

RÉZ-GLÜKONÁT

Bevezetés

A periódusos rendszer a réz (Cu) a mangánhoz és a cinkhez hasonlóan átmeneti elemként osztályozza kémiaiilag. A cink és vas után a réz a harmadik leggyakrabban előforduló nyomelem a testben. Egy felnőtt ember szervezete a test különböző részeiben összesen mintegy 80 - 150 mg réz tartalmaz (Mann, 2002). Az egyes szövetek koncentrációja 1,5 - 2,5 mikrog/g között változik, kivéve a májat, ahol a réz koncentráció 30 - 50 mikrog/g, a szövet szárazanyagára vonatkoztatva. A réz emberben és állatokban betöltött létfontosságú szerepét először 1926-ban ismerték fel, miután felfedezték, hogy patkányokban nélkülözhetetlen a hemoglobin szintézishez (Mann, 2000).

A réz olyan komplexeket képezhet, amelyben a fém tölti be a központi atom szerepét, így funkciója szorosan összefügg a biológiai ligandumokkal, amelyekhez köt, különösen az enzimrendszerekben. A mangánhoz hasonlóan a réz is különböző redox-állapotokat vehet fel, így az enzimek, a mitokondriális légzés, a vas-abszorpció, a szabad gyökök hatástalanítása és az elasztin keresztkötés redox-kémiájában katalitikus kofaktorként központi szerepet tölthet be a sejtek fiziológiájában. A gerincesekben található, réz tartalmazó vagy réz által aktivált enzimek a következők:

A kollagénszintézisben részt vevő lizil-oxidáz

A neuropeptid-szintézisben részt vevő peptidilglicin α -amidáló monooxygenáz

A szuperoxidok detoxifikálásában részt vevő szuperoxid-diszmutáz (különösen a citoszolikus Cu/Zn szuperoxid-diszmutáz).

A ceruloplazmin, egy másik antioxidáns enzim.

A raktározott vasat felszabadító ferroxidáz/ceruloplazmin.

Az oxidatív foszforilációban fontos citokróm c-oxidáz.

A neurotransmitter-szintézisben részt vevő dopamin β -hidroxiláz.

A melaninszintézisben részt vevő tirozin-oxidáz.

Az egyéb rézproteinek között megtalálható a metallotionein, az α -fetoglobulin és a transzkuprein (Mann, 2002).

Az in vitro végzett tanulmányok bebizonyították, hogy a sejten kívüli réz modulálja a peptiderg neuronok szekréción funkcióját, és nagy mennyiségben van jelen az idegvégződéseken és szekréción vezikulumokban, amely a réznek a neuroszekréciónban betöltött fontos szerepét jelzi (Hartter, 1988).

Réz homeosztázis

Ha túl sok réz van jelen, a szabad ionok károsíthatják a sejt komponenseit, főleg azért, mert részt vehetnek a Fenton-típusú reakciókban, amelyekben erősen reaktív hidroxilgyökök jönnek létre. Az emlősökben ezért olyan mechanizmusok fejlődtek ki, amelyek minimális szinten tartják a szabad rézionok és a destruktív rézkomplexek mennyiségét, és amelyek magukban foglalják a sejtben található réz mennyiségét meghatározó felvétel és leadás érzékeny egyensúlyát. A máj, a sok más létfontosságú fém nyomelemhez hasonlóan a réz homeosztázisában is kulcsszerepet tölt be. Az exogén fémek detoxifikációja a májnak azzal a tulajdonságával áll kapcsolatban, hogy képes fémeket kivonni a plazmából, metabolizálni, raktározni és különböző formákban újra elosztani azokat, akár az epébe, akár vissza a véráramba. A réz homeosztázisát, amely

egy alacsony, de állandó szintet tart fenn a testben, számos különböző fehérje, köztük a glutation, a metallothionein, a membrán-kötött Cu-transzportáló P-típusú ATP-ázok, a Menkes és Wilson fehérjék, és a Cu-chaperonoknak nevezett citoplazmikus transzport fehérjék szabályozzák, amelyek biztosítják a specifikus sejtalkotókhoz való eljutását. Ezek a homeosztatiszikus mechanizmusok, amelyek magas étrendi bevitel esetén a szekréciós mechanizmusok és az exkréciós útvonalak aktiválását is magukba foglalják, meggátolják a réz toxikus szintű felhalmozódását. A túlzott étrendi rézbevitel következtében fellépő betegségek elsősorban a májra vannak hatással, és általában genetikai hajlam esetén alakulnak ki (Schuermann, 2002). Fordított esetben, ha alacsony mértékű a rézbevitel, a szervekben, például az agyban és a szívben a réz szintjét hatékony mechanizmusok tartják fenn, bár ezek a májban csak jelentős rézvesztés hatására aktiválódnak (Levenson, 1998).

A metallothionein (MT) növeli a sejtek magas rézszintekkel szembeni ellenállását, így létfontosságú a biztonságos sejten belüli rézraktározás szempontjából, és a sejtek túléléséhez normális vagy szuprafiziológiás szintek esetén. Magas rézbevitel esetén jelentősen nő a metallothionein mennyisége a májban, a vesében és a belekben. Az endogén rézkiválasztás meghatározó elem a test réztartalmának szabályozásában

A metallothionein-réz komplex vizsgálata arra utal, hogy a metallothionein fontos szerepet tölt be a rézionok sejten belüli raktározásában és a réztartalmú enzimekhez való eljuttatásában. Egy patkány fibroblaszt sejt vonal modellen végzett vizsgálat szerint szubfiziológiás szinteken (0,4 mikromM) a réztartalom nem függött a metallothioneintól. Amikor azonban az extracelluláris szinteket fiziológiás értékre (10 mikromM) emelték, a metallothionein szükséges volt ahhoz, hogy a sejt akkumulálni tudja a rézet. A citoplazmában felhalmozódott réz sejten belüli lokalizálása metallothionein-függő volt. Szuprafiziológiás rézszintek (>50 mikromM) hatására az MT sejtek réz-raktározó kapacitása csökkent, és növekedett az érzékenységük a sejten belüli rézszintek csekély emelkedésére, ami arra utal, hogy a réz toxikusságát nem a fémtartalom okozza, hanem a fém interakciója a sejt komponenseivel. Mi több, a rézszint további növekedésével az MT sejtek nem tudták növelni a metallothioneint, a szuperoxid-diszmutáz és a szuperoxid-diszmutáz réz chaperonját kódoló mRNS mennyiségét. Egyértelmű ugyanakkor, hogy a megnövekedett metallothionein szint, vélhetően a sejtek egy specifikus, a káros rézszintekre adott válaszában következményeként, létfontosságú a szuprafiziológiás rézszintre adott válaszként a sejten belüli réz felesleg eltávolításában (Tapia, 2004).

Ennek következtében, bizonyos genetikai feltételek kivételével, a réznek valószínűleg a legtöbb emlősre pozitív hatása van, és nem felelős a genom instabilitásáért, beleértve a DNS fragmentálódását és/vagy módosulását, mutáció vagy apoptózis indukálását, vagy más toxikus hatást (Linder, 2001).

Az emberi test réztartalma az életkor előrehaladtával csökkenhet. A rézkészlet körülbelül 10%-a a vérben található. A plazmatartalom körülbelül 15 mikromM/L, amelynek akár 90%-a a ceruloplazminhoz kötődve található. A ceruloplazmin egyike az akut fázis fehérjéknek, és ferroxidáz aktivitása révén katalizálja a vas²⁺ oxidációját. Ez az utóbbi reakció létfontosságú a vas transzferrinnel képzett komplex formájában történő mobilizációjában, és talán egyike azoknak a mechanizmusoknak, amelyekkel a réz a vas homeosztázisának szabályozására képes (Mann, 2002).

Rézhiány

A rézhiány a legtöbb faj esetében a csontok abnormális metabolizmusát és a csontváz rendellenességeit okozza. Ez annak a következménye, hogy a lizil-oxidáz enzim csökkent aktivitása miatt a kollagénmátrix nem alakul ki teljesen. A lizil-oxidáz által kialakított

keresztkötések hiánya az elasztinra is hatással van, amely fehérje adja az aorta rugalmasságát. A rézhiány során az aorta meggyengül, és aortarepedés léphet fel. A rézhiány miatt fellépő további szívvel kapcsolatos rendellenességek között megtalálhatók a szívmegnagyobbodás, a módosult elektrokardiogramok, a rendellenes mitokondriális struktúrák, valamint az ATP és a foszfo kreatin szintjének csökkenése.

A rézhiány és a karcinogenezis

A rézhiány megnyilvánulhat a réz/cink szuperoxid-diszmutáz, a HDL-koleszterin, a metionin- és leucin-enkefalinok mennyiségének, valamint a glükóz-klirensz csökkenésében, az LDL-koleszterin mennyiségének növekedésében, és a rendellenes szív működésben (Sandstead 1995).

A réz fontossága a számos enzimben, köztük a citokrom-oxidázban és különösen a szuperoxid-diszmutázban kofaktorként betöltött funkciójának köszönhető, amelyek az oxidatív stressz elleni védekezésben játszanak szerepet, a hiány pedig gyengíti a sejtek antioxidáns védekező rendszerét, növelve ezzel az oxidatív DNS-károsodásokra való fogékonyságukat (Pan, 2000). A szuperoxid-diszmutáz a testnek a reaktív oxigénfajták, vagyis a káros szabad gyökök elleni természetes védekezésének része, azáltal, hogy katalizálja a szuperoxidot eltávolító reakciót. A képződő hidrogén-peroxidot a kataláz vagy a glutation-peroxidáz ezután tovább alakítja. A réz létfontosságú része az extracelluláris és a citoszolikus réz/cink szuperoxid-diszmutáznak is, és a réz hiánya teljes mértékben gátolja ezt a szuperoxid-diszmutázt. A mangán szuperoxid-diszmutázzal ellentétben, amelyben a mangán nem helyettesíthető, a réz/cink szuperoxid-diszmutáz cink része lecserélhető egy hasonló fémmel, akár magával a rézzel is, noha az aktivitás így csökken (Stipanuk, 2000). A réztartalmú szuperoxid-diszmutáz a malignus sejtvonalakban kisebb mennyiségben található, mint a normális szövetekben (Marklund, 1982), és a réz/cink szuperoxid-diszmutáz csökkent mennyisége összefüggésbe hozható a többlépcsős karcinogenezissel, rágcsőkbán és emberben egyaránt (Davis, 1999). A szuperoxid-diszmutáz aktivitását vizsgálták a máj citoszolban és mitokondriumban, patkányokon, réz beadását követően, ahol az eredmények szerint a szuperoxid-diszmutáz aktivitása több mint 100%-kal nőtt (Ruslanov, 1986).

Egy *in vitro*, humán emlősejt tenyésztésben (MCF 12A) végzett kísérlet szerint, növekvő koncentrációjú rézzel történő inkubációt követően még a legalacsonyabb koncentráció esetében is konzisztensen tapasztalható volt védő és/vagy stimuláló hatás. A vizsgálat kimutatta, hogy bár a réz és más fém nyomelemek hormesis hatást fejthetnek ki az emlősejt tenyésztésben, a réz szerepet játszhat a sejtfolyamatok és osztódás szabályozásában (Schmidt, 2004).

A rézhiány egy szélsőséges formája figyelhető meg a Menkes szindróma, a réz transzport és raktározás X-kapcsolt genetikai hibája esetén, amely halálos keringési és agyi degenerációt okoz az élet korai szakaszában.

Immunszabályozás

A rézhiány immunműködést károsító hatása ismert, amely a csökkent termelés miatt fellépő neutropénia és T limfocitopénia következménye. Azt is bebizonyították, hogy a réz hozzáadása HL 60 sejtkultúrákhoz (egy promielocita sejtvonal) elősegíti a granulocita/neutrofil fenotípus felé való differenciálódást, oly módon, hogy serkenti a promielociták mielocitákká történő fejlődését. A rézhiány a mitogénekre adott válaszban

a T sejtek (különösen a T helper vagy CD4+ sejtek) osztódását is gátolja (Stipanouk, 2000).

Ajánlott napi bevétel

Számos réztartalmú állatorvosi készítmény elérhető, amely jelentősen nagyobb dózist tartalmaz, mint a CV 247-hez ajánlott napi adag.

A Feeding Stuffs Regulations (Statutory Instrument 2000 No 2481) (Takarmányozási Irányelvek - 2000. évi 2481-es számú törvényerejű rendelet) az állat életkorától és fajtájától függően 15 és 175 mg/kg közötti maximális réztartalmat engedélyez a tápban.

A National Research Council (Nemzeti Kutatási Tanács) szerint a rézre vonatkozó becsült biztonságos és elegendő napi étrendi bevétel (ESADDI) 1,5 - 3,0 mg, de a nyugati étkezési szokások általában nem biztosítják ezt a mennyiséget, az Egyesült Államokban például a napi átlagos rézbevétel mindössze 1 mg. A rézre vonatkozó étrendi bevételi igény eltérhet a nők és férfiak esetében.

A réz-sók klinikai alkalmazása során gyakran túllépik a fenti ESADDI értéket, különösen a rézhiányos betegek esetében. A terápiás napi adagok jellemzően 5 és 8 mg között változnak. A réz-glükonát alkalmazását biztonságosabbnak tartják (Rosado, 2003). A 9 mg/nap dóziszú, 6 hónapig vagy hosszabb ideig folytatott, réz-glükonát terápia az eredmények szerint kezeli a rézhiányhoz kapcsolódó hematológiai rendellenességeket (Bartner, 2005), a 10 mg/nap dóziszú, 12 hétig tartó réz-glükonát kezelést pedig a krónikus derékfájás káros hatások nélküli terápiájaként alkalmazzák (Pratt, 1985).

Az állatmodelleken és emberi önkénteseken végzett tanulmányok arra utalnak, hogy az elfogadható rézbevételi szint, amellyel elkerülhető a rézhiány és/vagy mérgezés, 10 - 50 mg/testsúly kg (Aggett, 1999).

KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

Felszívódás, megoszlás, anyagcsere és kiválasztás az emberben

A táplálékban a réz biológiai hozzáférhetősége körülbelül 65-70%, ez azonban nagyban változhat, és számos tényező, például a kémiai forma és a más fémekkel vagy táplálék összetevőkkel való kölcsönhatás is befolyásolja. A réz bélben való felszívódását a cink gátolja, és ha a cink rézhez viszonyított molaránya túl magas, megnövekszik a rézhiány kockázata (Sandstead, 1995). A rézben gazdag étrend csökkent mértékű abszorpciót eredményez, és kimutatták, hogy a B6 vitamin hiánya fiatal nőkben gátolja a réz felszívódását (Turnlund, 1991). A kalcium pótlás fokozza a test réz visszatartását, míg az aszkorbinsavval kapcsolatban ismert, hogy gátolja a rézfelszívódást (Kies, 1989), bár elképzelhető, hogy ez dóziszfüggő, mérsékelt aszkorbinsav bevétel esetén ugyanis nem csökken a réz abszorpció mértéke a belekben (Jacob, 1987).

Az étrendből származó ⁶⁷Cu biológiai félfélet ideje körülbelül 13-33 nap (Johnson, 1992), az elimináció legfőbb útja az epével történő kiválasztás. Egészséges egyéneknél a szérumban a réz koncentráció nem haladja meg az 1,5 mg/L értéket. Körülbelül 3 mg Cu/L teljes vér koncentráció mellett gasztrointesztinális tünetek léphetnek fel (Barceloux, 1999).

A szérumban a szabad (nem a ceruloplazminhoz kötött) réz normális koncentrációjának felső határértéke a csecsemőknél 0,3 mikromol/L, vagy a teljes szérumban a réz koncentrációjának 1,6%-a. A teljes szérumban a réz koncentráció normális értéke gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt 21,4 mikromol/L, a réz vizeletben való kiválasztásának normális felső határa pedig a felnőttekben 15 mikrogramm/dl (Eife, 1999).

Felszívódás

Felnőtt emberekben a táplálékkal bevitt réz nettó felszívódása körülbelül 1 mg/nap, habár ennek hatékonysága nagyban függ a beviteltől. Az étrendből származó réz körülbelül 4-5 mg endogén rézzel együtt, különböző emésztő nedvekkel a béltraktusba áramlik. Ennek a réznek a nagy része visszatér a keringésbe és a szövetekbe, például a májba (Linder, 1998). A réz felszívódás mértéke a tanulmányok szerint a 60 év alatti nőkben magasabb, mint a férfiakban (Johnson, 1992).

A réz a gyomorban és a vékonybél teljes hosszában is felszívódhat, de elsősorban az éhbélben. A réz felszívódása a belek szintjén szabályozódik. A felszívódás felosztható egy telíthető, szabályozott részre, és egy nem szabályozott, diffúziós összetevőre. A réz felszívódását a metallotionein gátolja, amely a magas étrendi rézbevitelre adott válaszként termelődik. Egyes tanulmányok szerint a magas cink szint szintén gátolhatja a bélben zajló Cu abszorpciót, valószínűleg a metallotionein előzetes stimulációja révén. A magas étrendi rézbevitel viszont nem gátolja a cink felszívódását. Humán bél Caco-2 sejteket vizsgáló kísérletekben kimutatták, hogy pH 6 mellett a réz felvétele az első 6 percben lineárisnak bizonyult, és 10 - 80 mikroM között nem telíthető transzport kinetikát mutatott. A rézfelvétel továbbá energiafüggőnek bizonyult, és befolyásolta a réz vegyérték-állapota, a Cu 2+ kedvezőbb forma, mint a Cu 1+ (Ferruzza, 2000).

A réz fogyasztás hatását vizsgálták a gyomor és a belek permeabilitásával kapcsolatosan, egy 31 egészséges alanyból álló csoporton végzett, kettős-vak, keresztezett elrendezésű kísérletben. Az alanyok 200 ml vizet, illetve egy másik alkalommal 200 ml, 10 mg/L rézszulfátot tartalmazó vizet, majd 15 perc elteltével egy 40 g szacharózt, 7,5 g laktulózt és 2 g mannitolt tartalmazó oldatot fogyasztottak el. A réztartalmú oldat elfogyasztása szignifikáns mértékben fokozta a gyomor permeabilitását a szacharózzal szemben, a belek laktulózzal és mannitollal szembeni permeabilitását azonban nem változtatta meg. A permeabilitás változásai nem voltak hatással azokra a gasztrointesztinális tünetekre (elsősorban az émelygésre, másodsorban a hányásra), amelyek a réz bevitelét követően az alanyok 22%-ában, jellemzően az első 15 percen belül jelentkeztek. Az eredmények határozottan arra utalnak, hogy a réz fogyasztása hatással van a gyomor nyálkahártyájára, a bél mukózára azonban nem, csökkentve a gyomor nyálkahártyájának barrier kapacitását (Gotteland, 2001).

A réz a bőrön keresztül a hordozó közegtől függetlenül gyengén szívódik fel (Pirrot, 1996).

Az étrendi összetevők hatása a réz felszívódására

Az étrendi összetevőkkel való kölcsönhatás befolyásolhatja, hogy a réz (és a mangán) milyen mértékben szívódik fel a táplálékból. A más tápanyagokkal való kémiai hasonlóságok miatt az érintett ásványi anyagok között kompetíció léphet fel a közös kötőhelyekért. A gasztro-intesztinális traktus lumenében az ásványi anyagok a táplálék szerves összetevőihöz is kötődhetnek, ami szintén befolyásolhatja a felszívódást. Ennek egy jól ismert példája a foszfátban gazdag növényi vegyület, a fitát gátló hatása a réz (és más ásványi anyagok) abszorpciójára. Az aszkorbinsav gátolja a réz felszívódását, valószínűleg azon tulajdonsága miatt, hogy képes a Cu²⁺-t Cu¹⁺-é redukálni, ami arra utal, hogy a réz optimális esetben Cu²⁺ állapotban transzportálódik (Stipanuk, 2000).

A réz felszívódása a tanulmányok szerint vegetáriánus étrend esetében kevésbé hatékony a nem vegetáriánus étrenddel szemben (Hunt, 2001), bár az ebben közreműködő leglényegesebb tényező az összehasonlított étrendek fitinsav tartalma közötti 3-szoros különbség lehetett.

A réz felszívódását befolyásoló tényezőket vegetáriánus alanyokban 6 egészséges önkéntesen vizsgálták. Mindegyikük 2,7-5,2 mg dózisban kapott rezet naponta, 12 héten keresztül. A mérések szerint ilyen bevétel mellett a kimutatható felszívódás 10,6 és 21,7% közötti volt, amely alacsonyabb, mint a nem vegetáriánus étrend esetében. A felszívódást fokozó tényezők között megtalálható volt az étrendi mennyiségű riboflavin, cellulóz, tejfehérjék, oxalátok és cink, míg a foszfor, a niacin, a kalcium és a hüvelyes fehérjék gátolták a réz abszorpcióját (Agte, 1994).

Míg a patkányokban a szacharóz és fruktóz táplálékkal bevitt mennyisége befolyásolta a réz felszívódását, az ember esetében még olyan étrend mellett sem befolyásolták a réz abszorpciót, amelyben a kalóriák 20%-a ezekből a cukrokból származott (O'Dell, 1990).

Az aszkorbinsav hatását (AA) a réz felszívódására egy egészséges fiatal férfiakra kiterjedő, 14 hetes tanulmány vizsgálta. Az aszkorbinsav 605 mg/nap dóziséig emelt 4 bevételi periódusa során az eredmények azt mutatták, hogy az aszkorbinsav napi bevitelének változása nem volt szignifikáns hatással a réz felszívódására, visszatartására, a réz teljes szérum és szérum ceruloplazmin mennyiségére, bár a szérum ceruloplazmin oxidáz aktivitása a magas aszkorbinsav dózisú időszakokban körülbelül 20%-kal csökkent (Jacob, 1987).

Az életkor hatása a réz felszívódására

Az életkor rézbevételre és -felszívódásra gyakorolt hatását 39 csecsemőn, életük első három hónapja során vizsgálták. 15 napon keresztül az alanyok egyik fele véletlenszerűen 80 mg/kg rézkiegészítést kapott szájon át (rézszulfát formájában). A periódus végén a rézfelszívódást orálisan beadott ^{65}Cu tracer segítségével mérték, oly módon, hogy a beadást követően monitorozták a székletben kiválasztott jelölt Cu mennyiségét. Az átlagos rézfelszívódás mértéke 1 hónapos korban 83,6%, míg 3 hónapos korban 77,6% volt. A statisztikai elemzés ugyanakkor kimutatta, hogy a kor és a rézbevétel közötti összefüggés nem volt szignifikáns hatással az újszülöttek és fiatal csecsemők rézfelszívódására (Olivares, 2002). A réz könnyebben szívódik fel az anyatejből, mint a csecsemő tápszerekből (Loennerdal, 1998).

A réz felszívódását összehasonlították fiatal és idősebb férfiakban. Egy 6 egészséges fiatal férfiból álló csoport 78 napon keresztül egy metabolikus kamrában állt megfigyelés alatt, ahol a réz (és a vas) felszívódását vizsgálták 3 mg/nap rezet (és 10 mg/nap vasat) tartalmazó állandó étrend esetén. Az abszorpció mértékét két alkalommal, ^{65}Cu stabil izotóppal dúsított réz beadását követően határozták meg. Az adatokat összehasonlították egy hasonló, de idősebb férfiakból álló csoport adataival. Az eredmények szerint a réz felszívódása az életkortól függetlenül hasonló volt az egyes alanyok között, és a szérum réz mennyisége minden egyén esetében a normális tartományba esett. Az alanyok között azonban mind a szérum, mind a vizeletbeli réz mennyiségében jelentős különbségek mutatkoztak (Turnlund, 1988).

Megozslás

A vérplazmába való felszívódását követően a réz elsődlegesen az albuminhoz kötődik, majd a májba való szállítása után beépül a ceruloplazminba. A komplex ezután kijut a keringésbe, hogy eljusson a perifériás szövetekbe. A ceruloplazmin egy nagyméretű glikoprotein, amely a májban termelődik, és amelynek szintézisét a réz és egyes gyulladáshoz vezető mediátorok, például az interleukin-1 és a glükokortikoidok szabályozzák. Valószínűleg ezek és az akut fázis válaszhoz kapcsolódó más tényezők felelősek a szérumban lévő réz és ceruloplazmin mennyiségének növekedéséért, amely az akut gyulladást vagy fertőzéseket követően jelentkezik. Sejttenyésztésen végzett kísérletek bebizonyították, hogy a sejtek rézfelvétele során a ceruloplazmin-réz komplex egy sejtfelszíni receptorhoz kötődik, melyet a réz szabad fémként való felvétele követ (Percival, 1990). A sejten belüli réz kezdetben főleg kis molekulású komponensekhez, például a glutathionhoz kötődik, és ezt követően kerül át nagy molekulású fehérjékre, például a metallothioneinre vagy a szuperoxid-diszmutázra (Ferruzza, 2000). A magas vagy alacsony rézbevitelhez való alkalmazkodás a sejt rézkoncentrációját szabályozó influx és efflux mechanizmusok sejtbeli kontrolljának függvénye. A sejtek magas illetve alacsony rézbevitelhez való adaptációjában részt vevő réz transzport mechanizmusok különbözőek (Arredondo, 2000).

A Menkes-szindróma és a Wilson-kór a réz metabolizmusának genetikai zavarai. Mindkettőt a Cu transzportáló P-típusú ATP-ázokat kódoló génklaszterben fellépő genetikai mutáció idézi elő.

Kiválasztás

Normál körülmények között a táplálékkal bevitt réz kevesebb mint 3%-a ürül ki a vizelettel vagy a bőrön keresztül. Habár bizonyos mennyiségű réz, különösen magas bevitel esetén, elveszhet a bélszéklet közvetlen hámlásával, a rézkiválasztás csaknem teljes mértékben az epében történik, olyan komplex formájában, ami nem képes visszaszívódni. Az epén keresztüli rézkiválasztás embereknél 0,5 - 1,3 mg naponta.

Humánfarmakológia - összefoglaló táblázat

Csoport és életkor	Nem és szám	Molekula és dózis	Bevitel módja	Bevitel időtartama	Megfigyelések	Hiv
Férfi	31	CuSO ₄ 2 mg oldat	szájon át	egyszeri	A réz fogyasztása növeli a gyomor szacharózzal szembeni permeabilitását. Gasztrointesztinális tünetek az alanyok 22%-ánál jelentkeztek	Gott-Eland 2001
Férfi Vegetáriánus	6	2,7-5,2 mg/nap étrendben	szájon át	12 hét	A mangán felszívódása 10,6 és 21,7% közötti, amely alacsonyabb, mint a nem vegetáriánus	Agte 1994

					étrendek esetén. Az étrend riboflavin, cellulóz, tej és cink tartalma fokozza a mangán felszívódását, míg a foszfor, a niacin, a kalcium és a hüvelyes fehérjék gátolják a felszívódást	
Férfi fiatal				14 hét	Az aszkorbinsav adagolás 4 periódusban 605 mg/nap dóziséig nem befolyásolta szignifikánsan a réz felszívódását, visszatartását és teljes szérum szintjét.	Jacob 1987
Fiú csecsemők	3 hónapos korig 39	CuSO ₄ 80 mg/kg	szájon át	15 nap	Az átlagos rézfelszívódás egy hónapos korban 83,6%, de 3 hónapos korban 77,6% volt	Oliv-Ares 2002
Férfi Fiatal és idős	6-6 fő	3 mg Cu/nap Étrendben	szájon át	78 nap	A réz felszívódása az életkortól és a réz szérum szintjétől függetlenül minden alany esetében hasonló, noha a normális tartományon belül változó volt	Turn-Lund 1988

KLINIKAI KÍSÉRLET

A réz-glükonát klinikai használata

A réz-glükonátot a rézhiánnyal kapcsolatos hematológiai rendellenességek kezelésére 6 hónapon keresztül napi 9 mg-os dózisban használják (Bartner, 2005), illetve nagyobb traumát szenvedett páciensek esetében alkalmazzák, mikrotápelem kiegészítő összetevőjeként, a vér antioxidáns státuszának modulációját segíti (Berger, 2001). A réz-glükonát további klinikai felhasználási területein hatóanyagokként összetevőjeként alkalmazzák, többek között a melanóma kezelése során (De Oliveria, 1998).

A réz-glükonát alkalmazhatóságát vizsgálták derékfájás kezelésében. Kettős-vak vizsgálatot végeztek 14 alanyon, akik véletlenszerűen kaptak 12 héten keresztül napi 10 mg réz-glükonátot vagy placebót. A klinikai válaszok nem mutattak eltéréseket. A réz mennyiségét megmérték a vérben, a vizeletben és a hajban, és az eredmények szerint a 12 hetes periódus során nem volt tapasztalható növekedés. Hasonlóan nem volt szignifikáns változás a réz-sót kapott csoport hematokrit, triglicerid, SGOT, GGT, LDH, koleszterin vagy alkalikus foszfatáz szintjében sem (Pratt, 1985). A réz-glükonátot állítólagos tumorgátló tulajdonságai miatt nagy dózisban a rákos daganatok közvetlen kezelésére használták (Nieper, 1979), noha az ezzel kapcsolatos részletes adatok nem hozzáférhetők

A réz-glükonátot a mangán-glükonáttal kombinálva is használják. Egy randomizált, kettős-vak, placebo kontrollos vizsgálatot végeztek 97 páciensen a szoptatás miatt fellépő emlőrepedezés helyi kezelésével kapcsolatosan, amely során a kombináció 5 napos használatát követően szignifikánsan jobb eredmények jelentkeztek a 14 naposnál nem régebbi repedések kezelésben, mint a placebo esetében (Dreno, 1997). A kombinációt a felületi sérülések kezelésében is vizsgálták (Mallet, 1994).

A rézzel kapcsolatos alapvető és klinikai aspektusok áttekintése a csatolt 311A hivatkozásban található (Harris, 2003).