



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ- ΤΟΜΕΑΣ Κ.Ι.Ψ.Υ.
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ
ΣΥΝΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΜΕ ΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ Τ.Ε.Ι ΑΘΗΝΑΣ
ΠΜΣ: «Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»

Επίπεδα ψευδαργύρου στον ανθρώπινο οργανισμό
και αλγαισθησία
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΛΕΑΝΑ Κ.ΤΖΩΗ
ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΑΛΦΑΚΑΚΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2016

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Επίπεδα ψευδαργύρου στον ανθρώπινο οργανισμό
και αλγαισθησία

Ελέανα Κ. Τζώη

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικού Τμήματος, Σχολής Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Προοίμιο

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή διερευνά τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ψευδαργύρου (Zn) και των αισθητικών λειτουργιών, κυρίως της αίσθησης του πόνου. Συγκεκριμένα, αφορά την επίδραση που ασκεί ο ψευδάργυρος, ένα από τα πιο σημαντικά μικροθρεπτικά συστατικά του ανθρωπίνου σώματος, στο σωματοαισθητικό σύστημα και στην τελική εκδήλωση του πόνου μετά από εξωγενή ερεθίσματα. Ο ψευδάργυρος βρίσκεται σε αφθονία τόσο στο Περιφερικό όσο και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Εντοπίζεται, όχι τόσο ως ελεύθερο ιόν, αλλά συνδεδεμένος με πρωτεΐνες, επηρεάζοντας υποδοχείς νευροδιαβιβαστών και διαύλους ιόντων, άλλοτε ανασταλτικά και άλλοτε διεγερτικά, σε διάφορα επίπεδα της μετάδοσης αλγογόνων και άλλων ερεθισμάτων.

Αποθήκες, αντιπροσωπευτικές του φορτίου του σώματος σε ψευδάργυρο, αποτελούν τα εξαρτήματα του δέρματος (νύχια, τρίχες). Η εκτίμηση των επιπέδων ψευδαργύρου έγινε σε δείγματα τριχών του τριχωτού της κεφαλής, υγιών νέων ενηλίκων, στους οποίους εφαρμόστηκε δοκιμασία κόπωσης του άνω άκρου, μετά από ίσχαιμη περίδεση, και κατεγράφη ο χρόνος εκδήλωσης πόνου. Ερωτηματολόγια με στοιχεία δημογραφικά, σωματομετρικά, διατροφικών προτιμήσεων, έξεων και συνηθειών συμπληρώθηκαν από τους συμμετέχοντες. Τα δεδομένα υπέστησαν στατιστική επεξεργασία, προκειμένου να διερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ των επιπέδων ψευδαργύρου και των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αλγαισθησίας, καθώς και των ερωτηματολογίων και να εκτιμηθεί ο ρόλος του ψευδαργύρου στις νευροαισθητηριακές λειτουργίες, ιδιαίτερα δε στην αίσθηση του πόνου.

Ευχαριστίες

Τα στάδια της έρευνας, ήτοι η διερεύνηση και μελέτη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, οι ερευνητικές μέθοδοι, η εκτίμηση των αποτελεσμάτων, η συγγραφή του πονήματος, οι συζητήσεις και η συνεργασία με τους επιβλέποντες καθηγητές και τους συνεργάτες τους, μου εξασφάλισαν την πρόσβαση σε ένα πεδίο γνώσης, που με γέμισε με νέο ενδιαφέρον για την επιστήμη που υπηρετώ, την Ιατρική. Η συγγραφή της ανα χείρας εργασίας με εφοδίασε με υπομονή, επιμονή, ευθυκρισία, πνεύμα συνεργασίας, δημιούργησε, επίσης, νέες δυνατότητες για την εξέλιξη μου ως επιστήμονα και ως ανθρώπου.

Για την εκπόνηση, και ολοκλήρωση της παρούσας Μεταπτυχιακής Εργασίας, θερμές ευχαριστίες απευθύνω στην καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Βασιλική Καλφακάκου, για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε, καθώς και την πολύτιμη βοήθεια της, την καθοδήγησή και την επίλυση επιστημονικών και πρακτικών θεμάτων, που προέκυπταν καθ'όλη τη διάρκεια της έρευνας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω, επίσης, στους Διδάκτορες: της Χημείας, κ.Ευάγγελο Παλαιολόγο και Φυσιολογίας, κ.Παναγιώτη Λέκκα, καθώς και στον μαθηματικό και στατιστικολόγο κ.Κωνσταντίνο Κρικώνη, για την αρωγή που αφειδώς μου προσέφεραν, κατά τα διάφορα στάδια εκπόνησης της ανα χείρας εργασίας. Στον ομότιμο καθηγητή Φυσιολογίας, της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Άγγελο Ευαγγέλου, οφείλω ευχαριστίες, για τις εύστοχες επισημάνσεις και παρατηρήσεις του. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διοικητή του στρατοπέδου «Καραχάλιου» Αν/χη (ΠΖ) Αδάμο Κωνσταντίνο, καθώς και τους νεοσύλλεκτους στρατιώτες, που αποτέλεσαν το πληθυσμιακό δείγμα και δέχθηκαν να συμμετάσχουν εθελοντικά στην έρευνά μου. Στον Διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, Επίκουρο καθηγητή Ιατρικής Ψυχολογίας, κ.Δημήτριο Δαμίγο απευθύνω πολλές ευχαριστίες για την υποστήριξη και την έμπνευση που προσέφερε καθόλη την διάρκεια της φοίτησης και εκπόνησης του προγράμματος. Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που με την αμέριστη υποστήριξη της πολύμηνης προσπάθειάς μου, συνέβαλλε τα μέγιστα στο να φέρω εις πέρας τη μελέτη μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΟΙΜΙΟ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	Σελ. i
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	Σελ. 1-4

ΜΕΡΟΣ Ι.

Εισαγωγή.....	Σελ. 5-41
Κεφάλαιο Α: Χαρακτηριστικά του αλγαισθητικού συστήματος του ανθρώπου	Σελ. 5-15
A.1. Αίσθηση του πόνου. Ορισμός και είδη πόνου	Σελ. 5
A.2. Μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος από την περιφέρεια στο Νωτιαίο Μυελό και το Στέλεχος	Σελ. 6-10
A.3. Μετάδοση του ερεθίσματος στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και από εκεί στο ΚΝΣ	Σελ. 10-12
A.4. Τροποποίηση της μετάδοσης του πόνου	Σελ. 13-15
Κεφάλαιο Β: Ψευδάργυρος (Zn) και ο ρόλος του στη λειτουργία του αλγαισθητικού συστήματος	Σελ. 15-38
B.1. Ο ψευδάργυρος και η σημασία του στον ανθρώπινο οργανισμό	Σελ. 15-19
B.2. Ομοιοστασία του ψευδαργύρου	Σελ. 19-25
B.3. Ο ρόλος του ψευδαργύρου στον μηχανισμό του πόνου	Σελ. 25-33
B.4. Θεραπευτικές εφαρμογές του Zn στην αντιμετώπιση του πόνου	Σελ. 33-34
B.5. Επίπεδα Zn και διατροφή	Σελ. 35-37
B.6. Επίπεδα Zn και κάπνισμα	Σελ. 37-38
Κεφάλαιο Γ: Δομή της τρίχας	Σελ. 38-40
G.1. Μορφολογία και κερατινοποίηση της ανθρώπινης τρίχας	Σελ. 38-39
G.2. Ενσωμάτωση και εγκατάσταση μεταλλικών ιχνοστοιχείων στις φάσεις ανάπτυξης του τριχοθυλακίου	Σελ. 39-40
G.3. Τρίχες του τριχωτού της κεφαλής ως βιοδείκτες της έκθεσης σε μέταλλα	Σελ. 40
Σκοπός της έρευνας	Σελ. 41

ΜΕΡΟΣ ΙΙ.

Υλικά-Μέθοδοι	Σελ. 41-53
Α.1. Πληθυσμιακό δείγμα	Σελ. 41
Α.2. Ερωτηματολόγιο (σωματομετρικοί δείκτες, διατροφικές συνήθειες, έξεις/συνήθειες, ιατρικό ιστορικό)	Σελ. 41-47
Β: Υλικά	Σελ. 47-48
Γ: Μέθοδοι	Σελ. 48-53
Γ.1. Επιλογή βιολογικού υλικού δειγματοληψίας	Σελ. 48-49
Γ.2. Δειγματοληψία υλικού	Σελ. 49
Γ.3. Δοκιμασία αλγαισθησίας	Σελ. 49-50
Γ.4. Προετοιμασία και Ανάλυση δειγμάτων τριχωτού κεφαλής με AAS	Σελ. 50-52
Γ.4.1. Προετοιμασία των δειγμάτων (όξινη πέψη)	Σελ. 50
Γ.4.2. Υλικά αναφοράς	Σελ. 50-51
Γ.4.3. Ποσοτική ανάλυση του Ψευδαργύρου με τη φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης με φλόγα	Σελ. 51-52
Γ.5. Στατιστική ανάλυση (τεστ, παράμετροι κτλ.)	Σελ. 52-53

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ.

Αποτελέσματα	Σελ. 54-64
A. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου με χρόνο εμφάνισης πόνου	Σελ. 54-55
B. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την κατανάλωση αλκοόλ και την περιεκτικότητα του ποτού σε αλκοόλ	Σελ. 55-56
Γ. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την άθληση (Ναι-Όχι)	Σελ. 57
Δ. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με τη συχνότητα άθλησης	Σελ. 58-60
Ε. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με το κάπνισμα και τον αριθμό τσιγάρων	Σελ. 60-61
ΣΤ. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με τη διατροφή	Σελ. 61-62
ΣΤ. 1. Κατηγορίες τροφών	Σελ. 61-62
ΣΤ. 2. Τροφές	Σελ. 62
Z. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την ηλικία	Σελ. 63
Η. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την κατανάλωση τροφών στους αθλητές	Σελ. 64

ΜΕΡΟΣ IV.

A. Συζήτηση	Σελ. 65-73
B. Συμπεράσματα	Σελ. 73-74
Γ. Βιβλιογραφία	Σελ. 75-93
Δ. Περίληψη	Σελ. 94-99
Δ1. Ελληνική	Σελ. 94-96
Δ2. Αγγλική	Σελ. 97-99

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ACC= Anterior Cingulate Cortex (=φλοιός της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου)

AMD= Age-Related Macular Degeneration (=ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας)

AMPA= α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (=α -αμινο- 3 -υδροξυ- 5 -μεθυλ- 4 - ισοξαζολοπροπιονικό οξύ)

AP= action potential (=Δυναμικό ενέργειας)

ASICs= Acid-Sensing Ion Channels (=ιοντικοί διάλυτοι ευαίσθητοι σε όξινο περιβάλλον)

AAS= Atomic Absorption Photometer (=φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης)

ATP= adenosine triphosphate (=Τριφωσφορική αδενοσίνη)

BDNF= Brain-derived neurotrophic factor (=εγκεφαλικής προέλευσης νευροτροφικός παράγοντας)

C-FOS= πρωτο-ογκογονίδο που κωδικοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες

CGRP= Calcitonin Gene-Related Peptide (=πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της Καλσιτονίνης)

CZnO= compatible form of Zinc oxide (=συμβατική μορφή του οξειδίου του ψευδαργύρου)

DNA= Deoxyribonucleic acid (=δε (σ) οξυριβο (ζο) νουκλεϊ (νι) κό οξύ)

DRG= Dorsal Root Ganglia (=γάγγλια των οπισθίων (ραχιαίων) ριζών)

E_m = resting membrane potential (=Δυναμικό ηρεμίας μεμβράνης)

GABA= Gamma-Aminobutyric Acid (=γ-αμινοβουτυρικό οξύ)

GH= Growth Hormone (=Αυξητική Ορμόνη)

GHRH= Gonadotropin-releasing hormone (=εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών)

GPR39= G-protein-coupled receptor (=υποδοχέας συζευγμένος με G πρωτεΐνη)

GSH= Glutathione (=γλουταθειόνη)

HIV= human immunodeficiency virus (=ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)

H₂O₂= Hydrogen peroxide (=Υπεροξείδιο του Υδρογόνου)

KCC2= K-Cl co-transporter 2 (=συμμεταφορέας 2 Καλίου Χλωρίου)

Kv = Voltage-gated Potassium Channels (=τασσο-ελεγχόμενοι διάυλοι Καλίου)

MTs= Metallothioneins (=μεταλλοθειονίνες)

mZnR= zinc-sensing receptor (=υποδοχέας ευαίσθητος σε ψευδάργυρο)

Nav = Voltage-gated Sodium Channels (=τασσο-ελεγχόμενοι ειδικοί διάυλοι Νατρίου)

NEP= Neutral Endopeptidase (=ουδέτερη ενδοπεπτιδάση)

NGF= nerve growth factor (=αυξητικός παράγοντας των νεύρων)

NMDA= N-Methyl-D-aspartic acid (=N-μέθυλο-D-ασπαρτικό οξύ)

NKCC1= Na-K-Cl cotransporter (=συμμεταφορέας Νατρίου Καλίου Χλωρίου)

NO= Nitric oxide (=Νιτρικό οξύ)

NZnO= Zinc oxide nanoparticles (=νανοσωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου)

OPRM1= Opioid Receptor, Mu 1 (= μ1 υποδοχέας οπιοειδών)

P2X, P2Y= purinergic receptors (=Πουρινεργικοί υποδοχείς)

PNOG gene= prepronociceptin gene (=γονίδιο που κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη)

SG= Substantia gelatinosa (=πηκτωματώδης ουσία)

SOD= Superoxide dismutases (= υπεροξειδική δισμουτάση)

T= spinal transmission system (=νωτιαίο σύστημα μεταβίβασης ερεθισμάτων)

TEs= toxic elements (=τοξικά στοιχεία)

TG = Trigeminal Ganglia (=γάγγλια του τριδύμου νεύρου)

TRAAK= ή KCNK4= Transient Potassium channel subfamily K member 4
(=Μηχανοευαίσθητος Δίαυλος Καλίου υπο-οικογένεια K μέλος 4)

TREK-1= ή KCNK2= Transient Potassium channel subfamily K member 2
(=Μηχανοευαίσθητος Δίαυλος Καλίου υπο-οικογένεια K μέλος 2)

TRPA1= Transient Receptor Potential channel, subfamily A member 1
(=θερμοευαίσθητοι κατιονικοί διάυλοι υπο-οικογένεια A μέλος 1, υπεύθυνοι για την αίσθηση του θερμού, του ψυχρού, της οσμωτικής πίεσης, της μηχανικής πίεσης και του πόνου)

TRPV= Transient Receptor Potential Vanilloid (=θερμοευαίσθητοι μη ειδικοί διάυλοι ιόντων)

TRPV1= Transient Receptor Potential Cation Channel subfamily V member 1
(=θερμοευαίσθητοι κατιοντικοί διάυλοι υπο-οικογένειας V μέλος 1, υπεύθυνοι για την αίσθηση του θερμού)

TRPM8= Transient Receptor Potential Cation Channel subfamily M member 8
(=θερμοευαίσθητοι κατιοντικοί διάλυλοι υπο-οικογένειας M μέλος 8, υπεύθυνοι για την
αίσθηση του ψυχρού)

VSMCs= Vascular smooth muscle cells (=αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα)

WDR= wide- dynamic range (=μεγάλου δυναμικού εύρος)

ΚΝΣ = Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

NM = Νωτιαίος Μυελός

Επίπεδα ψευδαργύρου στον ανθρώπινο οργανισμό και αλγαισθησία

ΜΕΡΟΣ Ι. Εισαγωγή

Κεφάλαιο Α: Χαρακτηριστικά του αλγαισθητικού συστήματος του ανθρώπου

Α.1. Αίσθηση του πόνου. Ορισμός και είδη πόνου

Ο πόνος ορίζεται ως μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που οφείλεται σε πραγματική ή δυνητική βλάβη των ιστών ή σε βλάβη, που περιγράφεται με τέτοιους όρους. Είναι συνδεδεμένος, τόσο με το ερέθισμα, που τον προκαλεί, όσο και με το σύνολο των ψυχολογικών ερμηνειών, που είναι συνυφασμένες με το εν λόγω ερέθισμα. Η αντίληψη του πόνου είναι ξεχωριστή για κάθε άτομο. Υπάρχουν διάφορα είδη πόνου. Ο βλαβοαντιληπτικός πόνος και ο φλεγμονώδης πόνος ανήκουν στον προσαρμοστικό πόνο, που συμβάλλει στην επιβίωση και προστατεύει τον οργανισμό από βλάβες ή προωθεί την επούλωση αν έχει συμβεί βλάβη. Ο νευροπαθητικός πόνος και ο λειτουργικός πόνος ανήκουν στον δυσπροσαρμοστικό πόνο, που αποτελεί έκφραση παθολογικής λειτουργίας του νευρικού συστήματος και είναι αυτός ο ίδιος μια μορφή ασθένειας (Fong A et al 2014).

Ο μηχανισμός του πόνου είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο. Η εμπειρία του πόνου εξαρτάται από την ένταση του ερεθίσματος, την ατομική ευαισθησία καθώς και την ατομική αντίσταση στον πόνο. Ο πόνος δε συνδέεται, μόνο με την κατάσταση του σώματος τη δεδομένη χρονική στιγμή, αλλά είναι ένα πολυδιάστατο φαινόμενο. Ο πόνος διαθέτει, εκτός από την αισθητική παράμετρο, συναισθηματική, αυτόνομη και κινητική παράμετρο, η υποκειμενική αντίληψη του πόνου, επομένως, είναι το αποτέλεσμα συνολικής αντίδρασης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι εμπειρίες που ακολουθούν τα αλγεϊνά ερεθίσματα είναι πολυεπίπεδες, και αποτελούνται από αισθητικές, συναισθηματικές, γνωστικές και συμπεριφορικές πτυχές (Swieboda P et al 2013).

A.2. Μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος από την περιφέρεια στο Νωτιαίο Μυελό και το Στέλεχος

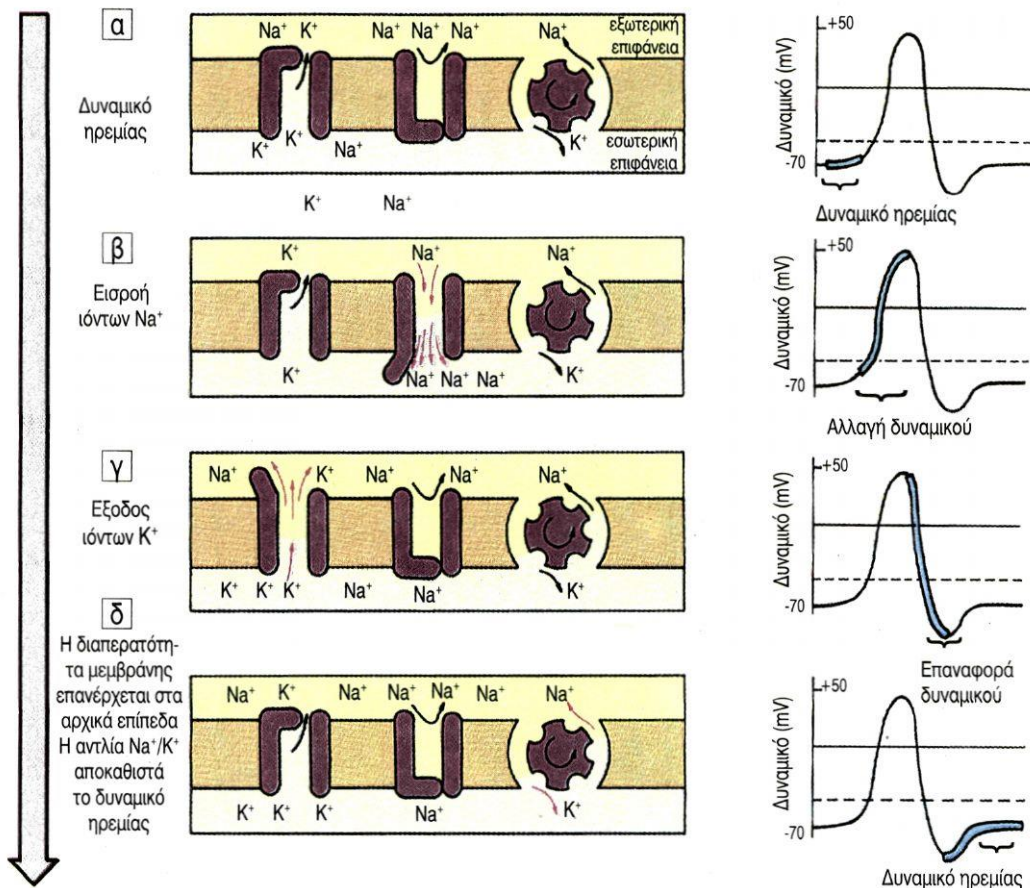
Το περιφερικό σωματοαισθητικό σύστημα περιλαμβάνει νευρώνες που είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση μηχανικών, θερμικών και χημικών ερεθισμάτων. Τα σώματα των εν λόγω νευρώνων βρίσκονται στα περιφερικά γάγγλια (πχ. των οπισθίων ριζών- DRG, του τριδύμου νεύρου-TG ή οζώδη (podose) γάγγλια), ενώ οι άξονές τους διανέμονται στο σώμα μέσω αισθητικών ινών (Du Xiaona et al 2013). Το περιφερικό τους άκρο καταλήγει στο δέρμα, στους μυς, στο αγγειακό σύστημα, σε εσωτερικά όργανα και στις αρθρώσεις (Swieboda P et al 2013), ενώ το εγγύς άκρο τους καταλήγει στο νωτιαίο μυελό και το στέλεχος.

Κάθε αισθητική ίνα έχει τα δικά της οργανίδια που φέρουν κατάλληλους υποδοχείς ευαίσθητους στα ομόλογα μηχανικά, θερμικά ή χημικά ερεθίσματα. Είναι δυνατό μερικοί από αυτούς να εξυπηρετούν και δύο διαφορετικές αισθήσεις. Τα ερεθίσματα, που δέχονται τα οργανίδια αυτά οδεύουν προς το Νωτιαίο Μυελό (NM), διαμέσου τεσσάρων ειδών προσαγωγών νευρικών ινών: 1) Τις ίνες Αα, εμμύελες ταχείες ίνες που μεταφέρουν την ιδιοδεκτικότητα από τους μυς και τις αρθρώσεις. 2) Τις ίνες Αβ, εμμύελες ίνες που μεταφέρουν τα ερεθίσματα των μηχανοαισθητήρων. 3) Τις ίνες Αδ, εμμύελες ίνες που μεταφέρουν τα ερεθίσματα του οξέος εστιασμένου πόνου και της θερμοκρασίας και τέλος 4) τις ίνες C, αμμύελες ίνες που μεταφέρουν τα ερεθίσματα του διάχυτου και βύθιου πόνου, της θερμοκρασίας και του κνησμού (Xiaona Du et al 2013).

Όταν οι υποδοχείς ενεργοποιηθούν από το ομόλογο τους ερέθισμα, αυτό μετατρέπεται σε ηλεκτρική διέγερση και μεταβιβάζεται, διαμέσου του αισθητικού νεύρου, προς το νωτιαίο μυελό και εν συνεχεία στον εγκέφαλο, σύμφωνα με την αρχή της «σεσημασμένης οδού». Ένα αισθητήριο σύστημα χρησιμοποιεί σεσημασμένες γραμμές για τη μεταγωγή ερεθισμάτων και προκαλεί συμπεριφορές, μέσω αυστηρά διαχωρισμένων κυκλωμάτων (Basbaum Allan I. et al 2009).

Το περιβάλλον, στο εσωτερικό της νευρικής ίνας, είναι αρνητικά φορτισμένο, σε αντίθεση με το εξωτερικό περιβάλλον που είναι θετικά φορτισμένο. Η μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος, από την περιφέρεια της αισθητικής ίνας μέχρι τη ραχιαία μοίρα του

νωτιαίου μυελού, έχει τη μορφή δυναμικού ενέργειας (Fong et al 2014) και προϋποθέτει τη μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης (εκπόλωση), κάτι που επιτυγχάνεται με τη διακίνηση ιόντων και κυρίως με την είσοδο ιόντων νατρίου στο εσωτερικό του κυττάρου (Εικόνα 1) (Du Xiaona et al 2013, Basbaum Allan I. et al 2009).

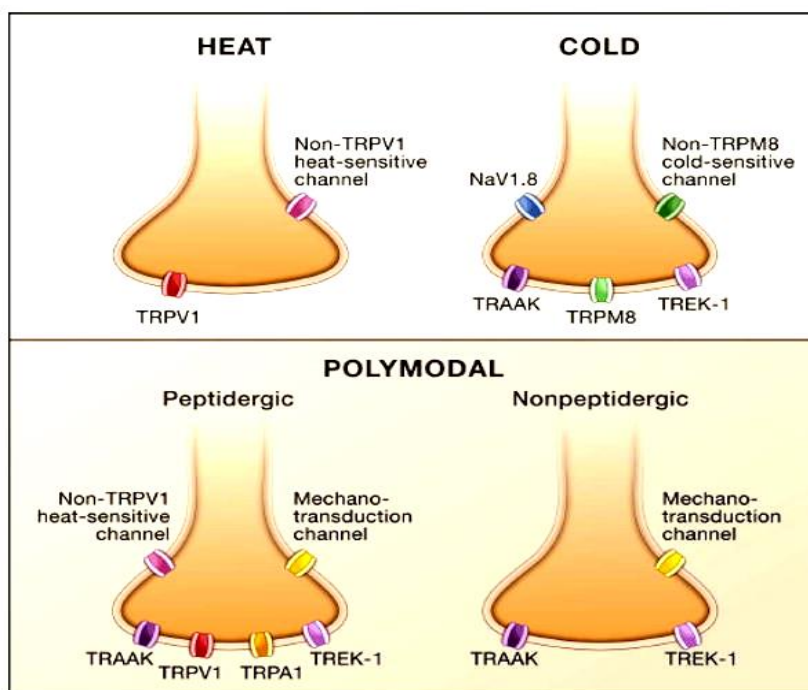


Εικόνα 1. Η αιφνίδια είσοδος θετικών ιόντων Νατρίου στο αρνητικά φορτισμένο εσωτερικό του νευρικού κυττάρου προκαλεί μία στιγμιαία αλλαγή του ηλεκτρικού δυναμικού, και μία καινούργια εκφόρτιση. Τοιούτοτρόπως, με διαδοχικά στιγμιαία ανοίγματα των διαύλων Νατρίου, που ευρίσκονται κατά σειρά στην κυτταρική μεμβράνη, το δυναμικό ενέργειας που σηματοδοτεί τον πόνο, μεταβιβάζεται, ταχύτατα, από το περιφερικό νευρικό σύστημα προς τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο (Preston RR 2013).

Η διαμειβόμενη διαδικασία ελέγχεται από διαύλους ιόντων όπως: οι θερμοευαίσθητοι μη ειδικοί διάυλοι ιόντων (TRPV, Transient Receptor Potential Vanilloid), οι τάσεο-ελεγχόμενοι ειδικοί διάυλοι Νατρίου (Voltage-gated Sodium Channels ή Nav) και οι τάσεο-ελεγχόμενοι διάυλοι Καλίου (Voltage-gated Potassium Channels ή Kv) και οι τάσεοελεγχό-

μενοι διάλυτοι Ασβεστίου (Voltage-gated Calcium Channels) (Basbaum Allan I. et al 2009, Song MY et al 2010).

Οι υποδοχείς του άλγους, ανάλογα με τους διαύλους που φέρουν, είναι υπεύθυνοι για την αίσθηση του θερμού (TRPV1), του ψυχρού (TRPM8), του όξινου περιβάλλοντος (ASICs) και του χημικού ερεθίσματος (TRPA1), που οφείλεται σε ποικιλία μορίων σήμανσης συμπεριλαμβανομένων νευροδιαβιβαστών, πεπτιδίων (ουσία P, CGRP, βραδυκίνη), λιπιδίων (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια, ενδοκανναβινοειδή), νευροτροφινών, κυτοκινών, χημειοκινών, όπως και εξωκυττάρια πρωτεασών και πρωτονίων (Εικόνα 2) (Julius and Basbaum 2013).



Εικόνα 2. Η ποικιλομορφία μερικών ιοντικών διαύλων στους υποδοχείς του πόνου (Basbaum Allan I. 2009).

NaV 1.8: Δίαυλος Νατρίου

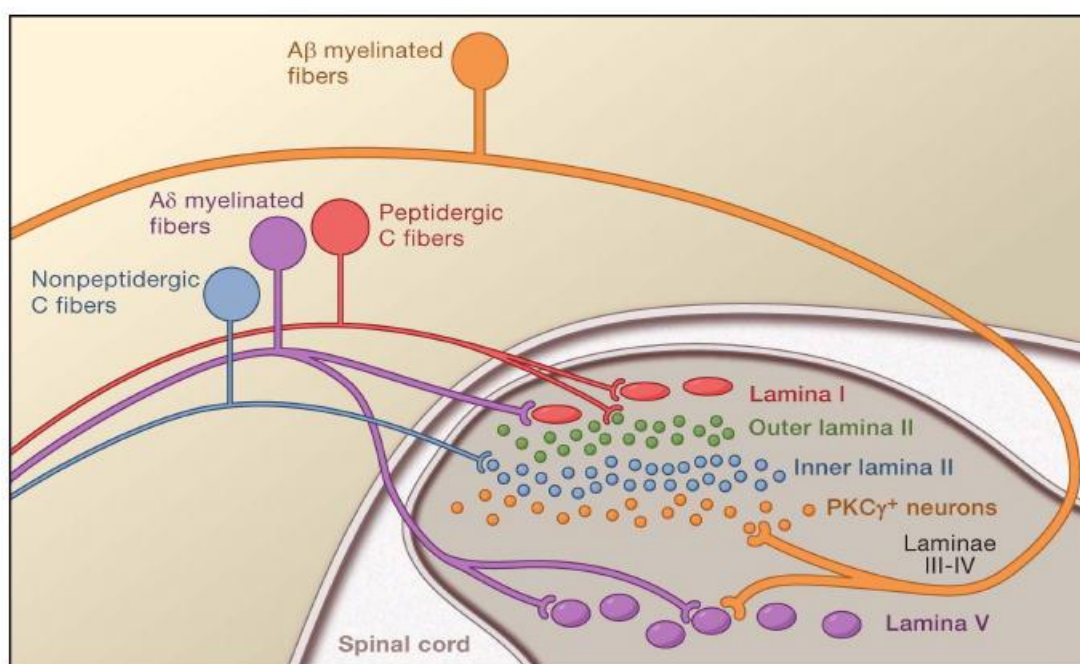
TRAAK και TREK-1: Δίαυλοι Καλίου

TRPV1: Δίαυλος υπεύθυνος για την αίσθηση του θερμού

TRPM8: Δίαυλος υπεύθυνος για την αίσθηση του ψυχρού

TRPA1: Δίαυλος υπεύθυνος για την αίσθηση του θερμού, του ψυχρού, της οσμωτικής πίεσης, της μηχανικής πίεσης και του πόνου

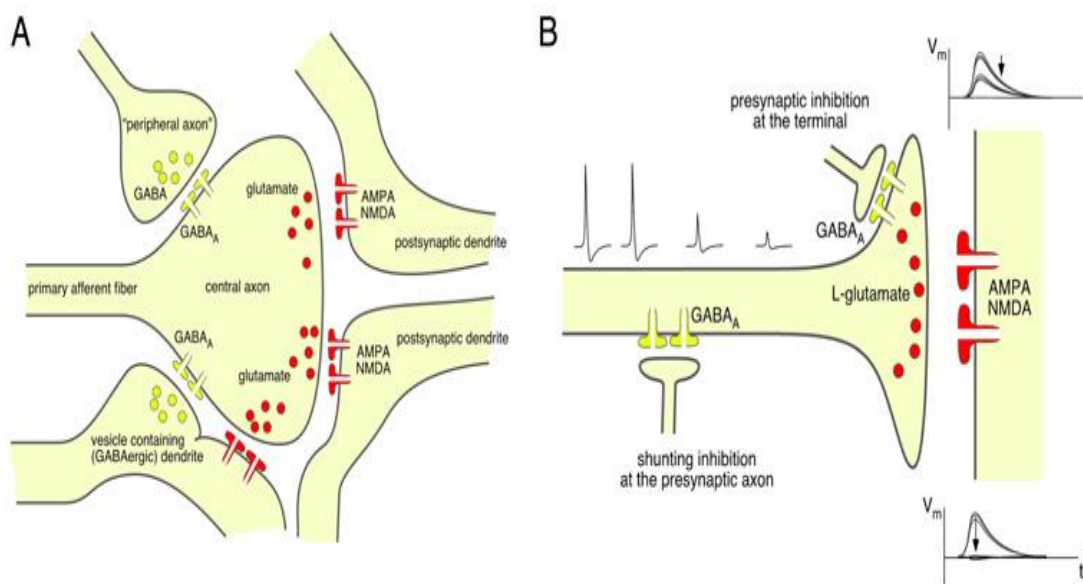
Στη συνέχεια, το ερέθισμα μεταβιβάζεται στο νωτιαίο μυελό, όπου γίνεται η επεξεργασία του πόνου. Συγκεκριμένα, οι αισθητικές ίνες του πόνου καταλήγουν στη φαιά ουσία του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού, η οποία είναι οργανωμένη σε διακριτές επιφάνειες (στιβάδες ή πέταλα) (I έως VI) (Zeilhofer Hanns Ulrich et al 2012). Μέσα στις στιβάδες αυτές βρίσκονται διεγερτικοί και ανασταλτικοί νευρώνες, άφθονες συνάψεις, καθώς επίσης και κύτταρα, που προβάλλονται και μεταφέρουν προσαγωγά ερεθίσματα σε υψηλότερα κέντρα (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Η κατανομή των αισθητικών ινών στις διάφορες στιβάδες του ραχιαίου κέρατος του ΝΜ (Basbaum Allan I. et al 2009).

Ειδικότερα, στη στιβάδα I (περιφερειακή ζώνη (marginal zone)) βρίσκονται νευρώνες, που δέχονται ερεθίσματα από τις Αδ και C ίνες, μεταφέροντάς τα σε ανώτερες δομές του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένων της πλάγιας παραβραχιακής περιοχής και του θαλάμου), υπό την άμεση εποπτεία και δράση, τόσο διεγερτικών και ανασταλτικών διάμεσων νευρώνων, όσο και κατερχόμενων ανασταλτικών (σεροτονινεργικών) ώσεων. Στη στιβάδα II (πηκτωματώδης ουσία (SG)) βρίσκονται νευρώνες που δέχονται ερεθίσματα, τα οποία άγονται μέσω των C ινών, οι διεγερτικοί γλουταμινεργικοί νευρώνες καθώς και ανασταλτικοί GABA -εργικοί νευρώνες. Στις βαθύτερες στιβάδες III-VI βρίσκονται νευρώνες που διεγείρονται από ερεθίσματα, που μεταφέρονται μέσω Αβ, Αδ ινών, αλλά και

Κ ιών, αντιδρώντας έτσι σε αλγεινά καθώς και σε μη αλγεινά ερεθίσματα (wide- dynamic range (WDR)). Στις βαθύτερες στιβάδες III-VI βρίσκονται, επίσης, ανασταλτικοί νευρώνες που χρησιμοποιούν είτε GABA, είτε γλυκίνη στις περισσότερες περιπτώσεις (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Ενδεικτική αλληλεπίδραση των αισθητικών ιών με τους δενδρίτες και άξονες μετασυναπτικών νευρώνων. Το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής είναι να προκαλούν οι GABA-εργικοί νευρώνες αναστολή του ερεθίσματος (Zeilhofer Hanns Ulrich et al 2012).

GABA_A: Υποδοχέας γαμα-αμινοβουτυρικού οξέος

GABA: γαμα-αμινοβουτυρικό οξύ, ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής

NMDA και AMPA: ιονοτροπικοί υποδοχείς που διεγείρονται από γλουταμικό οξύ

A.3. Μετάδοση του ερεθίσματος στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού και από εκεί στο ΚΝΣ

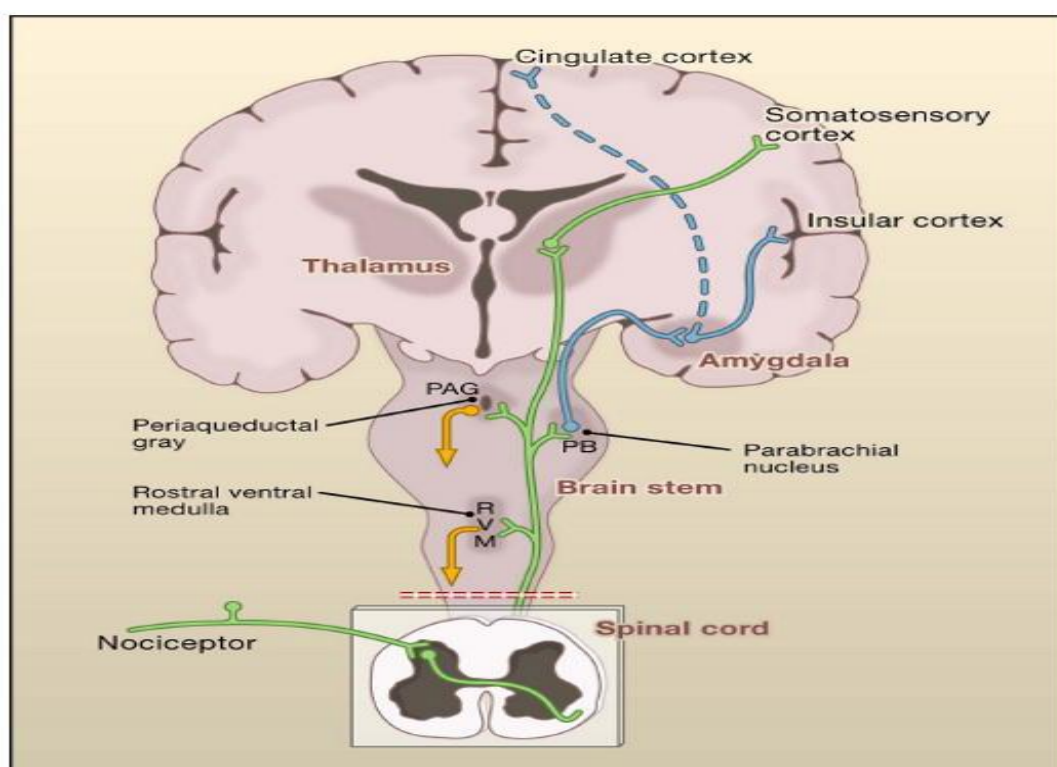
Η μετάδοση, του ερεθίσματος στο Νωτιαίο Μυελό, γίνεται με την βοήθεια συνάψεων, μεταξύ του νευράξονα του προσυναπτικού κυττάρου, το οποίο είναι εγκατεστημένο στο γάγγλιο της οπίσθιας ρίζας, και του δενδρίτη του μετασυναπτικού κυττάρου, που είναι εγκατεστημένο στο οπίσθιο κέρασ του ΝΜ. Οι πιο χαρακτηριστικοί σχηματισμοί στο προσυναπτικό τμήμα είναι: οι διάυλοι ασβεστίου, τα μιτοχόνδρια, τα κυστίδια που περιέχουν τους νευροδιαβιβαστές και οι αντλίες επαναπρόσληψης των νευροδιαβιβαστών.

Όσον αφορά το μετασυναπτικό τμήμα, οι πιο χαρακτηριστικοί σχηματισμοί είναι οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών. Μερικοί από αυτούς είναι οι υποδοχείς νευροκινίνης (NK), οι υποδοχείς NMDA, οι υποδοχείς σεροτονίνης, οι υποδοχείς νοραδρεναλίνης, οι μ-υποδοχείς των οπιοειδών, επίσης πολλοί άλλοι, ανάλογα με τη λειτουργία, που εξυπηρετεί η κάθε σύναψη (διεγερτική ή κατασταλτική), καθώς και οι διάλυλοι νατρίου, καλίου και ασβεστίου.

Με την άφιξη του ηλεκτρικού ερεθίσματος του πόνου, στο προσυναπτικό τμήμα της σύναψης, ανοίγουν οι τασεο-ελεγχόμενοι διαύλοι ασβεστίου, με αποτέλεσμα τη διακίνηση ιόντων ασβεστίου στην απόληξη. Το ασβέστιο ενεργοποιεί τα μιτοχόνδρια, ώστε να παράσχουν την απαιτούμενη ενέργεια για τη διάνοιξη των κυστιδίων, που περιέχουν νευροδιαβιβαστές, την ουσία P και το γλουταμικό οξύ. Η ουσία P εκλύεται με εξωκύττωση στη συναπτική σχισμή και από εκεί συνδέεται με τους υποδοχείς της νευροκινίνης-1, που ευρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια του μετασυναπτικού τμήματος της σύναψης. Την ίδια, ακριβώς, οδό χρησιμοποιεί και το γλουταμικό συνδεδεμένο με τους NMDA υποδοχείς. Η σύνδεση της ουσίας P και του γλουταμικού με τους μετασυναπτικούς υποδοχείς, προκαλεί τη διάνοιξη των διαύλων νατρίου στο μετασυναπτικό τμήμα της σύναψης. Η απότομη είσοδος ιόντων Na^+ προκαλεί ηλεκτρική εκφόρτιση, η οποία μεταφέρεται σαν δυναμικό ενέργειας από τους νευρώνες των στιβάδων I και V, με τη νωτιοθαλαμική και νωτιο-δικτυωτο-θαλαμική οδό, στον θάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος αντιστοίχως. Από το εγκεφαλικό στέλεχος και το θάλαμο, οι πληροφορίες για τον πόνο φτάνουν στις φλοιϊκές δομές (Basbaum Allan I. et al 2009).

Δεν υπάρχει μια ενιαία δομή για την αντίληψη του πόνου (Arkarian et al 2005). Η αντίληψη του πόνου προκύπτει από τη δράση διαφόρων δομών, από αυτές, ορισμένες σχετίζονται με τα αισθητικά στοιχεία του πόνου, όπως ο σωματοαισθητικός φλοιός, ο ετερόπλευρος φλοιός S1 και S2 (Nir RR et al 2008, Torta DM et al 2013, Lockwood PL et al 2013), και άλλες με τα συναισθηματικά στοιχεία του πόνου, όπως ο φλοιός της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (ACC) (Ikeda H. et al 2013). Έρευνες δείχνουν ότι εκτός από την κλασική νωτιοθαλαμοφλοιϊκή προβολή του πόνου, υπάρχει και μία άλλη οδός, η οποία προβάλλει, από τα οπίσθια κέρατα της νωτιαίας χορδής, στο ραχιαίο οπίσθιο προμήκη και από εκεί στο μέσο κοιλιακό πυρήνα του θαλάμου, για να καταλήξει στους πλαγιοραχιαίους μετωπιαίους λοβούς. Άλλη ανιούσα οδός προβάλλει από το νωτιαίο μυελό, στον

παραβραγχιακό πυρήνα, στον υποθάλαμο και μετά στην αμυγδαλή. Επιπροσθέτως, μία διαφορετική οδός περιλαμβάνει προβολές του παραβραγχιακού πυρήνα, στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής και στη βάση του πρόσθιου εγκεφάλου. Όλες αυτές οι οδοί, πιθανότατα, συμβάλλουν στις συγκινησιακές πλευρές του πόνου και σε αντιδράσεις μεταξύ του πόνου και των γνωστικών διαδικασιών (Εικόνα 5) (Ikeda H. et al 2013).

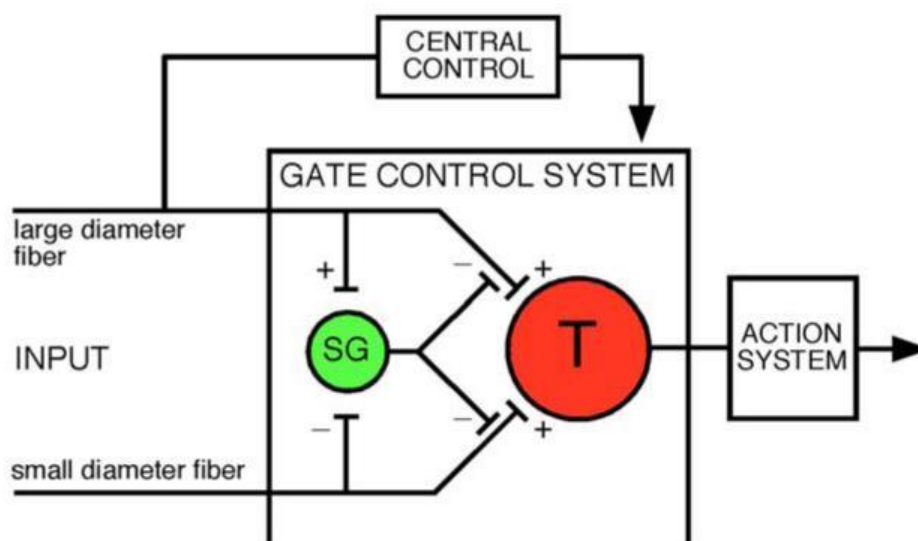


Εικόνα 5. Η μετάδοση του αλγαισθητικού ερεθίσματος από το ραχιαίο κέρασ του ΝΜ προς τον εγκέφαλο και οι διασυνδέσεις μεταξύ διαφόρων δομών που εξηγούν τις αισθητικό-συναισθηματικές διαστάσεις του πόνου (Basbaum Allan I. et al 2009).

Τελικώς, ο φλοιός του εγκεφάλου, αφού επεξεργαστεί τα ερεθίσματα που καταλήγουν σε αυτόν, στέλνει σήματα στον μεσεγκέφαλο και από εκεί, διαμέσου εγκεφαλονωτιαίων οδών, στα τελικά εκτελεστικά όργανα για την πρόκληση αντίδρασης στο αλγεινό ερέθισμα (Basbaum Allan I. et al 2009).

A. 4. Τροποποίηση της μετάδοσης του πόνου

Σύμφωνα με τη θεωρία των Melzack και Wall (Melzack R. 1965), τα διάφορα ερεθίσματα, που καταλήγουν στο νωτιαίο μυελό (όπως περιγράφηκε παραπάνω), υφίστανται τροποποίηση. Κάποια ερεθίσματα περνούν πιο εύκολα προς τον εγκέφαλο (π.χ. ερεθίσματα αφής και πίεσης), ενώ κάποια άλλα αποκλείονται (π.χ. αβλαβή ερεθίσματα). Σε αυτόν το μηχανισμό, παίρνουν μέρος, τόσο ανιούσες και κατιούσες ανασταλτικές ώσεις από τον εγκέφαλο (Schaible HG 2007), όσο και διάφορες ουσίες, νευροδιαβιβαστές με διεγερτική ή ανασταλτική δράση, αλλά και κυτταρικοί υποδοχείς των νευρώνων, που ανάλογα με την λειτουργία τους και την κατανομή τους προωθούν ή αναστέλλουν τη μετάδοση των ερεθισμάτων σε ανώτερες δομές (Εικόνα 6) (Basbaum Allan I. et al 2009).



Εικόνα 6. Η θεωρία της πύλης: Ανασταλτικοί νευρώνες, της ηκτηματώδους ουσίας (SG), ελέγχουν τη μετάδοση αλγινών ερεθισμάτων από το ΝΜ σε ανώτερες δομές του ΚΝΣ, όπου λαμβάνει χώρα η αντίληψη του πόνου (Zeilhofer Hanns Ulrich et al 2012).

SG: ηκτηματώδης ουσία (substantia gelatinosa)

T: σύστημα μετάδοσης ερεθισμάτων σε επίπεδο νωτιαίου μυελού (spinal transmission system)

Ειδικότερα, νευροδιαβιβαστές με διεγερτική δράση είναι οι προσταγλανδίνες, η ουσία P, οι νευροκινίνες, το γλουταμικό οξύ και ο εγκεφαλικής προέλευσης νευροτροφικός παράγοντας (BDNF). Οι βασικές ουσίες, που αποκλείουν τα ερεθίσματα, είναι οι ενδορφίνες (ενδογενείς οπιοειδείς ουσίες), η νοραδρεναλίνη μαζί με τη σεροτονίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και η γλυκίνη (Zhang Guohua et al 2010).

Οι ενδορφίνες εκλύονται κυρίως από την υπόφυση και τον υποθάλαμο μετά από πόνο και στρες και προκαλούν αναλγησία και ευφορία δρώντας στον $\mu 1$ υποδοχέα της σύναψης, με αποτέλεσμα να αυξάνουν την είσοδο ιόντων ασβεστίου, ενώ κατ' άλλους ερευνητές και καλίου, στο μετασυναπτικό τμήμα της σύναψης, μειώνοντας έτσι τη διεγερσιμότητά του. Η νοραδρεναλίνη αναστέλλει τον πόνο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ η σεροτονίνη έχει σαν βασική δράση τη διατήρηση της ευεξίας στον οργανισμό. Οι δύο αυτοί νευροδιαβιβαστές ενεργοποιούν τους διαύλους ασβεστίου και καλίου στο μετασυναπτικό τμήμα και αναστρέφουν το δυναμικό του, με αποτέλεσμα το ερέθισμα να μην μπορεί να προωθηθεί. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η ένταση του ερεθίσματος και φυσικά και η ένταση του πόνου. Το GABA, αμινοξύ που εκκρίνεται από τους κατασταλτικούς νευρώνες του ΚΝΣ, καταστέλλει τα ερεθίσματα του πόνου στις συνάψεις του Νωτιαίου Μυελού και του εγκεφάλου στον ενήλικα, δρώντας διαμέσου υποδοχέων, οι οποίοι ευρίσκονται στη μετασυναπτική μεμβράνη, τους GABA-A και GABA-B. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούν δύο ειδών διαύλους, του χλωρίου και του καλίου, προκαλώντας αύξηση του αρνητικού φορτίου στο μετασυναπτικό τμήμα της σύναψης και την υπερπόλωσή του, με επακόλουθο την καταστολή των ερεθισμάτων του πόνου (Melzack and Wall 1965, Knabl J. et al 2008, Bardoni R. et al 2013).

Στον αντίποδα ,αυτής της κατάστασης, βρίσκεται η εμφάνιση έντονης αλγαισθησίας και αλλοδυνίας που οφείλονται σε ανάπτυξη νευρωνικής βλάβης ή περιφερικής φλεγμονής. Η κεντρική ευαισθητοποίηση, και συγκεκριμένα η νευρωνική υπερευαισθησία, χαρακτηρίζει αυτήν την νευροτροποποιητική αλλαγή και την εμφάνιση δυσπροσαρμοστικού πόνου (Woolf CJ. 1983). Πολυάριθμοι μηχανισμοί εμπλέκονται σε αυτόν τον μηχανισμό, όπως η πλαστικότητα του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος (Ikeda H. et al 2013), η ανώμαλη έκτοπη πυροδότηση των νευρώνων, η διέγερση και η διατήρηση της διεγερσιμότητάς τους, ακόμα, και σε απουσία ερεθίσματος ή σε παρουσία αβλαβούς ερεθίσματος (Ji RR. et al 2004), η άρση της αναστολής κατασταλτικών υποδοχέων π.χ. των GABA και NMDA (Keller AF et al 2007) στο ΚΝΣ, αλλαγές στην έκφραση και στη λειτουργία καναλιών ιόντων π.χ. καλίου (Tsantoulas Christoforos et al 2014, Du Xiaona et al 2013), η παρουσία νευρογλοιακών και ανοσοποιητικών κυττάρων (DeLeo JA. 2007), τοξίνες που δρουν ως ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, και αλλαγές σε φλοιϊκό επίπεδο (Millan MJ. et al 1999, Apkarian et al 2005, Ji RR. et al 2004, Ikeda H. et al 2013).

Επιπλέον, διάφορες πρωτεΐνες και γονίδια εμπλέκονται στην εμφάνιση του νευρο-

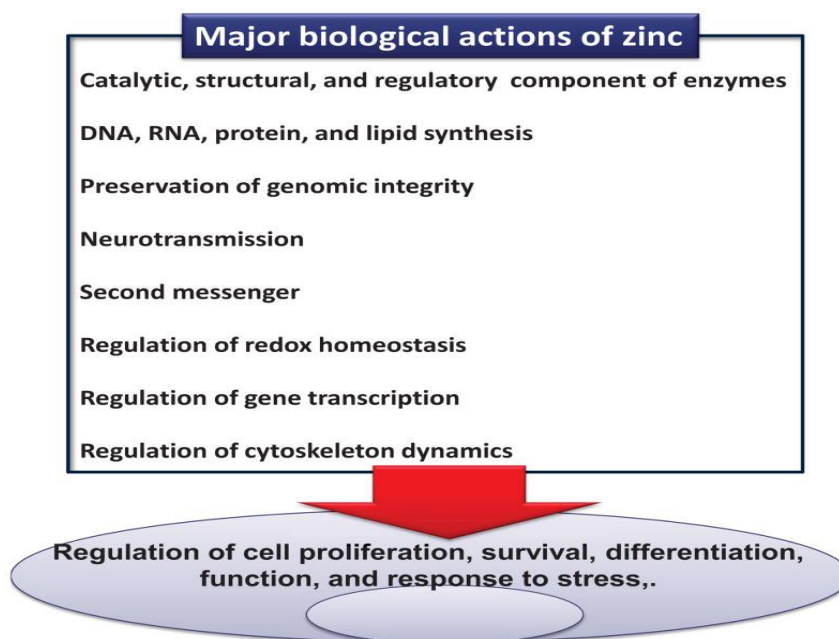
παθητικού και φλεγμονώδους πόνου, όπως ο BDNF που ενισχύει τη νευρωνική διεγερσιμότητα (Thibault K. et al 2014), το γονίδιο OPRM1 που κωδικοποιεί τον μ υποδοχέων οπιοειδών, το κανάλι-υποδοχέας Transient Receptor Potential Cation Channel subfamily V member 1 (TRPV1), η πρωτεΐνη C-FOS (πρωτο-ογκογονίδιο που κωδικοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες) που εκφράζεται σε συγκεκριμένους νευρώνες μετά από διέγερση αυτών, η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης- Gonadotropin-releasing hormone (GHRH), η αυξητική ορμόνη- Growth Hormone (GH), το γονίδιο prepronociceptin gene (PNOC) που κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη και διαμορφώνει, τόσο την αλγαισθησία όσο και την κινητική συμπεριφορά, και τέλος ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων- nerve growth factor (NGF) (Jamieson Daniel G. et al 2014). Η ανάπτυξη επίμονου μετεγχειρητικού πόνου είναι ένα παράδειγμα αυτής της πολύπλοκης διαδικασίας (Fong A et al 2014).

Κεφάλαιο Β: Ψευδάργυρος (Zn) και ο ρόλος του στη λειτουργία του αλγαισθητικού συστήματος

B.1. Ο ψευδάργυρος και η σημασία του στον ανθρώπινο οργανισμό

Η σημασία των μικροθρεπτικών στοιχείων στην υγεία και τη διατροφή είναι αδιαμφισβήτητη. Μεταξύ αυτών, ο ψευδάργυρος είναι ένα ουσιαστικό στοιχείο, του οποίου η σημασία γίνεται όλο και περισσότερο αντιληπτή, καθώς η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ποικίλων ασθενειών. Ο ψευδάργυρος είναι ένα από τα πιο σημαντικά και άφθονα ιχνοστοιχεία στον οργανισμό. Η αναγκαιότητα του ψευδαργύρου για τον άνθρωπο έχει γίνει εμφανής, ήδη, από το 1963. Διαδραματίζει τους τρεις ακόλουθους, σημαντικούς βιολογικούς ρόλους, του καταλύτη, του δομικού και του ρυθμιστικού ιόντος. Απαντάται σε διάφορες μορφές, σαν ελεύθερο ιόν, σα στοιχείο του ενεργού κέντρου ενζύμων, σαν μεταγραφικός παράγοντας και σαν κατιόν συνδεδεμένο με αλβουμίνη (κατά το μεγαλύτερο ποσοστό αυτού στο πλάσμα) (Jurowski Kamil et al 2014). Ο ψευδάργυρος έχει κρίσιμη επίδραση στην ομοιοστασία, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στο οξειδωτικό στρες, στην απόπτωση, και στη γήρανση,

καθώς επίσης σημαντικές διαταραχές, ζωτικού ενδιαφέροντος για τη δημόσια υγεία, συνδέονται με την ανεπάρκεια ψευδαργύρου (Εικόνα 7) (Chasapis CT. et al 2012).



Εικόνα 7. Ο βιολογικός ρόλος του ψευδαργύρου στον ανθρώπινο οργανισμό (Oteiza Patricia I. et al 2012).

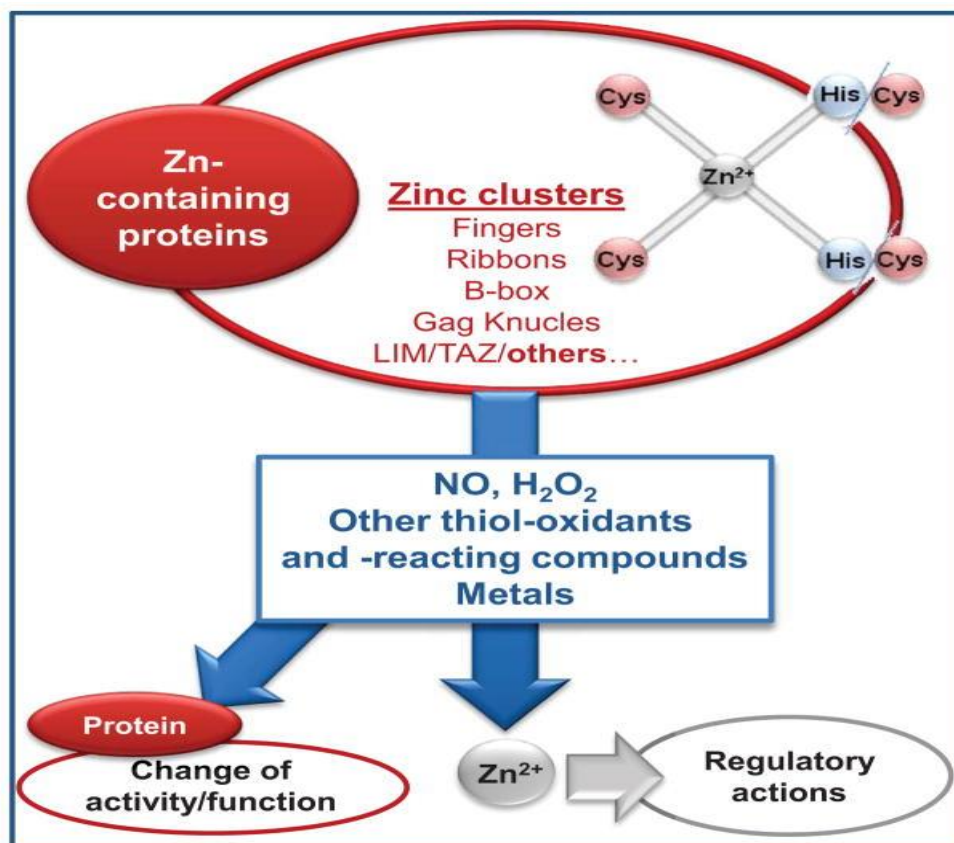
Ο ψευδάργυρος δεν απαντάται ελεύθερος στους οργανισμούς παρά μόνο σε κυτταρικό επίπεδο (Chasapis CT. et al 2012), όπου το 30-40% βρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου, το 50% στο κυτταρόπλασμα, σε οργανίλλια και σε εξειδικευμένα κυστίδια, και το υπόλοιπο στην κυτταρική μεμβράνη (Tapiero H. et al 2003). Εντοπίζεται σε όλους τους ιστούς του σώματος και στις εκκρίσεις, σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις. Το 85% του συνολικού ψευδαργύρου του σώματος βρίσκεται σε μυς και οστά, το 11% στο δέρμα και το ήπαρ, και το υπόλοιπο σε άλλους ιστούς με υψηλότερες συγκεντρώσεις, όπως στον προστάτη και τον οφθαλμό (Tapiero H. et al 2003). Η περιεκτικότητα, του πλάσματος, σε ψευδάργυρο κυμαίνεται συνήθως περί τα 100 $\mu\text{g Zn/mL}$ πλάσματος, ανάλογα με την ηλικία, την κατάσταση εγκυμοσύνης, το φύλο, καθώς και την ώρα της ημέρας, με την περιεκτικότητα, σε ψευδάργυρο, μάλιστα, στο πλάσμα, να είναι υψηλότερη το πρωί από ότι το απόγευμα (Vallee BL et al 1993). Το μέταλλο εκτελεί τις βιοχημικές λειτουργίες του, ως δισθενές κατιόν, κυρίως, όταν συνδέεται με ένζυμα και άλλες πρωτεΐνες. Πραγματοποιεί σταθερούς δεσμούς με τα μόρια, ενώ ταυτόχρονα η στερεοχημική του ευελιξία το κάνει

ευπροσάρμοστο στις ανάγκες των πρωτεϊνών και των ενζύμων (Tapiero H. et al 2003).

Προς το παρόν, γνωρίζουμε πως περισσότερα από 500 ένζυμα και περισσότεροι από 3000 μεταγραφικοί παράγοντες, απαιτούν ψευδάργυρο για τις δραστηριότητές τους (Sharma A. et al 2013). Ο ψευδάργυρος έχει δομικό, λειτουργικό, ρυθμιστικό και συνδυαστικό ρόλο σε πολλές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων ενζύμων, όλων των βιοχημικών κατηγοριών, όπως υδρολάσες, τρανσφεράσες, οξειδό -αναγωγάσες, λιγάσες, ισομεράσες και λυάσες (Sharma A. et al 2013). Με τη μορφή ειδικών δομών, των δακτύλων ψευδαργύρου (zinc finger), απαντάται στο 3% των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Ο ψευδάργυρος εμπλέκεται στην ρύθμιση πολυάριθμων διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της σύνθεσης μακρομορίων, των καταρακτών σηματοδότησης και γονιδιακής μεταγραφής και των διαδικασιών μεταφοράς. Επιπροσθέτως, ο ψευδάργυρος, σαν ένας δεύτερος αγγελιαφόρος της ενδοκυτταρικής μεταγωγής σήματος, μπορεί να μιμείται τη δράση ορμονών, αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών (Beyersmann and Haase 2001, Yamashita et al 2004). Μπορεί, επιπλέον, να εμπλέκεται στη διακυτταρική σηματοδότηση στο νευρικό σύστημα, λειτουργώντας ως διεγερτικός νευροδιαβιβαστής συνδεδεμένος σε μετασυναπτικούς νευρώνες και διαμορφώνοντας αντίστοιχες κυτταρικές αποκρίσεις (Li Y. et al 2001, Chorin et al 2011).

Ο ψευδάργυρος συμμετέχει, επίσης, στη διατήρηση της γονιδιωματικής σταθερότητας, αφού εμπλέκεται στη ρύθμιση της ομοιόστασης της οξειδοαναγωγής (Oteiza Pl. et al 2012), την επιδιόρθωση του DNA, τη σύνθεση και τη μεθυλίωση (Sharif R. et al 2012), καθώς και στην προστασία από βλάβες, που προκύπτουν από την παρουσία ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η προστασία αυτή επιτυγχάνεται με τη διατήρηση, σε επαρκές επίπεδο, και συντήρηση των μεταλλοθειονινών (Metallothionein (MTs), με το ισχυρά αντιοξειδωτικό προστατευτικό ενζυμικό σύστημα της υπεροξειδικής δισμουτάσης (Superoxide dismutases (SOD), με πρωτεϊνικούς μεταγραφικούς παράγοντες με δομή «Zinc-finger» που ρυθμίζουν τη μεταγραφή γονιδίων και προσδένονται στο DNA, εμποδίζοντας, έτσι, την αλληλεπίδραση μεταξύ των χημικών ομάδων με σίδηρο και τον σχηματισμό δραστικών ριζών υπεροξειδίου του οξυγόνου (H₂O₂) (Tapiero H. et al 2003). Ο ψευδάργυρος, επίσης, ελέγχει τα επίπεδα δραστικών στοιχείων και μετάλλων, που προκύπτουν από οξειδωτικές βλάβες, μέσω: της αυτορρύθμισης της σύνθεσης πρωτεϊνών

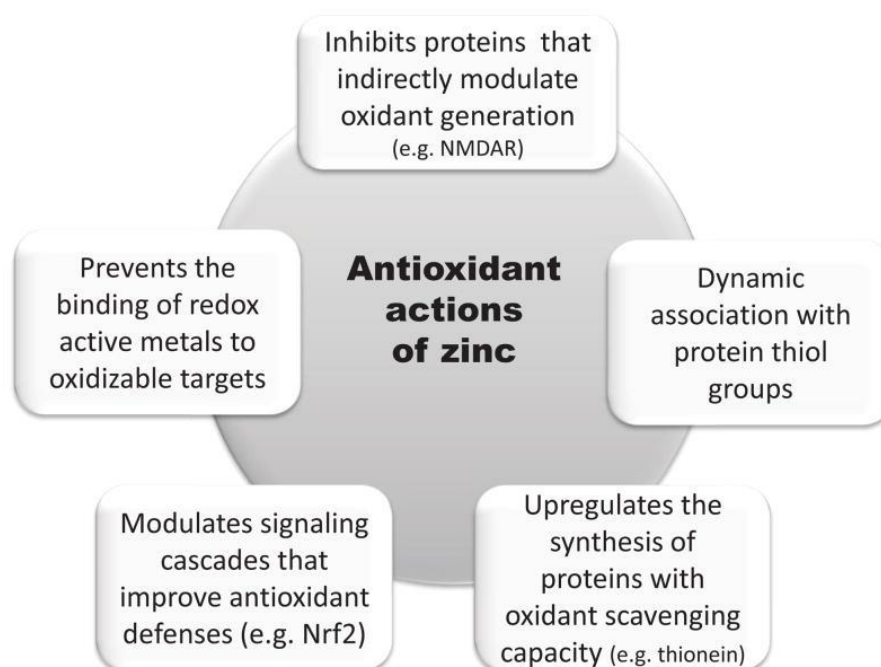
με ιδιότητες εκκαθαριστών οξειδωτικών ενώσεων (πχ. θειονίνες), της τροποποίησης των σηματοδοτικών αντιδράσεων που βελτιώνουν τις αντιοξειδωτικές άμυνες (πχ Nrf2), της παρεμπόδισης της σύνδεσης οξειδο-αναγωγικά δραστικών μετάλλων με ευάλωτους στόχους, της αναστολής πρωτεϊνών που έμμεσα τροποποιούν την παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων (πχ NMDR), και τέλος της δυναμικής συσχέτισης με τις θειολικές ομάδες των πρωτεϊνών (Oteiza PI. et al 2012) (Εικόνα 8) (Εικόνα 9).



Εικόνα 8. Ο ψευδάργυρος μπορεί να συνδεθεί, σε πολλές περιοχές μιας πρωτεΐνης, με θειολικά αμινοξέα π.χ. με 4 κυστεΐνες - Cys4 ή με 2 κυστεΐνες και 2 ιστιδίνες -Cys2/His2. Διάφορα μόρια όπως NO, H₂O₂, ενώσεις που οξειδώνουν ή αντιδρούν με τις θειόλες και μερικά μέταλλα, έχουν την ικανότητα να απελευθερώνουν τον ψευδάργυρο. Η απελευθέρωσή του Zn προκαλεί ρυθμιστικές αντιδράσεις που αποσκοπούν στην προστασία του κυττάρου (Oteiza Patricia I. et al 2012).

Πιθανολογείται ότι, καθώς τα ενδοκυτταρικά επίπεδα ψευδαργύρου αυξάνονται, περισσότερος σίδηρος εκτοπίζεται από τις νουκλεοπρωτεΐνες, και έτσι περιορίζονται οι δραστικές ρίζες οξυγόνου, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβη στο DNA (Jurowski Kamil et al 2014). Ο υποκείμενος μηχανισμός καρκινογένεσης, που προκαλείται από πολλά βαρέα μέταλλα συνίσταται στην εκδίωξη του ψευδαργύρου από τους δακτύλους Zn, των μεταγρα-

φικών παραγόντων, και στην απελευθέρωση θέσεων για τη δέσμευση δραστικών ριζών οξυγόνου (Hartwig A. et al 2002).



Εικόνα 9. Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί στους οποίους εμπλέκεται ο ψευδάργυρος (Oteiza Patricia I. et al 2012).

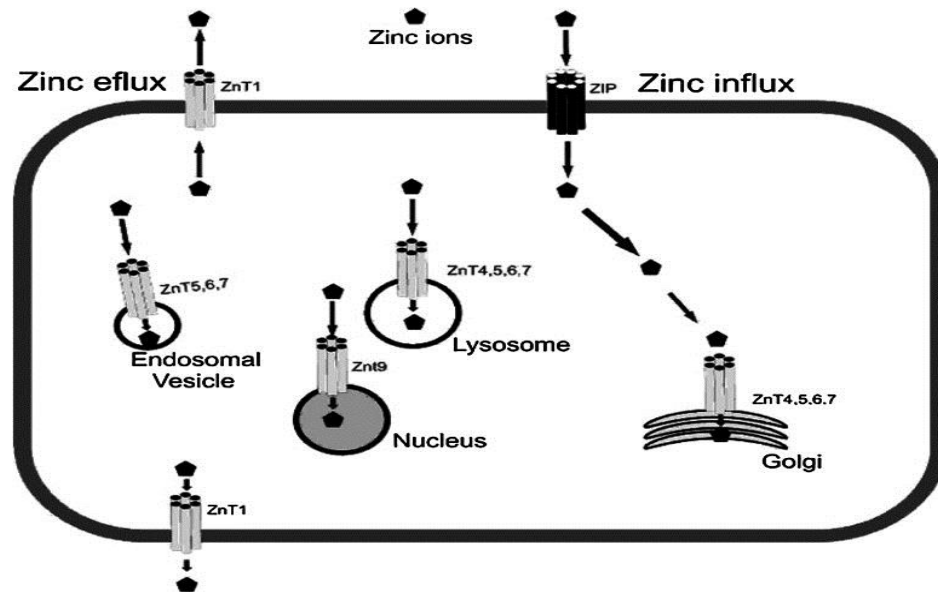
B.2. Ομοιοστασία του ψευδαργύρου

Ο βασικός ομοιοστατικός μηχανισμός του ψευδαργύρου, σχετίζεται με την απορρόφησή του και την απέκκρισή του, από τον πεπτικό σωλήνα. Σχετίζεται, επίσης, με την απέκκρισή του από τους νεφρούς και από την κατανομή του, στους διάφορους ιστούς και όργανα (King JC. 2000). Η απορρόφηση του ψευδαργύρου λαμβάνει χώρα στη νήστιδα με τη βοήθεια ενός συνδέτη, κατά πάσα πιθανότητα της μεταλλοθειονίνης, που εκκρίνεται από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος (Tariero H. et al 2003) και επηρεάζεται από την ποσότητα του ψευδαργύρου στον οργανισμό, από το είδος της τροφής που καταναλώνεται και από τις απαιτήσεις του οργανισμού σε ψευδάργυρο (Barceloux DG. et al 1999). Η παρουσία φυτικού οξέος, ασβεστίου και ιχνοστοιχείων όπως το κάδμιο, ο υδράργυρος ή ο

χαλκός επιβραδύνει την πρόσληψη του, ενώ η παρουσία της γλυκόζης στον εντερικό αυλό βοηθά την πρόσληψη του. Η απορρόφηση επιτυγχάνεται πιθανότατα με παθητική διάχυση και οι διαδικασίες που προκαλούν την είσοδο του ψευδαργύρου στα κύτταρα του εντερικού αυλού επάγονται ανάλογα με τις απαιτήσεις (Jurowski Kamil et al 2014). Οι πληροφορίες, σχετικά με την απορρόφηση του ψευδαργύρου μέσω του δέρματος, είναι περιορισμένες (Vallee BL. et al 1993, Barceloux DG. et al 1999). Παρ' όλα αυτά παρατηρήθηκε μικρή απορρόφηση ψευδαργύρου από το κατεστραμμένο δέρμα σε ασθενείς με εγκαύματα που έλαβαν θεραπεία με επιδέσμους με οξείδιο του ψευδαργύρου (Hallmans G. et al 1977). Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται τόσο μειωμένη απορρόφηση ψευδαργύρου όσο και μειωμένη απέκκριση αυτού. Ως εκ τούτου, η συνολική ομοιόσταση του ψευδαργύρου δεν απορυθμίζεται με την ηλικία (Semrad CE. et al 1999).

Η πολυπλοκότητα και η σπουδαιότητα της ομοιόστασης του Zn, αποτυπώνονται στο μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών, που είναι επιφορτισμένες με τη μεταφορά και τη δέσμευσή του. Έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον 10 μέλη της οικογένειας των Zn-T (SLC30) (Liuzzi JP. et al 2004) μεταφορέων, 15 μέλη της οικογένειας των ZIP (SLC39) (Eide DJ. et al 2011) και 3 διακριτές ισομορφές των μεταλλοθειονινών (Maret W. et al 2015).

Οι ZnT μεταφορείς μειώνουν την ενδοκυτταρική διαθεσιμότητα του ψευδαργύρου, προωθώντας την έξοδο του ψευδαργύρου από τα κύτταρα ή την είσοδό του σε ενδοκυτταρικά κυστίδια. Οι ZIP μεταφορείς, από την άλλη, αυξάνουν την ενδοκυτταρική διαθεσιμότητα του ψευδαργύρου με πρόσληψη του ψευδαργύρου από τον εξωκυττάριο χώρο ή/ και με απελευθέρωσή του από τα κυστίδια στον κυτταροπλασματικό χώρο (Εικόνα 10) (Kamil Jurowski et al 2014).



Εικόνα 10. Πιθανοί ρόλοι των μεταφορέων ψευδαργύρου στα κύτταρα (Jurowski Kamil et al 2014).

ZIP: μεταφορείς Zn μέσα στο κύτταρο

ZnT: μεταφορείς Zn έξω από το κύτταρο

Στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, ο ψευδάργυρος συνδέεται με μεταλλοθειονίνες ή άλλες ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες, και μεταφέρεται σε οργανίδια, και από εκεί μέσω της βασικο-πλευρικής μεμβράνης στο αίμα. Ένας από τους ενδοκυτταρικούς μεταφορείς ψευδαργύρου, η πρωτεΐνη ZnT-1 έχει εντοπιστεί στη βασικοπλευρική μεμβράνη των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων των αρουραίων, δρα προστατεύοντας τα κύτταρα από την τοξικότητα του μετάλλου, και είναι ο πιθανότερος υποψήφιος διακινητής της εξόδου του ψευδαργύρου από τα κύτταρα. Ο ZnT-2 είναι ένας άλλος μεταφορέας ψευδαργύρου και έχει εντοπιστεί σε ενδοκυτταρικά κυστίδια, σε νεφρικά κύτταρα αρουραίου (Tapiero H. et al 2003). Ο μεταφορέας αυτός (ZnT-2) μπορεί να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μεταφορά του ψευδαργύρου σε κυστίδια, προστατεύοντας έτσι τα κύτταρα από την τοξικότητά του.

Ο ψευδάργυρος εισέρχεται στην μεσεντερική κυκλοφορία από την βασικοπλευρική μεμβράνη των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (κυρίως την αλβουμίνη) (Semrad CE. et al 1999). Ο δεσμευμένος ψευδάργυρος μεταφέρεται στη συνέχεια στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, όπου απορροφάται και στη συνέχεια κατανέμεται σε άλλους ιστούς. Στον ορό, ο ψευδάργυρος συνδέεται

κυρίως με την αλβουμίνη (85%), με α2-σφαιρίνες (16%) και αμινοξέα (1-2%) (Semrad CE. et al 1999, Barceloux DG. et al 1999). Είναι γνωστό, ότι ένας από τους κύριους μεταφορείς ψευδαργύρου είναι ο Zip5 (Slc39a5), που ρυθμίζει την εντερική απέκκριση ψευδαργύρου και προστατεύει το πάγκρεας από τοξικά επίπεδα ψευδαργύρου. Ο ενδογενής ψευδάργυρος μπορεί να απεκκρίνεται με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένων του εντέρου, των νεφρών και του σπέρματος. Η κύρια οδός αποβολής του ψευδαργύρου είναι το έντερο. Μικρές ποσότητες ψευδαργύρου χάνονται με τα ούρα, το κατεστραμμένο δέρμα, την απόπτωση των τριχών, το σπέρμα και κατά την έμμηνο ρύση. Ο μη-απορροφηθείς ψευδάργυρος αποβάλλεται από το σώμα μέσω των κοπράνων. Η ποσότητα του ψευδαργύρου, που χάνεται στα κόπρανα συνδέεται με τη διατροφή: 1 mg / ημέρα για μια διατροφή χαμηλή σε ψευδάργυρο και 5 mg / ημέρα για μια δίαιτα υψηλή σε ψευδάργυρο. Οι μεγάλες απώλειες του ψευδαργύρου με την ούρηση συνδέονται με τα επίπεδα αζώτου που αποβάλλονται, που με τη σειρά τους συνδέονται με στρες, λοίμωξη, εγκαύματα, μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή τραυματισμό (Semrad CE. et al 1999, Geiser J. et al 2013).

Εν αντιθέσει με τα υπόλοιπα όργανα, ο εγκέφαλος περιέχει, πιθανώς, τα υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου στο σώμα, με ενδεχόμενη εξαίρεση τα β κύτταρα των νησιδίων του Langerhans (Krebs NE. et al 2001). Περίπου το 80% του ολικού ψευδαργύρου στον εγκέφαλο υφίσταται με τη μορφή μεταλλοπρωτεϊνών, ενώ ο υπόλοιπος βρίσκεται αποθηκευμένος, κυρίως, σε προσυναπτικά κυστίδια, όντας ιστοχημικά δραστήσιος (Wenzel H. et al 1997). Με χρώση Timm's βρέθηκε ότι στον εγκέφαλο οι περιοχές με υψηλά επίπεδα ψευδαργύρου είναι η φαιά ουσία του εγκεφάλου, η λευκή ουσία καθώς και τα συναπτικά κυστίδια ορισμένων γλουταμινεργικών νευρώνων (Crèvecœur J. et al 2014, Tamano H. et al 2011, Koh JY. 2001). Άλλες περιοχές είναι ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, ο θάλαμος και το ραβδωτό σώμα, ενώ πολύ μικρότερα επίπεδα βρίσκονται στην παρεγκεφαλίδα, το στέλεχος του εγκεφάλου και το νωτιαίο μυελό (Choi DW. et al 1998, Krebs NE. et al 2001).

Η συνήθης συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη Zn είναι 15 mg/ημέρα, και το ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης αυτού του μετάλλου, συνιστάται να είναι 25 mg/ημέρα (Tapiero H. et al 2003, Prasad AS. et al 2009). Η (διαιτητική) έλλειψη ψευδαργύρου αφορά κυρίως πληθυσμούς των οποίων οι δίαιτες περιέχουν ισχυρούς χηλικούς παράγοντες, υψηλή συγκέντρωση φυτικών ινών (δίαιτες με βάση δημητριακά, φασόλια, ψωμί) και χαμηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών, καθώς αυτοί οι παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα την πρόσδεση του ενδογενούς ψευδαργύρου και την παρεμπόδιση της

απορρόφησής του (Tapiero H. et al 2003, Semrad CE. et al 1999, Brown K. et al 2001).

Η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου οφείλεται στην αύξηση των απαιτήσεων ή στην υπέρμετρη απέκκριση, σε περιορισμένη διαιτητική πρόσληψη, σε κλιματικές αλλαγές ή σε γενετικά αίτια. Ανεπάρκεια ψευδαργύρου έχει περιγραφεί τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, μετά από παρατεταμένη μείωση της πρόσληψης ή υπερβολική μη αντιρροπούμενη απώλεια. Συστήματα οργάνων, που είναι γνωστό ότι επηρεάζονται κλινικά από σοβαρή ανεπάρκεια ψευδαργύρου, αποτελούν: το κεντρικό νευρικό σύστημα, το γαστρεντερικό, το ανοσοποιητικό, το αναπαραγωγικό, το σκελετικό σύστημα και η επιδερμίδα (Hambidge M. et al 2000). Πολλές χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρυνσης, της κατάθλιψης, του διαβήτη, αρκετές κακοήθειες, νευρολογικές διαταραχές, αυτοάνοσες ασθένειες, εκφυλιστικές ασθένειες σχετιζόμενες με την ηλικία όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (Age-Related Macular Degeneration (AMD) και η νόσος του Wilson, αποτελούν μερικές από τις διαταραχές όπου η ταυτόχρονη έλλειψη ψευδαργύρου μπορεί να περιπλέξει τα κλινικά χαρακτηριστικά, να επηρεάσει δυσμενώς την ανοσολογική κατάσταση, να αυξήσει το οξειδωτικό στρες, και να οδηγήσει στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Σε αυτές τις ασθένειες, το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή μπορεί να κατέχουν μεγάλο μερίδιο υπαιτιότητας. Σημαντικό είναι, συνεπώς, να αξιολογούνται τα επίπεδα ψευδαργύρου σε κάθε περίπτωση, αλλά και να αποκαθίσταται η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου, δεδομένου ότι οι μοναδικές ιδιότητες του ψευδαργύρου μπορεί να έχουν αξιοσημείωτο θεραπευτικό όφελος, σε αυτές τις ασθένειες (Chasapis CT et al 2012, Prasad AS et al 2014). Διάφορα αίτια είτε εξωεντερικά, όπως διαιτητικά προϊόντα ή φάρμακα, είτε εντερικά όπως το σύνδρομο βραχέως εντέρου, όπως η κοιλιοκάκη, η νόσος του Crohn, ο HIV και τα εντεροδερματικά συρίγγια, προκαλούν δυσαπορρόφηση του ψευδαργύρου (Πίνακας 1), η οποία μπορεί να οδηγήσει γοργά σε συμπτώματα έλλειψης ψευδαργύρου (Εικόνα 12) (Semrad CE et al 1999, Prasad AS et al 2009, Eide DJ et al 2011).

Αίτια ανεπάρκειας ψευδαργύρου
<u>Ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη</u>
Ανεπαρκής λήψη πρωτεϊνών
Χορτοφαγία (Vegetarianism)
Σύνθετες δίαιτες
<u>Δυσαπορρόφηση</u>
Εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα
Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
Ανεπάρκεια του παγκρέατος
Εντεροπάθειες
Ανωριμότητα των συστημάτων απορρόφησης
<u>Αυξημένες απώλειες</u>
Ασιτία
Εγκαύματα
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και 2
Ηπατική βλάβη
Θεραπεία με διουρητικά
Ενδοαγγειακή αιμόλυση
Πρωτεϊνουρία
Θεραπεία με χηλικούς παράγοντες
Χρόνια απώλεια αίματος
Απολεπιστική δερματίτιδα
Κετοξείδωση
Παρασιτική λοίμωξη
Υπεριδρωσία
<u>Παρεντερική λήψη τροφής</u>

Πίνακας 1. Αίτια έλλειψης ψευδαργύρου (Aggett P J and Harries J T 1979).

Κλινικά συμπτώματα έλλειψης ψευδαργύρου
Ανορεξία
Διαταραχή στην όσφρηση και στην γεύση
Καθυστερημένη ανάπτυξη
Υπογοναδισμός
Ανεπάρκεια νεφρικής λειτουργίας
Καρδιαγγειακά νοσήματα
Κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, διαταραχή προσοχής και συγκέντρωσης
Διαταραχή στη διαδικασία μνήμης και μάθησης
Νευρικότητα
Δυσαρθρία
Νυσταγμός
Διάρροια
Καθυστέρηση στη επούλωση των πληγών
Αλλοιώσεις δέρματος
Φωτοφοβία, βλεφαρίτιδα
Αλλοτριοφαγία
Καθυστέρηση στην ανάπτυξη των τριχών ή αλωπεκία
Αλλοιώσεις ονύχων (καθυστέρηση στην ανάπτυξη, απώλεια, Beau's lines)

Πίνακας 2. Κλινικά συμπτώματα έλλειψης ψευδαργύρου (Aggett P J and Harries J T 1979)

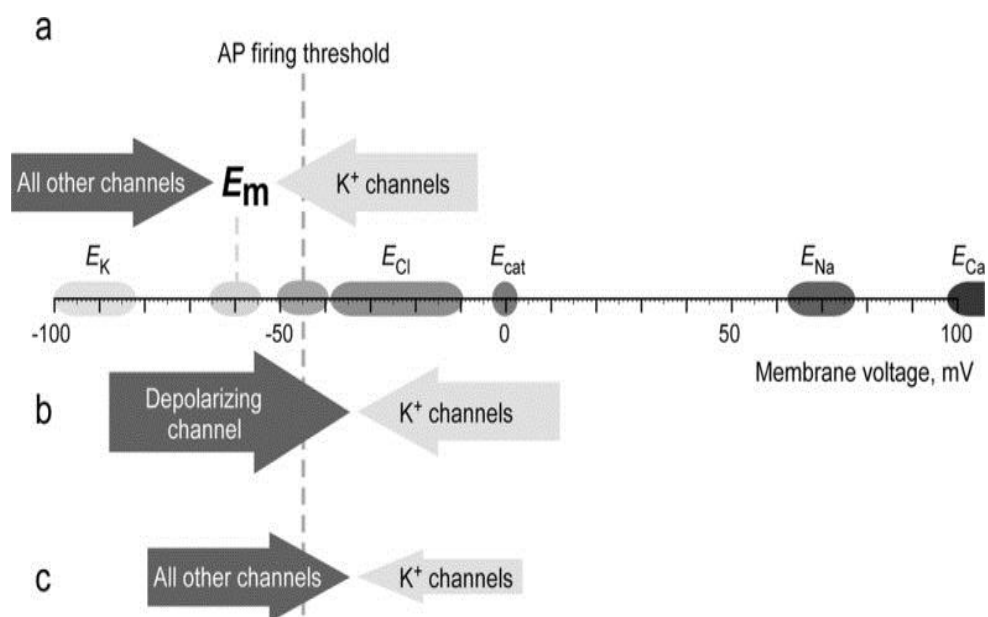
B.3. Ο ρόλος του ψευδαργύρου στον μηχανισμό του πόνου

Η φυσιολογία της αλγαισθησίας περιλαμβάνει μια σύνθετη αλληλεπίδραση των δομών του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που εκτείνεται από το δέρμα, τα σπλάχνα και τους μυοσκελετικούς ιστούς, μέχρι το φλοιό του εγκεφάλου. Μετά την ολοκλήρωση της αισθητικής πληροφορίας, στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, τα σήματα μεταφέρονται σε θαλαμικές δομές και στον σωματοαισθητικό φλοιό. Κάθε ένα από αυτά τα επίπεδα του ΚΝΣ περιέχει ένα σύνολο ρυθμιστικών μηχανισμών της αλγαισθησίας

(Riedel W. et al 2001).

Οι νευρώνες περιέχουν δύο μεγάλες δεξαμενές ψευδαργύρου. Η μία συνίσταται στον ψευδάργυρο, που είναι συνδεδεμένος με ενδοκυττάρια πρωτεΐνες, όπως ένζυμα, μεταγραφικούς παράγοντες και μεταλλοδεσμευτικές πρωτεΐνες, και απελευθερώνεται στο κυτόπλασμα σε συνθήκες οξειδωσης ή νευρωνικής βλάβης οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο (Redman PT et al 2009). Η δεύτερη δεξαμενή συνίσταται στον συναπτικό Zn, που αποθηκεύεται μέσω του ZnT3 σε μία υποκατηγορία συναπτικών κυστιδίων η οποία περιέχει γλουταμικό οξύ και απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή ως απάντηση στην ενδοκυττάρια αύξηση του Ca^{2+} , κατά τη νευρωνική διέγερση (Paoletti P. et al 2009).

Μετά την απελευθέρωσή του στην συναπτική σχισμή, ο ψευδάργυρος συνδέεται τόσο με προσυναπτικούς όσο και με μετασυναπτικούς υποδοχείς και διαύλους ιόντων, έχοντας τη δυνατότητα να τους επηρεάζει, με τρόπο αναστρέψιμο και εξαρτώμενο από τη συγκέντρωσή του, άλλοτε αναστέλλοντας και άλλοτε διεγείροντάς τους. Η επιρροή αυτή ασκείται σε μία ποικιλία υποδοχέων και διαύλων ιόντων, όπως τους υποδοχείς $GABA_A$ (Grauert Antonia et al 2014), τους υποδοχείς γλυκίνης (Chorin E. et al 2011), τους υποδοχείς NMDA, τους πουρινεργικούς υποδοχείς P2X (Li C. et al 1997), το κανάλι ASIC, ορισμένους από τους TRP διαύλους και τους τασεοελεγχόμενους διαύλους Ca^{2+} και K^+ , που είναι απαραίτητοι για τη νευρωνική διεγερσιμότητα και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (Uchida Kunitoshi et al 2013) (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Επίδραση των διαφόρων διαύλων στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. a. ο νευρώνας σε κατάσταση ηρεμίας. b. Εκπόλωση του νευρώνα από την δράση διαύλων όπως TRP, P2X, Na⁺ και Ca²⁺. c. Εκπόλωση από την αναστολή των διαύλων K⁺ ενώ η δραστηριότητα των υπολοίπων παραμένει ίδια (Du Xiaona et al 2013).

E_m : Δυναμικό ηρεμίας μεμβράνης (resting membrane potential)

AP: Δυναμικό ενέργειας (action potential)

E_{Cl} , E_{Na} , E_{Ca} , E_K : Δυναμικά Cl, Na, Ca, K

TRPA1

Ο TRPA1 εμπλέκεται στην αίσθηση του θερμού, του ψυχρού, της οσμωτικής και μηχανικής πίεσης και του πόνου (Moparathi Lavanya et al 2014). Είναι παρών σε υποπληθυσμούς των Aδ και C αισθητικών νευρικών ινών, καθώς και σε άλλα αισθητικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών κυττάρων. Ενεργοποιείται από οξειδωτικούς, καθώς και από προφλεγμονώδεις παράγοντες (Zygmunt PM et al 2014, Hongzhen Hu. et al 2009). Ο ψευδάργυρος δεν μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη, αλλά η παρουσία του TRPA1 φαίνεται ότι υποβοηθά την είσοδό του (Hongzhen Hu. et al 2009). Πιστεύεται ότι ο ψευδάργυρος εισέρχεται στο κύτταρο μέσω του TRPA1, ενώ επιτυγχάνεται, έπειτα, η πλήρης ενεργοποίησή του μέσω της αλληλεπίδρασης του ψευδαργύρου με ενδοκυτταρικά υπολείμματα κυστεΐνης και ιστιδίνης (Macpherson LJ et al 2007). Ο TRPA1 είναι εξαιρετικά ευαίσθητος στον ενδοκυτταρικό ψευδάργυρο, καθώς, ακόμα και χαμηλές συγκεντρώσεις αυτού (νανομοριακές), ενεργοποιούν τον TRPA1 και ρυθμίζουν την ευαισθησία του. Διαπιστώθηκε ότι ο ψευδάργυρος διεγείρει σφόδρα τους αλγαισθητικούς νευρώνες, μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από το κανάλι TRPA1. Ο ερεθισμός, που προκαλείται από τον ψευδάργυρο μειώθηκε δραματικά, σε ποντίκια με πλήρη έλλειψη του TRPA1 (- / -) (Hongzhen Hu et al 2009).

Ο ψευδάργυρος, σε υπερβολικά υψηλές συγκεντρώσεις, είτε έμμεσα, μέσω αύξησης των μεσολαβητών της φλεγμονής, είτε άμεσα ασκεί επίδραση στις αλγαισθητικές νευρικές ίνες επάγοντας τον πόνο και τη φλεγμονή με ποικίλα συμπτώματα, όπως ναυτία και γαστρικό άλγος από το γαστρεντερικό, και γριπώδη συμπτώματα από το αναπνευστικό (Ozaktay AC et al 2006).

Δίαυλοι ASICs

Έχει υποστηριχθεί ότι ο ψευδάργυρος επηρεάζει και τους κατιοντικούς διαύλους ASICs, οι οποίοι βρίσκονται τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Paoletti et al 2009). Η ενεργοποίηση, των εν λόγω διαύλων, παίζει σημαντικό ρόλο τόσο σε φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η αλγαισθησία, η αίσθηση της μηχανικής πίεσης και η διαδικασία της μάθησης και μνήμης, όσο και στην παθολογία νευρολογικών διαταραχών, όπως στην εγκεφαλική ισχαιμία (Chu XP et al 2004). Έχουν εντοπιστεί, τουλάχιστον επτά υποκατηγορίες ASICs οι οποίες κωδικοποιούνται από τέσσερα γονίδια (*ASIC1-ASIC4*). Το γονίδιο *ASICN2* κωδικοποιεί δύο τύπους καναλιών: το ASIC1a και το ASIC1b (Grunder S. et al 2010). Ο διάυλος ASIC1a εκφράζεται τόσο στον εγκέφαλο όσο και σε περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες (Wemmie JA et al 2002). Από την άλλη, ο διάυλος ASIC1b εκφράζεται, κυρίως, στους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες, όπως στους νευρώνες του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού (DRG) (Hoagland et al 2010), καθώς και σε κοχλιακά κύτταρα των ποντικών (Ugawa S et al 2006) και σε αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (Vascular smooth muscle cells (VSMCs), του τοιχώματος της εγκεφαλικής αρτηρίας (Chung et al 2010). Οι διάυλοι ASICs ρυθμίζονται από τον ψευδάργυρο, αλλά διαφορετικοί υπότυποι αντιδρούν διαφορετικά σε αυτόν, ως εκ τούτου ο ψευδάργυρος μπορεί είτε να ενισχύει είτε να αναχαιτίζει την λειτουργία του εκάστοτε υποτύπου αναλόγως της συγκεντρώσεώς του. Συγκεκριμένα, ο διάυλος ASIC1b δεν επηρεάζεται από τον ψευδάργυρο σε νανομετρικές συγκεντρώσεις (Chu et al 2004), αλλά από υψηλές συγκεντρώσεις αυτού (10-100μM), η μέγιστη, μάλιστα, αναχαίτιση λαμβάνει χώρα σε συγκεντρώσεις 300μM (Poirot O. et al 2006). Η αναστολή αυτού του διαύλου δεν επηρεάζεται από: το pH, από την κατάσταση απευαισθητοποίησης, από το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης, από τη συγκέντρωση του εξωκυττάριου ασβεστίου, διότι συνδέονται σε διαφορετικές θέσεις του διαύλου. Ακόμη, βρέθηκε ότι η αναστολή αυτή προκύπτει από αλληλεπίδραση μεταξύ του ψευδαργύρου και υπολειμμάτων κυστεΐνης C196, στο εξωκυττάριο τμήμα του διαύλου (Jiang Q et al 2011) (Jiang Q et al 2012). Ομοίως, ο Zn επηρεάζει και το κανάλι ASIC3, το οποίο όπως και ο διάυλος ASIC1b, εκφράζεται στους νευρώνες της οπίσθιας ρίζας του νωτιαίου μυελού (DRG), διαδραματίζοντας θεμελιώδη ρόλο στην αντίληψη του πόνου (Jiang Q et al 2011).

NMDA υποδοχείς

Τα δύο πιο σημαντικά συστήματα στην διαμόρφωση αλγαισθησίας ή αναλγησίας, οι NMDA υποδοχείς και το σύστημα υποδοχέων οπιοειδών αντίστοιχα, δείχνουν μια στενά

σχετιζόμενη πρότυπη κατανομή σε όλες σχεδόν τις περιοχές του ΚΝΣ, τόσο στο νωτιαίο μυελό όσο και στον εγκέφαλο. Οι NMDA υποδοχείς και οι υποδοχείς οπιοειδών φαίνεται να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, σε δύο τουλάχιστον διακριτά σημεία: σε μεμβρανική ρύθμιση, από τα οπιοειδή, των μεσολαβούμενων από τους υποδοχείς NMDA ηλεκτροφυσιολογικών γεγονότων και σε ενδοκυττάρια γεγονότα που αφορούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους.

Επιπλέον, ένας σημαντικός αριθμός από μελέτες έχει δείξει την εμπλοκή των εν λόγω αλληλεπιδράσεων σε νευρικούς μηχανισμούς μετάδοσης επώδυνων ερεθισμάτων, στην αναλγησία, που παρατηρείται σε οξείες και χρόνιες καταστάσεις πόνου, στην ανάπτυξη ανοχής και σωματικής και ψυχικής εξάρτησης στα οπιοειδή, και στην νευροπλαστικότητα. Είναι σημαντικό ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA μπορεί, εκλεκτικά, να διαμορφώνει λειτουργίες, που προκαλούνται από διακριτούς υποτύπους υποδοχέων οπιοειδών, τους μ , δ , και κ υποδοχείς (Mao J. 1999). Μεταξύ αυτών των υποδοχέων, οι μ και δ υποδοχείς είτε αναστέλλουν είτε ενισχύουν την δράση των NMDA υποδοχέων, ενώ οι κ υποδοχείς ανταγωνίζονται αυτήν την δράση των NMDA (Riedel W. et al 2001). Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων είναι γνωστό ότι προκαλούν ενίσχυση της αναλγητικής δράσης των οπιοειδών, όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με κάποιο οπιοειδές (Mao J. 1999). Η συνεργασία του MK801 (ανταγωνιστής των NMDA) με τη μορφίνη επαυξάνει την αναλγησία, που προκαλεί η μορφίνη σε ποντίκια και διαταράσσει την αναπτυσσόμενη ανοχή σε αυτό το οπιοειδές (Bryant CD et al 2006).

Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε, ότι ο Zn είναι ένας μη ανταγωνιστικός αναστολέας των NMDA υποδοχέων. Δεν εξασθενεί, δηλαδή, τη δραστηριότητα του γλουταμικού οξέος σε αυτούς τους υποδοχείς και δε μειώνει, παράλληλα, την απελευθέρωσή του. Αντιθέτως αυξάνει την παραγωγή του γ -αμινοβουτουρικού οξέος (GABA), που είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής (Takeda et al 2004, Mony et al 2009, Nozaki et al 2011). Παράλληλα με τη δράση του αυτή, ο Zn ενισχύει τα σήματα που μεταφέρονται μέσω της δράσης της γλυκίνης, που είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής (Smart TG 2004). Οι NMDA υποδοχείς είναι από τους πιο σημαντικούς υποδοχείς στην διαδικασία του πόνου, καθώς οι έρευνες δείχνουν πως ανταγωνιστικοί και μη ανταγωνιστικοί αναστολείς αυτών μπορούν να μειώσουν την αίσθηση του πόνου (Nozaki et al 2011).

Οι υποδοχείς NMDA (NMDARs) εμφανίζουν πολύ υψηλή ευαισθησία στον εξωκυττάριο Zn^{2+} . Σε χαμηλές συγκεντρώσεις (νανογραμμάρια), ο Zn^{2+} αναστέλλει αλλοστερικά τη δραστηριότητα των NMDARs, που περιέχουν την υπομονάδα GluN2A, μία υπομονάδα η οποία είναι ευρέως διαδεδομένη στο ΚΝΣ του ενήλικα. Το κατιόν δρα σε μια διακριτή θέση που βρίσκεται στη N-τερματική περιοχή της υπομονάδας GluN2A (Paoletti et al 2000). Η εν λόγω αλληλεπίδραση μεσολαβεί στην αναστολή των NMDARs. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις Zn^{2+} (μικρομοριακής τάξης), όπως μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της φάσης της συναπτικής απελευθέρωσης, ο Zn^{2+} συνδέεται με τη N-τερματική περιοχή της υπομονάδας GluN2B, αναστέλλοντας, τοιούτοτρόπως, τους υποδοχείς που περιέχουν GluN2B (Rachline et al 2005). Η in vivo σημασία της αναστολής των NMDARs, μέσω υψηλής συγγένειας με τον Zn^{2+} , έχει αναγνωριστεί σε ποντίκια (ΚΙ), στα οποία ειδικά η θέση σύνδεσης του Zn^{2+} στην GluN2A έχει εξαλειφθεί. Τα ποντίκια εμφάνισαν έντονο πόνο, δείχνοντας υπερευαισθησία σε οξέα θερμικά και χημικά ερεθίσματα και αυξημένη αλλοδυνία σε φλεγμονώδη και νευροπαθητικό πόνο (Nozaki et al 2011). Επιπλέον, η αναλγησία που προερχόταν από εξωγενή Zn^{2+} καταστέλλόταν εντελώς, αποκαλύπτοντας έναν ουσιαστικό ρόλο της Zn^{2+} -GluN2A αλληλεπίδρασης, στις αναλγητικές δράσεις του κατιόντος (Nozaki et al 2011, Sensi Stefano L. et al 2011).

Είναι γνωστό ότι η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού είναι απαραίτητη για την έναρξη της κεντρικής ευαισθητοποίησης και την υπερδιέγερση των νευρώνων του ραχιαίου κέρατος σε χρόνιο πόνο. Σε έρευνα σε ποντίκια, όταν χορηγήθηκαν εκλεκτικοί ανταγωνιστές του υποδοχέα NMDA-2B, ελαττώθηκε η μηχανική αλγαισθησία/αλλοδυνία, αλλά όχι η θερμική υπεραλγησία. Επίσης, υπήρξε μια ανασταλτική επίδραση στην απόκριση των νευρώνων του νωτιαίου μυελού στα αλγεινά ερεθίσματα, που έφταναν με τις C ίνες καθώς και στον χρόνο διεγερσιμότητάς τους. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι υποδοχείς NMDA-2B, στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, στην ανάπτυξη μακράς διαρκείας νωτιαίας υπερδιεγερσιμότητας και εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου, ιδιαίτερα στο πρώιμο στάδιο μετά από τραυματισμό νεύρων (Wu LJ et al 2009, Qu XX et al 2009). Συνεπώς, ο Zn θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν μέσο για την θεραπεία του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου καθώς μπορεί να αναστείλει αυτούς τους υποδοχείς

GABA-εργικοί νευρώνες

Η διατήρηση ισορροπίας στην δραστηριότητα τόσο του συµμεταφορέα KCC2 (K-Cl cotransporter) όσο και του συµμεταφορέα NKCC1 (Na-K-Cl cotransporter) είναι απαραίτητη, για την αναστολή των σημάτων πόνου μέσω των GABA-εργικών νευρώνων (Angelantonio S. Di et al 2014). Στον εγκέφαλο, και συγκεκριμένα στον ιππόκαµπο, η ενεργοποίηση του υποδοχέα mZnR και του GPR39, που είναι άµεσα συνδεδεµένη µε Zn, επάγει την έκφραση του μεταφορέα KCC2 (K⁺/Cl⁻ cotransporter 2). Ακολουθεί ελάττωση του ενδοκυττάριου Cl⁻, εκπόλωση του GABA-εργικού νευρώνα και αναστολή της µετάδοσης των ερεθισµάτων που άγονται στον εγκέφαλο (Chorin et al 2011). Έχει υποστηριχθεί ότι ο Zn επαυξάνει την απελευθέρωση του GABA µέσω ενίσχυσης των AMPA/kainate υποδοχέων στην περιοχή του εγκεφάλου, ενώ ταυτόχρονα µειώνει την έκκριση γλουταµικού οξέος στην ίδια περιοχή (Takeda A et al 2004). Αντιθέτως, σε µια πρόσφατη έρευνα, οι Hershinkel M. et al το 2009 υποστήριξαν ότι ο Zn αναστέλλει τον μεταφορέα KCC2, µε τελικό αποτέλεσµα την απενεργοποίηση του GABA-εργικού νευρώνα (Hershinkel M. et al 2009).

Μεταφορείς γλουταµικού οξέος

Το γλουταµικό οξύ δρα διεγερτικά στους μετασυναπτικούς νευρώνες µέσω των NMDA υποδοχέων. Υπάρχουν μεταφορείς γλουταµικού, που επαναπροσλαµβάνουν το γλουταµικό οξύ προσυναπτικά βοηθώντας να τερµατιστεί η γλουταµινεργική µετάδοση σηµάτων, και αποτρέποντας την συσσώρευση γλουταµικού στον εξωκυττάριο χώρο σε επίπεδα νευροτοξικά (Takahashi M et al 1997). Έχει βρεθεί ότι ο Zn, στον εγκέφαλο, µεταβάλλει την συγγένεια του μεταφορέα του γλουταµικού για το γλουταµικό οξύ και για το Na⁺, αναστέλλοντας τόσο την επαναπρόσληψη του γλουταµικού οξέος στα προσυναπτικά κύτταρα όσο και την απελευθέρωση του γλουταµικού κατά την αντιστροφή της διαδικασίας επαναπρόσληψης. Παρά το ότι ο Zn µετέβαλλε την προφανή συγγένεια του μεταφορέα για το γλουταµικό, η δράση του αυτή δεν ασκείται απλά µέσω ανταγωνιστικής σύνδεσης του µετάλλου στις θέσεις του μεταφορέα, που διατίθενται για την σύνδεση του γλουταµικού, του Na⁺, του K⁺ ή του H⁺. Ο Zn ανέστειλε τόσο την πρόδροµη όσο και την αντίστροφη µεταφορά του γλουταµικού εξωκυτάρια, αλλά όχι στο εσωτερικό του κυττάρου και αυτή η δράση ήταν τασεο-ανεξάρτητη, υποσηµαίνοντας ότι η θέση δέσµευσης του Zn βρίσκεται στην εξωτερική περιοχή της µεµβράνης (Spiridon M. et al 1998).

Τασεο-ελεγχόμενοι δίαυλοι K^+

Είναι γνωστό πως οι τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι K^+ καθώς και κάποιες υποομάδες αυτών, όπως τα κανάλια $Kv3.1$ και $Kv1.1$ βρίσκονται σε αφθονία στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας του νωτιαίου μυελού (DRG), έχουν ταχύτατη δράση και είναι σημαντικοί για τη ρύθμιση του δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης, για την οδό ενεργοποίησης, για τη μορφή του σήματος ενίσχυσης (AP) και τη συχνότητά του (Du Xiaona et al 2013). Η επίδραση, οποιουδήποτε αναστολέα στα κανάλια αυτά, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερδιεγερσιμότητας (Du Xiaona et al 2013). Ο ψευδάργυρος καταστέλλει τη συχνότητα μέγιστης διέγερσης (spiking frequency) των νευρώνων μέσω της σύνδεσης του σε συγκεκριμένες θέσεις των καναλιών αυτών, αναστέλλοντας, έτσι, με τρόπο αναστρέψιμο την λειτουργία τους (Gu Y et al 2013).

Κανάλια T-type Ca^{2+}

Τα κανάλια αυτά εκφράζονται παντού, τόσο σε νευρώνες του εγκεφάλου όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, βρίσκονται σε τρεις ισομορφές, τις $Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ και $Ca_v3.3$ (Ekstein Dana et al 2012) και παίζουν σημαντικό ρόλο σε αισθητικές λειτουργίες και, κυρίως, στην διαδικασία της αλγαισθησίας. Έρευνες έχουν δείξει ότι η ρύθμιση των καναλιών αυτών, τόσο στο κεντρικό (εγκέφαλο, NM) όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα, επηρεάζει τα σωματικά και σπλαχνικά αλγείνα ερεθίσματα, η ρύθμιση δε των εν λόγω καναλιών καταλήγει σε σημαντική μεταβολή της οδού του πόνου (Todorovic SM et al 2006). Έχει βρεθεί ότι ο Zn μπλοκάρει, δυναμικά, τα κανάλια T-type Ca^{2+} , σε διαφορετικές, όμως, συγκεντρώσεις την κάθε υποομάδα (Traboulsie A et al 2007, Ekstein Dana et al 2012).

Πουρινεργικοί υποδοχείς P2X

Οι πουρινεργικοί υποδοχείς συνίστανται στους ιονοτροπικούς (P2X) και τους μεταβο-τροπικούς (P2Y) υποδοχείς και βρίσκονται σε μικρογλοιακά κύτταρα του νωτιαίου μυελού. Οι P2X υποδοχείς ενεργοποιούνται από εξωκυττάρια μόρια ATP που αποτελούν χημικούς αγγελιαφόρους μεταφέροντας αισθητικές πληροφορίες (Toulme E. et al 2010). Έχει βρεθεί ότι μετά την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων του νωτιαίου μυελού στο πλαίσιο περιφερικής νευρικής βλάβης, η δραστηριότητα συγκεκριμένων πουρινοϋποδοχέων όπως των P2X4, P2X7, P2Y6 και P2Y12 μεταβάλλεται η έκφραση ή η δραστηριότητα των περισσότερων εξ αυτών, απορυθμίζεται ή επαυξάνεται (Inoue K. et al 2012, Tsuda M. et al 2012). Κατά την ενεργοποίησή τους εισέρχονται ιόντα Na^+ , K^+ και Ca^{2+} , κάτι που οδηγεί σε εκπόλωση του κυττάρου και συνεχή μετάδοση του ερεθίσματος του πόνου. Επίσης, έρευνες δείχνουν πως ο οξύς πόνος συνδέεται με την ενεργοποίηση των P2X3 υποδοχέων στους αισθητικούς νευρώνες, ο νευροπαθητικός πόνος με τους P2X4 υποδοχείς στα γλοϊικά κύτταρα και ο φλεγμονώδης πόνος με τους P2X7 υποδοχείς στα ανοσοποιητικά κύτταρα (Toulme E. et al 2010). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο Zn μπορεί να αναστείλει τους P2X υποδοχείς σε επίπεδο ραχιαίας ρίζας νωτιαίου μυελού μειώνοντας την συγγένεια για τη θέση σύνδεσης του ATP, άρα αναχαιτίζοντας τη μετάδοση αλγεϊκών ερεθισμάτων (Li C et al 1997).

B.4. Θεραπευτικές εφαρμογές του Zn στην αντιμετώπιση του πόνου

Ο ψευδάργυρος είναι ικανός να επηρεάσει την αίσθηση του πόνου, όταν χορηγείται εξωγενώς. Έχει βρεθεί ότι συστηματικές ενέσεις ZnCl_2 έχουν μεταβατικό αναλγητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία συσπάσεων (Matsunami & Kirishi 2011). Επίσης, η ενδο-περιτοναϊκή (IP) χορήγηση ZnCl_2 καταστέλλει τη θερμική υπεραλγησία ή τον νευροπαθητικό πόνο σε αρουραίους (Liu, Wakkor & Tracey 1999). Μία κλινική μελέτη έδειξε ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις του ψευδαργύρου στο πλάσμα σχετίζονταν με τον πόνο στη γλώσσα, ένα είδος νευροπαθητικού πόνου (Yoshida H et al 2010).

Από την άλλη πλευρά, τα οπιούχα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία κάθε είδους πόνου, ιδίως του χρόνιου και σοβαρού πόνου (Mao J et al 2002). Η χρόνια έκθεση σε οπιούχα, ειδικά σε χρόνιους πόνους, οδηγεί σε δραματικές συμπεριφορές και νευρικές αλλαγές που είναι γνωστές ως ανοχή και φυσική εξάρτηση, η οποία περιορίζει την χρησιμότητα των οπιοειδών. Πρόσφατες έρευνες συνδέουν ψευδαργυρο-ένζυμα όπως η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (neutral endopeptidase (NEP), η οποία ρυθμίζει τα επίπεδα των ενδογενών οπιοειδών και το τοπικό αναισθητικό ροπιβακαΐνη με τον ψευδάργυρο (Kontargiris Evangelos et al 2004, Kontargiris Evangelos et al 2012). Έχει αναφερθεί ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της διαθεσιμότητας του ψευδαργύρου και της δραστηριότητας των οπιοειδών (Darsun et al 1995). Η συγκέντρωση του ψευδαργύρου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των πρώην χρηστών ηρωίνης είναι σημαντικά χαμηλότερη από ό,τι σε υγιείς πληθυσμούς (Potkin et al 1982). Στα ποντίκια, η διαιτητική ανεπάρκεια ψευδαργύρου μειώνει το αναλγητικό αποτέλεσμα της μορφίνης (Darsun et al 1995), ενώ η ενδορραχιαία ένεση του ψευδαργύρου οδηγεί σε μειωμένη ανάπτυξη της ανοχής που παρατηρείται μετά από χορήγηση μορφίνης (Larson AA et al 2000).

Ο nZnO είναι ένα νανοσωματίδιο που έχει χρησιμοποιηθεί για την αναγέννηση των ιστών και των νευρώνων του ΚΝΣ, καθώς φέρει ένα ηλεκτρικό φορτίο, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να καθοδηγήσει και να επάγει την ανάπτυξη των νευρώνων (Wang et al 2008, Ansari et al 2011). Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης στη χορήγηση φαρμάκων σε διάφορα συστήματα (Chandra, Barick & Bahadur 2011). Ο nZnO μπορεί να απελευθερώνει ιόντα ψευδαργύρου (Zn^{2+}) σε υδατική κατάσταση (Yank & Xie, 2006). Προσφάτως μελετήθηκε το αποτέλεσμα αυτού του νέου είδους συμπληρώματος ψευδαργύρου, του οξειδίου του ψευδαργύρου στην νανομορφή του (nZnO), σε σύγκριση με την συμβατική μορφή του (cZnO), παρουσία και απουσία των δράσεων των οπιοειδών στον οξύ πόνο (Kesmati Mahnaz et al 2014). Βρέθηκε ότι η αναλγητική δράση του nZnO σε σύγκριση με του cZnO επιτυγχάνεται σε χαμηλότερη δόση, ενώ η ικανότητα του nZnO να ενισχύει την αναλγητική δράση της μορφίνης πιθανώς οφείλεται στην μορφή του ως νανοσωματίδιο και στην ικανότητά του να επηρεάζει πολλά συστήματα νευροδιαβιβαστών σε σύγκριση με τα συμβατικά σωματίδια (Hagens et al 2007, Murthy et al 2007, Cho & Brogens 2012). Φαίνεται ότι οι αναλγητικοί μηχανισμοί που προκύπτουν από τον nZnO θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους αναλγητικούς μηχανισμούς που επάγουν τα οπιοειδή και ότι τόσο η συμβατική μορφή του Zn (cZnO) όσο και νανομορφή του (nZnO) θα μπορούσαν να συμβάλουν τη μείωση του οξέος πόνου.

B.5. Επίπεδα Zn και διατροφή

Οι συγκεντρώσεις ιχνοστοιχείων όπως ο Zn στον ορό του αίματος επηρεάζονται από το φύλο, την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και ιδιαίτερα τη διαιτητική πρόσληψη αντιοξειδωτικών θρεπτικών συστατικών (Galan P et al 2005). Έρευνες, στην Ιταλία, δύο διαδοχικές χρονιές με θέμα τη συμβολή των πιο αντιπροσωπευτικών ομάδων φαγητού (δημητριακά και προϊόντα αυτών, λαχανικά, φρούτα, γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα, κρέας και προϊόντα κρέατος και ψάρια) στην ημερήσια πρόσληψη μακροστοιχείων και μικροστοιχείων, όπως του Zn, έδειξαν ότι το 41% της ημερήσιας πρόσληψης αυτού παρέχεται από το κρέας και το ψάρι (Lombardi-Boccia G et al 2003, 2004).

Έρευνα, στον ελληνικό πληθυσμό (2010), έδειξε ότι η κατανάλωση κρέατος, ψαριού, λαχανικών, όσπριων, αβγών, γάλατος και φρούτων σχετίζεται θετικά με υψηλότερες συγκεντρώσεις Zn στον οργανισμό (Voskaki I. et al 2010). Έρευνα, σε νεαρές γυναίκες (2014), με καλή φυσική κατάσταση και υγιές βάρος έδειξε ότι η αποφυγή λήψης κρέατος και πουλερικών συνδεόταν με χαμηλή πρόσληψη και, συνεπώς, ανεπάρκεια κάποιων μικροθρεπτικών συστατικών όπως του Zn (Fayet F et al 2014). Μία άλλη έρευνα (2014) έδειξε ότι η συγκέντρωση του ψευδαργύρου ήταν σημαντικά αυξημένη μεταξύ των κατοίκων του Αρχιπελάγους των Κανάριων νήσων που κατανάλωναν πιο συχνά ψάρι απ' ό,τι κρέας (Gonzalez-Reimers E. et al 2014). Επίσης, βρέθηκε ότι η κατανάλωση φρέσκων και κονσερβοποιημένων μυδιών σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση Zn στον ανθρώπινο οργανισμό (Olmedo P et al 2013). Άλλη μια έρευνα, σε μέσης ηλικίας Ιάπωνες το 2013, έρχεται να ενισχύσει την άποψη αυτή, τονίζοντας ότι εκτός από το γάλα και το κρέας, τροφές όπως ρύζι, τόφου, προϊόντα τόφου, ψάρι, φύκια, αβγά και πράσινο τσάι συνδέονται με αυξημένα επίπεδα ιχνοστοιχείων στον ορό του αίματος (Imaeda N et al 2013).

Έρευνα, (2015) στη Τεχεράνη, διεξήχθη με σκοπό να εκτιμήσει τη συμβολή των δημητριακών στις απαραίτητες ποσότητες ιχνοστοιχείων για τον οργανισμό. Έδειξε ότι το σιτάρι συγκριτικά με το ρύζι και το κριθάρι συνέβαλλε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις Zn στον οργανισμό (Kashian S et al 2015). Έρευνα, του ίδιου έτους (2015), έδειξε πως επίπεδα βασικών ιχνοστοιχείων, όπως του Zn και του Cu, σχετίζονται με ελάττωση της

κατανάλωσης γλυκών και κέικ και αύξηση της κατανάλωσης ψωμιού, δημητριακών και ζυμαρικών, τροφών που ακολουθούν το μοντέλο της Μεσογειακής διατροφής (Paz-Tal O et al 2015).

Έρευνα σε χορτοφάγους (2013) έδειξε πως εμφανίζουν χαμηλή διαιτητική πρόσληψη Zn και χαμηλά επίπεδα αυτού στον ορό του αίματος. Δίαιτες που στηρίζονται στα λαχανικά, τα όσπρια και τα προϊόντα ολικής άλεσης περιέχουν λιγότερα κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη και περισσότερο φυλλικό οξύ και φυτικές ίνες (Hunt JR 2003, Craig WJ 2010). Ορισμένα ιχνοστοιχεία όπως ο Zn, ενώ βρίσκονται σε σημαντικές ποσότητες σε αυτού του τύπου τη διατροφή, εμφανίζουν φτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Αυτό οφείλεται στην παρουσία, σε υψηλά επίπεδα, αναστολέων της απορρόφησής τους όπως το φυτικό οξύ (Foster M et al 2013, Gibson RS et al 2014). Τονίζεται ότι η λήψη μέτρων που αυξάνουν την βιοδιαθεσιμότητα του Zn σε τροφές πλούσιες σε φυτικό οξύ, όπως η φυτάση που προέρχεται από τον μύκητα *Aspergillus niger* (Troesch B et al 2013), η κατανάλωση τροφών ενισχυμένων με Zn καθώς και η λήψη σε μικρές δόσεις συμπληρωμάτων Zn αποτελούν στρατηγικές που μπορούν να βελτιώσουν τα επίπεδα ψευδαργύρου σε αυτούς τους ανθρώπους (Foster M et al 2013, Gibson RS et al 2014).

Έρευνα (2006) μεταξύ των δύο ειδών διατροφής, μίας που στηρίζεται στα λαχανικά και όσπρια και άλλης που στηρίζεται στο κρέας, με την ίδια ποσότητα φυτικού οξέος, σύγκρινε την κλασματική και ολική απορρόφηση του Zn σε αυτές και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κλάσμα απορρόφησης του Zn ήταν το ίδιο και στις δύο, με τη διαφορά ότι στην πρώτη η ποσότητα του απορροφηθέντος Zn ήταν πολύ λιγότερη (Kristensen MB et al 2006). Πρόσφατες έρευνες των Hunt JR (2008), Suliburska (2011) και Sandstead HH (2014) έρχονται να ενισχύσουν την άποψη αυτή, δείχνοντας πως τροφές όπως τα δημητριακά και τα όσπρια, αν και πλούσιες σε Zn λόγω της παρουσίας φυτικών λιπαρών που αποτελούν ισχυρό δύσπεπτο συνδέτη του Zn, οδηγούν σε ελαττωμένη πρόσληψη και συγκέντρωση αυτού στον οργανισμό (Hunt JR et al 2008, Suliburska 2011, Sandstead HH et al 2014). Η καλή λειτουργία του οργανισμού απαιτεί όχι μόνο την παρουσία ιχνοστοιχείων, αλλά και την ύπαρξή τους σε σωστές αναλογίες μεταξύ τους. Τα περισσότερα μικροθρεπτικά συστατικά χρησιμοποιούν ειδικούς μηχανισμούς απορρόφησης. Συνεπώς, υπάρχει δυνητικός ανταγωνισμός, μεταξύ στοιχείων με παρόμοια χημικά χαρακτηριστικά, στις δοκιμασίες πρόσληψης. Για παράδειγμα, τα συμπληρώματα σιδήρου ασκούν αρνητικές επιδράσεις στα επίπεδα του Zn και του χαλκού και με την σειρά του ο Zn επηρεάζει

αρνητικά το σίδηρο και το χαλκό. Επίσης, οι αναλογίες μεταξύ χαλκού και ψευδαργύρου είναι πολύ σημαντικές, καθώς εμφανίζουν ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους, τόσο στην φάση της απορρό-φησης όσο και στη φάση μεταφοράς (Sandstrom B 2001, Arredondo M et al 2006).

B.6. Επίπεδα Zn και κάπνισμα.

Το κάπνισμα αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο. Με το κάπνισμα μεταφέρονται στον οργανισμό περίπου 87 οργανικές καρκινογόνες ουσίες καθώς και τοξικά στοιχεία (toxic elements (Tes), όπως κάδμιο (Cd), νικέλιο (Ni) και μόλυβδος (Pb), που έχουν προταθεί ως παράγοντες πρόκλησης διαφόρων παθολογικών διαταραχών οξείων και χρόνιων, που επιφέρει ο καπνός του τσιγάρου. Τα νοσήματα μπορεί να κυμαίνονται από επιβαρυντικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις, όπως υπέρταση και καρδιαγγειακές νόσοι, έως απειλητικές για τη ζωή κακοήθειες, όπως καρκίνος του πνεύμονα (Fitzpatrick TM et al 2000, Afridi HI et al 2010).

Ο Zn ως βασικό ιχνοστοιχείο στον οργανισμό έχει, εντούτοις, αντιοξειδωτικές ιδιότητες: έτσι, μπορεί να σταθεροποιεί μακρομόρια έναντι των ελεύθερων ριζών οξυγόνου in vitro καθώς και να περιορίζει την υπερβολική παραγωγή αυτών. Η ανεπάρκεια του Zn, ο οποίος αντικαθίσταται από τα τοξικά στοιχεία, μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλες διαταραχές και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες να συμβάλλει στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και συνοδών διαταραχών (Afridi HI et al 2010). Το κάδμιο αποτελεί ισχυρό ανταγωνιστή του Zn και έρευνες δείχνουν ότι η αύξηση του λόγου καδμίου/ψευδαργύρου αποτελεί καθοριστικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε καπνιστές και, ενδεχομένως δείκτη της ευαισθησίας τους σε αυτήν την περιβαλλοντική ασθένεια (Anetor JI et al 2008). Παρόμοια έρευνα (2010) έδειξε πως τα επίπεδα καδμίου, τόσο στο αίμα όσο και σε τρίχες μαλλιών ατόμων που καταλάωναν καπνό, ήταν σημαντικά αυξημένα συγκριτικά με τα επίπεδα Zn τα οποία βρέθηκαν χαμηλά (Kazi TG et al 2010). Το ίδιο έδειξε, επίσης, παλαιότερη έρευνα (2006) όπου βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα καδμίου στον πλακούντα γυναικών που κάπνιζαν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, ενώ τα

αντίστοιχα επίπεδα Zn βρέθηκαν ελαττωμένα (Kutlu T et al 2006). Η σχέση καδμίου/ Zn είχε ενοχοποιηθεί, μολοταύτα, από παλαιότερα όπου ο αυξημένος λόγος αυτών, σε γυναίκες που κάπνιζαν, σχετιζόταν με ελαττωμένο βάρος των νεογνών τους- small for dates (Kuhnert BR et al 1987). Έρευνα, το 2010 σε Πακιστανούς καπνιστές, έδειξε ότι τα επίπεδα Zn αυτών ήταν χαμηλά, εν συγκρίσει με τα επίπεδα Zn των μη καπνιστών (Afridi HI et al 2010). Το ίδιο έδειξε, επίσης, πρόσφατη έρευνα το 2014 σε Ιρλανδούς καπνιστές (Afridi HI et al 2014). Μάλιστα ακόμη μία έρευνα, το 2010 σε άντρες καπνιστές και μη, έδειξε ότι οι καπνίζοντες είχαν χαμηλότερα επίπεδα Zn στο πλάσμα του σπέρματος τους και πως η σχέση αυτή επηρεαζόταν ισχυρά από το χρονικό διάστημα που κατανάλωναν καπνό (Liu RZ et al 2010).

Έρευνα, το 2015 με αντικείμενο τη σχέση μεταξύ βασικών και τοξικών επιπέδων του Zn σε βιολογικά υγρά και τις καπνιστικές συνήθειες Ισπανών, έδειξε ότι παρουσίαζαν χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου καθώς και ότι το κλάσμα του ψευδαργύρου σε αίμα και ούρα ήταν σημαντικά χαμηλό (Suarez-Varela MM et al 2015). Στους καπνίζοντες, η ελάττωση του Zn οδηγεί σε απώλεια της προστατευτικής αντιφλεγμονώδους δράσης του στο αναπνευστικό σύστημα και μεγιστοποιεί τις μεταβολικές συνέπειες που επάγονται από το κάπνισμα (Lang CJ et al 2011). Πρόσφατη, παρά ταύτα, έρευνα έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καπνιστές και μη καπνιστές όσον αφορά τα επίπεδα βασικών ιχνοστοιχείων, όπως του Zn, και ότι το κάπνισμα επηρέαζε αρνητικά κάποιες σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ των μεταλλικών στοιχείων (Meral I et al 2015).

Κεφάλιο Γ: Δομή της τρίχας

Γ.1. Μορφολογία και κερατινοποίηση της ανθρώπινης τρίχας

Οι τρίχες είναι λεπτές κερατινοποιημένες δομές που σχηματίζονται από μία εγκόλπωση του επιθηλίου της επιδερμίδας, το τριχοθυλάκιο, και αποτελούνται από τη ρίζα και το στέλεχος. Οι θύλακοι των εμβρυϊκών τριχών σχηματίζονται πριν την 9^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Το χρώμα, το μέγεθος και η διάταξή τους ποικίλουν στο σώμα ανάλογα με τη φυλή, την ηλικία, το φύλο και την περιοχή. Το τριχοθυλάκιο, το στέλεχος της τρίχας, οι

σημηματογόνοι αδένες και οι ανελκτήρες μύες των τριχών αποτελούν στοιχεία της τριχοσημη-γματογόνου συσκευής. Το τριχοθυλάκιο είναι επιδερμική κατάδυση, που σχηματίζεται κατά των τρίτο μήνα της κύησης μέσα στο χόριο του δέρματος. Στο κάτω άκρο του σχηματίζεται μια βολβοειδής διόγκωση (βολβός της τρίχας) με κοίλη κατώτερη επιφάνεια, που περιέχει μια εξειδικευμένη περιοχή της επιδερμίδας που ονομάζεται θηλή της τρίχας. Η δομή αυτή είναι εφοδιασμένη με πολλές εμμύελες και αμύελες νευρικές απολήξεις όπως και με άφθονα αιμοφόρα αγγεία. Στον βολβό της τρίχας υπάρχουν πολλά μικρά βλαστικά κύτταρα, έντονα πολλαπλασιαζόμενα, που παράγουν το στελέχος και το εσωτερικό έλυτρο της ρίζας, το οποίο περιβάλλεται από το εξωτερικό έλυτρό του. Μεταξύ των κυττάρων βρίσκονται διάσπαρτα τα μελανοκύτταρα, τα οποία παράγουν την χρωστική μελανίνη. Το εσωτερικό έλυτρο της τρίχας υφίσταται κερατινοποίηση για τον σχηματισμό του στελέχους που αποτελείται από δύο ή τρεις στιβάδες κερατίνης με χαρακτηριστική οργάνωση. Η εξωτερική στιβάδα είναι το περιτρίχιο, η δεύτερη στιβάδα είναι ο φλοιός που προσδίδει αντοχή στην τρίχα και ο μυελός της τρίχας είναι μεταβλητό στοιχείο, που απουσιάζει στις πολλές λεπτές τρίχες και βρίσκεται στο μέσον του στελέχους.

Γ.2. Ενσωμάτωση και εγκατάσταση μεταλλικών ιχνοστοιχείων στις φάσεις ανάπτυξης του τριχοθυλακίου

Η ανθρώπινη τρίχα δεν αυξάνεται συνεχώς, αλλά περιοδικά σε τρεις φάσεις. Η αναγενής φάση χαρακτηρίζεται από υψηλή μεταβολική δραστηριότητα και διαρκεί 2-6 έτη. Στην καταγενή φάση, που διαρκεί 1-2 εβδομάδες, προετοιμάζεται η πτώση της τρίχας. Στην τελογενή φάση η νεκρή ρίζα της τρίχας παραμένει στο κεφάλι για περίπου 1-6 μήνες και μετά πέφτει. Φυσιολογικά, 85% των τριχών βρίσκονται στην αναγενή φάση, 1% στην καταγενή φάση και περίπου 14% στην τελογενή όπου θα αποβληθούν τους επόμενους μήνες. Η θηλή της τρίχας είναι στενά συνδεδεμένη με το σώμα, μέσω της αιματικής κυκλοφορίας του λεμφικού συστήματος και των εξωκυτταρικών υγρών, κατά τη διάρκεια της αναγενούς φάσης ανάπτυξης. Εκτός από τα συστατικά της τρίχας, τα ιχνοστοιχεία μεταφέρονται και ενσωματώνονται στο σώμα της και την τρέφουν με τις συγκεντρώσεις που έχουν ανά πάσα στιγμή. Η τρίχα μπορεί να θεωρηθεί ως εκκριτικό όργανο ιχνοστοιχείων τα οποία ενσωματώνονται στο παχύτερο τμήμα του βολβού. Η ποσότητα

του αποτιθέμενου στοιχείου εξαρτάται από τη στιγμιαία συγκέντρωση αίματος, λέμφου και εξωκυττάριου υγρού. Η πληροφορία που αφορά σε μία μέρα ενσωματώνεται σε τμήμα τρίχας μήκους 300-400μm. Κάθε τριχοθυλάκιο περιβάλλεται από ένα σύστημα τριχοειδών αγγείων στην περιοχή της ρίζας που εξυπηρετεί τη συνεχή ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ της ρίζας, της τρίχας και του οργανισμού. Με τη χρήση ικανοποιητικά ευαίσθητων οργάνων μπορούν να ανιχνευθούν περισσότερα από 60 ιχνοστοιχεία σε μία υγιή τρίχα. Τα στοιχεία Na, Cl, K, S, Zn, P, Cu και Fe βρίσκονται στις υψηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα και στα μαλλιά.

Γ.3. Τρίχες του τριχωτού της κεφαλής ως βιοδείκτες της έκθεσης σε μέταλλα.

Οι τρίχες αποθηκεύουν πληροφορίες που αφορούν την έκθεση σε ουσίες επί μεγάλο χρονικό διάστημα. Η ποσότητα της ουσίας, που ενσωματώνεται στην τρίχα, είναι ανάλογη της βιοδιαθεσιμότητάς της. Η ποιοτική και ποσοτική χημική ανάλυση του τριχωτού της κεφαλής ενός ατόμου μπορεί να εκφράζει την αναλυτική αντανάκλαση της ζωής του. Αντικατοπτρίζει τις διατροφικές συνήθειες, τον χώρο εργασίας και την πιθανή περιβαλλοντική έκθεση σε τοξικά στοιχεία καθώς και ειδικές συνήθειες, που αποτυπώνονται σε αυτήν με χρονολογική σειρά. Οι συγκεντρώσεις στα μαλλιά μπορούν να αποκαλύψουν διατροφικές αλλοιώσεις, αλλά και υπερσυσσωρεύσεις.

Οι τρίχες επιλέγονται ως βιολογικό υλικό γιατί τα δείγματα είναι ευκόλως διαθέσιμα, η μεταφορά και αποθήκευσή τους γίνονται με απλό τρόπο. Λαμβάνονται με ελάχιστο ή καθόλου πόνο, δεν απαιτούνται ακριβά εργαλεία ούτε και εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό, συν τοις άλλοις, η χημική ανάλυση των τριχών δύναται να δείξει εκθέσεις ή ελλείψεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Παρόλα αυτά υπάρχουν και μειονεκτήματα, λόγω χάρη η συγκέντρωση μετάλλων όπως ο Zn στα μαλλιά μεταβάλλεται με την ηλικία του ατόμου, το φύλο, την περιοχή του τριχωτού της κεφαλής από όπου θα γίνει η δειγματοληψία, την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους, τις επιδράσεις λόγω της διαφορετικής εποχής και τις επιδράσεις από υλικά καλλωπισμού όπως βαφές.

Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η διερεύνηση της σχέσης των συγκεντρώσεων ψευδαργύρου του τριχωτού της κεφαλής, ως δείκτη αποθηκών του μετάλλου, και νευροαισθητηριακών λειτουργιών, ειδικότερα της αντίληψης του πόνου, σε σχέση με τις διατροφικές προτιμήσεις, τις καπνιστικές συνήθειες, την κατανάλωση αλκοόλ και την άθληση υγιών νέων ανδρών (19-40 ετών).

ΜΕΡΟΣ ΙΙ. Υλικά – Μέθοδοι

A.1. Πληθυσμιακό δείγμα

Η έρευνα διεξήχθη σε 62 νεοσύλλεκτους στρατιώτες ηλικίας 19-40 ετών. Οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν εθελοντικά στην έρευνα, αφού ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της και υπέγραψαν αντίστοιχη δήλωση συγκατάθεσης. Από την έρευνα αποκλείστηκαν άτομα με νοσήματα του γαστρεντερικού σωλήνα, του δέρματος και του αίματος, βάσει των σχετικών δεδομένων που ελήφθησαν κατά τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων, που παρατίθενται.

A.2. Ερωτηματολόγιο (σωματομετρικοί δείκτες, διατροφικές συνήθειες, έξεις/συνήθειες, ιατρικό ιστορικό)

Κάθε συμμετέχων συμπλήρωσε το παρακάτω ερωτηματολόγιο κατόπιν αναλυτικών οδηγιών και παρουσία της ιατρού, που διενεργεί την έρευνα. Σε κάθε ερωτηματολόγιο τοποθετήθηκε κωδικός-αριθμός, που αντιστοιχούσε σε κάθε συμμετέχοντα. Το ερωτηματολόγιο είναι το εργαλείο με το οποίο συλλέχθηκαν οι πληροφορίες των μεταβλητών ενδιαφέροντος, αποτελείται συνολικά από 4 σελίδες και 4 κύρια μέρη.

A. Συλλογή στοιχείων που αναφέρονται στο έτος γέννησης, την καταγωγή, τον τόπο διαμονής την τελευταία πενταετία, το επίπεδο μόρφωσης, την επαγγελματική ενασχόληση την τελευταία πενταετία και τα ανθρωπομετρικά στοιχεία. Η μέτρηση του αναστήματος πραγματοποιήθηκε με αναστημόμετρο ακριβείας χιλιοστού και η μέτρηση του βάρους έγινε με χρήση ζυγαριάς ακριβείας 0,1 Kg.

B. Συλλογή διατροφικών στοιχείων ποιοτικού και ποσοτικού χαρακτήρα που αφορούν στις τροφές που καταναλώνονται σε εβδομαδιαία βάση.

Γ. Συλλογή στοιχείων που αφορούν έξεις και συνήθειες που σχετίζονται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την χρήση ναρκωτικών ουσιών καθώς και την ενασχόληση με τον αθλητισμό.

Δ. Συλλογή στοιχείων υγειονομικού ενδιαφέροντος που αφορούν στην ύπαρξη προβλήματος υγείας του ίδιου και της οικογενείας του, τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και το χρονικό διάστημα λήψης αυτής, τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και το χρονικό διάστημα λήψης αυτών και την ύπαρξη φαρμακευτικής ή τροφικής αλλεργίας.

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΕ Zn(ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΟ)**

Όνοματεπώνυμο:

Σωματομετρικά στοιχεία:

Ύψος:

Βάρος:

Ηλικιακή ομάδα:

18-28:

28 και άνω:

Καταγωγή:

Τόπος διαμονής την τελευταία πενταετία:

Ποιο είναι το επίπεδο μόρφωσής σου:

Απόφοιτος Δημοτικού:

Απόφοιτος Γυμνασίου:

Απόφοιτος Λυκείου:

Απόφοιτος ΙΕΚ/ Επαγγελμ. Σχολών:

Απόφοιτος ΑΕΙ/ ΤΕΙ:

Απόφοιτος Μεταπτυχιακού:

Ποια είναι η επαγγελματική σου απασχόληση; Δηλαδή που εργάζεσαι την τελευταία διετία;

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΕ ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΙΣ ΚΑΘΕ ΜΙΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΑ ΒΑΣΗ:

ΤΡΟΦΕΣ	ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ	5-6 ΦΟΡΕΣ	3-4 ΦΟΡΕΣ	1-2 ΦΟΡΕΣ	ΠΟΤΕ
Κόκκινο κρέας					
Άσπρο κρέας					
Θαλασσινά					
Όσπρια					
Ζυμαρικά					
Λαχανικά					
Φρούτα					
Γαλακτοκομικά					
Δημητριακά ολ.άλεσης					
Λάδι/ ελιές					
Ξηροί καρποί					

Οι τροφές ομαδοποιήθηκαν με βάση το είδος τους:

ΚΟΚΚΙΝΟ -> Κόκκινο Κρέας (χοιρινό, μοσχάρι), Θαλασσινά (ψάρια, στρείδια, μύδια), Όσπρια, Ξηροί Καρποί

ΜΠΛΕ -> Άσπρο Κρέας, Ζυμαρικά, Γαλακτοκομικά

ΠΡΑΣΙΝΟ -> Λαχανικά, Φρούτα, Δημητριακά ολ. άλεσης, Λάδι

ΕΞΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Καπνίζεις:

Ναι:

Όχι:

Αν Ναι, πόσα τσιγάρα καπνίζεις:

10/ ημέρα:

1 πακέτο:

Περισσότερο:

Αν Ναι, πότε άρχισες το κάπνισμα:

Λιγότερο από 1 χρόνο:

Μεταξύ 1 και 5 χρόνια:

Μεταξύ 5 και 10 χρόνια:

Άνω των 10 χρόνων:

Πόσο συχνά καταναλώνεις αλκοόλ:

Ποτέ:

Σπάνια:

Μόνο σε κοινωνικές εκδηλώσεις:

Συχνά:

Καθημερινά:

Ποιο είδος αλκοολούχου ποτού προτιμάς:

Μικρού βαθμού περιεκτικότητα σε αλκοόλ:

Μεσαίου βαθμού περιεκτικότητα σε αλκοόλ:

Μεγάλου βαθμού περιεκτικότητα σε αλκοόλ:

Έχεις κάνει ποτέ χρήση ναρκωτικών ουσιών:

Ναι:

Όχι:

Ασχολείσαι με τον αθλητισμό

(μπάσκετ, ποδόσφαιρο, βόλεϊ, πόλο, γυμναστήριο, κ.ά.):

Ναι:

Όχι:

Αν Ναι, πόσο συχνά;

1-2 φορές την εβδομάδα:

3-4 φορές την εβδομάδα:

καθημερινά:

καθόλου:

ΘΕΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ

Έχεις κάποιο πρόσφατο πρόβλημα υγείας:

Ναι:

Όχι:

Αν Ναι, ποιο είναι αυτό;

Παίρνεις κάποια φαρμακευτική αγωγή;

Ναι:

Όχι:

Αν Ναι, ποια είναι αυτή;

Πόσο διάστημα λαμβάνεις την αγωγή;

1-2 εβδομάδες:

2-4 εβδομάδες:

περισσότερο από 4 εβδομάδες:

Παίρνεις κάποιο συμπλήρωμα διατροφής:

Ναι:

Όχι:

Αν Ναι, για πόσο διάστημα;

1-2 εβδομάδες:

2-4 εβδομάδες:

περισσότερο από 4 εβδομάδες:

Έχεις αλλεργία σε:

Κάποιο φάρμακο:

Ναι:

Όχι:

Κάποιο φαγητό:

Ναι:

Όχι:

Οτιδήποτε άλλο:

Ναι:

Όχι:

Έχεις κάνει κάποιου είδους χειρουργική επέμβαση:

Ναι:

Όχι:

Σημείωσε αν πάσχεις από χρόνια νόσημα όπως τα παρακάτω:

Σακχαρώδη διαβήτη:

Αρτηριακή υπέρταση:

Δερματικά νοσήματα:

Νοσήματα του αίματος:

Νοσήματα του εντέρου(φλεγμονώδη νόσο, έλκος,
σύνδρομο δυσαπορρόφησης, σ. ευερέθιστου εντέρου):

αρθραλγίες:

Προβλήματα σε σπονδυλική στήλη:

Προβλήματα ακοής:

Ηπατίτιδα A, B, C:

Οτιδήποτε άλλο:

Τίποτε από τα παραπάνω:

Πάσχει κάποιος από την οικογένειά σου από κάποιο πρόβλημα υγείας:

Ναι:

Όχι:

B: Υλικά

1. Πλαστικοί περιέκτες πολυαιθυλενίου (zip)
2. Ανοξειδωτο ψαλίδι
3. Πλαστικά γάντια μιας χρήσης
4. Πιεσόμετρο με βραχιόνια περιχειρίδα
5. Αλτήρες βάρους 5 κιλών

6. Αντιδραστήρια AAS

7. Φασματοφωτόμετρο AAS, Perkin-Elmer 560

Γ: Μέθοδοι

Γ.1. Επιλογή βιολογικού υλικού δειγματοληψίας

Στην παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε μέτρηση της συγκέντρωσης του Zn σε δείγματα του τριχωτού της κεφαλής. Η διαδικασία αυτή ακολουθήθηκε, διότι συνιστά ειδική, ευαίσθητη, μη επεμβατική μέθοδο εκτίμησης του Zn στο σώμα και παρέχει πληροφορίες για τη χρόνια έκθεση στο μέταλλο. Τα επίπεδα Zn στον ορό του αίματος ανταποκρίνονται στα επίπεδα Zn τη δεδομένη χρονική στιγμή και αλλάζουν σε συνάρτηση με τις διατροφικές συνήθειες (Lowe NM 2009) και τις διάφορες ασθένειες. Προσωρινές αποθήκες του ψευδαργύρου αποτελούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία μαρτυρούν την πρόσφατη έκθεση σε ψευδάργυρο, κατά προσέγγιση διάρκειας 1-2 μηνών. Από την άλλη μεριά, τα επίπεδα Zn στα μαλλιά είναι σταθερά, δεν εμφανίζουν εύκολα διακυμάνσεις και το μήκος των τριχών που λαμβάνονται αντανακλά τα επίπεδα αποθήκευσης Zn στη διάρκεια 3-6 μηνών, καθώς η δέμευση των διαφόρων ιχνοστοιχείων στα μαλλιά είναι μόνιμη (Dorea JG. et al 1985, Ozmen Habibe et al 2013). Η επιλογή αυτής της μεθόδου οφείλεται στο γεγονός ότι μπορούν να συλλεχθούν εύκολα και αβλαβώς, μπορούν εύκολα να αποθηκευτούν και να μεταφερθούν. Οφείλεται εξίσου στο ότι τα περισσότερα ιχνοστοιχεία έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις στα μαλλιά εν συγκρίσει με άλλα τμήματα του σώματος (αίμα, ορό πλάσματος, ούρα) γεγονός που συνιστά βοηθητικό παράγοντα για τις διαδικασίες ανάλυσης (Hatipoğlu N et al 2008). Η ανάλυση των τριχών παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις των ιχνοστοιχείων, εν αντιθέσει με την ανάλυση του αίματος ή του πλάσματος, οι οποία αποκαλύπτει μόνο τις εξωκυττάριας συγκεντρώσεις τη στιγμή που λαμβάνεται το δείγμα, ενώ η ανάλυση των ούρων προσδιορίζει μόνο τις εξωκυττάριας ουσίες που έχουν απεκκριθεί (Manson P 1985).

Προσφάτως, έχει βρεθεί ότι τα μαλλιά αποτελούν ένα χρήσιμο διαγνωστικό μέσο για την πρόωγη διάγνωση πολλών ασθενειών, όπως ο αυτισμός, ο καρκίνος, η αρτηριακή υπέρταση, η ηπατική βλάβη και ο σακχαρώδης διαβήτης, καθώς προέκυψε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας ή της υπερβολικής παρουσίας κάποιων ιχνοστοιχείων στα μαλλιά, με την εμφάνιση των εν λόγω των ασθενειών (Vaghri Z et al 2007, Wołowiec P. et al 2013).

Γ.2. Δειγματοληψία υλικού

Ελήφθησαν δείγματα τριχών του τριχωτού της κεφαλής μήκους 2-3 εκ. από τη βάση του αυχένα (περιοχή των ινιακών ογκωμάτων). Η συλλογή έγινε σε πλαστικούς περιέκτες πολυαιθυλενίου (zip). Η διαδικασία διενεργήθηκε με ανοξείδωτο ψαλίδι και γάντια μιας χρήσης. Πάνω σε κάθε περιέκτη τοποθετήθηκε κωδικός-αριθμός, που αντιστοιχούσε στον κάθε συμμετέχοντα και ήταν ίδιος με τον κωδικό-αριθμό του αντίστοιχου ερωτηματολογίου. Τα δείγματα τριχών στάλθηκαν στο εργαστήριο Φυσιολογίας του Ιατρικού τμήματος του ΠΙ, προκειμένου να αναλυθούν με Φασματοφωτομετρία Ατομικής Απορρόφησης (AAS).

Γ.3. Δοκιμασία αλγαισθησίας

Εφαρμογή δοκιμασίας κόπωσης άνω άκρου με άρση αλτήρα βάρους 5 Kg μετά από ίσχαιμη περίδεση του βραχίονα. Η περιχειρίδα κοινού πιεσόμετρου τοποθετήθηκε στον βραχίονα του αριστερού άκρου αν ο εξεταζόμενος ήταν δεξιόχειρας και στο δεξιό αν ήταν αριστερόχειρας. Στην συνέχεια στον θάλαμο της περιχειρίδος εφαρμόστηκε πίεση 180mmHg. Υπό την ως άνω περίδεση, ζητήθηκε από τους εθελοντές να εκτελέσουν επαναλήψεις άρσης του αλτήρα βάρους 5 κιλών με ρυθμό: 1 επανάληψη / δευτερόλεπτο μέχρις ότου ο εκτελών την δοκιμασία αναφέρει αίσθηση πόνου. Παράλληλα, γινόταν

χρονομέτρηση της όλης διαδικασίας και καταγραφόταν ο χρόνος εκτέλεσης της δοκιμασίας από κάθε έναν εθελοντή στρατιώτη.

Γ.4. Προετοιμασία και Ανάλυση δειγμάτων τριχωτού κεφαλής με AAS

Γ.4.1. Προετοιμασία των δειγμάτων (όξινη πέψη)

Η προετοιμασία όλων των δειγμάτων του τριχωτού της κεφαλής έγινε με τη διαδικασία της όξινης πέψης. Η διαδικασία αυτή προβλέπει ότι ποσότητα δείγματος, περί τα 0,5 g, τοποθετείται σε οβίδες Teflon-PFA και προστίθενται 4ml νιτρικού οξέος 65% αναγνωρισμένης αναλυτικής καθαρότητας (suprapour, Merck, Darmstadt) καθώς και 0,2 ml υπεροξειδίου του υδρογόνου 30% (Fluka) ίδιας καθαρότητας. Οι οβίδες με τα δείγματα μεταφέρθηκαν σε φούρνο μικροκυμάτων ισχύος P= 400 W και η διαδικασία της όξινης πέψης διήρκεσε 15 λεπτά. Το διαυγές διάλυμα που προέκυψε αραιώθηκε με δις απεσταγμένο νερό μέχρι τελικού όγκου 10 ml και ήταν έτοιμο προς ανάλυση. Παράλληλα με κάθε σειρά δειγμάτων ετοιμάστηκαν τυφλά δείγματα (blanks) καθώς και δείγματα από πέψη υλικών αναφοράς (reference material) με τη βοήθεια των οποίων ελέγχθηκε η ύπαρξη σφαλμάτων και η αξιοπιστία της ανάλυσης. Διπλές αναλύσεις έγιναν σε 62 δείγματα.

Γ.4.2. Υλικά αναφοράς

Τα υλικά αναφοράς είναι ουσίες των οποίων οι ιδιότητες προσδιορίζονται με επαρκή ακρίβεια σε πιστοποιημένα εργαστήρια και με έγκυρες, από τεχνικής άποψης, διαδικασίες. Αποτελούν έναν από τους πιο βασικούς άξονες στον σχεδιασμό της διασφάλισης της ποιότητας των μετρήσεων. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη βαθμονόμηση των οργάνων, για τον έλεγχο μεθόδων μέτρησης ή ακόμη και για την ακρίβεια του συνολικού αναλυτικού συστήματος ενός εργαστηρίου. Για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας και για την

εξακρίβωση της ορθότητας της αναλυτικής διαδικασίας χρησιμοποιήθηκαν τα εξής υλικά αναφοράς:

α) Human Hair certified reference material NCS ZC81002b

Με αυτά τα υλικά αναφοράς ελέγχεται η μέθοδος ανίχνευσης του μετάλλου Ψευδαργύρου, που εφαρμόστηκε για τις ανάγκες της έρευνας. Μέτρο της ορθότητας είναι η διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής που λαμβάνεται στο εργαστήριο, κατά την ανάλυση των πιστοποιημένων υλικών αναφοράς, και της πιστοποιημένης τιμής, η οποία εκφράζεται ως % ποσοστό της πιστοποιημένης τιμής.

Γ.4.3. Ποσοτική ανάλυση του Ψευδαργύρου με τη φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης με φλόγα

Όταν ακτινοβολία μήκους κύματος λ περνά από νέφος ατόμων, ένα μέρος της απορροφάται λόγω της διέγερσης των ατόμων. Η ένταση της ακτινοβολίας στο μήκος κύματος που αντιστοιχεί στην ενέργεια του φωτονίου μειώνεται. Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του ατόμου, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση στην ενέργεια της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Η μείωση της έντασης του σήματος, του ανιχνευτή του φωτόμετρου, διέπεται από τον νόμο του Lambert-Beer, σύμφωνα με τον οποίο όταν μονοχρωματική ακτινοβολία διέρχεται από ομοιογενές υλικό, η ισχύς της ακτινοβολίας μειώνεται ανάλογα με τον αριθμό των απορροφούμενων σωματιδίων στην διαδρομή του φωτός :

$$A = \log P_0/P = a b c,$$

όπου A η απορρόφηση, P_0 η ισχύς της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, P η ισχύς της εξερχόμενης ακτινοβολίας, a η απορροφητικότητα (σταθερά), b το μήκος της διαδρομής που διανύθηκε και c η συγκέντρωση. Η απορρόφηση, συνεπώς, σχετίζεται με τη συγκέντρωση του μετάλλου. Για κάθε μέταλλο, συγκεκριμένα φάσματα φωτεινών συχνοτήτων ενεργοποιούνται στην πηγή του φωτόμετρου με τη βοήθεια λυχνίας κοίλης καθόδου. Η κάθοδος αποτελείται από το στοιχείο που προσδιορίζουμε και η άνοδος είναι

από βολφράμιο, νικέλιο ή ζirkόνιο. Η λάμπα γεμίζεται με νέο ή αργό σε πίεση λίγων αερίων που εκπέμπουν γραμμικά φάσματα (toff). Η επιλογή του αερίου γίνεται με άξονα τη μικρότερη φασματική παρεμβολή. Με τη μέθοδο της ατομικής απορρόφησης με φλόγα τα προς ανάλυση μεταλλικά ιόντα, που προκύπτουν μετά την όξινη πέψη των δειγμάτων, εισάγονται σαν αεροζόλ με τη βοήθεια του νεφελοποιητή και μεταφέρονται από ρεύμα αερίων στον καυστήρα. Αρχικά, εξατμίζεται ο διαλύτης αφήνοντας λεπτά σωματίδια άλατος αιωρούμενα στη φλόγα. Τα σωματίδια αεριοποιούνται και ο παραγόμενος ατμός ατμοποιείται. Αυτή η διεργασία οφείλεται μερικώς, στην απευθείας επίδραση της θερμότητας και μερικώς, στη χημική αναγωγή των χημικών ειδών που υπάρχουν στη φλόγα. Οι μετρήσεις απορρόφησης σε φλόγα γίνονται συνήθως σε θερμοκρασίες κάτω από 3000 °C, συνεπώς τα περισσότερα άτομα βρίσκονται στη θεμελιώδη κατάσταση. Τα ιοντικά φάσματα διαφέρουν από τα ατομικά και πρέπει να διατηρείται ο βαθμός ιονισμού όσο το δυνατόν σε χαμηλότερο επίπεδο. Η ακτινοβολία που εκπέμπεται από τη λάμπα απορροφάται από τα μη διεγερμένα άτομα. Ένα σταθερό σήμα, του οποίου η ένταση είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του μετάλλου, καταγράφεται κατά το χρονικό διάστημα που το δείγμα εκτίθεται στη φλόγα.

Για τη μέτρηση της συγκέντρωσης του Zn χρησιμοποιήθηκε πρότυπο διάλυμα 0,5 μg/ ml. Η παρασκευή του έγινε με διαδοχικές αραιώσεις από πρότυπο διάλυμα συγκέντρωσης 1 mg/ ml (Spectrosol, BDH Chemicals Ltd Poole England). Η βαθμονόμηση του οργάνου γίνεται με τα πρότυπα και με το τυφλό δείγμα. Η καμπύλη εργασίας ελέγχεται συχνά για να γίνονται οι κατάλληλες διορθώσεις και τα αποτελέσματα δίνονται σε μg/ ml. Στη συνέχεια γίνεται αναγωγή των αποτελεσμάτων στα αρχικά δείγματα σε μg/ g.

Γ.5. Στατιστική ανάλυση (τεστ, παράμετροι κτλ)

Τα δεδομένα της μελέτης υπέστησαν στατιστική επεξεργασία και τα επίπεδα ψευδαργύρου συσχετίστηκαν με τα δεδομένα των δοκιμασιών και των ερωτηματολογίων, ώστε να εκτιμηθεί ο ρόλος του διατροφικού ψευδαργύρου στις νευροαισθητηριακές λειτουργίες. Όσον αφορά την καταχώρηση και την κωδικοποίηση των δεδομένων της

έρευνας χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 22. Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια περιγραφικής και επαγωγικής στατιστικής. Στην πρωτογενή ανάλυση που διενεργήθηκε, υπολογίστηκαν τα βασικά περιγραφικά μέτρα θέσης και διασποράς (μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσος και ελάχιστη-μέγιστη τιμή,) για τις ποσοτικές – συνεχείς μεταβλητές. Επιπρόσθετα, για όλα τα ποσοτικά και ονομαστικά μέτρα (κάπνισμα, εκπαιδευτικό επίπεδο κ.α.) υπολογίστηκαν οι συχνότητες και οι σχετικές συχνότητες εμφάνισης των διαφορετικών επιπέδων κάθε μεταβλητής. Για τη διερεύνηση της προσαρμογής στην κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το test Shapiro-Wilk (2005 SHESKIN, Parametric and Non parametric procedures Chapman & Hall, pg 522-539), η μη απόρριψη του οποίου συνεπάγεται την επιλογή παραμετρικών ελέγχων για τη διερεύνηση των αντίστοιχων ερευνητικών ερωτημάτων. Για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων τιμών των απαντήσεων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος independent sample t-test, για τις περιπτώσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών. Για τον έλεγχο όλων των διμεταβλητών σχέσεων χρησιμοποιήθηκαν ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και Spearman αντίστοιχα, η τιμή των οποίων, μας δείχνει την ένταση της γραμμικής σχέσης και το πρόσημό τους, την κατεύθυνση αυτής. Τέλος, για τη γραφική απεικόνιση των μετρήσεων, χρησιμοποιήθηκαν συγκριτικά ραβδογράμματα για τις ονομαστικές μεταβλητές και αντίστοιχα θηκογράμματα για τις συνεχείς.

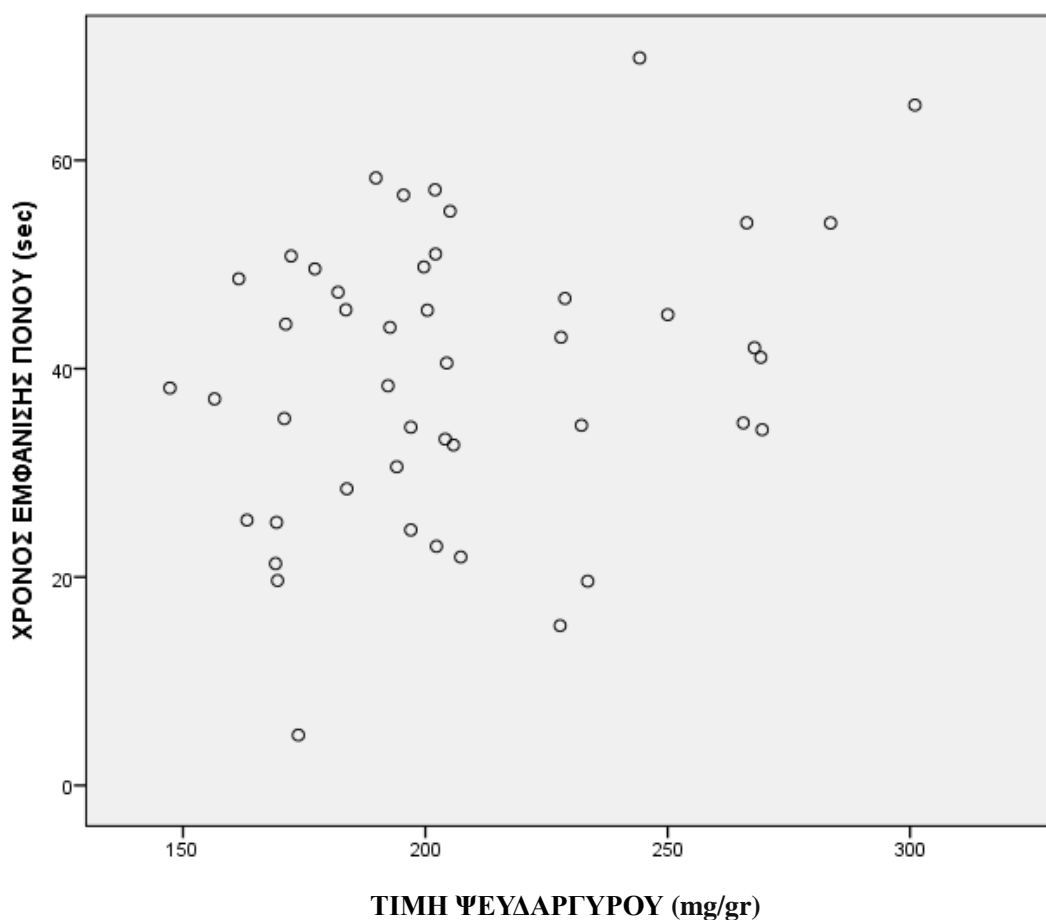
ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ. Αποτελέσματα

Α. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου

	ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ(mg/gr)
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	Pearson Correlation	1
	Sig. (2-tailed)	.293
	N	46
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ(mg/gr)	Pearson Correlation	.293*
	Sig. (2-tailed)	.048
	N	46

Πίνακας ΙΙΙΙ. Αποτελέσματα συντελεστή συσχέτισης μεταξύ χρόνου εμφάνισης πόνου και τιμής ψευδαργύρου

Με βάση τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα, ο χρόνος εμφάνισης πόνου και η τιμή ψευδαργύρου είναι γραμμικά συσχετισμένες με θετική κατεύθυνση ($r=0.293$, $\text{sig}<0.05$), κάτι που σημαίνει ότι όταν αυξάνονται οι τιμές του ψευδαργύρου αυξάνεται και ο χρόνος εμφάνισης πόνου.



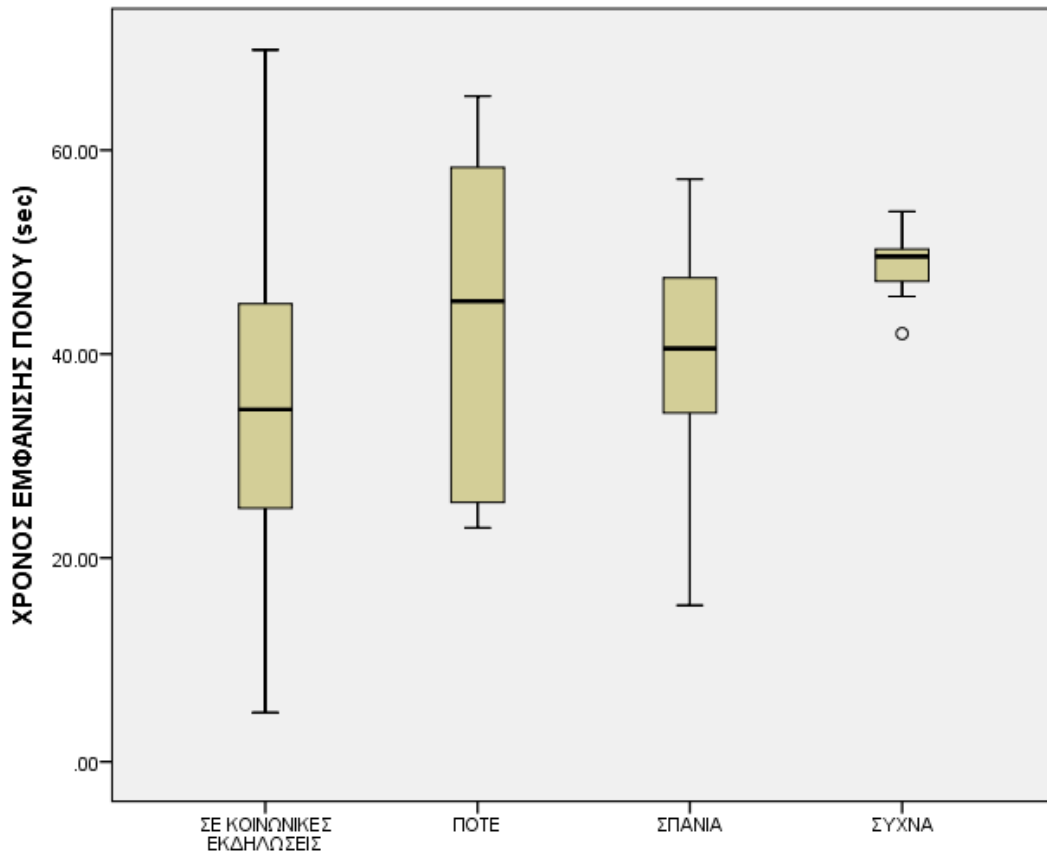
Γράφημα III1. Σημειόγραμμα τιμών Ψευδαργύρου και Χρόνου Εμφάνισης Πόνου

B. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την κατανάλωση αλκοόλ και την περιεκτικότητα του ποτού σε αλκοόλ

		ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ 5	ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΟΤΟΥ ΣΕ ΑΛΚΟΟΛ
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ (sec)	Correlation Coefficient	.363	.391
	Sig. (2-tailed)	.013	.007
	N	46	46
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ(mg/gr)	Correlation Coefficient	-.006	.035
	Sig. (2-tailed)	.967	.818
	N	46	46

Πίνακας III2. Συσχέτιση χρόνου εμφάνισης πόνου και τιμών ψευδαργύρου με τη συχνότητα κατανάλωσης ποτού και την περιεκτικότητά του σε αλκοόλ. (συχνότητα κατανάλωσης ποτού 5= κατηγορίες: ποτέ, σπάνια, συχνά, σε κοινωνικές εκδηλώσεις, καθημερινά)

Με βάση τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα, ο χρόνος εμφάνισης πόνου είναι γραμμικά συσχετισμένος με θετική κατεύθυνση με τη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ ($\rho=0.363$, $\text{sig}<0.05$) αλλά και την περιεκτικότητα του ποτού σε αλκοόλ ($\rho=0.391$, $\text{sig}<0.05$)



ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΛΚΟΟΛ

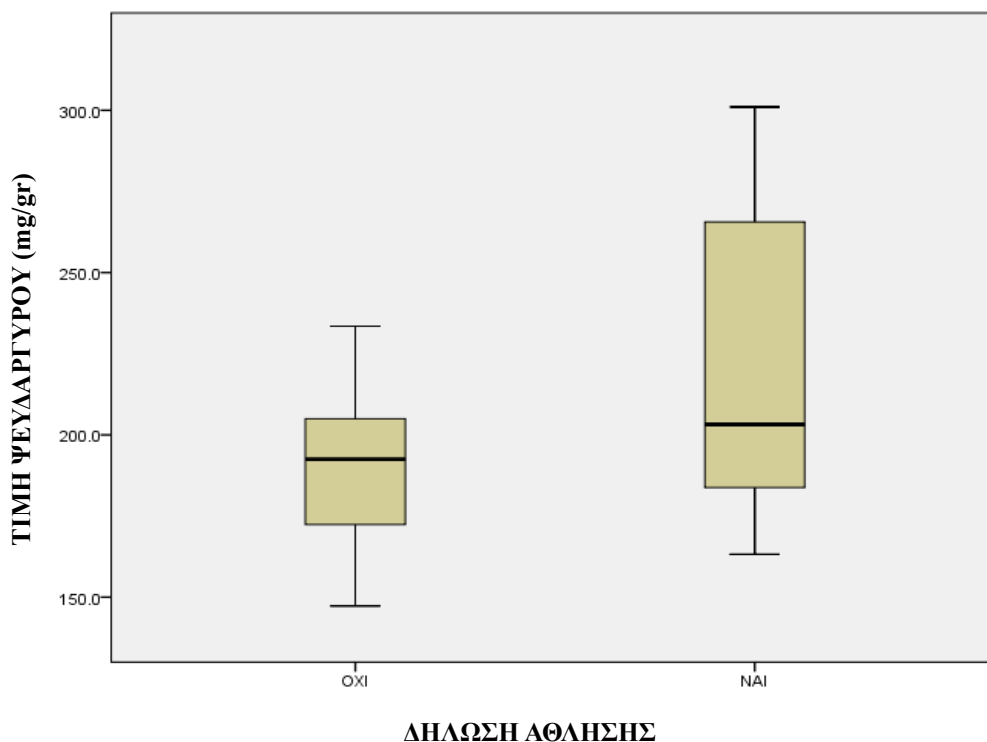
Γράφημα III2. Συγκριτικό θηκόγραμμα Χρόνου Εμφάνισης Πόνου και Συχνότητας κατανάλωσης αλκοόλ

Γ. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την άθληση (Ναι-Όχι)

ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗ		<i>N</i>	<i>M</i>	<i>S.D.</i>	<i>t (sig.)</i>
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ (sec)	ΟΧΙ	20	36.0	13.5	-1.562 (0.125)
	ΝΑΙ	26	42.3	13.7	
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ(mg/gr)	ΟΧΙ	20	192.5	25.5	-2.386 (0.021)
	ΝΑΙ	26	217.7	41.4	

Πίνακας III3. Σύγκριση μέσων τιμών Χρόνου Εμφάνισης Πόνου και τιμών Ψευδαργύρου σε δείγμα 44 ατόμων

Με βάση τα αποτελέσματα των ελέγχων που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα παρατηρείται σημαντική στατιστική διαφορά στη μέση τιμή του Ψευδαργύρου, ανάμεσα σε αυτούς που δήλωσαν ότι δε γυμνάζονται ($M = 192.5$, $SD=25,5$) και σε αυτούς που δήλωσαν ότι γυμνάζονται ($M = 217.7$, $SD = 41$) ($t=-2.386$, $sig<0.05$), με μεγαλύτερη τιμή να εμφανίζουν όσοι γυμνάζονται.



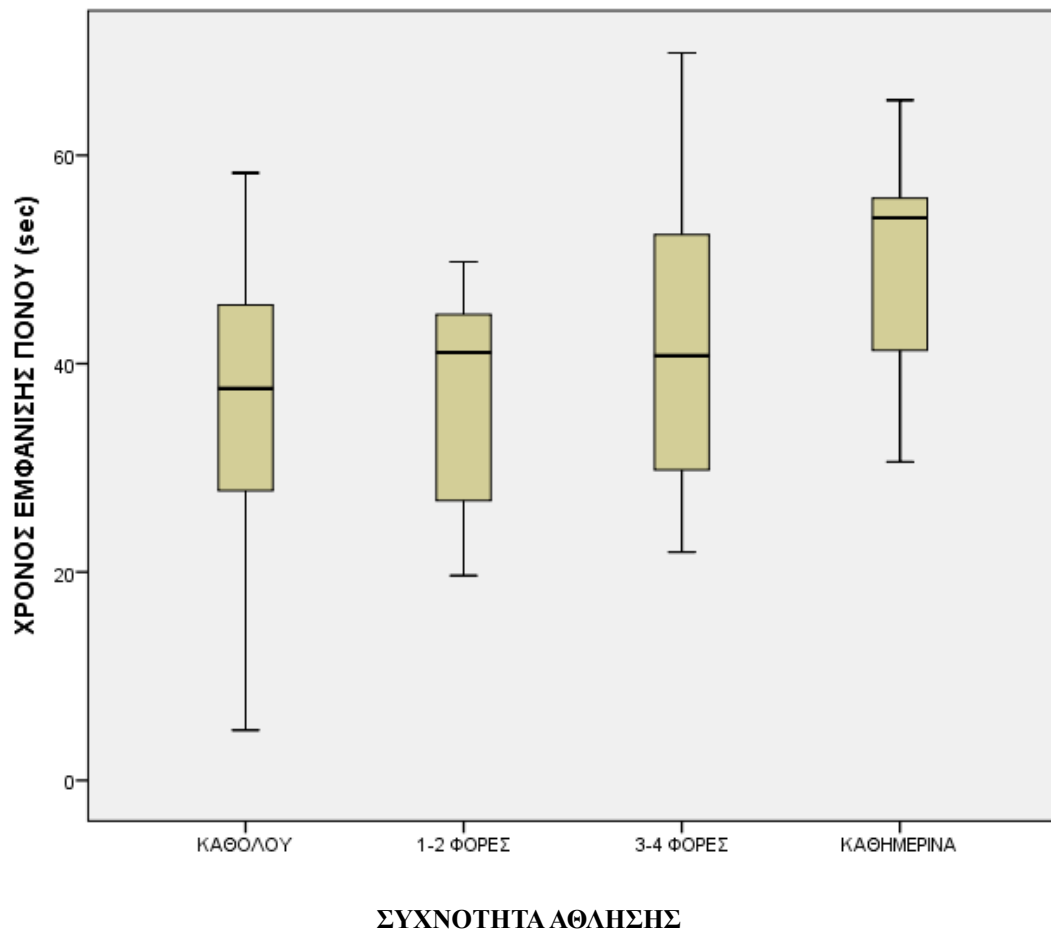
Γράφημα III3: Συγκριτικό θηκόγραμμα τιμής Ψευδαργύρου με τη Δήλωση Άθλησης

Δ. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με τη συχνότητα άθλησης

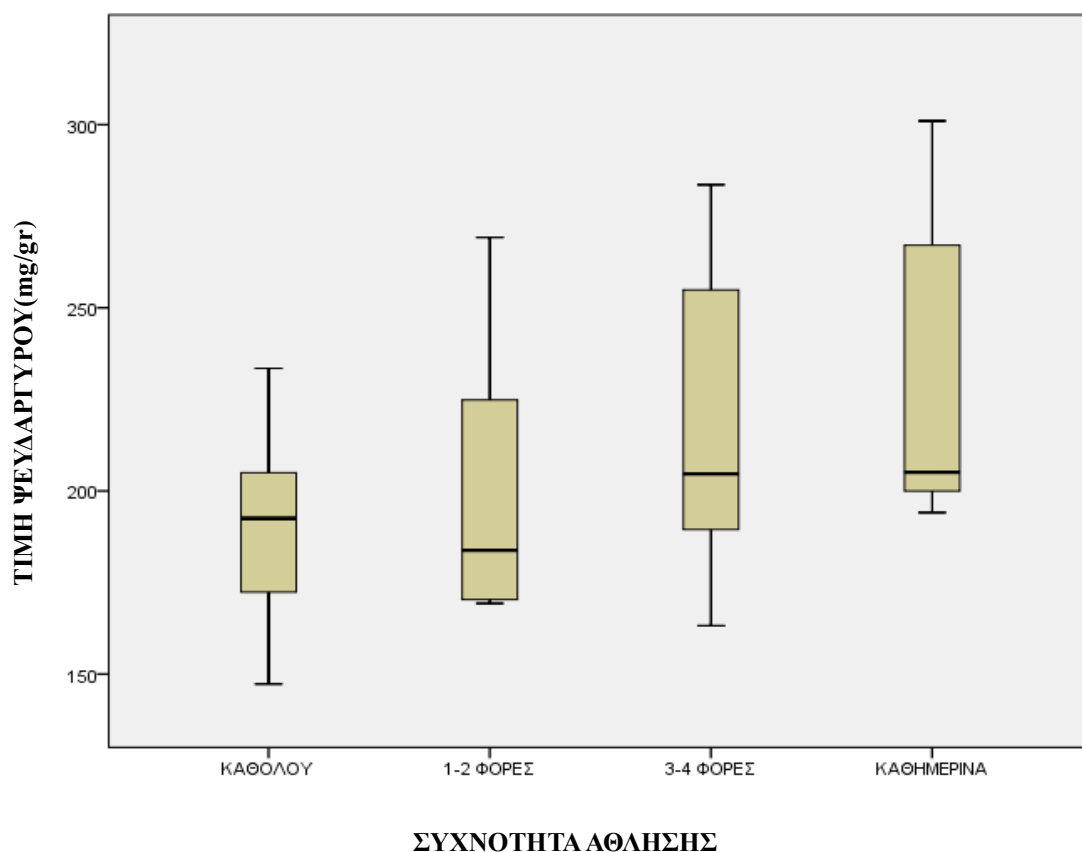
		ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΘΛΗΣΗΣ
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	Correlation Coefficient	.291*
	Sig. (2-tailed)	.050
	N	46
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ(mg/gr)	Correlation Coefficient	.366*
	Sig. (2-tailed)	.012
	N	46

Πίνακας III4. Συσχέτιση Χρόνου Εμφάνισης Πόνου και τιμών Ψευδαργύρου με τη Συχνότητα Άθλησης.

Με βάση τα αποτελέσματα των ελέγχων που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα παρατηρείται, στατιστικά, σημαντική γραμμική θετική σχέση μεταξύ του χρόνου εμφάνισης πόνου και της συχνότητας άθλησης ($\rho = .291$, $\text{sig} < 0.05$). Παρατηρείται, επίσης, σημαντική γραμμική θετική συσχέτιση μεταξύ της τιμής ψευδαργύρου και της συχνότητας άθλησης ($\rho = .366$, $\text{sig} < 0.05$).



Γράφημα ΠΙ4. Συγκριτικό θηκόγραμμα Χρόνου Εμφάνισης Πόνου με την Συχνότητα Άθλησης



Γράφημα III5. Συγκριτικό θηκόγραμμα Συχνότητας Άθλησης με τις τιμές Ψευδαργύρου

E. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με το κάπνισμα και τον αριθμό τσιγάρων

		ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΣΙΓΑΡΩΝ (σύνολο δείγματος)	ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΣΙΓΑΡΩΝ (καπνιστές)
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	Correlation Coefficient	0.244	0.242
	Sig. (2-tailed)	0.103	0.254
	N	46	24
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ(mg/gr)	Correlation Coefficient	0.179	-.440
	Sig. (2-tailed)	0.235	0.031
	N	46	24

Πίνακας III5. Συσχέτιση Χρόνου Εμφάνισης Πόνου και τιμής Ψευδαργύρου με τον αριθμό τσιγάρων

Με βάση τα αποτελέσματα των ελέγχων που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα παρατηρείται, στατιστικά, σημαντική αρνητική γραμμική σχέση μεταξύ της τιμής ψευδαργύρου και της ποσότητας καπνίσματος, όχι όμως στο σύνολο των 46 ατόμων, αλλά μόνο στους καπνιστές (24 άτομα) ($\rho = -0.44$, $\text{sig} < 0.05$)

Στο σύνολο του δείγματος δεν παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ούτε στον χρόνο εμφάνισης πόνου ούτε στην τιμή ψευδαργύρου ανάμεσα σε αυτούς που δήλωσαν ότι καπνίζουν και σε εκείνους που δήλωσαν ότι δεν καπνίζουν (πίνακας III6).

	ΚΑΠΝΙΣΜΑ			
	ΟΧΙ		ΝΑΙ	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	36.83	13.99	41.99	13.45
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ(mg/gr)	200.8	40.4	212.2	33.9

Πίνακας III6: Μέση Τιμή και Τυπική Απόκλιση τιμών Χρόνου εμφάνισης Πόνου και Τιμής Ψευδαργύρου ανάμεσα στα άτομα που δήλωσαν ότι καπνίζουν και σε εκείνα που δεν καπνίζουν

ΣΤ. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με τη διατροφή

1. Κατηγορίες τροφών

		ΚΟΚΚΙΝΟ (Κοκκίνο Κρέας, Θαλασσινά, Όσπρια, Ξηροί Καρποί)	ΜΠΛΕ (Άσπρο Κρέας, Ζυμαρικά, Γαλακτο- κομικά)	ΠΡΑΣΙΝΟ (Λαχανικά, Φρούτα, Δημητριακά, Λάδι)
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	Pearson Correlation	.375*	.125	-.082
	Sig. (2- tailed)	.010	.406	.589
	N	46	46	46
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ (mg/gr)	Pearson Correlation	.347*	.141	-.104
	Sig. (2- tailed)	.018	.348	.492
	N	46	46	46

Πίνακας III7α. Συσχέτιση Χρόνου Εμφάνισης Πόνου και τιμής Ψευδαργύρου με την κατανάλωση τροφών.

Με βάση τα αποτελέσματα των ελέγχων που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα παρατηρείται, στατιστικά, σημαντική θετική γραμμική σχέση μεταξύ του χρόνου εμφάνισης πόνου και <<κόκκινου χρώματος>> διατροφικών προϊόντων δηλ. πλουσίων σε Zn ($r=0.375$, $\text{sig}<0.01$). Επίσης, παρατηρείται σημαντική θετική γραμμική σχέση μεταξύ της τιμής ψευδαργύρου και του <<κόκκινου χρώματος>> τροφίμων ($r=0.347$, $\text{sig}<0.05$).

2. Τροφές

		ΚΟΚΚΙΝΟ ΚΡΕΑΣ	ΑΣΠΡΟ ΚΡΕΑΣ	ΟΣΠΡΙΑ
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	Pearson Correlation	.324*	.361*	.346*
	Sig. (2-tailed)	.028	.014	.018
	N	46	46	46
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ (mg/gr)	Pearson Correlation	.447**	.037	.355*
	Sig. (2-tailed)	.002	.808	.015
	N	46	46	46

Πίνακας III7β. Συσχέτιση Χρόνου Εμφάνισης Πόνου και τιμής Ψευδαργύρου με την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών

Τα αποτελέσματα των ελέγχων που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα δείχνουν, στατιστικά, σημαντική γραμμική θετική σχέση μεταξύ του χρόνου εμφάνισης πόνου και της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος ($r=0.324$, $\text{sig}<0.05$), της κατανάλωσης άσπρου κρέατος ($r=0.361$, $\text{sig}<0.05$) και τέλος, της κατανάλωσης οσπρίων ($r=0.346$, $\text{sig}<0.05$). Επίσης, παρατηρείται, στατιστικά, σημαντική γραμμική θετική συσχέτιση μεταξύ της τιμής του ψευδαργύρου και της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος ($r=0.447$, $\text{sig}<0.05$) και τέλος στατιστικώς σημαντική γραμμική συσχέτιση εμφανίζεται και μεταξύ της τιμής του ψευδαργύρου και της κατανάλωσης οσπρίων ($r=0,355$, $\text{sig}<0,05$).

Z. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την ηλικία

		ΗΛΙΚΙΑ
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	Correlation Coefficient	.052
	Sig. (2-tailed)	.732
	N	46
	Correlation Coefficient	-.337
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ (mg/gr)	Sig. (2-tailed)	.022
	N	46

Πίνακας Π18. Συσχέτιση Χρόνου Εμφάνισης Πόνου και τιμών Ψευδαργύρου με την ηλικία

Με βάση τα αποτελέσματα των ελέγχων που φαίνονται στον παραπάνω πίνακα παρατηρείται, στατιστικά, σημαντική γραμμική σχέση με αρνητική κατεύθυνση μεταξύ της τιμής ψευδαργύρου και της ηλικίας ($\rho = -0.337$, $\text{sig} < 0.05$), κάτι που σημαίνει ότι όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο μειώνεται η τιμή του ψευδαργύρου.

Η. Συσχέτιση τιμών ψευδαργύρου και χρόνου εμφάνισης πόνου με την κατανάλωση τροφών στους αθλητές

		ΚΟΚΚΙΝΟ (Κοκκίνο Κρέας, Θαλασσινά, Όσπρια, Ξηροί Καρποί)	ΜΠΛΕ (Άσπρο Κρέας, Ζυμαρικά, Γαλακτοκομικά)	ΠΡΑΣΙΝΟ (Λαχανικά, Φρούτα, Δημητριακά, Λάδι)	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΘΛΗΣΗΣ 4	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΘΛΗΣΗΣ 3
ΤΙΜΗ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ (mg/gr)	Pearson Correlation	.430	.259	.187	.286	.237
	Sig. (2-tailed)	.028	.201	.361	.157	.244
	N	26	26	26	26	26
ΧΡΟΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΟΝΟΥ(sec)	Pearson Correlation	.428	.103	-.057	.354	.273
	Sig. (2-tailed)	.029	.617	.784	.076	.178
	N	26	26	26	26	26

Πίνακας Π19. Συσχέτιση χρόνου εμφάνισης πόνου και τιμών ψευδαργύρου με την κατανάλωση τροφών στους αθλητές.

συχν.αθλ.4= κατηγορίες: καθόλου, 1-2 φορές, 3-4 φορές, καθημερινά

συχν.αθλ.3= κατηγορίες: καθόλου, 1-2 φορές, 3-4 φορές ή καθημερινά

Με βάση τα αποτελέσματα του παραπάνω ελέγχου παρατηρείται ότι η τιμή του ψευδαργύρου και ο χρόνος εμφάνισης πόνου παρουσιάζουν, στατιστικά, σημαντική συσχέτιση με θετική κατεύθυνση με την κατανάλωση <<κόκκινου χρώματος>> τροφών ($r=0.430, sig<0.05$) και ($r=0.428, sig<0.05$) αντίστοιχα, στο δείγμα των ατόμων που δήλωσαν ότι γυμνάζονται.

ΜΕΡΟΣ IV.

A. Συζήτηση

A. Η παρούσα έρευνα έδειξε πως η τιμή του ψευδαργύρου σχετίζεται θετικά με την αντοχή και την αντίσταση στον πόνο ($r=0.293$, $\text{sig}<0.05$) (πίνακας III1, γράφημα III1). Υπάρχουν έρευνες που αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ διαφόρων μορφών χρόνιου πόνου και ανεπάρκειας ψευδα-ργύρου καθώς και την ύπαρξη ενός πιθανού ευεργετικού ρόλου συμπληρωμάτων ψευδα-ργύρου σε αυτές τις παθήσεις (Ciubotariu Diana et al 2015).

Έρευνες σε ανθρώπους συσχετίζουν τις χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στο αίμα με τριχοδυνία (Durusoy C. et al 2009) και πόνο στη γλώσσα (Yoshida H. et al 2010), μορφές νευροπαθητικού πόνου. Υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν τα θετικά αποτελέσματα του ψευδαργύρου σε διάφορες μορφές χρόνιου πόνου όπως στις μυϊκές κράμπες σε κίρρωτικούς ασθενείς (Kugelmas M. et al 2010) καθώς και σε χρόνια πυελικό άλγος (Lombardo F et al 2012). Άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι διατροφικά συμπληρώματα που περιέχουν ψευδάργυρο εκτός των άλλων ευεργετικών συνέπειών τους ανακουφίζουν συγκεκριμένες μορφές πόνου, όπως τον χρόνια πόνο στη μέση (Vormann J. et al 2001) και τον πόνο που συνοδεύει τη δρεπανοκυτταρική αναιμία (Temiyee EO. et al 2011).

Έρευνες σε ποντίκια αποκάλυψαν ότι ο ψευδάργυρος προκαλεί παρατεταμένη αναλγησία, είτε λόγω αυξημένης συγγένειάς του με τους NMDA υποδοχείς (Nozaki et al 2011), είτε λόγω σύνδεσής του και επιλεκτικής αναστολής των T- types διαύλων Ca^{2+} (Matsunami M. et al 2011). Άλλη έρευνα σε ποντίκια έδειξε ότι ζωτικά ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, το μαγνήσιο και ο χαλκός έχουν άμεσο αναλγητικό αποτέλεσμα σε κεντρικό και περιφερειακό νευρικό σύστημα (Tamba BI et al 2013). Έρευνα των Kesmati M et al έδειξε ότι η νανομορφή του οξειδίου του ψευδαργύρου (nZnO) συγκριτικά με τη συμβατική μορφή του (cZnO) επηρεάζει πολύ περισσότερο, ενισχύοντας τη δραστηριότητα του συστήματος οπιοειδών σε μικρότερη δόση και συνοδευόμενη από λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Kesmati M et al 2013).

In vitro έρευνα των Charles T. Anderson et al έδειξε πως ο ψευδάργυρος αναστέλλοντας τους εξωσυναπτικούς υποδοχείς NMDARs, που είναι διάσπαρτοι στο κεντρικό νευρικό

σύστημα, μπορεί να παρέχει έναν γενικό μηχανισμό ρύθμισης της νευρωνικής διεγερσιμότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος (Anderson Charles T. et al 2015). **Συμπερασματικά, ο ψευδάργυρος σχετίζεται με την αίσθηση και την αντοχή στον πόνο και θα μπορούσε, δυνητικά, να χρησιμοποιηθεί ως ενισχυτικό στα πλαίσια θεραπείας διάφορων επώδυνων παθήσεων.**

B. Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ και την περιεκτικότητα των καταναλωνόμενων ποτών σε αλκοόλ φαίνεται ότι ο χρόνος εμφάνισης πόνου συσχετίζεται γραμμικά με θετική κατεύθυνση με τη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ ($\rho=0.363$, $\text{sig}<0.05$), αλλά και την περιεκτικότητα του ποτού σε αλκοόλ ($\rho=0.391$, $\text{sig}<0.05$) (πίνακας III2, γράφημα III2). Το αλκοόλ επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστών, με κυριότερους τους: γ -αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), γλουταμικό οξύ, ντοπαμίνη και τα οπιοειδή. Έρευνα των Krystal et al δείχνει ότι η δράση του αλκοόλ στο γ -αμινοβουτυρικό οξύ είναι παρόμοια με αυτή άλλων ηρεμιστικών, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, και είναι υπεύθυνη για τις ηρεμιστικές και αγχολυτικές ιδιότητές του (Krystal et al 2006). Συγκεκριμένα επάγει την αύξηση του γ -άμινοβουτυρικού οξέος και τα επίπεδα των νευροστεροειδών και επαυξάνει δραστικά τη λειτουργία του υποδοχέα GABA(A), που δείχνει υψηλή συγγένεια με το γ -αμινοβουτυρικό οξύ και τα στεροειδή, σχετική αναισθησία στις βενζοδιαζεπίνες, χαμηλή αγωγιμότητα χλωρίου και βρίσκεται εξωσυναπτικά (Alcohol-Use Disorders 2011). Το γλουταμικό οξύ είναι ο μέγιστος νευροδιαβιβαστής, υπεύθυνος για την εγκεφαλική διέγερση. Το NMDA και οι NMDA υποδοχείς παίζουν κρίσιμο ρόλο στην γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση. Το αλκοόλ επηρεάζει το γλουταμικό οξύ ασκώντας ανασταλτική δράση στους NMDA υποδοχείς και προκαλώντας π.χ. αμνησία και νάρκωση (Krystal JH et al 1999, Alcohol-Use Disorders 2011). Ο αριθμός, η σύνθεση και η εντόπιση των NMDA υποδοχέων στους νευρώνες δεν είναι στατικά, αλλά απαντούν σε αλλαγές της νευρωνικής δραστηριότητας και σε αισθητηριακά ερεθίσματα, με δυναμικό τρόπο (Carpenter-Hyland EP et al 2004, Lau CG et al 2007). Έχει προταθεί ότι μικρής διάρκειας αναστολή αυτών από το αλκοόλ οδηγεί σε ταχείες αλλαγές στην δραστηριότητά τους που οφείλεται στην φωσφορυλίωση της υπομονάδας NR2 (Hicklin TR et al 2011). Παρ' όλα αυτά η μακροχρόνια αναστολή αυτών από την αλκοόλη οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση των υποδοχέων NMDA, σε αριθμό και πυκνότητα, στην επιφάνεια των νευρώνων, προάγει τη σύνθεσή τους σε κυτταρικό και συναπτικό επίπεδο (Wotjak CT et al 2003, Carpenter-Hyland EP et al 2004), επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους (Gutierrez Carlos A. et al 2015) και προκαλεί την στρατολόγησή

τους, είτε από τα ίδια τα κύτταρα είτε από εξωκυτταίριες περιοχές (Clapp P et al 2010). Υπό την παρουσία του αλκοόλ, προκαλείται αύξηση του GABA και ελάττωση της δραστηριότητας των NMDA υποδοχέων (Loeber et al 2009). Σε χρόνια επήρεια αλκοόλ, όμως, παρατηρείται αναστολή της λειτουργίας των GABA υποδοχέων και αύξηση της δραστηριότητας των γλουταμινεργικών NMDA υποδοχέων, που οδηγεί σε νευροεκφύλιση και νευρωνική βλάβη (Krystal et al. 2006). Το αλκοόλ διεγείρει και το ενδογενές σύστημα των οπιοειδών, πράγμα που σχετίζεται με την αίσθηση ευφορίας και αναλγησίας που παρατηρείται σε άτομα που κάνουν χρήση αλκοόλ (Oswald & Wand et al 2004). **Συμπερασματικά, το αλκοόλ οδηγεί σε παράταση του χρόνου εμφάνισης πόνου.**

Γ.Δ. Η παρούσα μελέτη έδειξε πως η τιμή του ψευδαργύρου διαφέρει σε άτομα που γυμνάζονται συγκριτικά με αυτά που δήλωσαν πως δε γυμνάζονται ($t = -2.386$, $\text{sig} < 0.05$) (πίνακας III3, γράφημα III3) και τα επίπεδα ψευδαργύρου ($r_{ho} = 0.366$, $\text{sig} < 0.05$) και η αντοχή στον πόνο ($r_{ho} = 0.291$, $\text{sig} < 0.05$) ήταν μεγαλύτερα εν σχέσει προς τη συχνότητα άθλησης (πίνακας III4, γράφημα III4, γράφημα III5). Η άσκηση οδηγεί σε πολλές μεταβολικές, καρδιαγγειακές και μυϊκές αλλαγές στο σώμα. Τα ιχνοστοιχεία ψευδάργυρος και χαλκός είναι τα άμεσα εμπλεκόμενα, ως ενζυματικοί συμπαράγοντες, σε πολλές από αυτές τις διαδικασίες, ειδικά σε αυτές που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, με τη μεταφορά του οξυγόνου και με τον σχηματισμό χρήσιμης ενέργειας (Bordin D et al 1993). Στους αθλητές, μακροστοιχεία, στην ιονική τους μορφή, συμβάλλουν σε καρδιακές και μυϊκές συσπάσεις, στην οξειδωτική φωσφορυλίωση και στην σύνθεση και δραστηριοποίηση ενζυματικών συστημάτων. Για παράδειγμα, ο ψευδάργυρος διαθέτει πολυάριθμους μεταβολικούς ρόλους, συμπεριλαμβανομένων της παραγωγής ενέργειας, της άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος και της προστασίας του οργανισμού από οξειδωτικούς παράγοντες (Speich M et al 2001, Chu A et al 2015). Η άσκηση προκαλεί ανακατανομή των ιχνοστοιχείων ψευδάργυρου και χαλκού στις αποθήκες του σώματος, στην κυκλοφορία του αίματος και στους ιστούς (Bordin D et al 1993). Η υψηλής έντασης άσκηση μεταβάλλει τον μεταβολισμό των ιχνοστοιχείων (Marrella M et al 1993). Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση του ψευδαργύρου στο αίμα αυξάνεται, ενώ του χαλκού μειώνεται, αμέσως μετά τη γυμναστική, και στα δυο φύλα. Μετά από 30 λεπτά, ωστόσο, επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα ηρεμίας (Bordin D et al 1993). Έρευνα, των Savas S et al το 2007, έδειξε πως τα επίπεδα ψευδαργύρου αυξάνονται και του χαλκού μειώνονται, μετά από υψηλής έντασης γυμναστική (Savas S et al 2007).

Συστηματική έρευνα και μετα ανάλυση των Chu A et al το 2015 έδειξε πως αμέσως μετά από υψηλής έντασης αεροβική άσκηση τα επίπεδα ψευδαργύρου αυξάνονται, προκαλώντας διαταραχές στην ομοιόσταση του ψευδαργύρου (Chu A et al 2015).

Αντιθέτως, έρευνα, σε ερασιτέχνες boxer, έδειξε πως μετά από υψηλής έντασης προπόνηση τα επίπεδα ασβεστίου, χαλκού και ψευδαργύρου μειώνονται (Karakukcu C et al 2013). Έρευνα, το 2015 σε διαβητικούς αρουραίους, έδειξε ότι η μέτριας συχνότητα άσκηση οδηγεί σε αύξηση του ψευδαργύρου σε μυς, ήπαρ και νεφρά, και αύξηση της έκκρισης συγκεκριμένων τύπων μεταφορέων ψευδαργύρου στον ιππόκαμπο των αρουραίων (Somboonwong J et al 2015). Επίσης, η φυσική δραστηριότητα φέρει αλλαγές στην έκκριση της λεπτίνης, που επηρεάζεται από τον ψευδάργυρο. Συγκεκριμένα, βρέθηκε πως σε άτομα που γυμνάζονται τακτικά παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα, ενώ σε άτομα που δε γυμνάζονται τακτικά παρατηρείται μείωση της λεπτίνης, παράλληλα με τη μείωση του ψευδαργύρου (Arıkan S et al 2008). Έρευνα, των Koury JC et al το 2007 σε γυναίκες αθλήτριες του judo, και έρευνα των Zhao J et al το 2015 σε άντρες αθλητές καλαθοσφαίρισης, έδειξαν πως ο ψευδάργυρος και η λεπτίνη συνδέονται μεταξύ τους και, συγκεκριμένα, πως σε περίοδο ξεκούρασης, μετά από υψηλής έντασης προπόνηση, τα επίπεδα ψευδαργύρου και λεπτίνης αυξάνονται, δείχνοντας πως ο ψευδάργυρος τελικά, ίσως, να διαδραματίζει ρόλο στην κινητοποίηση των λιπιδίων (Koury JC et al 2007, Zhao J et al 2015).

Όσον αφορά τη συχνότητα άθλησης και την αντοχή στον πόνο, έρευνα, το 2012, έδειξε μέσω λειτουργικής απεικόνισης (fMRI) πως άσκηση αντοχής, όπως το τρέξιμο και όχι το περπάτημα, οδηγεί σε ρύθμιση της αντίληψης και της αντοχής στον πόνο μέσω ενδογενών ανταλγαισθητικών μηχανισμών και συγκεκριμένα, των οπιοειδών, καθώς βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα β-ενδορφινών στο αίμα των αθλητών (Scheef L et al 2012). Ομοίως, έρευνα το 2013 έδειξε πως σε αθλητές αντοχής η αντίληψη των σωματοαισθητικών ερεθισμάτων διέφερε συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό (Tesarz J. et al 2013). **Συμπερασματικά, η άθληση σχετίζεται με υψηλά επίπεδα ψευδαργύρου και όσοι αθλούνται συστηματικά και τακτικά εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου και μεγαλύτερη αντοχή στον πόνο.**

Ε. Η παρούσα μελέτη έδειξε, επίσης, πως η τιμή του ψευδαργύρου στον οργανισμό μειώνεται με τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται από τους καπνιστές ($\rho = -0.44$, $\text{sig} < 0.05$) (πίνακας III5, πίνακας III6). Το κάπνισμα παρεμβαίνει στην ομοιόσταση των μετάλλων στο ανθρώπινο σώμα, γεγονός σημαντικό για τη διατήρηση στη ζωή (Afridi HI et al 2015). Σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολλών χρόνιων νοσημάτων, που μαζί αυτά επηρεάζουν σε βαθμό θανατηφόρο την ποιότητα ζωής του ατόμου (Northrop-Clewes CA et al 2007). Με το κάπνισμα παρατηρείται είσοδος βαρέων μετάλλων στον οργανισμό, ταυτόχρονα με άλλες τοξίνες, όπως αρσένιο (As), κάδμιο (Cd), υδράργυρος (Hg) και μόλυβδος (Pb) (Afridi HI et al 2015). Έχει αναγνωρισθεί πως το κάπνισμα επηρεάζει τα επίπεδα ιχνοστοιχείων στον οργανισμό, με κυριότερο τον ψευδάργυρο (Morales-Suárez-Varela María et al 2015). Η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου που παρατηρείται σχετίζεται με την αύξηση του καδμίου, ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής σχέσης που υπάρχει μεταξύ αυτών των δύο στοιχείων (Afridi HI et al 2010). Ο ψευδάργυρος αποτελεί έναν από τους βασικότερους αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Έτσι, η συσσώρευση των τοξικών μετάλλων λόγω καπνίσματος και η μείωση του ψευδαργύρου αυξάνουν το οξειδωτικό στρες και συμβάλλουν σε διαταραχές, όπως εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και αθηροσκλήρυνσης (Afridi HI et al 2010). Έρευνα, των Suarez-Varela MM et al το 2015, έδειξε πως το κάπνισμα οδηγούσε σε ελαττωμένα επίπεδα Zn και ακόμα χαμηλότερα επίπεδα σε αυτούς που κάπνιζαν και έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση (Suarez-Varela MM et al 2015). Έρευνα, των Anetor JI et al το 2008, έδειξε πως οι καπνιστές εμφάνιζαν υψηλά επίπεδα καδμίου και χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου πράγμα που οδηγούσε σε οξειδωτικό στρες, καταστροφή του DNA, μετάλλαξη, διαταραχή στην διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA και έκφραση του γονιδίου P53, παράγοντες καθοριστικοί για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη και, πιθανώς, για την εκδήλωση ευαισθησίας σε αυτήν την περιβαλλοντική ασθένεια (Anetor JI et al 2008). Έρευνα, των Northrop-Clewes CA το 2007, έδειξε πως οι δείκτες των μεταλλικών στοιχείων σεληνίου, ψευδαργύρου, χαλκού και σιδήρου ήταν ελαττωμένοι γεγονός που αποδίδεται στην φλεγμονή που προκαλεί το κάπνισμα, και αυτή η ελάττωση ήταν σημαντικότερη στους βαρέως καπνιστές και σε αυτούς που κάπνιζαν επί μεγάλο χρονικό διάστημα (Northrop-Clewes CA 2007). Έρευνα, των Liu RZ et al το 2010, έδειξε πως σε καπνιστές παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα Zn στο σπερματικό πλάσμα, που ήταν ανάλογα με τη βαρύτητα του καπνίσματος (Liu RZ et al 2010). Παλαιότερη έρευνα είχε δείξει πως οι βαρέως καπνιστές εμφάνιζαν αλλοιώσεις στο σπέρμα όσον αφορά την ποσότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία, αυξημένα επίπεδα

καδμίου και χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου και πως θεραπεία με ψευδάργυρο βελτιώνει την ποιότητα του σπέρματος (Al-Bader A et al 1999). **Συμπερασματικά, το κάπνισμα επί μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί μείωση των επιπέδων ψευδαργύρου.**

ΣΤ. Η παρούσα εργασία έδειξε πως άτομα που καταναλώνουν τις τροφές <<χρώματος κόκκινου>> εμφανίζουν μεγαλύτερα επίπεδα ψευδαργύρου ($r=0.347$, $\text{sig}<0.05$) και μεγαλύτερη αντίσταση στον πόνο ($r=0.375$, $\text{sig}<0.05$), (πίνακας III7α). Ειδικότερα, έδειξε πως άτομα που καταναλώνουν κόκκινο κρέας ($r= 0.324$, $\text{sig}<0.05$), άσπρο κρέας ($r= 0.361$, $\text{sig}<0.05$) και όσπρια ($r= 0.346$, $\text{sig}<0.05$) εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στον πόνο (πίνακας III7β). Ακόμη, τα άτομα που καταναλώνουν κόκκινο κρέας ($r= 0.447$, $\text{sig}<0.05$) και όσπρια ($r= 0.355$, $\text{sig}<0,05$) έχουν υψηλότερες τιμές ψευδαργύρου (πίνακας III7β). Παρόλο που ο ψευδάργυρος βρίσκεται ευρέως στις τροφές, η βιοδιαθεσιμότητά του διαφέρει στα διάφορα είδη τροφών. Πλούσιες πηγές ψευδαργύρου αποτελούν τροφές ζωικής προέλευσης, όπως θαλασσινά και οστρακοειδή, μοσχαρίσιο, βοδινό και αρνίσιο κρέας, πουλερικά, γαλακτοκομικά προϊόντα, δημητριακά και προϊόντα δημητριακών (Rangan Anna M. et al 2012, Karen H et al 2013). Έρευνα, το 2008 σε διαβητικούς, έδειξε πως η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου στις ζωικής προέλευσης πηγές είναι υψηλότερη από αυτή των δημητριακών και των λαχανικών (Yoon Jin-Sook 2008). Παλαιότερη έρευνα το 1999 στην Ελβετία έδειξε πως η κατανάλωση άπαχου κρέατος, ειδικά βοδινού και χοιρινού κρέατος, συνδεόταν με υψηλά επίπεδα σιδήρου και ψευδα-ργύρου (Leonhardt M et al 1999). Έρευνα, των Kristensen MB et al το 2006, έδειξε πως οι δίαιτες που στηρίζονται σε λαχανικά λόγω του χαμηλού ψευδαργύρου και των υψηλών φυτικών που περιέχουν συγκρινόμενες με δίαιτες που στηρίζονται στο κρέας οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου στον οργανισμό (Kristensen MB et al 2006). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και έρευνα, των Karen H et al το 2013, η οποία έδειξε πως οι γυναίκες που κατανάλωναν κρέας, εν συγκρίσει με αυτές που ακολουθούσαν χορτοφα-γικές δίαιτες, εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου και σιδήρου (Karen H et al 2013). Πληθυσμοί που, συνήθως, καταναλώνουν χορτοφαγικές δίαιτες, που περιέχουν λιγότερα κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη και περισσότερο φυλλικό οξύ, φυτικές ίνες και φυτοχημικά, κάθε μία σε διαφορετική έκταση, οδηγούν σε χαμηλή πρόσληψη ψευδαργύρου και χαμηλά επίπεδα αυτού στον οργανισμό (Foster M et al 2013, Foster M et al 2015). Όσον αφορά τα όσπρια, αυτή η τροφή σε συνδυασμό με ζωικής προέλευσης πηγή πρωτεΐνης, σχετίζονται με υψηλή απορρόφηση του ψευδαργύρου και υψηλά επίπεδα αυτού στον οργανισμό

(Sandström B et al 1989, Lönnerdal B 2000). **Συμπερασματικά, τροφές ζωικής προέλευσης, και ειδικά το κόκκινο κρέας, και τα όσπρια όταν συνοδεύουν πρωτεϊνούχες τροφές οδηγούν σε υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου στον οργανισμό.**

Z. Η έρευνα έδειξε πως η τιμή του ψευδαργύρου ελαττώνεται με την πρόοδο της ηλικίας ($r = -0.337$, $\text{sig} < 0.05$) (πίνακας III8). Ένας μεγάλος όγκος πειραματικών ερευνών δείχνει ότι το οξειδωτικό στρες συμβάλλει σε διαδικασίες και συνοδές ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία. Βασικά ιχνοστοιχεία, και συγκεκριμένα ο ψευδάργυρος, είναι βασικά συστατικά των ενδογενών ενζυματικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών άμυνας (Mariani E et al 2008). Για πάνω από 50 χρόνια είναι γνωστό πως ο ψευδάργυρος έχει ρυθμιστικό ρόλο στο σύστημα ανοσίας. Στους ηλικιωμένους, έχει παρατηρηθεί διαταραχή της ανοσιακής λειτουργίας λόγω ανεπάρκειας ψευδαργύρου, η οποία είναι μέτριου βαθμού και χαρακτηρίζεται από μείωση του ψευδαργύρου στον ορό και στο πλάσμα λόγω ηλικίας (Maywald M 2015). Σε έρευνα, των Mariani E et al το 2006, παρατηρήθηκε πως με την πάροδο της ηλικίας ήταν εμφανής η πτώση των επιπέδων ψευδαργύρου, με τους εφήβους να εμφανίζουν το 80% των απαραίτητων επιπέδων ψευδαργύρου, ενώ οι μεγαλύτεροι σε ηλικία μόνο το 37% (Mariani E et al 2006). Οι περισσότερες έρευνες, που κάποιες χρονολογούνται ήδη από το 1984 (Bunker VW et al 1984, Buxaderas SC et al 1985, Bertazzo A et al 1996, Ravaglia G et al 2000, Hotz C et al 2003), έδειξαν πως τα επίπεδα ψευδαργύρου αυξάνονται μέχρι τη τρίτη δεκαετία της ζωής και στην συνέχεια εμφανίζουν συνεχή πτώση (Haase Hajo and Rink Lothar 2009). Αν και οι πιο ηλικιωμένοι άνθρωποι δε χαρακτηρίζονται ως κλινικά ανεπαρκείς, καθώς ακόμα και οι οριακές τιμές ψευδαργύρου μπορούν να επηρεάσουν το ανοσιακό σύστημα (Haase H et al 2006, Hajo Haase and Lothar Rink 2009). Το ερώτημα είναι, αν η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου οφείλεται στις λοιμώξεις που συμβαίνουν πιο συχνά στους ηλικιωμένους, και οδηγούν σε έλλειψη αυτού, ή αν λόγω ηλικίας αυξάνεται ο κίνδυνος της ανεπάρκειας ψευδαργύρου, οδηγώντας σε ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος. Συνεπώς, στην δεύτερη περίπτωση, η λήψη συμπληρωμάτων ψευδαργύρου, πιθανώς, να βελτιώνει την ανοσία και να ρυθμίζει αποτελεσματικά τις χρόνιες φλεγμονώδεις αντιδράσεις των ηλικιωμένων (Haase Hajo and Rink Lothar 2009). Επίσης, βρέθηκε σε έρευνα, των Wills NK et al το 2008, ότι με την πάροδο της ηλικίας συσσωρεύεται κάδμιο στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, ενώ παράλληλα μειώνεται ο ψευδάργυρος και ο χαλκός, πράγμα που επιδρά στη λειτουργία του αμφιβληστροειδή, επηρεάζοντας την οπτική οξύτητα (Wills NK et al 2008).

Συμπερασματικά, υπάρχει μια αντίστροφη σχέση, μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων ψευδαργύρου στον οργανισμό, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα και στο σύνολο των αντιδράσεων που το διέπουν.

Η. Τέλος, η παρούσα μελέτη έδειξε πως τα άτομα που γυμνάζονται καταναλώνουν περισσότερο κόκκινο κρέας, όσπρια και θαλασσινά και έχουν υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου ($r=0.430$, $\text{sig}<0.05$) και μεγαλύτερη αντοχή στον πόνο ($r=0.428$, $\text{sig}<0.05$), συγκριτικά με αυτούς που δεν γυμνάζονται (πίνακας III9). Οι σωματικές και μεταβολικές προσαρμογές που προκύπτουν, συνεπεία της σωματικής άσκησης, οδηγούν στην αναγκαιότητα αυξημένης πρόσληψης θερμίδων και πρωτεϊνών. Παρομοίως, μεγαλύτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις βιταμίνες και στα ανόργανα στοιχεία, ειδικά στις βιταμίνες του συμπλέγματος Β, στο χρώμιο και τον ψευδάργυρο, καθώς είναι απαραίτητα για τη βελτίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων, τον κυριότερο περιοριστικό παράγοντα κατά την αθλητική προετοιμασία. Κατά την άσκηση το 60% των θερμίδων πρέπει να προέρχεται από τους υδατάνθρακες, το 10-12% από τις πρωτεΐνες και λιγότερο από 35% από τα λίπη (González-Gross M et al 2001). Υπήρχε η αντίληψη πως οι αθλητές έχουν την τάση να ακολουθούν καλύτερες διατροφικές συνήθειες και να γνωρίζουν καλύτερα ποια τροφή πρέπει να λαμβάνουν και σε τι ποσότητα, την καθεμία, για να έχουν την καλύτερη πρόσληψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων (Cupisti A et al 2002). Έρευνες έχουν δείξει πως η δίαιτα των αθλητών, και ιδίως αυτών που ασχολούνται με τον πρωταθλητισμό, δεν είναι συνήθως ισορροπημένη, πράγμα που επιδρά αρνητικά στην αθλητική τους προετοιμασία (Wierniuk A et al 2013). Τα πρωταρχικά θρεπτικά στοιχεία που βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα στις δίαιτες των αθλητών, κυρίως σε αυτές των γυναικών, είναι το ασβέστιο, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο (Leyre Gravina et al 2012). Οι αθλητές, λόγω του έντονου ανταγωνισμού, υιοθετούν μη συνήθεις δίαιτες, σε μια προσπάθεια να ενισχύσουν την προετοιμασία τους, οι οποίες συνίστανται σε υπερβολική κατανάλωση υδατανθράκων και χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών και λίπους. Αυτό οδηγεί σε χαμηλή πρόσληψη ψευδαργύρου στο 90% των αθλητών. Η μικρού βαθμού ανεπάρκεια είναι δύσκολο να ανιχνευτεί, λόγω έλλειψης καθοριστικών δεικτών για τα επίπεδα του ψευδαργύρου. Στους αθλητές, η έλλειψη ψευδαργύρου μπορεί να οδηγήσει σε ανορεξία, σημαντική απώλεια βάρους, κόπωση, ελάττωση της αντοχής και κίνδυνο οστεοπόρωσης (Micheletti A et al 2001). Έρευνα, σε γυναίκες κολυμβήτριες, έδειξε πως το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών είχε χαμηλή πρωτεϊνική πρόσληψη και κατανάλωση, σε ελάχιστο βαθμό, τροφές πλούσιες σε

ψευδάργυρο, όπως κρέας, αβγά και θαλασσινά, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου (Hoogenboom Barbara J. et al 2009). Το ίδιο αποτέλεσμα έδειξε και άλλη έρευνα σε αθλητές του πατινάζ οι οποίοι κατα-νάλωναν υπερβολικές ποσότητες υδατανθράκων, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν χαμηλή πρόσληψη σε ασβέστιο, ψευδάργυρο, φώσφορο, μαγνήσιο, σίδηρο και βιταμίνη B-12 (Dwyer Johanna et al 2012). **Συμπερασματικά, στους αθλητές παρατηρείται σημαντικού βαθμού άγνοια, όσον αφορά τις πηγές θρεπτικών συστατικών, και καθίσταται αναγκαίος και απαραίτητος ο σχεδιασμός ενός αποτελεσματικού διατροφικού πλάνου, που θα συνοδεύεται από την πρόσληψη των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων, για τη βελτίωση, τόσο της προετοιμασίας τους όσο και της υγείας τους (Hoogenboom Barbara J. et al 2009, García-Rovés Pablo M. et al 2014).**

B. Συμπεράσματα

- Ο ψευδάργυρος σχετίζεται με την αίσθηση του πόνου και την αντοχή σε αυτόν. Θα μπορούσε, δυνητικά, να χρησιμοποιηθεί ως ενισχυτικό στο πλαίσιο θεραπείας διάφορων επώδυνων παθήσεων που συνοδεύονται από χρόνιο πόνο όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Η κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε παράταση του χρόνου εμφάνισης πόνου, καθώς επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστών με κυριότερους το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), το γλουταμικό οξύ, την ντοπαμίνη και τα οπιοειδή.
- Το κάπνισμα επί μεγάλο χρονικό διάστημα επηρεάζει τον ψευδάργυρο, προκαλώντας μείωση των επιπέδων του, λόγω συσσώρευσης τοξικών μετάλλων στον οργανισμό, με το κάδμιο να εμφανίζει ανταγωνιστική δράση με τον ψευδάργυρο.
- Όσον αφορά τη διατροφή, βρέθηκε πως τροφές ζωικής προέλευσης, και ειδικά το κόκκινο κρέας, και τα όσπρια όταν συνοδεύουν πρωτεϊνούχες τροφές οδηγούν σε υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου στον οργανισμό.
- Επίσης, υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων ψευδαργύρου στον οργανισμό, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα και στο σύνολο των αντιδράσεων που το διέπουν.
- Η άσκηση προκαλεί ανακατανομή των ιχνοστοιχείων ψευδαργύρου και χαλκού στις αποθήκες του σώματος, στην κυκλοφορία του αίματος και στους ιστούς και

συγκεκριμένα σχετίζεται με υψηλά επίπεδα ψευδαργύρου στο αίμα, και ελαττωμένα επίπεδα χαλκού, με αυτό να γίνεται ιδιαίτερα εμφανές σε άτομα που αθλούνται συστηματικά. Αυτά τα άτομα εμφανίζουν και μεγαλύτερη αντοχή στον πόνο. Σχετικά με τους αθλητές, παρατηρείται σημαντικού βαθμού άγνοια όσον αφορά τις πηγές θρεπτικών συστατικών, και καθίσταται αναγκαίος και απαραίτητος ο σχεδιασμός ενός αποτελεσματικού διατροφικού πλάνου, που θα συνοδεύεται από την πρόσληψη των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων για τη βελτίωση, τόσο της προετοιμασίας τους όσο και της υγείας τους.

- Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται να συμφωνούν και να ενισχύουν προηγούμενες μελέτες που υπογραμμίζουν τη συμμετοχή και τη σημασία του ψευδαργύρου στην αλγαισθησία, σε αλληλεπίδραση με έναν σημαντικό αριθμό άλλων παραγόντων που επηρεάζουν καθοριστικά τον τρόπο ζωής.

Γ. Βιβλιογραφία

1. Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin, Baig J A, Kandhro GA, Wadhwa SK and Shah AQ. *Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and nonsmokers hypertensive patients.* J Hum Hypertens. 2010 Jan; 24(1): 34–43.
2. Afridi HI, Talpur FN, Kazi TG, Brabazon D. *Estimation of toxic elements in the samples of different cigarettes and their effect on the essential elemental status in the biological samples of Irish smoker rheumatoid arthritis consumers.* Environ Monit Assess. 2015 Apr; 187(4):157.
3. Al-Bader A, Omu AE, Dashti H. *Chronic cadmium toxicity to sperm of heavy cigarette smokers: immunomodulation by zinc.* Arch Androl. 1999 Sep-Oct; 43(2):135-40.
4. Amani R, Saeidi S, Nazari Z, Nematpour S. *Correlation between dietary zinc intakes and its serum levels with depression scales in young female students.* Biol Trace Elem Res. 2010 Nov; 137(2):150-8.
5. Andavan GS, Lemmens-Gruber R. *Voltage-gated sodium channels: mutations, channelopathies and targets.* Curr Med Chem. 2011; 18(3):377-97.
6. Anderson Charles T., Radford Robert J. Zastrow Melissa L., Zhang Daniel Y., Apfel Ulf-Peter, Lippard Stephen J. and Tzounopoulos Thanos. *Modulation of extrasynaptic NMDA receptors by synaptic and tonic zinc.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 May 19; 112(20): 2705–2714.
7. Anetor JI, Ajose F, Anetor GO, Iyanda AA, Babalola OO, Adeniyi FA. *High cadmium / zinc ratio in cigarette smokers: potential implications as a biomarker of risk of prostate cancer.* Niger J Physiol Sci. 2008 Jun-Dec; 23(1-2):41-9.
8. Angelantonio SDi, Murana E, Cocco S, Scala F, Bertollini C, Molinari MG, Lauro C, Bregestovski P, Limatola C and Ragozzino D. *A role for intracellular zinc in glioma alteration of neuronal chloride equilibrium* Cell Death Dis. 2014 Oct; 5(10): 1501.
9. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease.* Eur J Pain. 2005 Aug; 9(4):463-84.
10. Arikan S, Akkus H, Halifeoglu I, Baltaci AK. *Comparison of plasma leptin and zinc levels in elite athletes and sedentary people.* Cell Biochem Funct. 2008 Aug; 26(6):655-8.
11. Arredondo M, Martínez R, Núñez MT, Ruz M, Olivares M. *Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc.* Biol Res. 2006;39(1):95-102.
12. Bakaysa DL, Radziuk J, Havel HA, Brader ML, Li S, Dodd SW, Beals JM, Pekar AH, *Brems DN Physicochemical basis for the rapid time-action of LysB28ProB29-insulin: dissociation of a protein-ligand complex.* Protein Sci. 1996 Dec; 5(12):2521-31.
13. Barceloux DG *Zinc.* J Toxicol Clin Toxicol. 1999; 37(2):279-92.

14. Bardoni R, Takazawa T, Tong CK, Choudhury P, Scherrer G, Macdermott AB. *Pre- and postsynaptic inhibitory control in the spinal cord dorsal horn*. Ann N Y Acad Sci. 2013 Mar; 1279:90-6.
15. Bardsley JK, Want LL. *Overview of diabetes*. Crit Care Nurs Q. 2004 Apr-Jun; 27(2):106-12.
16. Baron A, Schaefer L, Lingueglia E, Champigny G, Lazdunski M. *Zn²⁺ and H⁺ are coactivators of acid-sensing ion channels*. J Biol Chem. 2001 Sep 21; 276(38):35361-7.
17. Basbaum Allan I., Bautista Diana M., Scherrer Grégory and Julius David. *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*. Cell. Oct 16, 2009; 139(2): 267–284.
18. Bedwal RS, Bahuguna A. *Zinc, copper and selenium in reproduction*. Experientia. 1994 Jul 15; 50(7):626-40.
19. Bertazzo A, Costa C, Biasiolo M, Allegri G, Cirrincione G, Presti G. *Determination of copper and zinc levels in human hair: influence of sex, age, and hair pigmentation*. Biol Trace Elem Res. 1996 Apr; 52(1):37-53.
20. Beyersmann, D., and H. Haase. 2001. *Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells*. Biometals. 14:331–341.
21. Bordin D, Sartorelli L, Bonanni G, Mastrogiacomo I, Scalco E. *High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc*. Biol Trace Elem Res. 1993 Feb; 36(2):129-34.
22. Brown DA, Passmore GM. *Neural KCNQ (Kv7) channels*. Br J Pharmacol. 2009; 156:1185–1195.
23. Brown K, Wuehler S, Peerson J. *Food Nutr Bull Suppl*.2001;22:113–125.
24. Bryant CD, Eitan S, Sinchak K, Fanselow MS, Evans CJ. *NMDA receptor antagonism disrupts the development of morphine analgesic tolerance in male, but not female C57BL/6J mice*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006 Aug; 291(2):R315-26.
25. Bunker VW, Hinks LJ, Lawson MS, Clayton BE. *Assessment of zinc and copper status of healthy elderly people using metabolic balance studies and measurement of leucocyte concentrations*. Am J Clin Nutr. 1984;40:1096–1102
26. Buxaderas SC, Farré-Rovira R. *Whole blood and serum zinc levels in relation to sex and age*. Rev Esp Fisiol. 1985 Dec; 41(4):463-70.
27. Carpenter-Hyland EP, Woodward JJ, Chandler LJ. *Chronic ethanol induces synaptic but not extrasynaptic targeting of NMDA receptors*. J Neurosci. 2004 Sep 8; 24(36):7859-68.
28. Chandra S, Barick KC, Bahadur D. *Oxide and hybrid nanostructures for therapeutic applications*. Adv Drug Deliv Rev. 2011 Nov; 63(14-15):1267-81.
29. Charles T. Anderson, Robert J. Radford, Melissa L. Zastrow, Daniel Y. Zhang, Ulf-Peter Apfel, Stephen J. Lippard and Thanos Tzounopoulos. *Modulation of extrasynaptic NMDA*

- receptors by synaptic and tonic zinc.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 May 19; 112(20): 2705–2714.
30. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. *Zinc and human health: an update Arch Toxicol.* 2012 Apr; 86(4):521-34.
31. Cho Y, Borgens RB. *Polymer and nano-technology applications for repair and reconstruction of the central nervous system.* Exp Neurol. 2012 Jan; 233(1):126-44.
32. Choi DW, Koh JY. *Zinc and brain injury.* Annu Rev Neurosci. 1998; 21:347-75.
33. Chorin E, Vinograd O, et al. *Upregulation of KCC2 activity by zinc-mediated neurotransmission via the mZnR/GPR39 receptor.* J Neurosci. 2011; 31(36):12916–12926.
34. Chu A, Petocz P, Samman S. *Immediate Effects of Aerobic Exercise on Plasma/Serum Zinc Levels: A Meta-analysis.* Med Sci Sports Exerc. 2015 Nov 4.
35. Chu XP, Wemmie JA, Wang WZ, Zhu XM, Saugstad JA, Price MP, Simon RP, Xiong ZG. *Subunit-dependent high-affinity zinc inhibition of acid-sensing ion channels.* J Neurosci. 2004 Oct 6; 24(40):8678-89.
36. Chung WS, Farley JM, Swenson A, Barnard JM, Hamilton G, Chiposi R, Drummond HA. *Extracellular acidosis activates ASIC-like channels in freshly isolated cerebral artery smooth muscle cells.* Am J Physiol Cell Physiol. 2010 May; 298(5):C1198-208.
37. Ciubotariu Diana, Ghiciuc Cristina Mihaela and Lupuşoru Cătălina Elena. *Zinc involvement in opioid addiction and analgesia – should zinc supplementation be recommended for opioid-treated persons?* Subst Abuse Treat Prev Policy. 2015; 10: 29.
38. Clapp P, Gibson ES, Dell'acqua ML, Hoffman PL. *Phosphorylation regulates removal of synaptic N-methyl-D-aspartate receptors after withdrawal from chronic ethanol exposure.* J Pharmacol Exp Ther. 2010 Mar; 332(3):720-9.
39. Corona C, Masciopinto F, Silvestri E, Viscovo AD, Lattanzio R, Sorda RL, Ciavardelli D, Goglia F, Piantelli M, Canzoniero LM, Sensi SL. *Dietary zinc supplementation of 3xTg-AD mice increases BDNF levels and prevents cognitive deficits as well as mitochondrial dysfunction.* Cell Death Dis. 2010 Oct 28; 1.
40. Craig WJ. *Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets.* Nutr Clin Pract. 2010 Dec; 25(6):613-20.
41. Crèvecoeur J, Kaminski RM, Rogister B, Foerch P, Vandenplas C, Neveux M, Mazzuferi M, Kroonen J, Poulet C, Martin D, Sadzot B, Rikir E, Klitgaard H, Moonen G, Deprez M. *Expression pattern of synaptic vesicle protein 2 (SV2) isoforms in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis.* Neuropathol Appl Neurobiol. 2014 Feb; 40(2):191-204.
42. Crouch PJ, Savva MS, Hung LW, Donnelly PS, Mot AI, Parker SJ, Greenough MA, Volitakis I, Adlard PA, Cherny RA, Masters CL, Bush AI, Barnham KJ, White AR. *The Alzheimer's therapeutic PBT2 promotes amyloid- β degradation and GSK3 phosphorylation via a metal chaperone activity.* J Neurochem. 2011 Oct; 119(1):220-30.

43. Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, Chandran P, Gomtsyan A, Brown B, Bayburt EK, Marsh K, Bianchi B, McDonald H, Niforatos W, Neelands TR, Moreland RB, Decker MW, Lee CH, Sullivan JP, Faltynek CR. *TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists.* J Neurosci. 2006 Sep 13; 26(37):9385-93.
44. Cupisti A, D'Alessandro C, Castrogiovanni S, Barale A, Morelli E. *Nutrition knowledge and dietary composition in Italian adolescent female athletes and non-athletes.* Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002 Jun; 12(2):207-19.
45. DeLeo JA, Sorkin LS, Watkins LR. *Immune and Glial Regulation of Pain.* IASP; Seattle: 2007.
46. Dib-Hajj SD, Binshtok AM, Cummins TR, Jarvis MF, Samad T, Zimmermann K. *Voltage-gated sodium channels in pain states: role in pathophysiology and targets for treatment.* Brain Res Rev. 2009 Apr; 60(1):65-83.
47. Dorea JG, Paine PA. *Hair zinc in children, its uses, limitations and relationship to plasma zinc and anthropometry.* Hum Nutr Clin Nutr. 1985; 39:389-98.
48. Du X, Hao H, Gigout S, Huang D, Yang Y, Li L, Wang C, Sundt D, Jaffe DB, Zhang H, Gamper N. *Control of somatic membrane potential in nociceptive neurons and its implications for peripheral nociceptive transmission.* Pain. Nov 2014; 155(11): 2306-2322.
49. Du Xiaona, Gamper Nikita. *Potassium Channels in Peripheral Pain Pathways: Expression, Function and Therapeutic Potential.* Curr Neuropharmacol. Dec 2013; 11(6): 621-640.
50. Dursun N., Erenmemisoglu A., Suer C., & Gogusten B., (1995). *The effect of zinc deficiency on morphine antinociception.* Research and Communication in Alcohol and Substance Abuse; 16(1-2), 47-52.
51. Durusoy C, Ozenli Y, Adiguzel A, Budakoglu IY, Tugal O, Arikan S, Uslu A, Gulec AT . *The role of psychological factors and serum zinc, folate and vitamin B12 levels in the aetiology of trichodynia: a case-control study.* Clin Exp Dermatol. 2009 Oct; 34(7):789-92.
52. Duzguner V, Kaya S. *Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits.* Free Radic Biol Med. 2007 May 15; 42(10):1481-6.
53. Dwyer Johanna, Eisenberg Alanna, Prelack Kathy, Song Won O, Sonnevile Kendrin, and Ziegler Paula. *Eating attitudes and food intakes of elite adolescent female figure skaters: a cross sectional study.* J Int Soc Sports Nutr. 2012; 9: 53.
54. Eide DJ. *The oxidative stress of zinc deficiency.* Metallomics. 2011 Nov; 3(11):1124-9.
55. Ekstein Dana, Benninger Felix, Daninos Moshe, Pitsch Julika, van Loo Karen M J, Becker Albert J, and Yaari Yoel. *Zinc induces long-term upregulation of T-type calcium current in hippocampal neurons in vivo.* J Physiol. 2012 Nov 15; 590(Pt 22): 5895-5905.
56. Fitzpatrick TM, Blair EA. *Upper airway complications of smoking.* Clin Chest Med.

2000 Mar;21(1):147-57

57. Fong A, Schug SA. *Pathophysiology of pain: a practical primer*. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Oct; 134(4 Suppl 2):8S-14S.
58. Foster M, Chu A, Petocz P, Samman S. *Effect of vegetarian diets on zinc status: a systematic review and meta-analysis of studies in humans*. *J Sci Food Agric*. 2013 Aug 15; 93(10):2362-71.
59. Foster M, Samman S. *Vegetarian diets across the lifecycle: impact on zinc intake and status*. *Adv Food Nutr Res*. 2015; 74:93-131.
60. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. *The neurobiology of zinc in health and disease*. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jun; 6(6):449-62.
61. Gao HL, Zheng W, Xin N, Chi ZH, Wang ZY, Chen J, Wang ZY. *Zinc deficiency reduces neurogenesis accompanied by neuronal apoptosis through caspase-dependent and -independent signaling pathways*. *Neurotox Res*. 2009 Nov; 16(4):416-25.
62. García-Rovés Pablo M, García-Zapico Pedro, Patterson Ángeles M. and Iglesias-Gutiérrez Eduardo. *Nutrient Intake and Food Habits of Soccer Players: Analyzing the Correlates of Eating Practice*. *Nutrients*. 2014 Jul; 6(7): 2697–2717.
63. Geiser J, De Lisle RC, Andrews GK *The zinc transporter Zip5 (Slc39a5) regulates intestinal zinc excretion and protects the pancreas against zinc toxicity*. *PLoS One*. 2013; 8(11):e82149.
64. Gibson RS, Heath AL, Szymlek-Gay EA. *Is iron and zinc nutrition a concern for vegetarian infants and young children in industrialized countries?* *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul; 100 Suppl 1:459S-68S.
65. Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG *Developmental zinc deficiency and behavior*. *J Nutr*. 1995 Aug; 125(8 Suppl):2263S-2271S
66. Gonzales EB, Kawate T, Gouaux E. *Pore architecture and ion sites in acid-sensing ion channels and P2X receptors*. *Nature*. 2009; 460:599–604.
67. González-Gross M, Gutiérrez A, Mesa JL, Ruiz-Ruiz J, Castillo MJ. *Nutrition in the sport practice: adaptation of the food guide pyramid to the characteristics of athlete's diet*. *Arch Latinoam Nutr*. 2001, Dec; 51(4):321-31.
68. Grauert Antonia, Engel Dominique and Ruiz Arnaud J. *Endogenous zinc depresses GABAergic transmission via T-type Ca²⁺ channels and broadens the time window for integration of glutamatergic inputs in dentate granule cells*. *J Physiol*. 2014 Jan 1; 592(1): 67–86.
69. Gravina Leyre, Ruiz Fatima, Diaz Elena, Lekue Jose Antonio, Badiola Aduna, Irazusta Jon and Gil Susana Maria. *Influence of nutrient intake on antioxidant capacity, muscle damage and white blood cell count in female soccer players*. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012; 9: 32.
70. Grunder S, Chen X. *Structure, function, and pharmacology of acid-sensing ion channels (ASICs): focus on ASIC1a*. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2010; 2:73–94.

71. Gu Y, Barry J, Gu C. *Kv3 channel assembly, trafficking and activity are regulated by zinc through different binding sites*. J Physiol. 2013; 591:2491–2507.
72. Gutierrez Carlos A and Staehle Mary M. *A control system analysis of the dynamic response of N-methyl-D-aspartate glutamate receptors to alcoholism and alcohol withdrawal*. Theor Biol Med Model. 2015; 12: 8.
73. Haase H, Mocchegiani E, Rink L. *Correlation between zinc status and immune function in the elderly*. Biogerontology. 2006 Oct-Dec; 7(5-6):421-8.
74. Haase Hajo and Rink Lothar. *The immune system and the impact of zinc during aging*. Immun Ageing. 2009; 6:9.
75. Hagens WI, Oomen AG, de Jong WH, Cassee FR, Sips AJ *What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body?* Regul Toxicol Pharmacol. 2007 Dec; 49(3):217-29.
76. Hagemeyer Simone, Haderspeck Jasmin Carmen and Grabrucker Andreas Martin. *Behavioral impairments in animal models for zinc deficiency*. Front Behav Neurosci. 2014; 8: 443.
77. Hallmans G *Treatment of burns with zinc-tape. A study of local absorption of zinc in humans*. Scand J Plast Reconstr Surg. 1977; 11(2): 155-61.
78. Hardy JA, Higgins GA *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science. 1992 Apr 10; 256(5054):184-5.
79. Hartwig A, Schwerdtle T. *Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications*. Toxicol Lett. 2002 Feb 28;127(1-3):47-54.
80. Hatipoğlu N, Atabek ME, Kurtoğlu S, Köklü E. *The relationship between serum ghrelin levels and hair zinc concentrations in children*. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2008 Sep; 1(1): 1–7.
81. Hershinkel M, Kandler K, Knoch ME, Dagan-Rabin M, Aras MA, Abramovitch-Dahan C, Sekler I, Aizenman E. *Intracellular zinc inhibits KCC2 transporter activity*. Nat Neurosci. 2009 Jun;12(6):725-7.
82. Hicklin TR, Wu PH, Radcliffe RA, Freund RK, Goebel-Goody SM, Correa PR, Proctor WR, Lombroso PJ, Browning MD. *Alcohol inhibition of the NMDA receptor function, long-term potentiation, and fear learning requires striatal-enriched protein tyrosine phosphatase*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 19; 108(16):6650-5.
83. Hoagland EN, Sherwood TW, Lee KG, Walker CJ, Askwith CC. *Identification of a calcium permeable human acid-sensing ion channel 1 transcript variant*. J Biol Chem. 2010 Dec 31; 285(53):41852-62.
84. Hoogenboom Barbara J, Morris Jennifer, Morris Chad and Schaefer Katharine. *Nutritional Knowledge and Eating Behaviors of Female, Collegiate Swimmers*. N Am J Sports Phys Ther. 2009 Aug; 4(3): 139–148.

85. Hotz C, Peerson JM, Brown KH. *Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976–1980)*. Am J Clin Nutr. 2003; 78:756–764.
86. Hu Hongzhen, Bandell Michael, Petrus Matt J, Zhu Michael X. and Patapoutian Ardem. *Zinc activates damage-sensing TRPA1 ion channels*. Nat Chem Biol. Mar 2009; 5(3): 183–190.
87. Hunt JR. *Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets*. Am J Clin Nutr. 2003 Sep; 78(3 Suppl):633S-639S.
88. Hunt JR, Beiseigel JM, Johnson LK. *Adaptation in human zinc absorption as influenced by dietary zinc and bioavailability*. Am J Clin Nutr. 2008 May; 87(5):1336-45.
89. Huster D. *Wilson disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 Oct; 24(5):531-9.
90. Ikeda H, Mochizuki K, Murase K. *Astrocytes are involved in long-term facilitation of neuronal excitation in the anterior cingulate cortex of mice with inflammatory pain*. Pain. 2013 Dec; 154(12):2836-43.
91. Imaeda N, Kuriki K, Fujiwara N, Goto C, Tokudome Y, Tokudome S. *Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2013;59(4):281-8.
92. Imbrici P, D'Adamo MC, Cusimano A, Pessia M. *Episodic ataxia type 1 mutation F184C alters Zr^{2+} -induced modulation of the human K^+ channel $Kv1.4-Kv1.1/K\beta 1.1$* . Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292:C778–C787.
93. Inoue K, Tsuda M. *Purinergic systems, neuropathic pain and the role of microglia*. Exp Neurol. 2012 Apr; 234(2):293-301.
94. Jamieson Daniel G, Moss Andrew, Kennedy Michael, Jone Sherrie s, Nenadic Goran, Robertson David L. and Sidders Ben. *The pain interactome: Connecting pain-specific protein interactions* Pain. Nov 2014; 155(11):224-32252.
95. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappathy P, Malkanthi R, Constantine G, Katulanda P *Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. Diabetol Metab Syndr. 2012 Apr 19; 4(1):13.
96. Ji RR, Strichartz G *Cell signaling and the genesis of neuropathic pain*. Science's STKE. 2004 Sep 21;2004(252).
97. Jiang Q, Inoue K, Wu X, Papasian CJ, Wang JQ, Xiong ZG, Chu XP. *Cysteine 149 in the extracellular finger domain of acid-sensing ion channel 1b subunit is critical for zinc-mediated inhibition*. Neuroscience. 2011 Oct 13; 193:89-99.
98. Jiang Q, Zha XM, Chu XP. *Inhibition of human acid-sensing ion channel 1b by zinc*. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2012;4(2):84-93.
99. Jo SM, Danscher G, Schrodre HD, Suh SW. *Depletion of vesicular zinc in dorsal horn of spinal cord causes increased neuropathic pain in mice*. Biometals 2008 Apr;21(2): 151-8.

100. Johnathan R. Nuttall and Patricia I. Oteiza. *Zinc and the aging brain*. Genes Nutr. Jan 2014; 9(1): 379.
101. Juillerat-Jeanneret L. *The targeted delivery of cancer drugs across the blood-brain barrier: chemical modifications of drugs or drug-nanoparticles?* Drug Discov Today. 2008 Dec; 13(23-24):1099-106.
102. Julius D, Basbaum AI. *Molecular mechanisms of nociception*. Nature. 2001 Sep 13; 413(6852):203-10.
103. Jurowski Kamil, Szewczyk Bernadeta, Nowak Gabriel and Piekoszewski Wojciech. *Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases*. J Biol Inorg Chem. 2014; 19(7): 1069–1079.
104. Karakukcu C, Polat Y, Torun YA, Pac AK. *The effects of acute and regular exercise on calcium, phosphorus and trace elements in young amateur boxers*. Clin Lab. 2013;59(5-6):557-62.
105. Karashima Y, Damann N, Prenen J, Talavera K, Segal A, Voets T, Nilius B *Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1*. J Neurosci. 2007 Sep 12; 27(37):9874-84.
106. Karen H. C. Lim, Lynn J. Riddell, Caryl A. Nowson, Alison O. Booth, and Ewa A. Szymlek-Gay. *Iron and Zinc Nutrition in the Economically-Developed World: A Review*. Nutrients. 2013 Aug; 5(8): 3184–3211.
107. Kashian S, Fathivand AA. *Estimated daily intake of Fe, Cu, Ca and Zn through common cereals in Tehran, Iran*. Food Chem. 2015 Jun 1; 176:193-6.
108. Kazi TG, Wadhwa SK, Afridi HI, Kazi N, Kandhro GA, Baig JA, Shah AQ, Kolachi NF, Khan S. *Evaluation of cadmium and zinc in biological samples of tobacco and alcohol user male mouth cancer patients*. Hum Exp Toxicol. 2010 Mar;29(3):221-30.
109. Keller AF, Beggs S, Salter MW, De Koninck Y. *Transformation of the output of spinal lamina I neurons after nerve injury and microglia stimulation underlying neuropathic pain*. Mol Pain.2007; 3:27.
110. Keller KA, Grider A, Coffield JA *Age-dependent influence of dietary zinc restriction on short-term memory in male rats*. Physiol Behav. 2001 Feb; 72(3):339-48.
111. Kesmati M, Torabi M. *Interaction between Analgesic Effect of Nano and Conventional size of Zinc Oxide and Opioidergic System Activity in Animal Model of Acute Pain*. Basic Clin Neurosci. 2014 Winter; 5(1):80-7.
112. King JC, Shames DM, Woodhouse LR *Zinc homeostasis in humans*. J Nutr. 2000 May; 130(5S Suppl):1360S-6S.
113. Knabl J, Witschi R, Hosl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, Brockhaus J, Sergejeva M, Hess A, Brune K, et al. *Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes*. Nature 2008; 451:330–334.

114. Koh JY. *Zinc and disease of the brain*. Mol Neurobiol. 2001 Aug-Dec; 24(1-3):99-106.
115. Kontargiris Evangelos, Vadalouka Athina, Ragos Vasilios, Kalfakakou Vasiliki. *Zinc inhibits apoptosis and maintains NEP downregulation, induced by ropivacaine, in HaCaT cells*. Biol Trace Elem Res. 2012; 150,460-466.
116. Kontargiris Evangelos, Kolettas Evangelos, Vadalouca Athina, Trougakos Ioannis, Gonos Efstathios, Kalfakakou Vasiliki. *Ectopic expression of clusterin/apolipoprotein J or Bcl-2 decreases the sensitivity of HaCaT cells to toxic effects of ropivacaine*. Cell Research. 2004; 14(5):415-422.
117. Kool PL, Ortiz MD, van Gestel CA. *Chronic toxicity of ZnO nanoparticles, non-nano ZnO and ZnCl₂ to Folsomia candida (Collembola) in relation to bioavailability in soil*. Environ Pollut. 2011 Oct; 159(10):2713-9.
118. Koury JC, de Oliveira Kde J, Lopes GC, de Oliveira AV Jr, Portella ES, de Moura EG, Donangelo CM. *Plasma zinc, copper, leptin, and body composition are associated in elite female judo athletes*. Biol Trace Elem Res. 2007 Jan; 115(1):23-30.
119. Krebs NE, Hambidge KM. *Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology*. Biometals. 2001 Sep-Dec; 14(3-4):397-412.
120. Kristensen MB, Hels O, Morberg CM, Marving J, Bügel S, Tetens I. *Total zinc absorption in young women, but not fractional zinc absorption, differs between vegetarian and meat-based diets with equal phytic acid content*. Br J Nutr. 2006 May; 95(5):963-7.
121. Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, et al. *NDMA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders*. Harvard Review of Psychiatry. 1999; 7:125–143.
122. Krystal JH, Staley J, Mason G, et al. *Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment*. Archives of General Psychiatry. 2006; 63:957–968.
123. Kugelmas M. *Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients*. J Am Coll Nutr. 2000 Feb; 19(1):13-5.
124. Kumazawa T, Perl ER. *Excitation of marginal and substantia gelatinosa neurons in the primate spinal cord: indications of their place in dorsal horn functional organization*. J Comp Neurol. 1978 Feb 1; 177(3):417-34.
125. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Debanne S, Williams TG. *The relationship between cadmium, zinc, and birth weight in pregnant women who smoke*. Am J Obstet Gynecol. 1987 Nov; 157(5):1247-51.
126. Küry S, Dréno B, Bézieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, Moisan JP *Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica*. Nat Genet. 2002 Jul; 31(3):239-40.
127. Kutlu T, Karagozler AA, Gozukara EM. *Relationship among placental cadmium, lead, zinc, and copper levels in smoking pregnant women*. Biol Trace Elem Res.

- 2006 Winter; 114(1-3):7-17.
128. Kwan KY, Glazer JM, Corey DP, Rice FL, Stucky CL. *TRPA1 modulates mechanotransduction in cutaneous sensory neurons*. J Neurosci. 2009 Apr 15; 29(15):4808-19.
 129. Lang CJ, Hansen M, Roscioli E, Jones J, Murgia C, Leigh Ackland M, Zalewski P, Anderson G, Ruffin R. *Dietary zinc mediates inflammation and protects against wasting and metabolic derangement caused by sustained cigarette smoke exposure in mice*. Biometals. 2011 Feb;24(1):23-39.
 130. Larson AA, Kovács KJ, Spartz AK. *Intrathecal Zn²⁺ attenuates morphine antinociception and the development of acute tolerance*. Eur J Pharmacol. 2000 Nov 3; 407(3):267-72.
 131. Lau CG, Zukin RS. *NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders*. Nat Rev Neurosci. 2007 Jun; 8(6):413-26.
 132. Leonhardt M, Kreuzer M, Wenk C. *Available iron and zinc in major lean meat cuts and their contribution to the recommended trace element supply in Switzerland*. Nahrung. 1997 Oct; 41(5):289-92.
 133. Li C, Peoples RW, Weight FF. *Inhibition of ATP-activated current by zinc in dorsal root ganglion neurones of bullfrog*. J Physiol. 1997 Dec 15; 505 (Pt 3):641-53.
 134. Li, Y., C.J. Hough, S.W. Suh, J.M. Sarvey, and C.J. Frederickson. 2001. *Rapid translocation of Zn (2+) from presynaptic terminals into postsynaptic hippocampal neurons after physiological stimulation*. J. Neurophysiol. 86:2597–2604.
 135. Liu RZ, Gao JC, Zhang HG, Wang RX, Zhang ZH, Liu XY. *Seminal plasma zinc level may be associated with the effect of cigarette smoking on sperm parameters*. J Int Med Res. 2010 May-Jun; 38(3):923-8.
 136. Liu T, Walker JS, Tracey DJ. *Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury*. Neuroreport. 1999 Feb 25; 10(3):645-9.
 137. Liuzzi JP, Cousins RJ. *Mammalian zinc transporters*. Annu Rev Nutr. 2004; 24:151-72.
 138. Lockwood PL, Iannetti GD, Haggard P. *Transcranial magnetic stimulation over human secondary somatosensory cortex disrupts perception of pain intensity*. Cortex. 2013 Sep; 49(8):2201-9.
 139. Loeber S, Duka T, Welzel H, et al. *Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications*. Alcohol & Alcoholism. 2009; 44:372–381.
 140. Lombardi-Boccia G, Aguzzi A, Cappelloni M, Di Lullo G, Lucarini M. *Total-diet study: dietary intakes of macro elements and trace elements in Italy*. Br J Nutr. 2003 Dec; 90(6):1117-21.
 141. Lombardi-Boccia G, Lanzi S, Lucarini M, Di Lullo G. *Meat and meat products consumption in Italy: contribution to trace elements, heme iron and selected B vitamins supply*. Int J Vitam Nutr Res. 2004 Jul;74(4):247-51.
 142. Lombardo F, Fiducia M, Lunghi R, Marchetti L, Palumbo A, Rizzo F, Koverech A, Lenzi A, Gandini L. *Effects of a dietary supplement on chronic pelvic pain syndrome (Category*

- III A), *leucocytospermia and semen parameters*. *Andrologia*. 2012 May; 44 Suppl 1:672-8.
143. Lönnerdal B. *Dietary factors influencing zinc absorption*. *J Nutr*. 2000 May;130 (5S Suppl):1378S-83S.
144. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. *Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review*. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):2040S-2051S.
145. Macpherson LJ, Dubin AE, Evans MJ, Marr F, Schultz PG, Cravatt BF, Patapoutian A. *Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines*. *Nature*. 2007 Feb 1; 445(7127):541-5.
146. Maggini S, Wenzlaff S, Hornig D. *Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health*. *J Int Med Res*. 2010 Mar-Apr; 38(2):386-414.
147. Manson P and Zlotkin S. *Hair analysis- a critical review*. *Can Med Assoc J*. 1985 Aug 1; 133(3): 186–188.
148. Mao J. *NMDA and opioid receptors: their interactions in anti-nociception, tolerance and neuroplasticity*. *Brain Research Review*.1999 Nov 30(3), 289–304.
149. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. *Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity*. *J Neurosci*. 2002 Sep 15; 22(18):8312-23.
150. Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC, Mangialasche F, Malavolta M, Cecchetti R, Bastiani P, Baglioni M, Mocchegiani E, Mecocci P. *Antioxidant enzyme activities in healthy old subjects: influence of age, gender and zinc status: results from the Zincage Project*. *Biogerontology*. 2006 Oct-Dec;7(5-6):391-8.
151. Mariani E, Mangialasche F, Feliziani FT, Cecchetti R, Malavolta M, Bastiani P, Baglioni M, Dedoussis G, Fulop T, Herbein G, Jajte J, Monti D, Rink L, Mocchegiani E, Mecocci P. *Effects of zinc supplementation on antioxidant enzyme activities in healthy old subjects*. *Exp Gerontol*. 2008 May; 43(5):445-51.
152. Maret W. *Analyzing free zinc ion concentrations in cell biology with fluorescent chelating molecules*. *Metallomics*. 2015 Feb; 7(2):202-11.
153. Marrella M, Guerrini F, Solero PL, Tregnaghi PL, Schena F, Velo GP. *Blood copper and zinc changes in runners after a marathon*. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1993 Dec; 7(4):248-50.
154. Marovt M, Dragoš V. *Acquired zinc deficiency: a case report*. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2013 Sep; 22(3):75-6.
155. Matsunami M, Kirishi S, Okui T, Kawabata A. *Chelating luminal zinc mimics hydrogen sulfide-evoked colonic pain in mice: possible involvement of T-type calcium channels*. *Neuroscience*. 2011 May 5; 181: 257-64.
156. Maywald M, Rink L. *Zinc homeostasis and immunosenescence*. *J Trace Elem Med*

- Biol. 2015 Jan; 29:24-30.
157. Melzack R and Wall PD. *Pain mechanisms: a new theory*. Science. 1965; 150:971–979.
158. Meral I, Akdemir FN. *Serum mineral status of long-term cigarette smokers*. Toxicol Ind Health. 2015 Jan; 31(1):92-6.
159. Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. *Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes*. Front Med. 2013 Mar; 7(1):31-52.
160. Micheletti A, Rossi R, Rufini S. *Zinc status in athletes: relation to diet and exercise*. Sports Med. 2001; 31(8):577-82.
161. Millan MJ. *The induction of pain: an integrative review*. Prog Neurobiol. 1999 Jan; 57(1):1-164.
162. Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. *Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential*. Br J Pharmacol. 2009 Aug; 157(8):1301-17.
163. Moparthy Lavanya, Survery Sabeen, Kreir Mohamed, Simonsen Charlotte, Kjellbom Per, Högestätt Edward D., Johanson Urban and Zygmunt Peter M. *Human TRPA1 is intrinsically cold- and chemosensitive with and without its N-terminal ankyrin repeat domain*. Proc Natl Acad Sci U S A. Nov 25, 2014; 111(47): 16901–16906.
164. Morales-Suárez-Varela María, Llopis-González Agustín, González-Albert Verónica, López-Izquierdo Raúl, González-Manzano Isabel, Cháves Javier, Huerta-Biosca Vicente and Martín-Escudero Juan C. *Correlation of Zinc with Oxidative Stress Biomarkers*. Int J Environ Res Public Health. 2015 Mar; 12(3): 3060–3076.
165. Murthy SK. *Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges*. Int J Nanomedicine. 2007; 2(2):129-41.
166. Narang RL, Gupta KR, Narang AP, Singh R. *Levels of copper and zinc in depression*. Indian J Physiol Pharmacol. 1991 Oct; 35(4):272-4.
167. Neumann S, Braz JM, Skinner K, Llewellyn-Smith IJ, Basbaum AI. *Innocuous, not noxious, input activates PKC γ interneurons of the spinal dorsal horn via myelinated afferent fibers*. J Neurosci. 2008; 28:7936–7944.
168. Nir RR, Lev R, Moont R, Granovsky Y, Sprecher E, Yarnitsky D. *Neurophysiology of the cortical pain network: revisiting the role of S1 in subjective pain perception via standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (SLORETA)*. J Pain. 2008 Nov;9(11):1058-69.
169. Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. *Monitoring micronutrients in cigarette smokers*. Clin Chim Acta. 2007 Feb; 377(1-2):14-38.
170. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. *Zinc and depression. An update*. Pharmacol Rep. 2005 Nov-Dec; 57(6):713-8.
171. Nozaki C, Vergnano AM, Filliol D, Ouagazzal AM, Le Goff A, Carvalho S, Reiss

- D, Gaveriaux-Ruff C, Neyton J, Paoletti P, Kieffer BL, Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. *Zinc and depression. An update.* Pharmacol Rep. 2005 Nov-Dec; 57(6):713-8.
172. Nozaki C, Vergnano AM, Filliol D, Ouagazzal AM, Le Goff A, Carvalho S, Reiss D, Gaveriaux-Ruff C, Neyton J, Paoletti P, Kieffer BL. *Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit.* Nat Neurosci. 2011 Jul 3; 14(8):1017-22.
173. Oh HM, Yoon JS. *Glycemic control of type 2 diabetic patients after short-term zinc supplementation.* Nutr Res Pract. 2008 Winter; 2(4):283-8.
174. Oswald LM, Wand GS. *Opioids and alcoholism.* Physiology & Behavior. 2004; 81:339–358.
175. Oteiza PI. *Zinc and the modulation of redox homeostasis.* Free Radic Biol Med. 2012; 53(9):1748–1759.
176. Ozaktay AC, Kallakuri S, Takebayashi T, Cavanaugh JM, Asik I, DeLeo JA, Weinstein JN. *Effects of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats.* Eur Spine J. 2006 Oct; 15(10):1529-37.
177. Ozmen Habibe, Akarsu Saadet, Polat Fatih and Cukurovali Alaaddin. *The Levels of Calcium and Magnesium, and of Selected Trace Elements, in Whole Blood and Scalp Hair of Children with Growth Retardation.* Iran J Pediatr. 2013 Apr; 23(2): 125–130.
178. Paoletti P, Perin-Dureau F, Fayyazuddin A, Le Goff A, Callebaut I, Neyton J. *Molecular organization of a zinc binding n-terminal modulatory domain in a NMDA receptor subunit.* Neuron. 2000 Dec; 28(3):911-25.
179. Paoletti P, Vergnano AM, Barbour B, Casado M. *Zinc at glutamatergic synapses.* Neuroscience. 2009 Jan 12; 158(1):126-36.
180. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. *Transient receptor potential channels: targeting pain at the source.* Nat Rev Drug Discov. 2009 Jan; 8(1):55-68.
181. Paz-Tal O, Canfi A, Marko R, Katorza E, Karpas Z, Shai I, Schwarzfuchs D, Sheiner EK. *Effect of changes in food groups intake on magnesium, zinc, copper, and selenium serum levels during 2 years of dietary intervention.* J Am Coll Nutr. 2015; 34(1):1-14.
182. Poirot O, Berta T, Decosterd I, Kellenberger S. *Distinct ASIC currents are expressed in rat putative nociceptors and are modulated by nerve injury.* J Physiol. 2006 Oct 1; 576(Pt 1):215-34.
183. Potkin S.G, Shore D., Torrey E.F., Weinberger D.R., Gillin J.C., Henkin R.I., Agarwal R.P. and Wyatt R.J. *Cerebrospinal fluid zinc concentrations in ex-heroin addicts and patients with schizophrenia: some preliminary observations.* Biology and Psychiatry, 1982 Nov;17(11), 1315–1322.
184. Prasad AS. *Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model.* Am J Clin Nutr. 1991 Feb; 53(2):403-12.

185. Prasad AS. *Impact of the discovery of human zinc deficiency on health*. J Am Coll Nutr. 2009 Jun; 28(3):257-65.
186. Prasad AS. *Impact of the discovery of human zinc deficiency on health*. J Trace Elem Med Biol. 2014 Oct; 28(4):357-363.
187. Preston RR, Wilson TE. *Lippincott's Illustrated Reviews. Physiology*. PA. USA. 2013.
188. Qu XX, Cai J, Li MJ, Chi YN, Liao FF, Liu FY, Wan Y, Han JS, Xing GG. *Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain*. Exp Neurol. 2009 Feb; 215(2):298-307.
189. Rachline J, Perin-Dureau F, Le Goff A, Neyton J, Paoletti P. *The micromolar zinc-binding domain on the NMDA receptor subunit NR2B*. J Neurosci. 2005 Jan 12; 25(2):308-17.
190. Rangan Anna M. and Samman Samir. *Zinc Intake and Its Dietary Sources: Results of the 2007 Australian National Children's Nutrition and Physical Activity*. SurveyNutrients. 2012 Jul; 4(7): 611–624.
191. Rasband MN, Park EW, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, Trimmer JS. *Distinct potassium channels on pain-sensing neurons*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Nov 6;98(23):13373-8.
192. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Facchini A, Mariani E, Savarino L, Sassi S, Cucinotta D, Lenaz G. *Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged ≥ 90 y*. Am J Clin Nutr. 2000; 71:590–598.
193. Redman PT, Hartnett KA, Aras MA, Levitan ES, Aizenman E. *Regulation of apoptotic potassium currents by coordinated zinc-dependent signalling*. J Physiol. 2009; 587:4393–4404.
194. Richard D. Palmiter, Toby B. Cole, Carol J. Quaife, and Seth D. Findley. *ZnT-3, a putative transporter of zinc into synaptic vesicles*. Neurobiology. Proc Natl Acad Sci U S A. Dec 10, 1996; 93(25): 14934–14939.
195. Riedel W, Neeck G. *Nociception, pain, and antinociception: current concepts*. Z Rheumatol. 2001 Dec; 60(6):404-15.
196. Saharia GK, Goswami RK. *Evaluation of serum zinc status and glycated hemoglobin of type 2 diabetes mellitus patients in a tertiary care hospital of Assam*. J Lab Physicians. 2013 Jan; 5(1):30-3.
197. Sandstead HH, Freeland-Graves JH. *Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency*. J Trace Elem Med Biol. 2014 Oct; 28(4):414-7.
198. Sandström B. *Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability*. Br J Nutr. 2001 May; 85 Suppl 2:S181-5.
199. Sandström B, Almgren A, Kivistö B, Cederblad A. *Effect of protein level and protein source on zinc absorption in humans*. J Nutr. 1989 Jan; 119(1):48-53.
200. Savas S, Senel O, Okan I, Aksu ML. *Effect of acute maximal aerobic exercise upon the*

- trace element levels in blood.* Neuro Endocrinol Lett. 2007 Oct; 28(5):675-80.
201. Schaible HG. *Peripheral and central mechanisms of pain generation.* Handb Exp Pharmacol. 2007;(177):3-28.
 202. Scheef L, Jankowski J, Daamen M, Weyer G, Klingenberg M, Renner J, Mueckter S, Schürmann B, Musshoff F, Wagner M, Schild HH, Zimmer A, Boecker H. *An fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes.* Pain. 2012 Aug; 153(8):1702-14.
 203. Semrad CE. *Zinc and intestinal function.* Curr Gastroenterol Rep. 1999 Oct; 1(5):398-403.
 204. Sensi Stefano L., Paoletti Pierre, Koh Jae-Young, Aizenman Elias, Bush Ashley I. and Hershinkel Michal. *The Neurophysiology and Pathology of Brain Zinc.* J Neurosci. Nov 9, 2011; 31(45): 16076–16085.
 205. Sharif R, Thomas P, et al. *The role of zinc in genomic stability.* Mutat Res. 2012; 733(1–2):111–121.
 206. Sharma A, Patni B, Shankhdhar D. *Physiol Mol Biol Plants.* 2013 Jan; 19(1):11-20.
 207. Smart TG, Hosie AM, Miller PS. *Zn²⁺ ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity.* Neuroscientist. 2004 Oct; 10(5):432-42.
 208. Somboonwong J, Traisaeng S, Saganrungsirikul S, *Moderate-intensity exercise training elevates serum and pancreatic zinc levels and pancreatic ZnT8 expression in streptozotocin-induced diabetic rats.* Life Sci. 2015 Oct 15; 139:46-51.
 209. Sonavane G, Tomoda K, Makino K. *Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size.* Colloids Surf B Biointerfaces. 2008 Oct 15; 66(2):274-80.
 210. Song MY, Yuan JX. *Introduction to TRP channels: structure, function, and regulation.* Adv Exp Med Biol. 2010; 661:99-108.
 211. Speich M, Pineau A, Ballereau F. *Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity.* Clin Chim Acta. 2001 Oct; 312(1-2):1-11.
 212. Spiridon M, Kamm D, Billups B, Mobbs P, Attwell D. *Modulation by zinc of the glutamate transporters in glial cells and cones isolated from the tiger salamander retina.* J Physiol. 1998; 506(Pt 2):363–376.
 213. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. *Zinc: a multipurpose trace element.* Arch Toxicol. 2006 Jan; 80(1):1-9.
 214. Sturniolo GC, Mestriner C, Irato P, Albergoni V, Longo G, D'Inca R. *Zinc therapy increases duodenal concentrations of metallothionein and iron in Wilson's disease patients.* Am J Gastroenterol. 1999 Feb; 94(2):334-8.
 215. Suarez-Varela MM, Llopis-González A, González Albert V, López-Izquierdo R, González-

- Manzano I, Cháves J, Biosca VH, Martin-Escudero JC. *Zinc and smoking habits in the setting of hypertension in a Spanish population*. *Hypertens Res*. 2015 Feb; 38(2):149-54.
216. Suliburska J. *A comparison of levels of select minerals in scalp hair samples with estimated dietary intakes of these minerals in women of reproductive age*. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Dec; 144(1-3):77-85.
217. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. *Assessment of pain: types, mechanism and treatment*. *Ann Agric Environ Med*. 2013; Spec no. 1:2-7.
218. Szewczyk B, Kubera M, Nowak G *The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Apr 29; 35(3):693-701.
219. Takahashi M, Billups B, Rossi D, Sarantis M, Hamann M, Attwell D. *The role of glutamate transporters in glutamate homeostasis in the brain*. *J Exp Biol*. 1997 Jan;200(Pt 2):401-9.
220. Takeda A. *Zinc signaling in the hippocampus and its relation to pathogenesis of depression*. *Mol Neurobiol*. 2011 Oct; 44(2):166-74.
221. Takeda A, Minami A, Seki Y, Oku N. *Differential effects of zinc on glutamatergic and GABAergic neurotransmitter systems in the hippocampus*. *J Neurosci Res*. 2004 Jan 15; 75(2):225-9.
222. Takeda A, Tamano H, Kan F, Hanajima T, Yamada K, Oku N. *Enhancement of social isolation-induced aggressive behavior of young mice by zinc deficiency*. *Life Sci*. 2008 Apr 23; 82(17-18):909-14.
223. Tamano H, Kan F, Kawamura M, Oku N, Takeda A. *Behavior in the forced swim test and neurochemical changes in the hippocampus in young rats after 2-week zinc deprivation*. *Neurochem Int*. 2009 Dec; 55(7):536-41.
224. Tamano H, Takeda A. *Dynamic action of neurometals at the synapse*. *Metallomics*. 2011 Jul; 3(7):656-61.
225. Tamba BI, Leon MM, Petreus T. *Common trace elements alleviate pain in an experimental mouse model*. *J Neurosci Res*. 2013 Apr; 91(4):554-61.
226. Tapiero H, Tew KD. *Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins*. *Biomed Pharmacother*. 2003 Nov; 57(9):399-411.
227. Tassabehji NM, Corniola RS, Alshingiti A, Levenson CW. *Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats*. *Physiol Behav*. 2008 Oct 20; 95(3):365-9.
228. Teisseyre A, Mercik K, Mozrzykmas JW. *The modulatory effect of zinc ions on voltage-gated potassium currents in cultured rat hippocampal neurons is not related to Kv1.3 channels*. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec; 58(4):699-715.
229. Temiye EO, Duke ES, Owolabi MA, Renner JK. *Relationship between Painful Crisis and Serum Zinc Level in Children with Sickle Cell Anaemia*. *Anemia*. 2011; 2011:698586.

230. Tesarz J, Gerhardt A, Schommer K, Treede RD, Eich W. *Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task*. Pain. 2013 Jul; 154(7):1022-9.
231. Thibault K, Lin WK, Rancillac A, Fan M, Snollaerts T, Sordoillet V, Hamon M, Smith GM, Lenkei Z, Pezet S. *BDNF-dependent plasticity induced by peripheral inflammation in the primary sensory and the cingulate cortex triggers cold allodynia and reveals a major role for endogenous BDNF as a tuner of the affective aspect of pain*. J Neurosci. 2014 Oct 29; 34(44):14739-51.
232. Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. *The role of T-type calcium channels in peripheral and central pain processing*. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006 Dec;5(6):639-53.
233. Torta DM, Legrain V, Algoet M, Olivier E, Duque J, Mouraux A. *Theta burst stimulation applied over primary motor and somatosensory cortices produces analgesia unrelated to the changes in nociceptive event-related potentials*. PLoS One. 2013 Aug 20;8(8):e73263.
234. Toulme E, Tsuda M, Khakh BS, Inoue K. *On the Role of ATP-Gated P2X Receptors in Acute, Inflammatory and Neuropathic Pain*. CRC Press; 2010. Chapter 10.
235. Traboulsie A, Chemin J, Chevalier M, Quignard JF, Nargeot J, Lory P. *Subunit-specific modulation of T-type Ca^{2+} channels by zinc*. J Physiol. 2007; 578:159–171.
236. Troesch B, Jing H, Laillou A, Fowler A. *Absorption studies show that phytase from Aspergillus Niger significantly increases iron and zinc bioavailability from phytate-rich foods*. Food Nutr Bull. 2013 Jun; 34(2 Suppl):S90-101.
237. Tsantoulas C, McMahon SB. *Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain*. Trends Neurosci. 2014 Mar; 37(3):146-58.
238. Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. *Purinergic system, microglia and neuropathic pain*. Curr Opin Pharmacol. 2012 Feb; 12(1):74-9.
239. Tsuda M, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. *Pain and purinergic signaling*. Brain Res Rev. 2010 May; 63(1-2):222-32.
240. Uchida Kunitoshi and Tominaga Makoto. *Extracellular Zinc Ion Regulates Transient Receptor Potential Melastatin 5 (TRPM5) Channel Activation through Its Interaction with a Pore Loop Domain*. Biol Chem. Sep 6, 2013; 288(36):25950–25955.
241. Ugawa S, Inagaki A, Yamamura H, Ueda T, Ishida Y, Kajita K, Shimizu H, Shimada S. *Acid-sensing ion channel-1b in the stereocilia of mammalian cochlear hair cells*. Neuroreport. 2006 Aug 21; 17(12):1235-9.
242. Vaghri Z, Barr S, Wong H, Chapman G, Hertzman C. *Age-based differences in hair zinc of Vancouver preschoolers*. Biol Trace Elem Res. 2008 Dec; 126 Suppl 1:S21-30.
243. Vallee BL, Falchuk KH. *The biochemical basis of zinc physiology*. Physiol Rev. 1993 Jan; 73(1):79-118.
244. Vormann J, Worlitschek M, Goedecke T, Silver B. *Supplementation with alkaline minerals*

- reduces symptoms in patients with chronic low back pain.* J Trace Elem Med Biol. 2001; 15(2-3):179-83.
245. Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. *Novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica.* Am J Hum Genet. 2002 Jul; 71(1):66-73.
246. Wemmie JA, Chen J, Askwith CC, Hruska-Hageman AM, Price MP, Nolan BC, Yoder PG, Lamani E, Hoshi T, Freeman JH Jr, Welsh MJ. *The acid-activated ion channel ASIC contributes to synaptic plasticity, learning, and memory.* Neuron. 2002; 34:463–477.
247. Wenzel HJ, Cole TB, Born DE, Schwartzkroin PA, Palmiter RD *Ultrastructural localization of zinc transporter-3 (ZnT-3) to synaptic vesicle membranes within mossy fiber boutons in the hippocampus of mouse and monkey.* Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Nov 11; 94(23):12676-81.
248. Whittle N, Lubec G, Singewald N *Zinc deficiency induces enhanced depression-like behaviour and altered limbic activation reversed by antidepressant treatment in mice.* Amino Acids. 2009 Jan; 36(1):147-58.
249. Wierniuk A, Włodarek D. *Estimation of energy and nutritional intake of young men practicing aerobic sports.* Rocznik Państw Zakł Hig. 2013;64(2):143-8.
250. Wills NK, Ramanujam VM, Kalariya N, Lewis JR, van Kuijk FJ. *Copper and zinc distribution in the human retina: relationship to cadmium accumulation, age, and gender.* Exp Eye Res. 2008 Aug; 87(2):80-8.
251. Wołowicz P, Michalak I, Chojnacka K, Mikulewicz M *Hair analysis in health assessment.* Clin Chim Acta. 2013 Apr 18; 419:139-71.
252. Woolf CJ. *Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity.* Nature. 1983; 306:686–688.
253. Wotjak CT, Höltter SM. *Long-term voluntary ethanol drinking increases expression of NMDA receptor 2B subunits in rat frontal cortex.* Eur J Pharmacol. 2003 May 30; 470(1-2):33-6.
254. Wu LJ, Zhuo M. *Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain.* Neurotherapeutics. 2009 Oct;6(4):693-702.
255. Yamaguchi S, Miura C, Kikuchi K, Celino FT, Agusa T, Tanabe S, Miura T. *Zinc is an essential trace element for spermatogenesis.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Jun 30; 106(26):10859-64.
256. Yamasaki S, Sakata-Sogawa K, et al. *Zinc is a novel intracellular second messenger.* J Cell Biol. 2007; 177(4):637–645.
257. Yamashita, S., C. Miyagi, T. Fukada, N. Kagara, Y.S. Che, and T. Hirano. 2004. *Zinc transporter LIV1 controls epithelial-mesenchymal transition in zebrafish gastrula organizer.* Nature. 429:298–302.

258. Yasuda Hiroshi, Yoshida Kazuya, Yasuda Yuichi and Tsutsui Toyoharu. *Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders* Sci Rep. 2011; 1: 129.
259. Yasuda H., Tsutsui T. *Assessment of infantile mineral imbalances in autism spectrum disorders (ASDs)*. Int J Environ Res Public Health. 2013 Nov; 10(11): 6027–6043.
260. Yoon Jin-Sook. *Zinc status and dietary quality of type 2 diabetic patients: implication of physical activity level*. Nutr Res Pract. 2008 Spring; 2(1): 41–45.
261. Yoshida H, Tsuji K, Sakata T, Nakagawa A, Morita S *Clinical study of tongue pain: Serum zinc, vitamin B12, folic acid, and copper concentrations, and systemic disease*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010 Sep; 48(6):469-72.
262. Yu FH, Catterall WA. *Overview of the voltage-gated sodium channel family*. Genome Biol. 2003; 4(3):207.
263. ZeilhoferHU, WildnerH, YévenesGE. *Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control*. Physiol Rev. 2012 Jan; 92(1):193-235
264. Zeng Q, Zhou B, Feng W, Wang YX, Liu AL, Yue J, Li YF, Lu WQ. *Associations of urinary metal concentrations and circulating testosterone in Chinese men*. Reprod Toxicol. 2013 Nov; 41:109-14.
265. ZhangG, ChenW, LaoL, MarvizónJC. *Cannabinoid CB1 receptor facilitation of substance P release in the rat spinal cord, measured as neurokinin 1 receptor internalization*. Eur J Neurosci. 2010 Jan; 31(2):225-37.
266. Zhao J, Fan B, Wu Z, Xu M, Luo Y. *Serum zinc is associated with plasma leptin and Cu-Zn SOD in elite male basketball athletes*. J Trace Elem Med Biol. 2015 Apr; 30:49-53.
267. Zygmunt PM, Högestätt ED. TRPA1. Handb Exp Pharmacol. 2014; 222:583-630.

Δ. Περίληψη

Δ1. Ελληνική

Επίπεδα ψευδαργύρου στον ανθρώπινο οργανισμό και αλγαισθησία

Ο πόνος ορίζεται ως μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που οφείλεται σε πραγματική ή δυνητική βλάβη των ιστών ή σε βλάβη που περιγράφεται με τέτοιους όρους. Ο μηχανισμός του πόνου είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο. Τα αλγογόνα ερεθίσματα, υπό μορφή ηλεκτρικών διεγέρσεων, μεταφέρονται κατά μήκος προσαγωγών αισθητικών ινών από το δέρμα, τους μυς, το αγγειακό σύστημα, τα εσωτερικά όργανα και τις αρθρώσεις στο νωτιαίο μυελό. Εκεί γίνεται η επεξεργασία του ερεθίσματος, και στη συνέχεια μεταφέρονται στο εγκεφαλικό στέλεχος, στο θάλαμο και στον φλοιό του εγκεφάλου. Διαμέσου εγκεφαλονωτιαίων οδών νευρικά σήματα μεταφέρονται στα τελικά εκτελεστικά όργανα, για την πρόκληση αντίδρασης στο αλγαινό ερέθισμα. Στην μετάδοση του ερεθίσματος συμμετέχουν διάλυτοι ιόντων, ανιούσες και κατιούσες ανασταλτικές ώσεις από τον εγκέφαλο, νευροδιαβιβαστές και υποδοχείς αυτών, που ανάλογα με την λειτουργία τους και την κατανομή τους προωθούν ή αναστέλλουν τη μετάδοση των ερεθισμάτων σε ανώτερες δομές. Δεν υπάρχει μια ενιαία δομή για την αντίληψη του πόνου. Η αντίληψη του πόνου προκύπτει από την αλληλεπίδραση διαφόρων δομών, που άλλες μεν σχετίζονται με τα αισθητικά στοιχεία του πόνου και άλλες με τα συναισθηματικά στοιχεία του πόνου.

Η σημασία των μικροθρεπτικών στοιχείων είναι αδιαμφισβήτητη, με τον ψευδάργυρο να κατέχει κεντρικό ρόλο καθώς αποτελεί ένα από τα πιο άφθονα στοιχεία στον οργανισμό. Περισσότερα από 500 ένζυμα και περισσότεροι από 3000 μεταγραφικοί παράγοντες απαιτούν ψευδάργυρο για τις δραστηριότητές τους, καθιστώντας τον έτσι σημαντικό ιόν για την ομοιοστασία, την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, την προστασία από το οξειδωτικό στρες, την απόπτωση και τη γήρανση. Ο ψευδάργυρος όσον αφορά την μετάδοση του αλγογόνου ερεθίσματος μπορεί να συνδέεται τόσο με προσυναπτικούς όσο και με μετασυναπτικούς υποδοχείς και διαύλους ιόντων, σε διάφορα επίπεδα του σωματοαισθητικού συστήματος και να τους επηρεάζει με τρόπο αναστρέψιμο και εξαρτώμενο από την συγκέντρωσή του, άλλοτε αναστέλλοντας και άλλοτε διεγείροντάς

τους. Επίσης, χορηγούμενος εξωγενώς μπορεί να έχει θεραπευτικές εφαρμογές σε διάφορα είδη πόνου, όπως στον νευροπαθητικό πόνο που οφείλεται σε βλάβη των νεύρων. Ανεπάρκεια ψευδαργύρου έχει περιγραφεί, τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, μετά από παρατεταμένη μείωση της πρόσληψης ή υπερβολική μη αντιρροπούμενη απώλεια. Συστήματα οργάνων που επηρεάζονται κλινικά από σοβαρή ανεπάρκεια ψευδαργύρου αποτελούν το κεντρικό νευρικό σύστημα, το γαστρεντερικό, το ανοσοποιητικό, το αναπαραγωγικό, το σκελετικό σύστημα και η επιδερμίδα. Η συγκέντρωση του ψευδαργύρου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και, ιδιαίτερα, η διαιτητική πρόσληψη αντιοξειδωτικών θρεπτικών συστατικών.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η διερεύνηση της σχέσης των συγκεντρώσεων ψευδαργύρου και των νευροαισθητηριακών λειτουργιών, ειδικότερα της αντίληψης του πόνου, σε σχέση με τις διατροφικές προτιμήσεις, τις καπνιστικές συνήθειες, την κατανάλωση αλκοόλ και την άθληση νέων ανδρών (19-40 ετών). Για τον λόγο αυτό διερευνήθηκαν (λήψη ιατρικού ιστορικού) 62 νεοσύλλεκτοι στρατιώτες και εντάχθηκαν στη μελέτη 46 υγιείς. Λήφθηκε δείγμα από το τριχωτό της κεφαλής τους, στην περιοχή των ινιακών ογκωμάτων. Συμπληρώθηκε από τους ίδιους ερωτηματολόγιο που αφορούσε δημογραφικά στοιχεία, επίπεδο μόρφωσης, έξεις (διατροφή, κάπνισμα, αλκοόλ), συνήθειες (αθλητισμός) καθώς και την ύπαρξη προβλημάτων υγείας. Τέλος, εφαρμόστηκε δοκιμασία κόπωσης άνω άκρου με άρση αλτήρα βάρους 5 Kg μετά από ίσχαιμη περίδεση του βραχίονα, για την πρόκληση αλγογόνου ερεθίσματος.

Τα δεδομένα της μελέτης υπέστησαν στατιστική επεξεργασία. Έγινε καταχώρηση και κωδικοποίηση των δεδομένων με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS. Υπολογίστηκαν τα βασικά περιγραφικά μέτρα θέσης και διασποράς, οι συχνότητες και οι σχετικές συχνότητες εμφάνισης της κάθε μεταβλητής. Χρησιμοποιήθηκε το τεστ Shapiro-Wilk για το αν ακολουθούν οι μεταβλητές κανονική κατανομή. Χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος independent sample t-test για τις περιπτώσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών για τον έλεγχο της ισότητας των μέσων τιμών των απαντήσεων. Για τον έλεγχο όλων των διμεταβλητών σχέσεων χρησιμοποιήθηκαν ο συντελεστής συσχέτισης Pearson και Spearman αντίστοιχα. Τέλος για τη γραφική απεικόνιση των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκαν συγκριτικά ραβδογράμματα και θηκογράμματα. Παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος εμφάνισης πόνου (αντίσταση στον πόνο) και η τιμή ψευδαργύρου είναι γραμμικά συσχετισμένες με θετική κατεύθυνση ($r= 0.293$, $\text{sig}<0.05$), ότι ο χρόνος εμφάνισης πόνου είναι γραμμικά συσχετισμένος με θετική

κατεύθυνση με τη συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ ($r_{ho} = 0.363$, $sig < 0.05$) αλλά και την περιεκτικότητα του ποτού σε αλκοόλ ($r_{ho} = 0.391$, $sig < 0.05$). Όσον αφορά τις αθλητικές δραστηριότητες φάνηκε ότι υπάρχει διαφορά στη μέση τιμή του ψευδαργύρου μεταξύ αυτών που δήλωσαν ότι δεν γυμνάζονται ($M=192.5$, $SD=25,5$) και αυτών που γυμνάζονται ($M=217,7$ $SD = 41,4$) ($t = -2.386$, $sig < 0.05$), με μεγαλύτερη συγκέντρωση Zn να εμφανίζουν όσοι γυμνάζονται. Παρατηρείται επίσης στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της τιμής ψευδαργύρου και της συχνότητας άθλησης ($r_{ho} = 0.366$, $sig < 0.05$) καθώς και της αντίστασης στον πόνο και της συχνότητας άθλησης ($r_{ho} = 0.291$, $sig < 0.05$). Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική γραμμική αρνητική σχέση μεταξύ της τιμής ψευδαργύρου και του αριθμού των τσιγάρων όχι όμως στο σύνολο των 46 ατόμων αλλά μόνο στους καπνιστές (24 άτομα) ($r_{ho} = -0.44$, $sig < 0.05$).

Όσον αφορά τη διατροφή, η έρευνα έδειξε ότι άτομα που καταναλώνουν τροφές που αποδίδουν υψηλότερες ποσότητες ψευδαργύρου εμφανίζουν μεγαλύτερα επίπεδα ψευδαργύρου ($r = 0.347$, $sig < 0.05$) και μεγαλύτερη αντίσταση στον πόνο ($r = 0.375$, $sig < 0.05$). Ειδικότερα, έδειξε πως άτομα που καταναλώνουν κόκκινο κρέας ($r = 0.324$, $sig < 0.05$), άσπρο κρέας ($r = 0.361$, $sig < 0.05$) και όσπρια ($r = 0.346$, $sig < 0.05$) εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στον πόνο. Ακόμη, έχουν υψηλότερες τιμές ψευδαργύρου τα άτομα που καταναλώνουν κόκκινο κρέας ($r = 0.447$, $sig < 0.05$) και όσπρια ($r = 0,355$, $sig < 0,05$). Έδειξε επίσης πως τα άτομα που γυμνάζονται καταναλώναν περισσότερο κόκκινο κρέας, όσπρια και θαλασσινά και είχαν υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου ($r = 0.430$, $sig < 0.05$) και μεγαλύτερη αντοχή στον πόνο ($r = 0.428$, $sig < 0.05$) συγκριτικά με αυτούς που δεν γυμνάζονται. Παρατηρήθηκε επίσης αντίστροφη σχέση μεταξύ ηλικίας και τιμής ψευδαργύρου ($r_{ho} = -0.337$, $sig < 0.05$). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται να συμφωνούν και να ενισχύουν προηγούμενες μελέτες που τονίζουν την συμμετοχή και την σημασία του ψευδαργύρου στην αλγαισθησία, σε αλληλεπίδραση με ένα σημαντικό αριθμό άλλων παραγόντων που περιγράφουν καθοριστικά τον τρόπο ζωής.

Δ2. Αγγλική

Hair Zinc Levels and Nociception in Humans

Pain is commonly defined as an unpleasant sensory and emotional experience due to actual or potential tissue damage or described in such terms. The process of pain is a complex phenomenon. Pain receptors, distributed in skin, muscles, joints and internal organs, are sensitive to mechanical, thermal or chemical stimuli. Noxious stimuli processed by pain receptors result in the generation and propagation of electrical signals. This electrical impulse is conducted by nerve fibres into the spinal cord where modulation of the nociceptive input occurs and via the ascending bundles, mainly the spinothalamic tract travels up to thalamus and subsequently to higher centers of the brain. Accordingly, via the descending cerebrospinal tracts, reaction stimuli are transferred to the executive organs. Transmission of nociceptive information from peripheral nerve terminals to the dorsal horn and to higher centres is critically dependent on ion channels and brain stem circuits. Both modulate the transmission of pain signals by imposing, via neurotransmitters and their receptors, enhanced or inhibited effects, depending on their location and function. Pain perception occurs as a result of interaction of a variety of brain structures processing either the sensory or the emotional aspects of pain.

The importance of micronutrients in pain signalling and perception is essential and among them zinc, the most abundant essential element in human organism, plays a critical role. Zinc is a structural constituent of a great number of proteins, including 500 enzymes and 3000 transcription factors, and it is essential for their biological activity highlighting the importance of zinc in homeostasis, immune function, oxidative stress, apoptosis and aging, as well as in nerve system function. Zinc has been shown to act as a neurotransmitter and in regard to stimuli transmission reveals high affinity to presynaptic and postsynaptic receptors at various levels of the somatosensory system. Administration of zinc chelators may have therapeutic effects on various pain states such as neuropathic pain, due to nervous system damage. Zinc deficiency has been described both in animals and humans after a prolonged intake reduction or excessive uncompensated loss. Organ systems clinically affected by severe zinc deficiency include nervous, gastrointestinal, immune, epidermal,

reproductive, and myoskeletal systems. Zinc body burden depends on many either physical parameters such as sex, age, body mass index or life style such as smoking, exercising, alcohol and dietary intakes.

Aim of the present study is to investigate the relation between hair zinc levels and algo-perception/ pain tolerance in reference to dietary preferences, smoking and/or alcohol consumption and exercise practicing in young men. For this purpose, after probing by a detailed medical history and physical examination, 42 recruited healthy soldiers, aged 19-40 years old, were included in the experimental protocol. Hair samples, for zinc determination, were collected and each person, who participated in the study, answered a detailed questionnaire including demographic data, education status, dietary preferences, smoking and alcohol use, exercise or athletic habits. Accordingly they were submitted to stress test, by repetitively lifting a 5 kg dumbbell, after the application of tourniquet pressure around the arm, by means of a sphygmomanometer cuff. Pain stimuli evoked due to ischemic fatigue and time between stress test initiation and pain perception were registered for each participant. Data were subjected to statistical analysis through the SPSS program. Basic descriptive measures of position and dispersion were produced as well as frequency and relative frequency of each variable, Shapiro-Wilk test was used to identify if variables are normally distributed, independent sample t-test, as regards the independent variables, was used to test the equality of the average of the answers, coefficient of correlation Pearson and Spearman was used to test bivariate correlations and the procedure was completed by graphical representations of scatter and bar diagrams.

Results showed that pain tolerance and zinc levels are linearly and positively correlated ($r= 0.293$, $\text{sig}<0.05$), also pain tolerance is linearly and positively correlated to the frequency of alcohol consumption ($\rho= 0.363$, $\text{sig}<0.05$) and to the alcohol content of consumed products ($\rho= 0.391$, $\text{sig}<0.05$). As regards athletic activity a difference in the medians of hair zinc levels between athletes ($M=217.7$ $SD = 41,4$) and non athletes ($M=192.5$, $SD=25.5$) ($t= -2.386$, $\text{sig}<0.05$) was registered, reflecting the higher levels of zinc observed in athletes. In addition a significant positive relation was registered between hair zinc levels ($\rho= 0.366$, $\text{sig}<0.05$), pain tolerance ($\rho= 0.291$, $\text{sig}<0.05$) and frequency of athletic activity. Moreover, a significant negative relation between zinc levels and quantity of smoked cigarettes was observed in the group of smokers ($\rho= -0.44$, $\text{sig}<0.05$). The study showed also that food consumption supplying organism with high zinc content

was linked to higher zinc levels ($r= 0.347$, $\text{sig}<0.05$) and to higher pain tolerance ($r= 0.375$, $\text{sig}<0.05$). Soldiers, in particular, consuming red meat ($r= 0.324$, $\text{sig}<0.05$), white meat ($r= 0.361$, $\text{sig}<0.05$) and legumes ($r= 0.346$, $\text{sig}<0.05$) revealed higher scores in pain tolerance, whereas those consuming red meat ($r= 0.447$, $\text{sig}<0.05$) and legumes ($r= 0.355$, $\text{sig}<0.05$) showed also higher hair zinc levels. It was also revealed that persons performing athletic activity consumed more often red meat, legumes and seafood and presented higher zinc levels ($r=0.430$, $\text{sig}<0.05$) and higher pain tolerance ($r=0.428$, $\text{sig}<0.05$) in comparison to non athletes. Finally a negative relation between hair zinc levels and age ($\rho= -0.337$, $\text{sig}<0.05$) was registered. In conclusion the participation of zinc in the somatosensory function and in particular nociception is essential and closely related to a variety of decisive lifestyle parameters.