

بررسی نقش حمایتی ویتامین C بر مسمومیت کبدی و کلیوی ناشی از تجویز وانادیل سولفات

عاطفه مهدیان راد^۱، صفورا مظاهری^۲، دکتر مهدی نعمت‌بخش^۳، دکتر اردشیر طالبی^۴، دکتر آذر برادران^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: وانادیم، فلزی کمیاب و کاهش دهنده سطح گلوکز خون است، اما تجویز آن، عوارض جانبی کلیوی و کبدی به همراه دارد. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات حفاظتی ویتامین C به عنوان آنتی‌اکسیدان بر مسمومیت کبدی و کلیوی ناشی از تزریق وانادیل سولفات بررسی شد.

روش‌ها: در این مطالعه، دو شیوه‌نامه طراحی شد. در شیوه‌نامه‌ی اول، ۳ گروه به ترتیب گروه اول دریافت‌کننده‌ی سالین (به عنوان دارونما یا Placebo) به مدت یک هفته، گروه دوم مشابه گروه اول به اضافه‌ی تک دز وانادیل سولفات (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز دوم، گروه سوم مشابه گروه دوم ویتامین C (۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به جای دارونما بود. در پایان یک هفته، بافت کلیه و کبد تثبیت و از نظر هیستوپاتولوژی ارزیابی شد. در شیوه‌نامه‌ی دوم، گروه چهارم دریافت‌کننده‌ی سالین برای دو روز و تک دز وانادیل سولفات در روز دوم و گروه پنجم مشابه گروه چهارم، اما دریافت‌کننده‌ی ویتامین C به جای سالین بود. در روز سوم، همانند شیوه‌نامه‌ی اول، حیوانات مورد مطالعه‌ی بافتی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در شیوه‌نامه‌ی اول، نسبت Blood urea nitrogen (BUN) به Creatinine (Cr)، وزن کلیه، آسیب بافت کلیوی و مقادیر سرمی Alkaline phosphatase (ALP) و Aspartate aminotransferase (AST) در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین C و وانادیل سولفات، در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیل سولفات کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). در شیوه‌نامه‌ی دوم، نه تنها نتایج مشابه مشاهده نشد؛ بلکه ویتامین C تشدید کننده‌ی عوارض ناشی از سولفات وانادیم بود.

نتیجه‌گیری: تجویز ویتامین C، می‌تواند کاهش دهنده‌ی عوارض ناشی از تجویز وانادیم سولفات باشد که وابسته به روش درمانی است. از این رو، چنانچه وانادیم سولفات، به عنوان گزینه‌ای برای کاهش قند خون در دیابت مطرح باشد، ویتامین C نیز می‌تواند گزینه‌ای برای کاهش عوارض کلیوی و کبدی آن باشد.

واژگان کلیدی: وانادیل سولفات، ویتامین C، مسمومیت کبدی، مسمومیت کلیوی

ارجاع: مهدیان راد عاطفه، مظاهری صفورا، نعمت‌بخش مهدی، طالبی اردشیر، برادران آذر. بررسی نقش حمایتی ویتامین C بر مسمومیت کبدی و کلیوی

ناشی از تجویز وانادیل سولفات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۶): ۲۳۵۹-۲۳۵۱

مقدمه

پروتئین‌هایی مانند ترانسفرین باند می‌شود (۱). تأثیر ترکیبات وانادیم در کاهش میزان قند، کلسترول و تری‌گلیسرید در مدل‌های متفاوت مبتلا به دیابت مشاهده شده است (۸-۲)، اما با وجود اثرات مثبت وانادیم در کاهش قند خون، عوارض جانبی این ترکیبات نیز مطرح می‌باشد (۹). وانادیم می‌تواند به طور عمده در استخوان، کلیه و کبد تجمع یابد (۱۰) و عوارض عمده‌ای نظیر استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدها و تغییر در فعالیت آنتی‌اکسیدانی را در این اندام‌ها ایجاد نماید (۱۲-۱۱، ۹).

وانادیم، فلزی کمیاب و کاهش دهنده‌ی سطح گلوکز خون است. ترکیبات این فلز در مدل‌های حیوانی به دیابت مبتلا شده با استریوتوزوتوسین که موجب تخریب سلول‌های بتا پانکراس می‌شود، میزان بالای قند خون ناشی از فقدان ترشح انسولین را کاهش داده است (۱). در خون پستانداران، وانادیم در غلظت کم به صورت هیدراته یافت می‌شود. در پلاسما، وانادیم به شکل‌های وانادیل و وانادات، به طور معمول به

- ۱- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: nematbakhsh@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهدی نعمت‌بخش

شیوه‌نامه‌ی دوم: گروه چهارم ($n = 7$) دریافت‌کننده‌ی سالیین به مدت ۲ روز و تک دز وانادیل سولفات (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت درون صفاقی در روز دوم (V + Saline) و گروه پنجم ($n = 6$)، مشابه گروه چهارم بود؛ با این تفاوت که ویتامین C (۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به جای سالیین (V + VitC) دریافت نمودند. در نهایت، در روز سوم حیوانات با استفاده از کتامین بیهوش و پس از خون‌گیری از قلب کشته شدند.

وزن رت‌ها به صورت روزانه ثبت شد. نمونه‌ی سرم‌ها پس از جمع‌آوری در فریزر -20°C درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. بافت کلیه و قسمتی از بافت کبد از بدن حیوانات خارج و بلافاصله وزن شد. کلیه‌ی چپ و قسمتی از بافت کبد برای بررسی آسیب بافتی در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد و به روش Haematoxylin and eosin (H & E) رنگ‌آمیزی گردید.

نتایج بافت‌شناسی توسط پاتولوژیست به صورت دو سو کور از نظر شدت آسیب، امتیازبندی شد. ضایعات کمتر از ۲۵ درصد امتیاز ۱، ضایعات بین ۲۵-۵۰ درصد امتیاز ۲، ضایعات بین ۵۰-۷۵ درصد امتیاز ۳، ضایعات بالاتر از ۷۵ درصد امتیاز ۴ و بافت‌های بدون آسیب، امتیاز صفر داشتند. ارزیابی آسیب برای بافت کلیه بر اساس شاخص‌های آسیبی Vacuolization, Debris, Hyaline cast و Flattening and degeneration در سلول‌های توبولی و Dilatation در لومن توبول انجام گرفت. سطح سرمی ازت اوره‌ی خون (Creatinine (Cr)، blood urea nitrogen (BUN) یا Aspartate aminotransferase (AST)، Alanine aminotransferase (ALT) و Alkaline phosphatase (ALP) در سرم خون با استفاده از دستگاه RA1000 (Technicon) و با کیت‌های مخصوص دستگاه شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) اندازه‌گیری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده‌ی هر گروه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری One-way ANOVA و تعقیبی Fisher's LSD (Fisher's Least Significant Difference) جهت بررسی سطح سرمی BUN, Cr, AST, ALT, ALP، وزن بدن، کلیه و کبد مورد استفاده قرار گرفت. برای مقایسه‌ی نتایج بافت‌شناسی، از آزمون Mann-Whitney استفاده شد. در این پژوهش، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

شیوه‌نامه‌ی اول

نسبت سطح سرمی BUN به Cr (BUN/Cr Ratio)، در گروه دریافت

این عوارض جانبی ناشی از استفاده وانادیم، در برخی مطالعات گزارش شده است (۱۳-۱۵).

آن چه که بیشتر حایز اهمیت است، مسمومیت ناشی از وانادیم مربوط به ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدها و اثر گذاشتن بر فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد (۱۱-۱۲). بنا بر این، به نظر می‌رسد که مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی همرا با کاربری پزشکی وانادیم، بتوانند نارسایی سیستم آنتی‌اکسیدانی که ناشی از وانادیم را جبران نمایند.

ویتامین C، یکی از فراوان‌ترین و شناخته شده‌ترین آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد و اثرات بهبودی آن بر بسیاری از مسمومیت‌های ناشی از تجویز فلزات گزارش شده است (۱۶-۱۸). این آنتی‌اکسیدان، همچنین توانسته است سطح آنزیم‌های کبدی را در مسمومیت کبدی ناشی از سرب کاهش دهد (۱۹) و اثرات مطلوبی بر پیش‌گیری نفروتوکسیستی ناشی از سیس‌پلاتین داشته باشد (۲۰). در مطالعه‌ی حاضر، به بررسی نقش ویتامین C بر مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از تزریق وانادیل سولفات پرداخته شد.

روش‌ها

۱۸ سر رت نر از نژاد Wistar (با میانگین وزنی $179/00 \pm 2/49$ گرم) و ۱۳ سر (با میانگین وزنی $215/69 \pm 4/02$ گرم) به طور تصادفی در دو شیوه‌نامه‌ی متفاوت مورد مطالعه قرار گرفتند. حیوانات در لانه‌ی حیوانات مرکز تحقیقات آب و الکترولیت در اتاقی با دمای $23-25^{\circ}\text{C}$ درجه‌ی سانتی‌گراد پرورش یافتند. دسترسی رت‌ها به آب و غذا آزاد بود و در شرایط محیطی 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگهداری شدند.

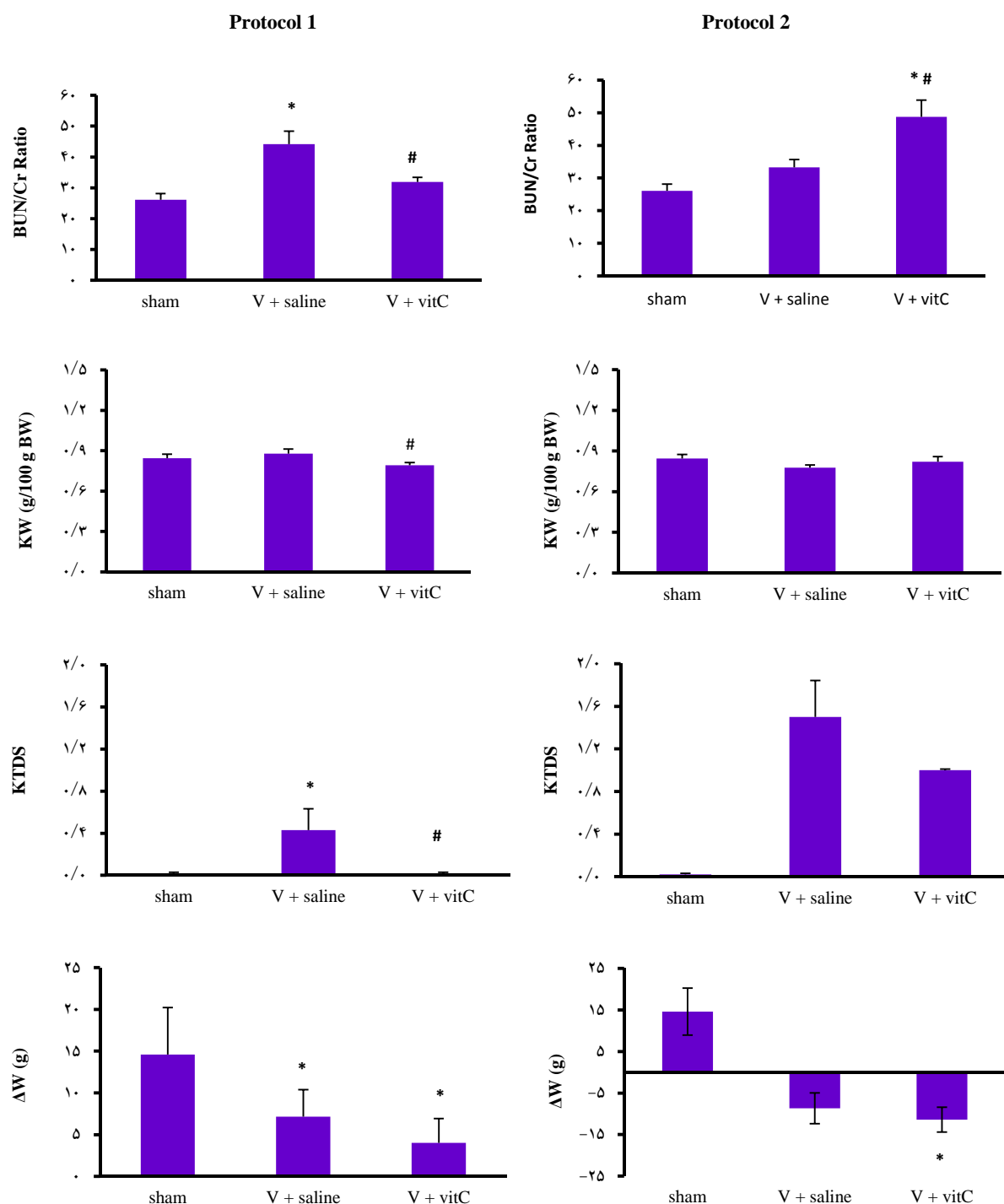
فرایند این پژوهش به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید.

دارو: ویتامین C (L-ascorbic acid, Code A5960) و وانادیل سولفات (Sulfatepentahydrate, cat: 14229 Vanadium (VI) oxide) از کارخانه‌ی Sigma-Aldrich, Germany تهیه شد.

شیوه‌نامه‌ی اول: در شیوه‌نامه‌ی اول ۳ گروه به ترتیب گروه اول (شاهد) ($n = 5$) سالیین (به عنوان دارونما یا Placebo) به صورت تزریق درون صفاقی به مدت یک هفته (Sham)، گروه دوم ($n = 7$) مشابه گروه اول به اضافه‌ی تک دز وانادیل سولفات (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز دوم به صورت تزریق درون صفاقی (V + Saline)، گروه سوم ($n = 6$) مشابه گروه دوم، اما ویتامین C (۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به جای دارونما (V + VitC) دریافت نمودند. در پایان یک هفته، حیوانات با استفاده از کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و پس از خون‌گیری از قلب کشته شدند.

AST در گروه دریافت کننده‌ی وانادیم و سالین، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت ($P < 0.05$) (شکل‌های ۱ و ۲).

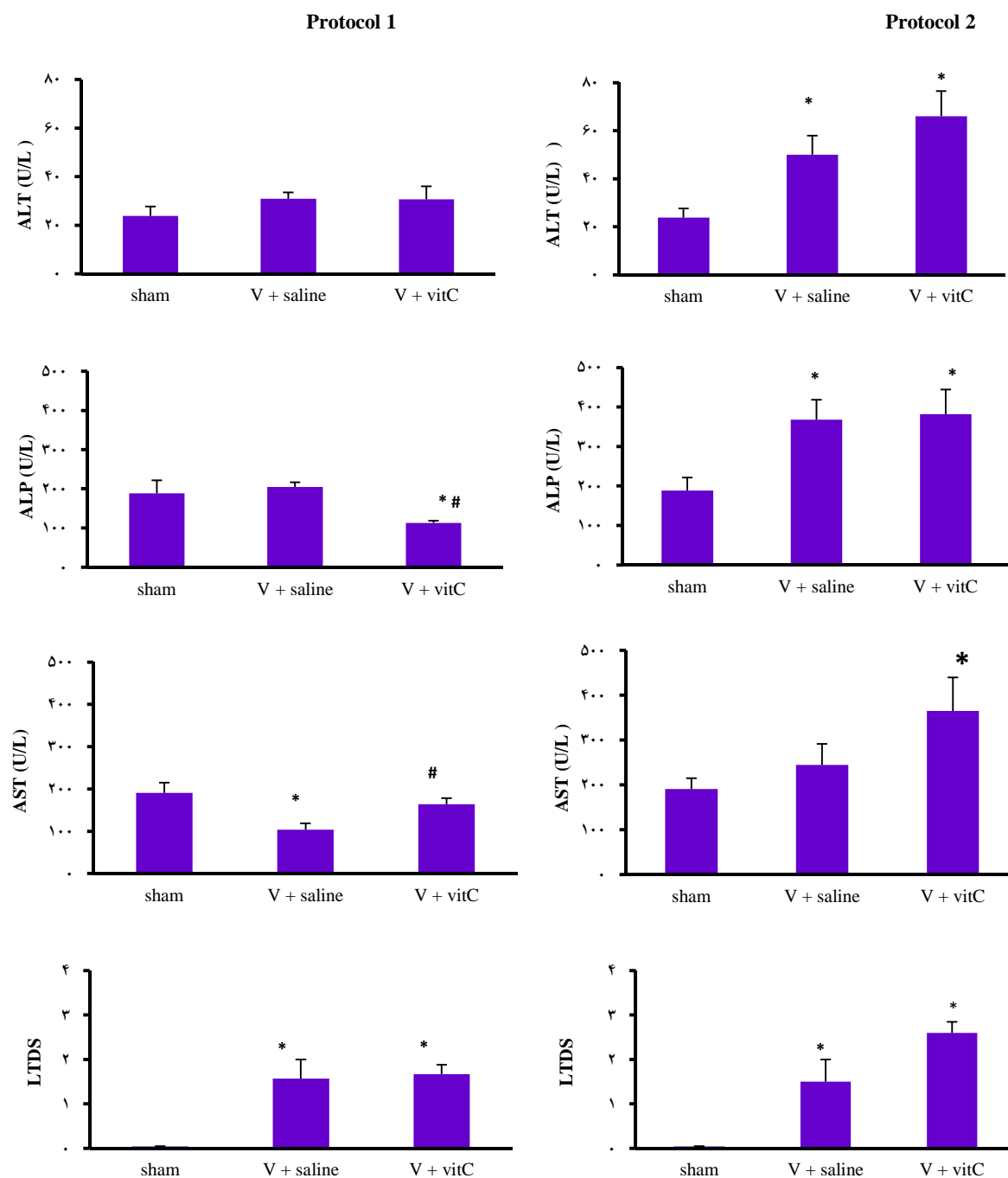
کننده‌ی وانادیم و سالین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت (شکل ۱). همچنین، تغییرات وزن بدن و سطح سرمی ($P < 0.05$)



شکل ۱. نسبت سطح سرمی Blood urea nitrogen (BUN) به Creatinine (Cr)، وزن کلیه (KW یا Kidney weight)، امتیاز آسیب بافت کلیوی (Kidney tissue damage score)، تغییرات وزن بدن (ΔW).

گروه دریافت کننده‌ی وانادیم یافت ($P < 0/05$). همین‌طور سطح سرمی ALP نسبت به گروه شاهد نیز کاهش معنی‌دار داشت. تغییرات وزن بدن و آسیب بافت کبدی در گروه دریافت کننده‌ی ویتامین C و وانادیم، نسبت به گروه شاهد به ترتیب کاهش و افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/05$) (شکل‌های ۱ و ۲).

آسیب بافت کلیوی و کبدی در گروه دریافت کننده‌ی وانادیم و سالیین، افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت ($P < 0/05$) (شکل‌های ۳ و ۴). جالب توجه است که در گروه دریافت کننده‌ی وانادیم و ویتامین C، نسبت سطح سرمی BUN به Cr، وزن کلیه، آسیب بافت کلیوی و سطح سرمی ALP کاهش معنی‌داری نسبت به



شکل ۲. تغییرات سطح سرمی (ALT) Alanine aminotransferas، (ALP) Alkaline phosphatase، (AST) و امتیاز آسیب بافت کبدی (Liver tissue damage score).

شیوه‌نامه‌ی دوم

بحث

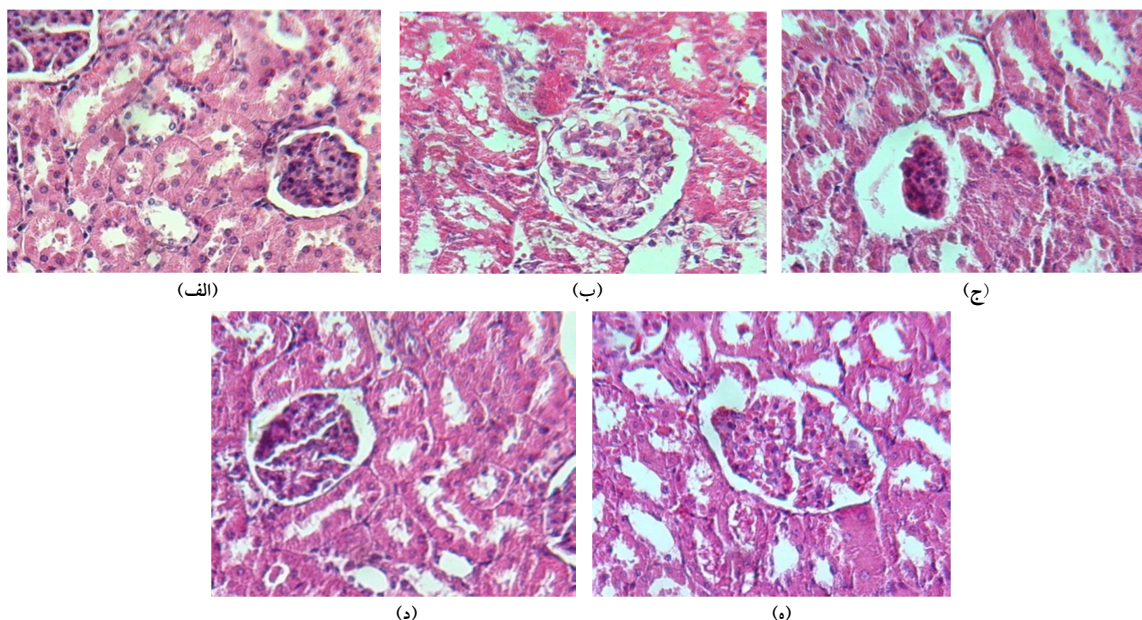
هدف از این مطالعه، بررسی اثر پیش‌تیماری و تیمار هم‌زمان ویتامین C بر مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از تزریق وانادیل سولفات در دو شیوه‌نامه‌ی متفاوت بود.

نتایج حاکی از آن بود که تجویز وانادیل سولفات در هر دو شیوه‌نامه، باعث افزایش نسبت سطح سرمی BUN به Cr شد؛ هر چند، این افزایش بیشتر از تسمی Perirenal را مطرح می‌کند، اما از طرف دیگر نتایج پاتولوژی به عنوان شاخص قابل توجه، آسیب کلیوی را تأیید کرد. ضمن این که، افزایش نسبت سطح سرمی BUN به Cr، نشان‌دهنده‌ی ایجاد آسیب کلیوی حاد و مزمن نیز می‌باشد (۲۱).

وانادیم، گونه‌های آزاد اکسیژن را تولید می‌کند که منجر به کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود (۱۲). کبد و کلیه، نسبت به سم‌زدایی فلزات آسیب‌پذیرتر هستند (۲۲، ۱۲) و این امر، باعث تجمع رادیکال‌های آزاد در این بافت‌ها می‌گردد (۱۲). همچنین، وانادیم دفع ادراری آب و نمک‌ها را افزایش و پمپ Sodium-potassium adenosine triphosphatase (Na-K-ATPase) کلیوی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۳). مطالعات گذشته، نشان می‌دهد که ترکیبات متفاوت وانادیم باعث اختلال در عملکرد کلیه و ایجاد تغییرات بافتی در آن می‌گردد (۲۴-۲۶).

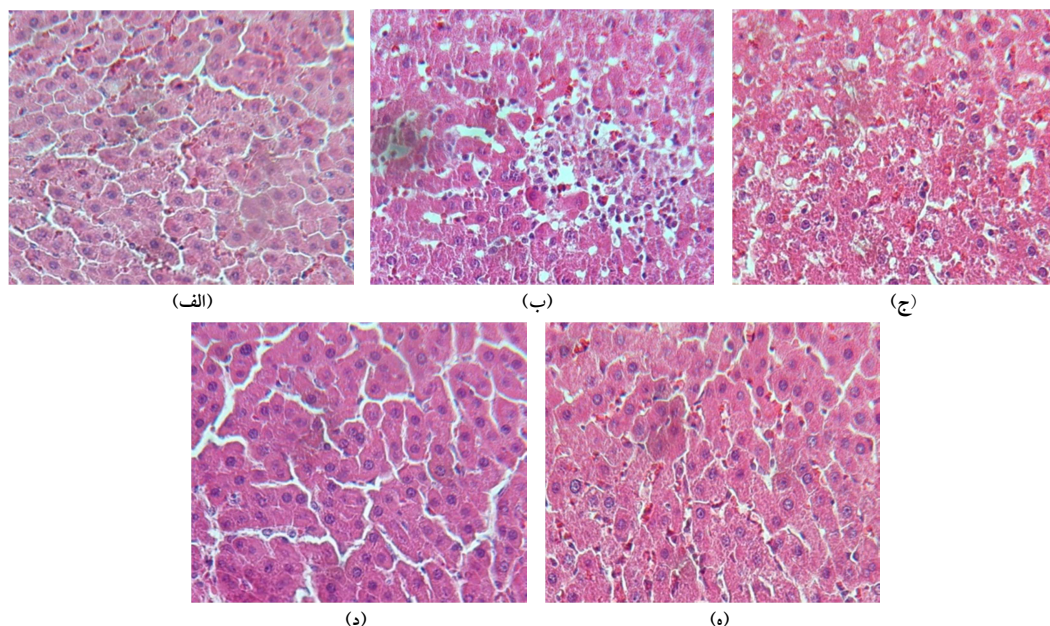
آسیب بافت کلیوی و کبدی، سطح سرمی ALT و ALP در گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیم و سالیین افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد داشت ($P < 0/05$). وزن بدن در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی وانادیم و سالیین و وانادیم و ویتامین C، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد داشت ($P < 0/05$). نتایج، حاکی از آن است که تجویز ویتامین C به همراه وانادیم، نسبت BUN به Cr را در مقایسه با گروه شاهد و گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیم و سالیین، به طور معنی‌داری افزایش داد ($P < 0/05$). در گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیم به همراه ویتامین C، افزایش معنی‌داری در سطح آنزیم‌های ALT، ALP و AST (شکل‌های ۱ و ۲) و آسیب بافت کلیوی و کبدی در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد ($P < 0/05$) (شکل‌های ۳ و ۴).

در شیوه‌نامه‌ی اول نسبت BUN به Cr، Kidney weight، (KW) و (KTDS) Kidney tissue damage score، در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین C و وانادیل سولفات، در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیل سولفات کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). این نتیجه، در شیوه‌نامه‌ی دوم مشاهده نشد. در شیوه‌نامه‌ی اول، ویتامین C توانست سطح سرمی ALT و AST را در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین C و وانادیم به طور معنی‌داری کاهش دهد ($P < 0/05$). این نتیجه در شیوه‌نامه‌ی دوم مشاهده نشد.



شکل ۳. آسیب بافت کلیه (۱۰۰×) با استفاده از رنگ‌آمیزی بافتی Haematoxylin and eosin (H & E) در هر دو شیوه‌نامه

شکل‌های (الف)، (ب) و (ج) به ترتیب گروه ۱ (Sham)، گروه ۲ (V + Saline) و گروه ۳ (V + VitC) که هر سه گروه مربوط به شیوه‌نامه‌ی اول هستند. شکل‌های (د) و (ه) به ترتیب گروه ۴ (V + Saline) و گروه ۵ (V + VitC) که مربوط به شیوه‌نامه‌ی دوم هستند. شدت آسیب در گروه‌های ۲ و ۴ به مراتب بیشتر از سایر گروه‌ها می‌باشد.



شکل ۴. آسیب بافت کبد (× ۱۰۰) با استفاده از رنگ‌آمیزی بافتی **Haematoxylin and eosin (H & E)** در هر دو شیوه‌نامه. شکل‌های (الف)، (ب) و (ج) به ترتیب گروه ۱ (Sham)، گروه ۲ (V + Saline) و گروه ۳ (V + Vi C) که هر سه گروه مربوط به شیوه‌نامه‌ی اول هستند. شکل‌های (د) و (ه) به ترتیب گروه ۴ (V + Saline) و گروه ۵ (V + VitC) که مربوط به شیوه‌نامه‌ی دوم هستند. شدت آسیب در گروه‌های ۲ و ۴ به مراتب بیشتر از سایر گروه‌ها می‌باشد.

گونه‌های آزاد اکسیژن، باعث ایجاد مسمومیت در بافت کبد و کلیه می‌شود؛ پس به نظر می‌رسد که خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین C باعث کاهش مسمومیت ناشی از وانادیل سولفات می‌گردد. به همین دلیل، در مطالعات دیگر از ویتامین C برای کاهش مسمومیت کلیوی ناشی از تزریق سیس‌پلاتین استفاده شد (۳۱-۳۲)، اما در شیوه‌نامه‌ی دوم، تجویز ویتامین C در سه دز پیش‌تیمار، آسیب بافتی کلیه را کاهش داد، اما اثر تشدید کننده‌ی بر عوامل بیوشیمیایی داشت.

همچنین، در این مطالعه نتایج بررسی اثر ویتامین C بر مسمومیت کبدی ناشی از تزریق وانادیم نشان داد که تجویز وانادیم باعث ایجاد آسیب بافت کبدی در هر دو شیوه‌نامه شد و تجویز ویتامین C، نتوانست اثرات بهبود خود را بر آسیب بافت کبدی نشان دهد. دو نکته‌ی اصلی قابل تأکید است: اول این که، تجویز طولانی مدت ویتامین C (یک هفته) بیشتر توانسته است عوارض ناشی از وانادیم را کاهش دهد؛ هر چند که عوارض ناشی از وانادیم ظرف مدت ۲۴ ساعت ایجاد می‌شود و این فلز قادر است در این مدت از بدن دفع شود (۱). این مطلب نشان دهنده‌ی نیاز به فرصت بیشتر برای اثربخشی آنتی‌اکسیدان‌ها است. نکته‌ی دوم این که، نتایج ایجاد شده در شیوه‌نامه‌ی دوم به عوارض زودرس وانادیم دلالت دارد و نیاز به فرصت برای اثربخشی آنتی‌اکسیدان را تأیید می‌کند.

نتیجه‌گیری نهایی این که تجویز ویتامین C می‌تواند باعث کاهش

در این مطالعه، تجویز وانادیل سولفات باعث افزایش آسیب بافت کبد در هر دو شیوه‌نامه گردید. در مطالعه‌ی نشان داده شده است که تجویز دزهای متفاوت وانادیم، باعث افزایش سطح سرمی آنزیم‌های ALT و AST می‌گردد (۱۱). در این بررسی، سطح سرمی آنزیم‌های ALT و ALP افزایش یافت؛ هر چند که برخلاف انتظار، در سطح سرمی آنزیم AST در گروه دریافت کننده‌ی وانادیل سولفات، کاهش مشاهده شد. مطالعات *In vitro* بر بافت کبد نشان می‌دهد که وانادیم با تخریب غشای میتوکندری، القای استرس اکسیداتیو، افزایش گونه‌های آزاد اکسیژن در میتوکندری و کاهش ATP در سلول‌های کبد، باعث ایجاد مسمومیت کبدی می‌شود (۲۷، ۱۱).

تجویز وانادیم در هر دو شیوه‌نامه، باعث کاهش وزن بدن حیوانات شد که احتمال می‌رود به دلیل از دست دادن آب و الکترولیت مازاد از بدن باشد (۹). در شیوه‌نامه‌ی اول، تجویز ویتامین C نتوانست اثرات مخرب ناشی از تجویز وانادیل سولفات را بر کلیه کاهش دهد که با کاهش نسبت سطح BUN به Cr، وزن کلیه و آسیب بافت کلیه مشخص گردید. اثرات حفاظتی ویتامین C در مدل‌های متفاوت ایجاد مسمومیت کلیوی گزارش شده است (۲۸، ۲۰). مطالعات دیگری تأیید می‌کنند که ویتامین C دارای خصوصیات آنتی‌اکسیدانی است (۲۹-۳۰).

از طرفی، اشاره شد که وانادیم با ایجاد استرس اکسیداتیو و القای

مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از تزریق وانادیل سولفات باشد.

مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از وانادیل سولفات شود که البته وابسته به روش تیمار است؛ به طوری که تجویز ویتامین C به صورت پیش تیمار و ادامه‌ی تجویز آن همراه با وانادیل سولفات به مدت یک هفته، اثرات بهبودی قابل ملاحظه‌ای دارد. از این رو، استفاده از وانادیل سولفات به عنوان کاهنده‌ی قند خون در بیماران مبتلا به دیابت، می‌تواند همراه با تجویز ویتامین C به منظور کاهش

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی شماره‌ی ۲۹۳۳۶۷ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است.

References

- Poucheret P, Verma S, Grynypas MD, McNeill JH. Vanadium and diabetes. *Mol Cell Biochem* 1998; 188(1-2): 73-80.
- Battell ML, Yuen VG, McNeill JH: Treatment of BB rats with vanadyl sulphate. *Pharmacol Commun* 1992; 1: 291-301.
- Heyliger CE, Tahiliani AG, McNeill JH. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* 1985; 227(4693): 1474-7.
- Ramanadham S, Cros GH, Mongold JJ, Serrano JJ, McNeill JH. Enhanced in vivo sensitivity of vanadyl-treated diabetic rats to insulin. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68(4): 486-91.
- Rossetti L, Lauglin MR. Correction of chronic hyperglycemia with vanadate, but not with phlorizin, normalizes in vivo glycogen repletion and in vitro glycogen synthase activity in diabetic skeletal muscle. *J Clin Invest* 1989; 84(3): 892-9.
- Yuen VG, Pederson RA, Dai S, Orvig C, McNeill JH. Effects of low and high dose administration of bis(maltolato)oxovanadium(IV) on fa/fa Zucker rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74(9): 1001-9.
- Brichard SM, Bailey CJ, Henquin JC. Marked improvement of glucose homeostasis in diabetic ob/ob mice given oral vanadate. *Diabetes* 1990; 39(11): 1326-32.
- Brichard SM, Pottier AM, Henquin JC. Long term improvement of glucose homeostasis by vanadate in obese hyperinsulinemic fa/fa rats. *Endocrinology* 1989; 125(5): 2510-6.
- Llobet JM, Domingo JL. Acute toxicity of vanadium compounds in rats and mice. *Toxicol Lett* 1984; 23(2): 227-31.
- Talvitie NA, Wagner WD. Studies in vanadium toxicology. II. Distribution and excretion of vanadium in animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1954; 9(5): 414-22.
- Hosseini MJ, Shaki F, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: a new mechanistic approach. *Metallomics* 2013; 5(2): 152-66.
- Liu J, Cui H, Liu X, Peng X, Deng J, Zuo Z, et al. Dietary high vanadium causes oxidative damage-induced renal and hepatic toxicity in broilers. *Biol Trace Elem Res* 2012; 145(2): 189-200.
- Domingo JL. Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents: a review of their toxic effects. *Biol Trace Elem Res* 2002; 88(2): 97-112.
- Domingo JL, Gomez M, Sanchez DJ, Llobet JM, Keen CL. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: the action of chelating agents on vanadium accumulation. *Mol Cell Biochem* 1995; 153(1-2): 233-40.
- Mongold JJ, Cros GH, Vian L, Tep A, Ramanadham S, Siou G, et al. Toxicological aspects of vanadyl sulphate on diabetic rats: effects on vanadium levels and pancreatic B-cell morphology. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67(3): 192-8.
- Ginter E. Ascorbic acid in cholesterol metabolism and in detoxification of xenobiotic substances: problem of optimum vitamin C intake. *Nutrition* 1989; 5(6): 369-74.
- Noctor G, Foyer CH. Ascorbate and glutathione: Keeping active oxygen under control. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1998; 49: 249-79.
- Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997; 46(Suppl 2): S14-S18.
- Suleiman JB, Eze ED, Momoh IJ, Usman W, Hedima NC, Zipele HM, et al. Ameliorative effect of vitamin C on serum liver enzymes in lead-induced toxicity in wistar rats. *Journal of Science* 2013; 3(1): 188-92.
- Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res* 2000; 41(4): 405-11.
- Roomi MW, Kalinovsky T, Roomi NW, Rath M, Niedzwiecki A. Prevention of Adriamycin-induced hepatic and renal toxicity in male BALB/c mice by a nutrient mixture. *Exp Ther Med* 2014; 7(4): 1040-4.
- Risso-de FC, Orsini N, de Sousa G, Rahmani R. Cadmium-induced apoptosis through the mitochondrial pathway in rainbow trout hepatocytes: involvement of oxidative stress. *Aquat Toxicol* 2004; 69(3): 247-58.
- Phillips TD, Nechay BR, Heidelbaugh ND. Vanadium: Chemistry and the kidney. *Fed Proc* 1983; 42(13): 2969-73.
- Al-Bayati MA, Xie Y, Mohr FC, Margolin SB, Giri SN. Effect of pirfenidone against vanadate-induced kidney fibrosis in rats. *Biochem Pharmacol* 2002; 64(3): 517-25.
- de la Torre A, Granero S, Mayayo E, Corbella J, Domingo JL. Effect of age on vanadium nephrotoxicity in rats. *Toxicol Lett* 1999; 105(1): 75-82.
- Marouane W, Soussi A, Murat JC, Bezzine S, El Feki A. The protective effect of Malva sylvestris on rat

- kidney damaged by vanadium. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 65.
27. Zychlinski L, Byczkowski JZ. Inhibitory effects of vanadium pentoxide on respiration of rat liver mitochondria. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990; 19(1): 138-42.
 28. Ocak S, Gorur S, Hakverdi S, Celik S, Erdogan S. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100(5): 328-33.
 29. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(1): 18-35.
 30. Wenzel U, Nickel A, Kuntz S, Daniel H. Ascorbic acid suppresses drug-induced apoptosis in human colon cancer cells by scavenging mitochondrial superoxide anions. *Carcinogenesis* 2004; 25(5): 703-12.
 31. Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi-Jazi F, Ashrafi F, Nasri H, Talebi A, et al. Vitamin E, Vitamin C, or Losartan Is Not Nephroprotectant against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Presence of Estrogen in Ovariectomized Rat Model. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 284896.
 32. Ashrafi F, Nematbakhsh M, Safari T, Talebi A, Nasri H, Khazaei M, et al. A combination of vitamin C and losartan for cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6(5): 361-5.

The Role of Vitamin C in Vanadyl-Sulfate-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity

Atefeh Mahdianrad¹, Safoora Mazaheri MSc², Mehdi Nematbakhsh PhD³, Ardeshir Talebi MD⁴, Azar Baradaran MD⁵

Original Article

Abstract

Background: Vanadium (V) is a candidate to decrease the serum level of glucose in diabetic animal model. However, it affects the lipid peroxidation and antioxidant activity so could make nephrotoxicity and hepatotoxicity. In this study, the protective role of vitamin C as an antioxidant on nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by vanadyl sulfate was investigated.

Methods: This study was designed in 2 protocols. There were 3 groups in protocol 1 that received saline (group 1), saline daily for 7 days plus single dose of vanadyl sulfate (50 mg/kg intraperitoneally) in day 2 (group 2), or vitamin C (250 mg/kg intraperitoneally) daily for 7 days and single dose of vanadyl sulfate (group 3). There were 2 groups in protocol 2 that received saline plus single dose of vanadyl sulfate (50 mg/kg intraperitoneally) in day 2 (group 4) or vitamin C (250 mg/kg intraperitoneally) daily for 2 days plus single dose of vanadyl sulfate (group 5). At the end of experiment, blood samples were collected to measure serum level of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP), and all animals were sacrificed for histopathology investigation and determination of kidney tissue damage score (KTDS).

Findings: In protocol 1, BUN/Cr ratio, kidney weight (KW), and KTDS decreased significantly in vanadyl sulfate plus vitamin C group in comparison with vanadyl sulfate plus saline group ($P < 0.05$). In addition, serum level of AST and ALP significantly decreased in vanadyl sulfate plus vitamin C group. In protocol 2, not only similar results were not observed, but also vitamin C increased the side effects of vanadyl sulfate.

Conclusion: Administration of vitamin C as a potent antioxidant could decrease the vanadium-induced toxicity. So, as vanadyl sulfate can be used for diabetic model in laboratory, vitamin C can be useful to decrease the vanadium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity, too.

Keywords: Vanadyl sulfate, Vitamin C, Hepatotoxicity, Nephrotoxicity

Citation: Mahdianrad A, Mazaheri MSc S, Nematbakhsh M, Talebi A, Baradaran A. **The Role of Vitamin C in Vanadyl-Sulfate-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2351-9

1- Student of Medicine, Water and Electrolytes Research Center AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Water and Electrolytes Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Water and Electrolytes Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Water and Electrolytes Research Center AND Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mehdi Nematbakhsh PhD, Email: nematbakhsh@med.mui.ac.ir