

مس به عنوان یک ماده مغذی ضروری

ترجمه: دکتر محمدرضا وفا

دانشکده پزشکی رفسنجان

خلاصه

مطالعات انجام شده بر روی حیوانات و انسان نشان داده‌اند که مس در عملکرد آنزیمهای زیادی نقش دارد. این مطالعات همچنین نشان داده‌اند که مس برای رشد نوزادان، مکانیسمهای دفاعی میزبان، شکل‌گیری طبیعی استخوانها، بلوغ گلبولهای قرمز و سفید، ترابری آهن در بدن، متابولیسم کلسترول و گلوکز، انقباض عضلات میوکارده قلبی و تکامل مغز مورد نیاز است. کمبود مس می‌تواند در نتیجه یک نقص وراثتی نظیر سندرم منکر^۱ یا در اثر برخی شرایط اکتسابی به وجود آید. کمبود اکتسابی مس، اغلب یک مشکل آسیب شناسی نوزادان است، اما در کودکان و بزرگسالان نیز تشخیص داده شده است. بیشترین موارد کمبود مس در کودکان مبتلا به سوء تغذیه گزارش شده است و مهمترین تظاهرات بالینی ثابت در کمبود مس اکتسابی، شامل کم‌خونی، نوتروپنی و ناهنجاریهای استخوانی است. سایر نشانه‌هایی که کمتر مشاهده می‌شوند عبارتند از: هیپوپیکمانتاسیون موها، هیپوتونی، اختلالات رشدی، افزایش شیوع عفونتها، تغییر در ظرفیت فاگوسیتوز نوتروفیلها، ناهنجاری متابولیسم گلوکز و کلسترول و اختلالات قلبی - عروقی. به منظور ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای مس، معمولاً از اندازه‌گیری غلظت مس و سرولوپلاسمین سرم استفاده می‌شود. این نمایه‌ها^۲ در کمبود متوسط تا

شدید مس کاهش می‌یابند و برای ارزیابی کمبود مس حاشیه‌ای^۳ از حساسیت کمی برخوردار هستند، اما اندازه‌گیری فعالیت آنزیمهای سوپراکسید دیسموتاز اریتروسیتها^۴ و سیتوکروم C پلاکتها برای ارزیابی کمبود مس حاشیه‌ای بیشتر توصیه می‌شود.

مقدمه

مس برای بقای گیاهان و حیوانات ضروری است. مطالعات بر روی حیوانات و انسان نشان داده‌اند که مس در عملکرد بسیاری از آنزیمها نقش دارد. برای اولین بار ضرورت عنصر مس در تغذیه انسان در دهه ۱۹۶۰ و در کودکان پرویی مبتلا به سوء تغذیه نشان داده شد. این کودکان مبتلا به کم‌خونی بوده و به مکمل یاری^۵ آهن پاسخ نمی‌دادند. همچنین حالت‌های نوتروپنی و ناهنجاریهای استخوانی در این کودکان گزارش شده بود که با مکمل یاری مس بهبودی یافتند. مطالعات بعدی این یافته‌ها را تأیید کردند و نشان دادند که مس برای رشد طبیعی نوزادان، عملکردهای طبیعی دفاع میزبان، شکل‌گیری طبیعی بافت استخوانی، بلوغ گلبولهای سفید و قرمز، ترابری آهن در بدن، متابولیسم کلسترول، انقباض عضلات میوکارده قلبی، متابولیسم گلوکز و تکامل مغزی ضروری است. در سندرم منکر نیز تغییرات گسترده‌ای در تکامل مغزی مشاهده شده

است. این سندرم ژنتیکی باعث تغییراتی در جذب و ترابری می‌شود که نهایتاً منجر به مرگ زودرس خواهد شد.

منابع غذایی

مقدار مس موجود در غذاها بسیار متغیر است. گوشت اندامها، صدف خوراکی و شکلات غنی‌ترین منابع مس در رژیم غذایی هستند. شیر انسان و گاو منبع فقیری از مس است، اما مقدار مس در شیر مادر به طور قابل توجهی بیشتر از شیرگاو است. همچنین در طول مدت شیردهی، غلظت مس در شیر مادر کاهش می‌یابد و گلستروم و شیر ترشح شده اولیه حاوی بیشترین مقدار مس هستند.

اغلب غذاهای نوزادان و کودکان با مس غنی می‌شوند و مقدار مس در این غذاها براساس نیاز کودک متفاوت است (نوزاد ترم^۶ یا نارس^۷). سازمان غذا و داروی آمریکا^۸ بر طبق مجموعه قوانین غذایی سال ۱۹۷۶ و آکادمی متخصصین اطفال آمریکا در سال ۱۹۸۵ توصیه کردند که حداقل مقدار مس برای غذای کودکان $0.2\mu\text{mol cu/kj}$ یا $0.6\mu\text{g cu/kcal}$ می‌باشد، در حالیکه توصیه اخیر انجمن متخصصین اطفال و گوارش و کمیته تغذیه اروپا در سال ۱۹۸۷ $0.2\mu\text{mol/kj}$ یا $0.9\mu\text{g cu/kcal}$ بوده است. مقدار توصیه شده برای غذای کودکان نارس $0.7\mu\text{mol/kj}$ - 0.3 - $2\mu\text{g cu/kcal}$ است.

دریافت رژیم مس

مطالعه کلی رژیم غذایی (۱۹۸۶ - ۱۹۸۲) در مورد تعیین مقدار مس در رژیم غذایی افراد آمریکایی که با تجزیه شیمیایی غذا مورد ارزیابی

قرار گرفت، نشان داد که میانگین دریافت روزانه مس پایین‌تر از مقدار پیشنهادی ESADDI^۹ است. تصویر شماره یک متوسط دریافت مس را در هشت گروه سنی - جنسی نشان می‌دهد. همچنین مطالعات دیگری که در آمریکا، انگلستان، فرانسه، فنلاند، آلمان، سوئد، نیوزلند و بلژیک انجام شده است، نشان می‌دهد که مقدار مس دریافتی روزانه کمتر یا در حد پایین ESADDI قرار دارد. با وجود اینکه دریافت مس در این مناطق ناکافی بوده، میزان شیوع کمبود مس در این کشورها پایین بوده است. وجود این اختلاف برخی سؤالها را در مورد اعتبار ESADDI به وجود آورده و توصیه شده که برای ارزیابی کفایت رژیم غذایی از نظر تأمین احتیاجات روزانه به مس، بایستی مسئله زیست دسترسی مس نیز در نظر گرفته شود.

کمبود مس در انسان

کمبود اکتسابی مس

کمبود اکتسابی مس عموماً به عنوان مشکل آسیب‌شناسی نوزادان محسوب می‌شود، اما مواردی از این نوع کمبود در کودکان و بزرگسالان نیز گزارش شده است. معمولاً ذخایر کبدی مس در پیش از تولد، فراهم کننده مقادیر کافی از این عنصر در ۵-۲ ماه اول زندگی هم در نوزادان نارس و هم نوزادان طبیعی، جهت حفظ وضعیت تغذیه‌ای طبیعی خواهد بود. کمبود این عنصر می‌تواند در نتیجه کاهش رسوب آن در کبد به هنگام تولد، دریافت ناکافی مس از طریق رژیم غذایی، سوء جذب، افزایش نیاز، یا دفع بیش از اندازه آن از بدن باشد (جدول شماره ۱).

بسیاری از این عوامل سبب‌شناسی در مورد کمبود مس در افراد مبتلا با هم وجود دارند.

جوان مبتلا به کمبود مس، بسیار شایع است که شامل استئوپوروز، شکستگی استخوانهای بلند و دنده‌ها، جدایی و فاصله در محل اپی‌فیز استخوانی، فرسایش و خونریزی از متافیز با حالت‌های برآمدگی استخوان و تشکیل استخوانهای تازه زیر پرده ضریح استخوان خواهد بود. از دیگر تظاهرات کمبود مس که شیوع کمتری دارند، هیپوپیکمانتاسیون مو، هیپوتونی، اختلالات رشد، افزایش خطر ابتلا به عفونتها و تغییر در ظرفیت فاگوسیتوز نوتروفیلها را می‌توان نام برد. همچنین، نشانه‌های دیگر کمبود مس که کمتر مورد توجه قرار گرفته‌اند، ناهنجاری در متابولیسم کلسترول و گلوکز و تغییرات قلبی - عروقی است. هیپوپیکمانتاسیون مو در کودکان پروبی مبتلا به کمبود مس شرح داده شده است. اما تفسیر این ارتباط بسیار مشکل است زیرا این کودکان همزمان به سوء تغذیه شدید نیز مبتلا بوده‌اند و این مسئله به خوبی شناخته شده است که هیپوپیکمانتاسیون موها غالباً در سوء تغذیه پروتئینی نیز ایجاد می‌شود.

کمبود ژنتیکی مس

سندرم منکز یک بیماری بازگشتی وابسته به کروموزوم X است، که با تغییرات در جذب و ترابری مس همراه است و باعث توزیع غیرطبیعی این عنصر بین اندامها و به ویژه سلولها می‌شود. معمولاً نشانه‌های بیماری قبل از سه ماهگی آشکار می‌شود و کودک بیمار قبل از سنین ۵ یا ۶ سالگی از بین می‌رود. مشخصات ویژه این بیماری عبارتند از: عقب ماندگی رشد، هیپوترمی، دپیکمانتاسیون پوست و مو، پیچ‌خوردگی مارپیچی و غیرطبیعی موها، شل شدن و

■ کاهش سطح ذخایر مس در زمان تولد
وزن کم هنگام تولد
■ فراهمی ناکافی مس
کاهش مقدار مس در رژیم غذایی
کاهش زیست‌دسترسی مس در رژیم غذایی
تغذیه کامل وریدی با مقدار ناکافی مکمل یاری مس
■ جذب ناکافی مس
سندرم سوء جذب
■ افزایش نیاز
سرعت رشد زیاد
■ افزایش دفع
دوره‌های اسهالی طولانی مدت یا تکرار شونده
دفع غیرطبیعی صفراوی
دفع غیرطبیعی به دلیل ایجاد حفره‌های غیرطبیعی در روده کوچک

جدول ۱ - سبب شناسی کمبود مس اکتسابی

نوزادان نارس، بسیار بیشتر مستعد ابتلا به کمبود مس هستند، زیرا ذخایر کبدی آنها در هنگام تولد کمتر است و به خاطر دوران رشد سریع، نیاز بیشتری به این عنصر دارند.

بیشترین موارد کمبود مس در کودکان مبتلا به سوء تغذیه گزارش شده است. در این افراد عوامل متعددی در ارتباط با این کمبود وجود دارند، نظیر وزن کم هنگام تولد، کوتاه بودن زمان تغذیه با شیرمادر، تغذیه با شیر گاو و افزایش دفع مواد مغذی در نتیجه بیماریهای اسهالی. افزایش احتیاج به مس در دوران رشد سریع وجود دارد و در هنگام نوتوانی، عوامل زمینه‌ساز دیگری می‌توانند به عنوان علت کمبود مس در این افراد تلقی شوند. ناهنجاریهای استخوانی در نوزادان و کودکان

چین خوردگی پوست، پیچ خوردگی و گشاد شدن شریان‌های بزرگ، واریس و گشاد شدن وریدها، استئوپوروز و پوکی استخوان، درد مفاصل، شکستگی استخوان‌ها، شکل‌گیری غیرطبیعی استخوان به حالت Worm، دیستروفی شبکیه چشم و آسیب‌های گسترده سیستم اعصاب مرکزی. تغییرات در سلسله اعصاب مرکزی شامل عقب ماندگی ذهنی شدید، تشنج و ناهماهنگی بین عضلات و حرکت اندامها می‌باشد. مطالعات آسیب‌شناختی، تغییرات تحلیل رونده شدید در مغز و مخچه را نشان داده‌اند که با دگرگونی‌های قابل توجه در سلولهای پورکنز همراه است. تصور می‌شود که کمبود مس در دوران بحرانی تکامل سلسله اعصاب مرکزی در دوران قبل از تولد، می‌تواند باعث ایجاد آسیب‌های شدید در این منطقه شود. این موضوع بیان‌کننده این مطلب است که چرا کمبود تغذیه‌ای مس با ناهنجاری‌های عصبی همراه نیست. در سندرم منکز، کم‌خونی و نوتروپنی مشاهده نمی‌شود.

ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای مس

برای ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای مس، معمولاً از اندازه‌گیری مس و غلظت سرولوپلاسمین سرم استفاده می‌شود. این نمایه‌ها برای ارزیابی کمبود مس حاشیه‌ای از حساسیت خوبی برخوردار نیستند، به ویژه اگر کمبود اخیراً به وجود آمده باشد. اما در کمبودهای متوسط تا شدید مس، غلظت این نمایه‌های آزمایشگاهی کاهش می‌یابد. محدوده طبیعی برای این نمایه‌ها $24/6 \mu\text{mol/l}$ - $10/1$ ($156 \mu\text{g/dl}$ - 64) برای مس سرم و 400mg/l - 180 در مورد سرولوپلاسمین است. غلظت سرمی مس و سرولوپلاسمین در ارتباط با سن و

جنس تغییر می‌کند. در سن یک ماهگی غلظت مس و سرولوپلاسمین پایین است و در سن ۶-۴ ماهگی غلظت مس به اندازه آن در بزرگسالی می‌رسد. در نوزادان با وزن کم هنگام تولد، غلظت مس سرمی بسیار آهسته بالا می‌رود. از طرف دیگر غلظت سرمی مس در زنان بالغ زیاده‌تر از مردان است. به هنگام بارداری غلظت مس و سرولوپلاسمین سرم به صورت پیش‌رونده افزایش می‌یابد.

همچنین، در برخی شرایط دیگر نیز این نمایه‌های آزمایشگاهی تغییر می‌یابند. غلظت مس در طول روز یک تغییر دوره‌ای دارد و میزان آن در صبح کمی بالاتر از سایر اوقات روزانه است. در بیماریهای عفونی و التهابی که با رشد تومورهای غیرطبیعی نیز همراه است یا در مواقع درمان با داروهای ضد تشنج یا استروژنها، غلظت مس و سرولوپلاسمین افزایش می‌یابد. افزایش غلظت مس و سرولوپلاسمین در دوره بارداری نیز احتمالاً به دلیل اثر استروژن است. برعکس کورتیکواستروئیدها و آدرنوکورتیکوتروپین هورمون باعث کاهش غلظت مس سرمی می‌شوند. همچنین غلظت مس، سرولوپلاسمین یا هر دو در سایر شرایط نظیر سندروم منکز، بیماری ویلسون و نفروز کلیوی کاهش می‌یابد.

مطالعات انجام شده توسط یک گروه تحقیقاتی بر روی فعالیت آنزیماتیک و غلظت سرولوپلاسمین، نشان داد که در کمبود مس، فعالیت آنزیماتیک سرولوپلاسمین کاهش می‌یابد اما غلظت آن بدون تغییر می‌ماند. بنابراین، ممکن است نسبت فعالیت آنزیماتیک به غلظت سرولوپلاسمین، یک نماگر^{۱۰} بهتر در مورد وضعیت مس باشد و مزیت دیگر این نماگر این است که تحت تأثیر عواملی نظیر هورمون‌ها و

جنس قرار نمی‌گیرد.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اندازه‌گیری مس در مو، شاخص خوبی برای ارزیابی وضعیت این عنصر در بدن نیست. زیرا مس در مو، فقط در مواقع کمبود طولانی مدت کاهش می‌یابد. همچنین مقدار مس در مو، می‌تواند تحت تأثیر عوامل خارجی نظیر آلودگی‌های محیطی قرار گیرد.

سوپراکسید دیسموتاز (SOD) آنزیمی است که در سیتوزل بسیاری از سلولها وجود دارد، مثل اریتروسیت‌ها، کاهش فعالیت SOD در مدل‌های حیوانی که به کمبود مس مبتلا شده بودند، نشان داده شده است و این کاهش فعالیت آنزیمی در ارتباط با شدت کمبود است. همچنین مطالعات انجام شده، کاهش فعالیت SOD اریتروسیت‌ها را در بیماران مبتلا به کمبود مس یا در افرادی که مقادیر دریافتی مس در منابع غذایی آنها کم بود را نشان داده است. فعالیت آنزیم SOD در افراد مبتلا به کمبود مس به هنگام مصرف مکمل یاری این عنصر در رژیم غذایی، به سطح طبیعی برمی‌گردد. به نظر می‌رسد که فعالیت آنزیم SOD اریتروسیت‌ها تحت تأثیر سن، جنس یا درمان با هورمون قرار نمی‌گیرد. اما در افراد مبتلا به افسردگی و بیماری آلزایمر و یا شرایطی که با ایجاد استرس‌های اکسیداتیو همراه باشد، سطح فعالیت SOD افزایش می‌یابد.

مطالعات انجام شده دیگری بر روی افراد مبتلا به کمبود مس، کاهش فعالیت آنزیم سیتوکروم C لوکوسیت‌ها و پلاکتها را نشان داده است. به علاوه کاهش در سطح فعالیت سیتوکروم C پیش از کاهش فعالیت آنزیم SOD اتفاق افتاده است. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که اندازه‌گیری فعالیت آنزیم سیتوکروم C در لکوسیتها یا پلاکتها یک

نماگر حساس برای ارزیابی وضعیت مس در بدن است. اما این یافته‌ها توسط محققین دیگر مورد تأیید قرار نگرفته و به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است.

متالوتئونین پروتئینی است که به صورت انتخابی با فلزات سنگین متصل می‌شود و در متابولیسم مس و روی شرکت می‌کند. غلظت متالوتئونین بافتی تحت تأثیر وضعیت تغذیه‌ای مس و روی قرار دارد و کاهش در سطح متالوتئونین اریتروسیتها در کمبود روی متوسط نشان داده شده است. بنابراین، اندازه‌گیری متالوتئونین اریتروسیتها احتمالاً یک نماگر آزمایشگاهی مفید دیگر برای ارزیابی وضعیت مس در بدن است. اما نشان داده شده است که استرس‌ها و فرایندهای التهابی باعث افزایش غلظت متالوتئونین بافتی می‌شوند. به علاوه، تحقیقات بیشتری در جهت توسعه و شناسایی نماگرهای ساده آزمایشگاهی، با حساسیت بالا برای شناسایی کمبود مس حاشیه‌ای مورد نیاز می‌باشند. همچنین، این نماگرها نباید تحت تأثیر عوامل دیگری قرار گیرند که بر روی وضعیت مس اثر دارند.

زیر نویس:

1. Menkes Syndrome
2. Indices
3. Marginal Deficiency
4. Erythrocyte superoxide dismutase (SOD)
5. Supplementation
6. Full term Infant
7. Preterm Infant
8. The US food and Drug Administration
9. Estimated safe and adequate Daily dietary intake.
10. Indicator

منبع:

Olivares M, Uauy R. Copper as an essential nutrient; Am. J. Clin. Nutr, 1996; 63: 791 - 796.