مسمومیت با ویتامین‌ها و عناصر معدنی تا چه اندازه مهم است؟

ترجمه: محمدرضا جعفرزاده

دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اختلالات تغذیه‌ای و مسمومیت با ویتامین‌ها و عناصر معدنی مکمل در مقایسه با رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر متعادل از این مواد شایع‌تر است. اگر چه بیشتر مصرف کنندگان مکمل‌های ویتامینی بیشتر از ۱۰۰ تا ۲۰۰ درصد مقدار مجاز مصرف روزانه (RDA) را مصرف نمی‌کنند، حدود ۱۰ درصد افراد بیشتر از ۱۵ برابر مقدار مجاز مصرف روزانه (RDA) ویتامین C، E، تیامین، ریبوفلاوین، ویتامین B_6 و B_{12} مصرف می‌کنند. از میان کلیه افرادی که مکمل‌های ویتامینی مصرف می‌کنند، حدود ۵ درصد افراد ۳۰ برابر مقدار مجاز روزانه (RDA) را دریافت می‌کنند. این امر نشان می‌دهد که مصرف بیش از اندازه مکمل‌ها می‌تواند خطر مسمومیت با ویتامین‌ها را افزایش دهد. دوزهای سمی ناشی از مصرف خوراکی روزانه ویتامین‌ها و عناصر معدنی در بزرگسالان کمتر از ۵ برابر RDA برای سلنیم و بیشتر از ۲۵ تا ۵۰ برابر RDA برای فولیک اسید و ویتامین C و E تخمین زده می‌شود.

امروزه میزان سمیت دوزهای بالای بعضی از مواد مغذی مثل ویتامین A، B_6، D، نیاسین و سلنیم به وضوح ثابت شده است.

مسمومیت با ویتامین A

فرآورده‌های ژنریک ویتامین A عبارتند از: اشکال طبیعی ویتامین A، اشکال فعال تغذیه‌ای (مثل رتینول، رتینیل استرها) و کاروتنوییدها، کبد انسان در حالت طبیعی ذخیره ۲ سال ویتامین A را دارد. از آنجا که دوز بالای ویتامین A ممکن است اثر تراتوژنیک داشته باشد، مکمل‌ها بویژه اشکال رتینول و رتینیل استرها، در سه ماهه اول بارداری نباید مصرف شوند. آزمایشهای اپیدمیولوژیک بر روی ۲۲۷۴۸ زن حامله نشان داد. در افرادی که بیش از ۱۰۰۰۰IU از اشکال پیش ساز ویتامین A مصرف می‌کنند، خطر ایجاد اختلالات اعصاب جمجمه‌ای در نوزادانشان افزایش می‌یابد.

علاوه بر این گزارشها و تحقیقات بالینی در انسان و حیوانات اثرات سمی حاد و مزمن ویتامین A را به اثبات رسانده است. دوزهای از ۵۰۰۰۰۰ تا ۳ یا ۴ میلیون IU واکنش‌های سمی حاد به مدت چند ساعت تا چند روز ایجاد کرده است. تظاهرات این مسمومیت عبارتند از: افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، Papilledema، تشنج، بی‌اشتهایی، خواب آلودگی، تحریک پذیری، تهوع، استفراغ، آسیب کبدی، درد شکم، سردرد، لکه سیاه در میدان دید (Scotoma)، هراس از نور و پوسته پوسته شدن. سن افراد، حالت تغذیه‌ای، نوع فرآورده ویتامین A و راه تجویز بر واکنش‌های سمی حاد مؤثر است.

واکنش‌های سمی مزمن در مقایسه با انواع

حاد فراوان‌تر هستند ولی این واکنش‌ها با مصرف دوزهای کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در روز شایع نیستند. کاهش وزن بدن، بدی تغذیه پروتئینی، بیماری‌های کبدی و کلیوی، هایپرلیپوپروتئینمی، مصرف الکل و نقصان مصرف اسید آسکوربیک خطر واکنش‌های سمی مزمن را افزایش می‌دهد.

در اکثر نمونه‌های مزمن هیپرویتامینوز A، پوست و استخوان درگیر می‌شوند، علایم گوارشی و واکنش‌های سمی سیستم اعصاب مرکزی نیز عارض می‌گردند. تغییرات پوست مثل خشکی، Cheilits و درماتیت صورت در بیمارانی که (روزانه) ۵۰۰۰۰۰IU را به مدت ۱۰ هفته مصرف می‌کنند، دیده شده است. ضعف عمومی و خستگی به اندازه درد مفاصل و استخوان به وفور گزارش گردیده است. هیپرکلسیمی، کاهش سطح هورمون پاراتیرویید و کاهش سطح ۲۵ ـ هیدروکسی کله کلسیفرول متعاقب مصرف روزانه ۳۰۰۰۰IU به مدت بیش از ۱۱ ماه بیان شده و در ۵۰ درصد از موارد هیپرویتامینوز A مسمومیت کبدی رخ می‌دهد. در یک تحقیق به عمل آمده، ۴۴ درصد بیماران هپاتومگالی، ۳۴ درصد اسپلینومگالی، ۲۹ درصد علایم بیماری مزمن کبدی، ۲۲ درصد آسیت و ۱۹ درصد یرقان داشتند. محدوده مقدار مصرف روزانه مرتبط با آسیب کبدی از ۱۵۰۰۰IU تا ۱/۴IU میلیون و نیز طول مدت مصرف از یک روز تا ۳۰ سال متغیر است.

در تمام موارد بروز واکنش‌های سمی، دوز ویتامین برای هر کیلو وزن بدن از ۲۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ واحد و مدت مصرف از ۴۱ تا ۳۶۰۰ روز تغییر می‌کند. بین دوز و مدت مصرف با انتشار ظهور علایم هیپرویتامینوز A یک رابطه نمایی وجود دارد. به منظور اجتناب از اثرات سمی ویتامین A، دوز روزانه (در مقیاس IU به ازای هر کیلو وزن بدن به همراه مدت زمان مصرف به روز) نباید از یک میلیون IU تجاوز کند. مقدار ویتامین A موجود در بیشتر مولتی ویتامین‌ها (۵۰۰۰IU تا ۱۰۰۰ واحد بین‌المللی) عموماً بی خطر است. به‌عبارت دیگر، بتا ـ کاروتن حتی با مصرف مقادیر زیاد و مدت طولانی سمی نیست.

مسمومیت نادر با ویتامین E

بیشتر اثرات ناخواسته ناشی از ویتامین E در نمونه‌های موردی یا آزمون‌های بالینی کنترل نشده گزارش شده است. در دهۀ ۱۹۸۰ به منظور پیش‌گیری از فیبروپلازی پشت عدسی تجویز وریدی ویتامین E به نوزادان نارسی که وزنی کمتر از ۱۵۰۰ گرم داشتند، بروز عوارض ناخواسته‌ای گزارش شد که عبارت بودند از: هپاتومگالی، آسیت، ترومبوسیتوپنی، انتروکولیت نکروتیزان و باکتریمی، این علایم در نوزادان کامل، کودکان یا بزرگسالان بیان نگردیده است. ویتامین E قادر است زمان پروترومبین را طولانی کند و نیز می‌تواند نیاز به ویتامین K را چندین برابر افزایش دهد، بنابراین باعث ایجاد مشکلات انعقادی در بیمارانی می‌شود که نقصان ویتامین K دارند. در بیماران دریافت کننده وارفارین، ویتامین E قادر است عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K را کاهش دهد و منجر به خون‌ریزی شود. بنابراین، بیماران مصرف کننده وارفارین باید مکمل‌های ویتامینی را با احتیاط مصرف کنند و ممکن است به کنترل بیشتر زمان پروترومبین (PT) نیاز داشته باشند؛ هیچ عارضه‌ای با دوزهای زیر ۱۰۰IU در روز از ویتامین E گزارش نشده است. به نظر نمی‌رسد مشکلات انعقادی ناشی از

ویتامین E در افراد سالم اتفاق بیفتد.

عوارض ناخواسته دیگری هم گزارش شده است: یک مورد ترومبوفلبیت، افزایش ضعف و خستگی در دو نفر که روزانه ۸۰۰IU از راه خوراکی مصرف می‌کردند. علایم به محض قطع مصرف مکمل برطرف شد. در یک تحقیق بر روی ۲۰۲ دانشجوی یک دانشکده که روزانه ۶۰۰IU ویتامین E دریافت می‌کردند، کاهش سطح هورمون‌های تیرویدی (تری یدوتیرونین و تیروکسین) مشاهده شد، در حالی‌که این مورد در هیچ آزمون بالینی دیگری دیده نشد.

تحقیقات به‌عمل آمده بر روی حیوانات هم آسیب عملکرد تیروئید در اثر تجویز ویتامین E را تائید کرد. به نظر می‌رسد دوز ویتامین E در محدوده ۲۰۰IU تا ۶۰۰ در روز در بیشتر افراد به‌خصوص دریافت کنندگان وارفارین بی‌ضرر باشد.

فزونی ویتامین D و هیپرکلسمی

جذب بیش از اندازه ویتامین D با افزایش سطح سرمی ۲۵ ـ هیدروکسی ویتامین D در ارتباط است.

این افزایش سطح به نوبه خود با ۱، ۲۵ ـ دی هیدروکسی ویتامین D رقابت می‌کند، بنابراین پاسخهایی مشابه متابولیت‌های بعدی القا می‌کند. هیپرویتامینوز D باعث افزایش جذب روده‌ای کلسیم و تحلیل کلسیم استخوان می‌شود که متعاقب آن هیپرکلسمی ایجاد می‌گردد. کلسیم توسط بافتهای نرم به‌خصوص کلیه جذب می‌شود، این امر موجب نفروکلسینوری و کلسیفیکاسیون متاستاز دهنده به سایر بافتهای نرم مثل عروق خونی، میوکارد، ریه‌ها و پوست می‌گردد. علایم هیپرویتامینوز D عبارتند از: بیقراری، لتارژی، تشنگی، پلی‌اوری، استفراغ، درد شکم و یبوست. اثرات سمی در بزرگسالان زمانی نمایان می‌شود که مقادیر بیش از ۱۰۰۰IU تا ۳۰۰۰IU به ازای هر کیلو وزن بدن در طی چند ماه مصرف شود. با وجود این‌که مقدار مجاز مصرف روزانه ویتامین D هیچ ارتباطی با مسمومیت ندارد (به‌عنوان مثال ۸۰۰IU برای زنان یائسه گرفتار پوکی استخوان)، حداقل دوز بی خطر وجود ندارد، زیرا حساسیت افراد نسبت به ویتامین D از یک فرد به فرد دیگر فرق می‌کند.

پیریدوکسین (ویتامین B_6)

مقادیر ۵۰۰mg در روز از ویتامین B_6 باعث ایجاد نوروپاتی محیطی با تظاهرات بالینی شامل احساس خارش و بی حسی در دستها، گردن و پاها به همراه تغییرات در راه رفتن می‌شود. مصرف روزانه ۲ تا ۶ گرم احتمالاً باعث نوروپاتی حسی می‌گردد. اگر چه بیشتر علایم پس از قطع مصرف ویتامین از بین می‌رود، درجات متغیری از نوروپاتی باقی می‌ماند.

نیاسین

مهم‌ترین مسمومیت با مقدار مصرف در حد گرم

عوارض جانبی نیاسین با مصرف دارو به فرم نیکوتینیک اسید در ارتباط است. چنانچه نیکوتنیک اسید با معده خالی مصرف شود، دوزهای پایین این فرآورده به میزان ۱۰mg قادر به ایجاد واکنش التهابی خفیف است. عوارض جانبی شدیدتر ـ مسمومیت کبدی اولیه و واکنشهای گوارشی ـ هنگامی رخ می‌دهد که از مقادیر ۱gr یا بیشتر ویتامین استفاده شود. بیشترین عوارض ناخواسته در دوزهای ۲ تا ۶ گرم در روز گزارش شده است. به نظر می‌رسد

که ماهیت و شدت واکنش با فرآورده خاصی از نیکوتینیک اسید مرتبط باشد.

مسمومیت‌های کبدی شدید با نیکوتینیک اسید آهسته رهش در مقایسه با اشکال معمولی ویتامین دیده شده است. در یک مطالعه بالینی بر روی دو گروه از افراد بالغ، گروه اول فرم آهسته رهش و دیگری شکل دارویی معمولی را مصرف کردند، عوارض ناخواسته مهم در دوزهای یک گرم شروع گردید ولی بسته به فرم داده شده متغیر بود. هنگام تجویز مقدار زیاد نیاسین جهت درمان هیپرلیپیدمی با دوز ۱/۵ تا ۳ گرم در روز، باید به مسمومیت‌های بالقوه آن توجه داشت.

سلنیم

اطلاع از خطاهای تولید و برچسب الصاقی

مسمومیت با سلنیم به خاطر خطاهای تولید و یا برچسب زنی غلط روی مکمل‌های معدنی و ویتامینی است و از طریق مصرف فرآورده‌هایی حاصل می‌شوند که در مناطق غنی از سلنیم مثل چین پرورش یافته‌اند. عوارض ناخواسته طی چند هفته نمایان می‌شوند، که این عوارض عبارتند از اثراتی بر روی مو، ناخن و کبد.

اثرات سمی به علت جذب غذایی حدود ۹۰۰μg در روز به‌وجود می‌آید. در فرآورده‌های مکمل هنگامی که برچسب فرآورده، مقدار ماده موثره را اشتباه جلوه دهد چنین اثراتی به علت جذب بالا (>۱۰۰۰μg/day) گزارش شده است.

در یک مورد مکمل سلنیم، مقدار آن ۱۸۲ برابر مقداری بود که بر روی برچسب عنوان گردیده بود. اخیراً گزارشی مبنی بر این‌که یک نمونه مکمل سلنیم حاوی ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر مقدار آن بر روی برچسب فرآورده بوده به عمل آمده است.

تداخلات غذا ـ غذا

مقدار مصرف بالای مکمل‌های ویتامینی و عناصر معدنی به‌طورمستقل قادر هستند تداخلات غذا ـ غذا ایجاد کنند. همان طور که قبلاً ذکر گردید، دوز بالای ویتامین E با ویتامین K تداخل داشته و موجب افزایش اثر ضد انعقادهای کومارینی می‌شود. مقادیر زیاد کلسیم جذب آهن را مختل کرده، احتمالاً بر سایر عناصر کمیاب هم همین اثر را دارد.

اسید فولیک می‌تواند علایم هماتولوژیک کمبود ویتامین B_{12} را بپوشاند، چنانچه این عارضه درمان نشود، منجر به آسیب نورولوژیک غیر قابل برگشت می‌گردد. اسید فولیک قادر است به‌طورمعکوس با داروهای ضد تشنج نیز تداخل ایجاد کند.

مکمل‌های روی که به میزان بیش از ۱۰۰ درصد مقدار مجاز مصرف روزانه (RDA) استفاده شوند باعث کاهش مس، اختلال پاسخهای ایمنی و کاهش سطح HDL پلاسما می‌گردند. مقدار مصرف بالای آهن ـ بیش از ۲ تا ۳ برابر RDA ـ با جذب روی و مس تداخل ایجاد می‌کند. بنابراین دوزاژ بالای مکمل‌ها به‌طور بالقوه اثرات معکوسی بر تعادلات غذایی بیمارانی دارد که این عناصر و ویتامینها را بدون راهنمایی مناسب استفاده می‌کنند.

منبع:

1. Wolf AM. Wol FA. Toxicity of Vitamins and minerals: How much is too much. Hosp Med; 1999: 34 - 38.

■