

Original Article



# Comparison of Dietary Intake of Zinc, Copper, Selenium, and Manganese in Children Having Autism Spectrum Disorders with Healthy Control Children

Fahime Moeini<sup>1</sup>, Maede Mostaghimi<sup>1</sup>, Mohammadreza Honarvar<sup>2</sup>, Amrollah Sharifi<sup>3,4,\*</sup> 

<sup>1</sup> Student Research Committee, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

<sup>2</sup> Health Management and Social Development Research Center, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

<sup>3</sup> Golestan Research Center of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

<sup>4</sup> Department of Nutrition and Food Hygiene, Nutrition Health Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

## Abstract

### Article History:

**Received:** 19 August 2023

**Revised:** 18 September 2023

**Accepted:** 29 September 2023

**ePublished:** 21 December 2023

**Background and Objectives:** Children with autism spectrum disorders (ASD) are at risk of insufficient nutrient intake due to inappropriate eating habits, problems in sensory perception, and choosing monotonous foods. Minerals play an essential role in the central nervous system, and their deficiency or excess can cause a variety of health issues and can contribute to the development of ASD. This study aimed to compare the dietary intake of zinc, copper, selenium, and manganese in two groups of children, with ASD and healthy controls, in Gorgan City, Iran.

**Materials and Methods:** In this study, the food intake of 35 ASD children aged 6 to 12 years and 70 healthy children was recorded using the semi-quantitative Food Frequency Questionnaire. The average daily intake of zinc, copper, selenium, and manganese was estimated using ShaFA software.

**Results:** There was no statistically significant difference in the dietary intake of zinc, copper, and selenium; however, the intake of manganese was significantly lower in ASD children (median±IQR: 2.39±1.83) than in healthy children (median±IQR: 3.24±1.94; P=0.03).

**Conclusion:** Considering the existence of problems related to eating habits in children with ASD, the results of this study showed the necessity of frequent and regular nutrition assessment for ASD children. Studies with larger sample sizes are recommended.

**Keywords:** Autism spectrum disorders; Copper; Dietary intake; Manganese; Selenium

### \*Corresponding author:

Amraleh Sharifi, Golestan Research Center of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran; Department of Nutrition and Food Hygiene, Nutrition Health Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Email: a.sharifi1983@gmail.com

**Please cite this article as follows:** Moeini F, Mostaghimi M, Honarvar M, Sharifi A. Comparison of Dietary Intake of Zinc, Copper, Selenium, and Manganese in Children Having Autism Spectrum Disorders with Healthy Control Children. *Pajouhan Scientific Journal*. 2023; 21(4): 235-242. DOI: 10.61186/psj.21.4.235



## Extended Abstract

### Background and Objective

Autism spectrum disorder (ASD) is a common neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social and communication interactions. Although the cause of ASD is not fully understood, genetic and environmental factors are important in the etiology of autism. Minerals play an essential role in the central nervous system, and the lack or excess of these minerals and trace elements causes various health problems. Zinc (Zn) is involved in numerous biochemical actions of the cell. Measuring the level of Zn in the plasma, hair, and nails of autistic patients has shown that the concentration of this element in these children is abnormal. Copper (Cu) is also an essential trace element that is crucial for physical and mental health. Autistic children are often exposed to oxidative stress. Hence, the level of major antioxidant serum proteins, such as ceruloplasmin (the copper-binding protein), is reduced in such children. Selenium (Se) and its related proteins are also essential in brain development and managing oxidative damage in the brain. The results of several studies have shown that sodium selenite has antioxidant and anti-inflammatory effects. Manganese (Mn) has various physiological functions, such as balancing the internal environment, protein, lipid, carbohydrate breakdown, brain activity, and cofactor for several enzymes. Manganese is implicated in multiple dopaminergic dysfunctions. Considering the importance of micronutrient levels in the mechanisms involved in ASD, this study aimed to compare the dietary intake of mineral elements Zn, Cu, Se, and Mn in children with ASD and healthy control children in Gorgan City.

### Materials and Methods

This case-control study was conducted from February 2022 to May 2022 in Gorgan (northeast of Iran). The participants included 35 children aged 6 to 12 years with ASD and 70 healthy children. Matching was done in terms of age and gender, and for each ASD child, two healthy children were randomly selected. After obtaining informed written consent from the parents, children's food intake was recorded using the semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ). The ShaFA software was used to estimate the dietary intake of Zn, Cu, Se, and Mn from the FFQ data. Statistical analysis of data was done using STATA software.

### Results

This study was conducted on 35 ASD children (10 girls, 25 boys) and 70 healthy children (20 girls, 50 boys) aged 6 to 12 years. The mean age scores of the ASD and healthy groups were  $118.7 \pm 19.7$  and  $114.5 \pm 17.9$  months, respectively ( $P=0.27$ ). There was no statistically significant difference in the dietary intake of Zn, Cu, and Se; however, the Mn intake was significantly lower in the ASD group than in the healthy control children (Median $\pm$ IQR:  $2.39 \pm 1.83$  vs.  $3.24 \pm 1.94$ , respectively;  $P=0.03$ ).

### Discussion

In this study, there was no significant difference in dietary intake of Zn, Cu, and Se between children with

ASD and healthy control children; however, dietary intake of Mn was significantly higher in healthy children. Although there are no conclusive results regarding the effect of Zn supplementation in preventing or reducing the symptoms of autism, correcting Zn deficiency is likely to minimize comorbidities and improve overall health.

Copper stimulates the production of epinephrine, norepinephrine, and dopamine neurotransmitters. It is also required for monoamine oxidase, an enzyme involved in serotonin production. Copper is a component of several metalloenzymes involved in dopamine synthesis in biochemical pathways that antagonize dopamine production or catalyze its degradation. Moreover, excessive amounts of Cu may play a role in dopamine dysregulation.

Oxidative stress modulation by Se may be considered the critical neuroprotective effect in ASD. Likewise, Se deficiency is associated with brain protein oxidation. These data are consistent with reducing the role of selenium in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress and apoptosis.

Evidence also shows that low levels of Mn can negatively affect a child's neurological development. An inverse association has been reported between Mn exposure measured in environmental and biological samples and child cognition, memory, behavior, and motor performance. There are various mechanisms for proper buffering of cellular Mn levels, which include transporters involved in Mn uptake and Mn efflux mechanisms, that help to maintain a balance between its normal function and neurotoxicity. The possible relationship between exposure to neurotoxins and neuropsychological disorders and child behavior, the relative concentration of lead, mercury, and Mn in the enamel areas of milk teeth before and after birth of children with ASD and children with typical development has been investigated, and no significant difference has been found compared to healthy children.


The results of similar studies are inconsistent. The discrepancy in the obtained results in the studies may be attributed to the difference in culture, diet, and geographical region. On the other hand, limitations, such as small sample size and limited geographical area, reduce the generalizability and certainty of the findings. It is suggested to conduct long-term longitudinal studies with a larger sample size to measure the relationship between micronutrient intake and ASD pathophysiology. In addition, simultaneous measurement of the amount of micronutrient dietary intake and corresponding blood levels can help strengthen the study results.

Considering the existence of problems related to eating habits in children with ASD, the results of this study suggest the necessity of assessing the nutritional status of ASD children.

### Conclusion

Considering the eating habits problems in ASD children, the results of this study highlight the necessity of routine nutritional assessment of children with autism. Studies with larger sample sizes are recommended.

## مقایسه‌ی دریافت غذایی زینک، مس، سلنیم و منگنز در کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم با کودکان شاهد سالم

فهیمة معینی<sup>۱</sup>، مائده مستقیمی<sup>۱</sup>، محمدرضا هنرور<sup>۲</sup>، امراله شریفی<sup>۳\*</sup> 

<sup>۱</sup> کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات مدیریت سلامت و توسعه‌ی اجتماعی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
<sup>۴</sup> گروه علوم تغذیه و بهداشت مواد غذایی، مرکز تحقیقات سلامت تغذیه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم (ASD) به دلیل عادات غذایی نامناسب، مشکلات در ادراک حسی و انتخاب غذاهای یکنواخت، در معرض خطر دریافت ناکافی مواد مغذی هستند. مواد معدنی نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی دارند و کمبود یا اضافه بودن آن‌ها در بدن باعث ایجاد انواع مشکلات سلامت می‌شود و می‌تواند به توسعه‌ی ASD کمک کند. هدف این مطالعه مقایسه‌ی میزان دریافت غذایی عناصر معدنی روی، مس، سلنیم و منگنز در دو گروه کودکان مبتلا به ASD و کودکان سالم شهر گرگان بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، دریافت غذایی ۳۵ کودک ۶ تا ۱۲ ساله‌ی مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم و ۷۰ کودک سالم با استفاده از پرسش‌نامه‌ی نیمه‌کمی بسامد خوراک ثبت شد و متوسط دریافت غذایی روزانه‌ی زینک، مس، سلنیم و منگنز با استفاده از نرم‌افزار شفا برآورد شد.

**یافته‌ها:** تفاوت آماری معنی‌داری در میزان دریافت غذایی زینک، مس و سلنیم وجود نداشت؛ اما میزان دریافت منگنز در کودکان گروه اوتیسم ( $\text{Median} \pm \text{IQR} = 1/83 \pm 2/30$ ) به‌طور معنی‌داری، از کودکان شاهد سالم ( $\text{Median} \pm \text{IQR} = 3/24 \pm 1/94$ ) کمتر بود ( $P=0/03$ ).

**نتیجه‌گیری:** با در نظر گرفتن وجود مشکلات مربوط به عادات غذایی در کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم، نتایج این مطالعه لزوم بررسی مکرر و منظم وضعیت تغذیه‌ای در کودکان مبتلا به اوتیسم را نشان می‌دهد. مطالعات با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** اختلالات طیف اوتیسم؛ دریافت غذایی؛ مس؛ سلنیم؛ منگنز

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۵/۲۸

تاریخ داوری مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۷/۰۷

تاریخ انتشار مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۳۰

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

\* نویسنده مسئول: امراله شریفی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران؛ گروه علوم تغذیه و بهداشت مواد غذایی، مرکز تحقیقات سلامت تغذیه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.  
ایمیل: a.sharifi1983@gmail.com

**استناد:** معینی، فهیمة؛ مستقیمی، مائده؛ هنرور، محمدرضا؛ شریفی، امراله. مقایسه‌ی دریافت غذایی زینک، مس، سلنیم و منگنز در کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم با کودکان شاهد سالم. مجله علمی پژوهان، پاییز ۱۴۰۲، شماره ۴، ۲۳۵-۲۴۲.

### مقدمه

در عملکرد شناختی مشخص و بر اساس تفاوت در شدت علائم دسته‌بندی می‌شود [۱، ۲]. مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) شیوع ASD را در سال‌های

اختلال طیف اوتیسم (ASD) اختلال عصبی‌رشدی شایعی است که با نقایص در تعاملات اجتماعی و ارتباطی، اعم از کلامی یا غیرکلامی، رفتارهای تکراری و محدود، ناهنجاری‌های حسی و اختلال

غلظت کم روی در پلاسما تقریباً همیشه با غلظت بالای مس در سرم همراه است. طبق مطالعات منتشر شده، نسبت طبیعی روی به مس در کودکان و بزرگسالان، نزدیک به ۱:۱ پیشنهاد شده است. نسبت روی به مس کمتر ممکن است منعکس کننده کمبود روی در کل بدن یا تجمع فلزات سمی متضاد روی باشد [۱۶، ۱۷]. مس ماده‌ای معدنی و ضروری است که برای سلامت جسمی و روانی بسیار مهم است. مس در مکانیسم‌های تکثیر و رشد سلولی مشارکت می‌کند و کوفاکتوری در پروتئین‌ها است [۱۷، ۱۸]. مس برای تولید انرژی در سلول‌ها حیاتی است. همچنین، در هدایت عصبی، بافت همبند، سیستم قلبی-عروقی و سیستم ایمنی نقش دارد. این عنصر تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین و دوپامین را تحریک می‌کند. همچنین، برای مونوآمین اکسیداز، آنزیم مرتبط با تولید سروتونین، لازم است [۱۹]. کودکان اوتیستیک اغلب در معرض استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند؛ از این رو، سطح پروتئین‌های سرم آنتی‌اکسیدانی اصلی، مانند سروپلاسمین [پروتئین اتصال به مس]، در کودکان مبتلا به اوتیسم کاهش می‌یابد. هنگامی که غلظت مس به درستی مهار نشود، برای سیستم عصبی مرکزی و کبد سمی می‌شود [۱۸، ۲۰]. با توجه به اهمیت متابولیسم روی و مس برای عملکرد عصبی سالم و سم‌زدایی فلزات سنگین، اعتقاد بر این است که این دو عنصر کمیاب ممکن است در پاتوژنز ASDs نقش داشته باشند [۲۱].

سلنیم و پروتئین‌های وابسته به سلنیم در رشد مغز و مدیریت آسیب اکسیداتیو در مغز ضروری هستند. اختلال در هموستاز سلنیم، به دلیل نقش آن‌ها در فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی، ممکن است از نظر بیماری‌زایی با ASD مرتبط باشد [۲۱، ۲۲]. سلنیم هموستاز ردوکس را در بافت مغز، مسیرهای انتقال سیگنال و عملکردهای عصبی-ایمنی تنظیم می‌کند که همگی برای رشد مغز و حفظ عملکردهای فیزیولوژیکی طبیعی مهم هستند. مقدار کافی سلنیم برای حفظ محیط ردوکس سلولی حیاتی است. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که سلنیت‌سدیم دارای اثرهای آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است. سلنیم ممکن است با تنظیم سطوح انتقال‌دهنده‌های عصبی، کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش التهاب عصبی و ترمیم آسیب سلول‌های عصبی، نقش محافظتی در هیپوکامپ موش‌ها ایفا کند [۲۳]. نقش سلنیم در ASD کمتر مشخص است. سلنیم در واقع، برای عملکرد عصبی بسیار مهم است و در اختلالات عصبی نقش دارد؛ باین حال، شواهد متناقضی در ارتباط با نقش سلنیم در بیماران ASD وجود دارد [۱۲].

منگنز به عنوان فلزی ضروری دارای چندین عملکرد فیزیولوژیکی، مانند متعادل کردن محیط داخلی، تجزیه‌ی پروتئین، لیپید و کربوهیدرات، تنظیم فعالیت مغز و کوفاکتوری برای چندین آنزیم است. منگنز در دفاع آنتی‌اکسیدانی، متابولیسم انرژی و عملکرد سیستم ایمنی نقش دارد [۲۴]. منگنز به طور عمده، با اختلال عملکرد دوپامینرژیک مرتبط است. منگنز به

۲۰۰۶، ۲۰۰۸ و ۲۰۱۰، به ترتیب، ۱ در ۱۱۰، ۱ در ۸۸ و ۱ در ۶۸ کودک گزارش کرده است [۳]. در پی این روند افزایشی، مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲ عنوان کرده است که حدود ۱ کودک از هر ۳۶ کودک، مبتلا به اوتیسم تشخیص داده می‌شود. این بیماری در مردان چهار برابر بیشتر از زنان است [۴].

با وجود اینکه علت بروز ASD به طور کامل درک نشده است، دو عامل ژنتیک و محیط در علت‌شناسی اوتیسم مهم‌اند. برخی از عوامل محیطی اصلاح‌پذیرند. تأثیر محرک‌های محیطی با افزایش استرس اکسیداتیو همراه است و در ترکیب با حساسیت ژنتیکی، تشدید می‌شود [۵]. به نظر می‌رسد که در برخی موارد، نوزادان اوتیستیک تا یک تا سه سالگی به طور طبیعی رشد می‌کنند. پس از آن، تغییرات ناگهانی رخ می‌دهد که نشان‌دهنده وجود ASD است. علل احتمالی این امر قرار گرفتن در معرض فلزات سمی در ترکیب با وضعیت تغذیه‌ی نامناسب است [۶]. این کودکان به دلیل عادات غذایی نامناسب، مشکلات در ادراک حسی، انتخاب غذاهای یکنواخت و کمبود برخی از مواد مغذی در رژیم غذایی خود، در معرض خطر مواد مغذی ناکافی هستند؛ بنابراین، آن‌ها نسبت به سایر کودکان هم‌سن و سال خود، با مشکلات تغذیه‌ای بیشتری روبه‌رو می‌شوند و این مسئله ممکن است علائم ASD را تشدید کند [۷].

مواد معدنی نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی دارد. یکی از آن‌ها اثری است که بر متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی مغز می‌گذارد. نبود یا بیش از حد بودن این مواد معدنی و عناصر کمیاب باعث ایجاد انواع مشکلات سلامت می‌شود و می‌تواند به توسعه‌ی ASD کمک کند [۶، ۸]. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که کودکان مبتلا به اوتیسم توانایی کمتری برای دفع فلزات سمی دارند که به بار بیشتر این فلزات در بدن منجر می‌شود [۹].

روی (زینک) در بسیاری از اعمال بیوشیمیایی سلول نقش دارد. تقریباً ۲۸۰۰ پروتئین یا ۱۰ درصد از پروتئوم انسانی ممکن است دارای روی باشند و یون‌های روی نقشی اساسی در محل فعال بیش از ۳۰۰ نوع آنزیم دارند. روی در ارتباط نزدیک با DNA، عامل محدودکننده‌ی سرعت در صدها فرایند آنزیمی از جمله پلیمرزهایی است که اساس سنتز پروتئین را به طور کلی تشکیل می‌دهند [۱۰، ۱۱]. سطوح روی قبل از تولد بر مورفولوژی جفت تأثیر می‌گذارد و عملکرد جفت در ASD درخور توجه است [۱۲]. همچنین، کمبود گذرای روی در حاملگی، می‌تواند بر حافظه و یادگیری تا بزرگسالی تأثیر بگذارد [۱۳]. روی در مغز به صورت فراوان وجود دارد، به طوری که سطح روی در مغز ۱۰ برابر بیشتر از سرم است که نشان‌دهنده‌ی نقش این عنصر در رشد عصبی است. شواهد چشمگیری برای ارتباط بین کمبود روی و ابتلا به ASD وجود دارد [۳]. اندازه‌گیری سطح روی در پلاسما، مو و ناخن بیماران اوتیستیک نشان داده است که غلظت این عنصر در این کودکان طبیعی نیست [۳، ۱۲، ۱۴، ۱۵].

روی تعادلی را با مس در خون حفظ می‌کند، به طوری که کمبود روی در پلاسما ممکن است به مسمومیت مس (Cu) منجر شود.

تغییرات ساختاری، عملکردی و عصبی شیمیایی سیستم دوپامینرژیک منجر می‌شود و از این طریق می‌تواند با ASD ارتباط داشته باشد [۲۵].

با توجه به اهمیت سطح ریزمغذی‌ها در مکانیسم‌های دخیل در اختلالات طیف اوتیسم، هدف این مطالعه مقایسه‌ی میزان دریافت غذایی عناصر معدنی روی، مس، سلنیم و منگنز در دو گروه کودکان مبتلا به ASD و کودکان سالم شهر گرگان بود.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی موردشاهدی از بهمن ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱، در شهر گرگان (شمال شرق ایران) انجام شد. شرکت‌کنندگان شامل ۳۵ کودک ۶ تا ۱۲ ساله‌ی مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم و هفتاد کودک سالم بودند. همسان‌سازی بر اساس سن و جنسیت انجام شد و به‌ازای هر کودک مبتلا به ASD، دو کودک سالم به‌صورت تصادفی انتخاب شدند [۲۶].

دریافت غذایی کودکان را والدین با استفاده از پرسش‌نامه‌ی نیمه‌کمی بسامد ثبت کردند. برای تخمین میزان دریافت غذایی زینک، مس، سلنیم و منگنز از اطلاعات بسامد خوراک، از نرم‌افزار شفا [۲۷] استفاده شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA تجزیه و تحلیل شدند. بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های کمی با استفاده از تست

**جدول ۱:** مقایسه‌ی دریافت غذایی زینک، مس، سلنیم و منگنز در کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم (۳۵ نفر) با کودکان شاهد سالم (۷۰ نفر)

P	گروه شاهد		گروه اوتیسم		
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
۰/۲۲	۹/۲۳	۳/۰۲	۸/۴۷	۲/۹۰	زینک (mg/d)
۰/۶۷	۱۸۷۰/۴	۷۹۷/۸	۱۷۹۸/۹	۷۹۴/۱	مس (μg/d)
۰/۴۵	۸۳/۷۵	۲۸/۷۷	۷۹/۲۶	۲۷/۴۳	سلنیم (mg/d)
۰/۰۳	۳/۲۴	۱/۱۶	۲/۷۳	۱/۱۰	منگنز (μg/d)

## بحث

نتایج نشان داد که تفاوت معناداری در میزان دریافت غذایی روی، مس و سلنیم بین کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم و کودکان شاهد سالم وجود ندارد؛ اما دریافت غذایی منگنز در گروه کودکان سالم به‌طور معنی‌داری بیشتر بود.

به‌طور کلی، نتایج بررسی‌های انجام‌شده با یکدیگر مطابقت ندارند؛ زیرا در برخی موارد، افراد مبتلا به ASD کمبود روی داشته‌اند، درحالی‌که در بعضی مطالعات دیگر، غلظت روی پلاسما در بیماران اوتیستیک نسبت به کودکان سالم، متفاوت گزارش نشده است [۲۸]. نتایج مطالعه‌ی Russo و همکاران درباره‌ی پلاسما ۷۹ فرد اوتیستیک و ۱۸ فرد سالم، نشان داد که سطح روی پلاسما در افراد مبتلا به ASD نسبت به افراد سالم، کمتر بوده است؛ اما نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نیز مانند مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معناداری را نشان نداد [۲۹]. در مطالعه‌ی، سطح روی در دندان‌های کودکان ASD مشابه

کولموگروف‌اسمیرنوف انجام شد. مقایسه‌ی اطلاعات کمی با توزیع نرمال با استفاده از تست تی مستقل و مقایسه‌ی اطلاعات کمی دارای توزیع غیر نرمال با استفاده از تست من‌ویتنی انجام شد.

این مطالعه پس از تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (کد اخلاق: IR.GOUMS.REC.1398.308) انجام شد و رضایت کتبی آگاهانه از والدین کودکان برای شرکت در مطالعه اخذ شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۵ کودک با تشخیص اختلالات طیف اوتیسم (۱۰ دختر و ۲۵ پسر) و ۷۰ کودک بدون اوتیسم (۲۰ دختر و ۵۰ پسر) ۶ تا ۱۲ ساله بررسی شدند [۲۶]. میانگین سن دو گروه ASD و سالم به‌ترتیب،  $19/7 \pm 11/7$  و  $17/9 \pm 11/5$  ماه بود که اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند ( $P=0/27$ ).

بررسی نرمال بودن داده‌های دریافت غذایی زینک، مس، سلنیم و منگنز با تست کولموگروف‌اسمیرنوف نشان داد که غیر از منگنز، سایر متغیرها توزیع نرمال داشتند.

همچنین، مقایسه‌ی دو گروه نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری در میزان دریافت غذایی زینک، مس و سلنیم وجود ندارد؛ اما میزان دریافت منگنز در کودکان گروه اوتیسم  $2/30 \pm 1/83$  = (Median  $\pm$  IQR) به‌طور معنی‌داری، از کودکان شاهد سالم  $1/94 \pm 3/24$  (Median  $\pm$  IQR) کمتر بود ( $P=0/03$ ) (جدول ۱).

کودکان سالم بود [۳۰] در مطالعه‌ی دیگر درباره‌ی ۵۵ کودک مبتلا به ASD و ۴۴ کودک نوروتیپیک ۵ تا ۱۶ ساله در آریزونا، غلظت روی در دو گروه اختلاف معناداری نداشت [۳۱].

مطالعه‌ی مشابهی درباره‌ی افراد چینی نشان داد که سطوح سرمی روی و نسبت روی به مس به‌طور درخور توجهی، در بیماران ASD در مقایسه با افراد عادی، پایین‌تر بود. [۱۸]. نتایج مطالعه‌ی Faber و همکاران نیز سطح کمتر روی در کودکان ASD را نشان داد [۲۱].

با وجود این، نتایج متاآنالیز مطالعات مشاهده‌ای نشان داد که بین سطوح روی و اوتیسم رابطه‌ی معناداری وجود ندارد [۱۴]. همچنین، نتایج قطعی درباره‌ی اثر مصرف مکمل روی در پیشگیری یا کاهش علائم اوتیسم وجود ندارد؛ در نتیجه، احتمالاً اصلاح کمبود روی باعث کاهش بیماری‌های همراه و بهبود سلامت عمومی می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر دریافت مس در کودکان ASD نسبت به گروه

روان‌شناختی و رفتاری کودک، غلظت نسبی سرب، جیوه و منگنز در نواحی مینای دندان‌های شیری قبل از تولد و پس از تولد کودکان مبتلا به ASD و کودکان با رشد طبیعی بررسی شده و تفاوت معنی داری در سطوح این سموم عصبی، برای کودکان مبتلا به ASD در مقایسه با کودکان سالم پیدا نشده است؛ اما همسو با نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر، کودکان مبتلا به ASD سطح منگنز پایین‌تری داشتند [۴۰]. همچنین، در مطالعه‌ی طولی در مکزیکوسیتی، اثرهای نورووتوکسیک قرار گرفتن در معرض منگنز اولیه در ۴۴۸ کودک بررسی شد. ارتباط U شکل و معکوسی بین سطح منگنز خون کودکان در ۱۲ ماهگی و نمرات رشد ذهنی هم‌زمان مشاهده شد که نشان می‌دهد سطوح پایین و بالای منگنز ممکن است اثرهای نامطلوبی بر رشد عصبی در کودکان خردسال بگذارد [۳۹].

به‌طور کلی، مقایسه‌ی نتایج مطالعه‌ی حاضر با سایر مطالعات مشابه نشان می‌دهد که تفاوت در نتایج به‌دست‌آمده ممکن است متأثر از تفاوت در فرهنگ، رژیم غذایی و منطقه‌ی جغرافیایی باشد. از سوی دیگر، محدودیت‌های موجود مانند حجم کم نمونه و منطقه‌ی جغرافیایی محدود، تعمیم‌پذیری و قطعیت یافته‌ها را کاهش می‌دهد. انجام مطالعات طولی بلندمدت با حجم نمونه‌ی بیشتر به‌منظور ارتباط‌سنجی بین دریافت ریزمغذی‌ها و پاتوفیزیولوژی ASD پیشنهاد می‌شود. همچنین، اندازه‌گیری هم‌زمان میزان ریزمغذی‌ها در دریافت غذایی و سطوح خونی می‌تواند به تقویت نتایج مطالعات کمک کند.

### نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن وجود مشکلات مربوط به عادات غذایی در کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم، نتایج این مطالعه لزوم بررسی‌های مکرر و منظم وضعیت تغذیه‌ای در کودکان مبتلا به اوتیسم را نشان می‌دهد.

### تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان و همچنین، مشارکت‌کنندگان در این طرح قدردانی می‌شود.

### تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچگونه تضاد منافع مالی و معنوی ندارند.

### سهم نویسندگان

فهیمة معینی: جمع‌آوری داده‌ها، نگارش نسخه پیش‌نویس مقاله، ویرایش و تایید نسخه نهایی، توافق برای پاسخگویی در مورد تمام جنبه‌های مطالعه. مائده مستقیمی، محمدرضا هنروز: جمع‌آوری داده‌ها، ویرایش و تایید نسخه نهایی، توافق برای پاسخگویی در مورد تمام جنبه‌های مطالعه. امراله شریفی: جستجوی منابع، طراحی و نظارت بر اجرای مطالعه، جمع‌آوری و تحلیل آماری و تفسیر داده‌ها، نگارش پیش‌نویس مقاله، ویرایش و تایید نسخه نهایی، توافق برای پاسخگویی در مورد تمام جنبه‌های مطالعه.

### ملاحظات اخلاقی

رضایت کتبی آگاهانه از والدین کودکان برای شرکت در مطالعه اخذ شد.

شاهد تفاوت معناداری نداشت. در مقابل، El-Baz و همکاران مشاهده کردند که سطح مس در بیماران اوتیسم بیشتر از گروه کنترل است [۳۲]. در مطالعه‌ی دیگری که درباره‌ی ۲۷ کودک مبتلا به ASD و ۲۷ کودک گروه کنترل انجام شد، کودکان ASD دارای سطوح پایین‌تری از مس در نمونه‌های مو بودند [۳۳]. مس تولید انتقال دهنده‌های عصبی اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین و دوپامین را تحریک می‌کند. همچنین، برای مونوآمین اکسیداز، آنزیم مرتبط با تولید سروتونین، لازم است [۱۹]. مس جزو چندین متالوآنزیم است که در مسیرهای بیوشیمیایی که شامل تضاد تولید دوپامین یا کاتالیز تجزیه‌ی آن است، با سنتز دوپامین مرتبط هستند. از طرفی، مقادیر بیش از حد مس ممکن است در اختلال تنظیم دوپامین نقش داشته باشد [۳۲]. مس در سطوح سمی می‌تواند مغز را به‌طور متوسط یا بسیار شدید، تحت‌تأثیر قرار دهد [۱۴، ۳۴].

در این مطالعه، میزان دریافت غذایی سلنیم در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. در دیگر مطالعات، داده‌های مربوط به مصرف سلنیم ناکافی و متناقض است. در مطالعه‌ی یادآمد غذایی سه‌روزه‌ای، ۲۵۲ کودک (۲ تا ۱۱ سال) مبتلا به ASD را با داده‌های ملی سلامت و تغذیه مقایسه کردند و مشاهده شد که گروه‌های سنی خاص مقادیر زیادی از سلنیم را مصرف می‌کردند [۳۵]. در مقابل، در مطالعه‌ی دیگر، دریافت سلنیم به‌طور چشمگیری در پسران آمریکایی غیراسپانیایی مبتلا به ASD در مقایسه با افراد سالم کمتر بود [۲۶]. همچنین، در مطالعه‌ی دیگر، ارزیابی سطح عناصر کمیاب و مواد معدنی پسران مبتلا به ASD در مقابل کودکان سالم نشان داد که سطح سلنیم در بیماران ASD در مقایسه با گروه کنترل، کمتر بوده است [۲۲]. تعدیل استرس اکسیداتیو به‌واسطه‌ی سلنیم ممکن است مکانیسم کلیدی اثر محافظت عصبی در ASD در نظر گرفته شود. به همین ترتیب، کمبود سلنیم با اکسیداسیون پروتئین مغز مرتبط است. این داده‌ها با نقش کاهش‌دهنده‌ی سلنیم در استرس اکسیداتیو و آپوپتوز ناشی از  $H_2O_2$  مطابقت دارند [۳۶، ۳۷]. در مطالعه‌ی مروری، از مجموع ۱۰ مطالعه‌ی بررسی‌شده، چهار مورد تفاوت معنادار در سطح سلنیم پیدا شد که از این میان، دو مطالعه افزایش و دو مطالعه کاهش درخور توجهی از سطح سلنیم در کودکان ASD را نشان دادند [۱۲، ۳۶، ۳۸].

در مطالعه‌ی حاضر، میزان دریافت منگنز در گروه ASD به‌طور معنی‌داری، کمتر از گروه شاهد بود. شواهد نشان می‌دهد که سطوح پایین منگنز ممکن است بر رشد عصبی کودک تأثیر منفی بگذارد. همچنین، ارتباط معکوس بین قرار گرفتن در معرض منگنز اندازه‌گیری‌شده در نمونه‌های محیطی و بیولوژیکی با شناخت، حافظه، رفتار و عملکرد حرکتی کودک گزارش شده است [۳۹]. به‌منظور حفظ تعادل بین ماهیت و سمیت عصبی آن، مکانیسم‌های مختلفی برای بافر مناسب سطوح منگنز سلولی وجود دارد که شامل ناقل‌های دخیل در جذب منگنز و مکانیسم‌های جریان منگنز می‌شود [۲۴]. ارتباط احتمالی بین قرار گرفتن در معرض سموم عصبی و اختلالات عصبی

## حمایت مالی

طرح پژوهشی با کد ۱۱۱۲۰۳-۲۹ را معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان حمایت مالی کرده است.

این مطالعه پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (کد اخلاقی: IR.GOUMS.REC.1398.308، تاریخ تصویب: ۱۷ آذر ۱۳۹۸) انجام شد. این مطالعه با رعایت دستورالعمل ها و مقررات مربوطه انجام شد.

## REFERENCES

- Arons MH, Lee K, Thynne CJ, Kim SA, Schob C, Kindler S, Montgomery JM, Garner CC. Shank3 Is Part of a Zinc-Sensitive Signaling System That Regulates Excitatory Synaptic Strength. *J Neurosci*. 2016;**36**(35):9124-34. PMID: 27581454 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0116-16.2016
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018;**392**(10146):508-20. PMID: 30078460 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2
- Goyal DK, Neil J, Simmons S, Mansab F, Benjamin S, Pitfield V, et al. Zinc deficiency in autism: a controlled study. *Insights in Biomedicine*. 2019;**4**(03). DOI: 10.36648/2572-5610.4.3.63
- Alsufiani HM, Alkhanbashi AS, Laswad NAB, Bakhadher KK, Alghamdi SA, Tayeb HO, et al. Zinc deficiency and supplementation in autism spectrum disorder and Phelan-McDermid syndrome. *J Neurosci Res*. 2022;**100**(4):970-8. PMID: 35114017 DOI: 10.1002/jnr.25019
- Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;**19**(3):169-78. PMID:19941018 DOI: 10.1007/s00787-009-0076-x
- Blaurock-Busch E, DESSOKI HH, RABAH T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica*. 2012;**7**(1):38. PMID: 23118818
- Lai X, Zhang Q, Zhu J, Yang T, Guo M, Li Q, et al. A weekly vitamin A supplementary program alleviates social impairment in Chinese children with autism spectrum disorders and vitamin A deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 2021;**75**(7):1118-25. PMID: 33328600 DOI: 10.1038/s41430-020-00827-9
- Dufault R, Lukiw WJ, Crider R, Schnoll R, Wallinga D, Deth R. A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States. *Clin Epigenetics* 2012;**4**(1):6. PMID: 22490277 DOI: 10.1186/1868-7083-4-6
- Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2013;**73**(2):225-36. PMID: 23823984
- Frassinetti S, Bronzetti G, Caltavuturo L, Cini M, Croce CD. The role of zinc in life: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;**25**(3):597-610. PMID:17073562 DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxiconcol.v25.i3.40
- Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res*. 2006;**5**(1):196-201. PMID: 16396512 DOI: 10.1021/pr050361j
- Behl S, Mehta S, Pandey MK. Abnormal Levels of Metal Micronutrients and Autism Spectrum Disorder: A Perspective Review. *Front Mol Neurosci*. 2020;**13**:586209. PMID:33362464 DOI: 10.3389/fnmol.2020.586209
- Chowanadisai W, Kelleher SL, Lönnerdal B. Maternal zinc deficiency reduces NMDA receptor expression in neonatal rat brain, which persists into early adulthood. *J Neurochem* 2005;**94**(2):510-9. PMID: 15998301 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03246.x
- Babaknejad N, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Mohamadkhani A, Bahrami S. The Relationship between Zinc Levels and Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Child Neurol*. 2016;**10**(4):1-9. PMID: 27843460
- Sensi SL, Paoletti P, Bush AI, Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nat Rev Neurosci*. 2009;**10**(11):780-91. PMID: 19826435 DOI: 10.1038/nrn2734
- Faber S, Zinn GM, Kern JC 2nd, Kingston HM. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. *Biomarkers*. 2009;**14**(3):171-80. PMID: 19280374 DOI: 10.1080/13547500902783747
- Leary SC, Winge DR, Cobine PA. "Pulling the plug" on cellular copper: the role of mitochondria in copper export. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2009;**1793**(1):146-53. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.05.002
- Li S-o, Wang J-l, Björklund G, Zhao W-n, Yin C-h. Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2014;**25**(15):1216-20. PMID:25162784 DOI: 10.1097/WNR.0000000000000251
- Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med*. 2005;**26**(4-5):268-98. PMID: 16112185 DOI: 10.1016/j.mam.2005.07.015
- Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*. 2006;**13**(3):171-81. PMID: 16766163 DOI: 10.1016/j.pathophys.2006.05.007
- Raymond LJ, Deth RC, Ralston NV. Potential Role of Selenoenzymes and Antioxidant Metabolism in relation to Autism Etiology and Pathology. *Autism Res Treat*. 2014;2014:164938. PMID: 24734177 DOI: 10.1155/2014/164938
- Tinkov AA, Skalnaya MG, Simashkova NV, Klyushnik TP, Skalnaya AA, Björklund G, et al. Association between catatonian and levels of hair and serum trace elements and minerals in autism spectrum disorder. *Biomed Pharmacother*. 2019;**109**:174-80. PMID:30396074 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.051
- Wu H, Zhao G, Liu S, Zhang Q, Wang P, Cao Y, et al. Supplementation with selenium attenuates autism-like behaviors and improves oxidative stress, inflammation and related gene expression in an autism disease model. *J Nutr Biochem*. 2022;**107**:109034. PMID:35500829 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109034
- Chen P, Chakraborty S, Mukhopadhyay S, Lee E, Paoliello MM, Bowman AB, et al. Manganese homeostasis in the nervous system. *J Neurochem*. 2015;**134**(4):601-10. PMID: 25982296 DOI: 10.1111/jnc.13170
- Ijomone OM, Olung NF, Akingbade GT, Okoh COA, Aschner M. Environmental influence on neurodevelopmental disorders: Potential association of heavy metal exposure and autism. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;**62**:126638. PMID: 32891009 DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126638
- Moeini F, Mostaghimi M, Honarvar M R, Sharifi A. Comparison of Dietary Intake of Vitamin A in Children with Autism Spectrum Disorders with Healthy Children in Gorgan City in 2021: A Case-control Study.[in persian]. *Pajouhan Sci J*. 2023; **21** (2) :97-103.
- Sharifi A. ShaFA, A new Microsoft windows-based software for food intake analysis. *JNFS*. 2023.
- De Palma G, Catalani S, Franco A, Brighenti M, Apostoli P. Lack of correlation between metallic elements analyzed in hair by ICP-MS and autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;**42**(3):342-53. PMID: 21503799 DOI: 10.1007/s10803-011-1245-6
- Russo AJ. Increased Copper in Individuals with Autism Normalizes Post Zinc Therapy More Efficiently in Individuals with Concurrent GI Disease. *Nutr Metab Insights*. 2011;**4**:49-54. PMID: 23946661 DOI: 10.4137/NMI.S6827
- Adams JB, Romdalvik J, Ramanujam VM, Legator MS. Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *J Toxicol Environ Health A*. 2007;**70**(12):1046-51. PMID: 17497416 DOI: 10.1080/15287390601172080
- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;**8**:1-32. PMID: 21651783 DOI: 10.1186/1743-7075-8-34
- El-Baz F, Mowafy ME, Lotfy A. Study of serum copper and ceruloplasmin levels in Egyptian autistic children. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2018;**19**(2):113-6. DOI:10.1016/j.eimhg.2017.08.002
- Al-Farsi YM, Waly MI, Al-Sharbaty MM, Al-Shafae MA, Al-Farsi OA, Al-Khaduri MM, et al. Levels of heavy metals and essential minerals in hair samples of children with autism in Oman: a

- case-control study. *Biol Trace Elem Res*. 2013;**151**:181-6. [PMID: 23188679](#) [DOI: 10.1007/s12011-012-9553-z](#)
34. Lakshmi Priya MD, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. *Biol Trace Elem Res*. 2011;**142**(2):148-58. [PMID: 20625937](#) [DOI: 10.1007/s12011-010-8766-2](#)
35. Hyman SL, Stewart PA, Schmidt B, Cain U, Lemcke N, Foley JT, et al. Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*. 2012;**130**(Sup2):S145-S53. [PMID: 23118245](#) [DOI: 10.1542/peds.2012-0900L](#)
36. Skalny AV, Skalnaya MG, Bjørklund G, Gritsenko VA, Aaseth J, Tinkov AA. Selenium and Autism Spectrum Disorder. *Molecular and Integrative Toxicology Selenium*. 2018: 193-210. [DOI: 10.1007/978-3-319-95390-8\\_10](#)
37. Moskovitz J, Stadtman ER. Selenium-deficient diet enhances protein oxidation and affects methionine sulfoxide reductase (MsrB) protein level in certain mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;**100**(13):7486-90. [PMID: 12792026](#) [DOI: 10.1073/pnas.1332607100](#)
38. Saghazadeh A, Ahangari N, Hendi K, Saleh F, Rezaei N. Status of essential elements in autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2017;**28**(7):783-809. [PMID: 28665792](#) [DOI: 10.1515/revneuro-2017-0015](#)
39. Claus Henn B, Ettinger AS, Schwartz J, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hernández-Avila M, et al. Early postnatal blood manganese levels and children's neurodevelopment. *Epidemiology*. 2010;**21**(4):433-9. [PMID:20549838](#) [DOI: 10.1097/ede.0b013e3181df8e52](#)
40. Abdullah MM, Ly AR, Goldberg WA, Clarke-Stewart KA, Dudgeon JV, Mull CG, Chan TJ, Kent EE, Mason AZ, Ericson JE. Heavy metal in children's tooth enamel: related to autism and disruptive behaviors? *J Autism Dev Disord*. 2012;**42**(6):929-36. [PMID: 21735299](#) [DOI: 10.1007/s10803-011-1318-6](#)