’24Na, ’42K, andwater retention in growing rats. J Lab Clin Med 1975;86(1):57–63.
15. Perry HM, Erlanger MW, Blotcky AJ, Perry EF. Inhibition of cadmium-induced hypertension in rats. Sci Total Environ 1980;14(2):153–66.
16. Nishiyama S, Nakamura K. Effect of cadmium on plasma aldosterone and serum corticosterone concentrations in male rats. Toxicol Appl Pharmacol1984;76(3):420-3.
17. Mouw DR, Vander AJ, Cox J, Fleischer N. Acute effects of lead on renal electrolyte excretion and plasma renin activity. Toxicol Appl Pharmacol 1978;46(2):435-7.
18. Lall SB, Peshin SS, Gulati K, Khattar S, Das N, Seth SD. Involvement of renin-angiotensin system in hypertensive effect of cadmium in rats. Indian J Exp Biol 1997;35(4):338–91.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

19. Jungwirth A, Paulmichl M, Lang F. Cadmium enhances potassium conductance in cultured renal epitheloid (MDCK) cells. Kidney Int 1990;37(6):1477-86.
20. Bernard AM, Ouled amor A, Lauwerys RR. The effects of low doses of cadmium-metallothionein on the renal uptake of beta 2-microglobulin in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1987;3:440-3.
21. El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH. Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and beta-carotene. Food Chem Toxicol 2004;42(10):1563–71.
22. Omonkhua AA, Obi FO. Effects of Vitamin C on Kidney and Bone of Rats Exposed to Low Doses of Cadmium. Nigerian J Basic Appl Sci 2012;20(4):297-304.
23. Moshtaghie AA, Raisi A, Goodarzi H. A Study of the cadmium toxicity on serum proteins and it's relation to proteinuuria in male rats. J Islamic Academy Sci 1991;4(3):192-4.
24. El-Refaiy AL, Eissa FI. Protective effects of ascorbic acid and zinc against. Comunicata Scientiae 2012;3(3):162-80.
25. Kench JE, Sutherland EM. The nature and origin of the minialbumin found in cadmium-poisoned animals. South African Med J 1966;40(46):1109-12.
26. Omarova A, Phillips CJ. A meta-analysis of literature data relating to the relationships between cadmium intake and toxicity indicators in humans. Environ Res 2007;103(3):432–40.
27. Ghiasi F, Mirzargar SS, SalarAmoli J, Bahonar A, Ebrahimzadeh Mousavi HA. Study on hematology and serum biochemistry of common carp (CYPRINUS CARPIO) after low cadmium concentration exposure. J Veterin Res 2007;65(1):335-7.
28. Itokawa Y, Nishino K, Takashima M, Nakata T, Kaito H, Okamoto E, et al. Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning of rats. Histology and renal function. Environ Res 1978;15(2):206–17.
29. Ogheneovo Asagba S. Biochemical changes in urine and plasma of rats in food chain-mediated cadmium toxicity. Toxicol Ind Health 2010;26(8):459–67.
30. Liang Y, Lei L, Nilsson J, Li H, Nordberg M, Bernard A, et al. Renal function after reduction in cadmium exposure: an 8-year follow-up of residents in cadmium-polluted areas. Environ Health Perspect 2012;120(2):223–8.
31. Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. Environ Health Perspec 2002;110(2):151-6.
32. Almášiová V, Lukačínová A, Holovská Cigánková V. Effect of lifetime low dose exposure to cadmium on lipid metabolism of wistar rats. J Microbiol, Biotechnol Food Sci 2012;2(1):293-9.
33. Nordberg GF, Jin T, Nordberg M. Subcellular targets of cadmium nephrotoxicity: cadmium binding to renal membrane proteins in animals with or without protective metallothionein synthesis. Environ Health Perspec 1994;102(3):191-4.
34. Thévenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. Nephron Physiol 2003;93(4):87-92.
35. Manca D, Ricard AC, Trottier B, Chevalier G. Studies on lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. Toxicology. 1991;67(3):303–23.
36. Fouad AA, Qureshi HA, Yacoubi MT, Al-Melhim WN. Protective role of carnosine in mice with

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

cadmium-induced acute hepatotoxicity. Food Chem Toxicol 2009;47(11):2863–70.

37. Messaoudi I, El Heni J, Hammouda F, Saïd K, Kerkeni A. Protective effects of selenium, zinc, or their combination on cadmium-induced oxidative stress in rat kidney. Biol Trace Elem Res 2009;130(2):152–61.
38. Bonnell JA, Ross JH, King E. Renal lesions in experimental cadmium poisoning. British J Ind Med 1960;17(1):67-73.
39. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities. Blood Purif 2010;29(3):280–92.
40. Wilson LD. Sodium and the Adrenals. Eck Institute Bulletin 2003;19(2):2-6.
41. Heller BI. Concerning the effects of magnesium sulfate on renal function, electrolyte excretion, and clearance of magnesium. J Clin Invest 1953;39(2):858-60.
42. Djukić-Cosić D, Ninković M, Malicević Z, Matović V, Soldatović D. Effect of magnesium pretreatment on reduced glutathione levels in tissues of mice exposed to acute and subacute cadmium intoxication: a time course study. Magnes Res 2007;20(3):177–86.
43. Grosicki A. Influence of magnesium on the deposition of cadmium in rats. B Vet I Pulaw 2012;56:591-4.
44. Quamme GA. Free cadmium activity in renal epithelial cells is enhanced by Mg2+ depletion. Kidney Int 1992;41(5):1237-40.
45. Bulat ZP, Djukić-Cosić D, Malicević Z, Bulat P, Matović V. Zinc or magnesium supplementation modulates cd intoxication in blood, kidney, spleen, and bone of rabbits. Biol Trace Elem Res 2008;124(2):110–7.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

Original Article

THE EFFECTS OF MAGNESIUM IN PREVENTING CADMIUM TOXICITY ON SERUM PARAMETERS RELATED TO RENAL FUNCTIONS IN MALE WISTAR RATS

Nasim Babaknejad[1], Ali Asghar Moshtaghie[2], Kahin Shahanipour[3], Somaye Bahrami[4]*

Received: 2 Jul , 2014; Accepted: 14 Sep , 2014

Abstract

***Background & Aims*:** Cadmium (Cd) is a heavy metal that has widespread use in industries and is entering the food chain in different ways, including soil and water. Magnesium (Mg) supplementation could have a protective effect against cadmium toxicity because of their antagonistic properties. In this work the influence of Mg on toxicity that is caused by Cd on serum parameters related to renal function has been investigated.

Materials & Methods: Adult male Wistar rats were divided into 4 groups of five and were administered to Cd (1 mg/kg) and Mg (1.5 mg/kg) and 0.5cc normal saline for control group by ip injection for 21 days. Then, the levels of serum parameters related to renal function (sodium, potassium, urea, creatinine, protein) were measured.

Results: The results illustrated that levels of creatinine and protein decreased and levels of urea, sodium and potassium increased as a result of Cd exposure in comparison to the control group. Co-administered Cd and Mg decreased serum urea, sodium and potassium. Treatment by Mg enhanced serum creatinine and protein level.

Conclusion: The findings seem to suggest that magnesium compounds by its antagonistic activities can have protective effects against Cd renal toxicity.

Keywords: Cadmium, Renal function, Magnesium

Address: Department of Biochemistry, Faculty of Basic Science, Falavarjan Branch, Isfahan, Iran
Tel: +989132271339
Email: n.babaknejad@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2014: 25(9): 844 ISSN: 1027-3727

[1] Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran (Corresponding Author)
[2] Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
[3] Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
[4] Department of Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]