

ارتباط بین مصرف مس و منیزیم با بیماری های قلبی عروقی: مقاله مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۰۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۹

خلاصه

مقدمه: بیماریهای قلبی-عروقی^۱ (CVD) یکی از علل اصلی مرگ و میر هستند. مطالعات متعددی بر ارتباط بین مصرف مس و CVD در مطالعات اپیدمیولوژیک تمرکز کرده‌اند. با این حال، اثرات مس خوراکی در CVD همچنان مورد بحث است. تعدادی از مطالعات روی مدل حیوانی مشاهده کردند که مصرف مس بر اساس مسیرهای مولکولی ارتباط قوی با آتروژنز دارد. با این حال سایر مطالعات این هم‌بستگی را تایید نکرده‌اند. کارآزمایی‌های بالینی ارتباطی بین مصرف مس با CVD نشان نداده‌اند و مقدار مصرف بهینه مس برای کاهش خطر ابتلا به CVD نامشخص است. منیزیم^۲ (Mg) عنصر حیاتی دیگری است که در فرآیندهای مختلف زیستی نقش اساسی دارد. چندین کارآزمایی تصادفی شده شاهد دار^۳ (RCT) و فراتحلیل‌ها^۴ گزارش کرده‌اند که افرادی که مصرف بالای منیزیم دارند، کمتر در معرض خطر برای ابتلا به CVD هستند. بر اساس مشاهدات، افزایش مصرف منیزیم خطر ابتلا به عوامل خطر نارسایی قلب^۵ (CD) و CVD را کاهش می‌دهد. این مطالعه همچنین نشان داد که افراد با مصرف بالای منیزیم نیز کمتر در معرض خطر ابتلا به فشار خون^۶ و بیماری قند^۷ هستند. هدف این بررسی مرور یافته‌های اخیر در مورد ارتباط بین مصرف مس و منیزیم و بیماری‌های قلبی عروقی است. علاوه بر این، مطالعات RCT دقیق تری برای درک کامل مکانیسم‌های اساسی و درگیر در اثرگذاری منیزیم بر سلامت قلب و عروق مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: مس، منیزیم، بیماری های قلبی-عروقی

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

سارا صفار سفلائی^۱

مریم صابری کریمیان^{۲*}

^۱ مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران؛ مرکز بین المللی یونسکو علوم پایه مرتبط با سلامت و تغذیه انسان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران؛ گروه ژنتیک پزشکی و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و کم‌تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: saberikm@mums.ac.ir

¹ Cardiovascular Disease

² Magnesium

³ Randomized Control Trial

⁴ Meta-analyses

⁵ Cardiac Dysfunction

⁶ Hypertension

⁷ Diabetes

مقدمه

بیماری قلبی عروقی (CVD^۱) یکی از دلایل اصلی مرگ و میر و بیماری‌زایی در سراسر جهان است [۱، ۲]. در سال ۲۰۲۰ CVD باعث مرگ تقریبی ۱۸,۶ میلیون نفر در سراسر جهان یعنی معادل ۵۳۰۴,۳۵ سال عمر از دست رفته به ازای ۱۰۰۰۰۰ و ۳۴,۴ میلیون سال زندگی همراه با از کارافتادگی و محدودیت شدند [۳، ۴].

مس (Cu) یکی از عناصر حیاتی با مقدار ناچیز در بدن انسان است که بهم خوردن تعادل آن می‌تواند سلامت انسان را تحت تاثیر قرار داده و به بیماری‌های متفاوتی منجر شود [۵]. محتوای کل مس در بدن چیزی حدود ۱۰۰ میلی‌گرم بوده و در طیف وسیعی از فرایندهای زیستی از عملکردهای ایمنی و عصبی گرفته تا سلامت خون و استخوان و یا دفاع آنتی‌اکسیدان و ضدالتهابی بکار می‌رود [۵، ۶]. مس جزء حیاتی و تعیین‌کننده در کمپلکس آنزیم تنفسی سیتوکروم اکسیداز C میباشد که یک آنزیم ضروری برای انسان است. در واقع بیشتر نقش مس از طریق متالوپروتئین‌ها و آنزیم‌ها انجام میشود [۷]. سرولوپلاسمین فراوان‌ترین آنزیم حاوی مس میباشد (۹۵ درصد مس موجود در پلاسما) و از جهتی که که فروکسیداز محسوب میشود، دارای خواص آنتی‌اکسیداتیو است [۸]. از آنجایی که مسیرها و مکانیسم‌های مولکولی وابسته به مس در سلول‌ها بسیار مهم هستند، انتظار می‌رود این عنصر نقشی حیاتی در سیستم‌های کاردیومتابولیک و کاردیووسکولار داشته باشد. مقدار معمول مصرف مس در بزرگسالان برای حفظ سطح آن در بدن ۱-۴ میلی‌گرم در روز است که میتوان آن را از سبزی‌ها بعنوان یکی از منابع مهم مس جذب کرد [۹]. طبق اطلاعات موجود، مقدار مصرف روزانه‌ی توصیه‌شده‌ی مس در رژیم غذایی (RDA) برای بزرگسالان $900 \mu\text{g/d}$ است. مقدار مجاز دریافت مس در بزرگسالان $10000 \mu\text{g/day}$ تعیین شده و آسیب کبدی بعنوان یک معیار‌گزینش در نظر گرفته میشود [۱۰].

منیزیم کاتیون داخل سلولی مهمی است که در عملکرد بیش از ۶۰۰ آنزیم و تنظیم فرآیندهای زیستی بسیاری نقش دارد [۱۱]. در مطالعات مختلف، رنج نرمال منیزیم در سرم اندکی فرق میکند، اما در اکثر مطالعات در محدوده $0.7-1 \text{mmol/L}$ است (یا $1.7-2.4 \text{mg/dl}$ یا معادل $1.5-2 \text{mEq/L}$) [۱۲]. در مطالعه‌ای که توسط قاسمی و همکارانش روی ۳۶۰ نفر (۱۴۱ مرد و ۱۶۵ زن، سنین ۳ تا ۱۹ سال) انجام شد، شیوع هایپومنیزیمی در این جمعیت، ۵/۹٪ گزارش شد [۱۳]. در یک مطالعه روی ۱۵۵۸ فرد از مطالعه چربی و قند تهران (TLGS)، هایپومنیزیمی به صورت $0.7 \text{mmol/L} < \text{Mg}$ (یا 1.7mg/dl) تعریف شد. نتایج نشان داد شیوع هایپومنیزیمی ۴/۶٪ (۶/۶٪ در زنان و ۳/۳٪ در مردان) بوده است [۱۴]. شیوع هایپومنیزیمی در جمعیت عمومی آلمان، ۱۴/۵٪ با شیوع بیشتر در میان زنان بوده است [۱۵]. کمبود مزمن منیزیم با هایپرگلیسمی و متابولیسم مختل گلوکز، افزایش فشار خون و تغییراتی در متابولیسم چربی ارتباط دارد. شواهد بسیاری در مورد ارتباط بین غلظت منیزیم و بیماری مزمن از جمله CVD وجود دارد [۱۶، ۱۷]، هرچند اینکه چگونه منیزیم در مسیر پاتوژنز و بیماری‌زایی CVD نقش دارد کاملاً درک نشده است [۱۶، ۱۷].

اگرچه در مورد مکانیسم‌های قلبی عروقی وابسته به مس و روی اطلاعات محدودی داریم، تحقیقاتی را مرور میکنیم که رابطه‌ی بین مصرف مس در رژیم غذایی و خطر CVD و حتی بهداشت قلبی عروقی را بررسی میکنند؛ بنابراین پایگاه‌های داده الکترونیک شامل Scopus، Embase، Web of Sciences و PubMed را از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۲ بررسی می‌کنیم. ابتدا، به مقالاتی می‌پردازیم که رابطه‌ی بین مقدار مصرف مس و روی و ریسک CVD را بررسی میکنند. سپس از تحقیق روی انسان و موجودات زنده برای بررسی‌های بیشتر استفاده میکنیم. بررسی‌هایی که مربوط به انسان یا موجود زنده نیستند از بازبینی نهایی حذف میشوند.

¹ Cardiovascular disease

را بهبود بخشد [۲۴] [۲۵]، [۲۶]، [۲۷]، [۲۸]. برهم کنش بین مس و دیگر عناصر کمیاب و هم چنین آمینواسیدهای باززنجیره برهم کنش پیچیده‌ای است که کاملاً شناخته شده نیست. کمبود یا بالابودن سطح این مواد مغذی به عدم توازن در متابولیسم مس منجر میشود که میتواند خطر CVD را افزایش دهد.

مدل های حیوانی در بررسی نقش مس در بیماریهای قلبی-عروقی

۱۲ تحقیق در مورد تأثیرات مس بر سیستم قلبی-عروقی موجودات زنده را بررسی کردند. توسکانو و همکاران گزارش کردند قرار گرفتن در معرض $2000 \mu\text{g/kg/day CuCl}_2$ برای مدت ۳۰ روز در موش‌های صحرایی به افزایش پاسخ انقباضی نسبت به Ca^{2+} منجر میشود، در حالیکه این تأثیر با L-NAME تغییر نمیکند. انقباضاتی که به ورود Ca^{2+} سارکولمایی وابسته هستند توسط مس افزایش میابند و این تأثیر با L-NAME هیچ تغییری نمیکند. در واقع، تماس با مس در دوزهایی که قابل تحمل هستند بر انقباض قلبی عروقی تأثیر میگذارد [۲۹].

علی‌رغم مدل‌های حیوانی قلبی که تأثیر حفاظتی مس بر بافت قلبی، عملکرد آن و سلامت عروقی در نتیجه‌ی ویژگی‌های ضدالتهابی و ضدتصلب شرایین مس را نشان میدهند، همچنان در اعمال نتایج مطالعات مدل‌های حیوانی به انسان‌ها محدودیت‌های مهمی وجود دارد. شبیه‌سازی بیماری‌های انسان بویژه CVD در حیوانات بسیار دشوار است؛ بنابراین مدل‌های حیوانی بدلیل تفاوت بین مدل‌های آزمایشی حیوانی و فیزیولوژی انسانی ارزش عملی زیادی ندارند. اگرچه، تفسیر دقیق و صحیح یافته‌های مربوط به مدل حیوانی میتواند کمک کننده باشد.

مطالعات انسانی در بررسی نقش مس در بیماریهای قلبی-عروقی

طبق نقش مهم مس در سلول‌های انسانی و مسیرهای مولکولی، ۴۰ تحقیق اپیدمیولوژیکی و بالینی مختلف رابطه‌ی بین سطح مس در پلاسما، انسانی، مصرف مکمل مس و وقوع CVD را بررسی کرده‌اند.

مس و بیماری های قلبی عروقی: نقش التهاب و تنش اکسایشی

مکانیسم‌های مربوط به رابطه‌ی بین مس و خطر CVD مکانیسم‌های پیچیده‌ای هستند و به‌طور کامل شناخته شده نیستند. اگرچه برای توضیح این رابطه، چندین مسیر بیولوژیکی پیشنهاد شده است. مس کوفاکتور مهمی برای چندین آنزیم مربوط به دفاع آنتی‌اکسیدانی شامل سوپراکسیددیسموتاز (SOD) و سرولوپلاسمین است [۱۸، ۱۹]. زمانیکه سطح مس پایین است، فعالیت این آنزیم‌ها مختل میشود و به افزایش التهاب و تنش اکسایشی منجر میشود که فاکتورهای ریسک مشخصی برای CVD هستند [۲۰]. رژیم غذایی که حاوی چربی اشباع‌شده‌ی زیاد و سبزی و میوه‌ی کم است با افزایش سطح مس در خون و افزایش سطح تنش اکسایشی و التهاب مرتبط است. مصرف زیاد چربی اشباع‌شده میتواند جذب مس از رژیم غذایی را افزایش دهد، در حالیکه مصرف پایین میوه و سبزیجات میتواند مصرف آنتی‌اکسیدان‌هایی که میتوانند با اثرات نامطلوب مس زیاد مقابله کنند را کاهش دهد [۲۱، ۲۲]. مکانیسم بالقوه‌ی دیگر شامل نقش مس در متابولیسم لیپید است. مس در چند مرحله از متابولیسم کلسترول شامل سنتز اسیدهای صفراوی و پاکسازی کلسترول از کبد نقش دارد. زمانیکه سطح مس پایین است، این فرایندها دچار مشکل میشوند و به افزایش سطح کلسترول خون و افزایش خطر CVD منجر میشوند [۲۳]. سطح پایین مس باعث ایجاد مشکل در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و کمک به التهاب و تنش اکسایشی فزاینده میشود؛ در حالیکه اگر با مصرف آنتی‌اکسیدان کافی با سطح بالای مس مقابله نشود، میتواند به التهاب و تنش اکسایشی بیش‌ازحد منجر شود. بطورکل، مکانیسم بیولوژیکی دقیق مربوط به رابطه‌ی بین مس و خطر CVD در دست بررسی است و بسیاری از جنبه‌های مرتبط با این موضوع همچنان ناشناخته هستند.

برهم کنش مس با دیگر مواد معدنی کمیاب

لازم بذکر است برهم کنش مس با عناصر کمیاب هم‌چون زینک و سلنیوم و آمینواسیدهای باززنجیره (BCAAs) میتواند از تأثیر مس روی سیستم قلبی-عروقی جلوگیری کرده یا آن

تأثیرات محافظتی مس که در تحقیقات فوق در مورد آن بحث کردیم، کونوستور و همکاران در یک مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگرانه روی ۲۴۹۲ مرد فنلاندی مشاهده کردند که در یک پیگیری ۲۷ ساله سطح بالای مس سرمی با ریسک فزاینده ی CVD تصلب شرایین ارتباط دارد [۳۸].

از طرف دیگر، مس نه تنها بعنوان یک عنصر حیاتی در پروفایل لیپیدی و وضعیت سوخت‌وساز قلبی نقش دارد، بلکه در افرادی که آمینواسید باز زنجیره بیشتر دارند که یک عامل تعیین‌کننده در چاقی مرکزی است، مصرف مس بیشتر این پرسش را مطرح میکند که آیا مس واقعاً از انسان در سوخت و ساز قلبی محافظت میکند یا خیر [۳۹]. کربادی و همکاران نشان دادند علیرغم ارتباط منفی و غیرمستقیم سطح مس با فشار خون دیاستولیک نسبت زینک به مس با فشار خون سیستولی و فشار خون دیاستولیک ارتباط مثبت و مستقیم دارد [۳۷]. در مطالعه دیگری، کمبود و افزایش مس با افزایش فشار خون سیستولی ارتباط داشت [۴۰]. شواهدی وجود دارند مبنی بر اینکه شاخص توده‌ی بدن، چاقی و دیگر فاکتورهای سبک زندگی بر مس و ارتباط آن با CVD تأثیرگذار هستند. افراد چاق و دارای اضافه‌وزن نسبت به افرادی که وزن نرمال دارند سطح مس بالاتری در خونشان دارند و سطح بالاتر مس با افزایش ریسک CVD مرتبط است [۴۱، ۴۲].

طبق تمام تحقیقاتی که بررسی شد، برخی از تحقیقات نشان میدهند که رابطه‌ی بین مصرف مس در رژیم غذایی و خطر CVD بر اساس جنسیت متفاوت است. چند توضیح احتمالی برای تفاوت بین مصرف مس و ریسک CVD وجود دارد. نقش هورمون‌های جنسی قابل توجه است. در واقع استروژن جذب مس از رژیم غذایی را افزایش میدهد و معمولاً زنان نسبت به مردان، سطح استروژن بالاتری دارند. به این معنا که احتمال بیشتری وجود دارد که زنان به یک سطح آستانه‌ی جذب مس برسند که بیشتر از آن مقدار، هیچ کاهش بیشتری در ریسک CVD مشاهده نمیشود [۴۳-۴۵]. یک احتمال دیگر، تفاوت در شیوه‌ی برهم‌کنش مس با دیگر ترکیبات یا مواد مغذی در رژیم غذایی مردان و زنان است [۴۶، ۴۷].

ایزیوزر و همکاران رابطه‌ی بین سطوح مس سرم و خطر مرگ در اثر CVD در مردان فنلاندی را بررسی کردند و بعد از ۲۵٫۸ سال پیگیری، نشان دادند که با افزایش سطح مس، مرگ در اثر CVD بطور پیوسته افزایش یافته است [۳۰]. مطالعه دیگری نشان داد افزایش نسبت مس به زینک سرمی طبق یک الگوی نسبت مصرف به پاسخ خطی با افزایش ریسک حمله‌ی قلبی ارتباط دارد. به عبارت دیگر، نسبت خطر تعدیل‌شده چندمتغیره (۹۵٪ CIS) برای مس سرمی ۲٫۴۲ (۴٫۴۴-۱٫۳۲) و برای نسبت مس به زینک ۱٫۶۳ (۱٫۰۶-۲٫۵۱) بوده است [۳۱]. یک مطالعه‌ی موردی که در گروه آماری EPIC-Postdam قرار گرفته نشان داد نسبت مس به زینک و مس با ریسک بالاتر ایجاد CVD مرتبط است [۳۲]. یک مطالعه‌ی مورد شاهدهی براساس مطالعه‌ی هم‌گروهی Dongfeng-Tongji نشان داد در موارد حمله‌ی ایسکمی، از ابتدا مس پلاسمایی بالاتر و تراکم سلنیوم پلاسمایی کمتری وجود داشته است. نسبت شانس چندمتغیره‌ی تعدیل‌شده برای وقوع حمله به ازای افزایش دامنه‌ی بین‌چارکی برای مس ۱٫۲۹ (۱.۱۳-۱.۴۶) بوده است. علاوه‌براین، تحلیل رگرسیون اسپلاین، رابطه‌ی خطی مثبت معناداری را بین حمله‌ی ایسکمی و مس نشان داده است [۳۳].

بررسی ۱۳۳ بیماری که بدلیل سندروم حاد کرونری مشکوک تحت آنژیوگرافی کرونری قرار گرفتند هیچ رابطه‌ی معناداری را بین سطح مس و نسبت مس به زینک در مو با سندروم حاد کرونری نشان ندادند. علاوه‌براین، هیچ تفاوت معناداری بین CADs پایدار، ST-elevation MIs، non-ST-elevation MIs و بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار در سطح مس و نسبت مس به زینک مشاهده نشده است [۳۴]. جاگار و همکاران یک تحقیق تصادفی‌سازی مندلی انجام دادند که رابطه‌ی معکوس و معناداری بین بیماری شریان کرونری و مس نشان میداد [۳۵]. گرامر و همکاران با ارزیابی ۳۲۵۲ نفر گزارش کردند نسبت خطر برای مرگ بدلیل CVD بترتیب برای مس و سربوپلاسمین ۲٫۵۸ و ۳٫۰۲ بوده است [۳۶]. علاوه‌براین، کربادی و همکاران دریافتند که علی‌رغم ارتباط مثبت سطح مس با سطح HDL-C و کلسترول تام، نسبت زینک به مس با سطح HDL-C ارتباط منفی و غیرمستقیم دارد [۳۷]. برخلاف

جدول ۱. خلاصه‌ای از بعضی مطالعات انسانی مهم بر روی ارتباط بین دریافت غذایی مس و بیماری های قلبی-عروقی

نویسنده	کشور	نوع مطالعه	جمعیت	دوز مس	نتایج	منبع
مک کیگ و همکاران (۲۰۱۷)	بریتانیا	مطالعه مقطعی	بیماران نارسایی قلب	1.2 ± 0.6 mg/d	بیش تر از ۲۰٪ جمعیت مورد مطالعه مقدار مس کم تری را نسبت به دامنه مرجع دریافت کردند.	(۳۱)
فریره و همکاران (۲۰۲۲)	برزیل	مطالعه مورد-شاهد	بیماران نارسایی قلب ایسکمیک و غیر ایسکمیک	6.76/8.44 mg/d	مقدار مس پلاسما می تواند به طور غیرمستقیم با علل ایسکمیک نارسایی قلبی مرتبط باشد.	(۳۳)
ماحاله و همکاران (۲۰۱۶)	هند	مطالعه مشاهده‌ای	بیماران عروق کرونری	بیماران single vessel: 1.753 ± 0.453 mg بیماران double vessel: 1.642 ± 0.430 mg بیماران triple vessel: 1.525 ± 0.392 mg	ارتباط معناداری بین میزان دریافت مس کم تر و بیماری شریان کرونری مشاهده شد.	(۳۶)
اشاک و همکاران (۲۰۱۸)	ژاپن	مطالعات کوهورت آینده‌نگر مبتنی در جمعیت	جمعیت سالم عمومی	دامنه بین 0.93 ± 0.07 تا 1.33 mg/day 0.13 mg/day	دریافت مس با مرگ و میر مرتبط با بیماری های کرونری قلب مرتبط نبود اما یک همبستگی مثبت با مرگ و میر در اثر بیماری قلبی-عروقی در هر دو جنس مرد و زن مشاهده شد.	(۶)
کیم و چوی (۲۰۱۳)	کره	مطالعه مشاهده‌ای	جمعیت سالم و بالغ عمومی	1.23 ± 0.65 mg/day	دریافت مس، خطر ضایعات آترواسکلروتیک را به طور معناداری کاهش داد.	(۴۲)
گنودی و همکاران (۲۰۱۸)	ایران	مطالعه مشاهده‌ای	دختران سالم بین ۱۸ تا ۱۲ ساله	1.53 ± 0.86 mg/day	ارتباط معناداری بین دریافت مس با پروفایل چربیها یافت نشد.	(۴۷)

منیزیم غذایی و بیماری قلبی-عروقی (CVD)

بیشتر منابع علمی راجع به جذب منیزیم غذایی و CVD، به مطالعات آینده‌نگرانه متکی است. اخیراً، در متآنالیزهای فراوانی، منابع علمی پیشین در این زمینه به اختصار مورد

تحلیل قرار گرفته است، دورنمایی فشرده تر و با رویکرد سلامت عمومی از این موضوع بما میدهد. در این بخش، ما بر شواهد حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک در ارتباط با جذب

ارتباط معناداری مشاهده نشد [۵۷]. در همین بررسی، و مشابه با آنالیز دیگری در همین کوهورت [۵۴]، جذب منیزیم از منابع غذایی و مکمل‌های غذایی لحاظ شد، در حالی که در مابقی تحقیقات، صرفاً جذب منیزیم از غذا مد نظر قرار داشت [۵۳، ۵۵، ۵۶]. طی یک آنالیز تلفیقی (pooled) متشکل از نه کوهورت آینده‌نگرانه مختلف [51] ارتباط مرزی معکوسی با دسته‌بیشترین جذب منیزیم روی ریسک CHD نشان داده شد، و ناهمگنی بین مطالعات پایین بوده است. در یک آنالیز پاسخ‌به‌دوز دیگر، محققان، ارتباط غیرمعناداری برای جذب بالاتر منیزیم روز CHD را گزارش کردند، که در میان مطالعات دیگر، ناهمگنی اندک تا متوسط داشت. در مقابل، در یک بررسی آینده‌نگرانه در بزرگسالان ژاپنی با ۱۲۸۳ کیس CHD [۵۲]، عمل حفاظتی جذب منیزیم در برابر CHD در مردان در چندک چهارم و چندک پنجم، در مقایسه با کمترین چندک نشان داده شده است. روی هم رفته، شواهد فعلی نشانگر یک رابطه غیرمعنادار معکوس در بیشتر جمعیت‌های مطالعه‌شده می‌باشد.

نارسایی قلبی (HF): شواهد اپیدمیولوژیک در مورد ارتباط بین منیزیم غذایی و نارسایی قلبی در حال حاضر منحصر به دو مطالعه کوهورت مستقل آمریکا و ژاپن است [۵۸، ۵۹]. اگرچه کاهش ریسک زیاد در بروز نارسایی قلبی در «بیشترین جذب منیزیم غذایی در برابر کمترین» در میان سیاه‌پوستان آمریکایی و زنان ژاپنی گزارش شده، ولی این ارتباط برای مردان ژاپنی غیرمعنادار بوده است [۵۸]. این تفاوت‌ها شاید ناشی از جذب منیزیم کمتر در مردان ژاپنی در مقایسه با هم‌تایان آمریکایی تبار خود باشد (بترتیب ۲۹۴ و ۴۷۴mg/day)، یا شاید هم بخاطر تفاوت‌های بیولوژیک مابین جمعیت‌های مورد مطالعه باشد. با این وجود، اخیراً در یک متاآنالیز [۵۱] که این دو کوهورت مستقل را شامل می‌شده، رابطه معکوس قوی با نارسایی قلبی برای دسته‌های «بیشترین در برابر کمترین» و نیز به ازای هر افزایش جذب منیزیم ۱۰۰mg/day گزارش شده است.

منیزیم غذایی و موارد مهم CVD و نیز مرگ ناشی از CV تأکید خواهیم کرد.

سکته مغزی: مدارک علمی فعلی راجع به منیزیم غذایی و خطر سکته، اکثراً از مطالعات کوهورت آینده‌نگرانه از جمعیت‌های آمریکای شمالی، اروپایی، و مقدار کمتری هم آسیایی در دسترس است. در متاآنالیزهای قبلی و جدیدتر، داده‌های موجود تأیید شده [۴۸-۵۱] و نتایج مشابهی در مورد اثر حفاظتی وابسته‌به‌دوز جذب منیزیم روی خطر سکته گزارش شده است. اگرچه در متاآنالیزهای قبلی، حفاظت ۲ تا ۱۳٪ در برابر ریسک کلی سکته با جذب روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم منیزیم گزارش شده [۴۸-۵۰]، ولی فانگ و همکارانش این اثر حفاظتی را در بروزترین آنالیزی که در سال ۲۰۱۶ انجام شد، از جمله ۱۴ مطالعه کوهورت آینده‌نگرانه، تأیید کرده‌اند [۵۱]. در این متاآنالیز بروزشده، محققان ریسک ۲۲٪ کمتر سکته در افرادی متعلق به گروه‌های «بیشترین جذب منیزیم غذایی» در برابر «کمترین جذب Mg غذایی» را گزارش کردند، که با یافته‌هایی مطالعات پیشین هماهنگ است [۴۹]. شایان ذکر است، این متاآنالیزها، ناهمگنی صفر تا اندک بین مطالعات را نشان نداده، و هیچ نشانه‌ای از جهت‌گیری (bias) در انتشار مشاهده نشده و مطالعاتی را شامل شده که چند [متغیر] مخدوش‌کننده^۱ بالقوه در آن تنظیم شده است. در مجموع، شواهد کنونی حاصل از مطالعات آینده‌نگرانه در جمعیت‌های بزرگ سراسر دنیا، رابطه معکوس وابسته‌به‌دوز بین منیزیم غذایی و بروز سکته را نشان می‌دهد.

بیماری عروق کرونر قلب (CHD): ارتباط بیماری عروق کرونر قلب (CHD) با جذب منیزیم غذایی در کوهورت‌های جمعیتی بزرگی در اروپا و آسیا، از جمله مطالعه سلامت پرستاران [NHS]، مطالعه تکمیلی متخصصان بهداشت [HPFS] و بررسی سلامت زنان و مردان شانگهای چین، بطور گسترده‌ای بررسی شده است [۵۲-۵۷]. با این حال، در بیشتر این مطالعات، از مقایسه «بیشترین در برابر کمترین» جذب منیزیم و ارتباط آن با خطر CHD چه در زنان و چه مردان،

¹ Confounder

دسته بالاترین جذب منیزیم نسبت به آنانی که در دسته کمترین بودند، هیچ اختلاف معناداری از لحاظ خطر کلی مرگ ناشی از CV نشان ندادند، با این حال، ناهمگنی بالایی بین مطالعات مشاهده شد. با وجود این، بررسی دقیق تر آنالیزهای زیرگروهها، حفاظت ۲۹ درصدی را فقط در زنان آشکار ساخت. در جدیدترین متاآنالیز به روز شده [۶۶] متشکل از بیش از ۴۰۰,۰۰۰ بزرگسال از کوهورت های مختلف که برای ۵ تا ۲۸ سال پیگیری شده بودند، مشخص شد که افرادی که جذب منیزیم غذایی بالاتری داشتند، ۱۴٪ خطر مرگ کمتر ناشی از CV در مقایسه با افرادی که کمترین جذب را داشتند، نشان میدادند، که ناهمگنی زیاد بین مطالعات داشت و فاقد هرگونه مدرک مبنی بر سوگیری در انتشار بود. آنالیز بیشتر پاسخ به دوز، حفاظت ۲۵ درصدی در زنان برای افزایش ۱۰۰mg/day جذب منیزیم را نشان میداد.

در مجموع، شواهد کنونی در ارتباط با جذب منیزیم غذایی و مرگ کل زیرانواع CVD و CV، یک نقش حفاظتی، مخصوصاً در زنان را نشان میدهد. با این حال، نتایج حاصل از متاآنالیزها را باید با احتیاط تفسیر کرد، چرا که ناهمگنی بالایی در میان مطالعات مشاهده میشود. آزمایش های کنترل-شده تصادفی (RCT) بیشتر در زمینه جذب منیزیم غذایی باید روی ارزیابی نقطه نهایی دقیق و قطعی CV برای تبیین شواهد موجود فعلی حاصل از مطالعات آینده نگرانی متمرکز شود.

فیبریلاسیون دهلیزی: رابطه بین جذب منیزیم غذایی و فیبریلاسیون دهلیزی، در شرایط اپیدمیولوژیک و تجربی مختلف بندرت بررسی شده است. تا جایی که ما اطلاع داریم، تاکنون فقط در یک مطالعه کوهورت آینده نگرانه به این موضوع پرداخته شده است [۶۰]. محققان، بیش از ۱۴,۰۰۰ آمریکایی میانسال سفیدپوست و سیاه پوست برگرفته از مطالعه ARIC را برای ۲۰/۶ سال دنبال کردند، و ۱۷۵۵ مورد فیبریلاسیون دهلیزی را گزارش نمودند. افرادی که در بالاترین یا کمترین چندک جذب منیزیم بودند (البته فقط منیزیم حاصل از منابع غذایی، که با پرسشنامه بسامد خوراک^۱ ارزیابی میشد)، در مقایسه با چندک میانی، بروز فیبریلاسیون دهلیزی خیلی بیشتر یا خیلی کمتری را نشان ندادند. این نتایج صرف نظر از جنسیت یا قومیت بدست آمد، هم چنان که محققان هیچ گونه برهمکنش معناداری را با منیزیم غذایی گزارش نکردند. علی رغم این نتایج، مطالعات تجربی قبلی که در شرایط کنترل شده در افرادی با خصوصیات مشابه انجام شد، نشان داده که نبود منیزیم غذایی میتواند تغییراتی در ریتم قلبی ایجاد کند و تعداد اندکی از شرکت کنندگان فیبریلاسیون و فلوتر دهلیزی را نشان میدادند [۶۱]، و تکمیل منیزیم با مکمل های غذایی، این تغییرات ریتم قلبی را برمیگرداند.

مرگ ناشی از بیماری های قلبی عروقی: در مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی در جمعیت های مردان و زنان میانسال آمریکای شمالی [۵۴، ۵۷، ۶۲-۶۴]، آسیایی [۵۳، ۵۸]، و به میزان کمتری، اروپایی [۶۵]، ارتباط بین جذب منیزیم غذایی و خطر مرگ ناشی از CV به صورت آینده نگرانه ارزیابی شده و نتایجی غیرقطعی بدست آمده است. با هدف خلاصه کردن شواهد موجود در این زمینه، دو متاآنالیز تا به امروز منتشر شده است [66, 67]. در اولین متاآنالیز، شو و همکارانش [۶۷]، مجموعاً شش مطالعه آینده نگرانه متشکل از ۲۰۰,۰۰۰ مرد و زن با فالوآپ (پیگیری) بین ۱۰ تا ۲۶ سال را مد نظر قرار دادند. در آنالیز تلفیقی (pooled)، شرکت کنندگان در

^۱ Food Frequency Questionnaire

جدول ۲. خلاصه مطالعات انسانی مهم بر روی ارتباط بین دریافت غذایی منیزیم و بیماری‌های قلبی-عروقی

منبع	نتایج	جمعیت	نوع مطالعه	کشور	نویسنده
(88)	بعد از مقایسه بیشترین در برابر کمترین چندک جذب منیزیم روی CHD کل و غیرگشوده، هیچ ارتباط معناداری دیده نشد.	زنان میان سال و مسن سالم	مطالعه مورد-شاهد	بریتانیا	چیو و همکاران (2013)
(83)	عمل حفاظتی جذب منیزیم در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی در مردان در چندک چهارم و پنجم، در مقایسه با کمترین چندک گزارش شد.	مردان میان سال و مسن سالم	مطالعات کوهورت آینده‌نگر مبتنی در جمعیت	ژاپن	کوکوبو و همکاران (2018)
(90)	کاهش ریسک زیاد در بروز نارسایی قلبی در «بیشترین جذب منیزیم غذایی در برابر کمترین» در میان سیاه‌پوستان آمریکایی گزارش شد.	جمعیت سالم بزرگسال سیاه پوست	مطالعات کوهورت آینده‌نگر مبتنی در جمعیت	ایالات متحده	تاویرا و همکاران (2016)
(91)	افرادی که در بالاترین یا کمترین چندک جذب منیزیم بودند، در مقایسه با چندک میانی، بروز فیبریلاسیون دهلیزی خیلی بیشتر یا خیلی کمتری را نشان نمی‌دادند.	جمعیت میان سال سالم	مطالعات کوهورت آینده‌نگر مبتنی در جمعیت	ایالات متحده	میسپالک و همکاران (2013)
(84)	در مردان با نسبت کلسیم به منیزیم < ۱٫۷، مصرف منیزیم بیشتر با کاهش ریسک مرگ بدنبال بیماری‌های قلبی-عروقی ارتباط دارد. در زنان با نسبت کلسیم به منیزیم ≥ 1.7 ، مصرف منیزیم با افزایش ریسک مرگ بدنبال بیماری قلبی-عروقی ارتباط دارد.	جمعیت میان سال و مسن سالم	مطالعات کوهورت آینده‌نگر مبتنی در جمعیت	چین	دای و همکاران (2013)

هم‌چنین سکنه و مجموع CVD مرتبط هستند. با این حال، مطالعات آینده‌نگر و کارآزمایی‌های تصادفی کنترل‌شده برای روشن کردن رابطه میزان دریافت منیزیم با اجزای MetS، اختلال‌های اندوتلیومی، پروفایل چربی و چاقی (که شواهد علمی فعلی درباره‌ی آن‌ها بسیار کم است)، نارسایی قلبی، بیماری‌های مادرزادی قلبی و مرگ در اثر CVD در جمعیت‌های مختلف ضروری هستند. با وجود این، مطالعات بیشتری جهت اثبات نتایج مشابه برای CVD و مرگ در آن‌ها مورد نیاز است. بدلیل اینکه منیزیم در دامنه وسیعی مسیرهای زیستی نقش اساسی ایفا میکند، دور از انتظار نیست که تغییرات ایجاد شده در هومئوستاز منیزیم، وضعیت بیماری‌های گوناگونی را تحت تاثیر قرار دهد. ارتباط معکوس بین میزان دریافت منیزیم با مقاومت به انسولین، هایپر گلاسمی، دیس لیپیدی، فشار خون بالا و مارکرهای التهابی میتواند آثار محافظتی منیزیم رژیم غذایی را بر CVD توجیه کند. در مجموع، شواهد موجود بر اهمیت وجود منیزیم کافی در رژیم غذایی جهت کاهش خطر

نتیجه گیری بطور کل در تحقیقاتی که در زمینه‌ی رابطه‌ی بین وضعیت مس و روی و خطر CVD بررسی کردیم ناهماهنگی‌هایی وجود دارد. در حالیکه برخی از تحقیقات نشان دادند که مس و مکمل مس رژیمی میتواند خطر CVD را کاهش دهند، پروفایل لیپیدی را اصلاح کنند، بعنوان عامل ضدتصلب شرایین عمل کنند و به تنظیم فشار خون کمک نمایند، برخی شواهد محکم نشان میدهند تماس با مس با افزایش خطر CVD و بیماری‌های قلبی کرونری ارتباط دارد. بنابراین برای تحقیقات بیشتر پیشنهاد می‌شود که نه تنها تأثیرات دقیق مکمل مس بر CVD بر اساس نژاد، جنسیت، سن و بیماری‌های زمینه‌ای، بلکه محدوده‌ی میزان درمانی و حفاظتی مس در بدن را نیز تعیین کنیم [۶۸].

شواهد فعلی بدست آمده از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان میدهد دریافت بیش تر منیزیم چه از طریق رژیم غذایی چه از طریق مکمل‌ها، با نوعی محافظت در برابر ریسک فاکتورهای اصلی قلبی-عروقی شامل MetS، دیابت نوع ۲ و فشار خون بالا و

CVD تاکید دارد. علاوه بر این، این یافته‌ها از اهمیت افزایش مصرف غذاهای غنی از منیزیم شامل میوه‌ها، سبزیجات، حبوبات، آجیل و غلات کامل برای پیشگیری از بیماریهای مزمن حمایت میکند.

References

1. Shockey, T.M., A.L. Sussell, and E.C. Odom, *Cardiovascular Health Status by Occupational Group - 21 States, 2013*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. **65**(31): p. 793-8.
2. Farley A, M.E., Hendry C, *The cardiovascular system*. Nurs Stand, 2012. **27**(9): p. 9-35.
3. Masaebi, F., et al., *Trend analysis of disability adjusted life years due to cardiovascular diseases: results from the global burden of disease study 2019*. BMC Public Health, 2021. **21**(1): p. 1268.
4. Roth, G.A., et al., *Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study*. J Am Coll Cardiol, 2020. **76**(25): p. 2982-3021.
5. Silva, C.S.e., et al. *Trace Minerals in Human Health: Iron, Zinc, Copper, Manganese and Fluorine*. 2019.
6. Aliasgharpour, M. and M. Rahnamaye Farzami, *Trace Elements in Human Nutrition: A Review*. International Journal of Medical Investigation, 2013. **2**(3): p. 0-0.
7. Ugarte, M., et al., *Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease*. Surv Ophthalmol, 2013. **58**(6): p. 585-609.
8. Rydén, L., *Ceruloplasmin. Copper proteins and copper enzymes*. 2018: CRC Press.
9. Gami, A.S., et al., *Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **49**(4): p. 403-414.
10. Shils, M., Shike, M., *Modern nutrition in health and disease*. 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
11. de Baaij, J.H., J.G. Hoenderop, and R.J. Bindels, *Magnesium in man: implications for health and disease*. Physiol Rev, 2015. **95**(1): p. 1-46.
12. Al Alawi, A.M., S.W. Majoni, and H. Falhammar, *Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions*. Int J Endocrinol, 2018. **2018**: p. 9041694.
13. Ghasemi, A., et al., *Pediatric reference values for serum magnesium levels in Iranian subjects*. Scand J Clin Lab Invest, 2010. **70**(6): p. 415-20.
14. Syedmoradi, L., et al., *Prevalence of hypo- and hypermagnesemia in an Iranian urban population*. Ann Hum Biol, 2011. **38**(2): p. 150-5.
15. Schimatschek, H.F. and R. Rempis, *Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals*. Magnes Res, 2001. **14**(4): p. 283-90.
16. Nielsen, F.H., *Effects of magnesium depletion on inflammation in chronic disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014. **17**(6): p. 525-30.
17. Nielsen, F.H., *Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease*. Nutr Rev, 2010. **68**(6): p. 333-40.
18. Krishnamurthy, P., *Antioxidant Enzymes and Human Health*. 2012.
19. Al-Bayati, M.A., D.A. Jamil, and H.A. Al-Aubaidy, *Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy*. N Am J Med Sci, 2015. **7**(2): p. 41-6.
20. Liu, Y. and J. Miao, *An Emerging Role of Defective Copper Metabolism in Heart Disease*. Nutrients, 2022. **14**(3).
21. DiNicolantonio, J.J., D. Mangan, and J.H. O'Keefe, *Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease*. Open Heart, 2018. **5**(2): p. e000784.
22. Bost, M., et al., *Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues*. J Trace Elem Med Biol, 2016. **35**: p. 107-15.
23. Morrell, A., et al., *The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease*. IUBMB Life, 2017. **69**(4): p. 263-270.
24. Osredkar, J., *Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance*. Journal of Clinical Toxicology, 2011. **s3**.
25. Choi, S., X. Liu, and Z. Pan, *Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases*. Acta Pharmacol Sin, 2018. **39**(7): p. 1120-1132.
26. Bjørklund, G., et al., *Selenium: An Antioxidant with a Critical Role in Anti-Aging*. Molecules, 2022. **27**(19).
27. Zaric, B.L., et al., *Atherosclerosis Linked to Aberrant Amino Acid Metabolism and Immunosuppressive Amino Acid Catabolizing Enzymes*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 551758.
28. Ragni, M., et al., *Dietary essential amino acids for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction*. Cardiovasc Res, 2023. **119**(4): p. 982-997.
29. Toscano, C.M., et al., *Copper exposure for 30 days at a daily dose twice the recommended increases blood pressure and cardiac contractility*. Life Sci, 2022. **300**: p. 120579.

30. Isiozor, N.M., et al., *Serum copper and the risk of cardiovascular disease death in Finnish men*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2023. **33**(1): p. 151-157.
31. Kunutsor, S.K., et al., *Serum copper-to-zinc ratio is associated with heart failure and improves risk prediction in middle-aged and older Caucasian men: A prospective study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022. **32**(8): p. 1924-1935.
32. Cabral, M., et al., *Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPIC-Potsdam cohort study*. Eur J Nutr, 2021. **60**(6): p. 3267-3278.
33. Xiao, Y., et al., *Circulating Multiple Metals and Incident Stroke in Chinese Adults*. Stroke, 2019. **50**(7): p. 1661-1668.
34. Dzedzic, E.A., et al., *Investigation on the Association of Copper and Copper-to-Zinc-Ratio in Hair with Acute Coronary Syndrome Occurrence and Its Risk Factors*. Nutrients, 2022. **14**(19).
35. Jäger, S., et al., *Blood copper and risk of cardiometabolic diseases: a Mendelian randomization study*. Hum Mol Genet, 2022. **31**(5): p. 783-791.
36. Grammer, T.B., et al., *Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study)*. Free Radic Res, 2014. **48**(6): p. 706-15.
37. Kerkadi, A., et al., *The Association between Zinc and Copper Circulating Levels and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: A Study of Qatar Biobank Data*. Nutrients, 2021. **13**(8).
38. Kunutsor, S.K., R.S. Dey, and J.A. Laukkanen, *Circulating Serum Copper Is Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease, but Not Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study*. Pulse (Basel), 2021. **9**(3-4): p. 109-115.
39. de Almeida, A.P., et al., *Branched-Chain amino acids intake is negatively related to body adiposity in individuals at cardiometabolic risk*. Revista de Nutrição, 2023. **33**.
40. Darroudi, S., et al., *Association Between Hypertension in Healthy Participants and Zinc and Copper Status: a Population-Based Study*. Biol Trace Elem Res, 2019. **190**(1): p. 38-44.
41. Saberi-Karimian, M., et al., *Effects of Saffron on Serum Zinc, Copper and Superoxide Dismutase in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Clinical Trial*. Herbal Medicines Journal (Herb Med J), 2021. **6**(2): p. 43-49.
42. Saberi-Karimian, M., et al., *Curcumin's effect on serum zinc, copper and magnesium levels in obese individuals*. Avicenna J Phytomed, 2023. **13**(3): p. 223-230.
43. Girelli D, O.O., Bassi A, Azzini M, Friso S, Russo C, et al, *Relationships between Serum Copper Concentration and Cardiovascular Risk Factors in Normal Subjects*. Therapeutic Uses of Trace Elements, 1996: p. 385-9.
44. Arnaud, J., et al., *Gender differences in copper, zinc and selenium status in diabetic-free metabolic syndrome European population - the IMMIDIET study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(6): p. 517-24.
45. Michos, C., et al., *Changes in copper and zinc plasma concentrations during the normal menstrual cycle in women*. Gynecol Endocrinol, 2010. **26**(4): p. 250-5.
46. Lee, J.K., J.H. Ha, and J.F. Collins, *Dietary Iron Intake in Excess of Requirements Impairs Intestinal Copper Absorption in Sprague Dawley Rat Dams, Causing Copper Deficiency in Suckling Pups*. Biomedicines, 2021. **9**(4).
47. Doguer, C., J.H. Ha, and J.F. Collins, *Intersection of Iron and Copper Metabolism in the Mammalian Intestine and Liver*. Compr Physiol, 2018. **8**(4): p. 1433-1461.
48. Adebamowo, S.N., et al., *Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses*. Am J Clin Nutr, 2015. **101**(6): p. 1269-77.
49. Nie, Z.L., et al., *Magnesium intake and incidence of stroke: meta-analysis of cohort studies*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(3): p. 169-76.
50. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, *Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies*. Am J Clin Nutr, 2012. **95**(2): p. 362-6.
51. Fang, X., et al., *Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. BMC Med, 2016. **14**(1): p. 210.
52. Kokubo, Y., et al., *Dietary magnesium intake and risk of incident coronary heart disease in men: A prospective cohort study*. Clin Nutr, 2018. **37**(5): p. 1602-1608.
53. Dai, Q., et al., *Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: a population-based cohort study*. BMJ Open, 2013. **3**(2).
54. Song, Y., et al., *Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women*. Am J Cardiol, 2005. **96**(8): p. 1135-41.
55. Abbott, R.D., et al., *Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (The Honolulu Heart Program)*. American Journal of Cardiology, 2003. **92**(6): p. 665-669.

56. Liao, F., A.R. Folsom, and F.L. Brancati, *Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. American Heart Journal, 1998. **136**(3): p. 480-490.
57. Chiuve, S.E., et al., *Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(2): p. e000114.
58. Zhang, W., et al., *Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study*. Atherosclerosis, 2012. **221**(2): p. 587-95.
59. Taveira, T.H., et al., *Relation of Magnesium Intake With Cardiac Function and Heart Failure Hospitalizations in Black Adults*. Circulation: Heart Failure, 2016. **9**(4): p. e002698.
60. Misialek, J.R., et al., *Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans--Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Circ J, 2013. **77**(2): p. 323-9.
61. Nielsen, F.H., et al., *Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women*. J Am Coll Nutr, 2007. **26**(2): p. 121-32.
62. Chiuve, S.E., et al., *Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women*. Am J Clin Nutr, 2011. **93**(2): p. 253-60.
63. Levitan, E.B., et al., *Calcium, magnesium and potassium intake and mortality in women with heart failure: the Women's Health Initiative*. Br J Nutr, 2013. **110**(1): p. 179-85.
64. Deng, X., et al., *Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III*. BMC Med, 2013. **11**: p. 187.
65. Guasch-Ferré, M., et al., *Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk*. J Nutr, 2014. **144**(1): p. 55-60.
66. Fang, X., et al., *Dose-response relationship between dietary magnesium intake and cardiovascular mortality: A systematic review and dose-based meta-regression analysis of prospective studies*. J Trace Elem Med Biol, 2016. **38**: p. 64-73.
67. Xu, T., et al., *Magnesium intake and cardiovascular disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Int J Cardiol, 2013. **167**(6): p. 3044-7.
68. Ghalibaf, A.M., et al., *Association between dietary copper and cardiovascular disease: A narrative review*. J Trace Elem Med Biol, 2023. **80**: p. 127255.

*Review Article***Association between Copper and Magnesium Intake with Cardiovascular Disease: A Narrative Review**

Received: 30/07/2024 - Accepted: 30/10/2024

Sara Saffar Soflaei ¹
Maryam Saberi-Karimian ^{2*}

¹MD-PhD, Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; saberiInternational UNESCO Center for Health-Related Basic Sciences and Human Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

²PhD, Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Department of Medical Genetics and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Endoscopic and Minimally Invasive Surgery Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Email: saberikm@mums.ac.ir**Abstract****Introduction**

Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of morbidity and mortality. Various studies have focused on the association between copper intake and CVD in epidemiological studies; however, the effects of dietary copper in CVD remains controversial. Some animal model studies have observed a strong association between copper intake and atherogenesis based on molecular pathways, while other studies were unable to confirm this correlation. Clinical trials have not demonstrated a clear link between copper intake and CVD, and the optimal copper intake to reduce the risk of developing CVDs remain unclear. Magnesium is another crucial element that plays essential roles in various biological processes. Several randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses have reported that individuals with high magnesium intake have a lower risk of developing CVD. It has been observed that increased magnesium intake reduces the risk of CVD risk factors and CVD. The study also indicated that individuals with high magnesium intake have a lower risk of developing hypertension and diabetes. The purpose of this review is to summarize recent findings on the link between copper and magnesium intake and CVD. Furthermore, more thorough RCTs are required to fully understand the underlying mechanisms involved in the effect of magnesium on cardiovascular health.

Key words

Copper; Magnesium; Cardiovascular disease

Acknowledgement: There is no conflict of interest