

## اثر تجویز آلومینیوم خوراکی بر فعالیت تیروئید در موش صحرایی

دکتر محمد طاهری<sup>(۱)</sup>، دکتر صالح زاهدی اصل<sup>(۲،۳)</sup>، اکرم آهنگرپور<sup>(۳)</sup>

### چکیده

**مقدمه:** در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی فعالیت غده تیروئید غیرطبیعی است و این بیماران دارای غلظت بالای از آلومینیوم در سرم هستند. با توجه به این که در سال‌های اخیر اثر سمی این عنصر مورد توجه قرار گرفته، در این بررسی اثر مصرف آلومینیوم زیاد در رژیم غذایی در موش صحرایی بررسی شده است. مواد و روش‌ها: به رژیم غذایی موش‌های نر از نوع ویستار که در شرایط استاندارد نگهداری می‌شدند و دسترسی آزاد به غذا داشتند، مقدار ۱۶۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم غذا آلومینیوم (به صورت کلرور آلومینیوم) به مدت ۴۰ روز اضافه شد. در پایان مقادیر آلومینیوم سرم، هورمون تیروکسین (T4)، تری‌یدوتیرونین (T3) و هورمون محرک تیروئیدی (TSH) اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری آلومینیوم با استفاده از دستگاه جذب اتمیک بدون شعله و اندازه‌گیری هورمون‌ها با استفاده از کیت‌های تجاری در دسترس انجام شده است. یافته‌ها: نتایج نشان داد که غلظت آلومینیوم گروه آزمون (۶/۳±۰/۱ میکروگرم در لیتر) با گروه شاهد (۶/۶±۰/۴) تفاوت معنی‌دار ندارد. هورمون T3 گروه آزمون (۱/۳±۰/۸ نانوگرم در صد میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه شاهد (۱/۴۶±۰/۷) تفاوت معنی‌دار (p<۰/۰۵) نداشته است. هورمون T4 گروه آزمون (۳±۰/۳ میکروگرم در صد میلی‌لیتر) نیز در مقایسه با گروه شاهد (۴۷/۰±۰/۵) کاهش معنی‌داری داشته است. این در حالی است که غلظت TSH گروه آزمون و گروه شاهد اختلاف معنی‌دار با هم نداشتند. نتیجه‌گیری: نتایج این بررسی مشخص می‌کند که اولاً مصرف زیاد آلومینیوم می‌تواند فعالیت غده تیروئید را مختل نماید که این موضوع در تماس زیاد با این عنصر باید در نظر باشد. ثانیاً به نظر می‌رسد در این وضعیت محور پس‌خوردی (فیدبکی) درست عمل نمی‌کند که به احتمال زیاد نشان از اختلال در فعالیت سلول‌های تیروتروپ دارد.

واژگان کلیدی: آلومینیوم، تیروئید، هیپوفیز، بلوک کننده کانال کلسیمی، موش صحرایی

### مقدمه

مقدار ناچیز جذب می‌شود<sup>۴</sup> و نقش فیزیولوژیک آن هنوز مشخص نشده است.<sup>۵</sup> در سال‌های اخیر اثر سمی آلومینیوم مورد توجه قرار گرفته است. غلظت این عنصر در سرم بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی بالاست<sup>۶</sup> و بعضی از اختلالات در این بیماران نظیر کاهش توانایی ذهنی،<sup>۷</sup> آنمی<sup>۸</sup> و اوستئوپروز<sup>۹</sup> به بالا بودن غلظت این عنصر در سرم این بیماران نسبت داده شده است.

رهایش هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH)،<sup>۱۰،۱۱</sup> اثرات این هورمون<sup>۱۲،۱۳</sup> و اثر هورمون محرک تیروئید (TSH) بر سلول‌های تیروتروپ،<sup>۱۴</sup> وابسته به کلسیم خارج سلولی است. از طرف دیگر اثر بلوک کننده کانال‌های کلسیم به وسیله آلومینیوم به خوبی ثابت شده است.<sup>۱۵-۱۷</sup> در

آلومینیوم یکی از عناصر مهم پوسته زمین است و در حدود ۸ درصد از آن را تشکیل می‌دهد.<sup>۱</sup> این عنصر از راه‌های مختلف وارد بدن می‌شود<sup>۲</sup> و غلظت آن در سرم افراد سالم بسیار پایین است.<sup>۳</sup> آلومینیوم از راه دستگاه گوارش به

(۱) گروه بافت‌شناسی،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اهواز

(۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

(۳) گروه فیزیولوژی،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اهواز

نشانی مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، مرکز

تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر صالح زاهدی اصل

E-mail: zahedi@erc.ac.ir

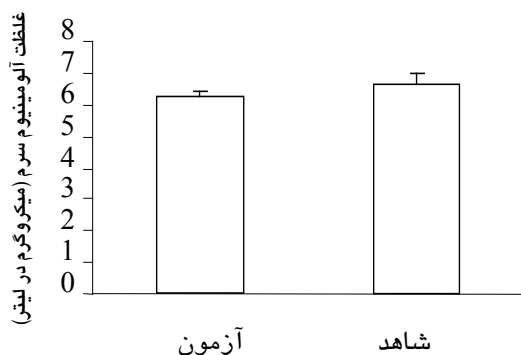
این مطالعه اثر تجویز خوراکی طولانی مدت آلومینیوم بر فعالیت غده تیروئید در موش صحرایی بررسی شده است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه بر موش‌های صحرایی N-MRI نر با وزن ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم انجام شد. حیوانات از مؤسسه رازی (تهران، ایران) تهیه و در تمام مدت آزمایش در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی - ۱۲ ساعت روشنایی و در درجه حرارت محیط  $22 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد در حالی که به غذا و آب دسترسی آزاد داشتند، نگهداری شدند. حیوانات گروه شاهد (تعداد=۱۳) از غذای معمولی (تهیه شده در کارخانه غذای حیوان، شوشتر) استفاده می‌کردند، در حالی که حیوانات گروه آزمون (تعداد=۱۲) غذای مشابه دارای ۱۶۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم آلومینیوم به صورت کلرور آلومینیوم را به مدت ۴۰ روز دریافت کردند.<sup>۱۸</sup> در پایان دوره، حیوانات با استفاده از سدیم تیوپنتال (فارماسیا، سوئد) به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بیهوش شدند، شکم آنها باز و ۲/۵ میلی‌لیتر خون از طریق آئورت شکمی تهیه شد. نمونه‌های خون سانتریفوژ شده و سرم‌ها تا زمان اندازه‌گیری در  $-20$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت آلومینیوم در سرم با استفاده از دستگاه جذب اتمی بدون شعله (AAS، 5EA کارل زایس - آلمان) با درصد بازیافت  $93 \pm 8$  و ضریب تغییرات درون‌سنجش ۹٪ در یک نوبت اندازه‌گیری شد. غلظت تیروکسین تام ( $T_4$ )، تری‌یدوتیرونین تام ( $T_3$ ) و TSH با استفاده از کیت‌های رادیوایمونواسی تجاری (کاوشیار، ایران) و در یک نوبت اندازه‌گیری شدند. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد گزارش گردید و مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

## یافته‌ها

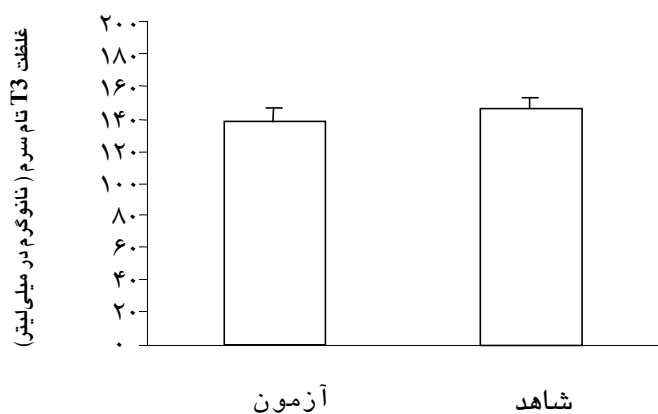
غلظت آلومینیوم سرم موش‌هایی که از غذای آلومینیوم‌دار استفاده کرده بودند ( $6/3 \pm 0/1$  میکروگرم در لیتر) تفاوت معنی‌داری با غلظت عنصر در سرم حیوانات گروه شاهد ( $6/6 \pm 0/4$ ) نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۱- مقایسه غلظت آلومینیوم سرم حیوانات گروه شاهد ( $n=13$ ) و گروه آزمون ( $n=12$ )

غلظت هورمون تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ ) در سرم حیوانات گروه آزمون ( $1/38 \pm 8$ ) نانوگرم درصد میلی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری با غلظت آن در سرم حیوانات گروه شاهد ( $1/46 \pm 7$ ) نداشت. (نمودار ۲).

غلظت هورمون تیروکسین حیوانات گروه آزمون ( $3 \pm 0/3$  میکروگرم در صد میلی‌لیتر) به میزان معنی‌داری ( $p$  کمتر از ۰/۰۵) از غلظت هورمون در سرم حیوانات گروه شاهد ( $4/7 \pm 0/5$ ) کمتر بود (نمودار ۳) در حالی که تفاوت معنی‌داری در غلظت هورمون محرک تیروئیدی گروه آزمون و شاهد وجود نداشت (نمودار ۴).

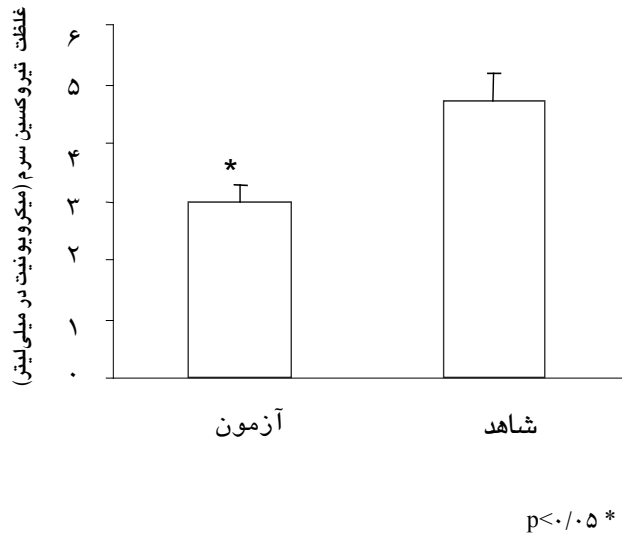


نمودار ۲- مقایسه غلظت T3 تام سرم حیوانات گروه شاهد ( $n=13$ ) و گروه آزمون ( $n=12$ )

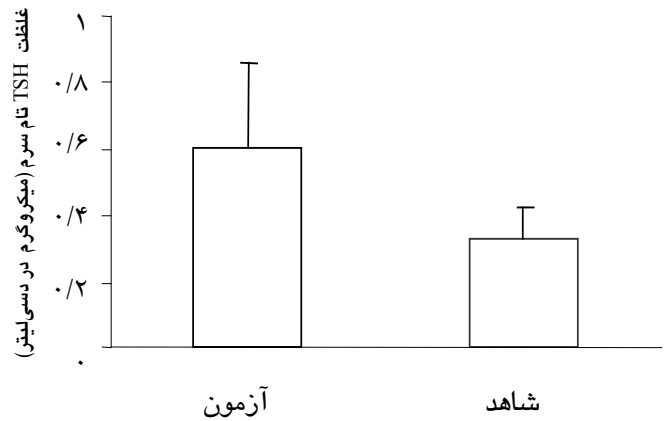
## بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف طولانی مدت آلومینیوم به صورت خوراکی سبب هیپوتیروئیدی در موش‌های صحرایی می‌شود. بررسی مشابهی که بتوان نتایج این مطالعه را با آنها مقایسه کرد، صورت نگرفته است. با این حال اثر بلوک کننده‌های کانال کلسیم بر فعالیت تیروئید به صورت *In vivo* و *In vitro* صورت گرفته است. در یک مطالعه بر انسان نشان داده شد که تجویز دهانی نیفدیپین اثری بر فعالیت تیروئید ندارد.<sup>۱۹</sup> باید توجه شود که در مطالعه یاد شده نیفدیپین فقط به مدت یک هفته تجویز شده بود که ممکن است برای کاهش حداقل غلظت  $T_3$  و  $T_4$  در سرم کافی نباشد. در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که TRH در شرایط فیزیولوژیک سبب بسیج کلسیم داخل سلولی می‌شود و ورود کلسیم خارج سلولی را به سلول‌های تیروتروپ افزایش می‌دهد. در این مطالعه وراپامیل قادر بود میزان ورود کلسیم به داخل سلول را کم کند.<sup>۲۰</sup> بنابراین پیشنهاد شده که TRH برای تحریک سلول‌های تیروتروپ از منابع کلسیم داخل سلولی و نیز از طریق کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ از تمامی منابع خارج سلولی استفاده می‌کند و سبب تحریک ترشح TSH می‌شود.<sup>۲۱</sup> رهایی TRH نیز به عنوان یک نورهورمون وابسته به کلسیم است.<sup>۲۲</sup> آلومینیوم یک بلوک کننده قوی کانال کلسیمی است<sup>۱۷-۱۵</sup> و بنابراین انتظار می‌رود که رهایی TRH و TSH را کم کند. در واقع این اثر در غلظت  $T_3$  و  $T_4$  کم سرم (نمودار ۲ و ۳) و عدم افزایش TSH (نمودار ۴) منعکس شده است. این اثر مهاری آلومینیوم ممکن است حداقل قسمتی از کاهش فعالیت غده تیروئید را در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی توجیه کند.<sup>۲۳</sup> بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی غلظت بالای آلومینیوم در سرم خود دارند.<sup>۲۴</sup>

در این مطالعه غلظت آلومینیوم در سرم حیواناتی که از رژیم غذایی با آلومینیوم استفاده کرده‌اند، زیاد افزایش نیافته است. این عدم افزایش ممکن است مربوط به این واقعیت باشد که آلومینیوم اضافه شده به رژیم غذایی طبعاً به تدریج وارد بدن خواهد شد. از طرف دیگر میزان جذب آلومینیوم از دستگاه گوارش بسیار ناچیز است. افزایش غلظت آلومینیوم در سرم وقتی که به روش خوراکی تجویز می‌شود، موضوع مورد بحثی بوده است. بعضی از گزارش‌ها افزایش این عنصر را در سرم پس از تجویز دهانی آن گزارش کرده‌اند



نمودار ۳- مقایسه غلظت تیروکسین تام حیوانات گروه شاهد (n=۱۳) و گروه آزمون (n=۱۲)



نمودار ۴- مقایسه غلظت TSH حیوانات گروه شاهد (n=۱۳) و گروه آزمون (n=۱۲)

نتایج حاصل از اندازه‌گیری وزن حیوانات در شروع (۲۲۶±۱۲ گرم) و خاتمه آزمایش (۲۵۴±۸ گرم) و گروه آزمون در شروع (۲۴۴±۱۱ گرم) و خاتمه آزمایش (۲۷۰±۸ گرم) تفاوت معنی‌داری نداشته‌اند.

بیمارانی که به همراه آن آنتی‌اسید آلومینیوم هیدروکسید دریافت می‌کنند، کم می‌شود و در پی آن غلظت TSH در این بیماران افزایش پیدا می‌کند.<sup>۲۶-۲۸</sup> بنابراین احتمال دارد که آلومینیوم تجویز شده با گردش روده‌ای - کبدی بتواند در کاهش هورمون‌ها نقش داشته باشد. در عین حال که مطالعه‌ای در مورد گردش روده‌های کبدی هورمون‌های تیروئیدی صورت نگرفته است.

مقایسه وزن حیوانات گروه شاهد و آزمون نشان می‌دهد که هر دو گروه افزایش وزن مشابهی داشته‌اند، بنابراین کم‌کاری غده تیروئید در حیوانات گروه آزمون را نمی‌توان با وضع عمومی بد حیوانات گروه آزمون که به صورت کاهش وزن منعکس خواهد شد، مرتبط دانست.

از یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تماس زیاد با آلومینیوم می‌تواند سبب اختلال در فعالیت غده تیروئید در موش صحرایی شود و پیشنهاد می‌شود که اثرات سوء این عنصر بر دستگاه عصبی - هورمونی در افرادی که در معرض تماس زیاد با این عنصرند، مورد توجه قرار گیرد.

### سپاسگزاری

هزینه انجام این طرح توسط دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز تأمین شده است که پژوهشگران بدین وسیله تشکر و قدردانی خود را از مسئولان آن دانشکده ابراز می‌دارند.

در حالی که بعضی از گزارش‌ها ادعا کرده‌اند در صورتی که کار کلیه‌ها طبیعی باشد، افزایش غلظت آلومینیوم در سرم در پی تجویز دهانی آن دیده نمی‌شود.<sup>۲۴</sup> در مطالعه‌ای که روی کارگران صنایع آلومینیوم انجام گرفت، نشان داده شد که غلظت سرمی آلومینیوم در آنها با افراد گروه شاهد تفاوت معنی‌دار ندارد.<sup>۲۵</sup> بنابراین عدم افزایش سرمی آلومینیوم اثر مهاری آلومینیوم را بر فعالیت غده تیروئید منتفی نمی‌کند. علاوه بر این، ممکن است آلومینیوم در بافت هیپوفیز و تیروئید نیز تجمع یابد و فعالیت آنها را مختل نماید که بررسی میزان جذب و تجمع این عنصر در این دو بافت پیشنهاد می‌شود.

از آنجایی که غلظت TSH تغییر معنی‌داری نداشته است، می‌توان گفت که منشأ این کم‌کاری حداقل تا حدودی مربوط به فعالیت کم غده هیپوفیز بوده است. کم‌کاری هیپوفیز در کارگرانی که در تماس با آلومینیوم بوده‌اند، با اندازه‌گیری مقدار LH و نشان دادن کاهش غلظت آن نیز گزارش شده است.<sup>۲۵</sup> در این مطالعه به دلیل عدم دسترسی به آنالیت‌های اندازه‌گیری TSH موش صحرایی از کیت اندازه‌گیری TSH انسانی استفاده شده است. اغلب کیت‌های TSH مورد استفاده برای انسان واکنش متقاطع کمی با TSH موش صحرایی دارد. بنابراین احتمال دارد که معنی‌دار نبودن TSH در حیوانات گروه آزمون در مقایسه با گروه شاهد به دلیل شناسایی کم هورمون در سرم باشد.

بعضی مطالعات نشان داده است که میزان جذب لووتیروکسین تجویز شده از راه دستگاه گوارش در

### References

1. Klein GL. The aluminum content of parenteral solutions: current status. *Nutr Rev* 1991;49:74-9.
2. Flaten TP, Alfrey AC, Birchall JD, Savory J, Yokel RA. Status and future concerns of clinical and environmental aluminum toxicology. *J Toxicol Environ Health* 1996;48:527-41.
3. Lin JL, Lim PS, Leu ML. Relationship of body iron status and serum aluminum in chronic renal insufficiency patients not taking any aluminum-containing drugs. *Am J Nephrol* 1995;15:118-22.
4. Powell JJ, Thompson RP. The chemistry of aluminium in the gastrointestinal lumen and its uptake and absorption. *Proc Nutr Soc* 1993;52:241-53.
5. Yokel RA, Allen DD, Meyer JJ. Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal. *Cell Mol Neurobiol* 1994;14:791-808.
6. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184-8.
7. Abreo K, Brown ST, Sella M. Correction of microcytosis following elimination of an occult source of aluminum contamination of dialysate. *Am J Kidney Dis* 1989;13:465-8.
8. Rosenlof K, Fyhrquist F, Tenhunen R. Erythropoietin, aluminium, and anaemia in patients on haemodialysis. *Lancet* 1990;335:247-9.
9. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DN. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet* 1978;1:841-5.
10. Loudes C, Faivre-Bauman A, Patte C, Tixier-Vidal A. Involvement of DHP voltage-sensitive calcium channels and protein kinase C in thyroliberin (TRH) release by developing hypothalamic neurons in culture. *Brain Res* 1988;456:324-32.
11. Lackoff A, Jackson IM. Calcium dependency of potassium-stimulated thyrotropin-releasing hormone

- secretion from rat neurohypophysis in vitro. *Neurosci Lett* 1981;27:177-81.
12. Gershengorn MC, Geras E, Purrello VS, Rebecchi MJ. Inositol trisphosphate mediates thyrotropin-releasing hormone mobilization of nonmitochondrial calcium in rat mammotropic pituitary cells. *J Biol Chem* 1984;259:10675-81.
  13. Geras E, Rebecchi MJ, Gershengorn MC. Evidence that stimulation of thyrotropin and prolactin secretion by thyrotropin-releasing hormone occur via different calcium-mediated mechanisms: studies with verapamil. *Endocrinology* 1982;110:901-6.
  14. Metcalfe RA, Findlay C, Robertson WR, Weetman AP, Mac Neil S. Differential effect of thyroid-stimulating hormone (TSH) on intracellular free calcium and cAMP in cells transfected with the human TSH receptor. *J Endocrinol* 1998;157:415-24.
  15. Platt B, Busselberg D. Actions of aluminum on voltage-activated calcium channel currents. *Cell Mol Neurobiol* 1994;14:819-29.
  16. Busselberg D, Platt B, Michael D, Carpenter DO, Haas HL. Mammalian voltage-activated calcium channel currents are blocked by  $Pb^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , and  $Al^{3+}$ . *J Neurophysiol* 1994;71:1491-7.
  17. Busselberg D, Platt B, Haas HL, Carpenter DO. Voltage gated calcium channel currents of rat dorsal root ganglion (DRG) cells are blocked by  $Al^{3+}$ . *Brain Res* 1993;622:163-8.
  18. Shahraki MR. The effect of peripheral and central aluminum administration on the male rats reproduction factors. Ph.D Thesis, Ahwaz University of Medical Sciences, 1999; p: 34-49.
  19. Zofkova I, Neradilova M, Kimlova I, Starka L, Reisenauer R. Effect of nifedipine on the adrenocortical and somatotrophic secretory reserve and TSH and thyroid hormone plasma levels. *Exp Clin Endocrinol* 1983;82:97-100.
  20. Utas C, Taskapan H, Oymak O, Akpolat T, Arinsoy T, Kelestimur F. Improvement of thyroid hormone profile and thyrotrophin (TSH) surge alterations in hemodialysis patients on erythropoietin treatment. *Clin Nephrol* 2001;55:471-6.
  21. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:9-12.
  22. Allain P, Mauras Y, Krari N, Duchier J, Cournot A, Larcheveque J. Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after administration of sucralfate. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:391-5.
  23. Fernandez Martin JL, Macho M, Gomez Granda E, Diaz Lopez B, Sanz Medel A, Cannata JB. [Serum aluminum and normal kidney function: effect of age and environmental exposure to aluminum] *Rev Clin Esp* 1989;185:388-90(Spanish).
  24. Kinoshita H, Kumaki K, Nakano H, Tsuyama K, Nagashima R, Okada M, et al. Plasma Aluminum levels of patients on long term sucralfate therapy. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;35:515-8.
  25. Mussi I, Calzaferrri G, Buratti M, Alessio L. Behaviour of plasma and urinary aluminium levels in occupationally exposed subjects. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;54:155-61.
  26. Sperber AD, Liel Y. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med* 1992;152:183-4.
  27. Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 1994;97:363-5.
  28. Mersebach H, Rasmussen AK, Kirkegaard L, Feldt-Rasmussen U. Intestinal adsorption of levothyroxine by antacids and laxatives: case stories and in vitro experiments. *Pharmacol Toxicol* 1999;84:107-9.