

تغییر لیپیدها، گلوکز و انسولین خون متعاقب مصرف کلرید آلومینیوم در موش‌های صحرایی

سیدرضا فاطمی طباطبایی^۱، سمیه شیخ^{۲*}

چکیده

مقدمه: آلومینیوم، سومین عنصر فراوان پوسته زمین، ممکن است به روش‌های مختلفی وارد بدن شود. تماس بیش از حد با این عنصر طیف وسیعی از بیماری‌ها را ایجاد می‌کند. با توجه به مشکلات فراوان ناشی از تماس با این عنصر، ممکن است ورود آن به بدن بر هموستاز لیپیدها، قند خون و ترشح هورمون‌ها تأثیر گذاشته و از این طریق زمینه‌ساز دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی شود. لذا در این مطالعه آثار مصرف خوراکی آلومینیوم بر شاخص‌های مذکور مورد مطالعه قرار گرفت.

روش‌ها: ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به سه گروه تقسیم شدند. به آب آشامیدنی (آب مقطر) آنها روزانه به مدت ۷ هفته مقادیر صفر، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، آلومینیوم به شکل کلرید آلومینیوم اضافه شد. مقادیر تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، HDL-c و گلوکز پلاسما به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شدند و اندازه‌گیری انسولین پلاسما به روش ELISA انجام گرفت. جهت تأیید مقاومت انسولین شاخص HOMA-IR محاسبه گردید.

یافته‌ها: مصرف آلومینیوم سطح HDL-c را در گروه‌های آلومینیوم ۱۰۰ و ۲۰۰ به صورت معنی‌داری کاهش ($P<0/01$) و باعث افزایش نسبی TG و LDL-c شد. سطح گلوکز در گروه‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. همچنین متعاقب مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم آلومینیوم میزان انسولین و HOMA-IR در حد معنی‌داری نسبت به دو گروه دیگر افزایش یافتند ($P<0/05$) اما تغییری در وزن سه گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق نشان داد قرار گرفتن در معرض آلومینیوم ممکن است با تداخل در متابولیسم قند خون و لیپیدها، و مقاومت به انسولین، زمینه‌ساز بروز دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی باشد.

واژگان کلیدی: آلومینیوم، لیپید، HOMA-IR، گلوکز

۱- گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

۲- گروه فیزیولوژی، دانشگاه شهید چمران اهواز

* **نشانی:** زاهدان، بلوار خلیج فارس، دانشگاه پیام نور مرکز سیستان و بلوچستان، گروه علوم تغذیه، تلفن: ۰۹۱۵۱۴۴۱۷۳۶، نمابر:

۰۵۴۲۵۳۸۷۶، پست الکترونیک: somaye.sheikh@gmail.com

مقدمه

آلومینیوم یکی از فراوان‌ترین عناصر فلزی است [۱]. از ترکیبات آلومینیوم در صنعت، داروسازی (آنتی‌اسیدها)، افزودنی‌های خوراکی، مواد آرایشی، دئودرانت‌ها، ظروف آشپزخانه و همچنین تصفیه آب استفاده می‌شود [۲،۳]. آلومینیوم به هر صورتی که وارد بدن شده باشد در گردش خون به صورت متصل به ترانسفرین که ناقل اصلی آهن در مهره‌داران است منتقل می‌شود و میل اتصال آن به ترانسفرین نسبت به آهن کمتر است [۴]. بیش از ۹۵ درصد آلومینیوم توسط کلیه از طریق فیلتراسیون گلوبولی و کمتر از ۲ درصد از طریق صفرا از بدن دفع می‌شود [۱]. اولین بار در سال ۱۹۷۲ سمیت آلومینیوم در بیمارانی که همودیالیز می‌شدند همراه با سندرم نورولوژیک گزارش شد [۵]. آنمی میکروسیتی [۱]، کاهش زنده مانی اسپرم [۶]، کاهش تولید تستوسترون و توان لقاح [۷]، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها [۸] و اختلالات قلبی عروقی بیماران همودیالیزی [۹] به دنبال سمیت ناشی از آلومینیوم گزارش شده است. آلومینیوم همچنین سبب تغییر در سطوح لیپیدی خون می‌شود. افزایش LDL-C سرم نیز به عنوان فاکتور خطر مستقل برای بیماری آترواسکلروز است و در صورت بالا بودن میزان LDL-C و کلسترول و اسید چرب اشباع خطر بیماری قلبی عروقی افزایش می‌یابد [۱۰].

فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در متابولیسم قند خون و زمینه سازی دیابت نوع ۲ مؤثرند [۱۱]. آلومینیوم به عنوان یک فاکتور محیطی ممکن است با افزایش مقاومت سلول‌ها به انسولین یا کاهش ترشح انسولین سبب اختلال در میزان گلوکز خون شود.

معدود مطالعات انجام شده اثر آلومینیوم روی لیپیدها در خرگوش و بررسی تست تحمل گلوکز در رت و متابولیسم گلوکز در عضله خوک بوده که فاقد انسولین و مقاومت انسولین بوده و در حال حاضر مطالعه‌ای مبنی بر تأثیر آلومینیوم بر انسولین و مقاومت انسولین در رت‌ها وجود ندارد. با توجه به این که جمعیت زیادی در معرض آلودگی با عنصر آلومینیوم به عنوان فاکتور خطر محیطی قرار دارند و از طرف دیگر تغییر در شاخص‌های خونی نظیر لیپیدها و

لیپوپروتئین‌ها و انسولین و گلوکز در تشخیص و پیشرفت بیماری آترواسکلروز و بیماری دیابت نقش دارند لذا مطالعه حاضر در جهت بررسی اثر مصرف خوراکی آلومینیوم بر شاخص‌های مذکور و تأثیر نهایی آن بر مقاومت انسولین به اجرا درآمد.

روش‌ها

برای انجام این کار تحقیقاتی تعداد ۱۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۱۰-۱۹۰ گرم از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه جندی شاپور اهواز تهیه شدند. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای $22 \pm 2^\circ\text{C}$ نگهداری شدند. غذای حیوانات به صورت پلت شده از کارخانه خوراک دام و طیور پارس تهران تهیه گردید و حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. بعد از یک هفته سازگاری، حیوانات به صورت تصادفی به سه گروه شش تایی شامل گروه‌های کنترل، آلومینیوم ۱۰۰ و آلومینیوم ۲۰۰ تقسیم شدند به طوری که میانگین وزنی گروه‌ها به هم نزدیک بود. به آب آشامیدنی (آب مقطر به اضافه 300 ppm کلرید سدیم) گروه‌های فوق به ترتیب روزانه مقادیر صفر (آب مقطر فاقد کلرید آلومینیوم)، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کلرید آلومینیوم ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) به مدت هفت هفته اضافه شد. برای اینکه آلومینیوم در مقادیر ذکر شده در اختیار حیوانات قرار گیرد، روزانه آب مصرفی ۲۴ ساعته حیوانات اندازه‌گیری و با در نظر گرفتن مجموع وزن حیوانات موجود در هر قفس (سه موش صحرایی در هر قفس) و دوز مورد استفاده در هر گروه، مقدار کلرید آلومینیوم مورد نیاز محاسبه و در آب آشامیدنی ۲۴ ساعته آنها حل و در اختیار حیوانات قرار گرفت. در پایان هفت هفته نیز جهت مقایسه، وزن گروه‌ها توسط ترازوی دیجیتال اندازه‌گیری شد.

بعد از اتمام دوره موش‌های صحرایی به مدت ۸ ساعت ناشتا نگه داشته شدند (فقط می‌توانستند از آب آشامیدنی استفاده کنند) و تحت بیهوشی عمیق توسط کلروفورم خون‌گیری از قلب صورت گرفت. نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی ۲۵ میکرولیتر EDTA ده درصد به مدت

منظور مقایسه نتایج بین گروه‌ها از پس آزمون TUKEY استفاده شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار بیان شده است و در مواردی که $P < 0/05$ محاسبه گردید، اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

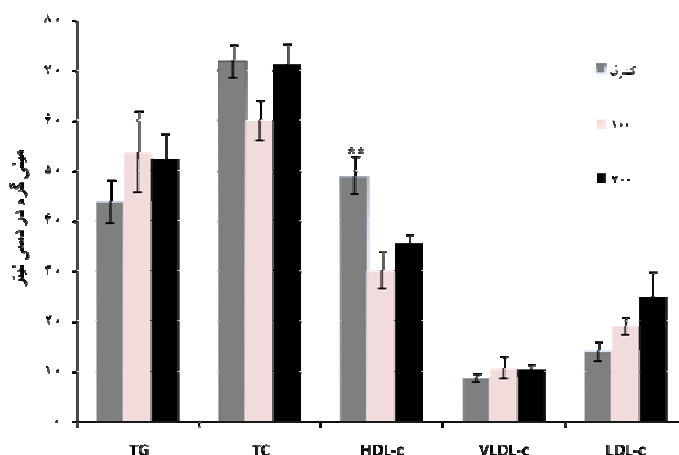
یافته‌ها

همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود متعاقب هفت هفته مصرف ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم کلرید آلومینیوم، سطح HDL-c در گروه‌های آلومینیوم ۱۰۰ ($30/2 \pm 3/6$) و ۲۰۰ ($35/6 \pm 1/5$) به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل ($49 \pm 3/7$) کاهش ($P < 0/01$) و مقدار LDL-c به صورت نسبی افزایش یافت ($P = 0/083$)، اما تغییر قابل ملاحظه‌ای در غلظت‌های تری‌گلیسرید (TG) و VLDL-c مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین مقدار کلسترول تام نیز در گروه آلومینیوم ۱۰۰ با کاهش نسبی همراه بود ($P = 0/065$). به دنبال مصرف کلرید آلومینیوم در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، مقدار گلوکز در گروه‌های آلومینیوم ۱۰۰ (129 ± 4 mg/dl) و آلومینیوم ۲۰۰ (128 ± 4 mg/dl) در مقایسه با گروه کنترل (110 ± 4 mg/dl) افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/05$)، (نمودار ۲). همچنین سطح انسولین (نمودار ۳) در گروه آلومینیوم ۲۰۰ ng/ml ($1/34 \pm 0/12$) در مقایسه با گروه‌های کنترل ($0/73 \pm 0/17$ ng/ml) و ۱۰۰ ($0/68 \pm 0/12$ ng/ml) افزایش یافت ($P < 0/05$). شاخص HOMA-IR نیز در گروه ۲۰۰ ($10/53 \pm 1/60$) در مقایسه با گروه‌های کنترل ($4/48 \pm 0/76$) و ۱۰۰ ($5/62 \pm 1/16$) ($P < 0/05$) افزایش معنی‌داری داشت (نمودار ۴). تیمارهای انجام شده تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر میانگین وزن گروه‌ها نداشتند (نمودار ۵).

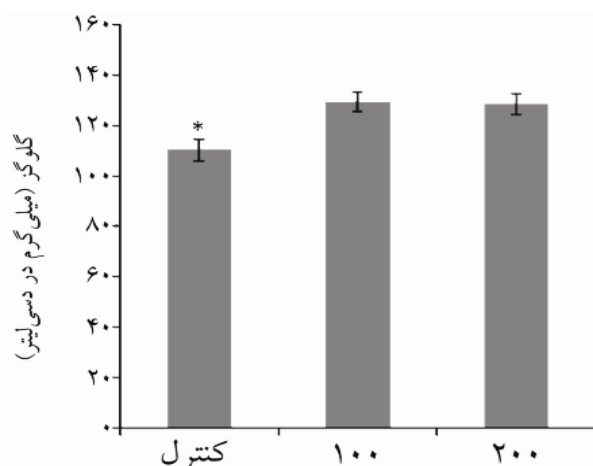
۱۰ دقیقه در ۳۰۰ rpm سانتریفیوژ شدند و مقادیر گلوکز، تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام (TC)، HDL-c و انسولین پلاسما اندازه‌گیری و شاخص مقاومت انسولینی ($HOMA-IR^1$)، LDL-c و VLDL-c محاسبه شدند. مقادیر پلاسمایی TG و TC و LDL-c به روش آنزیمی-کالری‌متری مورد سنجش قرار گرفتند. ضرایب تغییرات درون گروهی، برون گروهی و میزان حساسیت روش اندازه‌گیری به ترتیب برای TG $1/53\%$ ، $1/60\%$ و 5 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و برای TC $1/62\%$ ، $1/14\%$ و 5 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. برای اندازه‌گیری HDL-c ابتدا شیلومیکرون‌ها، LDL و VLDL موجود در نمونه با استفاده از اسید فسفوتنگستیک و یون‌های منیزیم رسوب داده شدند و پس از سانتریفیوژ در محلول رویی که فقط دارای HDL-c بود مقدار کلسترول به روش آنزیمی-کالری‌متری اندازه‌گیری شد. در تمام موارد برای سنجش پارامترهای لیپیدی از کیت‌های شرکت پارس آزمون استفاده شد. مقادیر VLDL-c و LDL-c نیز به ترتیب توسط فرمول‌های $VLDL-c = TG/5$ و $LDL-c = TC - (HDL-c + VLDL-c)$ محاسبه شدند [۱۲].

انسولین پلاسما به روش الایزا و با استفاده از کیت فوق حساس اختصاصی انسولین موش صحرایی (Mercodia, Sweden) اندازه‌گیری شد. حساسیت، ضریب تغییرات درون گروهی و ضریب تغییرات برون گروهی روش مورد استفاده به ترتیب برابر $0/02$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، 2% و $4/2\%$ بود. شاخص مقاومت انسولینی با استفاده از فرمول $HOMA-IR = \text{fasting glucose (mg/dl)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml})/405$ محاسبه گردید [۱۳]. برای تبدیل واحد انسولین از نانوگرم بر میلی‌لیتر به میکرو واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر به منظور استفاده در این فرمول مقدار انسولین در عدد $24/79$ ضرب شد.

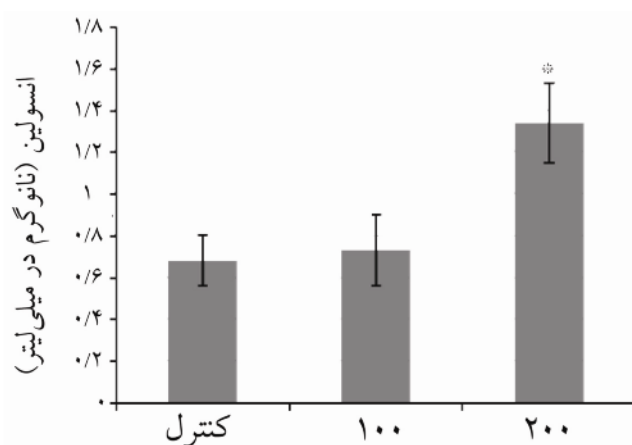
روش آماری: نتایج حاصل از این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. ابتدا گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون ONE-WAYANOVA به صورت کلی مورد مقایسه قرار گرفتند و در صورت وجود اختلاف معنی‌دار ($P < 0/05$)، به



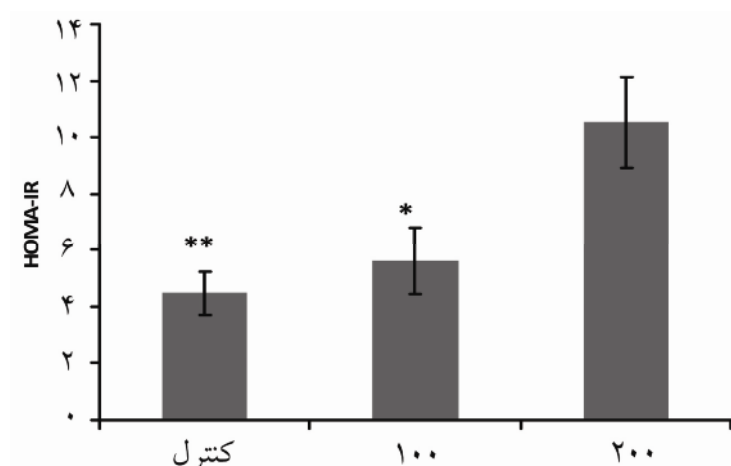
*** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با سایر گروه‌ها در سطح $P < 0.01$ می‌باشد. روش آماری ONE-WAYANOVA و تست TUKEY ($n=6$)
 نمودار ۱- مقایسه میانگین ($\pm$ خطای معیار) سطوح پلاسمایی TG (تری‌گلیسرید)، TC (کلسترول تام)، HDL-c، VLDL-c و LDL-c متعاقب ۷ هفته مصرف آلومینیوم در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در موش‌های صحرایی



* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با سایر گروه‌های دیگر در سطح $P < 0.05$ می‌باشد. روش آماری ONE-WAYANOVA و تست TUKEY ($n=6$)
 نمودار ۲- میانگین ($\pm$ خطای معیار) گلوکز متعاقب ۷ هفته مصرف کلرید آلومینیوم در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌های صحرایی

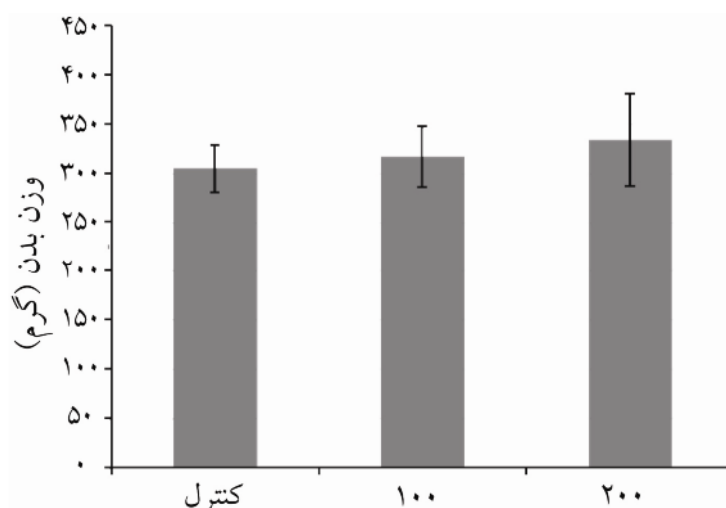


* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با سایر گروه‌ها در سطح $P < 0.05$ می‌باشد. روش آماری ONE-WAYANOVA و تست TUKEY ($n=6$)
 نمودار ۳- میانگین ($\pm$ خطای معیار) انسولین متعاقب ۷ هفته مصرف کلرید آلومینیوم در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش‌های صحرایی



*: نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه آلومینیوم ۲۰۰ می باشد؛ #: $P < 0.05$ ؛ **: $P < 0.01$. روش آماری ONE-WAYANOVA و تست (n=۶)، TUKEY

نمودار ۴- میانگین ($\pm$ خطای معیار) HOMA-IR متعاقب ۷ هفته مصرف کلرید آلومینیوم در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش های صحرایی



روش آماری ONE-WAYANOVA و تست (n=۶)، TUKEY

نمودار ۵- میانگین ($\pm$ خطای معیار) وزن بدن متعاقب ۷ هفته مصرف کلرید آلومینیوم در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش های صحرایی

بحث

است که آلومینیوم در قشر مخ نیز در پی تغییرات رفتاری و مورفولوژی سیناپسی باعث تغییر سطح پراکسیداسیون لیپیدی می شود [۱۸].

در خصوص تغییرات لیپیدی به دنبال مصرف آلومینیوم مطالعات اندکی صورت گرفته است که بررسی این تغییرات بر روی رت یافت نشد. اکبرزاده و همکاران [۱۹] نشان دادند که تجویز داخل صفاقی کلرید آلومینیوم به میزان ۲۵mg/kg.bw به مدت دو هفته (دوز حاد) و ۱۲/۵ mg/kg.bw به مدت هفت هفته (دوز مزمن) به

در مطالعه حاضر قرار گرفتن در معرض آلومینیوم با دوزهای ۱۰۰mg/kg و ۲۰۰mg/kg سبب کاهش HDL-c و افزایش نسبی LDL-c شد (نمودار ۱)، که نشان دهنده بر هم خوردن تعادل لیپیدی است. این تغییرات لیپیدی ممکن است ناشی از نقش اکسیداتیو آلومینیوم بر لیپیدها و لیپوپروتئین ها باشد [۱۶-۱۴]. آلومینیوم یک پرواکسیدانت است و به طور مستقیم منجر به تولید رادیکال های آزاد و استرس اکسیداتیو می شود [۱۷]. همچنین نشان داده شده

صورت یک روز در میان در خرگوش باعث افزایش غلظت پلاسمایی تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C و VLDL-C شد اما HDL-C بدون تغییر ماند. براساس مطالعه‌ای که در مورد مصرف خوراکی طولانی مدت آلومینیوم بر کلسترول و لیپیدهای تام سرمی خرگوش انجام گرفت، مصرف آلومینیوم باعث افزایش کلسترول و کاهش لیپیدهای تام خرگوش‌ها شد [۱۶]. سطح غیر طبیعی لیپیدها به طور قابل ملاحظه‌ای در افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی عروقی مؤثرند [۱۷]. برخی از عناصر دیگر نیز سبب تغییر در سطوح لیپیدی پلاسما می‌شوند [۲۰].

در مطالعه حاضر کلرید آلومینیوم سبب افزایش گلوکز خون شده است و میزان انسولین و HOMA-IR نیز به دنبال مصرف ۲۰۰ mg/kg کلرید آلومینیوم افزایش معنی‌دار داشته است (نمودار ۲ تا ۴). شاخص HOMA-IR، در مطالعات اپیدمیولوژیک خطر ابتلا به دیابت را نشان می‌دهد و سنجش آن براساس سطوح پلاسمایی گلوکز و انسولین می‌باشد و تعادل بین آزاد شدن گلوکز از کبد و ترشح انسولین را با استفاده از سطوح گلوکز و انسولین پلاسمایی ارزیابی می‌کند و به عبارتی میزان مقاومت به انسولین را نشان می‌دهد [۲۱]. کارایی این شاخص در افزایش مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی بررسی و نشان داده شده است [۲۲]. مقاومت انسولین زمینه ساز دیابت نوع ۲ می‌باشد و در طی سالیان متمادی سبب بروز این بیماری می‌شود [۲۳].

در مطالعه‌ای که توسط Haglin و همکاران [۲۴] صورت گرفت تجویز آلومینیوم هیدروکساید به مدت ۱۵ هفته به خوک‌ها، متابولیسم گلوکز را در عضله اسکلتی تغییر داد، که با توجه به حجم بافت عضله اسکلتی در حیوان، این نوع اختلال در عضله اسکلتی می‌تواند سبب افزایش غلظت گلوکز در پلاسما شود. مصرف دراز مدت آلومینیوم می‌تواند متابولیسم گلوکز را مختل کند. مصرف غذای حاوی آلومینیوم به صورت وابسته به دوز و زمان ممکن است غلظت گلوکز سرم بعد از تست تحمل گلوکز و همچنین غلظت گلوکز ناشتا را افزایش دهد [۲۵]. این افزایش میزان گلوکز می‌تواند به دلیل مقاومت در برابر انسولین [۲۶]، یا کاهش ترشح انسولین [۲۷] و یا هر دو

باشد. اثر بلند مدت فقدان انسولین در ایجاد آترواسکروز شدید و به دنبال آن حملات قلبی، سکتة های مغزی و سایر وقایع عروقی از اهمیت خاصی برخوردار است [۲۸]. لازم به ذکر است که بر اساس یافته‌های این مطالعه به نظر می‌رسد عامل اصلی در افزایش قند خون ناشی از آلومینیوم مقاومت به انسولین باشد نه کاهش ترشح انسولین. اختلال متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی که غلظت بالای آلومینیوم را در گردش خون خود دارند نیز گزارش شده است [۲۹]. براساس برخی از مطالعات حداقل قسمتی از این اختلال می‌تواند مربوط به اختلال در ترشح انسولین باشد [۳۰]. لازم به ذکر است که شاید دیس لیپیدی مشاهده شده در مطالعه حاضر نیز تا حدی تحت تاثیر مقاومت به انسولین رخ داده باشد.

ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس وابسته به ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ است [۳۱] و اثر مهار آلومینیوم بر این گروه از کانال‌های کلسیمی در مطالعات متعددی نشان داده شده است [۳۲، ۳۳]، هر چند برخی از این مطالعات اثر آلومینیوم بر این کانال‌ها را تحت تاثیر غلظت آن می‌دانند به طوری که آلومینیوم در غلظت کم میزان جریان را از کانال‌های وابسته به ولتاژ کاهش و در غلظت بالا آن را افزایش می‌دهد [۳۳]. با توجه به اثر مهار آلومینیوم بر کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ این احتمال مطرح شده است که آلومینیوم باعث کاهش ترشح انسولین می‌شود [۲۵]. ولی یافته‌های اخیر محققان بر افزایش ترشح انسولین، بهبود مدل‌های دیابت نوع ۱ و ۲ و افزایش مقاومت سلول‌های بتا به سمیت ناشی از غلظت بالای گلوکز به دنبال کاهش غلظت کلسیم در سلول‌های بتا در اثر مهار کانال‌های کلسیمی آنها توسط وراپامیل دلالت دارد [۳۴]. بنابراین به نظر می‌رسد تاثیر مهار کانال‌های کلسیمی بر فعالیت سلول‌های بتا بسیار پیچیده بوده و به راحتی قابل پیش‌گویی نباشد.

در برخی از مطالعات کاهش وزن به دنبال استفاده از آلومینیوم گزارش شده است که این تغییرات ممکن است با سمی بودن آلومینیوم مرتبط باشد [۱۸]. مصرف کلرید آلومینیوم به میزان ۱۰۰ mg/kg در موش‌های صحرایی پیر و جوان به مدت ۹۰ روز باعث کاهش وزن مغز و وزن

رت‌ها سبب تغییر در میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسمایی شده و با ایجاد اختلال در متابولیسم گلوکز و ترشح انسولین ممکن است زمینه ابتلا و پیشرفت دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی را فراهم آورد.

سپاسگزاری

هزینه این کار پژوهشی توسط دانشگاه شهید چمران اهواز تأمین شده است و از گروه فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت همکاری در طی اجرای پژوهش، کمال تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

رت‌های پیر نسبت به گروه کنترل شد [۱۸]. مشاهده نشدن تفاوت معنی‌دار در وزن موش‌های صحرایی تیمار شده با آلومینیوم (نمودار ۵) شاید به علت تفاوت طول دوره مصرف آلومینیوم، مقدار آلومینیوم استفاده شده و یا سن حیوان در مطالعات مختلف باشد. عدم مشاهده کاهش وزن در مطالعه ما در گروه‌هایی که تحت تاثیر دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ آلومینیوم قرار گرفتند نشان دهنده آن است که اختلالات متابولیک ناشی از آلومینیوم در فقدان علائم درمانگاهی ناشی از سمیت آلومینیوم نیز بروز می‌کند. به طور خلاصه نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ورود خوراکی کلرید آلومینیوم به عنوان یک فاکتور خطر به بدن

مأخذ

1. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology Environmental Health part B, Critical Reviews* 2007; 10(Suppl 1): 1-269.
2. Yokel RA, Rhineheimer SS, Sharma P, Elmore D and McNamara PJ. Entry, half-life and desferrioxamine-accelerated clearance of brain aluminum after a single ²⁶Al exposure. *Toxicology Science* 2001; 64(1):77-82.
3. Edwardson JA, Candy JM, Ince PG, McArthur FK, Morris CM, Oakley A.E et al. Aluminium accumulation, beta-amyloid deposition and neurofibrillary changes in the central nervous system. *Aluminium in Biology and Medicine* 1992; 169:165-179.
4. Forbes WF, Agwani N. A suggested mechanism for aluminum biotoxicity. *Journal Theoretical Biology* 1994; 171(2):207-214.
5. Ganrot PO. Metabolism and possible health-effects of aluminium. *Environ. Health Perspect* 1986; 65: 363-441.
6. Dawson EB, Evans DR, Harris WA, Powell LC. Seminal plasma trace metal levels in industrial workers. *Biol. Trace Element Research* 2000; 74(2): 97-105.
7. Guo CH, Huang CJ, Chen ST, Hsu GSW. Serum and testicular testosterone and nitric oxide products in aluminum-treated mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2001; 10(1-2):53-60.
8. Smogorzewski MJ, Massry SG. Liver metabolism in CRF. *American Journal of Kidney Disease* 2003; 41(3 suppl 1):127-132.
9. Miu AC, Benga O. Aluminum and Alzheimer's disease: a new look. *Journal of Alzheimers Disease* 2006; 10(2-3):179-201.
10. Kuller LH. Nutrition, Lipids, and Cardiovascular Disease. *Nutrition Reviews* 2006; 64 (2):15-26.
11. Gaetano AD, Hardy T, Beck B, Abu-Raddad E, Palumbo P, Bue-Valleskey B and Porksen N. Mathematical models of diabetes progression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:1462-1479.
12. Logan P, Clark S. Nutritional and medical therapy for dyslipidemia in patients with cardiovascular disease. *AACN Clin Issues* 2001; 12(1):40-52.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-419.
14. Sethi P, Jyoti A, Singh R, Hussain, E. and Sharma, D. Aluminium-induced electrophysiological, biochemical and cognitive modifications in the hippocampus of aging rats. *Neurotoxicology* 2008; 29:1069-1079.
15. Kaur J, Singh S, Sharma D, Singh R. Aluminium induced enhancement of ageing-related biochemical and electrophysiological parameters in rat brain regions. *Indian Journal Biochemistry Biophysics* 2003; 40(5):330-339.
16. Anand RK, Kanwar U. Role of some trace mental ions in placental membrane lipid peroxidation. *Biology Trace Element Research* 2001; 82(1-3):61-75.
17. Cucarella C, Montoliu C, Hermenegildo C, Sa'ez R, Manzo L, Min'ana MD and Felipe V. Chronic exposure to aluminum impairs neuronal glutamate- nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Journal of Neurochemistry* 1998; 70 (4):1609-1614.
18. Tripathi S, Mahdi AA, Nawab A, Chander R, Hasan M and Siddiqui MS et al. Influence of age on aluminum induced lipid peroxidation and neurolipofuscin in frontal cortex of rat brain: A behavioral, biochemical and ultrastructural study. *Brain Research* 2009; 1253:107-116.

۱۹. اکبرزاده، صمد؛ آئی، حسن و موحد، علی. تغییرات شاخص‌های بیوشیمیایی پلاسما متعاقب مصرف آلومینیوم و سرب در خرگوش، دو فصلنامه طب جنوب ۱۳۸۷؛ دوره ۱۱ (شماره ۱): ۸-۱۴.
20. Skoczynska A, Smolik R. The effect of combined exposure to lead and cadmium on serum lipid and lipid peroxides level in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 1994; 7(3):263-271.
21. Song Y, Manson JE, Tinker L, Tinker L, Howard BV, Kuller LH et al. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women: The Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1747-1752.
22. Cacho J, Sevillano J, de Castro J, Herrera E, Ramos MP. Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(5):1269-1276.
23. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L et al. HOMA-Estimated Insulin Resistance Is an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Subjects *Diabetes Care* 2002; 25 (7):1135-1141.
24. Haglin L, Essen-Gustavsson B, Lindholm A. Hypophosphatemia induced by dietary aluminium hydroxid supplementation in growing pigs: effect on erythrocytes, myocardium, skeletal muscle and liver. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1994; 35(3):263-271.
۲۵. زاهدی اصل، صالح؛ بهبود، لیلا و زارع، بهزاد. بررسی اثرات آلومینیوم خوراکی بر غلظت گلوکز ناشتا و پس از تست تحمل گلوکز در موش صحرایی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان ۱۳۸۲. جلد ۲ (شماره ۳): ۱۷۲-۱۷۹.
26. Zaquetta MM, Seraphim PM, Sumida DH, Cipolla-Neto, J and Machado, UF. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane. *Journal of Pineal Research* 2003; 35(3): 141-148.
27. Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, Sugden MC. Diabetogenic impact of long-chain omega 3 fatty acid on pancreatic beta-cell function and the regulation of endogenous glucose production. *Endocrinology* 2003; 144(9):3958-3968.
۲۸. هال، جان ادوارد. فیزیولوژی پزشکی گایتون و هال ۲۰۱۱. ترجمه محمدرضا بیگدلی. تهران: انتشارات تیمورزاده. نشر طبیب؛ ۱۳۹۱.
29. Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrom. Possible aluminium intoxication. *The New England Journal of Medicine* 1976; 294:189-190.
30. Feneberg R, Sparber M, Veldhuis JD, Mehls O, Ritz E and Schaefer F. Altered temporal organization of plasma insulin oscillation in chronic renal failure. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(5): 1965-1973.
31. White, B.A. (2010). The endocrine and reproductive systems in Koeppen, B.M. A. Stanton B. (editors). Berne and Levy Physiology, 6th Edition, Mosby- Elsevier, PP: 664-695
32. Platt B, Büsselberg D. Actions of aluminum on voltage-activated calcium channel currents. *Cellular and Molecular Neurobiology* 1994; 14(6): 819-829.
33. Chen L, Liu CJ, Tang M, Li A, Hu XW, Du YM, Shen JJ, Lu YL, Heschler J. Action of aluminum on high voltage-dependent calcium current and its modulation by ginkgolide B. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005; 26(5): 539-545.
34. Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A. Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes* 2012; 61(4):848-856.