



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Perspectives in Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/permed](http://www.elsevier.com/locate/permed)



EINGELADENER ÜBERSICHTSARTIKEL

# Risiken und Nutzen von Kupfer im Licht neuer Erkenntnisse zur Kupferhomöostase<sup>☆</sup>



Daniel López de Romaña, Manuel Olivares, Ricardo Uauy, Magdalena Araya<sup>\*</sup>

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Avenida El Líbano 5524, Macul 5540, Macul, Santiago, Chile

Eingegangen am 7. Mai 2010; angenommen am 17. November 2010

## SCHLÜSSELWÖRTER

Kupfer;  
Mangel;

**Zusammenfassung** Das essentielle Spurenelement Kupfer ist an einer Vielzahl biologischer Prozesse beteiligt, die für die Erhaltung des Lebens unverzichtbar sind. Im Überschuss kann es jedoch auch toxisch sein, wobei der häufigste chronische Effekt in einer Schädigung der Leber besteht. Die Resorption von Kupfer im Verdauungstrakt sowie seine Ausscheidung über die Galle

DOI von Original Artikel: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2010.11.004>.

**Abkürzungen:** Cu, Kupfer; ATP7B, Kupfer-transportierende ATPase vom P-Typ, beta-Polypeptid; hCTR1, human copper transport protein 1 (humanes Kupfertransportprotein 1); DMT1, divalenter Metallionentransporter 1; MT, Metallothionein; ATP7A, Kupfer-transportierende ATPase vom P-Typ, alpha-Polypeptid; GSH, reduziertes Glutathion; CCS1, Kupfer-Chaperon für Cu/Zn-Superoxiddismutase; SOD, Superoxid-dismutase; ESADDI, Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intake (Schätzung des unbedenklichen und ausreichenden Tagesbedarfs); NHANES III, Third National Health and Nutrition Examination Survey; EG, Europäische Gemeinschaft; Cp, Ceruloplasmin; ICC, Indian Childhood Cirrhosis (Indische frühkindliche Leberzirrhose); ICT, Idiopathic Chronic Toxicosis (idiopathische chronische Toxikose); WHO, World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation); IOM, Institute of Medicine (US-amerikanisches Medizinisches Institut der National Academy of Sciences); DRI, dietary reference intakes (Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr); EAR, estimated average requirement (geschätzter Durchschnittsbedarf); RDA, recommended dietary allowance (empfohlene Tagesdosis); AI, adequate intake (ausreichende Zufuhrmenge); UL, tolerable upper intake level (tolerable höchste Zufuhrmenge); SCF, Scientific Committee for Food (Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission); LTI, lowest threshold intake (niedrigste Zufuhrschwelle); AR, average requirement (mittlerer Tagesbedarf); PRI, population reference intake (Referenzaufnahmemenge für die Bevölkerung); IPCS, International Programme on Chemical Safety (Internationales Programm für chemische Sicherheit); AROI, adequate range of oral intake (adäquater Bereich für die orale Zufuhr); RNI, recommended nutrient intake (empfohlene Nährstoffzufuhrmenge); ATSDR, Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (Agentur zur Registrierung toxischer Substanzen und Krankheiten); MRL, oral minimum risk level (Richtwert für die orale Zufuhr); NOAEL, no observed adverse effect level (höchste Konzentration, bei der keine gesundheitsschädlichen Effekte beobachtet werden); LOAEL, lowest observed adverse effect level (niedrigste Konzentration, bei der noch gesundheitsschädliche Effekte beobachtet werden).

<sup>☆</sup> Dieser Artikel wurde in Englisch als Invited Review im Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 25 (2011) 3-13 publiziert. Aus dem Englischen von: Cornelia Schmutzler. E-Mail-Adresse: CABSchmutzler@aol.com. Deutsche Version online verfügbar seit: 15. November 2013.

<sup>\*</sup> Korrespondierender Autor.

E-Mail-Adresse: [maraya@inta.uchile.cl](mailto:maraya@inta.uchile.cl) (M. Araya).

Überschuss;  
Bedarf;  
Biomarker

werden durch wirkungsvolle Regulationsmechanismen kontrolliert. Beim Menschen wird Kupfer, abhängig von der Kupferzufuhr, dem Vorliegen weiterer Faktoren in der Nahrung, die seine Resorption fördern oder hemmen können, und dem Kupferstatus, zu 12 bis 60 % resorbiert. Aktuelle Daten lassen vermuten, dass Kupfermangel mit höherer Prävalenz vorkommen könnte als bisher angenommen wurde, wohingegen Kupfertoxizität unter normalen Lebensumständen eher selten ist. Das Menkes-Syndrom und die Wilson-Krankheit sind genetische Störungen, die mit schwerem Kupfermangel bzw. mit Kupfertoxizität assoziiert sind.

Die Auswirkungen eines milden Kupfermangels oder -überschusses sind bisher noch nicht ausreichend beschrieben, was hauptsächlich auf das Fehlen sensitiver und spezifischer Indikatoren zurückzuführen ist. Die am häufigsten verwendeten Indikatoren sind die Kupferkonzentration und die Ceruloplasminspiegel im Serum, jedoch lassen sich mit ihnen nur vergleichsweise starke Änderungen des Kupferstatus nachweisen. Von den vielen Proteinen, die als potenzielle Marker für den Kupferstatus untersucht werden, hat das Chaperon der Cu/Zn-Superoxiddismutase (CCS1) vielversprechende Ergebnisse geliefert. Um seine Eignung als Indikator für Kupfermangel im Frühstadium zu bestätigen, sind jedoch noch weitere Daten zu seinem Verhalten unter verschiedenen Bedingungen erforderlich. Die Bestimmung des Kupferbedarfs sowie einer Obergrenze für die unbedenkliche Zufuhr (Tolerable Upper Intake Level, UL) ist ein komplexer Prozess, da Kupfermangel und Kupferüberschuss gleichermaßen zu Gesundheitsschäden führen (U-förmige Kurve). Im Regelwerk für die Risikobewertung essentieller Spurenelemente, das im Rahmen des Internationalen Programms für Chemikaliensicherheit (International Programme on Chemical Safety, IPCS) geschaffen wurde, wird ein homöostatisches Modell zur Ermittlung des adäquaten Bereichs für die orale Zufuhr (Adequate Range of Oral Intake, AROI) essentieller Spurenelemente vorgeschlagen. Der Tiefpunkt der sich ergebenden U-Kurve dient zur Definition des AROI. In diesem Bereich wird durch physiologische Mechanismen eine normale Homöostase aufrechterhalten und es sind im Grunde keine gesundheitsschädlichen Auswirkungen nachweisbar. Derzeit werden Werte für die empfohlene tägliche Zufuhr mit der Nahrung (RDI) und die ausreichende Zufuhrmenge (AI) herangezogen, um Empfehlungen für die Kupferzufuhr in verschiedenen Lebensphasen und -umständen zu formulieren. Die hier vorgelegten Daten, die am Menschen und an nicht-menschlichen Primaten erhoben wurden, weisen darauf hin, dass der aktuelle UL-Wert für Kupfer überprüft werden sollte. Die Entwicklung einer wissenschaftlichen Grundlage für den UL-Wert für Kupfer und die Bewertung der Relevanz des Kupfermangels im globalen Rahmen sind die zentrale Herausforderung bei zukünftigen Forschungsarbeiten zum Thema Kupfer.

© 2014 Published by Elsevier GmbH. Cet article est publié en Open Access sous licence [CC BY-NC-ND](#)

## Inhalt

Einleitung .....	41
Kupferhomöostase und -metabolismus .....	42
Kupferzufuhr mit der Nahrung .....	43
Kupfermangel .....	44
Kupfertoxizität und Gesundheitsschäden durch Kupferüberschuss .....	45
Wilson-Krankheit .....	45
Indische frühkindliche Leberzirrhose und idiopathische chronische Toxikose .....	45
Notwendigkeit neuer Biomarker .....	46
Nährstoffzufuhr, Bedarf und Empfehlungen .....	46
Risikobewertung und Sicherheitsabwägungen für die Kupferzufuhr .....	48
Offenlegung von Interessenkonflikten .....	51

## Einleitung

Das essentielle Spurenelement Kupfer ist Bestandteil verschiedener Proteine, die an einer Vielzahl für die Erhaltung des Lebens unabdingbarer biologischer Prozesse beteiligt sind [1–6]. Im Überschuss kann es jedoch auch toxisch sein, wobei der häufigste chronische Effekt in einer Schädigung der Leber besteht. Ernährungsempfehlungen für bestimmte Personengruppen, bei denen ein Risiko für Gesundheitsschäden durch mäßigen Kupfermangel oder -überschuss besteht, stellen eine Herausforderung dar und setzen eine genauere Kenntnis der relevanten frühen Veränderungen

voraus, die mit niedriger oder hoher Kupferzufuhr verbunden sind. Die Wichtigkeit von Kupfer einerseits und seine Toxizität andererseits werden durch zwei seltene genetische Krankheiten illustriert: das Menkes-Syndrom und die Wilson-Krankheit. Erstere führt zu schwerem Mangel [7–9], wobei die Folge in der Regel der Tod des Betroffenen ist, letztere führt zu schwerer Leberzirrhose aufgrund kupferinduzierter oxidativer Schädigung der Leber und anderer Gewebe [10–12]. Die Auswirkungen, die bei nur geringgradigem Kupfermangel oder -überschuss auftreten, sind bisher jedoch nicht ausreichend bekannt. Der Hauptgrund dafür liegt darin, dass die verfügbaren Kupferindikatoren nicht

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/331698>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/331698>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)