



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**Η διατροφική συμμετοχή των βαρέων μετάλλων  
και οι επιπτώσεις σε παραμέτρους λειτουργίας  
του καρδιαγγειακού συστήματος**

**ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΜΗΛΑ**  
Κλινική Διαιτολόγος, MSc

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**



**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2008**



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000304480



**Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).**



Ημερομηνία αίτησης της κ. Μήλα Σπυριδούλας: 17-9-2001

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 458<sup>α</sup>/22-1-2002

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Καλφακάκου Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσελέπης Αλέξανδρος Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοχημείας Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ὀρισμού θέματος: 27-3-2002

«Η διατροφική συμμετοχή των βαρέων μετάλλων και οι επιπτώσεις σε παραμέτρους λειτουργίας και καρδιαγγειακού συστήματος»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 623<sup>α</sup>/18-12-2008

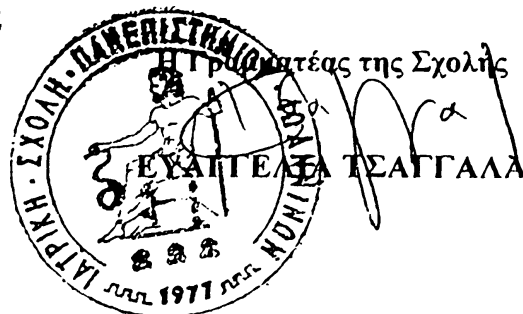
Ανδρικόπουλος Νικόλαος	Καθηγητής Βιοχημείας Χαροκόπειου Πανεπιστημίου Αθηνών
Ευαγγέλου Άγγελος	Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσατσούλης Αγαθοκλής	Καθηγητής Παθολογίας -Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσελέπης Αλέξανδρος	Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κιόρτσης Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδοπούλου Χρυσάνθη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 2-7-2008

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας- Καρδιολογίας



**Στους γονείς μου**



## Πρόλογος

Οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (υπέρταση) είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό των ενηλίκων. Η υπέρταση είναι αποτέλεσμα μιας ποικιλίας ανατομικών, ορμονικών, βιοχημικών και άλλων διαταραχών. Η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης ποικίλλει μεταξύ πληθυσμών και μεταξύ ομάδων ηλικιών λόγω βασικών διαφορών στην πρόσληψη τροφής και θρεπτικών συστατικών. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπέρτασης αποτελούν: η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η κατανάλωση αλκοόλ, η έλλειψη φυσικής άσκησης, η αυξημένη κατανάλωση αλατιού και ζωικών πρωτεϊνών.

Η αθηροσκλήρωση είναι μία εξελισσόμενη πάθηση. Η παθογένεια της νόσου είναι σύνθετη καθώς πλήθος παραγόντων συνεργάζονται και ευθύνονται για την ανάπτυξη, την πρόοδο και την εξέλιξη της. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης είναι στενά συνδεδεμένος με την υπέρταση. Τα άτομα που έχουν διαγνωσμένη υπέρταση διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειοπάθεια.

Τα βαρέα μέταλλα και ειδικότερα το κάδμιο, ο μόλυβδος, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος έχουν ευρύτατες εφαρμογές με αποτέλεσμα η είσοδός τους στις τροφικές αλυσίδες να συνιστά μείζον περιβαλλοντικό πρόβλημα. Οι επιπτώσεις τους στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος είναι η λιγότερο τεκμηριωμένη αν και οι παθήσεις αυτού αποτελούν ένα μεγάλο μέρος του συνόλου των σύγχρονων περιβαλλοντικών νόσων.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ουσιαστικά ένα κρίκο σύνδεσης της βασικής έρευνας που αφορά δυο μεγάλους τομείς: περιβάλλον και υγεία και η σημασία της έγκειται στο ότι η ολοκληρωμένη θεώρηση των προβλημάτων που αφορούν περιβάλλον- διατροφή- υγεία οδηγεί σε μία νέα αντίληψη προστασίας της ατομικής και δημόσιας υγείας. Η αντίληψη αυτή συνδέει άμεσα την προστασία του περιβάλλοντος, των τροφών και του καρδιαγγειακού συστήματος με τα μέταλλα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα δυο (2) απαραίτητα μέταλλα (Zn, Cu) και τα δυο (2) τοξικά μέταλλα (Cd, Pb) επιδρούν στην λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος (καρδιά, αγγεία) και κατά πόσον η επίδραση αυτή σχετίζεται με τη διατροφή. Επιπλέον η διερεύνηση δυο κατηγοριών φαρμάκων με αντιυπερτασική δράση (ανταγωνιστές ασβεστίου και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) και



κατά πόσο αυτά εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις με τα υπό εξέταση μέταλλα στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στη Μονάδα Περιβαλλοντικής Φυσιολογίας του Εργαστηρίου Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής, υπό την επίβλεψη της κ. Βασιλικής Καλφακάκου, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Φυσιολογίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας, κυρία Βίκυ Καλφακάκου, η οποία μου ανέθεσε το θέμα της διατριβής. Η κυρία Καλφακάκου υπήρξε ο στυλοβάτης μου καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και έως την ολοκλήρωσή της. Η διπλωματική αυτή υπήρξε η αφορμή επέκτασης σε εξαιρετικά ενδιαφέροντα επιστημονικά θέματα και εμπλουτισμού της εκπαίδευσής μου με επίκαιρες και γεμάτες με προοπτική γνώσεις, τόσο σε πρακτικό όσο και σε θεωρητικό επίπεδο, για τις οποίες ευχαριστώ ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον Καθηγητή Φυσιολογίας και Διευθυντή του εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας, κύριο Άγγελο Ευαγγέλου καθώς και τον Καθηγητή Βιοχημείας, κύριο Αλέξανδρο Τσελέπη, μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής καθώς και τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής που αποδέχθηκαν την πρόσκληση συμμετοχής στην παρουσίαση και αξιολόγηση της παρούσα διατριβής.

Την κυρία Δήμητρα Φίλιου, υποψήφια διδάκτορα και τον κύριο Παναγιώτη Λέκκα, μεταπτυχιακό φοιτητή αντίστοιχα της Μονάδας Περιβαλλοντικής Φυσιολογίας του Εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας, γιατί χωρίς αυτούς η συγκεκριμένη μελέτη δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί.

Την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση, κατανόηση, στήριξη και βοήθεια που μου πρόσφεραν όλα αυτά τα χρόνια.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους αυτούς που ξεκινήσαμε μαζί, αλλά που το τέλος αυτής της προσπάθειας, μας επιφυλάσσει ξεχωριστή πορεία.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Πρόλογος

### Κεφάλαιο 1

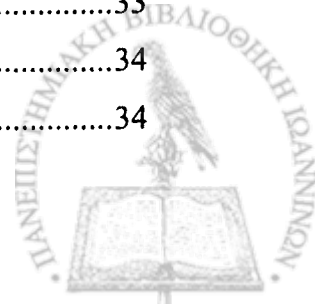
1. Μηχανισμοί ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης .....	1
1.1 Βραχυπρόθεσμοι μηχανισμοί ρύθμισης.....	2
1.1.1 Ταχέως δρώντες νευρικοί μηχανισμοί .....	2
1.1.2 Ταχέως δρώντες ορμονικοί μηχανισμοί.....	3
1.2 Μακροπρόθεσμοι μηχανισμοί ρύθμισης.....	4
1.2.1 Παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιακή παροχή και άρα με τον όγκο παλμού .....	5
1.2.2 Παράγοντες που σχετίζονται με τις περιφερικές αντιστάσεις .....	6
2. Αθηροσκλήρωση- Υπέρταση- Λιπίδια- Μέταλλα.....	8
2.1 Αθηροσκλήρωση.....	8
2.1.1 Ενδοθηλιακά κύτταρα.....	8
2.1.2 Λεία μυϊκά κύτταρα .....	9
2.1.3 Μονοκύτταρα.....	10
2.1.4 Αιμοπετάλια.....	10
2.2 Αθηροσκλήρωση και υπέρταση.....	11
2.3 Αθηροσκλήρωση και λιπίδια .....	12
2.3.1 LDL.....	12
2.4 Αθηροσκλήρωση και μέταλλα.....	13
3. Σχέση διατροφής και υπέρτασης .....	16
4. Επιδημιολογικά στοιχεία για την υπέρταση σε Ελλάδα και Ευρώπη .....	22
5. Φαρμακευτική αγωγή.....	26

### Κεφάλαιο 2

Είσοδος, παρουσία και όρια μετάλλων.....	29
--	----

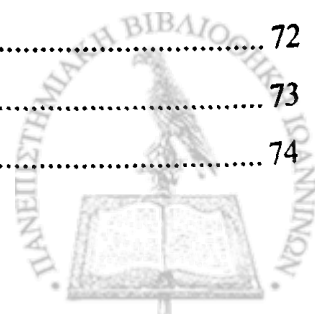
### Κεφάλαιο 3

3.1 Ψευδάργυρος (Zn).....	33
3.1.1 Πηγές ψευδαργύρου (Zn).....	33
3.1.2 Μεταβολισμός ψευδαργύρου (Zn metabolism) .....	34
1. Απορρόφηση ψευδαργύρου (Zn absorption) .....	34





2. Βιοδιαθεσιμότητα ψευδαργύρου (Zn bioavailability).....	35
3.1.3 Δράσεις ψευδαργύρου (Functions of Zn).....	36
1. Μεταλλοένζυμα (ψευδαργυροένζυμα).....	38
2. Μεταλλοπρωτεΐνες Zn (ψευδαργυροπρωτεΐνες) .....	43
α. Μεταλλοθειονίνες.....	43
β. Μεταλλοπρωτεΐνες (ψευδαργυροπρωτεΐνες)που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση .....	46
3.1.4 Ανεπάρκεια- Τοξικότητα ψευδαργύρου (Deficiency- Toxicity of Zn .....	50
3.1.5 Συνιστώμενη διαιτητική επιτρεπτή δόση ψευδαργύρου (RDA) .....	50
<b>3.2 Χαλκός (Cu) .....</b>	<b>53</b>
3.2.1 Πηγές χαλκού (Cu).....	53
3.2.2 Μεταβολισμός χαλκού (Cu metabolism) .....	54
1. Απορρόφηση χαλκού (Cu absorption).....	54
2. Βιοδιαθεσιμότητα χαλκού (Cu bioavailability).....	54
3.2.3.Δράσεις χαλκού (Functions of Cu) που επηρεάζουν το κυκλοφορικό σύστημα....	55
1. Αντιοξειδωτική δράση.....	55
2. Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης.....	56
3.2.4 Ανεπάρκεια- Τοξικότητα χαλκού (Deficiency- Toxicity of Cu).....	58
3.2.5 Συνιστώμενη διαιτητική επιτρεπτή δόση χαλκού (RDA) .....	59
<b>Κεφάλαιο 4</b>	
<b>4.1 Κάδμιο (Cd) .....</b>	<b>61</b>
4.1.1 Πηγές καδμίου (Cd).....	61
4.1.2 Απορρόφηση καδμίου (Cd) .....	62
4.1.3 Μηχανισμοί δράσεις καδμίου.....	64
4.1.4 Επιπτώσεις του καδμίου (Cd) στον ανθρώπινο οργανισμό.....	67
4.1.5 Τοξικότητα καδμίου (Toxicity of Cd) .....	68
<b>4.2. Μόλυβδος (Pb) .....</b>	<b>69</b>
4.2.1 Πηγές μολύβδου (Pb) .....	69
4.2.2 Απορρόφηση μολύβδου (Pb).....	70
4.2.3 Αλληλεπιδράσεις του μολύβδου με άλλα μέταλλα .....	71
4.2.4 Μηχανισμοί δράσης μολύβδου.....	72
4.2.5 Επιπτώσεις του μολύβδου στον ανθρώπινο οργανισμό .....	73
4.2.6 Τοξικότητα μολύβδου (Toxicity of Pb).....	74



<b>5 Υλικά και μέθοδοι</b>	
5.1 Τρόφιμα- Αναλύσεις.....	75
5.2. Πειραματική μελέτη.....	76
5.3. Κλινική μελέτη.....	80
5.4 Βιοχημικές αναλύσεις.....	83
5.5 Φασματοφωτομετρία Ατομικής Απορρόφησης (AAS).....	85
5.5.1. Φλόγας.....	87
5.5.2. Φούρνου γραφίτη.....	88
5.6 Στατιστική ανάλυση.....	91
<b>6 Αποτελέσματα.....</b>	<b>93</b>
<b>6.1 Αποτελέσματα – τρόφιμα.....</b>	<b>93</b>
6.1.1 Αποτελέσματα στις τροφές των ζώων.....	93
6.1.2 Αποτελέσματα στα τρόφιμα του υπό μελέτη πληθυσμού.....	94
<b>6.2 Αποτελέσματα –πειραματόζωα.....</b>	<b>95</b>
6.2.1 Συγκεντρώσεις λιπιδίων στα ζώα.....	95
6.2.2 Συγκεντρώσεις μετάλλων στα ζώα.....	106
<b>6.3 Αποτελέσματα- ασθενείς.....</b>	<b>116</b>
6.3.1 Συγκεντρώσεις λιπιδίων και μετάλλων στο αίμα υπερτασικών και μη υπερτασικών.....	116
6.3.2 Συγκεντρώσεις μετάλλων σε δείγμα τριχωτού κεφαλής υπερτασικών και μη υπερτασικών.....	127
<b>7 Συζήτηση.....</b>	<b>139</b>
<b>8 Συμπεράσματα.....</b>	<b>149</b>
<b>9 Βιβλιογραφία.....</b>	<b>155</b>
<b>10 Περίληψη.....</b>	<b>169</b>
10.1 Περίληψη ελληνική.....	169
10.2 Περίληψη αγγλική.....	175



## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

### 1. Μηχανισμοί ρύθμισης Α.Π

Οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (υπέρταση) είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό των ενηλίκων. Η υπέρταση είναι αποτέλεσμα μιας ποικιλίας ανατομικών, ορμονικών, βιοχημικών και άλλων διαταραχών. Ως «ιδιοπαθής» υπέρταση χαρακτηρίζεται η παθολογική κατάσταση στην οποία οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης είναι άγνωστης αιτιολογίας. Ως «δευτεροπαθής» υπέρταση χαρακτηρίζεται η κατάσταση στην οποία οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης είναι συνέπεια παθογένειας συνήθως νεφρικής ή επινεφριδιακής προέλευσης (Guyton A., 1990). Τα ποσοστά των ασθενών που πάσχουν από δευτεροπαθή υπέρταση είναι σαφώς πολύ μικρότερα (2-5%), από αυτά των ασθενών που πάσχουν από ιδιοπαθή υπέρταση (95%) (O'Brien ET., 1995).

Ο οργανισμός του ανθρώπου διαθέτει ένα σύνθετο σύστημα ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Οποιαδήποτε διαταραχή των παραγόντων που συμμετέχουν και συναποτελούν το προαναφερθέν σύστημα μπορεί να ενοχοποιείται για την εμφάνιση ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Το σύστημα ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης απαρτίζεται από **μηχανισμούς βραχυπρόθεσμης ρύθμισης** που διακρίνονται σε: νευρικούς, χυμικούς (ορμόνες, ιόντα, άλλες χημικές ενώσεις) μηχανισμούς και τοπικούς μηχανισμούς ελέγχου. Οι μηχανισμοί αυτοί διακρίνονται ανάλογα με τη δράση τους, σε: ταχέως δρώντες νευρικούς μηχανισμούς ελέγχου της πίεσης (μηχανισμός τασεοϋποδοχέων και ισχαιμικός μηχανισμός του κεντρικού νευρικού συστήματος), ταχέως δρώντες ορμονικούς μηχανισμούς (σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και νοραδρεναλίνης-αδρεναλίνης). Και από **μηχανισμούς μακροπρόθεσμης ρύθμισης** (σύστημα νεφρών-υγρών σώματος, που επηρεάζουν τον όγκο του αίματος και κατ'επέκταση τη λειτουργία των νεφρών μέσω διαφόρων ορμονών) (Guyton A., 1990).



## **1.1 Βραχυπρόθεσμοι μηχανισμοί ρύθμισης:**

### **1.1.1 Ταχέως δρώντες νευρικοί μηχανισμοί:**

#### **Μηχανισμός τασεοϋποδοχέων**

Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η εξομάλυνση των διακυμάνσεων της αρτηριακής πίεσης. Επειδή το σύστημα αυτό ενεργεί αντίθετα προς τις αυξήσεις και τις ελαττώσεις της αρτηριακής πίεσης, ονομάζεται ρυθμιστικό σύστημα της πίεσης και αντίστοιχα τα νεύρα που ξεκινούν από τους τασεοϋποδοχείς ονομάζονται ρυθμιστικά νεύρα. Το σύστημα ξεκινάει από τους υποδοχείς διάτασης που βρίσκονται στα τοιχώματα των μεγάλων αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας. Η αύξηση της πίεσης προκαλεί διάταση των τασεοϋποδοχέων και μεταβίβαση ώσεων προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι υποδοχείς αυτοί είναι τελοδενδριτικού τύπου νευρικές απολήξεις και βρίσκονται, ελάχιστοι, στα τοιχώματα όλων των μεγάλων αρτηριών και ιδιαίτερα αυξημένοι, στα τοιχώματα των έσω καρωτίδων και στο τοίχωμα του αορτικού τόξου. Τα διάφορα ερεθίσματα: - από τα μεν τοιχώματα των μεγάλων αρτηριών μέσω του νεύρου Hering μεταβιβάζονται στο γλωσσοφαρυγγικό νεύρο και από εκεί στην προμηκική περιοχή του εγκεφαλικού στελέχους, - από τα δε τοιχώματα των έσω καρωτίδων και το τοίχωμα του αορτικού τόξου μεταβιβάζονται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου επίσης στον προμήκη.

Τα ερεθίσματα των τασεοϋποδοχέων αναστέλλουν το αγγειοσυσταλτικό κέντρο του προμήκη και διεγείρουν το κέντρο του πνευμονογαστρικού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή όλου του περιφερικού κυκλοφορικού συστήματος και ελάττωση της καρδιακής συχνότητας και της έντασης της συστολής (Guyton A., 1990).

#### **Ισχαιμικός μηχανισμός του κεντρικού νευρικού συστήματος**

Πρόκειται για ένα σύστημα ταχέως ελέγχου της αρτηριακής πίεσης ώστε να μην υπάρξει περαιτέρω πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν η αιματική ροή προς τον εγκέφαλο ελαττώνεται επικίνδυνα.

Μετά από πρόκληση ισχαιμίας στο αγγειοκινητικό κέντρο του κατώτερου τμήματος του εγκεφαλικού στελέχους, οι νευρώνες του κέντρου διεγείρονται με αποτέλεσμα να προκαλείται μεγάλη αγγειοσύσπαση που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Guyton A., 1990).



### 1.1.2 Ταξέως δρώντες ορμονικοί μηχανισμοί:

#### Σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης

Η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που εκκρίνεται από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής του νεφρού. Η ρενίνη διασπά την πρωτεΐνη του πλάσματος που αποτελεί το «υπόστρωμα ρενίνης» και απελευθερώνεται το δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I. Στη συνέχεια με τη βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου αποσπώνται από την αγγειοτενσίνη I δυο αμινοξέα και σχηματίζεται το οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη II. Αυτή παραμένοντας στο αίμα για περίπου ένα λεπτό επιδρά στα αρτηρίδια και λιγότερο στις φλέβες προκαλώντας αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα: 1) Η σύσπαση αυτή στα αρτηρίδια αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις και προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης. 2) Η ελαφρά σύσπαση των φλεβών αυξάνει την μέση πλήρωση του κυκλοφορικού συστήματος, με αποτέλεσμα την αύξηση της επανόδου του φλεβικού αίματος προς την καρδιά. 3) Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί ελάττωση της έκκρισης νατρίου και νερού από τους νεφρούς με συνέπεια την αύξηση του όγκου του αίματος. 4) Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων και αυτή επιδρά στους νεφρούς ελαττώνοντας την έκκριση νατρίου και νερού. Αυτό συνεπάγεται αύξηση του όγκου του αίματος (Guyton A., 1990).

#### Σύστημα νοραδρεναλίνης –αδρεναλίνης

Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συνεπάγεται απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και αδρεναλίνης από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων. Οι ορμόνες αυτές μέσω του αίματος κυκλοφορούν σε όλα τα σημεία του σώματος και 1) παρατείνουν τη διέγερση του κυκλοφορικού συστήματος, 2) έχουν την ικανότητα να φτάνουν σε τμήματα της κυκλοφορίας που δεν έχουν συμπαθητική νεύρωση όπως τα μεταρτηρίδια και 3) ασκούν ισχυρή δράση σε τύπους αγγείων όπως αυτά του δέρματος (Guyton A., 1990).



## Μηχανισμός ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης με τη μετακίνηση υγρών από τα τριχοειδή:

Πρόκειται για έναν μηχανισμό μετακίνησης υγρών που σχετίζεται με τη μεταβολή της τριχοειδικής πίεσης που ακολουθεί μια οποιαδήποτε διακύμανση της αρτηριακής πίεσης. Αυτός ο μηχανισμός προκαλεί μετακίνηση υγρών, διαμέσου της μεμβράνης των τριχοειδών, μεταξύ αίματος και διάμεσου υγρού. Αυτή η μετακίνηση έχει ως αποτέλεσμα την επαναφορά της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα (Guyton A., 1990).

### 1.2 Μακροπρόθεσμοι μηχανισμοί ρύθμισης

Ουσιαστικό ρόλο στο μακροπρόθεσμο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης παίζει το σύστημα νεφρών- υγρών σώματος το οποίο υποβοηθείται από ένα μεγάλο αριθμό επικουρικών μηχανισμών (σύστημα ρενίνης- αγγειοτενσίνης, σύστημα αλδοστερόνης, συμπαθητικό νευρικό σύστημα). Όταν αυξάνεται η αρτηριακή πίεση προκαλείται μεγάλη αύξηση της ταχύτητας με την οποία οι νεφροί απεκκρίνουν νερό και νάτριο (φαινόμενο διούρησης υπό πίεση και φαινόμενο νατριούρησης υπό πίεση). Επιπρόσθετα, προκαλείται ελάττωση της έκκρισης ρενίνης και άρα αγγειοτενσίνης από τους νεφρούς, ελάττωση της έκκρισης αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων και ελάττωση των ώσεων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Όλες αυτές οι μεταβολές προκαλούν αύξηση της απεκκριτικής ικανότητας των νεφρών, άρα μεγάλη παραγωγή ούρων και συνεπώς σημαντική απώλεια εξωκυττάριου υγρού και ελάττωση του όγκου του αίματος με αποτέλεσμα την πτώση της αρτηριακής πίεσης (Guyton A., 1990).

Μια πιο αναλυτική παρουσίαση των μηχανισμών γενικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης βασίζεται στο ότι η αρτηριακή πίεση καθορίζεται από τον όγκο παλμού και τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις (Karlan N.M., 1998). Πιο αναλυτικά :

Αρτηριακή πίεση = Καρδιακή παροχή  $\times$  Ολικές περιφερικές αντιστάσεις

ή

Αρτηριακή πίεση = Όγκος παλμού  $\times$  Καρδιακός ρυθμός  $\times$  Ολικές περιφερικές αντιστάσεις



Από τον τύπο είναι φανερό ότι κάθε παράγοντας που θα αυξήσει τον όγκο παλμού ή/ και τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις, θα προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Karlan N.M., 1998, Guyton A., 1990).

Αναλυτικά, οι παράγοντες που παίζουν καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης αναφέρονται παρακάτω:

### 1.2.1 Παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιακή παροχή και άρα με τον όγκο παλμού

Ο όγκος παλμού μπορεί να επηρεαστεί είτε :

I) από αλλαγή στον όγκο του πλάσματος είτε,

II) από τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Μουτσόπουλος Χ.Μ., 1991).

Αναλυτικότερα:

I) Η αλλαγή- αύξηση στον όγκο του πλάσματος μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε :

α) αυξημένης πρόσληψης νατρίου. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε αύξηση του όγκου του πλάσματος, εν συνεχεία σε αυξημένη φλεβική επιστροφή αίματος προς τη καρδιά και έτσι αύξηση της καρδιακής παροχής και τέλος αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Μουτσόπουλος Χ.Μ., 1991), είτε

β) μειωμένης απέκκρισης νατρίου. Η μειωμένη απέκκριση νατρίου μπορεί να είναι αποτέλεσμα:

1) μείωσης του αριθμού των νεφρώνων, και

2) μείωσης της διηθητικής επιφάνειας λόγω μείωσης του αριθμού των νεφρώνων ή λόγω αύξησης (περίσσειας) της ρενίνης – αγγειοτενσίνης. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι και πάλι η αύξηση του όγκου του πλάσματος, εν συνεχεία η αύξηση της φλεβικής επιστροφής αίματος προς τη καρδιά και έτσι αύξηση της καρδιακής παροχής και τέλος αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Karlan N.M., 1998).

II) Πέρα από την απευθείας δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά και τα αγγεία υπάρχει και μία αύξηση στον όγκο παλμού μέσω του συστήματος έκκρισης ρενίνης- αγγειοτενσίνης. Το τελευταίο οδηγεί σε αύξηση του όγκου του πλάσματος, εν συνεχεία σε αυξημένη φλεβική επιστροφή αίματος προς τη καρδιά και έτσι αύξηση της καρδιακής παροχής και τέλος αύξηση της αρτηριακής πίεσης.



### 1.2.2 Παράγοντες που σχετίζονται με τις περιφερικές αντιστάσεις

Η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων μπορεί να είναι αποτέλεσμα :

- I) α. αυξημένου τόνου του συμπαθητικού συστήματος,
- β. αυξημένης έκκρισης ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης,
- γ. αυξημένης έκκρισης άλλων ορμονών που προκαλούν αγγειοσύσπαση (αντιδιουρητική ορμόνη, ενδοθηλίνη I),
- δ. μειωμένης έκκρισης ορμονών που προκαλούν αγγειοδιαστολή (προσταγλανδίνες, βραδυκίνη, ενδοθηλιακός αγγειοχαλαρωτικός παράγοντας EDRF),
- ε. μεταβολών της κυτταρικής μεμβράνης,
- στ. υπερπλασία του τοιχώματος των αρτηριών- αρτηριολίων

#### II) Σύστημα αυτορρύθμισης

Αναλυτικότερα:

Iα, Iβ) όπως περιγράφηκε ήδη πρόκειται για παράγοντες με ισχυρή αγγειοσυσταλτική δράση.

Iγ) Η αντιδιουρητική ορμόνη που εκκρίνεται από τον' οπίσθιο λοβό της υπόφυσης και η ενδοθηλίνη I που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν ισχυρή αγγειοσυσταλτική δράση , πολύ ισχυρότερη από αυτή της αγγειοτενσίνης . Υπερέκκριση αυτών των ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και εμφάνιση υπέρτασης.

Iδ) Μειωμένη έκκριση των προσταγλανδίνων και της βραδυκίνης, ουσιών που εκκρίνονται από την μυελώδη μοίρα των νεφρών όπως και μειωμένη έκκριση του ενδοθηλιακού αγγειοχαλαρωτικού παράγοντα (EDRF, endothelium derived factor) που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και την εγκατάσταση αυξημένης αρτηριακής πίεσης.

Iε) Μεταβολές στη δομή των κυτταρικών μεμβρανών και στα πολλαπλά συστήματα μεταφοράς τους, επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση. Αλλαγές των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης αλλαγές στην ενεργητική μεταφορά νατρίου, στην ανταλλαγή νατρίου-





υδρογόνου, στην ανταλλαγή νατρίου- ασβεστίου, στην παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου(NO), ενοχοποιούνται για μεταβολές στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Ιστ) Αλλαγές στα τοιχώματα των αρτηριών και των αρτηριολίων οδηγούν σε αυξημένα ποσά νατρίου και νερού σε αυτά και συνεπώς σε αυξημένο αγγειακό τόνο. Επιπλέον στα αγγεία αυτά η αγγειοδιαστολή έχει επηρεαστεί με αποτέλεσμα όταν η αρτηριακή πίεση παρουσιάζει αυξομειώσεις να επηρεάζεται η αιμάτωση των ιστών.

## II) Σύστημα αυτορρύθμισης

Το σύστημα αυτορρύθμισης είναι ανεξάρτητο από νευρικούς και ορμονικούς παράγοντες. Το σύστημα αυτό συνίσταται στην αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων έπειτα από αύξηση της αρτηριακής πίεσης που έχει προκληθεί μέσω αυξημένης καρδιακής παροχής.

Κατά την αρχική εγκατάσταση της υπέρτασης η αιματική ροή προς όλους τους ιστούς του σώματος αυξάνεται πολύ. Επειδή όμως η ροή αυτή είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή που απαιτείται για την κάλυψη των αναγκών των ιστών (επιπλέον θρεπτικά συστατικά ή μεταβολικά προϊόντα μεταφέρονται- δαπανώνται) και τα αγγεία των ιστών σταδιακά συστέλλονται. Παράλληλα, οι ολικές περιφερικές αντιστάσεις αυξάνονται, ενώ ο κατά λεπτό όγκος αίματος ξαναγυρίζει στα φυσιολογικά επίπεδα, γεγονός που αποτελεί εκδήλωση μηχανισμού τοπικής ιστικής αυτορρύθμισης της αιματικής ροής. Έτσι το αποτέλεσμα της αύξησης των ολικών περιφερικών αντιστάσεων δεν είναι η πρόκληση αύξησης της αρτηριακής πίεσης (γιατί αυτή έχει ήδη αυξηθεί πριν αυξηθεί η αντίσταση) αλλά η επαναφορά του κατά λεπτού όγκου αίματος στις φυσιολογικές τιμές, αφού έχει συμβεί η υπέρταση(GuytonA.,1990).



## **2. Σχέση αθηροσκλήρωσης – υπέρτασης- λιπιδίων- μετάλλων**

(Αθηροσκλήρωση είναι ένας όρος που αφορά μάλλον προχωρημένη βλάβη των αγγείων με συμμετοχή του τοιχώματος του τύπου της ινώδους διεργασίας ενώ η αθηρωμάτωση αναφέρεται στα αρχικά στάδια σχηματισμού της πλάκας)

### **2.1 Αθηροσκλήρωση**

Η αθηροσκλήρωση είναι μία εξελισσόμενη πάθηση. Η παθογένεια της νόσου είναι σύνθετη καθώς πλήθος παραγόντων συνεργάζονται και ευθύνονται για την ανάπτυξη, την πρόοδο και την εξέλιξη της. Σε αυτήν, συμμετέχουν τέσσερις τύποι κυττάρων : τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, καθώς και άλλοι παραγόντες (λιποπρωτεΐνες, κυτταροκίνες, θρομβογόνοι παράγοντες) (Schwartz CJ., 1991, Mahmoudi M., 2007).

#### **2.1.1 Τα ενδοθηλιακά κύτταρα**

Το ενδοθήλιο είναι ένα δυναμικό και μεταλλασσόμενο όργανο με διαφοροποιημένες ιδιότητες από ιστό σε ιστό και από περιοχή σε περιοχή μέσα στο αγγειακό σύστημα. Επιπρόσθετα αποτελεί ένα διαπερατό διάφραγμα μέσω του οποίου γίνεται η ανταλλαγή και η ενεργητική μεταφορά ουσιών. Το ενδοθήλιο «υπό φυσιολογικές συνθήκες» έχει την ικανότητα να παράγει αγγειοδιασταλτικούς, αντιθρομβωτικούς και αντιθρομβογόνους παράγοντες. Υπό «ορισμένες συνθήκες» το ενδοθήλιο μπορεί να ενεργοποιηθεί και να σχηματίσει ουσίες που οδηγούν σε συστολή των αγγείων, σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό, σε προσκόλληση λευκοκυττάρων και θρόμβωση. Μερικές από τις ουσίες που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι:

Ο ενδοθηλιακός αγγειοχαλαρωτικός παράγοντας (EDRF, endothelium derived relaxing factor) ή μονοξείδιο του αζώτου (NO),

Ο ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF, endothelium derived hyperpolarising factor),

Η προστακυκλίνη,

Η ενδοθηλίνη I (ενδοθηλιογενής αγγειοσυσπαστικός παράγοντας ή (endothelium derived vasoconstricting factor),

Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I



Όταν το ενδοθήλιο δυσλειτουργεί, όπως συμβαίνει στην υπέρταση, ή στην περιοχή της αθηρωματικής πλάκας, ή σε μορφές υπερλιπιδαιμίας, η παρεμπόδιση της έκκρισης των ουσιών που προκαλούν αγγειοχάλαση (NO, EDHF, προστακυκλίνη) και η αυξημένη έκκριση ουσιών που προκαλούν αγγειοσυσπασση (ενδοθηλίνη I και μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I → αγγειοτενσίνη II), μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη αγγειοσυσπασση των αγγείων και την περαιτέρω εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Feletou M., 2000, Spieker LE., 2005, Hadi HA., 2005).

### 2.1.2 Τα λεία μυϊκά κύτταρα

Το κυρίαρχο κυτταρικό στοιχείο του αρτηριακού τοιχώματος, τα λεία μυϊκά κύτταρα κατά την αθηροσκλήρωση α) πολλαπλασιάζονται και β) μετασχηματίζονται σε «αφρώδη» κύτταρα (λεία μυϊκά κύτταρα ή μακροφάγα υπερφορτωμένα με ελεύθερη ή εστεροποιημένη χοληστερόλη αποθηκευμένη με τη μορφή της λιποσταγόνας). Οι μηχανισμοί αυτοί ελέγχονται από αυξητικούς παράγοντες και από προϊόντα έκκρισης των μακροφάγων, αντίστοιχα. Ο μηχανισμός που οδηγεί στην ανάπτυξη της αθηρωματικής βλάβης περιλαμβάνει : το πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων όταν βρίσκονται στο μέσο χιτώνα, τη μετανάστευση τους στον έσω χιτώνα και τον πολλαπλασιασμό τους στον έσω χιτώνα. Κύριο μιτογόνο ερέθισμα για την έναρξη του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων είναι ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF-basic fibroblast growth factor). Ο bFGF απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα, συγχρόνως επάγεται η έκφραση των bFGF υποδοχέων και έτσι λαμβάνει χώρα ο πολλαπλασιασμός τους. Ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF) παράγεται από τα αιμοπετάλια που συρρέουν στο σημείο της βλάβης, από ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα, από μονοκύτταρα και μακροφάγα, προάγοντας έτσι τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα και την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Ο μετασχηματισμός των λείων μυϊκών κυττάρων σε «αφρώδη» κύτταρα κατευθύνεται από προϊόντα έκκρισης των μακροφάγων όπως η λιποπρωτεϊνική λιπάση, η Apo E, ο TNFα και η γ-INF (ουσίες που είτε οδηγούν στην πρόσδεση του μορίου της χοληστερόλης στη κυτταρική μεμβράνη και την ακολουθούσα εσωκύτωση, είτε επιδρούν στην έκφραση των υποδοχέων εκκαθαριστών-scavenger των λείων μυϊκών κυττάρων) (Διονυσίου- Αστερίου 1997, Rudijanto A., 2007).

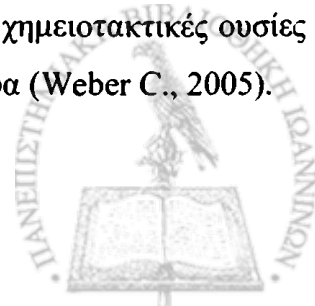


### 2.1.3 Τα μονοκύτταρα

Τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα των αρτηριών και μετασχηματίζονται σε μακροφάγα, συμμετέχοντας έτσι στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Με την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας αναπτύσσεται δίκτυο νεοσχηματισθέντων μικροαγγείων το οποίο ευνοεί τη μετανάστευση των μονοκυττάρων, τα οποία μετασχηματίζονται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα παραλαμβάνοντας χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) ή άλλα σωματίδια πλούσια σε χοληστερόλη εξελίσσονται σε «αφρώδη» κύτταρα βοηθώντας έτσι το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, τα εντοπισμένα στην αθηρωματική πλάκα μακροφάγα παράγουν ιντερλευκίνη 1 (IL-1), παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF), λευκοτριένιο B<sub>4</sub> (LB<sub>4</sub>), ουσίες που ευνοούν τη προσκόλληση και τη διείσδυση των μονοκυττάρων αντίστοιχα. Επίσης, τα εντοπισμένα μακροφάγα παράγουν πρωτεϊνάσες που ευθύνονται για τη νέκρωση που παρατηρείται στο κέντρο της πλάκας, τοξικές ενώσεις που προκαλούν βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και οξείδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, και αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι επάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων (Ross R., 1999).

### 2.1.4 Τα αιμοπετάλια

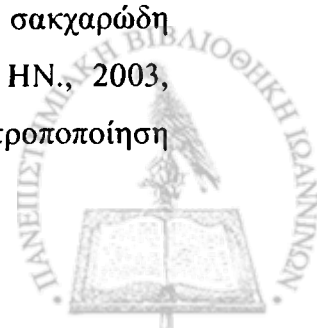
Πέρα από το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν στην ομοιόσταση και τη θρόμβωση, τα αιμοπετάλια σχετίζονται και με την έναρξη της αθηροσκλήρωσης (Gawaz M., 2006, Siegel-Axel D., 2006). Σε μεγάλη αναλογία, τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με πλήθος περίπλοκων χημειοτακτικών παραγόντων (chemokines) οι οποίοι ενοχοποιούνται για την αθηροσκλήρωση και το σχηματισμό νέου έσω χιτώνα των αρτηριών καθώς : α) τα αιμοπετάλια μπορούν να επάγουν την έκκριση χημειοτακτικών παραγόντων σε διαφορετικά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, β) σε συνδυασμό με βασικούς συναγωνιστές, συγκεκριμένοι χημειοτακτικοί παράγοντες μπορούν να επάγουν τη συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων, γ) ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορούν να απελευθερώσουν- εναποθέσουν χημειοτακτικές και πρόδρομες ουσίες στην επιφάνεια των αγγειακών κυττάρων, οι οποίες θα δώσουν το έναυσμα για την έναρξη της αθηροσκλήρωσης ή θα τροποποιήσουν διαδικασίες αγγειογένεσης – μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών δ) αιμοπετάλια προσκολλημένα στην επιφάνεια μπορούν να δεσμεύσουν χημειοτακτικές ουσίες οι οποίες θα είναι το έναυσμα για να προσεγγίσουν μονοπύρηννα κύτταρα (Weber C., 2005).



Με άλλα λόγια τα αιμοπετάλια αποτελούν ένα σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης. Αλληλεπιδρώντας με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λευκοκύτταρα και άλλα κυκλοφορούντα προγονικά κύτταρα δίνουν ώθηση στο μετασχηματισμό των μονοκύτταρων σε μακροφάγα (Lindemann S. 2007 Oct, 2007 Jul). Ο σχηματισμός των «αφρωδών» κυττάρων αποτελεί διαδικασία- κλειδί στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Σε αυτή την οδό, τα αιμοπετάλια ρυθμίζουν την χρησιμοποίηση-διαφοροποίηση των CD34(+) προγονικών κυττάρων σε «αφρώδη» και ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης ο σχηματισμός των «αφρωδών» κυττάρων παρακινείται από τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDLs). Τα αιμοπετάλια έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν τροποποιημένες LDL οι οποίες είναι αποθηκευμένες στα πυκνά κοκκία και να τις εισάγουν στα «αφρώδη» κύτταρα (Daub K., 2007, Lindemann S., 2007).

## 2.2. Αθηροσκλήρωση και υπέρταση

Ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης είναι στενά συνδεδεμένος με την υπέρταση. Τα άτομα που έχουν διαγνωσμένη υπέρταση διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειοπάθεια. Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών δείχνει ότι όταν μειώθηκαν οι τιμές της αρτηριακής πίεσης ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου μειώθηκε αισθητά. (the Framingham study, the Cardiovascular study, the Multiple Risk Factor Intervention Trial) (Wilson PW., 1998, Psaty BM., 2001, Domanski M., 2002). Υπάρχουν πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις δυο ασθένειες (Escobar E., 2002, Yamamoto K., 2003). Οι κυριότεροι μηχανισμοί είναι αυτοί που σχετίζονται με την αγγειακή επανατροποποίηση (vascular remodeling), με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την αγγειοτενσίνη II και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ των : μονοξειδίου του αζώτου (NO), προστακυκλίνης, ενδοθηλίνης 1, αγγειοτενσίνης II, δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species ROS) που συνθέτονται στο ενδοθήλιο, επηρεάζουν: την ομοιοστάση του αγγειακού τοιχώματος, τη συσσώρευση- προσκόλληση των αιμοπεταλίων, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων (Spieker LE., 2006, Schulman IH., 2005, Desjardins F., 2006). Καθώς η ινσουλίνη έχει αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις, η αντίσταση σε αυτήν μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή υπέρταση όπως επίσης και σε παχυσαρκία, υπερπηκτικότητα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και μετέπειτα σε αθηροσκλήρωση (Supiano MA., 1992, Ginsberg HN., 2003, Fonseca VA., 2003). Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται άμεσα με την τροποποίηση



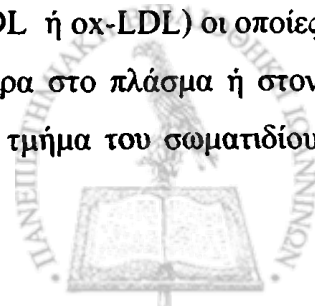
παραγωγής κυτοκινών (χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνών), ως αποτέλεσμα της υπέρμετρης έκφρασης του TNF $\alpha$ , της ιντερλευκίνης 6, του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου 1 (plasminogen activator inhibitor 1). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επηρεάζεται η απάντηση σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις, να επηρεάζεται η ομαλή λειτουργία του ενδοθηλίου και να αναπτύσσεται σοβαρός κίνδυνος ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών (de Carvalho MH., 2006).

### **2.3 Αθηροσκλήρωση και λιπίδια**

Η υπερλιπιδαιμία θεωρείται ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για την αθηροσκλήρωση. Η σχέση αυτή προκύπτει καθώς: η αθηρωματική πλάκα είναι πλούσια σε χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης που προέρχονται από τις λιποπρωτεΐνες του αίματος. Γενετικές διαταραχές που προκαλούν σημαντική αύξηση της χοληστερόλης στο αίμα οδηγούν στην εμφάνιση πρόωρης αρτηριοσκληρωτικής αγγειοπάθειας, σε πληθυσμούς όπου τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα είναι υψηλά παρατηρείται μεγάλη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, ενώ σε πειραματόζωα μετά από δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη παρατηρείται ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Σημαντική ελάττωση της LDL-χοληστερόλης εξ' άλλου συνεπάγεται υποστροφή της αθηρωματικής πλάκας (Διονυσίου-Αστερίου Α., 1997).

#### **2.3.1 LDL**

Πρόκειται για μία ετερογενή ομάδα λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων αποτελούμενη από έναν υδρόφοβο πυρήνα (τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης,) και από ένα υδρόφιλο περίβλημα (φωσφολιπίδια, μη εστεροποιημένη χοληστερόλη και απολιποπρωτεΐνη Β-100 η οποία δρα ως σύνδεσμος -ligand για τους λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς). Η πυκνότητα των LDL κυμαίνεται από 1.019-1.063 g/mL και η διάμετρος μεταξύ 20 και 25nm (Smith LC., 1978). Η LDL προσδένεται και εσωκυτώνεται από ειδικούς υποδοχείς ή τους υποδοχείς καθαριστές που απαντούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα- μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αθηρωματικών αλλοιώσεων (Jeon H., 2005, Hiltunen TP., 1998, Moore KJ., 2006). Εκτός από τις αμιγείς (native) μορφές των LDL, απαντώνται και τροποποιημένες μορφές των LDL (οξειδωμένες μορφές ή oxidized LDL ή ox-LDL) οι οποίες έχουν περισσότερη αθηρογόνο δράση. Η τροποποίηση λαμβάνει χώρα στο πλάσμα ή στον έσω χιτώνα των αρτηριών και αφορά το πρωτεϊνικό ή το λιπιδιακό τμήμα του σωματιδίου



(Chisolm GM., 2000). Οι τροποποιημένες μορφές δημιουργούνται υπό την επίδραση υδρολυτικών ή πρωτεολυτικών ενζύμων, οξειδωτικών παραγόντων (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ή υδροξυλίου ή υπεροξειδίου) ή από άλλες μη ενζυμικές μετατροπές ή τέλος σχηματίζονται συμπλέγματα μεταξύ των λιποπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών (Steinberg D., 1997, Takahashi Y., 2005, Torzewski M., 2006, Saad AF., 2006, Oorni K., 2000, Tabas I., 1999). Η LDL και οι τροποποιημένες της μορφές ευνοούν την ανάπτυξη αθηρωματικών αλλοιώσεων όχι μόνο μέσω του σχηματισμού των «αφρωδών» κυττάρων, αλλά και μέσω της αυξημένης δραστηριότητας των μονοκυττάρων στο τοίχωμα των αρτηριών. Τρεις είναι οι κύριοι μηχανισμοί που συμβάλλουν προς αυτή τη κατεύθυνση: 1) τροποποιημένες μορφές LDL προκαλούν τη προσκόλληση μορίων (VCAM-1, ICAM-1, CS-1 containing form of fibronectin, JAM-C) και χημειοτακτικών παραγόντων (chemokines: CCL2, CXCL8) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, 2) τροποποιημένες μορφές LDL έχουν απευθείας δράση στα μονοκύτταρα (μέσω επαγωγής των chemokines, chemokines receptors, and adhesion molecules), 3) οξειδωμένες μορφές LDL προάγουν την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (μέσω VCAM-1, ICAM-1, chemokines: CCL2, CXCL8 and in combination with other activators like ADP, thrombin) . Οι μηχανισμοί αυτοί επαυξάνουν και επιταχύνουν το σχηματισμό αθηρωματικών αλλοιώσεων και κάνουν τις ήδη υπάρχουσες αλλοιώσεις πιο ευπρόσβλητες (Christian A., 2007).

#### **2.4 Αθηροσκλήρωση και μέταλλα**

Η βασική ταξινόμηση των μετάλλων, η οποία σχετίζεται με το βιολογικό τους ρόλο τα διακρίνει σε:

απαραίτητα όπως ο χαλκός (Cu), ο ψευδάργυρος (Zn), σε μικρές ποσότητες, αλλά τοξικά σε μεγάλες ποσότητες (Klevay LM., 2000, Arredondo M., 2005, Elsherif L., 2005),

μη απαραίτητα, όπως το κάδμιο (Cd), ο μόλυβδος (Pb), που δε φαίνεται να έχουν βιολογικές δράσεις σημαντικές. (Valko M., 2005).

Όταν τα απαραίτητα μέταλλα βρίσκονται σε έλλειψη, ο οργανισμός δεν μπορεί να αυξηθεί ή να ολοκληρώσει τον βιολογικό του κύκλο, ενώ όταν βρίσκονται σε περίσσεια, όταν δηλαδή ξεπερνούν τα απαραίτητα επίπεδα για τη σωστή διατροφική απόκριση κατά 40-200 φορές, γίνονται και αυτά τοξικά.



Τα μη απαραίτητα μέταλλα θεωρούνται εξαιρετικά επικίνδυνα όχι μόνο λόγω της τοξικότητάς τους, αλλά και λόγω του ότι δε βιοδιασπώνται.

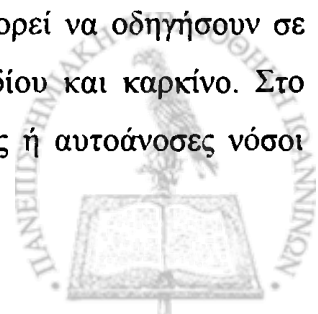
Η ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών σχετίζεται άμεσα με τα τέσσερα αυτά μέταλλα, καθώς:

τα απαραίτητα μέταλλα συμμετέχουν: στη δομή- λειτουργία πολλών ενζυμικών συστημάτων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό πρωτεϊνών (Cu της λυσυλ-οξειδάσης για τη βιοσύνθεση κολλαγόνου και ελαστίνης) – υδατανθράκων (Zn της φωσφογλυκομουτάσης για τη μετατροπή 1-φωσφορικής γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη κατά τη γλυκονεογένεση)- λιπιδίων (Zn της φωσφολιπάσης-C για τη σύνδεση εστέρων μεταξύ γλυκερόλης και φωσφορυλ-χολίνης κατά το μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων)- νουκλεικών οξέων (Zn στις RNA, DNA πολυμεράσες, και σε μεταγραφικούς παράγοντες με δομή δακτύλου Zn-zinc finger), Σύνθεση και δομική σταθεροποίηση πρωτεϊνών (Zn σε κολλαγενάσες για τη σύνθεση/ή αναδόμηση κολλαγόνου των οστών) και νουκλεϊκών οξέων (Cu στη βιοσύνθεση ηπατικού DNA),

έχουν ρυθμιστικό ρόλο για πολλές ορμόνες (Zn), και συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού (Zn ενεργοποιεί IL-2, Cu σχετίζεται με τη γ-ιντερφερόνη, αντιοξειδωτικά ένζυμα Cu, Zn) (Wasantwisut E., 1997, Lamb DJ., 2005, Hughes S., 2006, Jenner A., 2007).

ενώ,

τα μη απαραίτητα μέταλλα, όταν η συγκέντρωσή τους υπερβεί κάποια κρίσιμα όρια, δρουν τοξικά μέσω αντικατάστασης των απαραίτητων μετάλλων σε κάποια ζωτικά ενζυμικά συστήματα. Αυτή η υποκατάσταση έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της ενζυμικής ενεργότητας των μέταλλο-ενζύμων για παράδειγμα, των οποίων η καταλυτική δράση είναι αποτέλεσμα συγκεκριμένης τριτοταγούς δομής του ενεργού τους κέντρου. Επιπλέον τα μη απαραίτητα μέταλλα μέσω αναστολής ή εξάντλησης κάποιων προστατευτικών αντιοξειδωτικών συστημάτων επάγουν την απόπτωση, δηλαδή τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και την δημιουργία οξειδωτικών βλαβών. Οι οξειδωτικές βλάβες μπορεί να είναι άμεσες μέσω υπεροξειδωσης λιπιδίων και παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), ή έμμεσες λόγω αναστολής ορισμένων αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Κάποια μέταλλα (Cu, Cd) παρουσιάζουν καταλυτική δράση στην υπεροξειδωση των λιπιδίων, ενώ οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά την υπεροξειδωση των λιπιδίων προκαλούν εκτεταμένες βλάβες στις μεμβρανώδεις δομές των κυττάρων, και μπορεί να οδηγήσουν σε αρκετές ασθένειες όπως αρτηριοσκλήρυνση, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρκίνο. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τραυματισμοί, ισχαιμία και φλεγμονώδεις ή αυτοάνοσες νόσοι





μπορούν να προκαλέσουν βλάβες που επάγονται από ελεύθερες ρίζες (Houston MC., 2007, Valko M., 2005, Navas-Acien A., 2005).

Οι αμυντικοί μηχανισμοί του ανθρώπινου οργανισμού έναντι των ελευθέρων ριζών περιλαμβάνουν ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστήματα όπως αυτό της υπεροξειδιοδισμούτάσης (SOD), τις καταλάσες και τις υπεροξειδάσες και μη ενζυμικά συστήματα όπως τη βιταμίνη E, το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) και θειολικές ενώσεις του τύπου της γλουταθειόνης (Dimitrova AA., 2005). Ένζυμα έναντι του οξειδωτικού στρες περιλαμβάνουν κάποια ένζυμα εξαρτώμενα από μέταλλα όπως τη υπεροξειδιοδισμούτάση (SOD), η οποία είναι σημαντική για την αποτοξικοποίηση του κυττάρου από το ανιόν του υπεροξειδίου, προστατεύοντας έτσι από βλάβες την μεμβράνη και υπάρχει σε δύο μορφές, μία εξαρτώμενη από τον Zn και τον Cu (CuZnSOD) και μία εξαρτώμενη από το Mn (MnSOD) (Onosaka S., 2002). Το υπεροξείδιο του υδρογόνου που προκύπτει, εν συνεχεία ανάγεται σε νερό από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, ένα ένζυμο εξαρτώμενο από το Se. Ακόμη οι μεταλλοθειονίνες (MT), μεταλλοπρωτεΐνες που επάγονται από μέταλλα και άλλους παράγοντες στρες, έχουν άμεσες αντιοξειδωτικές ιδιότητες, δεσμεύοντας ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου *in vitro*, μέσω μηχανισμού απομάκρυνσης των μετάλλων και οξείδωσης σουλφυδρυλίων, αλλά μπορεί επίσης να ενεργοποιήσουν τη δημιουργία ελευθέρων ριζών (ROS) στα μακροφάγα (Coleman JE., 1992, Wolin MS., 2006, Vasto S., 2007, Tudor R., 2005).



### 3. Σχέση διατροφής- υπέρτασης

Η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης ποικίλλει μεταξύ πληθυσμών και μεταξύ ομάδων ηλικιών λόγω βασικών διαφορών στην πρόσληψη τροφής και θρεπτικών συστατικών. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπέρτασης αποτελούν: η παχυσαρκία, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η κατανάλωση αλκοόλ, η έλλειψη φυσικής άσκησης, η αυξημένη κατανάλωση αλατιού και ζωικών πρωτεϊνών. Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένης κατανάλωσης αλατιού, αλκοόλ, ζωικών πρωτεϊνών και αρτηριακής πίεσης και αρνητική συσχέτιση μεταξύ καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου και αρτηριακής πίεσης. Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός μειωμένης πρόσληψης αλατιού (6-7 g/day), σωστής θεραπευτικής αγωγής, μειωμένης κατανάλωσης αλκοόλ, καθημερινής μέτριας φυσικής δραστηριότητας- απώλειας υπερβάλλοντος βάρους και η υιοθέτηση σωστών διατροφικών προτύπων αποτελεί την πιο δραστική στρατηγική για την αντιμετώπιση της υπέρτασης (Suter PM., 2002, O' Shaughnessy KM., 2006).

Τα πλέον γνωστά διατροφικά μοντέλα που έχουν μελετηθεί για τις ευεργετικές τους επιδράσεις ενάντια στην υπέρταση και την αθηροσκλήρωση είναι η μεσογειακή διατροφή και η DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Και τα δύο μοντέλα εστιάζουν στις θετικές επιδράσεις που έχει μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, σε όσπρια και φυτικής προέλευσης πρωτεΐνες, σε γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών, σε μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρέατος και κορεσμένων λιπαρών.

Αναλυτικότερα:

Δίαιτα σύμφωνα με τα πρότυπα της DASH diet περιλαμβάνει:

4-5 ισοδύναμα φρούτων/ μέρα,

4-5 ισοδύναμα λαχανικών/ μέρα,

2-3 ισοδύναμα χαμηλών λιπαρών γαλακτοκομικών προϊόντων/ μέρα,

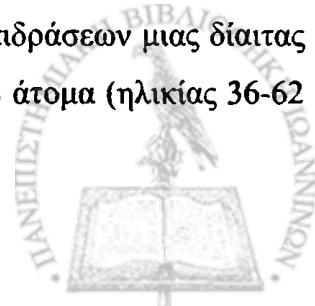
7-8 ισοδύναμα δημητριακών (κυρίως ολικής άλεσης)/ μέρα,

λιγότερο από 2 ισοδύναμα κρέατος, κοτόπουλου, ψαριών/ μέρα,

4-5 ισοδύναμα καρπών, σπόρων και οσπρίων/ εβδομάδα

Κάθε μία από αυτές τις ομάδες συνεισφέρει βασικά θρεπτικά συστατικά (Lin PH., 2003, Miller ER 3<sup>rd</sup>, 2006)

Στο παραπάνω διατροφικό μοντέλο βασίστηκε και η έρευνα SU.VI.MAX που έλαβε χώρα στη Γαλλία και είχε ως στόχο τη διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων μιας δίαιτας στα πρότυπα της DASH diet, και της αρτηριακής πίεσης. Από τα 2958 άτομα (ηλικίας 36-62



χρόνων) που έλαβαν μέρος και στις δυο κλινικές συνεδρίες (1<sup>η</sup> 1995-1996 και 2<sup>η</sup> 2001-2002) καταγράφηκαν τα εξής αποτελέσματα: Στην πρώτη συνεδρία, τα άτομα με αυξημένη κατανάλωση λαχανικών είχαν μικρότερη συστολική πίεση (-1,6mmHg,  $p < 0,01$ ) από τα άτομα με χαμηλή πρόσληψη λαχανικών. Στην δεύτερη συνεδρία καταγράφηκε μία γενική αύξηση στη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 9,5 mmHg, η οποία όμως ήταν μικρότερη στα άτομα με αυξημένη κατανάλωση λαχανικών (2,2mmHg,  $p < 0,003$ ) από ότι στα άτομα με χαμηλή κατανάλωση προϊόντων της ίδιας ομάδας. Όσον αφορά την κατανάλωση φρούτων παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και με χαμηλότερους ρυθμούς αύξησης της πίεσης με το πέρασμα των χρόνων (Dauchet L., 2006, Dauchet L., 2007).

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μεσογειακή διατροφή, είναι μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, σε ελαιόλαδο, σε φυτικής προέλευσης πρωτεΐνες, σε ψάρι, σε γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών και συνάμα μια διατροφή φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά και κόκκινο κρέας. Συμπερασματικά αποδεικνύεται ότι η μεσογειακή διατροφή αποτελεί ανεκτίμητη πηγή βιταμινών, πολυφαινολικών αντιοξειδωτικών, με ένα ισορροπημένο πηλίκιο μονοακόρεστων-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, παράγοντες που δρουν αναχαιτιστικά στην ανάπτυξη παθήσεων του κυκλοφορικού συστήματος και όχι μόνο αυτού. Πρώτα από όλα το μεσογειακό πρότυπο προάγει την κατανάλωση ελαιολάδου. Η κατανάλωση ελαιολάδου έχει την ικανότητα να μειώνει την LDL χοληστερίνη και να αυξάνει την HDL χοληστερίνη. Επίσης μειώνει την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες μέσω των πολυφαινόλων που δρουν σαν καθαριστές των ελευθέρων ριζών και αποτρέπουν την οξείδωση της LDL χοληστερόλης. Επίσης τα συστατικά του ελαιολάδου έχουν αντιυπερτασικές, αντιθρομβωτικές, αντιαθηροσκληρυντικές δράσεις, καθώς αναστέλουν την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση που σχετίζεται με την επιστράτευση μονοκυττάρων κατά την πρωιμη φάση της αθηρωμάτωσης και την παραγωγή από τα μακροφάγα φλεγμονωδών κυτοκινών και ενζύμων αποδόμησης της τον \_θεμέλιας ουσίας (Carluccio MA., 2007).

Επιπλέον το μεσογειακό πρότυπο προάγει τη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Οι τροφές αυτές πλούσιες σε βιταμίνες, μέταλλα και αντιοξειδωτικά προάγουν την προστασία έναντι των ελευθέρων ριζών και της οξείδωσης της LDL χοληστερίνης και επιπλέον μέσω των φυτικών ινών έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν την κυκλοφορούσα LDL χοληστερίνη,



μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της στο αίμα. Αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα της κυκλοφορούσας CRP (πρωτεΐνη οξείας φάσης), που αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη κινδύνου ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών (Nanri A., 2007, Michalsen A., 2005).

Ακόμη, η μεσογειακή διαίτα προάγει την πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μέσω της κατανάλωσης λιπαρών ψαριών, ξηρών καρπών και άλλων ποικίλων σπόρων, τα οποία φαίνεται ότι ενισχύουν την προστασία και την καλύτερη λειτουργία του ενδοθηλίου. Δηλαδή, προφυλάσσουν το ενδοθήλιο από βλάβες που έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), μία από τις πιο βασικές ενδογενείς αγγειοδιασταλτικές ουσίες (Cuevas AM., 2004).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα του προστατευτικού ρόλου του μεσογειακού προτύπου διατροφής, ήταν μία έρευνα που διεξήχθη σε υγιή άτομα, ηλικίας 48 ετών, που ζούσαν στη νότια Ιταλία και ακολουθούσαν το πρότυπο αυτό. Κατά τη διάρκεια της έρευνας τους ζητήθηκε, για 42 ημέρες, να τροποποιήσουν τη διαίτα τους και να αντικαταστήσουν μέρος της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας που έπαιρναν από το ελαιόλαδο, με ζωικής προέλευσης λιπαρά. Το ποσό της προσλαμβανόμενης ενέργειας από λιπαρά αυξήθηκε από 33% σε 37% και το πηλίκο πολυακόρεστων προς κορεσμένα μειώθηκε από 0.48 σε 0.22. Μετά το πέρας των 42 ημερών οι αιματολογικές-βιοχημικές εξετάσεις έδειξαν ότι, για τους άνδρες: η χοληστερίνη αυξήθηκε από  $214 \pm 30$  mg/dl σε  $245 \pm 33$  mg/dl (+15%), η LDL αυξήθηκε κατά 19%, ενώ η HDL παρέμεινε ανεπηρέαστη και η απολιποπρωτεΐνη Β αυξήθηκε παράλληλα με την LDL. Για τις γυναίκες: τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας ισχυροποιούν άποψη για την επίδραση που έχει η διατροφή στο λιπιδαιμικό προφίλ ανδρών και γυναικών και υποδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο που μπορεί να έχει η μεσογειακή διατροφή έναντι της παθογένεσης πολλών ασθενειών όπως η υπέρταση και η αθηροσκλήρωση (Ferro-Luzzi A., 1984):

Στην Ελλάδα την περίοδο 2000-2002 πραγματοποιήθηκε έρευνα (CARDIO2000 Epidemiological study) που είχε ως στόχο τη διερεύνηση των κινδύνων ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων και της κατανάλωσης συγκεκριμένων ομάδων τροφών, που είναι χαρακτηριστικές του μεσογειακού προτύπου διατροφής.



Αναλυτικότερα:

Δείγμα 848 ασθενών (700 άνδρες και 148 γυναίκες) με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (acute coronary syndrome ACS) και 1078 μη ασθενών (λαμβάνοντας υπόψη το φύλο και την ηλικία) επιλέχθηκε τυχαία. Συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με το ιατρικό τους ιστορικό, την κατανάλωση αλκοόλ, τη φυσική δραστηριότητα, τις συνήθειες καπνίσματος, τις διατροφικές τους συνήθειες. Από τις πληροφορίες που καταγράφηκαν:

1. Αξιολογήθηκε η σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση εδώδιμων ελαίων και λιπών και στη συχνότητα εμφάνισης ενός επεισοδίου. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων υπέδειξε ότι η κατανάλωση αποκλειστικά και μόνο του ελαιολάδου κατά την προετοιμασία των γευμάτων προσέφερε σημαντική προστασία έναντι της εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (47% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης επεισοδίου), άσχετα με τα κλινικά χαρακτηριστικά και με τον τρόπο διαβίωσης των συμμετεχόντων (Kontogianni MD., 2007).

2. Αξιολογήθηκε η σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και στη συχνότητα εμφάνισης ενός επεισοδίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ευεργετική δράση των συγκεκριμένων τροφίμων αυξάνει καθώς αυξάνει ο αριθμός των ισοδυνάμων που καταναλώνονται ημερησίως. Τα άτομα που καταλάωναν περισσότερα από 5 φρούτα την ημέρα είχαν 72% χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα έναντι αυτών που καταλάωναν το πολύ έως 1 φρούτο ημερησίως. Παρομοίως, τα άτομα που καταλάωναν λαχανικά περισσότερο από 3 ημέρες της εβδομάδας είχαν 72% χαμηλότερο κίνδυνο έναντι όσων δεν συμπεριλάμβαναν λαχανικά στο ημερήσιο διαιτολόγιό τους (Panagiotakos DB., 2003).

3. Αξιολογήθηκε η σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση κρέατος και στη συχνότητα εμφάνισης ενός επεισοδίου. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος ήταν στενά συνδεδεμένη (πιθανότητα 52%) με την εμφάνιση του επεισοδίου, ενώ για την κατανάλωση λευκού κρέατος τα ποσοστά ήταν μικρότερα (πιθανότητα 18%). Οι συμμετέχοντες που δήλωσαν ότι καταλάωναν περισσότερο από 8 μερίδες κόκκινο κρέας και περισσότερο από 12 μερίδες λευκού κρέατος, το μήνα, είχαν 4.9 φορές και 3.7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα, αντίστοιχα, εμφάνισης ενός επεισοδίου, έναντι αυτών που είχαν χαμηλή κατανάλωση κρέατος (λιγότερο από 4 μερίδες κόκκινο κρέας και λιγότερο από 8 μερίδες λευκό κρέας/ μήνα) (Kontogianni MD., 2007).

4. Αξιολογήθηκε η σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση ψαριών και στη συχνότητα εμφάνισης ενός επεισοδίου, ανάμεσα σε όσους δήλωσαν ότι ήταν καπνιστές.



Το σημαντικό ήταν ότι 94% των ασθενών και των μη ασθενών δήλωσαν ότι συμπεριλάμβαναν εβδομαδιαίως την κατανάλωση ψαριού στο διαιτολόγιό τους. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έδειξε ότι, η μέτρια κατανάλωση ψαριού (60-180 gr/week) μετρίασε τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος στην εμφάνιση ενός επεισοδίου (Panagiotakos DB., 2005).

5. Σε ένα γενικότερο πλαίσιο, η έρευνα αποφάνθηκε ότι, η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων είναι μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (4:1), επιπλέον, το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παθητική έκθεση στο κάπνισμα, τα καταθλιπτικά επεισόδια, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, σχετίζονταν με έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ, η φυσική δραστηριότητα, η υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής, τα υψηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης, σχετίζονταν σημαντικά με την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Panagiotakos DB., 2002).

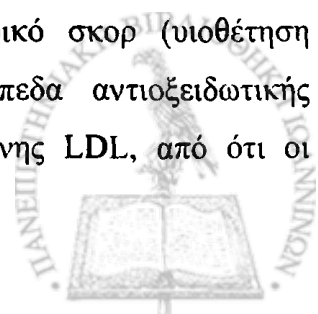
Στην Ελλάδα την περίοδο 2001-2002 και στα πλαίσια της «ΑΤΤΙΚΗΣ έρευνας» (ATTICA Study) συλλέχθηκαν αξιολογικά στοιχεία που σχετίζονται με το διατροφικό προφίλ των ελλήνων, το λιπιδαιμικό προφίλ και πληθώρα άλλων στοιχείων.

Αναλυτικότερα,:

Δείγμα 1128 ανδρών και 1154 γυναικών, που δήλωσαν ότι δεν πάσχουν από κάποια ασθένεια επιλέχθηκε τυχαία από την περιοχή των Αθηνών. Συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με το ιατρικό τους ιστορικό, τη φυσική δραστηριότητα, τις συνήθειες καπνίσματος, τις διατροφικές τους συνήθειες. Από τις πληροφορίες που καταγράφηκαν:

1. έγινε αντιληπτό ότι το 46% των ανδρών και το 40% των γυναικών είχαν αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης (>200mg/dl) και σε μεγάλο ποσοστό δεν το γνώριζαν, 21% των ανδρών και 7% των γυναικών είχαν χαμηλά επίπεδα HDL (<35 mg/dl), 28% των ανδρών και 13% των γυναικών είχαν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (>150 mg/dl), 15% των ανδρών και 12 % των γυναικών είχαν αυξημένα επίπεδα LDL (>160 mg/dl). Από τους συμμετέχοντες, όσοι υιοθέτησαν το μεσογειακό πρότυπο διατροφής σε συνδυασμό με τη χορήγηση στατινών, είχαν κατά μέσο όρο 9% χαμηλότερη χοληστερόλη, 19% χαμηλότερα επίπεδα LDL, και 32% χαμηλότερα επίπεδα οξειδωμένης LDL, σε σύγκριση με όσους ασθενείς δεν λάμβαναν καμία αγωγή και ακολουθούσαν πιο «Δυτικά» πρότυπα διατροφής (Panagiotakos DB., 2004).

2. ήταν ξεκάθαρο ότι οι συμμετέχοντες με υψηλότερο διατροφικό σκορ (υιοθέτηση μεσογειακού προτύπου διατροφής), είχαν 11% υψηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικής ικανότητας και 19% χαμηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης οξειδωμένης LDL, από ότι οι



συμμετέχοντες με χαμηλό διατροφικό σκορ (υιοθέτηση «Δυτικών» προτύπων διατροφής). Μία επιπρόσθετη ανάλυση έδειξε ότι, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα σχετιζόταν θετικά με την κατανάλωση ελαιολάδου, φρούτων και λαχανικών, και σχετιζόταν αρνητικά με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Αυτό ισχυροποιεί τη δυναμική που έχει η μεσογειακή δίαιτα έναντι άλλων διατροφικών προτύπων (Pitsavos C., 2005).

3. επιβεβαιώθηκε η αρνητική σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην HDL χοληστερόλη και τα επίπεδα κυκλοφορούσας CRP, και ομοκυστεΐνης (δείκτες φλεγμονώδους αντίδρασης) (Chrysoshoou C., 2007). Επιπλέον, οι συμμετέχοντες με χαμηλά επίπεδα CRP ήταν περισσότερο δραστήριοι, σε μεγαλύτερο βαθμό είχαν υιοθετήσει διατροφικές συνήθειες πιο κοντά στο μεσογειακό πρότυπο και είχαν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Pitsavos C., 2007).



#### 4. Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση της υπέρτασης στην Ελλάδα και στην Ευρώπη

Μέχρι σχετικά πρόσφατα τα διαθέσιμα επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούσαν την υπέρταση και τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα ήταν ελάχιστα. Τα περισσότερα από αυτά ήταν αποτελέσματα της έρευνας των Επτά Χωρών που ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του '60 και αποτελέσματα δυο τοπικών ερευνών που πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του '80 (Menotti A., 2000, Moulouropoulos SD., 1987, Kalandidi A., 1992). Τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα πραγματοποιούνται σημαντικές έρευνες που σχετίζονται με την ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης περιστατικών υπέρτασης, η οποία και αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Πιο αναλυτικά:

##### Στην Ελλάδα

- **ATTICA study.** Η έρευνα αυτή ξεκίνησε το Μάιο του 2001 και ολοκληρώθηκε το Δεκέμβριο του 2002. 30042 άτομα (1514 άνδρες και 1528 γυναίκες) που ζούσαν στην ευρύτερη περιφέρεια των Αθηνών έλαβαν μέρος και καταγράφηκαν τα δημογραφικά, κοινωνικά, διατροφικά τους χαρακτηριστικά καθώς και κλινικές, βιοχημικές μεταβλητές. Η έρευνα έδειξε ότι: ποσοστό 37% των ανδρών και 25% των γυναικών ήταν υπέρταστοι. Επιπλέον 51% των ανδρών και 39% των γυναικών ήταν καπνιστές, 46% των ανδρών και 40% των γυναικών είχαν τιμές χοληστερίνης > 200mg/ dl, 8% των ανδρών και 6% των γυναικών είχαν ιστορικό διαβήτη, 20% των ανδρών και 15% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι, 5% των ανδρών και 3% των γυναικών είχαν ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων ενώ η φυσική δραστηριότητα των ανδρών έναντι των γυναικών (42% vs 39%) ήταν μεγαλύτερη (Panagiotakos DB., 2003, Pitsavos CH., 2003).

- **EPIC study.** Στην έρευνα αυτή 26913 άτομα από διαφορετικά μέρη της Ελλάδος (ηλικίας 20-86 ετών) έλαβαν μέρος. Η έρευνα έδειξε ότι: 40,2% των ανδρών και 38,9% των γυναικών ήταν υπέρταστοι. Η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης αυξανόταν με την ηλικία και επιπλέον τα ποσοστά εμφάνισης ήταν μεγαλύτερα στην επαρχία και στα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης (Psaltopoulou T., 2004).





- **DIDIMA study.** Έρευνα τοπική και μικρότερης κλίμακας, η οποία έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της ATTICA study. Η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης ήταν αυξημένη και ίση με 30% στους άνδρες και 27% στις γυναίκες (Stergiou GS., 1999).

- Μία ακόμη έρευνα που διεξήχθη το 2004 σε τυχαίο δείγμα 5003 ατόμων ηλικίας 18- 74 χρόνων (ποσοστό 48,8% ήταν άνδρες και 51,2% ήταν γυναίκες) έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης (self reported hypertension) ήταν ίση με 13,3% στους άνδρες και 17,7% στις γυναίκες. Επιπλέον ανιχνεύτηκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας (16,4% στους άνδρες και 21,8% στις γυναίκες), σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικών βλαβών και παχυσαρκίας (Pitsavos CH. 2006, Milias GA., 2006).

- Μία έρευνα γνωστή ως **Naoussa study** που είχε ως στόχο την ενημέρωση, θεραπεία, και τον έλεγχο της υπέρτασης σε εργαζομένους εργοστασίων στην περιοχή της Νάουσας έδειξε ότι: σε δείγμα 1976 ατόμων (εκ των οποίων τελικά συμπεριλήφθησαν 1045 άνδρες και 892 γυναίκες ηλικίας 15 έως 73 ετών), η συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης ήταν υψηλή και ίση με 32,1% στους άνδρες και 28,7% στις γυναίκες (Sarafidis PA., 2004).

- Μία ακόμη έρευνα γνωστή ως **HYPERTENSHELL study** ( hypertension study in General Practice in Hellas) στην οποία έλαβαν μέρος 11540 άτομα από όλη την Ελλάδα κατέγραψε υψηλά ποσοστά υπέρτασης. Πιο αναλυτικά 33,6% των ανδρών και 28,4% των γυναικών διαγνώστηκαν ως υπερτασικοί (Efstratoroulos AD., 2006).

### Στην Ευρώπη

- Έρευνα που διεξήχθη σε πέντε χώρες της Ευρώπης (Γερμανία, Σουηδία, Αγγλία, Ισπανία, Ιταλία), Καναδά και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής έδειξε ότι η ελλειπής θεραπεία και οι χαμηλοί ρυθμοί συγκράτησης της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα στην Ευρώπη, σε συνδυασμό με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης προδιαθέτουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοπαθειών από ότι στην Βόρεια Αμερική (Wolf-Maier K., 2004).

- Σε έρευνα που διεξήχθη σε έξι χώρες της Ευρώπης (Γερμανία, Φινλανδία, Σουηδία, Αγγλία, Ισπανία, Ιταλία), Καναδά και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης ήταν χαμηλότερα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και υψηλότερα στην Γερμανία (Wolf-Maier K., 2003).

- Σε έρευνα που συμμετείχαν οι: Φινλανδία, Ιταλία, Ολλανδία, Αγγλία και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής διαπιστώθηκε ότι από τους προδιαθεσικούς παράγοντες η παχυσαρκία είχε το μεγαλύτερο ποσοστό συμμετοχής στην εμφάνιση της υπέρτασης (11% στην Ιταλία και 25% στις ΗΠΑ) (Geleijnse JM., 2004).



### Στην Ιταλία

- Έρευνα που διεξήχθη σε παιδιά ηλικίας 11 έως 14 χρόνων κατέγραψε ποσοστό 31,8% με υπερβάλλον βάρος και ποσοστό 10,3% που ήταν παχύσαρκα. Ποσοστό 10,1% από αυτά χαρακτηρίστηκαν ως υπερτασικά (Cairella G., 2007, Menghetti E., 2007).

- Έρευνα στην οποία έλαβαν μέρος ενήλικες που κατοικούσαν στην περιοχή της Σικελίας έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας και των νεφρικών βλαβών ήταν σημαντικά υψηλότερη σε παχύσαρκα από ότι σε φυσιολογικού βάρους άτομα (Bertino G., 2006).

- Σε πρόσφατες έρευνες που εκπονήθηκαν σε διαφορετικά μέρη της Ιταλίας φάνηκε καθαρά η επίμονη συνύπαρξη ανεπαρκούς συγκράτησης της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα και υψηλής συχνότητας εμφάνισης παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Volpe M., 2007).

### Στην Ισπανία

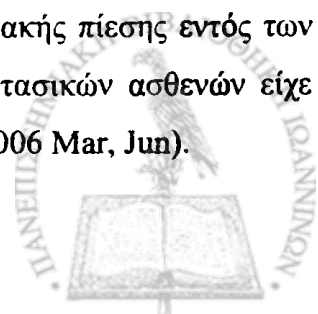
- Σε έρευνα που έλαβε χώρα στην βόρεια Ισπανία (Cantabria) τα ποσοστά υπέρτασης άγγιζαν το 29% (29% στους άνδρες και 28% στις γυναίκες) (Vara-Gonzalez L., 2007).

- Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή Galicia της Ισπανίας τα ποσοστά υπέρτασης ήταν 25% (31,1% για τους άνδρες και 20,7% για τις γυναίκες). Η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης είχε θετική συσχέτιση με την ηλικία και ήταν υψηλότερη στις αστικές από ότι στις αγροτικές περιοχές (Perez-Fernandez R., 2007).

- Τέλος σε έρευνα που διεξήχθη σε πτυχιούχους πανεπιστημίων της Ισπανίας (ηλικίας 25 έως 65 χρόνων), καταγράφηκε ότι η αθροιστική πιθανότητα διάγνωσης της υπέρτασης στην ηλικία των 65 χρόνων ήταν 72% για τους άνδρες και 50% για τις γυναίκες. Όλα αυτά συνηγορούν στο ότι η υπέρταση είναι ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας στην Ισπανία (Beunza JJ., 2006).

### Στην Αγγλία

- Έρευνες που είχαν ως δείγμα ενήλικες και που έλαβαν χώρα την περίοδο 1998-2003 έδειξαν ότι : τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα βελτιώθηκαν σημαντικά, και το ίδιο συνέβη και με ότι έχει να κάνει με την αντίληψη, τη θεραπεία και τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης εντός των φυσιολογικών ορίων. Όμως παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών είχε τιμές αρτηριακής πίεσης πάνω από τις συνιστώμενες (Primatesta P., 2006 Mar, Jun).



### Στην Γερμανία

- Η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης είναι ίση με ποσοστό 55% ,σχεδόν διπλάσια από ότι στον Καναδά και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Στη Γερμανία η υπέρταση συνεισφέρει ποσοστό 26% στα συνολικά ποσοστά θνητότητας (Prugger C., 2006, Lowel H., 2006).

Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν τον Ελλαδικό αλλά και τον ευρύτερο Ευρωπαϊκό χώρο, η υπέρταση μπορεί να θεωρηθεί ως ένα πρόβλημα μεγίστης σημασίας για την δημόσια υγεία με ολοένα αυξανόμενες αρνητικές διαστάσεις.



## 5. Φαρμακευτική αγωγή

Όπως και σε άλλες κλινικές καταστάσεις, τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του προβλήματος της υπέρτασης θα πρέπει να επιλέγονται με βάση την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, το κόστος και την ευκολία λήψης τους από τους ασθενείς. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων θα πρέπει να βασίζεται σε ευρήματα από μεγάλης-κλίμακας μελέτες «τελικών- σημείων», οι οποίες διερευνούν τις αντιυπερτασικές δράσεις των φαρμάκων. Για την εκτίμηση της ασφάλειας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μακροχρόνια χρήση των φαρμάκων και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται φάρμακα με εδραιωμένη ασφάλεια. Είναι επίσης σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, αφού αυτές μπορεί να μειώσουν την ανταπόκριση του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή. Η ευκολία χρήσης των φαρμάκων από τους ασθενείς αποτελεί έναν άλλο σημαντικό παράγοντα. Η επιλογή των διαθέσιμων φαρμάκων για τη θεραπεία της υπέρτασης δίνεται στον πίνακα που ακολουθεί :

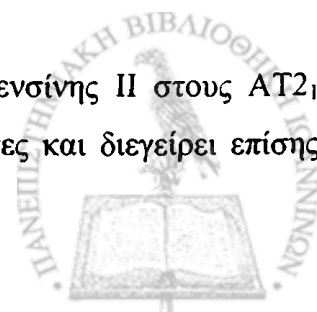
Κατηγορίες φαρμάκων για την αντιμετώπιση της υπέρτασης
1. Διουρητικά
2. β- αποκλειστές
3. ανταγωνιστές ασβεστίου- διυδροπυριδίνες
4. άλλοι ανταγωνιστές ασβεστίου
5. αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA)
6. α- αποκλειστές
7. ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II
8. κεντρικά δρώντα αγγειοδιασταλτικά
9. άμεσα δρώντα αγγειοδιασταλτικά

### Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA)

Τα φάρμακα της ομάδας αυτής αναστέλλουν την δράση του ενζύμου που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II, μειώνοντας έτσι την αγγειοσυσπαστική δράση της τελευταίας. Το ένζυμο αυτό είναι μια ψευδαργυρο-πεπτιδάση που διασπά συγχρόνως και τη βραδυκίνη, μία ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία. Η αναστολή της διάσπασης της βραδυκίνης συμβάλλει στο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας ενδέχεται να επηρεάσουν το μεταβολισμό των προσταγλανδινών.

### Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II

Τα φάρμακα της ομάδας αυτής αποκλείουν τη δράση της αγγειοτενσίνης II στους AT<sub>2</sub> υποδοχείς. Αφού η αγγειοτενσίνη II έχει αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες και διεγείρει επίσης



της ελευθέρωση της αλδοστερόνης, ο αποκλεισμός των υποδοχέων της οδηγεί σε αγγειοδιαστολή και κατακράτηση καλίου, καθώς και αναστολή κατακράτησης νατρίου και νερού. Οι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II δεν αναστέλλουν το ένζυμο κινινάση με αποτέλεσμα να μην παρεμποδίζουν τη διάσπαση της βραδυκινίνης.

#### Ανταγωνιστές ασβεστίου- διυδροπυριδίνες

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας αποκλείουν τους διαύλους ασβεστίου στα περιφερικά αγγεία του αίματος και/ ή της καρδιάς. Η ομάδα των διυδροπυριδινών δρα σχεδόν αποκλειστικά στα περιφερικά αρτηρίδια και μειώνει την πίεση του αίματος λόγω ελάττωσης της ολικής περιφερικής αντίστασης. Αντίθετα, οι δράσεις της βεραπαμίλης (κατηγορία 4= άλλοι ανταγωνιστές ασβεστίου) εντοπίζονται κυρίως στην καρδιά, μειώνοντας τον καρδιακό ρυθμό και την καρδιακή παροχή.

Ο αριθμός των υπερτασικών ασθενών που απαιτούν φαρμακευτική θεραπεία είναι πολύ μεγάλος. Οι συνδυασμοί των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε μικρές δόσεις είναι συχνά καλύτερα ανεκτοί σε σχέση με τη μονοθεραπεία (ένα φάρμακο) σε μεγάλες δόσεις, λόγω του μικρότερου κινδύνου για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εκτός όμως από τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του προβλήματος της υπέρτασης, και η μη-φαρμακευτική αντιμετώπιση είναι σημαντική. Για τη μεγιστοποίηση των πιθανών οφελών, στους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν ξεκάθαρες συμβουλές οι οποίες περιλαμβάνουν:

- την απώλεια σωματικού βάρους
- τη μείωση της κατανάλωσης άλατος,
- την υιοθέτηση ενός διαιτολογίου πλούσιο σε φρούτα και λαχανικά, όσπρια και δημητριακά ολικής άλεσης,
- την αποφυγή λήψης τροφών με κορεσμένα λιπαρά,
- τον περιορισμό κατανάλωσης αλκοόλ,
- την τακτική σωματική άσκηση, κατάλληλα προσαρμοσμένη για κάθε άτομο



## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>

### **Είσοδος, παρουσία, όρια μετάλλων**

Στον ανθρώπινο οργανισμό τα μέταλλα εισέρχονται με τους εξής τρόπους: είτε μέσω της αναπνευστικής οδού με την εισπνοή του αέρα, είτε μέσω της γαστρεντερικής οδού από τις τροφές ή το νερό, είτε μέσω της επιφάνειας του δέρματος.

Τόσο ο ψευδάργυρος όσο και ο χαλκός, αποτελούν απαραίτητα ιχνοστοιχεία, εκτελούν σημαντικές βιοχημικές λειτουργίες και είναι αναγκαία για την διασφάλιση της υγείας. Η έλλειψη αλλά και η περίσσεια κάθε ενός από αυτά τα στοιχεία μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία βιοχημικών και φυσιολογικών αλλαγών και έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση χρόνιων ασθενειών.

Από την άλλη πλευρά, σοβαρές απειλές της ανθρώπινης υγείας από βαρέα μέταλλα συνδέονται ακόμη και με την χαμηλή έκθεση σε μόλυβδο και κάδμιο. Τα μέταλλα αυτά έχουν μελετηθεί εκτενώς και οι επιδράσεις τους στην ανθρώπινη υγεία αναθεωρούνται τακτικά από διεθνείς οργανισμούς όπως ο WHO (World Health Organization).

Η παρουσία των μετάλλων στο περιβάλλον οφείλεται αφενός σε φυσικές διαδικασίες (όπως διάβρωση μεταλλοφόρων πετρωμάτων, ηφαιστειακή δραστηριότητα, ατμοσφαιρική κατακρήμνιση σωματιδιακού υλικού), αλλά κυρίως στις ανθρώπινες δραστηριότητες (βιομηχανικά απόβλητα, κατασκευές, μεταλλεία κ.τ.λ.). Για παράδειγμα τα μέταλλα μπορεί να προέρχονται από τη βιομηχανία πλαστικών, μπαταριών (Cd), ηλεκτρικού εξοπλισμού, από μεταλλουργικές βιομηχανίες, βυρσοδεψεία, βαφές υφασμάτων (Cr), καύσιμα (Pb) και από τα αστικά λύματα (Cu, Pb) (Kazantzis, 1987).

Λόγω του ότι ο άνθρωπος δε μπορεί να παρέμβει στις φυσικές διαδικασίες που επιβαρύνουν τον ανθρώπινο οργανισμό με κάποια μέταλλα, η προσπάθεια των περισσότερων κρατών επικεντρώνεται στη βελτίωση όλων εκείνων των δραστηριοτήτων που επιμολύνουν τον αέρα, τα τρόφιμα και το νερό με ανόργανες και οργανικές ουσίες που είναι τοξικές, δεν βιοδιασπώνται και παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό συγκέντρωσης μέσω του τροφικού πλέγματος (φαινόμενα βιοσυσώρευσης και βιομεγέθυνσης).

Σε ότι έχει να κάνει με τον ατμοσφαιρικό αέρα και το πόσιμο νερό, για το **κάδμιο**, έχουν καθοριστεί περιβαλλοντολογικά standards και κατευθυντήριες γραμμές αποσκοπώντας στην προστασία της υγείας του ανθρώπου και στην προστασία των φυσικών πηγών μέσω περιορισμού της έκθεσης.



Πίνακας 2.1

Medium	EU Limit values	EU Guide values	USEPA standard	WHO Guide values <sup>*</sup>
Αέρας (milligrams/m <sup>3</sup> ) Αγροτικές περιοχές :να μη είναι μεγαλύτερο Αστικές περιοχές :να μη είναι μεγαλύτερο				0.001-0.005  0.01-0.02
Πόσιμο νερό (milligrams/L)	5	1	10	3

USEPA: United States Environmental Protection Agency

(από Pollution Prevention and Abatement Handbook, 1998)

Στον Καναδά οι κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν το μόλυβδο, αναφέρουν σαν μέγιστη αποδεκτή συγκέντρωση τα 0,010 milligrams/ L, στο νερό.

Το πόσιμο νερό είναι δυνατόν να περιέχει σημαντικές ποσότητες χαλκού. Οι σωληνώσεις χαλκού που χρησιμοποιούνται στα συστήματα άρδευσης μπορούν να προσθέτουν 0,1 mg/ημέρα του μετάλλου στις ημερήσιες προσλήψεις (σε σκληρού τύπου νερό) και δεκαπλάσιες ποσότητες σε μαλακό και όξινο νερό. (Ralph and Arthur, 2000) Στην Ευρωπαϊκή ένωση τα πρόσφατα EU maximum standard για το χαλκό είναι 2milligrams/L (EU Directive 98/83)

Η τροφική αλυσίδα συμβάλλει στην αύξηση ή μείωση της συγκεντρώσεων των μετάλλων στον ανθρώπινο οργανισμό. Λόγω της σπουδαιότητας του ψευδαργύρου για την υγεία, έχουν γίνει εκτενείς έρευνες για το περιεχόμενο διαφόρων τροφών στο μέταλλο αυτό. Έρευνα που συνέκρινε τρόφιμα από περιοχές της Ευρώπης, Ασίας, Αφρικής και των Ηνωμένων Πολιτειών αποφάνθηκε τα εξής:

Πίνακας 2.2

Τρόφιμα	Συγκέντρωση Zn
Γάλα (αγελαδινό)	310-445 μg Zn/100 gr
Κρέας	
Βοδινό	1050-5650 μg Zn/100 gr (βρώσιμο ωμό προϊόν)
Χοιρινό	1490-3600 μg Zn/100 gr (βρώσιμο ωμό προϊόν)
Κοτόπουλο	800-1540 μg Zn/100 gr (βρώσιμο ωμό προϊόν)
Εντόσθια	
Χοιρινό συκώτι	4340-9000 μg Zn/100 gr (βρώσιμο ωμό προϊόν)
Βοδινό συκώτι	3630-4550 μg Zn/100 gr (βρώσιμο ωμό προϊόν)
Χοιρινό νεφρό	2200-3050 μg Zn/100 gr (βρώσιμο ωμό προϊόν)
Βοδινό νεφρό	1600-2100 μg Zn/100 gr (βρώσιμο ωμό προϊόν)



Ψάρι- Μαλάκια	Τα μαλάκια έχουν περίπου τέσσερις φορές υψηλότερες τιμές από ότι τα ψάρια. Η συγκέντρωση του Zn σε αυτή την ομάδα τροφών, εξαρτάται από τη συγκέντρωση του μετάλλου στο νερό.
Δημητριακά	2200-4500 $\mu\text{g Zn}/100 \text{ gr}$
Λαχανικά- φρούτα Χωρίζονται σε 4 υποομάδες	Αυτές οι δυο ομάδες έχουν ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων Zn
<u>1<sup>η</sup> ομάδα</u> μήλο, δαμάσκηνο, φράουλα, βατόμουρο, γκρέιπ φρουτ, λεμόνι, πορτοκάλι, ανανάς,	100-200 $\mu\text{g Zn}/100 \text{ gr}$
<u>2<sup>η</sup> ομάδα</u> καρότο, πατάτα, ραπανάκι, λάχανο, μαρούλι,	200-500 $\mu\text{g Zn}/100 \text{ gr}$
<u>3<sup>η</sup> ομάδα</u> σπαράγγι, σπανάκι, αρακάς , φασολάκια	500-1000 $\mu\text{g Zn}/100 \text{ gr}$
<u>4<sup>η</sup> ομάδα</u> σόγια, φακή, αμύγδαλα, φουντούκι	>1000 $\mu\text{g Zn}/100 \text{ gr}$

(από Scherz et al, 2006)





## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

### 3.1 Ψευδάργυρος (Zn)

#### 3.1.1 Πηγές ψευδαργύρου (Zn)

Ο ψευδάργυρος απαντά σε μία μεγάλη ποικιλία τροφών.

Πλούσιες πηγές απορροφήσιμου (βιοδιαθέσιμου) ψευδαργύρου είναι τα οστρακόδερμα, το κρέας (βοδινό, μοσχάρι, χοιρινό και αιγοπρόβειο) και τα βρώσιμα όργανα των ζώων, τα πουλερικά και τα ψάρια. Καλές πηγές (αλλά με λιγότερο ψευδάργυρο από την προηγούμενη κατηγορία) αποτελούν τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Τα δημητριακά ολικής άλεσης (whole grain cereals), οι σπόροι και τα όσπρια (seeds and legumes) αποτελούν μέτριες πηγές απορροφήσιμου ψευδαργύρου. Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν την πιο χαμηλή πηγή βιοδιαθέσιμου ψευδαργύρου (Food and Nutrition Bulletin, 2004, Sandstrom B., 1989).

Πίνακας 3.1.1 : Τρόφιμα- πηγές ψευδαργύρου

Τρόφιμα	Zn	
	mg/100 gr	mg/100 kcal
Συκώτι, νεφρά (βοδινό, πουλερικά)	4,2-6,1	2,7-3,8
Κρέας (βοδινό, χοιρινό)	2,9-4,7	1,1-2,8
Πουλερικά (κοτόπουλο, πάπια)	1,8-3,0	0,6-1,4
Θαλασσινά	0,5-5,2	0,3-1,7
Αυγά (κοτόπουλο, πάπια)	1,1-1,4	0,7-0,8
Γαλακτοκομικά (γάλα, τυρί)	0,4-3,1	0,3-1,0
Σπόροι, ξηροί καρποί (σουσάμι, κολοκύθι, αμύγδαλα)	2,9-7,8	0,5-1,4
Φασόλια, όσπρια (σόγια, φασόλια, ρεβύθια)	1,0-2,0	0,9-1,2
Δημητριακά ολικής άλεσης (σιτάρι, αραβόσιτο, αναποφλοιωτό ρύζι)	0,5-3,2	0,4-0,9
Ραφινάρισμένοι κόκκοι σιτηρών (λευκό αλεύρι, λευκό ρύζι, λευκό ψωμί)	0,4-0,8	0,2-0,4
Ψωμί (λευκό αλεύρι)	0,9	0,3
Λαχανικά	0,1-0,8	0,3-3,5
Φρούτα	0-0,2	0-0,6

(Food and Nutrition Bulletin, 2004)



### 3.1.2 Μεταβολισμός ψευδαργύρου (Zn metabolism)

#### 1. Απορρόφηση ψευδαργύρου (Zn absorption)

Στον άνθρωπο ο ψευδάργυρος απαντάται σε σημαντική ποσότητα (1,5-2,5 g) , το 95% του ολικού σωματικού Zn είναι ενδοκυττάριο, συγκεντρωμένο στα μάτια, τον προστάτη και τις εκκρίσεις του, το δέρμα, τα οστά, το πάγκρεας και το σπέρμα.

Ο Zn απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και ειλεό του εντέρου. Η παρουσία γλυκόζης και πρωτεΐνης επάγει την γαστρεντερική απορρόφησή του, ενώ η παρουσία ασβεστίου και φυτικού οξέος και άλλων συστατικών την επιβραδύνει. Η απορρόφηση του Zn επιτυγχάνεται με παθητική διάχυση και εν μέρει με διευκολυνόμενη μεταφορά (carrier-mediated processes). Η πρόσληψή του από το έντερο είναι διφασική, με μία ταχεία και μία βραδύτερη φάση. Από εκεί προσδεμένος στην αλβουμίνη του πλάσματος μεταφέρεται στην πυλαία κυκλοφορία, ενώ η ηπατική πρόσληψη ευθύνεται για την αρχική συσσώρευση του απορροφούμενου ψευδαργύρου και διεγείρεται από την παρουσία γλυκορτικοειδών. Η απέκκριση του Zn γίνεται από την γαστρεντερική οδό, αλλά εμφανίζεται και στις εκκρίσεις του παγκρέατος, της χολής, στα ούρα και τον ιδρώτα (Cousins., 1985).

Στο αίμα μόνο 10-20% του Zn βρίσκεται στο πλάσμα, συνδεδεμένος ασθενώς κυρίως με την αλβουμίνη, αλλά και ισχυρά σε μικρότερο ποσοστό βέβαια με άλλες πρωτεΐνες όπως την α<sub>2</sub>-μακροσφαιρίνη, ενώ το υπόλοιπο βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα, κυρίως υπό τη μορφή της καρβονικής ανυδράσης, όπου ενδέχεται να παίζει και ρόλο σταθεροποιητή στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη. Οι μύες και τα οστά αποτελούν συνολικά τις μεγαλύτερες δεξαμενές του μετάλλου, και το απόθεμα των οστών επαναποδίδεται στο πλάσμα μόνον όταν υπάρχει κινητοποίηση στα οστά για τη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου. Επίσης σε σημαντική αύξηση του μεταβολισμού των μυών ευνοείται απώλεια Zn στα ούρα. Πτώση του Zn του πλάσματος, πρόσληψη από το ήπαρ και ανακατανομή του στα ηπατοκύτταρα παρατηρείται ως οξεία απόκριση στο στρες και τη λοίμωξη (Vallee B., 1993).



## 2. Βιοδιαθεσιμότητα ψευδαργύρου (Zn bioavailability)

Η απορρόφηση του Zn εξαρτάται από το συνολικό διατροφικό περιεχόμενο της δίαιτας σε ψευδάργυρο και από τη βιοδιαθεσιμότητά του. Η απορρόφηση του Zn εξαρτάται από τη διαλυτότητά του στον εντερικό αυλό η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από τη χημική δομή του μορίου στο οποίο συνυπάρχει ο Zn, καθώς και από τη παρουσία ειδικών ουσιών που λειτουργούν ανασταλτικά ή ενισχυτικά στη διαδικασία της απορρόφησης του μεταλλικού αυτού ιχνοστοιχείου (Food and Nutrition Bulletin, 2004).

Ο σημαντικότερος αναστολέας είναι η 6-φωσφορική μυοινοσιτόλη (phytate) που βρίσκεται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης ειδικότερα στα δημητριακά, όσπρια, σπόρους (cereals, legumes, nuts, seeds) και λιγότερο στα φρούτα, λαχανικά (fruits, vegetables). Η 6-φωσφορική μυοινοσιτόλη δεσμεύει μη αντιστρεπτά τον Zn και καθώς δεν πέπτεται και δεν απορροφάται κάτω από τις συνθήκες που επικρατούν στον εντερικό αυλό, συμπαρασύρει το μέταλλο και μειώνει την απορρόφηση του από τον ανθρώπινο οργανισμό. Για να υπολογιστεί η απορροφήσιμη ποσότητα Zn στις διάφορες τροφές καθορίστηκε ο μοριακός λόγος phytate/Zn για κάθε τροφή ξεχωριστά (Food and Nutrition Bulletin, 2004).

Ο λόγος αυτός υπολογίζεται ως εξής :

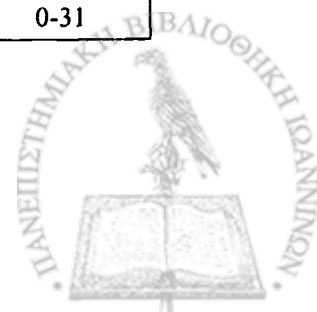
$$\frac{\text{mg phytate}/660}{\text{mg zinc}/65,4}$$

όπου 660= μοριακό βάρος phytate  
και 65,4= μοριακό βάρος Zn

Ο πίνακας 3.1.1 με τις πλέον διαδεδομένες πηγές- τροφές Zn έχει ως εξής :

Τρόφιμα	Zn		Phytate content	
	Mg/100 gr	mg/100 kcal	mg/100 gr	Phytate:zinc molar ratio
Συκώτι, νεφρά (βοδινό, πουλερικά)	4,2-6,1	2,7-3,8	0	0
Κρέας (βοδινό, χοιρινό)	2,9-4,7	1,1-2,8	0	0
Πουλερικά (κοτόπουλο, πάπια)	1,8-3,0	0,6-1,4	0	0
Θαλασσινά	0,5-5,2	0,3-1,7	0	0
Αυγά (κοτόπουλο, πάπια)	1,1-1,4	0,7-0,80	0	0
Γαλακτοκομικά (γάλα, τυρί)	0,4-3,1	0,3-1,0	0	0
Σπόροι, ξηροί καρποί (σουσάμι, κολοκόθι, αμύγδαλα)	2,9-7,8	0,5-1,4	1,760-4,710	22-88
Φασόλια, όσπρια (σόγια, φασόλια, ρεβύθια)	1,0-2,0	0,9-1,2	110-617	19-56
Δημητριακά ολικής άλεσης (σιτάρι, αραβόσιτο, αναπφλοιώτο ρύζι)	0,5-3,2	0,4-0,9	211-618	22-53
Ραφίναρισμένοι κόκκοι σιτηρών (λευκό αλεύρι, λευκό ρύζι, λευκό ψωμί)	0,4-0,8	0,2-0,4	30-439	16-54
Ψωμί (λευκό αλεύρι)	0,9	0,3	30	3
Λαχανικά	0,1-0,8	0,3-3,5	0-116	0-42
Φρούτα	0-0,2	0-0,6	0-63	0-31

(Food and Nutrition Bulletin, 2004)



Από τον πίνακα φαίνεται ότι το υψηλότερο πηλίκιο phytate/zinc με εύρος τιμών 22-54 και συνεπώς μη βιοδιαθέσιμου Zn απαντάται στους σπόρους, όσπρια, ολικής άλεσης δημητριακά (seeds, nuts, lentils, whole grain cereals). Τα φρούτα και τα λαχανικά (fruits, vegetables) έχουν ελαφρώς χαμηλότερο πηλίκιο με εύρος τιμών 0-42, ενώ τα ζωικής προέλευσης προϊόντα έχουν μηδενικό πηλίκιο.

Το ασβέστιο (Ca) επίσης αναστέλλει την απορρόφηση Zn από τον εντερικό αυλό λόγω σχηματισμού αδιάλυτου συμπλέγματος μεταξύ calcium- zinc- phytate.

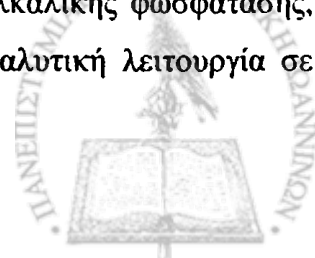
Ο σίδηρος (Fe) ως συμπλήρωμα διατροφής (38-65 mg/day) όπως και το φυλλικό οξύ (folic acid) μειώνουν τα επίπεδα του απορροφούμενου Zn.

Άλλες ουσίες όπως το οξαλικό οξύ (oxalic acid), οι πολυφαινόλες (polyphenols), οι φυτικές ίνες και οι τανίνες (tannins) μειώνουν και αυτές το ποσό του απορροφήσιμου Zn.

Τέλος μία πληθώρα δισθενών κατιόντων ( $Cd^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ) προσδένονται σε θέσεις που φυσιολογικά θα καταλάμβανε ο ψευδάργυρος και συμβάλλουν στη μειωμένη απορρόφηση του μετάλλου. Όσον αφορά το κάδμιο, είναι ενδιαφέρον να επισημανθεί ότι στα ρυπασμένα φυτικής προέλευσης προϊόντα το κάδμιο ανιχνεύεται στο κέντρο του καρπού, ενώ ο Zn στο φλοιό. Όταν λοιπόν αυτά καταναλώνονται χωρίς να αφαιρεθεί μέρος του φλοιού τους (whole grain), η ποσότητα του καδμίου που απορροφάται είναι μικρότερη και οι επιβαρυντικές επιπτώσεις του τοξικού αυτού μετάλλου στον ανθρώπινο οργανισμό μειώνονται (Eelson M. [Health World Online.htm](http://HealthWorldOnline.htm)).

### 3.1.3 Δράσεις ψευδαργύρου (Functions of Zn)

Ο ψευδάργυρος είναι ένα απαραίτητο μέταλλο που απαντάται σε όλα τα κύτταρα. Σε κυτταρικό επίπεδο, ο ρόλος του Zn ανάλογα με τις λειτουργίες που επιτελεί, μπορεί να διακριθεί σε τρεις κατηγορίες: **καταλυτικός** (για τη δράση πολλών ενζύμων και την ολοκλήρωση πολλών ζωτικών μεταβολικών αντιδράσεων), **δομικός** (για πρωτεΐνες και κυτταρικές μεμβράνες) και **ρυθμιστικός** (ως μεταγραφικός παράγοντας για την έκφραση των γονιδίων, ως κυτταρικό σήμα -cell signaling- για την απελευθέρωση ορμονών και τη μεταβίβαση νευρικών ώσεων και τέλος στην διαδικασία της απόπτωσης) (Cousins R.J., 1998). Στην καταλυτική ή συγκαταλυτική (cocatalytic) λειτουργία, το μέταλλο είτε συμμετέχει άμεσα στην καταλυτική διαδικασία, όπως στο μεταλλοένζυμο της αλκαλικής φωσφατάσης, φωσφολιπάση C, είτε η παρουσία του αυξάνει ή μειώνει την καταλυτική λειτουργία σε



συνδυασμό με άλλο μέταλλο, χωρίς όμως να είναι απαραίτητο για την ενεργό δράση ή τη σταθερότητα του ενζύμου. Στη δομική λειτουργία το μέταλλο είναι απαραίτητο μόνο για τη δομική σταθεροποίηση των πρωτεϊνών, όπως στην πρωτεϊνική κινάση C. Στη ρυθμιστική λειτουργία η συμμετοχή του μετάλλου αφορά στην έκφραση γονιδίων όπως στη μεταλλοθειονίνη-MT και σε μεταφορείς του μετάλλου (Cousins RJ., 1998).

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του Zn είναι αυτές που κυρίως ευθύνονται για την ευρεία συμμετοχή του στο μεταβολισμό πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων, υδατανθράκων και λιπιδίων όπως επίσης και στον έλεγχο της μεταγραφής και γονιδιακής έκφρασης, της κυτταρικής διαίρεσης και ανάπτυξης. Ο Zn δεν υφίσταται οξείδωση ή αναγωγή υπό φυσιολογικές συνθήκες και είναι αμφοτερικός σε ουδέτερα pH. Υπάρχουν περί τα 300 μεταλλοένζυμα Zn και περί τα 14 ένζυμα με ενεργοποιητή το ιόν Zn, ενώ τα σύμπλοκά του χρησιμοποιούνται στη ρύθμιση του pH *in vivo*. Στις πρωτεΐνες και τα μεταλλοένζυμα η γεωμετρία με την οποία συντάσσεται είναι δομές -μοτίφ 4, 5 και 6 αριθμών σύνταξης, δείχνει δηλαδή ευελιξία στη σύνταξή του ώστε να προσαρμόζεται στις ανάγκες των πρωτεϊνών και των ενζύμων του που επιτελούν διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες. Η ευρεία χρήση του σε πολλά μεταλλοένζυμα έχει να κάνει μεταξύ άλλων και με το γεγονός ότι οι ο Zn δε δίνει οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις στα βιολογικά συστήματα, παίζοντας το ρόλο του σταθεροποιητή (Hay, 1992).



### 1. Μεταλλοένζυμα (ψευδαργυροένζυμα)

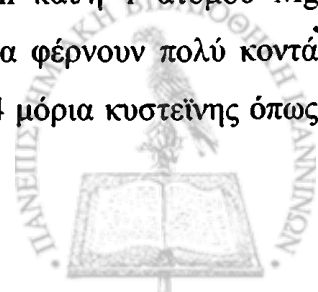
Ο ψευδάργυρος συμμετέχει στην δομή και/ ή την καταλυτική δράση πολλών ένζυμων κυριότερα των οποίων είναι:

Πίνακας 3.1.2. Κυριότερα ψευδάργυρο- ένζυμα

Ένζυμα του Zn	
Είδος	Κατηγορία
Αλκοολική αφυδρογονάση Αφυδρογονάση του D- γαλακτικού Υπεροξειδισμούτάση	Οξειδοαναγωγάσες
Τρανσκαρβοξυλάση RNA πολυμεράση Ανάστροφη τρανσκριπτάση	Τρανσφεράσες
Λευκοτριεν-Α υδρολάση Αλκαλική φωσφατάση 5' νουκλεοτιδάση Αμινοπεπτιδάση Ενγκεφαλινάση ACE (angiotensin-converting enzyme) Καρβοξυπεπτιδάση Α, Β Ελαστάση Κολλαγενάση C πρωτεϊνική κινάση	Υδρολάσες
Καρβονική ανυδράση δ- αμινολεβουλιλική αφυδρατάση	Λυάσες
DNA- τοποισομεράση	Ισομεράσες
Πυροσταφυλική καρβοξυλάση tRNA συνθετάση	Λιγάσες

(από Vallee., 1993)

Ο ψευδάργυρος στα ψευδάργυρο-ένζυμα με καταλυτικό, δομικό ή/και συγκαταλυτικό ρόλο ακολουθεί συγκεκριμένες δομές (μοτίφ) δέσμησης. Οι καταλυτικές θέσεις Zn γενικά αποτελούνται από τρεις πρωτεϊνικούς συνδέσμους που συντάσσονται μεταξύ τους, συν ένα μόριο νερού, οι δύο πρώτοι σύνδεσμοι διαχωρίζονται από ένα μικρό μεσοδιάστημα ενός έως τριών αμινοξέων και ο δεύτερος και τρίτος σύνδεσμος διαχωρίζονται από ένα μεγάλο μεσοδιάστημα 5-196 αμινοξέων. Τα διαστήματα αυτά συμβάλλουν στη σταθεροποίηση των δομών. Οι συγκαταλυτικές θέσεις του Zn είναι χαρακτηριστικές σε μεταλλοένζυμα που περιέχουν 2 ή περισσότερα άτομα μετάλλων που λειτουργούν ως καταλυτική μονάδα. Μεταξύ τουλάχιστον 2 ή 3 ατόμων μετάλλου όπως 2 ατόμων Zn και/ή 1 ατόμου Mg υπάρχουν γέφυρες αμινοξέων (ασπαρτικού ή γλουταμινικού), που τα φέρνουν πολύ κοντά μεταξύ τους. Στις δομικές θέσεις ο Zn συντάσσεται τετραεδρικά με 4 μόρια κυστεϊνης όπως



στα ένζυμα της αλκοολικής αφυδρογονάσης στο ήπαρ και στην τρανσ-καρβαμυλάση του ασπαρτικού. Ένας νέος τύπος δομικού ατόμου Zn βρέθηκε στην ενζυμική οικογένεια των μεταλλοπρωτεασών της θεμέλιας ουσίας, όπου ο Zn έχει και δομικό και καταλυτικό ρόλο, με τετραεδρική σύνταξη του δομικού ατόμου με 3 ιστιδίνες και 1 ασπαρτικό, ενώ στην πρωτεϊνική κινάση C ο Zn στη μη καταλυτική περιοχή του ενζύμου, συντάσσεται τετραεδρικά με 3 κυστεΐνες και 1 ιστιδίνη (Vallee, 1993).

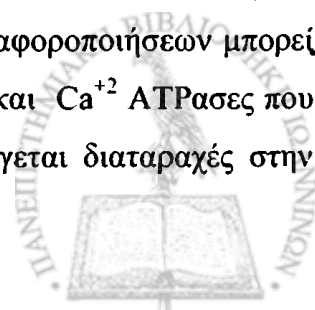
Το DNA- RNA, οι πρωτεΐνες και τα ακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούν ουσίες που υφίστανται οξείδωση από τις ελεύθερες ρίζες. Ως ελεύθερες ρίζες (free radicals) και δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species) αναφέρονται μόρια όπως :  $O_2^-$  (ανιόν σουπεροξειδίου),  $H_2O_2$  (υπεροξειδίο του υδρογόνου),  $OH\cdot$  (ρίζα υδροξυλίου),  $LO\cdot$  (αλκοξυλική ρίζα),  $HO_2\cdot$  (υδρουπεροξειδική ρίζα),  $LOO\cdot$  (υπεροξυλική ρίζα),  $LOOH$  (υδρουπεροξύλιο),  $^1O_2$  (μονήρες οξυγόνο),  $O_3$  (όζον),  $HOCl$  (υποχλωριώδες οξύ),  $NO_2\cdot$ ,  $NO\cdot$  (διοξειδίο και μονοξειδίο του αζώτου). Μέταλλα όπως ο χαλκός (Cu) και ο σίδηρος (Fe) παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και εξάπλωση την οξείδωσης των λιπιδίων και των πρωτεϊνών ( Σημειώσεις Γάλαρη,1998).

Οι ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται παρουσία μετάλλων (Cu , Fe ) αντιδρούν με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των φωσφολιποειδικών κυτταρικών μεμβρανών. Το φαινόμενο αυτό καλείται «λιπιδιακή υπεροξειδωση». Αντιδρώντας μια ελεύθερη ρίζα με ένα λιπαρό οξύ έχει ως αποτέλεσμα την αφαίρεση ενός ατόμου υδρογόνου ( $H\cdot$ ). Η ρίζα του λιπαρού οξέος που δημιουργείται ανασυνδύαζεται γρήγορα με ηλεκτρόνια από διπλανούς διπλούς δεσμούς σχηματίζοντας συζυγή δυνεία και νέες ελεύθερες ρίζες στο αντίστοιχο άτομο του άνθρακα. Η νέα ελεύθερη ρίζα είναι σχετικά σταθερότερη και μπορεί να αντιδράσει εκ νέου με το μοριακό οξυγόνο δημιουργώντας μια ρίζα υπεροξειδίου, η οποία με τη σειρά της μπορεί να αποσπάσει ένα άτομο υδρογόνου από ένα άλλο πολυακόρεστο λιπαρό οξύ, δημιουργώντας μια νέα ελεύθερη ρίζα και ένα υπεροξειδίο του λιπαρού οξέος. Ο κύκλος αυτός αν δεν τερματιστεί μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές με καταστρεπτικά αποτελέσματα για τις μεμβράνες, όπως διαταραχές στη ρευστότητα, μείωση του μεμβρανικού δυναμικού, αύξηση της διαπερατότητας στα  $H^+$  αλλά και σε άλλα ιόντα. Τα προϊόντα της λιπιδιακής υπεροξειδωσης επηρεάζουν σημαντικά κυτταρικές λειτουργίες πριν αυτό καθαυτό το φαινόμενο επιφέρει τη τελική καταστροφή των μεμβρανών. Τέτοιες επιδράσεις λαμβάνουν χώρα στις πρωτεΐνες μεταφοράς του ασβεστίου, στην αναστολή ενζύμων (φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, αδενυλική κυκλάση, κυτόχρωμα P-450), στις αντιδράσεις



σουλφυδρυλικών ομάδων (-SH) καθώς και σε διασυνδέσεις με πρωτεΐνες που έχουν θειολικές ομάδες. (Σημειώσεις Γάλαρη, 1998)

Η οξείδωση των πρωτεϊνών ξεκινά με τη σύνδεση πχ του χαλκού με το ένζυμο, τη δημιουργία συμπλόκου που μπορεί να αντιδράσει με μόρια υπεροξειδίου του υδρογόνου προς σχηματισμό υπεροξειδίων. Οι διαδικασίες που ανταγωνίζονται το σχηματισμό υπεροξειδίων δρουν μέσω αντικατάστασης του χαλκού από τη θέση πρόσδεσης με συγγενής χυλοποιητές (chelators) ή μέσω αντικατάστασης του χαλκού με μέταλλα όπως ο ψευδάργυρος που έχει χημική συγγένεια και δεν δημιουργεί ελεύθερες ρίζες (redox active agents). Αυτή η διεργασία λαμβάνει συχνά χώρα σε πρωτεΐνες της αίμης και συμβάλλει στην προστασία τους από αντιδράσεις οξείδωσης. Οι επιπτώσεις της δημιουργίας ελευθέρων ριζών σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη εξαρτώνται: από την περιεκτικότητα της πρωτεΐνης σε αμινοξέα τα οποία αντιδρούν με ελεύθερες ρίζες, από το πόσο σημαντικά είναι τα συγκεκριμένα αμινοξέα για τη δράση της πρωτεΐνης και από την ικανότητα των κυττάρων να διορθώσουν τη βλάβη στη συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Κατά συνέπεια πρωτεΐνες με σχετικά μεγάλες ποσότητες από τα αμινοξέα μεθειονίνη, κυστεΐνη, τρυπτοφάνη, τυροσίνη, φαινυλαλανίνη, ιστιδίνη και με ελεύθερες θειολικές ομάδες, οξειδώνονται πιο εύκολα από μια σειρά ελεύθερες ρίζες. Σε μερικές περιπτώσεις, όταν οι ελεύθερες ρίζες δημιουργούνται στις πλάγιες αλυσίδες ορισμένων αμινοξέων είναι να μεταπηδούν από θέση σε θέση μέσα στο μόριο της πρωτεΐνης και μερικές φορές να σχηματίζουν ενδομοριακούς ομοιοπολικούς δεσμούς, προκαλώντας αλλαγή στη δομή ή στη δράση συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Ορισμένα είδη ελευθέρων ριζών έχουν εξειδικευμένες επιπτώσεις σε συγκεκριμένα κατάλοιπα αμινοξέων. Η λυσίνη για παράδειγμα μπορεί να τροποποιηθεί από σχετικά σταθερά προϊόντα λιπιδιακής υπεροξειδωσίας όπως η μαλονική διαλδεύδη, γεγονός το οποίο φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Τροποποιήσεις των πλάγιων αλυσίδων καταλοίπων της λυσίνης στην αρσ Β πρωτεΐνη, καθιστούν τις LDL αναγνωρίσιμες από τους «υποδοχείς εκκαθαριστές» των μακροφάγων, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους σε αυτά τα κύτταρα. Η διαδικασία αυτή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αφρωδών κυττάρων, υπεύθυνα για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης. Όταν οι πρωτεΐνες προσβληθούν από αλκοξυλικές ή υπεροξυλικές ρίζες ( $LO\cdot$ ,  $LOO\cdot$ ), μπορεί να προκληθεί συσσωμάτωση και ομοιοπολική σύνδεση πολλών πρωτεϊνών, είτε διάσπαση και κατακερματισμός. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των οξειδωτικών διαφοροποιήσεων μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε μεμβρανικές πρωτεΐνες:  $Na^+$ ,  $K^+$  ΑΤΡασες και  $Ca^{+2}$  ΑΤΡασες που περιέχουν σουλφυδρυλικές ομάδες σε καίρια σημεία. Αυτό συνεπάγεται διαταραχές στην

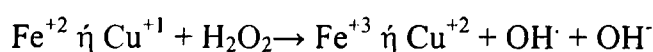




ομοιοστάση του  $\text{Ca}^{+2}$  και σε ενδοκυττάρια συσσώρευσή του. Εν συνεχεία η συσσώρευση  $\text{Ca}^{+2}$  εκφράζεται με ενεργοποίηση φωσφολιπασών πρωτεασών και συσσώρευση  $\text{Ca}^{+2}$  στα μιτοχόνδρια, γεγονός που συντελεί στην κυτταρική αποδιοργάνωση και στην επιτάχυνση της κυτταρικής καταστροφής. (Σημειώσεις Γάλαρη, 1998)

Η οξείδωση του DNA από ελεύθερες ρίζες (κυρίως ρίζες υδροξυλίου) μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από διαφορετικά αποτελέσματα όπως σχάση των αλυσίδων (μονών και διπλών), ανταλλαγή αδερφών χρωματίδων, διασυνδέσεις του τύπου DNA-DNA ή DNA-πρωτεΐνες και τροποποιήσεις των βάσεων του DNA.

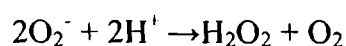
Η αντιοξειδωτική δράση ενός ενζύμου περιλαμβάνει δύο πιθανούς μηχανισμούς: τη σταθεροποίηση των σουλφυδρυλίων ή μονοσθενών ριζών  $-\text{SH}$  και την μείωση του σχηματισμού  $\text{OH}^\cdot$  από υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) και υπεροξείδιο, μέσω ανταγωνισμού με μέταλλα όπως ο χαλκός (Cu) και ο σίδηρος (Fe) (redox-active transition metals) σύμφωνα με την αντίδραση



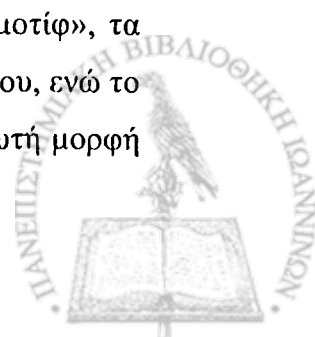
Η σταθεροποίηση των σουλφυδρυλίων που επιτυγχάνεται με τη βοήθεια του ψευδαργύρου προστατεύει τα συγκεκριμένα ένζυμα από την οξείδωση.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα η δ-αμινολεβουλινική αφυδρατάση, ένα ψευδαργυροένζυμο που συμμετέχει στη σύνθεση της αίμης. Ο ψευδάργυρος προστατεύει το ένζυμο από την οξείδωση των θειολικών υποομάδων του και ενισχύοντας τη δραστηρότητά του.

Η υπεροξυδισμούτάση (CuZnSOD) είναι ένα ισχυρά αντιοξειδωτικό χάλκο-ψευδάργυρο ένζυμο στο οποίο ο χαλκός παίζει καταλυτικό ρόλο και ο ψευδάργυρος έχει δομικό ρόλο. Η υπεροξυδισμούτάση παίζει καταλυτικό ρόλο στην απομάκρυνση ελευθέρων ριζών οξυγόνου ( $\text{O}_2^\cdot$ ) αναστέλλοντας έτσι οξειδωτικές διεργασίες, σύμφωνα με την αντίδραση



Το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης (ACE) που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση περιέχει ψευδάργυρο. Το ένζυμο υπάρχει σε δυο μορφές (ισοένζυμα), αποτέλεσμα δράσης ενός εκ των δυο εναλλακτικών υποκινητών του ίδιου γινιδίου (ανθρώπινο χρωμόσωμα 17). Το σωματικό ή ενδοθηλιακό ισοένζυμο (μοριακό βάρος 180 kDa) που υπάρχει σε όλο το σώμα (πνεύμονες, νεφρά, πλακούντας) και συντίθεται από δυο εξαιρετικά όμοιες περιοχές (domains), κάθε μία από τις οποίες έχει μια δραστική-καταλυτική πλευρά. Σε κάθε περιοχή (domain) η γεωμετρία με την οποία συντάσσεται ο ψευδάργυρος είναι «μοτίφ HEXXH». Σε αυτό το «μοτίφ», τα δύο «κατάλοιπα» ιστιδίνης αποτελούν δυο από τους υποκαταστάτες του ψευδαργύρου, ενώ το τρίτο «κατάλοιπο» αποτελεί η γλουταμίνη στο C-terminal site. Μία δεύτερη, διαλυτή μορφή



του ενζύμου, είναι παρούσα υπό φυσιολογικές συνθήκες στο πλάσμα του αίματος, στο αμνιακό υγρό, στο σπερματικό υγρό και σε άλλα υγρά του σώματος (Parvathy S., et al, 1997). Με τη βοήθεια αυτού του ψευδαργυροενζύμου α) αναστέλεται η δράση της βραδυκινίνης (ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση) και β) αποσπώνται από την αγγειοτενσίνη I δυο αμινοξέα και σχηματίζεται το οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη II. Η τελευταία παραμένοντας στο αίμα για περίπου ένα λεπτό επιδρά στα αρτηρίδια και λιγότερο στις φλέβες προκαλώντας αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα: τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (Rella Monika et al, 2007).

Μεταξύ των ψευδάργυρο-ενζύμων, οι καρβοξυπεπτιδάσες είναι μεταλλοένζυμα που καταλύουν την υδρόλυση του καρβοξυτελικού αμινοξέος ενός πεπτιδίου ή μιας πρωτεΐνης και μάλιστα αποτελούν παράδειγμα εξωπεπτιδασών που διασπών μόνο τελικούς πεπτιδικούς δεσμούς. Τα ένζυμα αυτά έχουν αποδεσμευτεί από τα αδρανή τους πρόδρομα (ζυμογόνα) στο παγκρεατικό υγρό των ζώων, εμφανίζουν το μέγιστο της δραστηρότητάς τους σε ουδέτερο ή ελαφρώς αλκαλικό pH και δρουν εξωκυτταρικά, υποβοηθώντας την πέψη των πρωτεϊνών στο δωδεκαδάκτυλο.

Η καρβονική ανυδράση είναι επίσης μεταλλοένζυμο Zn και καταλύει την αμφίδρομη αντίδραση του διοξειδίου του άνθρακα με το νερό:



Επίσης καταλύει την προσθήκη νερού σε πολλές αλδεΐδες και την υδρόλυση διαφόρων εστέρων.

Ακόμα οι αλκοολικές αφυδρογονάσες είναι μεταλλοένζυμα Zn που παίρνουν μέρος στο μεταβολισμό της φρουκτόζης, καταλύουν την αμφίδρομη οξείδωση των αλκοολών προς αλδεΐδες (καρβονυλικές ενώσεις), βοηθώντας έτσι στην αποτοξικοποίηση του ήπατος από την αιθανόλη, μεθανόλη και η δράση τους εξαρτάται από ένα πυριδινονουκλεοτίδιο ( $\text{NAD}^+$ ).

Η οικογένεια των κλάσεως I συνθετασών του tRNA είναι ένζυμα που καταλύουν την ενεργοποίηση των αμινοξέων με το ATP για το σχηματισμό αμινοακυλοαδενυλικού, που μεταφέρεται στο 3' άκρο του tRNA.



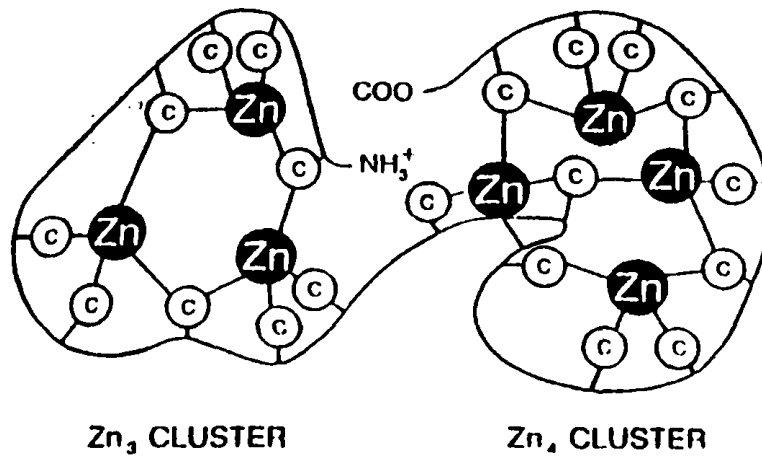
## 2. Μεταλλοπρωτεΐνες Zn (ψευδαργυροπρωτεΐνες)

### α. Μεταλλοθειονίνες

Οι μεταλλοθειονίνες (Metallothioneins-MTs) είναι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους (6000-7000Da), πλούσιες σε κυστεΐνη (30%), αλλά με πλήρη απουσία αρωματικών αμινοξέων και ιστιδίνης. Είναι θερμοσταθερές πρωτεΐνες που δεν καταστρέφονται με θέρμανση στους 85°C για 10 λεπτά. Επίσης, αν και 20 από τα 61 ή 62 αμινοξέα είναι κυστεϊνικά κατάλοιπα, δεν υπάρχουν δισουλφιδικοί δεσμοί καθώς όλα εμπλέκονται στη δέσμευση των μετάλλων και είναι σε ανοιγμένη μορφή (Nordberg, 1998).

Οι MT απαντώνται σε πολλούς ευκαρυωτικούς οργανισμούς, από ζύμες έως τον άνθρωπο, και δείχνουν υψηλή συγγένεια με ορισμένα μέταλλα, π.χ. Hg(II)>>Ag(I)~Cu(I)>>Cd(II)>>Zn(II), όπως και άλλες ανόργανες θειόλες, χωρίς όμως να έχουν κάποια γνωστή ενζυμική δράση. Οι MT συνδέονται με τα μέταλλα μέσω συμπλόκων (clusters) με θειόλες, που συμπεριφέρονται ως άκρα και ως γέφυρες. Από πλευράς δομής, οι MT είναι μονομερή με μορφή αλτήρα, που παρουσιάζουν δύο ξεχωριστά σύμπλοκα μετάλλων-θειολών, μία περιοχή (α-), με το καρβοξυτελικό άκρο (31 κατάλοιπα), που δεσμεύει τέσσερα δισθενή μεταλλοκατιόντα και μια περιοχή (β-) με το αμινοτελικό άκρο (30 κατάλοιπα), που δεσμεύει τρία δισθενή μεταλλοκατιόντα. Κάθε μέταλλο συντάσσεται τετραεδρικά με 4 θειολικούς δεσμούς με κάποιους από τους θειολικούς συνδέσμους που μοιράζονται το ιόν του μετάλλου (Vallee 1993). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο Zn των β-περιοχών σχετίζεται με τη ρύθμιση της μιτοχονδριακής αναπνοής από την MT (Sato, 2002). Ανοσολογικές μελέτες συνάγουν ότι η αμινοτελική περιοχή είναι η πιο ανοσοαποκρινόμενη. Ο διαχωρισμός των MT σε I και II βασίζεται στην χρωματογραφική τους συμπεριφορά.





**Σχήμα 1.** Τα σύμπλοκα (clusters) ψευδαργύρου-θειολών της ΜΤ. Το μόριο συντίθεται από 2 σύμπλοκα, την αμινοτελική (-NH<sub>2</sub>) και καρβοξυτελική περιοχή (-COOH), οι οποίες αντίστοιχα περιέχουν 3 (Zn<sub>3</sub>) και 4 (Zn<sub>4</sub>) άτομα ψευδαργύρου σε κάθε σύμπλοκο. Κάθε μέταλλο συντάσσεται τετραεδρικά με 4 θειολικούς δεσμούς με κάποιους από τους θειολικούς συνδέσμους που μοιράζονται το ιόν του ψευδαργύρου (από Vallee, 1993).

Τα μέταλλα που δεσμεύονται από τις MT υπό φυσιολογικές συνθήκες περιλαμβάνουν τα απαραίτητα ιχνοστοιχεία χαλκό (Cu) και ψευδάργυρο (Zn), αποτελώντας έτσι πιθανές ενδοκυττάρια αποθήκες των απαραίτητων ιχνοστοιχείων, και τα πιθανώς τοξικά ιχνοστοιχεία κάδμιο (Cd) και υδράργυρο (Hg). Υψηλά επίπεδα ενδογενών MT δεσμευμένων με χαλκό (Cu) και ψευδάργυρο (Zn) έχουν ανιχνευτεί στο ήπαρ θηλαστικών κατά την εμβρυϊκή και πρώιμη νεογνική περίοδο της ζωής τους σε διάφορα είδη υποδηλώνοντας κάποιο βιολογικό ρόλο στην ομοιοστάση των μετάλλων (Deng 1998, Fresno 1993). Βέβαια κυτταρικές σειρές που δεν συνθέτουν MT είναι πλήρως βιώσιμες με φυσιολογικό χρόνο διπλασιασμού του κυττάρου, θέτοντας έτσι υπό αμφισβήτηση τη σημασία των MT για την ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των μεταλλοενζύμων της κυτταρικής διαίρεσης (Goulding, 1995). Σε ενήλικα άτομα γίνεται πολύ μικρή σύνθεση MT κατόπιν επαγωγής από μέταλλα ή συνθήκες στρες (Nartey, 1987), ακόμη από γλυκοκορτικοειδή και κυτοκίνες. Η ρύθμιση της βιοσύνθεσης MT γίνεται κυρίως σε επίπεδο έναρξης της μεταγραφής όπου εμπλέκονται πολλά στοιχεία με δράσεις cis και trans (Rising, 1995).

Οι ανθρώπινες μεταλλοθειονίνες (hMTs) αποτελούν μία από τις πλέον χαρακτηριστικές πολυγονιδιακές οικογένειες όπου έχουν αναγνωριστεί 14 γονίδια, από τα οποία μόνο 6 κωδικοποιούν λειτουργικές πρωτεΐνες. Τα γονίδια αυτά εντοπίζονται ως σύμπλεγμα (cluster) 82 kb στο χρωμόσωμα 16. Οι hMTs χωρίζονται σε δυο κύριες οικογένειες, που κωδικοποιούνται από τα γονίδια της μεταλλοθειονίνης-I και μεταλλοθειονίνης-II αντίστοιχα. Επίσης έχουν αναγνωριστεί και πέντε ανθρώπινα ψευδογονίδια. Τα λειτουργικά γονίδια των ανθρώπινων μεταλλοθειονινών (hMTs) αποτελούνται από μία τριμερή δομή, στην οποία δύο ιντρόνια παρεμβάλλονται μεταξύ τριών εξονίων, τα οποία περιέχουν το τυπικό πολυαδενυλικό σήμα στις αμετάφραστες περιοχές του 3' άκρου. Πολλά γονίδια της μεταλλοθειονίνης-I επάγονται σε διαφορετικό βαθμό από διάφορα μέταλλα σε διαφορετικούς ιστούς. Στην άλλη οικογένεια, μόνο το γονίδιο της μεταλλοθειονίνης-IIA είναι λειτουργικό, διατηρείται στη διάρκεια της εξέλιξης και επάγεται ισχυρά από το Cd<sup>2+</sup> με δόσο-εξαρτώμενο και χρονο-εξαρτώμενο τρόπο. Τα γονίδια των hMTs συνθέτουν την πλειοψηφία των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνικών θειολών, δεσμεύοντας 5 και 7 g άτομα μετάλλων της ομάδας IIβ ανά mole πρωτεΐνης και έως 12 μονοσθενή ιόντα (Tsangaris, 1998a).

Η MT-III είναι ένας ειδικός ισότυπος στον εγκέφαλο, που αναστέλλει την επιβίωση των νευρώγων σε καλλιέργεια με μη ειδική καταστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και είναι απύσα σε εγκεφάλους ασθενών με Alzheimer.

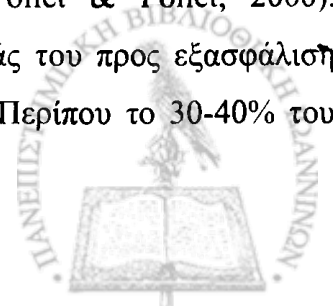


Η MT-IV εκφράζεται μόνο σε διαφοροποιούμενα κύτταρα στρωματοποιημένου πλακώδους επιθηλίου σε όργανα όπως η γλώσσα και το δέρμα. Τα γονίδια των MT-I, -II, -III έχουν παρόμοιο μέγεθος, πανομοιότυπη οργάνωση εξωνίων και εσωνίων, 65% ομοιότητα στις περιοχές κωδικοποίησης και ομαδοποιούνται στο ίδιο χρωμόσωμα (16 στον άνθρωπο, 8 στο ποντίκι). Ακόμη διαθέτουν αρκετά μεταθετά στοιχεία μετάλλων (MREs) στην περιοχή του υποκινητή τους αν και η θέση και ο προσανατολισμός τους ποικίλλουν. Σε πρωτεϊνικό επίπεδο η ανθρώπινη MT-III ομοιάζει περισσότερο με την MT-II, ενώ του ποντικού με την MT-I (Palmiter, 1992).

Η έκφραση του γονιδίου της MT στον εγκέφαλο δεν είναι πάντοτε εμφανής ως απόκριση σε επαγωγείς (μέταλλα, ορμόνες), καθώς ο εγκέφαλος προστατεύεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και οι αποκρίσεις στους περιφερειακούς ιστούς τροποποιούν τη συσσώρευση στον εγκέφαλο. Παρόλα αυτά η ρύθμιση του γονιδίου της MT στον εγκέφαλο είναι επίσης σημαντική για τη διατήρηση των επιπέδων των ιχνοστοιχείων και για τον έλεγχο των οξειδοαναγωγικών δυναμικών (Saijoh, 1994), όπως φάνηκε και από το γεγονός ότι σε νευρώνες που αποθηκεύουν ψευδάργυρο στα τελικά τους κομβία και *in vivo* υπήρχε άφθονο mRNA της MT-III. Κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου πάντως, ο μεταβολισμός των μετάλλων (Zn, Cu) αλλάζει σημαντικά και οι MT θα μπορούσαν να έχουν έναν φυσιολογικό ρόλο σε αυτήν τη διαδικασία.

β. Μεταλλοπρωτεΐνες (ψευδαργυροπρωτεΐνες) που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση

Ο Zn έχει ουσιώδη ρόλο στη ροή της γενετικής πληροφορίας. Αποτελεί απαραίτητο συστατικό πάνω από 20 DNA και RNA πολυμερασών και μπορεί ακόμη να λειτουργεί και ο ίδιος ως μη ενζυμική πολυμεράση *in vitro*. Αποτελεί επίσης αναπόσπαστο κομμάτι σε πάνω από 300 πρωτεΐνες, αντιπροσωπεύοντας περισσότερους από 50 διαφορετικούς τύπους, πρωτεΐνες ρυθμιστικές γονιδίων που λειτουργούν κύρια ως μεταγραφικοί παράγοντες, αλλά και σε αμινοακυλο-tRNA συνθετάσες και στον παράγοντα μετάφρασης EF-1, καλύπτοντας έτσι όλα τα στάδια της γονιδιακής έκφρασης. Μετάλλαξη οποιασδήποτε από αυτές τις πρωτεΐνες μπορεί να έχει σημαντικότερες γενετικές επιπτώσεις, μπορεί να αλλοιώσει τη δομή και λειτουργία της χρωματίνης (ιστόνες-μη ιστόνες), ακόμα ένζυμα αντιγραφής και μεταγραφής ή και ρυθμιστικές πρωτεΐνες γονιδίων (Ermidou-Pollet & Pollet, 2000). Προφανώς υπάρχει κάποιο σύστημα ελέγχου της βιοδιαθεσιμότητάς του προς εξασφάλιση των άμεσων ζωτικών μεταβολικών λειτουργιών όπου συμμετέχει. Περίπου το 30-40% του



ολικού κυτταρικού Zn είναι στον πυρήνα, ~50% στο κυτταρόπλασμα και το υπόλοιπο στην κυτταρική μεμβράνη. Εφόσον η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ελεύθερου μετάλλου είναι χαμηλή, η σύνδεσή του με μακρομόρια υπό μορφή ψευδαργυρο-πρωτεϊνών/ενζύμων ή νουκλεοτιδίων RNA, DNA είναι σημαντική.

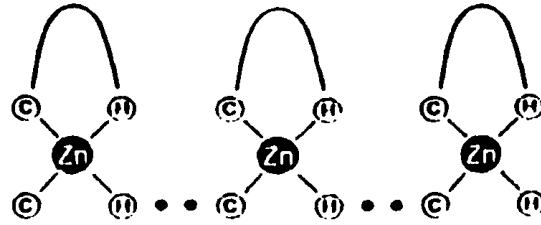
Ο μεταγραφικός παράγοντας TFIIΕ, ένα ετεροτετραμερές το οποίο προσδένεται σε πολλαπλούς στόχους στο σύμπλεγμα έναρξης της μεταγραφής, είναι ακόμη μία πρωτεΐνη δέσμευσης Zn. Πράγματι, η δέσμευση του Zn καθώς και η περιοχή με δομή δακτύλων Zn (zinc finger) στη μεγάλη υπομονάδα του μορίου είναι απαραίτητες για τη λειτουργικότητα του, καθώς πιθανώς συμβάλλουν στο σχηματισμό μίας ειδικής δομής απαραίτητης για το σχηματισμό του συμπλέγματος της μεταγραφής. Οι περιοχές δέσμευσης Zn γενικά συμμετέχουν σε αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης και πρωτεΐνης-νουκλεϊκών οξέων, μονόκλωνων και δίκλωνων (Maxam, 1994).

Ο μεταγραφικός παράγοντας TFIIIA, από το *Xenopus* με τη σειρά του, ενεργοποιεί τη μεταγραφή από την RNA πολυμεράση III, με το άτομο Zn να συντάσσεται τετραεδρικά ως σύμπλεγμα με κυστεΐνες και ιστιδίνες, και τελικό σχηματισμό της πρωτεΐνης με δομή δακτύλου Zn-Zn finger (Vallee, 1993).

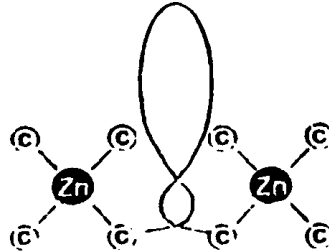
Ο ψευδάργυρος στις πρωτεΐνες δέσμευσης του DNA ακολουθεί τουλάχιστον τρεις τύπους μοτίφ, που διαφέρουν από τις δομές (μοτίφ) δέσμευσης στα ψευδάργυρο-ένζυμα, και διακρίνονται σε “δακτύλους” (fingers), “περιελίξεις” (twists), “σύμπλοκα” (clusters) ή συνοπτικά “fz” πρωτεΐνες. Σε όλες αυτές τις δομές 4 σύνδεσμοι βρίσκονται σχετικά κοντά μεταξύ τους στη γραμμική αλληλουχία. Το άτομο (ή άτομα) του Zn έχει συνταχθεί πλήρως και βοηθά στην οργάνωση μικρών πρωτεϊνικών περιοχών (domains) που αναγνωρίζουν ειδικές θέσεις στο DNA. Στις “περιελίξεις”, που είναι θηλιές μεταξύ δύο ατόμων Zn, που αποτελούν τη βάση τους, κάθε άτομο Zn συντάσσεται με 4 κυστεϊνικά κατάλοιπα. Αντίθετα στους “δακτύλους” 2 ιστιδίνες και 2 κυστεΐνες είναι οι σύνδεσμοι ενός ατόμου Zn στη βάση μιας αμινοξικής αλληλουχίας που σχηματίζει τους δακτύλους που αλληλεπιδρούν με το DNA. Στα “σύμπλοκα” 6 κυστεϊνικά κατάλοιπα συντάσσονται με δύο άτομα Zn μέσω 4 τελικών και 2 ενδιάμεσων (γέφυρες) συνδέσμων κυστεΐνης. Επομένως και στις τρεις δομές ο ψευδάργυρος συντάσσεται χαρακτηριστικά με κυριαρχία και αφθονία αλληλεπιδράσεων μεταξύ ψευδαργύρου και θείου (Σχήμα 2).



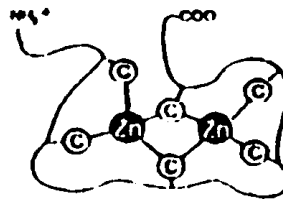
ZINC  
FINGER



ZINC  
TWIST



ZINC  
CLUSTER



Σχήμα 2: Χαρακτηριστικές δομές ψευδάργυρο-πρωτεϊνών δέσμευσης του DNA, με μοτίφ “δακτύλων” (fingers), “περιελίξεων” (twists), “συμπλόκων” (clusters) (από Vallee, 1995)



Οι υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών και των οιστρογόνων ενσωματώνουν τρεις πολυπεπτιδικές περιοχές (domains), μία που συνδέεται με την ορμόνη (π.χ. οιστρογόνο), μία δεύτερη δυαδικής συμμετρίας, που συνδέεται με ενισχυτικά τμήματα DNA και μία τρίτη που συνδέεται με την RNA πολυμεράση. Η αλληλουχία DNA που παρεμβάλλεται, αγκυροβολείται από δύο συμπλέγματα Zn, ώστε το μοτίφ δέσμησης να είναι ελικοειδές (περιέλιξη). Η MT είναι μία πρωτεΐνη που περιέχει δύο σύμπλοκα μετάλλων, όπως και ο μεταγραφικός παράγοντας GAL4 της ζύμης, ο οποίος ενεργοποιεί τα γονίδια για το μεταβολισμό της γαλακτόζης, περιέχει ένα σύμπλοκο. Τα σύμπλοκα επιδεικνύουν επιλεκτικότητα για τα άτομα των μετάλλων, συνεργασία στη δέσμηση και απελευθέρωση και αντίδραση με ηλεκτρονιόφιλα στοιχεία (Vallee, 1995).

Πρέπει να αναφερθεί ότι καμία από τις πρωτεΐνες του Zn δε συνδέεται με τοξικολογικές εκδηλώσεις και διαταραχές της αποθήκευσής του, που να σχετίζονται με ασθένειες, όπως του Cu στη νόσο του Wilson ή του Fe στην αιμοχρωμάτωση. Για την ακρίβεια ο ψευδάργυρος είναι το μόνο στοιχείο μετάπτωσης που δεν είναι ούτε κυτταροτοξικό ούτε τοξικό στα συστήματα, ούτε καρκινογόνο, μεταλλαξογόνο ή τερατογόνο. Η επαγωγή της θειονίνης από μέταλλα που μπορεί να δεσμεύσει έως 7 άτομα ψευδαργύρου ανά μόριο μπορεί να ρυθμίζει το μεταβολισμό του.

Ο Zn εκτός από την ενεργοποίηση διαφόρων ενζύμων, σχετίζεται και με την αποθήκευση, απελευθέρωση, σταθεροποίηση και δέσμηση του μορίου της ινσουλίνης και αυτό εξηγεί και τη συσσώρευσή του στο πάγκρεας όπου σχηματίζεται η ινσουλίνη. Επίσης αναστέλλει τη δέσμηση των γλυκοκορτικοειδών (ανταγωνιστών της ινσουλίνης) στον υποδοχέα τους. Ελάττωση των επιπέδων ψευδαργύρου στο πάγκρεας προκαλεί αποσταθεροποίηση της ινσουλίνης και εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Ακόμα υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών οδηγούν σε μείωση του ψευδαργύρου στο πλάσμα και αύξηση της πρόσληψης του ηπατικού Zn.

Ακόμη ο Zn παίζει κεντρικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπου έχει σχετιστεί με την γονιδιακή έκφραση, τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση πολλών πληθυσμών λευκοκυττάρων, όπως των λεμφοκυττάρων και την παραγωγή κυτοκινών (Prasad, 1995). Χρόνια έλλειψή του προκαλεί δερματίτιδες, ανωμαλίες στη διάπλαση του σκελετού, υπογογαδισμό, τερατογένεση, απώλεια γεύσης, αναιμία, ηπατομεγαλία. (Hay, 1992).



### **3.1.4 Ανεπάρκεια- Τοξικότητα ψευδαργύρου (Deficiency- Toxicity of Zn)**

Ανεπάρκεια ψευδάργυρου συχνότερα εμφανίζεται όταν η διατροφική πρόσληψη του μετάλλου είναι ανεπαρκής ή όταν η απορρόφησή του δεν είναι πλήρης, όταν υπάρχουν αυξημένες απώλειες ψευδάργυρου από το σώμα, ή όταν αυξάνονται οι ανάγκες του σώματος για ψευδάργυρο. Σημεία ανεπάρκειας ψευδάργυρου αποτελούν η καθυστέρηση της ανάπτυξης, απώλεια μαλλιών, διάρροια, καθυστέρηση της σεξουαλικής ωρίμανσης και ανικανότητα, ανωμαλίες στα μάτια και το δέρμα και απώλεια της όρεξης, επίσης η απώλεια βάρους, καθυστέρηση της επούλωσης των πληγών, διαταραχές στη γεύση και διανοητική καθυστέρηση. Πολλά από αυτά τα συμπτώματα βέβαια μπορεί να συνδέονται και με άλλες διαταραχές, η έλλειψη ψευδάργυρου όμως πρέπει να ελέγχεται σε κάθε παρόμοια περίπτωση. (Linus Pauling Institute, [lpi.oregonstate.edu](http://lpi.oregonstate.edu))

Τοξικότητα ψευδάργυρου έχει εμφανιστεί τόσο σε οξεία όσο και σε χρόνια μορφή. Έχει προκύψει πρόβλημα έπειτα από την πρόσληψη μαγειρεμένου φαγητού σε γαλβανισμένα σκεύη. Προσλήψεις 150 έως 450 mg ψευδάργυρου ανά ημέρα έχουν συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα χαλκού, αλλαγές στο μεταβολισμό του σιδήρου, μειωμένη ανοσολογική λειτουργία και μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών υψηλής-πυκνότητας HDL (η καλή χοληστερόλη). Έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις Zn προκαλεί ναυτία και εμετό εντός 30 λεπτών, αναφέρονται ανάλογες περιπτώσεις μετά την λήψη 4g γλυκονικού ψευδάργυρου (570 mg στοιχειώδους ψευδάργυρου) (Warren Grant Magnuson Clinical Center, 2002).

### **3.1.5 Συνιστώμενη διαιτητική επιτρεπτή δόση ψευδαργύρου (RDA) (Recommended Dietary Allowance of Zn)**

Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, του ουρογεννητικού και του νευρικού συστήματος, τη λειτουργία της γεύσης και της όσφρησης, απαιτείται για τη σύνθεση DNA και έχει ισχυρή επουλωτική δράση.

Επίσης είναι αναγκαίος για την φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών, στην παραγωγή του αίματος και στη γενικότερη αύξηση και λειτουργία των ιστών, υποστηρίζει επίσης την αποθήκευση, την απελευθέρωση, και τη λειτουργία της ινσουλίνης, είναι συστατικό πολλών ενζύμων και έτσι περιλαμβάνεται στις περισσότερες μεταβολικές διαδικασίες (Micucci et al, 2006).



Ακόμη η έλλειψή του προκαλεί καθυστέρηση της ανάπτυξης, μειωμένη ανοσολογική απάντηση και αργή επούλωση πληγών, ενώ η περίσσεια ή κατάχρηση ψευδαργύρου που προσλαμβάνεται ως συμπλήρωμα μπορεί να καταστρέψει ανοσολογικές (immunologic) λειτουργίες, παρεμβαίνει στον μεταβολισμό άλλων απαραίτητων μετάλλων και μεταβάλλει τους λιπιδαιμικούς δείκτες (Warren Grant Magnuson Clinical Center, 2002).

Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο κρίνεται απαραίτητος ο καθορισμός των ημερήσιων απαιτήσεων του ανθρώπινου οργανισμού σε ψευδάργυρο συνυπολογίζοντας παράγοντες όπως :το φύλο, την ηλικία, το βάρος του σώματος, το είδος της διαίτας, καταστάσεις όπως εγκυμοσύνη, θηλασμός, τραυματισμοί. Το ποσό των ημερήσιων απαιτήσεων καθορίζεται ως το ποσό του ψευδαργύρου που πρέπει να απορροφάται από τον ανθρώπινο οργανισμό καθημερινά ώστε να εξισορροπούνται οι ενδογενείς απώλειες και η ανάπτυξη και συντήρηση των ιστών.

Στις ΗΠΑ η Συνιστώμενη Διαιτητική Επιτρεπόμενη δόση - RDA (Recommended Dietary Allowance) για τον ψευδάργυρο έχει οριστεί για τις γυναίκες (19-50 ετών) στα 8 mg/ημέρα και για τους άνδρες της ίδιας ηλικίας στα 11 mg/ημέρα. Το RDA που δίνεται αφορά τους ενήλικες (εκτός από τις έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες) και τα παιδιά άνω των τεσσάρων (4) ετών, ενώ οι έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες έχουν μεγαλύτερες απαιτήσεις σε ψευδάργυρο, της τάξης των 20-25 mg/day. Αυτές οι συστάσεις βρίσκονται στις Συνιστώμενες Διατροφικές Προσλήψεις του 2001 (DRI, Dietary Recommended Intakes) για 22 κατηγορίες βασισμένες στο φύλο και την ηλικία, που τίθενται από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών (Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences).

Το 2001 η Εθνική Ακαδημία Επιστημών καθιέρωσε τα ανώτερα ανεκτά επίπεδα (Tolerable Upper Levels, UL) για τον ψευδάργυρο, δηλαδή την μεγαλύτερη δόση του μετάλλου που δεν προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία όσον αφορά τα νήπια, τα παιδιά, και τους ενήλικες. Τα ULs δεν ισχύουν για τα άτομα που λαμβάνουν συμπληρωματικά ψευδάργυρο για λόγους υγείας, είναι ωστόσο σημαντικό αυτά τα άτομα να είναι υπό την επίβλεψη ενός ιατρού που θα ελέγξει για πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Το ανώτερο ανεκτό επίπεδο (tolerable upper intake level -UL) πρόσληψης για την ασφάλεια και την υγεία είναι 40 mg/ημέρα για τους ενήλικες.



Πίνακας 3.1.3. Συνιστώμενη Διαιτητική Επιτρεπόμενη δόση Zn (RDA)

Ψευδάργυρος Zn		
	Γυναίκες	Άντρες
RDA (19-50 ετών)	8 mg/day	11 mg/day
RDA (έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες)	20-25 mg/day	
UL (ενήλικες)	40 mg/day	

(Micucci K. et al, 2006)



## 3.2 Χαλκός (Cu)

### 3.2.1 Πηγές χαλκού (Cu)

Ο χαλκός είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τον άνθρωπο και όλα τα έμβια όντα. Ο χαλκός ως απαραίτητο στοιχείο στην διατροφή του ανθρώπου καθιερώθηκε- εδραιώθηκε με την ταυτοποίηση της ασθένειας του Menkes, ως γενετικού συνδρόμου έλλειψης χαλκού, το 1972. Στον ανθρώπινο οργανισμό-βρίσκεται με τις μορφές  $Cu^{+1}$  και  $Cu^{+2}$  (σε μεγαλύτερο ποσοστό). Λόγω της ιδιότητας του να δέχεται- δίνει ηλεκτρόνια παίζει πολύ σπουδαίο ρόλο στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και στην εκκαθάριση ελευθέρων ριζών. Το περιεχόμενο των τροφών σε χαλκό ποικίλει ανάλογα με την προέλευση, τις συνθήκες και τον τρόπο παρασκευής τους. Τα ζωικά όργανα, τα θαλασσινά, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι και η σοκολάτα έχουν την υψηλότερη περιεκτικότητα σε χαλκό όπως φαίνεται και από τον πίνακα.

Πίνακας 3.2.1. Τρόφιμα- πηγές χαλκού

Τρόφιμα	Cu	
	Serving	mg
Συκώτι (βοδινό)	1 ounce	4,049
Στρείδια	1 medium	670
Κυδώνια	3 ounces	585
Φυστίκια	1 ounce	629
Ηλιόσπορος	1 ounce	519
Φουντούκια	1 ounce	496
Αμύγδαλα	1 ounce	332
Φυστικοβούτυρο	2 tablespoons	185
Όσπρια	1 cup	497
Μανιτάρια	1 cup(sliced)	344
Σοκολάτα	1 ounce	198
Ζεστό μίγμα σοκολάτας (ρόφημα)	1 ounce(1 packet)	93

( Linus Pauling Institute, 2007)

Εκτός από τα τρόφιμα και το πόσιμο νερό περιέχει χαλκό. Το ποσό του χαλκού που περιλαμβάνεται στο πόσιμο νερό ποικίλλει ιδιαίτερα, ανάλογα με το συνολικό φυσικό ορυκτό περιεχόμενο, το pH του ύδατος και το τοπικό σύστημα υδραυλικών εγκαταστάσεων (National Research Council, 1980). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μπορούν να βρεθούν στο μαλακό και όξινο νερό που διέρχεται μέσω χαλκο- σωλήνων ή στο νερό από ένα σύστημα ύδρευσης στο οποίο τα άλατα χαλκού προστίθενται για να ελέγξουν την αύξηση των αλγών (National Research Council, 1980). Επομένως, ο χαλκός στο ύδωρ θα μπορούσε να είναι μια σημαντική πηγή του απαραίτητου ιχνοστοιχείου για τους κατοίκους σε μερικές περιοχές.



### 3.2.2 Μεταβολισμός χαλκού (Cu metabolism)

2

#### 1. Απορρόφηση χαλκού (Cu absorption)

Στον άνθρωπο ο χαλκός απαντάται σε ποσότητα ίση με 1,4- 2,1 mg/ kilogram. Το απαραίτητο ιχνοστοιχείο βρίσκεται σε μεγαλύτερες ποσότητες συγκεντρωμένο στο ήπαρ και λιγότερο στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στους νεφρούς και στο σπλήνα. Ο Cu απορροφάται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο αλλά και στο στομάχι μέσω του γαστρικού βλεννογόνου λόγω του όξινου περιβάλλοντος. Η απορρόφηση του χαλκού πραγματοποιείται με δύο μηχανισμούς: μέσω ενεργητικής μεταφοράς (σε χαμηλές συγκεντρώσεις του μετάλλου) και μέσω παθητικής μεταφοράς (σε υψηλότερες συγκεντρώσεις του μετάλλου) (Groff J.L., 1995).

#### 2. Βιοδιαθεσιμότητα χαλκού (Cu bioavailability)

Η απορρόφηση του Cu επηρεάζεται από τη παρουσία ειδικών ουσιών που λειτουργούν ανασταλτικά ή ενισχυτικά στη διαδικασία της απορρόφησης του μεταλλικού αυτού ιχνοστοιχείου. Πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων ψευδαργύρου προκαλεί προβλήματα στην ικανοποιητική απορρόφηση του χαλκού. Οι υψηλές ποσότητες ψευδάργυρου εμποδίζουν την απορρόφηση του χαλκού μέσω επαγωγής της σύνθεσης μεταλλοθειονίνης, η οποία έχει υψηλή συγγένεια με το χαλκό, στα εντερικά κύτταρα. Η σύνδεση του χαλκού με την μεταλλοθειονίνη μειώνει την κινητικότητά του από το έντερο στην κυκλοφορία του αίματος και αυξάνει την απέκκρισή του. Επίσης χαμηλή πρόσληψη ψευδάργυρου προκαλεί ανεπάρκεια χαλκού σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό. Αυτό συμβαίνει πιθανώς λόγω του ότι μερικά ένζυμα που συμμετέχουν στον μεταβολισμό του χαλκού είναι ψευδαργυροένζυμα. Η βιταμίνη C (με τη μορφή συμπληρωμάτων) μπορεί να προκαλέσει ανεπαρκή απορρόφηση του χαλκού μέσω μείωσης της δραστηριότητας της κερουλοπλασμίνης. Σε πειραματικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια έδειξαν ότι όταν τους χορηγήθηκαν δίαιτες υψηλές σε φρουκτόζη (20% των ολικών θερμίδων), παρατηρήθηκε μείωση στην απορρόφηση του χαλκού. Τέλος το κάδμιο μειώνει την απορρόφηση του χαλκού.

Απεναντίας, τα αμινοξέα και ειδικότερα η ιστιδίνη ενισχύουν την απορρόφηση του χαλκού μέσω πρόσδεσης τους με το μέταλλο και μεταφοράς του στην κυκλοφορία.



### 3.2.3. Δράσεις χαλκού (Functions of Cu) που επηρεάζουν το κυκλοφορικό σύστημα

Ο χαλκός είναι συστατικό πολλών σημαντικών ενζύμων (cuproenzymes).

Πίνακας 3.2.2.

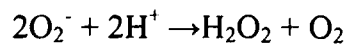
Λειτουργίες Χαλκό- εξαρτώμενων πρωτεϊνών στον ανθρώπινο οργανισμό	
Φυσιολογικός ρόλος	Χαλκό-εξαρτώμενη πρωτεΐνη
Εκκαθαριστές ριζών	Υπεροξειδισμουτάση Μεταλλοθειονίνη Κερουλοπλασμίνη I
Μεταφορέας μετάλλου	Μεταλλοθειονίνη Κερουλοπλασμίνη I Τρανσκουπρεϊν-Transcuprein Αλβουμίνη
Δραστικότητα κερουλοπλασμίνης	Κερουλοπλασμίνη I Κερουλοπλασμίνη II
Σύνθεση αδενοσίνης/ ομοκυστεΐνης	Αδενοσυλ-ομο-κυστεινάση
Πήξη αίματος	Παράγοντες V και VIII

(Uauy et al, 1998)

Οι φυσιολογικές λειτουργίες των χαλκό-εξαρτώμενων ενζύμων σχετίζονται:

#### 1. Με την αντιοξειδωτική δράση

Η υπεροξειδιοδισμουτάση (CuZnSOD) όπως προαναφέρθηκε είναι ένα ισχυρά αντιοξειδωτικό χάλκο-ψευδάργυρο ένζυμο που καταλύει την αντίδραση:



Η κερουλοπλασμίνη είναι ένα ακόμη χαλκό-εξαρτώμενο ένζυμο που εμφανίζει διπλή αντιοξειδωτική δράση. Αφενός προσδεδεμένη με τα άτομα του χαλκού προστατεύει τον οργανισμό από την οξειδωτική βλάβη του ελεύθερου χαλκού και αφετέρου με την οξείδωση του το  $\text{Fe}^{+2}$  σε  $\text{Fe}^{+3}$ , διευκολύνει την πρόσδεσή του με την τρανσφερίνη (πρωτεΐνη μεταφοράς) και αποτρέπει βλάβες που μπορεί να προκαλέσει η ελεύθερη μορφή  $\text{Fe}^{+2}$ .



Οι μεταλλοθειονίνες υπό φυσιολογικές συνθήκες περιλαμβάνουν τα απαραίτητα ιχνοστοιχεία χαλκό (Cu) και ψευδάργυρο (Zn), αποτελώντας έτσι πιθανές ενδοκυττάρια αποθήκες των απαραίτητων ιχνοστοιχείων. Επιπλέον προσδένοντας μόρια χαλκού συμβάλλουν στη μείωση της συγκέντρωσης της ελεύθερης μορφής του μετάλλου που μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικές βλάβες μέσω επαγωγής ελευθέρων ριζών (Uauy R., 1998).

## 2. Με τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης

Μεταγραφικοί παράγοντες εξαρτώμενοι από το χαλκό ελέγχουν τη σύνθεση πρωτεϊνών, ενισχύοντας ή παρεμποδίζοντας τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων.

Σε καλλιέργειες μυκήτων, ο ρόλος του χαλκού στη λειτουργία χαλκό-εξαρτώμενων πρωτεϊνών έχει μελετηθεί ευρέως για τις Ace1, Mac1, Amt1, υποομάδες μέταλλο-εξαρτώμενων πρωτεϊνών που δρουν φυσιολογικά ως συστατικά μέταλλο-ευαίσθητων γονιδίων- κλειδιών. Η Cup9 είναι μία ακόμη πρωτεΐνη που δρα ως μεταγραφικός παράγοντας που ρυθμίζει την έκφραση σημαντικών χαλκό-ομοιοστατικών γονιδίων υπεύθυνων για την ενδοκυττάρια διαμερισματοποίηση χαλκού (Uauy et al, 1998).

Πίνακας 3.3.3

Χαλκό-εξαρτώμενοι μεταγραφικοί παράγοντες	
Μεταγραφικός παράγοντας και γονίδιο στόχος	Λειτουργία
<u>Mac1</u>	
MT	Cellular Cu storage and buffer
CTT1	Cytosolic catalase
FRE1	Membrane Cu/Fe reductase
<u>Amt1</u>	
MT1, MTIIa, MTIIb	Cellular Cu storage and buffer
SOD1	Superoxide dismutation
<u>Ace1</u>	
MT	Cellular Cu storage and buffer
SOD1	Superoxide dismutation
<u>Cup9</u>	Cellular Cu partitioning

(Uauy et al, 1998)

Εκτός από τις ανωτέρω λειτουργίες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην σωστή λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος ο χαλκός είναι συστατικό πολλών ακόμη σημαντικών ενζύμων που σχετίζονται με:





### 1. Την παραγωγή ενέργειας.

Το ένζυμο κυτοχρωμική C οξειδάση είναι ένα χαλκό-εξαρτώμενο ένζυμο που εμπλέκεται στην παραγωγή κυτταρικής ενέργειας, καταλύοντας την αναγωγή του μοριακού οξυγόνου σε νερό και τη δημιουργία ηλεκτρικού δυναμικού το οποίο χρησιμοποιείται από τα μιτοχόνδρια για την παραγωγή μορίου- αποθηκευτή ενέργειας (ATP)

### 2. Το μεταβολισμό του σιδήρου

Δυο χαλκό-εξαρτώμενα ένζυμα, η κερουλοπλάσμινη I και II (Ferroxidase I, II) έχουν την ικανότητα να οξειδώνουν το  $Fe^{+2}$  σε  $Fe^{+3}$ . Η μορφή αυτή του σιδήρου μπορεί να προσδεθεί στην τρανσφερίνη (πρωτεΐνη του πλάσματος) και να μεταφερθεί στο μυελό των οστών για το σχηματισμό ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μεταφορά του σιδήρου μέσω της τρανσφερίνης παρεμποδίζεται σοβαρά όταν υπάρχει έλλειψη χαλκού, με αποτέλεσμα την εκδήλωση της αναιμίας.

### 3. Το σχηματισμό συνδετικού ιστού

Ένα άλλο χαλκό-εξαρτώμενο ένζυμο, η λυσιλ-οξειδάση είναι απαραίτητο για τη σύνθεση του κολλαγόνου και της ελαστίνης και τη δημιουργία ισχυρού και εύκαμπτου συνδετικού ιστού. Παράλληλα η λυσιλ-οξειδάση συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας του συνδετικού ιστού της καρδιάς, των αρτηριών και στο σχηματισμό των οστών.

### 4. Τη σύνθεση μελανίνης

Το ένζυμο τυροσινάση είναι ένα χαλκό-εξαρτώμενο ένζυμο το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνθεση της χρωστικής μελανίνης από τα ειδικά μελανοκύτταρα. Από την μελανίνη εξαρτάται ο χρωματισμός των μαλλιών, του δέρματος και των ματιών.

### 5. Το Κεντρικό νευρικό σύστημα

Σημαντικές λειτουργίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος καταλύονται από χαλκό-εξαρτώμενα ένζυμα.



#### 6. Τη σύνθεση και το μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών

Η ντοπαμιν- β- μονοοξυγενάση είναι ένα ακόμη χαλκό-εξαρτώμενο ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή της ντοπαμίνης στο νευροδιαβιβαστή νορεπινεφρίνη.

Η μονοαμινο-οξειδάση παίζει σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών (νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη).

#### 7. Το σχηματισμό και τη διατήρηση της μυελίνης

Το ένζυμο κυτοχρωμική C οξειδάση όπως προαναφέρθηκε είναι ένα χαλκό-εξαρτώμενο ένζυμο το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνθεση των φωσφολιπιδίων που αποτελούν συστατικό μιας πρωτεΐνης (έλυτρο μυελίνης) που περιβάλλει τους νευράξονες.

### 3.2.4 Ανεπάρκεια- Τοξικότητα χαλκού (Deficiency- Toxicity of Cu)

Ανεπάρκεια χαλκού συνήθως εμφανίζεται όταν η διατροφική πρόσληψη του μετάλλου είναι μειωμένη. Έλλειψη χαλκού συνήθως εμφανίζουν τα πρόωρα βρέφη και περισσότερο όσα είναι πρόωρα και έχουν χαμηλό σωματικό βάρος. Επίσης βρέφη στα οποία χορηγείται γάλα αγελάδος είναι πιο επιρρεπή στο να αναπτύξουν έλλειψη σε χαλκό έναντι αυτών που θηλάζουν, καθώς το αγελαδινό γάλα εμπεριέχει μικρότερες ποσότητες από το συγκεκριμένο μέταλλο.

Ανεπάρκεια σε χαλκό μπορεί να αναπτύξουν άτομα με σύνδρομα δυσαπορρόφησης (κοιλιοκάκη, κυστική ίνωση) και με παρατεταμένα διαρροϊκά επεισόδια. Επίσης άτομα που σιτίζονται εξολοκλήρου παρεντερικά παρουσιάζουν έλλειψη σε χαλκό, εκτός και αν τους χορηγηθούν συμπληρώματα.

Έλλειψη χαλκού έχει διαγνωστεί σε ανθρώπους και έχει εκδηλωθεί χαρακτηριστικά ως αναιμία, ουδετεροπενία ( έλλειψη ουδετερόφιλων λευκών αιμοσφαιρίων) και ανωμαλίες στα οστά. . Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις είναι υπό-χρωματισμός των μαλλιών, υποτονία, υπολειπόμενη ανάπτυξη, αυξημένες επιπτώσεις μολύνσεων, μεταβολές ικανότητας φαγοκύτωσης των ουδετεροφίλων, ανωμαλίες στον μεταβολισμό της χοληστερόλης και της γλυκόζης και καρδιαγγειακά προβλήματα.



Στο άλλο άκρο, υπερβολικά υψηλή πρόσληψη χαλκού μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο και καρδιαγγειακές ασθένειες. Αν και θεωρείται σπάνιο, πολύ μεγάλες ποσότητες χαλκού (συνήθως από μολυσμένο νερό ή από σκεύη συντήρησης τροφίμων) προκαλούν οξεία τοξικότητα. Εκδηλώσεις οξείας τοξικότητας περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως : κοιλιακό πόνο, ναυτία, έμετο, διάρροια. Πιο σοβαρές εκδηλώσεις τοξικότητας περιλαμβάνουν: ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια, κώμα και θάνατο (Sandstead H., 1995).

### 3.2.5 Συνιστώμενη διαιτητική επιτρεπτή δόση χαλκού (RDA)

#### (Recommended Dietary Allowance of Cu)

Συμπερασματικά, οι έρευνες σε ζώα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι ο χαλκός αποτελεί σημαντικότατο παράγοντα της λειτουργίας διαφόρων ενζύμων. Καθώς επίσης ο χαλκός είναι απαραίτητος για τη σωστή βρεφονηπιακή ανάπτυξη, την ανάπτυξη μηχανισμών άμυνας, την μηχανική αντοχή των οστών, την ωρίμανση των ερυθρών και λευκών κυττάρων, τη μεταφορά του σιδήρου, το μεταβολισμό της χοληστερόλης και γλυκόζης, την μυοκαρδιακή λειτουργία και την ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Γι' αυτόν ακριβώς το λόγο κρίνεται απαραίτητος ο καθορισμός των ημερήσιων απαιτήσεων του ανθρώπινου οργανισμού σε χαλκό συνυπολογίζοντας παράγοντες όπως :το φύλο, την ηλικία, το βάρος του σώματος, καταστάσεις όπως εγκυμοσύνη, θηλασμός. Το ποσό των ημερήσιων απαιτήσεων σε χαλκό για την αποφυγή καταστάσεων ανεπάρκειας

Πιο αναλυτικά το RDA (Recommended Dietary Allowance) έχει οριστεί για τις γυναίκες-άνδρες (19-50 ετών) στα 900 μg/ημέρα. Οι έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες έχουν μεγαλύτερες απαιτήσεις σε χαλκό, της τάξης των 1000-1300 μg/day. Το ανώτερο ανεκτό επίπεδο (tolerable upper intake level -UL) πρόσληψης για την ασφάλεια και την υγεία είναι 10,000 μg/ημέρα για τους ενήλικους.



Πίνακας 3.3.4 Συνιστώμενη Διαιτητική Επιτρεπόμενη δόση Cu (RDA)

Χαλκός Cu		
	Γυναίκες	Άντρες
RDA, ΗΠΑ (έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες)	1000-1300 µg/day	
RDA (19-50 ετών)	900 µg/day	900 µg/day
UL (ενήλικες)	10000 µg/day	

(Linus Pauling Institute, 2007)



## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

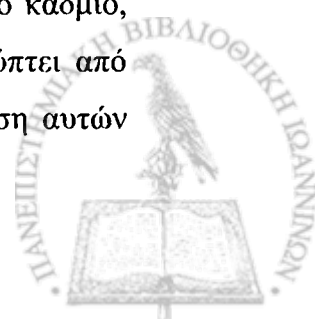
### 4.1. Κάδμιο (Cd)

#### 4.1.1 Πηγές καδμίου (Cd)

Το κάδμιο είναι ένα σχετικώς σπάνιο αλλά τοξικό στοιχείο για τον άνθρωπο σε όλες τις χημικές μορφές του. Συνήθως συνοδεύει τον ψευδάργυρο σε ποσοστό μέχρι 5% σε πολλά ορυκτά του (συνήθως σουλφίδια, π.χ. σφαλερίτης) και λαμβάνεται ως παραπροϊόν κατά τη μεταλλουργία του ψευδαργύρου από όπου ανακτάται εύκολα λόγω του χαμηλού σημείου τήξεως και της υψηλής πτητικότητάς του. Η πτητικότητά του βεβαίως συνιστά επίσης κι έναν μεγαλύτερο κίνδυνο για τη διασπορά του κατά την παραγωγή του και τις βιομηχανικές του χρήσεις. Επίσης συναντάται ευρέως και στα ορυκτά του μολύβδου (WHO, 2000).

Πηγές επιβάρυνσης καδμίου στο περιβάλλον αποτελούν τα απόβλητα από μεταλλεία (ψευδαργύρου και μολύβδου) και μεταλλουργικές εργασίες (από την επεξεργασία του μετάλλου στη βιομηχανική μεταλλουργία, τις επιμεταλλώσεις και τις γαλβανώσεις) και η εκτεταμένη χρήση προϊόντων όπως μπαταρίες νικελίου/ καδμίου, χρώματα και πλαστικά. Επίσης τα φωσφορικά λιπάσματα μπορεί να περιέχουν υψηλές ποσότητες καδμίου λόγω προσμίξεων από τη χρήση μολύβδου και ψευδαργύρου. Η ικανότητα των φυτών να συσσωρεύουν το κάδμιο (αναφέρεται ότι λαχανικά και δημητριακά που παράγονται με υψηλή εφαρμογή φωσφορούχων λιπασμάτων μπορεί να περιέχουν μεταξύ 9-36ppm καδμίου) και η αποσύνθεση και διασπορά τους στο περιβάλλον, μπορεί να αποτελεί σημαντική οδό εισόδου του καδμίου στα φυσικά νερά. Αύξηση της ρύπανσης του εδάφους με κάδμιο έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της λήψης καδμίου από τα φυτά και κατά συνέπεια η συγκομιδή προϊόντων από τέτοια εδάφη έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των συγκεντρώσεων του καδμίου στον οργανισμό του ανθρώπου. Επιπλέον η πρόσληψη Cd από τα φυτά μέσω του εδάφους είναι μεγαλύτερη παρουσία χαμηλού εδαφικού pH. Διαδικασίες που οξινίζουν το χώμα (π.χ. όξινη βροχή) μπορούν επομένως να αυξήσουν τις μέσες συγκεντρώσεις του καδμίου στα τρόφιμα. Ακόμη επειδή το κάδμιο είναι μία κοινή πρόσμιξη στον ψευδάργυρο που χρησιμοποιείται για τη γαλβάνωση των σιδηροσωλήνων στα δίκτυα ύδρευσης, η επιβάρυνση στα φυσικά νερά μπορεί να προέρχεται από αυτήν την πηγή (Eichenberger & Chen, 1982).

Η καύση καυσίμων πετρελαίου και άνθρακα επίσης συμβάλλουν στη ρύπανση από κάδμιο, όπως και τα αστικά απορρίμματα. Το 50% των ατμοσφαιρικών εκπομπών προκύπτει από καύση ή τήξη προϊόντων που περιέχουν κάδμιο και η ατμοσφαιρική κατακρήμνιση αυτών



των σωματιδίων μπορεί επίσης να συμβάλλει στην επιβάρυνση των υδάτινων οικοσυστημάτων. Η συγκέντρωση καδμίου στον ατμοσφαιρικό αέρα κυμαίνεται σε ορισμένες πόλεις από 1-5 ng/m<sup>3</sup>, ενώ σε βιομηχανικές πόλεις μέχρι 50 ng/m<sup>3</sup>. (WHO, 1992a) Γενικά το σωματιδιακό κάδμιο είναι πιο διαλυτό από το σωματιδιακό μόλυβδο στα αερολύματα και η διαλυτότητά του αυξάνει καθώς το μέγεθος των σωματιδίων μειώνεται (Fergusson, 1990).

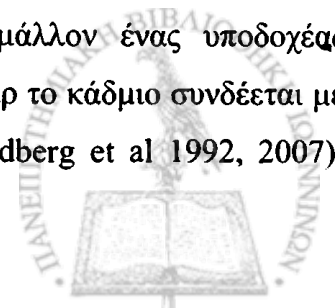
Το κάπνισμα επιβαρύνει τον οργανισμό με κάδμιο. Ένα μόνο τσιγάρο περιέχει 0.6-2.0 μg Pb<sup>2+</sup> και 1-4.5 μg Cd<sup>2+</sup> και τουλάχιστον 10% από το περιεχόμενο του τσιγάρου σε μέταλλα εισπνέεται και ένα ποσοστό 30-40% απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία των καπνιστών (Satarug et al. 2006, WHO, 1987). Έτσι υπολογίζεται ότι επιπλέον 2-4 μg του στοιχείου εισπνέονται από το κάπνισμα 20 τσιγάρων την ημέρα. Οι συγκεντρώσεις στους καπνιστές είναι κατά μέσον όρο 4-5 φορές υψηλότερες από εκείνες στους μη καπνιστές και επιπλέον οι καπνιστές έχουν δύο φορές πιο υψηλές συγκεντρώσεις καδμίου στα ούρα από τους μη καπνιστές (Järup L, 2003).

Για τους μη καπνιστές οι τροφές είναι η σημαντικότερη πηγή καδμίου. Τροφές στις οποίες απαντάται είναι τα λαχανικά και τα δημητριακά, λιγότερο το κρέας και τα ψάρια, ενώ τα εντόσθια, τα μαλάκια και καρκινοειδή μπορεί να συσσωρεύουν μεγαλύτερες ποσότητες καδμίου (Satarug et al. 2006, Friberg et al, 1992, Kazantzis, 1987).

Στη χώρα μας ένα ανησυχητικό κρούσμα διατροφικής μόλυνσης με κάδμιο διαπιστώθηκε πρόσφατα από το Ελληνικό Ινστιτούτο Υγιεινής και Ασφάλειας της Εργασίας. Σύμφωνα με μετρήσεις το καλοκαίρι του 2004 σε δείγμα 557 μεταλλικών ψυκτών νερού, σε 6% του συνόλου το νερό είχε περιεκτικότητα σε κάδμιο υψηλότερη από τα επιτρεπόμενα όρια και οι ψύκτες τέθηκαν εκτός λειτουργίας μέχρι να διαπιστωθεί εάν είναι ασφαλείς από νέες μετρήσεις.

#### 4.1.2 Απορρόφηση καδμίου (Cd)

Η απορρόφηση του Cd από τους πνεύμονες είναι 10-50%, ενώ από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι σημαντικά μικρότερη, περίπου 5-10%. Η απορρόφηση του Cd από το γαστρεντερικό σωλήνα (κατά μήκος του λεπτού εντέρου), γίνεται πιθανώς με διάχυση. Αμέσως μετά την πρόσληψή του από το αίμα, το κάδμιο μεταφέρεται συνδεδεμένο με την αλβουμίνη μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ, όπου μάλλον ένας υποδοχέας αλβουμίνης βρίσκεται στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων. Στο ήπαρ το κάδμιο συνδέεται με ήδη υπάρχουσες μεταλλοθειονίνες όπου υποκαθιστά τον Zn (Nordberg et al 1992, 2007).



Κατόπιν μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας μεταφέρεται στα όργανα-στόχους (νεφρούς, οστά, πάγκρεας, επινεφρίδια). Στους νεφρούς το σύμπλεγμα Cd-MT υφίσταται σπειραματική διήθηση και προσλαμβάνεται με πινοκύτωση. Η MT καταβολίζεται στα λυσοσώματα των σωληναρίων και τα ελεύθερα ιόντα καδμίου αφ' ενός επάγουν νέα σύνθεση MT, αφ' ετέρου πλήττουν ευαίσθητες θέσεις (Nordberg, 1998). Στο αίμα, το Cd αφ' ενός ανταλλάσσεται γρήγορα εντός 3 ωρών (οξεία έκθεση, ανταλλαγή 99%) μεταξύ των ερυθροκυττάρων και του πλάσματος και αφ' ετέρου αργά (χρόνια έκθεση), όπου η ανταλλαγή διευκολύνεται από τον μεταφορέα ανιόντων. Η πρόσληψη Cd από τα ερυθροκύτταρα περιορίζεται από το ποσό του μετάλλου που είναι δεσμευμένο με εξωκυττάρια πρωτεΐνες, καθώς και με ενδοκυττάρια (π.χ. αιμοσφαιρίνη), με υψηλή συγγένεια και υψηλή φέρουσα ικανότητα (Lou, 1991).

Η απορρόφηση καδμίου μέσω της γαστρεντερικής οδού επηρεάζεται από το ποσοστό ασβεστίου, σιδήρου και πρωτεϊνών της διατροφής (μπορεί να φτάσει έως 10% σε περιπτώσεις διατροφικών ελλείψεων), και τη διαλυτότητα των ενώσεων καδμίου. Άτομα με χαμηλές αποθήκες σιδήρου (όπως μεγάλο ποσοστό των γυναικών) εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα καδμίου στο αίμα και στο ήπαρ, πιθανώς λόγω αυξημένης γαστρεντερικής απορρόφησης, καθώς το κάδμιο σχετίζεται με τους μηχανισμούς απορρόφησης του ασβεστίου και του σιδήρου. Πράγματι, η αυξημένη γαστρεντερική απορρόφηση Cd (και Pb) σε άτομα με χαμηλές αποθήκες σιδήρου υποδεικνύει κοινούς μοριακούς μηχανισμούς μεταφοράς αυτών των μετάλλων. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ο μεταφορέας του σιδήρου εκτός αίμης (nonheme) στο έντερο, που ονομάζεται δισθενής μεταφορέας μετάλλων 1 (DMT1), διευκολύνει τη μεταφορά των δύο μετάλλων. Ο μεταφορέας DMT1 ρυθμίζεται εν μέρει από το διαιτητικό σίδηρο και τα τοξικά μέταλλα που μεταφέρονται από αυτόν, γίνονται διαθέσιμα μέσω της πέψης και βρίσκονται επίσης στο πλάσμα (Bressler, 2004). Αυξημένη έκφραση του μεταφορέα βρέθηκε σε άτομα με έλλειψη σιδήρου και αιμοχρωμάτωση, γεγονός που παρέχει μεγαλύτερη δυνατότητα στα άτομα αυτά απορρόφησης σιδήρου και πιθανότατα και καδμίου και δίνει μία εξήγηση για τα υψηλότερα σωματικά επίπεδα καδμίου στις γυναίκες με χαμηλές αποθήκες σιδήρου (Satarug, 2004). Επειδή το ενδογενές κάδμιο είναι γενικά υψηλότερο στις γυναίκες, εξαιτίας της υψηλότερης γαστρεντερικής απορρόφησης που παρατηρείται σε άτομα με χαμηλές αποθήκες σιδήρου, γι' αυτό πιθανώς και η ασθένεια Itai Itai, της χρόνιας τοξίκωσης με Cd, έπληττε κυρίως γυναίκες (Vahter, 2002). Η ασθένεια itai-itai (ένας συνδυασμός οστεομαλακίας και οστεοπόρωσης) ανακαλύφθηκε στη δεκαετία του '50. Η έκθεση προήλθε από νερό μολυσμένο με κάδμιο το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την άρδευση των τοπικών χωραφιών ρυζιού. Μερικές έρευνες έξω από την επικράτεια της Ιαπωνίας έχουν



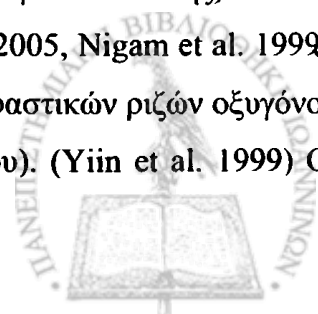
καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα. Κατά τη διάρκεια πρόσφατων ετών, νέα στοιχεία έχουν προκύψει προτείνοντας ότι ακόμα και σχετικά χαμηλές εκθέσεις σε κάδμιο μπορούν να οδηγήσουν σε σκελετική βλάβη, που αποδεικνύεται από τη χαμηλή πυκνότητα μετάλλων στα οστά (οστεοπόρωση) και τα κατάγματα. Για τον ίδιο ακριβώς λόγο, παρατηρείται υψηλότερο ποσοστό χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και υψηλότερη ευθραυστότητα των οστών και κίνδυνος καταγμάτων στις γυναίκες (Satarug, 2004).

#### 4.1.3 Μηχανισμοί δράσεις καδμίου

Σε κυτταρικό επίπεδο οι δράσεις του καδμίου είναι ποικίλες. Ανάλογα με τον χρόνο έκθεσης και την συγκέντρωση, το κάδμιο μπορεί να επηρεάζει διάφορες μεταβολικές διεργασίες ειδικά τον ενεργειακό μεταβολισμό, τη μεταφορά μέσω της μεμβράνης και την πρωτεϊνσύνθεση. Μπορεί να δρα στο DNA άμεσα ή έμμεσα, με ενεργοποίηση της ενδονουκλεάσης της εξαρτώμενης από  $Ca^{2+}$  προκαλώντας κατακερματισμό του DNA ή παρεμβαίνοντας στο γενετικό έλεγχο και τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης. Η παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), όπως ανιόντων οξυγόνου, υπεροξειδίου του υδρογόνου και υδροξυλίου, ικανών επαγωγέων της απόπτωσης, επίσης σχετίζεται με την κυτταροτοξικότητά του και σύμφωνα με κάποιες έρευνες και τα συμπλέγματα Cd-MT μπορεί να επάγουν ROS που προκαλούν βλάβες στο DNA. Οι βλάβες περιλαμβάνουν επίσης αυξημένη υπεροξειδωση λιπιδίων, διαταραχές αντιοξειδωτικών μηχανισμών και μεταβολές στην ομοιόσταση του ασβεστίου και των σουλφυδρυλομάδων. Το Cd έμμεσα προκαλεί κυτταρική δυσλειτουργία μέσω της διαταραχής σημαντικών ενζυμικών μηχανισμών, όπως της ηπατικής γλουταθειόνης και αναστολής αντιοξειδωτικών ενζύμων (Szuster-Ciesielska, 2000).

Το κάδμιο είναι ένα μέταλλο, το οποίο απαντάται στην πρώτη σειρά των στοιχείων μετάπτωσης και του οποίου τα ιόντα δεν καταλύουν αντιδράσεις τύπου Fenton, διότι δε δέχεται ούτε προσφέρει ηλεκτρόνια υπό φυσιολογικές συνθήκες. Έτσι δεν προκαλεί άμεσες οξειδωτικές βλάβες στο DNA. (Ercal et al. 2001)

Το κάδμιο προκαλεί οξειδωτικό στρες μέσω έμμεσου μηχανισμού. Εξαντλεί τη γλουταθειόνη (που συμμετέχει ως υπόστρωμα του ενζύμου υπεροξειδάση της γλουταθειόνης) και τις σουλφυδρυλικές ομάδες που δεσμεύουν τις πρωτεΐνες (Valko et al. 2005, Nigam et al. 1999). Αποτέλεσμα αυτής της εξάλειψης είναι να εντείνεται η παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ιόν υπεροξειδίου, ρίζες υδροξυλίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου). (Yiin et al. 1999) Οι





ρίζες αυτές με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένη υπεροξειδωση των λιπιδίων, τροποποιήσεις στην ενδοκυττάρια οξειδωτική κατάσταση, βλάβες στο DNA και τις μεμβράνες, αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων και απόπτωση (Erfurt et al. 2003, Stohs, 2000). Η βιταμίνη C, η οποία αυξάνει το κυτταρικό περιεχόμενο σε γλουταθειόνη, μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι της τοξικότητας του Cd (Ermidou-Pollet & Pollet, 2000).

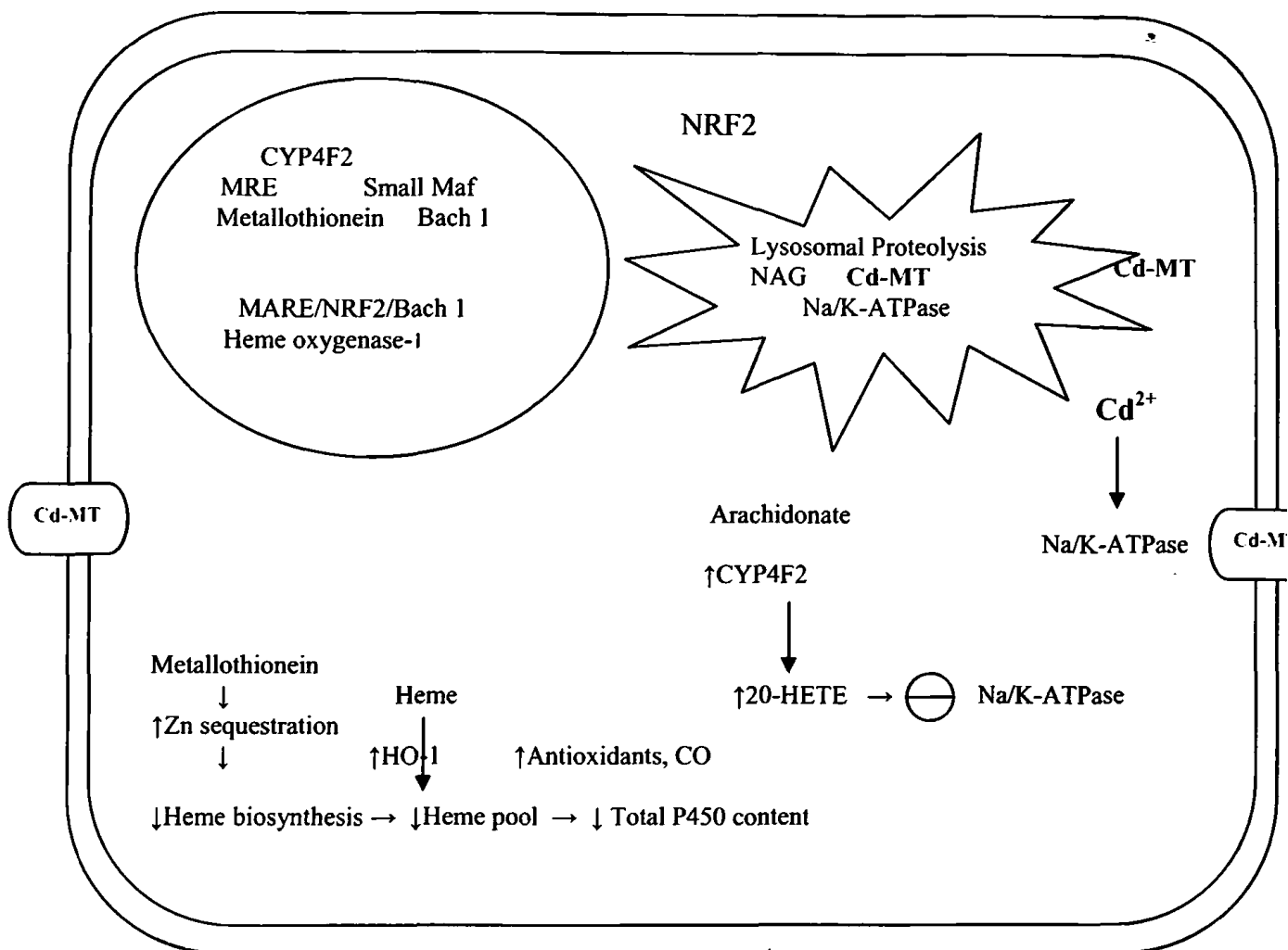
Τέλος, είναι γνωστό ότι το Cd επηρεάζει τη μεταγραφή γονιδίων με προστατευτικές λειτουργίες όπως c-fos, c-jun, MT που χηλοποιούν τα ιόντα Cd ώστε να τα κάνουν βιολογικά αδρανή, την αίμη-οξυγενάση I (HO-1) με αντιοξειδωτικό ρόλο, την γλουταθειόνη -S-τρανφεράση, τους Na-εξαρτώμενους μεταφορείς γλυκόζης (Satarug et al. 2006).

Συγκεντρώσεις καδμίου της τάξεως των 5  $\mu\text{M}$  επάγουν κυρίως τη σύνθεση MT, ενώ συγκεντρώσεις της τάξεως των 10- 20  $\mu\text{M}$  επάγουν τη σύνθεση HO-1. (Hill- Kapturczak et al. 2003) Το κάδμιο επάγει το ειδικό Na-εξαρτώμενο μεταφορέα γλυκόζης (Tabatabai et al. 2001). Αυτές οι επαγόμενες από το κάδμιο πρωτεΐνες, είναι γνωστό ότι συμμετέχουν σε αμυντικούς μηχανισμούς και παρέχουν προστασία έναντι τραυματισμών (Sato and Kondoh 2002).

Το κάδμιο είναι ένας **ισχυρά υπέρτασιογόνο παράγοντας**. Σχηματικά οι μηχανισμοί δράσης του καδμίου μαζί με τους αμυντικούς μηχανισμούς στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο που σχετίζονται με την υπέρταση φαίνονται στο σχήμα 3



Σχήμα 3



(από Satarug et al. 2006)

Από το σχήμα φαίνεται ότι, στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το σύμπλεγμα Cd-MT υφίσταται διάσπαση στα λυσοσώματα. Εν συνεχεία, τα ελεύθερα ιόντα καδμίου προκαλούν οξειδωτικό στρες και ενεργοποίηση της γονιδίων, υπεύθυνων της αντιγραφής- μεταγραφής των MT και HO-1, πιθανότατα μέσω signaling των MRE, MARE, NRF2, small Maf και Bach1. Το επαγόμενο οξειδωτικό στρες, ευνοεί τη λυσοσωμική διάσπαση των οξειδωμένων (κατεστραμμένων) Na/K-ATPase, και την μείωση των κυτταρικών τους αποθεμάτων, ενώ η επαγωγή της MT αυξάνει την απομόνωση (sequestration) του Zn στα νεοσχηματισθέντα μόρια των MT, με σημαντική μείωση του ρυθμού σχηματισμού την αίμης και του ολικού περιεχομένου σε P450. Η επαγωγή της HO-1 ευνοεί την αύξηση των αντιοξειδωτικών ουσιών, οι οποίες αναστρέφουν κάπως το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον η HO-1 ευνοεί την παραγωγή μονοξειδίου του άνθρακα (CO), το οποίο μειώνει την δραστηριότητα κάποιων CYP

μορφών και ειδικότερα τους EET generators (eicosatrienoic acid generator). Η επαγωγή των 20- hydroxyeicosatetranoic acid (20-HETE) generators (και ειδικότερα των CYP4F2), προκαλεί αύξηση των 20-HETE επιπέδων, με ακόλουθη νεφρική αγγειακή σύσπαση (renovascular constriction) και μεγέθυνση (magnification) των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II. Αυτές οι αλλαγές, οδηγούν σε κατακράτηση νατρίου και αύξηση του φορτίου και επιφέρουν αλλαγές στην υπό πίεση νατριοουρητική ανταπόκριση, με αποτέλεσμα την υπέρταση (Satarug et al. 2006).

#### 4.1.4 Επιπτώσεις του καδμίου (Cd) στον ανθρώπινο οργανισμό

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του καδμίου φτάνει τα 15-30 χρόνια και σταδιακά συσσωρεύεται στους νεφρούς και σε άλλα όργανα (Nordberg et al. 2007). Η έκθεση στο κάδμιο έχει σοβαρές επιπτώσεις για τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς είναι ένα μέταλλο τοξικό που μπορεί να προκαλέσει και καρκινογενέσεις, κυρίως του προστάτη και των πνευμόνων. (International Agency for Research on Cancer (IARC) 1993, WHO, 1992a, b , Nordberg et al. 2007)

Στον ακόλουθο πίνακα καταγράφονται οι επιπτώσεις του καδμίου έπειτα από πρόσκαιρη ή χρόνια έκθεση σε αυτό



Πίνακας 4.1.1

Οι επιπτώσεις του Cd στην υγεία των ανθρώπων.		
Έκθεση	Όργανο	Επιπτώσεις στην Υγεία
Οξεία	Πνεύμονες	Βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα (δυσνητικά θανατηφόρα)
	Πεπτικός σωλήνας	Ναυτία, εμετός, κοιλιακά άλγη, γαστρεντερίτιδα, διάρροια, ίλιγγος (δυσνητικά θανατηφόρα)
	Ήπαρ	Τοξιναιμία
Χρόνια	Πνεύμονες	Εμφύσημα
	Νεφρά	Πρωτεϊνουρία, αμινοξιουρία, φωσφατουρία, γλυκοζουρία, Cd στα ούρα, νεφρόλιθοι
	Οστά	Έντονος πόνος, ψευδοκατάγματα, οστεομαλακία (δυνατόν να οφείλεται σε έλλειψη Βιταμίνης D ή και δίαιτα)
	Ένζυμα	Ανενεργοποίηση ενζύμων (Cd αντικαθιστά τον Zn)
	Αίμα	Αναιμία (ανταγωνίζεται τον Fe)
	Κυκλοφορικό	Υπέρταση
	Αδένας προστάτη	Καρκίνος
	Άλλα μέταλλα	Προκαλεί ελλείψεις

( Καλφακάκου Β, 2003-2004).

#### 4.1.5 Τοξικότητα καδμίου (Toxicity of Cd)

Από το 1989, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO) σε συνεργασία με τον οργανισμό τροφίμων και γεωργίας (Food and Agriculture Organization) όρισαν ως προσωρινή ανεκτή εβδομαδιαία πρόσληψη (Provisional tolerable weekly intake (PTWI) για το κάδμιο τα 7  $\mu\text{g}/\text{Kg body weight}/\text{week}$ . Για τους άνδρες με ένα μέσο όρο σωματικού βάρους εβδομήντα κιλών, η προσωρινή ανεκτή εβδομαδιαία πρόσληψη ισοδυναμεί με 70  $\mu\text{g}$  καδμίου, ενώ για τις γυναίκες με μέσο όρο σωματικού βάρους εξήντα κιλών η προσωρινή ανεκτή εβδομαδιαία πρόσληψη ισοδυναμεί με 60  $\mu\text{g}$  καδμίου. (WHO 1992a) Το PTWI στην ουσία έχει οριστεί, έπειτα από την παρατήρηση σε κάποιες συγκεκριμένες περιοχές, ότι μακροχρόνια πρόσληψη καδμίου της τάξεως των 140-260  $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$ , είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη εμφάνιση χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεϊνουρίας.



## 4.2 Μόλυβδος (Pb)

### 4.2.1 Πηγές μολύβδου (Pb)

Υπάρχουν πολυάριθμες πηγές ρύπανσης μολύβδου: στο χώμα, τον αέρα, το πόσιμο νερό και στις τροφές καθώς και στα σπίτια μας.

Η σκόνη και το χώμα είναι μία σημαντική πηγή έκθεσης μολύβδου. Λόγω του ότι τα προηγούμενα χρόνια η απελευθέρωση του μολύβδου στην ατμόσφαιρα (από τη βενζίνη, τις βιομηχανίες) ήταν ευρεία, έχουν συσσωρευτεί σημαντικά ποσά στο χώμα. Αυτό όμως αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για τα παιδιά που έρχονται σε άμεση επαφή με το χώμα (λόγω του παιχνιδιού). Οι τοξικολόγοι επιμένουν ότι το επιβαρυνόμενο σε μολύβδο χώμα είναι η κύρια πηγή μολύβδου στο αίμα των παιδιών και μάλιστα αποτελεί ίση/ή και μεγαλύτερη απειλή από τον μολύβδο που υπάρχει στα χρώματα.

Στα σπίτια και ειδικότερα στα παλιά σπίτια όπου έχουν χρησιμοποιηθεί παλαιού τύπου χρώματα και οξυγονοκολλήσεις η έκθεση σε μολύβδο είναι μεγαλύτερη. Όσα σπίτια έχουν χτιστεί πριν το 1978, εμφανίζουν μολύβδο (λόγω των χρωμάτων) τουλάχιστον 1mg/cm. Όσα σπίτια έχουν χτιστεί πριν το 1950, ο κίνδυνος έκθεσης σε υψηλά επίπεδα μολύβδου είναι μεγαλύτερος.

Ο αέρας σε βιομηχανικές περιοχές ή σε περιοχές κοντά σε μεγάλους αυτοκινητοδρόμους είναι αρκετά επιβαρυνμένος σε μολύβδο. Τα επίπεδα του μολύβδου στη βλάστηση δίπλα στους αυτοκινητόδρομους από την εξάτμιση των αυτοκινήτων έχουν μειωθεί σημαντικά με την χρήση της αμόλυβδης βενζίνης.

Το πόσιμο νερό σε παλιά σπίτια με παλαιού τύπου σωληνώσεις μπορεί να είναι επιβαρυνμένο σε μολύβδο. Ο μολύβδος στο πόσιμο νερό έχει υπολογιστεί ότι συνεισφέρει το 10-20% της συνολικής έκθεσης στα παιδιά. Στα βρέφη που σιτίζονται με γάλα πέραν του μητρικού (στο οποίο χρησιμοποιείται πόσιμο νερό) το ποσό ανέρχεται στο 40-60%.

Ίχνη μολύβδου εμφανίζονται στις περισσότερες τροφές. Το ποσό του μετάλλου είναι μεγαλύτερο όταν το έδαφος στο οποίο αναπτύσσονται οι καλλιέργειες έχει υψηλή περιεκτικότητα σε μολύβδο και τα δοχεία-σκεύη στα οποία διατηρούνται οι τροφές εμπεριέχουν μολύβδο.

Κατά τη διάρκεια του τελευταίου αιώνα, οι εκπομπές μολύβδου έχουν προκαλέσει ιδιαίτερη ρύπανση στον αέρα του περιβάλλοντος, που κυρίως οφείλεται στις εκπομπές μολύβδου από



τη βενζίνη αν και η παρουσία του μόλυβδου στη βενζίνη έχει μειωθεί εντυπωσιακά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών (τετρααιθυλικός μόλυβδος).

Η επαγγελματική έκθεση στον ανόργανο μόλυβδο εμφανίζεται στα ορυχεία και τα χυτήρια, στις βιομηχανίες συγκολλήσεων επικαλυμμένων με μόλυβδο μετάλλων και στις εγκαταστάσεις κατασκευής μπαταριών. Χαμηλή ή μέτρια έκθεση μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε βιομηχανία γυαλιού. Τα υψηλά επίπεδα αέριων εκπομπών μπορούν να ρυπάνουν τις περιοχές πλησίον σε ορυχεία και χυτήρια. Ο αερομεταφερόμενος μόλυβδος μπορεί να εναποτεθεί στο χώμα και το νερό, φθάνοντας κατά συνέπεια στους ανθρώπους μέσω της τροφικής αλυσίδας.

#### 4.2.2 Απορρόφηση μολύβδου (Pb)

Έως 50% του εισπνεόμενου ανόργανου μόλυβδου μπορεί να απορροφηθεί από τους πνεύμονες. Οι ενήλικοι λαμβάνουν το 10–15% του μολύβδου από τα τρόφιμα, ενώ τα παιδιά μπορούν να απορροφήσουν μέχρι 50% μέσω του γαστρεντερικού τμήματος. Ο μόλυβδος στο αίμα βρίσκεται συνδεδεμένος στα ερυθροκύτταρα (κυρίως στην αιμογλοβίνη) και η αποβολή πραγματοποιείται αργά από τον οργανισμό, κυρίως μέσω των ούρων και λιγότερο μέσω των μαλλιών, νυχιών, ιδρώτα. Ο μόλυβδος συσσωρεύεται στο σκελετό και μόνο αργά μπορεί να απελευθερωθεί από αυτό το μέρος του σώματος. Ο χρόνος ημιζωής του μολύβδου στο αίμα είναι περίπου 2-3 εβδομάδες και στο σκελετό 20–30 έτη.

Στους ενήλικες, ο ανόργανος μόλυβδος δεν μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ αυτός είναι λιγότερο αναπτυγμένος στα παιδιά. Η υψηλή γαστρεντερική πρόσληψη και ο διαπερατός αιματοεγκεφαλικός φραγμός καθιστούν τα παιδιά ιδιαίτερα ευαίσθητα στην έκθεση μολύβδου και τις εγκεφαλοπάθειες. Οι οργανικές ενώσεις μολύβδου διαπερνούν τις σωματικές και κυτταρικές μεμβράνες. Οι ενώσεις τετρα-μεθυλικός και τετρααιθυλικός μόλυβδος διαπερνούν το δέρμα εύκολα. Αυτές οι ενώσεις μπορούν επίσης να διαπεράσουν το φράγμα εγκεφάλου-αίματος στους ενήλικες και έτσι οι ενήλικοι μπορούν να παρουσιάσουν εγκεφαλοπάθεια μολύβδου που σχετίζεται με την οξεία δηλητηρίαση από τις οργανικές ενώσεις μολύβδου.



#### 4.2.3 Αλληλεπιδράσεις του μολύβδου με άλλα μέταλλα

Ο ανόργανος μόλυβδος ανταγωνίζεται το σίδηρο και έτσι αναστέλλει ένζυμα κατά το σχηματισμό της αίμης. Πιο αναλυτικά αναστέλλει την δ- αμινολεβουλινική αφυδρατάση η οποία καταλύει το σχηματισμό του πορφυρινογόνου και επίσης αναστέλλει τη συνθετάση της αίμης μπλοκάροντας έτσι τη συμμετοχή του σιδήρου στην πρωτοπορφιρίνη IX . (Handbook on metals in clinical and analytical chemistry, 1994)

Ο ανόργανος μόλυβδος είναι ένας δραστικός υποκαταστάτης του ασβεστίου επηρεάζοντας έτσι τις διαδικασίες που είναι ασβέστιο- εξαρτώμενες όπως : κανάλια ασβεστίου και Ca-ATPase στα ερυθροκύτταρα, επαναπρόσληψη ασβεστίου στα μιτοχόνδρια, Ca- εξαρτώμενη διαπερατότητα καλίου στα ερυθροκύτταρα. (Handbook on metals in clinical and analytical chemistry, 1994)

Πίνακας 4.1.2

Στοιχείο	Επίδραση του Pb
Σίδηρος (Fe)	Ο Pb ανταγωνίζεται την εντερική πρόσληψη του Fe, αναστέλλει τη συμμετοχή του στην πρωτοπορφυρίνη IX, προκαλεί έλλειψη σιδήρου και αναιμία.
Ασβέστιο (Ca)	Ο Pb επιτείνει την έλλειψη Ca, η περίσσεια Ca όμως προστατεύει και αντιρροπεί την τοξικότητα του Pb.
Ψευδάργυρος (Zn)	Ο Pb ανταγωνίζεται τον Zn κυρίως στις ενζυμικές του λειτουργίες.
Χαλκός (Cu)	Ο Pb επιτείνει την έλλειψη Cu.

( Καλφακάκου Β, 2003-2004).



#### 4.2.4 Μηχανισμοί δράσης μολύβδου

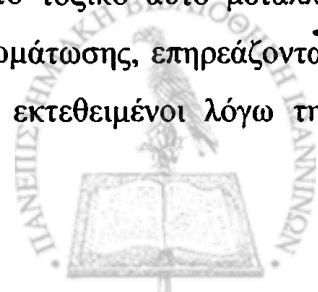
Υπάρχουν πολλοί πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ο μόλυβδος επηρεάζει την αρτηριακή πίεση. Οι δυο κύριοι στόχοι δράσεις εντοπίζονται στο μεταβολισμό του ασβεστίου των λείων μυϊκών κυττάρων και στη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Ο μόλυβδος διαταράσσει τις εξαρτώμενες ή επαγόμενες από το ασβέστιο λειτουργίες με άμεσο τρόπο αφού παρεμβαίνει στις διαδικασίες μεταφοράς και αποθήκευσης, αλλά και με έμμεσο τρόπο μεταβάλλοντας την κυτταρική λειτουργία που είναι υπεύθυνη για την ομοιόστασή του, ή υποκαθιστώντας το μόριο του ασβεστίου σε καίριες θέσεις σύνδεσης όπως η καλμοδουλίνη (Pounds, 1984). Όσον αφορά το μεταβολισμό του ασβεστίου, μελέτες σε ποντίκια (perfused rat tail arteries), έδειξαν ότι ο μόλυβδος συνεπάγεται αυξημένα ενδοκυττάρια αποθέματα ασβεστίου, αυξημένη απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου από διέγερση και συνεπώς αυξημένη συσταλτικότητα των αγγείων. Επιπλέον, από μελέτες σε ποντίκια (rat brain microvessels) διαφάνηκε ότι ο μόλυβδος ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, η οποία μέσω της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών, έχει άμεση επίδραση στη συσταλτικότητα των αγγείων (Schwartz, 1991).

Σε πειραματικές μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα είναι φανερό ότι η έκθεση σε μόλυβδο οδηγεί αρχικά σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος, η οποία όμως μειώνεται σε μακροχρόνια έκθεση (Vander, 1988). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με τα ευρήματα ερευνών που έχουν μελετήσει τις επιδράσεις τις χρόνιας έκθεσης μολύβδου στον άνθρωπο (Carmignani et al, 1983).

Επιπλέον σε άλλες μελέτες ποντικίων παρατηρήθηκε ότι ο μόλυβδος οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, οι οποίες απενεργοποιούν το μονοξειδίο του αζώτου (NO), με αποτέλεσμα αντισταθμιστικά να αυξάνεται η συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (NOS) (Vaziri et al, 2001, Hu 2006). Επίσης σε παρόμοιες μελέτες φαίνεται ότι η επίδραση χαμηλών συγκεντρώσεων μολύβδου σε συμπαθητικούς προγαγγλιακούς νευρώνες ποντικίων είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση μετασυναπτικών δυναμικών και τη μείωση των ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών *in vivo* και *in vitro*, επηρεάζοντας άμεσα τα επίπεδα των κατεχολαμινών της κυκλοφορίας (Lai et al, 2002).

Εκτός από την επίδραση του μολύβδου στην αρτηριακή πίεση, το τοξικό αυτό μέταλλο μπορεί να έχει και απευθείας συμμετοχή στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης, επηρεάζοντας το μεταβολισμό των λιπιδίων. Σε έρευνα Αφρικανών που ήταν εκτεθειμένοι λόγω της





εργασίας τους σε μόλυβδο (μηχανικοί- ηλεκτρολόγοι αυτοκινήτων, εργαζόμενοι σε εργοστάσια μπαταριών, σε πρατήρια καυσίμων, άτομα που ασχολούνταν με τη βαφή, οξυγονοκόλληση) διαπιστώθηκε ότι ενώ τα επίπεδα της HDL και των τριγλυκεριδίων δεν διέφεραν σημαντικά από αυτά των ατόμων που δεν ήταν εκτεθειμένα σε μόλυβδο (προσωπικό και φοιτητές του πανεπιστημίου), τα επίπεδα της χοληστερόλης και της LDL ήταν σαφώς αυξημένα (1.5-2.0 φορές). Τα ευρήματα της έρευνας υποδεικνύουν μία αλλαγή στο μεταβολισμό των λιπιδίων πιθανώς μέσω της αυξημένης δραστηριότητας της HMGCoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A ) που παίζει ρόλο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης και μέσω μείωσης του αριθμού/ συγγένεια των LDL υποδοχέων χοληστερόλης (Ademuyiwa Oladipo et al, 2005).

#### 4.2.5 Επιπτώσεις του μολύβδου στον ανθρώπινο οργανισμό

Χαμηλή έκθεση σε μόλυβδο, επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη του εγκεφάλου.

Δηλητηρίαση από μόλυβδο μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη νευρολογική βλάβη. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην έκθεση στο μόλυβδο λόγω αυξημένης γαστρεντερικής απορρόφησης και αυξημένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Τα παιδιά μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές στη συμπεριφορά, δυσκολίες εκμάθησης και συγκέντρωσης, προβλήματα ευερεθιστικότητας, υπερδραστηριότητας, κατάθλιψη, προβλήματα στην ανάπτυξη και την ακοή. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ειδικότερο κατά το τελευταίο τρίμηνο ο μόλυβδος μπορεί να περάσει μέσω του πλακούντα στο έμβρυο.

Τα συμπτώματα της οξείας δηλητηρίασης από μόλυβδο είναι πονοκέφαλος, επιθετικότητα, κοιλιακοί πόνοι απώλεια όρεξης και διάφορα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα.

Η εγκεφαλοπάθεια μόλυβδου χαρακτηρίζεται από αϋπνία και αυξημένη ανησυχία. Σε βαριές περιπτώσεις εγκεφαλοπάθειας μολύβδου, το επηρεασμένο άτομο μπορεί να πάσχει από οξεία ψύχωση, σύγχυση και υπερευαυσθησίες. Άνθρωποι που έχουν εκτεθεί σε μόλυβδο είναι δυνατόν για πολύ καιρό να πάσχουν από επιδείνωση μνήμης, παρατεταμένο χρόνο αντίδρασης και μειωμένη δυνατότητα αντίληψης. Μακροχρόνια έκθεση στον μόλυβδο μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία και βλάβη στα νεφρά, ενώ οξεία έκθεση στο μόλυβδο μπορεί να προκαλέσει βλάβη των νεφρικών σωληναρίων.

Πιο αναλυτικά οι επιπτώσεις του μολύβδου στον οργανισμό μπορούν να διαχωριστούν ανάλογα με τις συγκεντρώσεις του μετάλλου στον οργανισμό



Πίνακας 4.1.3

Επιπτώσεις μολύβδου (Pb) στον ανθρώπινο οργανισμό.	
Επίπεδα Pb αίματος (μg/dl)	Επίπτωση
4-6	Αναστέλλει την ALAD (δ- αμινολεβουλινική αφυδρατάση)
15	Άνοδος του ΕΡ του αίματος.
20-25	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
30	Τοξικότητα επί του εμβρύου.
30-40	Μείωση της γονιμότητας στις γυναίκες.
30-40	Αλλοίωση της σπερματογένεσης στους άνδρες.
40	Μειωμένη αγωγή των νευρικών ώσεων.
40	Μειωμένη σύνθεση αιμοσφαιρίνης.
40-60	Ψυχολογικές, αισθητικές και συμπεριφορικές αλλαγές.
50	Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας.
>50	Αναιμία.
50-60	Περιφερική νευροπάθεια.
100-120	Εγκεφαλοπάθεια.

(Καλφακάκου Β, 2003).

#### 4.2.6 Τοξικότητα μολύβδου (Toxicity of Pb)

Για τα παιδιά, επίπεδα μολύβδου στο αίμα χαμηλότερα από 10 μmg/dl θεωρούνταν μέχρι τώρα ανεκτά, αλλά πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να υπάρξουν τοξικά αποτελέσματα του μολύβδου σε αυτά τα επίπεδα. Τα ανώτερα ανεκτά επίπεδα έχουν τροποποιηθεί. Σήμερα τα 20 μg/dl Pb για τους ενήλικες και τα 4 μg/dl Pb για τα παιδιά θεωρούνται προσωρινά ασφαλή όρια αποφυγής κινδύνου τοξικότητας από το μόλυβδο.



## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

### ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### 5.1 ΤΡΟΦΙΜΑ- ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

1. Τροφές για την πειραματική μελέτη παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο ως ακολούθως :

- control τροφή που παρασκευάστηκε σύμφωνα με το πρότυπο της τροφής του εκτροφείου, όσον αφορά τις βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία.
- τροφή ελλειμματική σε ψευδάργυρο (0,7 mg/kg τροφής).
- τροφή αυξημένης συγκέντρωσης σε Zn, (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου από την control τροφή, 70 mg Zn/ kg τροφής).
- τροφή αυξημένης συγκέντρωσης σε Cu, (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση χαλκού από την control τροφή, 70 mg Cu/ kg τροφής).
- τροφή αυξημένης συγκέντρωσης σε Cd, (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση καδμίου από τα επιτρεπόμενα όρια, 1mg/kg τροφής).
- τροφή αυξημένης συγκέντρωσης σε Pb, (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση μολύβδου από τα επιτρεπόμενα όρια, 1mg/kg τροφής).
- τροφή στην οποία είχαν προστεθεί 1,09 mg /kg τροφής,αμλοδιπίνης, ανταγωνιστής ασβεστίου.
- τροφή στην οποία είχαν προστεθεί 0,52 mg/kg τροφής, ραμπρίλης, αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου.

#### 2. Τρόφιμα εμπορίου

Από τα ερωτηματολόγια εβδομαδιαίας συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (είδος και ποσότητα) για όλες τις ομάδες τροφίμων (φρούτα- λαχανικά, κρέας- παράγωγά του, κοτόπουλο-ψάρι γαλακτοκομικά, ψωμί- παράγωγά του, λίπη – έλαια), τα οποία απαντήθηκαν από τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην έρευνα, καταγράφηκαν και επιλέχθηκαν να συλλεχθούν δείγματα από: κρέας (χοιρινό, μοσχάρι, αρνί), τυρί φέτα, γραβιέρα, γάλα πλήρες, ψωμί φούρνου, ξηροί καρποί (αμύγδαλα, καρύδια). Τα άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα είχαν την τάση να καταναλώνουν τα εν λόγω τρόφιμα σε συστηματική βάση. Από κάθε τρόφιμο επιλέχθηκαν πέντε τυχαία δείγματα από συνοικιακά εμπορικά καταστήματα και αλυσίδες Super Market, τα οποία επισκέπτονταν οι συμμετέχοντες.



## **5.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

**(Άδεια Χρήσης Πειραματόζων Αρ. Πρ. : 2081/12-03-2007, Κτηνιατρική Υπηρεσία Νομαρχίας Ιωαννίνων)**

### 1. Περιγραφή

Τριάντα τρεις (33) θηλυκοί επίμυες Wistar rats, ηλικίας πέντε (5) εβδομάδων, βάρους εκατόν τριάντα γραμμαρίων (130 gr) κατά μέσο όρο.

### 2. Διασφάλιση Ευζωίας

Τα ζώα και όλες οι διαδικασίες που σχετίζονταν με αυτά επιτελέστηκαν στο εργαστήριο, έγιναν βάσει της οδηγίας την Ε.Ε. «περί προστασίας των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους σκοπούς» (86/609/EEC).

### 3. Συνθήκες πειράματος

Κάθε ζώο παρέμεινε σε ατομικό κλωβό υπό ελεγχόμενη θερμοκρασία (20- 24 °C), υγρασία (60%) και φωτοπερίοδο (12h/day).

Τα ζώα είχαν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό.

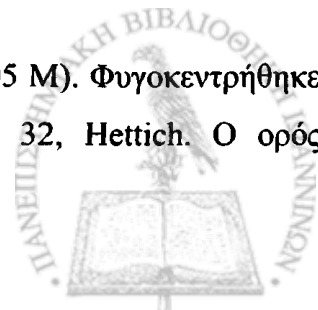
Μία φορά την ημέρα, τροφή συγκεκριμένου βάρους τοποθετούταν σε κάθε κλωβό και την επόμενη μέρα πριν την ανανέωση της τροφής ζυγίζοταν όσο υπόλειμμα τροφής δεν είχε καταναλωθεί από το ζώο, ώστε να έχουμε καταγεγραμμένη την ακριβή ημερήσια πρόσληψη τροφής.

Χρόνος περιόδου πειράματος: σαράντα τρεις (43) ημέρες.

### 4. Συνθήκες θανάτωσης των ζώων

Αναισθησία με κεταμίνη (10mg/ml)+ μεθαζολάμη (Dormikum), αναλογία 1:3, έγχυση ενδοπεριτοναϊκά 0,4-0,5 ml/ζώο. Εν συνεχεία, λήψη καρδιογραφήματος με συσκευή FUKUDA DENSHI, FK12. Ακολουθούσε αιμοληψία από την σφραγίτιδα φλέβα. Τέλος η θανάτωση γινόταν με χλωριούχο κάλιο (KCL) και εν συνεχεία γινόταν η λήψη επιλεγμένων οργάνων (συκώτι, καρδιά).

Το αίμα συλλέχθηκε σε σωληνάρια τύπου BD Vacutainer (9NC, 0,105 M). Φυγοκεντρήθηκε στις 3000 στροφές για είκοσι λεπτά, σε φυγόκεντρο ROTOFIX 32, Hettich. Ο ορός



μεταγγίστηκε σε τρία σωληνάρια EPPENDORF. Το πρώτο δείγμα χρησιμοποιήθηκε για βιοχημικές αναλύσεις (Cho, HDL, LDL, Tg, Ca). Το δεύτερο χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων μετάλλων (Zn, Cu, Pb, Cd) και το τρίτο δείγμα διατηρείται σε κατάψυξη -80°C για τυχόν συμπληρωματικές αναλύσεις.

### 5. Πειραματικές ομάδες ζώων

Τα ζώα χωρίστηκαν σε εννιά (9) ομάδες. Για μία εβδομάδα τα ζώα όλων των ομάδων σιτίστηκαν με τροφή που παρασκευάστηκε στο εργαστήριο (control τροφή) ώστε να προσομοιάζει αυτής του εκτροφείου πειραματοζώων του πανεπιστημίου. Έτσι όλα τα ζώα συμμετείχαν στο πείραμα με αφετηρία το ίδιο διατροφικό status.

Οι ομάδες είχαν ως εξής:

**1<sup>η</sup> ομάδα:** Τρία (3) ζώα τα οποία σιτίστηκαν με τροφή εκτροφείου (προερχόμενη από ιδιωτική εταιρεία ΒΙΟΖΩΗΣ Α.Ε). Η τροφή αυτή αποτελούνταν από τα εξής συστατικά: καλαμπόκι, κριθάρι, σογιάλευρο gmo, πίτυρα, μίγμα βιταμινών και ιχνοστοιχείων, ανθρακικό ασβέστιο, αλάτι, κλπ, στο οποίο προστέθηκε ένα μίγμα βιταμινών και ιχνοστοιχείων συγκεκριμένης σύστασης, όπως φαίνεται στον πίνακα:

Οι ποσότητες αναφέρονται ανά τόνο τροφής

ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ			ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ		
Βιτ. Α	15.000.000	IU	Βιοτίνη	230	mg
Βιτ. D	1.500.000	IU	Βιτ. C		mg
Βιτ. E	85.000	mg	Μαγνήσιο		mg
Βιτ. K <sub>3</sub>	50.000	mg	Σίδηρος	50.000	mg
Βιτ. B <sub>1</sub>	10.000	mg	Μαγγάνιο	45.000	mg
Βιτ. B <sub>2</sub>	12.000	mg	Ψευδάργυρος	30.000	mg
Βιτ. B <sub>6</sub>	12.000	mg	Χαλκός	7.000	mg
Βιτ. B <sub>12</sub>	115	mg	Κοβάλτιο	500	mg
ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΘΞΥ	21.000	mg	Ιώδιο	6.100	mg
ΝΙΑΣΙΝΗ	30.000	mg	Σελήνιο		mg
ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ	3.000	mg	Αντιοξ.		mg



Η ανάλυση της τροφής του εκτροφείου είχε τις παρακάτω αναλογίες:

ΑΝΑΛΥΣΗ				
Ολ. Πρωτεΐνες	18,5		Ασβέστιο %	0,5
Λίπος %	5,5		Φώσφορος %	0,65
Κυτταρίνες %	4,5		Λυσίνη %	1
Τέφρα %	6		Μεθ+ Κυστ %	0,65
Υγρασία %	12			

Το πρώτο ζώο θανατώνεται μετά το πέρας της πρώτης εβδομάδας.

Τα δύο ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος.

**2<sup>η</sup> ομάδα: Επτά (7)** (control group) ζώα στα οποία χορηγήθηκε τροφή παρασκευασμένη στο εργαστήριο (control τροφή). Η τροφή παρασκευάστηκε σύμφωνα με το πρότυπο της τροφής του εκτροφείου, όσον αφορά τις βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία. Η τροφή αποτελούταν από τα εξής συστατικά: καθαρό άμυλο αραβόσιτου (67,8%), καζεΐνη ελεύθερη βιταμινών και ιχνοστοιχείων (19,17%), σογιέλαιο (6,21%), μεθειονίνη (0,73%), λυσίνη (1,13%), ασβέστιο-φώσφορος (0,73-0,56%), άγαρ (6,78%). Η τροφή ήταν αποξηραμένη, υπό μορφή PELLET.

Δύο ζώα θανατώθηκαν στο πέρας της 1<sup>ης</sup> εβδομάδας

Δύο ζώα θανατώθηκαν πέντε (5) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος

Δύο ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος

**3<sup>η</sup> ομάδα: Πέντε (5)** ζώα (Zn deficient group) στα οποία χορηγήθηκε τροφή παρασκευασμένη στο εργαστήριο ελλειμματική σε ψευδάργυρο (0,7 mg/kg τροφής). Η τροφή ήταν αποξηραμένη υπό μορφή PELLET.

Τα πέντε ζώα θανατώθηκαν πέντε (5) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος

**4<sup>η</sup> ομάδα: Τρία (3)** (Cu x 10 group) ζώα τα οποία σιτίστηκαν με τροφή που παρασκευάστηκε στο εργαστήριο, αυξημένη σε Cu, (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση χαλκού από την control τροφή, 70 mg Cu/ kg τροφής). Η τροφή ήταν αποξηραμένη υπό μορφή PELLET.

Τα τρία ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος



5<sup>η</sup> ομάδα: **Τρία (3)** (Zn x 10 group) ζώα τα οποία σιτίστηκαν με τροφή που παρασκευάστηκε στο εργαστήριο, αυξημένη σε Zn, (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου από την control τροφή, 70 mg Zn/ kg τροφής). Η τροφή ήταν αποξηραμένη υπό μορφή PELLETT.

Τα ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος

6<sup>η</sup> ομάδα: **Τρία (3)** (Pb x 10 group) ζώα. Σύμφωνα με τον κανονισμό ECIII/ 5125/95 (αναθ.3) το μέγιστο επιτρεπόμενο όριο μολύβδου στα τρόφιμα για τον άνθρωπο είναι: 0,05- 0,2 mg/kg και στο συκώτι- νεφρά έως 0,5 mg. Βάση αυτού, σε τρία ζώα δόθηκε τροφή που παρασκευάστηκε στο εργαστήριο, αυξημένη σε Pb (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση μολύβδου από τα επιτρεπόμενα όρια, 5mg/kg τροφής).

Τα τρία ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος

7<sup>η</sup> ομάδα: **Τρία (3)** (Cd x 10 group) ζώα. Σύμφωνα με τον κανονισμό ECIII/ 5125/95 (αναθ.3) το μέγιστο επιτρεπόμενο όριο καδμίου στα τρόφιμα για τον άνθρωπο είναι: 0,05- 0,1 mg/kg και στο συκώτι- νεφρά έως 1 mg. Βάση αυτού, σε τρία ζώα δόθηκε τροφή που παρασκευάστηκε στο εργαστήριο, αυξημένη σε Cd (δέκα φορές περισσότερη συγκέντρωση καδμίου από τα επιτρεπόμενα όρια, 1mg/kg τροφής).

Τα τρία ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος

8<sup>η</sup> ομάδα: **Τρία (3)** ζώα (group με ανταγωνιστές ασβεστίου).

Τρία ζώα για διάρκεια 28 ημερών σιτίστηκαν με τροφή παρασκευασμένη στο εργαστήριο, στην οποία είχαν προστεθεί 1,09 mg/kg τροφής, της φαρμακευτικής ουσίας (ανταγωνιστής ασβεστίου) που εμπεριέχεται στο σκεύασμα Norvasc(10 mg).

Τα τρία ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος

9<sup>η</sup> ομάδα: **Τρία (3)** ζώα (group με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου).

Τρία ζώα για διάρκεια 24 ημερών σιτίστηκαν με τροφή παρασκευασμένη στο εργαστήριο, στην οποία είχαν προστεθεί 0,52 mg/kg τροφής, της φαρμακευτικής ουσίας (αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου) που εμπεριέχεται στο σκεύασμα Triatec(5 mg).

Τα τρία ζώα θανατώθηκαν έξι (6) εβδομάδες μετά την έναρξη του πειράματος



### 5.3 ΚΑΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

#### 1. Περιγραφή

Ομάδα ασθενών: Τριάντα τρία (33) άτομα, ηλικίας 35-55 χρόνων που υπόκεινται σε φαρμακευτική αγωγή για την υπέρταση με ανταγωνιστές ασβεστίου, ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, ή β- blockers.

Ομάδα ελέγχου: Δεκαοκτώ άτομα (18), ηλικίας 35-55 χρόνων με τιμές αρτηριακής πίεσης εντός φυσιολογικών ορίων και ζουν στην ίδια περιοχή με τους ασθενείς.

Όλα τα άτομα ενημερώθηκαν για το είδος της έρευνας και εφόσον έδωσαν την συγκατάθεσή τους, ορίστηκε ο τόπος και ο χρόνος της συνάντησης μας. Από κάθε συμμετέχοντα συλλέχθηκαν: δείγμα αίματος, δείγμα τριχών, διατροφικό ιστορικό, φαρμακευτική αγωγή. Όλα τα άτομα προσήλθαν στο νοσοκομείο, πρωινή ώρα, όπου γινόταν καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, εν συνεχεία αιμοληψία και συλλογή τριχών από εξειδικευμένο προσωπικό, συνέντευξη για διατροφικές πληροφορίες, συνήθειες καπνίσματος, φαρμακευτική αγωγή.

#### 2. Συλλογή αίματος

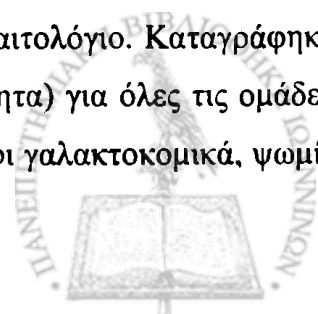
Συλλογή 10 ml αίματος και μετάγγιση σε δύο σωληνάρια BD Vacutainer, SST II Advance (5ml). Το πρώτο στάλθηκε για βιοχημικό έλεγχο και το δεύτερο φυγοκεντρήθηκε στις 3500 στροφές για 5 λεπτά. Ο ορός που συλλέχθηκε διατηρήθηκε στην κατάψυξη.

#### 3. Συλλογή τριχών

Συλλογή τριχών από δύο διαφορετικά σημεία του τριχωτού (πίσω μέρος και στη βάση του λαιμού), όσο το δυνατόν πιο κοντά στη ρίζα. Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα που δεν είχαν τα μαλλιά τους βαμμένα. Χρησιμοποιήθηκε ανοξειδωτό ψαλίδι και το δείγμα των τριχών από κάθε συμμετέχοντα τοποθετήθηκε σε πλαστικό αεροστεγές σακουλάκι, όπου και παρέμεινε μέχρι την ανάλυση του.

#### 4. Διατροφικό ιστορικό

Για κάθε άτομο που συμμετείχε στην έρευνα πραγματοποιήθηκε κατ'ιδίαν συνέντευξη στην οποία καταγράφηκαν στοιχεία από το καθημερινό ή εβδομαδιαίο διαιτολόγιο. Καταγράφηκε η εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων (είδος και ποσότητα) για όλες τις ομάδες τροφίμων (φρούτα- λαχανικά, κρέας- παράγωγά του, κοτόπουλο-ψάρι γαλακτοκομικά, ψωμί-





παράγωγά του, λίπη – έλαια). Επιπλέον συλλέχθηκαν στοιχεία για το νερό που καταναλώνουν, για την ποσότητα αλκοόλ που πιθανώς καταναλώνουν. Στο τέλος, κάθε συμμετέχοντας ερωτήθηκε για τις συνήθειες καπνίσματος από το παρελθόν έως σήμερα.

Το ερωτηματολόγιο εβδομαδιαίας συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που χρησιμοποιήθηκε ήταν το ακόλουθο

### ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

#### ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΩΝ

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΓΑΛΑ (Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΓΙΑΟΥΡΤΙ (Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΤΥΡΙ (Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται

ΨΩΜΙ-ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΨΩΜΙΟΥ (Είδος..... Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΟΣΠΡΙΑ (Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΡΥΖΙ-ΖΥΜΑΡΙΚΑ (Είδος..... Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΛΑΧΑΝΙΚΑ (Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΦΡΟΥΤΑ (Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται

ΚΡΕΑΣ-ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΡΕΑΤΟΣ(Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ (Είδος.....Ποσότητα.....)

0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....

Πόσο συχνά καταναλώνεται ΨΑΡΙΑ (Είδος.....Ποσότητα.....)



0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....	
Πόσο συχνά καταναλώνεται ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ (Ποσότητα.....)	
0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....	
Πόσο συχνά καταναλώνεται ΣΠΟΡΕΛΑΙΑ (Είδος.....Ποσότητα.....)	
0-1 φορά/ εβδομάδα.....1-3 φορές/ εβδομάδα.....Καθημερινά.....	
Πόσα ποτήρια νερό πίνεται ημερησίως .....	Πίνεται νερό ΕΜΦΙΑΛΩΜΕΝΟ Ναι.....Τύπος..... Όχι.....
Είστε καπνιστής/καπνίστρια Ναι.....Αριθμός τσιγάρων/ ημέρα..... Όχι.....	
Άλλα τρόφιμα που καταναλώνεται	
Είδος- Κατηγορία Τροφίμου/	Ποσότητα/ Συχνότητα κατανάλωσης/
.....	.....
.....	.....
.....	.....

### 5. Φαρμακευτική αγωγή

Τριάντα τρεις ασθενες υπό αντιυπερτασική αγωγή που εντάχθηκαν στην έρευνα ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες:

- A. Δέκα (10) άτομα που έπαιρναν ανταγωνιστές ασβεστίου (Norvasc 10mg)
- B. Δεκαεπτά (17) άτομα που έπαιρναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (Triatec 5 mg)
- Γ. Έξι (6) άτομα που έπαιρναν b- blockers

Και για τις τρεις κατηγορίες καταγράφηκαν: το είδος του σκευάσματος, η δοσολογία, η περίοδος θεραπείας.



## 6. Προετοιμασία ορών

Οι οροί αραιώθηκαν με δις απεσταγμένο νερό με αναλογία 1:4 για τις μετρήσεις ψευδαργύρου και χαλκού και 1:60 και τις μετρήσεις καδμίου και μολύβδου.

## 7. Προετοιμασία μαλλιών

Αρχικά έγινε ζύγιση κάθε δείγματος σε ζυγό ακριβείας (SANTORIUS 30), το βάρος των δειγμάτων που ελήφθησαν κυμαινόταν μεταξύ 0,025- 0,44 γραμμαρίων. Όλα τα δείγματα υποβλήθηκαν σε διαδικασία πέψης.

**Διαδικασία πέψης για τα μαλλιά και τις τροφές:** προσθήκη 5 ml  $\text{HNO}_3$  (>69% Fluka) και 0,4 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% Fluka), τοποθέτηση σε οβίδες Teflon-PFA, και κατόπιν σε οικιακό φούρνο μικροκυμάτων ισχύος  $P=1000\text{W}$ , σε medium power για δεκαπέντε (15) λεπτά. Το προϊόν της πέψης μεταφέρθηκε ποσοτικά σε δοκιμαστικούς σωλήνες και αραιώθηκε αρχικά με δις απεσταγμένο νερό μέχρι τελικού όγκου 10ml και μέχρι τελικού όγκου 30ml για τη μέτρηση ψευδαργύρου και χαλκού.

Σε κάθε ανάλυση προετοιμάστηκαν επίσης τυφλά δείγματα (blanks)  $\text{HNO}_3$  και  $\text{H}_2\text{O}_2$  και υλικά αναφοράς (references) με την ίδια διαδικασία όπως και τα δείγματα, για την ελαχιστοποίηση των σταθερών σφαλμάτων της ανάλυσης (bias). Τα υλικά αναφοράς ελέγχουν την ποιότητα των δεδομένων της ανάλυσης και την αξιοπιστία τους και είναι συνήθως βιολογικό υλικό από διεθνείς οργανισμούς που διαθέτει γνωστή και αποδεκτή τιμή. Σαν πιστοποιημένο υλικό αναφοράς για τα μαλλιά χρησιμοποιήθηκε : *Human Hair* NCS ZC81002b. Το πιστοποιημένο υλικό αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε για τις τροφές ήταν ιστός μυδιού *Mytilus edulis* (BCR 278R Mussel tissue of Institute for Reference Materials and Measurements IRMM, JRC-EC).

## **5.4 ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ**

Οι βιοχημικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες της έρευνας, έγιναν στο Βιοχημικό- Αιματολογικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Αγρινίου και περιελάμβαναν:

Βιοχημικές αναλύσεις για: χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, αθηρωματικό δείκτη, νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, φώσφορος.

Αιματολογικός έλεγχος: αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, WBC, RBC, PLT

Η συγκέντρωση των λιπιδίων στο αίμα των ζώων και των ανθρώπων προσδιορίστηκε χρωματομετρικά.



Υλικά

Χρησιμοποιήθηκαν KITS της CHEMA DIAGNOSTICA (ITALY) ως ακολούθως:

Χοληστερόλη: CTF400CH (4 x 100ml)

Τριγλυκερίδια: TRF400CH (4 x 100ml)

HDL-direct : HDF080CH (4 x 20 ml)

Η φωτομετρία διενεργήθηκε με OLYMPOUS 600.

#### Προσδιορισμός χοληστερόλης (Cho)

Οι εστέρες χοληστερόλης που υπάρχουν στο πλάσμα υδρολύονται ποσοτικά σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα μέσω της χοληστερολ-εστεράσης. Παρουσία οξυγόνου η ελεύθερη χοληστερόλη οξειδώνεται μέσω της χοληστερόλ-οξειδάσης σε χοληστεν-4-ιο-3-ένα και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το υπεροξείδιο αντιδρά με την p-χλωροφαινόλη και την 4-αμινο-αντιπυρίνη παρουσία υπεροξειδάσης, σχηματίζοντας μια χρωστική της. Η ένταση του χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της χοληστερόλης και ο έλεγχος γίνεται φωτομετρικά μεταξύ 480-520 nm.

#### References

Trinder P., -J Clin. Path.22,158 (1969)

Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S., Richmond W., Fu P.C., -Clin. Chem. 20,470 (1974)

National Cholesterol Education Program (NCEP) recommended values for cholesterol

Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Second Edition, Burtis-Ashwood (1994)

#### Άμεσος προσδιορισμός υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL)

Για τη μέτρηση της HDL, αντισώματα κατά της ανθρώπινης β-λιποπρωτεΐνης συνδέονται με τις άλλες λιποπρωτεΐνες (LDL, VLDL και χυλομικρά) εκτός της HDL. Τα συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος που σχηματίζονται αναστέλουν τις ενζυμικές αντιδράσεις της χοληστερολ-εστεράσης και της χοληστερολ-οξειδάσης, που προστίθενται ώστε μόνο η HDL-C να είναι ελεύθερη προς αντίδραση. Το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> που παράγεται από τις ενζυμικές αντιδράσεις με την HDL-C αποδίδει μια ένωση γαλάζιου χρώματος κατά την οξειδωτική συμπύκνωση των F-DAOS (N-αίθυλ- N- (2-υδροξυ-3-σουλφοπροπυλ)-3,5-διμεθοξυ-4-φλουοροανιλίνη, άλας νατρίου) και 4-αμινοαντιπυρίνης, παρουσία υπεροξειδάσης. Από τη μέτρηση της απορρόφησης της ένωσης γαλάζιου χρώματος που παράγεται στα 593 nm (άριστο μήκος κύματος), η συγκέντρωση της HDL-C του δείγματος μπορεί να υπολογιστεί αν συγκριθεί με την απορρόφηση της βαθμονομημένης HDL-C.



## References

- Rifai N. and Warnick G.R., Ed. Laboratory Measurement of Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins AACC Press. Washington DC, USA, 1994
- Burtis C.A. and Ashwood E.R., Ed. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 2 Ed. Saunders, Philadelphia, 1994
- Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., et al, Am. J. Med 62,707-714, (1977)

## Προσδιορισμός τριγλυκεριδίων (Tg)

Τα τριγλυκερίδια υδρολύονται από την λιπο-πρωτεϊν-λιπάση προς γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η γλυκερόλη συμμετέχει σε σειρά συζευγμένων ενζυμικών αντιδράσεων στις οποίες εμπλέκονται τα ένζυμα γλυκερολ-κινάση/ γλυκερολ-φωσφορική οξειδάση και παράγεται υπεροξειδίο του υδρογόνου. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου αντιδρά με την p-χλωροφαινόλη και 4-αμινοαντιπυρίνη παρουσία της υπεροξειδάσης και σχηματίζει τη χρωστική της quinoneimine. Η ένταση του χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και μπορεί να μετρηθεί φωτομετρικά μεταξύ 480-520 nm.

## References

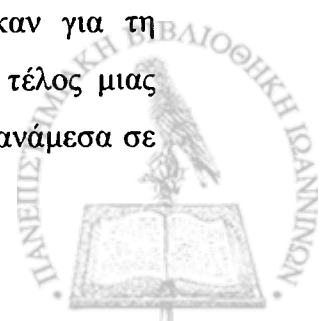
- Trinder P., -J Clin. Path.22,158 (1969)
- Bucolo G., David M., -Clin. Chem. 19,476 (1973)
- McGowan M.W., Artiss J.D., Standbergh D.R., Zak B. -Clin. Chem. 29,538 (1983)
- Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Second Edition, Burtis-Ashwood (1994)

## **5.5 ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΑ ΑΤΟΜΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ**

Για τις μετρήσεις των μετάλλων χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης (AAS) Perkin- Elmer 560, με φλόγα και φούρνο γραφίτη HGA- 400. Το σύστημα περιλαμβάνει επίσης διορθωτή υποστρώματος με λάμπα δευτερίου (background corrector). Κάθε μέτρηση επαναλήφθηκε τουλάχιστον τρεις φορές.

Τα δείγματα υπό υγρή μορφή υπόκεινται σε ανάλυση: περίπου 2 ml για κάθε μέτρηση στη φλόγα και 20ml για κάθε μέτρηση στο φούρνο.

Τυφλά-διαλύματα καθώς και πρότυπα διαλύματα μετάλλων χρησιμοποιήθηκαν για τη βαθμονόμηση του φωτόμετρου. Τα πρότυπα αναλύονται στην αρχή και στο τέλος μιας σειράς αναλύσεων και περιοδικά όταν υπάρχουν πολλά δείγματα, ενώ τα τυφλά ανάμεσα σε



κάθε δείγμα ή πρότυπο για την επαλήθευση της σταθερότητας των μετρήσεων. Η βαθμονόμηση του οργάνου γίνεται έτσι ώστε να δίνονται απευθείας μετρήσεις συγκέντρωσης, εάν οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων και των προτύπων είναι μέσα στο γραμμικό εύρος της καμπύλης, με την χρήση ενός τυφλού και ενός προτύπου στο ανώτερο άκρο του γραμμικού εύρους της καμπύλης.

Για τη μέτρηση του καδμίου με φούρνο γραφίτη χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα διαλύματα 2,08 και 6,25 ppb υπό νιτρική μορφή, ενώ για τη μέτρηση ψευδαργύρου και χαλκού 0,5 και 1 ppm Zn και Cu υπό νιτρική μορφή επίσης. Στη συνέχεια προέκυψαν οι καμπύλες βαθμονόμησης (αναφοράς) από τις απορροφήσεις των προτύπων υδατικών διαλυμάτων του μετάλλου συναρτήσει των συγκεντρώσεών τους. Τα δείγματα καθορίζονται από τις καμπύλες βαθμονόμησης εφόσον βρίσκονται εντός του γραμμικού εύρους. Οι συγκεντρώσεις των μετάλλων υπολογίζονται τελικά από τον τύπο:

$$\text{Συγκέντρωση (}\mu\text{g/ml)} = \frac{\text{Καθαρή Απορρόφηση δείγματος} \times \text{Συγκέντρωση προτύπου}}{\text{Καθαρή Απορρόφηση προτύπου}}$$

Ο τύπος αυτός για τα υγρά και τα στερεά δείγματα διαμορφώνεται αντίστοιχα ως εξής:

$$\text{Μέταλλο (}\mu\text{g/ml)} = \text{Συγκέντρωση (}\mu\text{g/ml)} \times \text{Αραίωση}$$

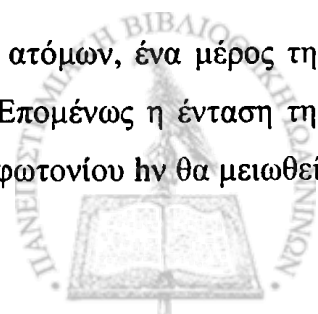
$$\text{Μέταλλο (ppm)} = \frac{\text{Συγκέντρωση (}\mu\text{g/ml)} \times \text{Όγκος δείγματος (ml)} \times \text{Αραίωση}}{\text{Βάρος πέψης (g)}}$$

### Μέθοδος Ατομικής Απορρόφησης

Στη μέθοδο της ατομικής απορρόφησης οι βασικές αρχές είναι οι ακόλουθες:

Τα προς ανάλυση μεταλλικά άλατα, που προκύπτουν μετά την όξινη πέψη των δειγμάτων, φέρονται σε ατομική κατάσταση και παρεμβάλλονται στην διαδρομή της εκπεμπόμενης φωτεινής συχνότητας του φωτόμετρου. Για κάθε μέταλλο χαρακτηριστικά φάσματα φωτεινών συχνοτήτων ενεργοποιούνται στη πηγή του φωτόμετρου με τη βοήθεια μιας κοίλης λυχνίας καθόδου (hollow cathode lamp). Τα άτομα του μετάλλου τότε απορροφούν επιλεκτικά την ακτινοβολία που εκπέμπεται.

Ως γνωστόν όταν ακτινοβολία μήκους κύματος  $\lambda$  περνά από νέφος ατόμων, ένα μέρος της απορροφάται λόγω της διέγερσης των ατόμων ( $M^0 + h\nu \rightarrow M^*$ ). Επομένως η ένταση της ακτινοβολίας στο μήκος κύματος που αντιστοιχεί στην ενέργεια του φωτονίου  $h\nu$  θα μειωθεί.



Όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση του ατόμου τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η μείωση στην ενέργεια της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Κάθε είδος ατόμου απαιτεί φωτόνια συγκεκριμένης ενέργειας, σε συγκεκριμένα μήκη κύματος, για να παράγει διεγερμένα άτομα αυτού του στοιχείου. Τελικά η μείωση της έντασης του σήματος του ανιχνευτή του φωτόμετρου υπακούει στον νόμο των Lambert- Beer, που ορίζει πως όταν μονοχρωματική ακτινοβολία διέρχεται από ομοιογενές υλικό, η ισχύς της ακτινοβολίας μειώνεται ανάλογα με τον αριθμό των απορροφούμενων σωματιδίων στη 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. Άρα η απορρόφηση σχετίζεται με τη συγκέντρωση του μετάλλου.

### 5.5.1 Μέθοδος Ατομικής Απορρόφησης με φλόγα

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση των επιπέδων  $Zn$  και  $Cu$  στον ορό αίματος. Για την ατομοποίηση ενδιάμεσης σταθερότητας στοιχείων, χρησιμοποιείται η φλόγα αέρα- ασετιλίνης, που φτάνει σε θερμοκρασία  $2300^\circ C$ . Το δείγμα φέρεται προς μέτρηση σε υγρή κατάσταση και μετατρέπεται σε αερόλυμα με τη βοήθεια νεφελοποιητή, μεταφέρεται από ρεύμα αερίων στον καυστήρα και μετά τη μίξη του με τα αέρια της φλόγας καίγεται και ατομοποιείται. 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 του  $Zn$  με φλόγα χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα διαλύματα  $S_1 = 0,5 \mu g/ml$  και  $S_2 = 1 \mu g/ml$  (ppm)  $Zn$  υπό νιτρική μορφή που παρασκευάστηκαν με διαδοχικές αραιώσεις από πυκνό πρότυπο διάλυμα  $ZnNO_3$  συγκέντρωσης  $1 mg/ml$  (Spectrosol, BDH Chemicals Ltd Poole England). Για τη μέτρηση του  $Cu$  με φλόγα χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα διαλύματα  $S_1 = 0,5 \mu g/ml$  και  $S_2 = 1 \mu g/ml$  (ppm)  $Cu$  υπό νιτρική μορφή που παρασκευάστηκαν με διαδοχικές αραιώσεις από πυκνό πρότυπο διάλυμα  $CuNO_3$  συγκέντρωσης  $1 mg/ml$  (Spectrosol, BDH Chemicals Ltd Poole England). Οι ρυθμίσεις λειτουργίας του οργάνου για τον  $Zn$  ήταν:

Μήκος κύματος ( $\lambda$ ):  $213,9 \text{ nm}$

Εύρος σχισμής (slit):  $0,7 \text{ nm NORM}$

Ένταση ρεύματος :  $15 \text{ mA}$

Πηγή φωτός: Κοίλη λυχνία καθόδου  $Zn$



Φλόγα: Μείγμα ασετιλίνης- αέρα, οξειδωτική

Ευαισθησία: 0,018 µg/ml Zn για 1% απορρόφηση(0,5 µg/ml έχουν απορρόφηση 0,12) \*

Οι ρυθμίσεις λειτουργίας του οργάνου για τον Cu ήταν:

Μήκος κύματος ( $\lambda$ ): 324,8 nm

Εύρος σχισμής (slit): 0,7 nm NORM

Ένταση ρεύματος : 15 mA

Πηγή φωτός: Κοίλη λυχνία καθόδου Cu

Φλόγα: Μείγμα ασετιλίνης- αέρα, οξειδωτική

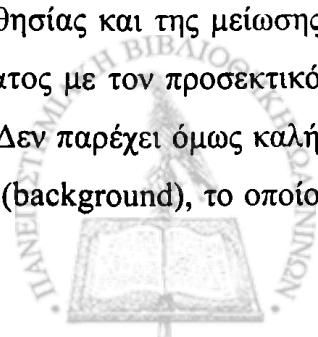
Ευαισθησία: 0,09 µg/ml Cu για 1% απορρόφηση(5 µg/ml έχουν απορρόφηση 0,25)

### 5.5.2 Μέθοδος Ατομικής Απορρόφησης με φούρνο γραφίτη

Στην ατομοποίηση με φούρνο γραφίτη, η οποία αυξάνει την ευαισθησία και μειώνει τα όρια ανίχνευσης, το δείγμα τοποθετείται στον ατομοποιητή, ο οποίος θερμαίνεται με τη διέλευση ελεγχόμενου ηλεκτρικού ρεύματος. Ο ατομοποιητής αποτελείται από υλικό αγώγιμο που εμφανίζει ηλεκτρική αντίσταση (γραφίτης), οπότε ελέγχοντας το ηλεκτρικό ρεύμα ελέγχεται και η θερμοκρασία του ατομοποιητή, και αυξάνει και αυτή σταδιακά. Αρχικά το δείγμα ξηραίνεται και ο διαλύτης εξατμίζεται. Ακολουθεί το στάδιο της πυρόλυσης όπου απομακρύνονται τα πτητικά συστατικά (κυρίως οργανικά) του χημικού υποστρώματος (matrix) και έτσι μειώνονται οι παρεμβολές. Τέλος, με πολύ υψηλές θερμοκρασίες το μέταλλο ατομοποιείται. Ένα σύστημα ψύξης και ένα αδρανές αέριο (αργόν) που δεν αντιδρά με τα άτομα του μετάλλου ή το γραφίτη προστατεύουν το γραφίτη από καύση σε τόσο υψηλές θερμοκρασίες.

Καθώς η ηλεκτροθερμική θυρίδα βρίσκεται στη διαδρομή του φωτός του φωτόμετρου κατά τη διάρκεια της ατομοποίησης καταγράφεται παροδικό σήμα απορρόφησης από το μεταλλικό νέφος. Η καμπύλη βαθμονόμησης παρουσιάζει τα δεδομένα και το ύψος της κορυφής ή το εύρος της περιοχής που μετρήθηκε (peak height ή peak area) τελικά είναι ανάλογο της συγκέντρωσης του μετάλλου.

Ο φούρνος γραφίτη παρέχει το πλεονέκτημα της αύξησης της ευαισθησίας και της μείωσης των παρεμβολών, απομακρύνοντας τα ιόντα του χημικού υποστρώματος με τον προσεκτικό έλεγχο των θερμοκρασιών ξήρανσης, πυρόλυσης και ατομοποίησης. Δεν παρέχει όμως καλή ακρίβεια καθώς μπορεί να υπάρχουν παρεμβολές από το υπόστρωμα (background), το οποίο





επίσης απορροφά. Έτσι είναι ουσιώδης η διόρθωση του υποστρώματος, η οποία γίνεται με χρήση διορθωτή (background corrector). Ο διορθωτής (λάμπα δευτερίου) μετρά το σήμα της απορρόφησης του υποστρώματος (μη ειδική απορρόφηση) και το αφαιρεί από το τελικό σήμα. Το διορθωμένο σήμα αποτελεί την καθαρή απορρόφηση από το μέταλλο.

Για τη μέτρηση του καδμίου με φούρνο γραφίτη χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα διαλύματα  $S_1 = 2,5 \mu\text{g/l}$  και  $S_2 = 5 \mu\text{g/l}$  (ppb) Cd υπό νιτρική μορφή που παρασκευάστηκαν με διαδοχικές αραιώσεις από πυκνό πρότυπο διάλυμα  $\text{CdNO}_3$  συγκέντρωσης  $1 \text{mg/ml}$  (Spectrosol, BDH Chemicals Ltd Poole England). Οι ρυθμίσεις του οργάνου για το Cd ήταν :

Μήκος κύματος ( $\lambda$ ): 228,8 nm

Εύρος σχισμής (slit): 0,7 nm ALT

Ένταση ρεύματος : 4 mA

Πηγή φωτός: Κοίλη λυχνία καθόδου Cd

Γραφίτης: UNCOATED

Ευαισθησία: 4,2  $\mu\text{g/l}$  Cd για 1% απορρόφηση ( $CM = 1,39 - 2,31 \mu\text{g/l}$  έχουν απορρόφηση 0,2)

Χρήση διορθωτή υποστρώματος: Λάμπα δευτερίου (BG)

Στον παρακάτω πίνακα δίνεται ένα ενδεικτικό πρόγραμμα χρόνου- θερμοκρασίας του φούρνου γραφίτη για το Cd στις τροφές.

Μέταλλο	Βήμα	Θερμοκρασία °C	Έναρξη (sec)	Στάση (sec)
Cd	Ξήρανση 1-2	110-150	10	50
	Πυρόλυση 3	250	10	20
	Ατομοποίηση 4	800	0	5
	Καθαρισμός 5	2500	1	4



Στον παρακάτω πίνακα δίνεται ένα ενδεικτικό πρόγραμμα χρόνου- θερμοκρασίας του φούρνου γραφίτη για το Cd στον ορό.

Μέταλλο	Βήμα	Θερμοκρασία °C	Έναρξη (sec)	Στάση (sec)
Cd	Ξήρανση 1-3	80-150	15	70
	Πυρόλυση 4	250	10	20
	Ατομοποίηση 5	800	0	5
	Καθαρισμός 6	2500	1	4

Για τη μέτρηση του μολύβδου με φούρνο γραφίτη χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα διαλύματα  $S_1 = 10 \mu\text{g/l}$  και  $S_2 = 25 \mu\text{g/l}$  (ppb) Pb υπό νιτρική μορφή που παρασκευάστηκαν με διαδοχικές αραιώσεις από πυκνό πρότυπο διάλυμα  $\text{PbNO}_3$  συγκέντρωσης  $1 \text{mg/ml}$  (Spectrosol, BDH Chemicals Ltd Poole England). Οι ρυθμίσεις του οργάνου για το Cd ήταν :

Μήκος κύματος ( $\lambda$ ): 283,3 nm

Εύρος σχισμής (slit): 0,7 nm ALT

Ένταση ρεύματος : 10 mA

Πηγή φωτός: Κοίλη λυχνία καθόδου Pb

Γραφίτης: UNCOATED

Ευαισθησία: 95  $\mu\text{g/l}$  Pb για 1% απορρόφηση ( $\text{CM} = 1,39-2,31 \mu\text{g/l}$  έχουν απορρόφηση 0,2)

Χρήση διορθωτή υποστρώματος: Λάμπα δευτερίου (BG)



Στον παρακάτω πίνακα δίνεται ένα ενδεικτικό πρόγραμμα χρόνου- θερμοκρασίας του φούρνου γραφίτη για το Pb στον ορό.

Μέταλλο	Βήμα	Θερμοκρασία °C	Έναρξη (sec)	Στάση (sec)
Pb	Ξήρανση 1-2	100-130	10	20
	Πυρόλυση 3	500	10	20
	Ατομοποίηση 4	1100	0	5
	Καθαρισμός 5	2500	1	4

### 5.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS. Ως εργαλεία πρώτου ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν το EXCEL και παραμετρικές μέθοδοι (ανάλυση διακύμανσης ANOVA).



6  
**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

**6.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- ΤΡΟΦΙΜΑ**

6.1.1 Επίπεδα μετάλλων στις παρασκευασθείσες ζωοτροφές

Πίνακας 6.1.1

Τροφές  Στις ομάδες των ζώων	Συγκεντρώσεις σε μέταλλα			
	Zn (ppm)	Cu (ppm)	Cd (ppb)	Pb (ppb)
Control τροφή	37	8	648	192
Zn deficient τροφή	<b>0,8</b>	8	2020	115
Zn x 10 τροφή	<b>299</b>	7	786	240
Cu x 10 τροφή	38	<b>68</b>	677	89
Cd x 10 τροφή	44	7,5	<b>10650</b>	78
Pb x 10 τροφή	40,5	7	634	<b>4690</b>
Τροφή με ανταγωνιστή –Ca- <b>amlodipine</b>	35	6	1440	137
Τροφή με αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου- <b>ramipril</b>	38	7,5	824	155

Από τον πίνακα φαίνεται ότι οι τροφές των ζώων που παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο είχαν τα εξής χαρακτηριστικά: όλες οι κατηγορίες των τροφών συγκρινόμενες με την τροφή της ομάδας ελέγχου (control τροφή) περιείχαν διαφορετικές συγκεντρώσεις κάθε υπό εξέταση μέταλλο. Η ομάδα ελέγχου (control τροφή) εμπεριέχει συγκεντρώσεις μετάλλων που πληρούν τις βασικές απαιτήσεις της διατροφής των πειραματοζώων στα απαραίτητα μέταλλα Zn και Cu. Τα μη απαραίτητα μέταλλα Cd και Pb περιέχονταν, στην τροφή της ομάδας ελέγχου, στις συγκεντρώσεις που αναγράφονται στον πίνακα, ως αναπόφευκτο συστατικό των πρώτων υλών. Οι υπόλοιπες πειραματικές ομάδες ζώων σιτίστηκαν με τροφή ελεγχόμενης συγκέντρωσης για κάθε μέταλλο, ώστε να διασαφηνιστεί ο ρόλος του κάθε μετάλλου διατροφικής προέλευσης ως προς την επίδραση του στα επίπεδα των λιπιδίων αλλά και των άλλων μετάλλων στον ορό των ζώων.



6.1.2. Επίπεδα μετάλλων στα τρόφιμα βασικής κατανάλωσης του υπο μελέτη πληθυσμού ατόμων υγιών και υπερτασικών

Πίνακας 6.1.2

*Τροφές	Συγκεντρώσεις σε μέταλλα			
	Zn (ppm)	Cu (ppm)	Cd (ppb)	Pb (ppb)
Γάλα	4,4 sd±0,75	0,11 sd±0,12	12,32 sd±1,35	80,13 sd±13,26
Τυρί φέτα	15,6 sd±2,07	0,50 sd±0,22	45,76 sd±5,32	193 sd±11,57
Γραβιέρα	25,14 sd±2,19	1,14 sd±0,38	35,46 sd±5,69	178 sd±15,67
Ψωμί σταρένιου τύπου	11,2 sd±1,98	2,38 sd±0,88	50,25 sd±6,34	120,01 sd±35,23
Κρέας χοιρινό	28,61 sd±6,66	1,22 sd±0,47	45,96 sd±6,45	217,24 sd±14,54
Κρέας από μοσχάρι	28,51 sd±2,27	0,85 sd±0,49	44,73 sd±24,53	224,71 sd±83,91
Κρέας από αρνί	26,69 sd±6,00	0,98 sd±0,30	56,57 sd±17,17	162,94 sd±39,84
Κοτόπουλο	11,12 sd±2,01	0,75 sd±0,32	49,65 sd±5,74	189,24 sd±22,35
Αμύγδαλα	60 sd±4,38	12,44 sd±0,65	35,49 sd±3,21	100,95 sd±16,75
Καρύδια	28 sd±3,01	4,62 sd±0,32	28,12 sd±2,37	95,34 sd±13,36

\*προέλευση περιοχής Αγρινίου

Από τον πίνακα φαίνεται ότι

Τα επίπεδα ψευδαργύρου (Zn) που παρουσιάζονται στα τρόφιμα, είναι ικανοποιητικά με βάση την απαιτούμενη ημερήσια δόση Recommended Daily Allowance για ενήλικες (RDA) για ενήλικες (8-11 mg Zn /ημέρα)

Τα επίπεδα χαλκού (Cu) που παρουσιάζονται στα τρόφιμα, είναι ικανοποιητικά με βάση το RDA για ενήλικες (900 µg Cu /ημέρα)

Τα επίπεδα μολύβδου (Pb) στα τρόφιμα βρίσκονται στα ανώτατα επιτρεπτά όρια για τον άνθρωπο που είναι το 0,05- 0,2 mg/kg (50-200 ppb).

Τα επίπεδα καδμίου (Cd) στα τρόφιμα βρίσκονται εντός των επιτρεπτών ορίων για τον άνθρωπο που είναι το 0,05- 0,1 mg/kg (50-100 ppb).



## 6.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

### 6.2.1 Συγκεντρώσεις λιπιδίων στα ζώα

Πίνακας 6.2.1.1:

#### Μέσοι Όροι των λιπιδίων

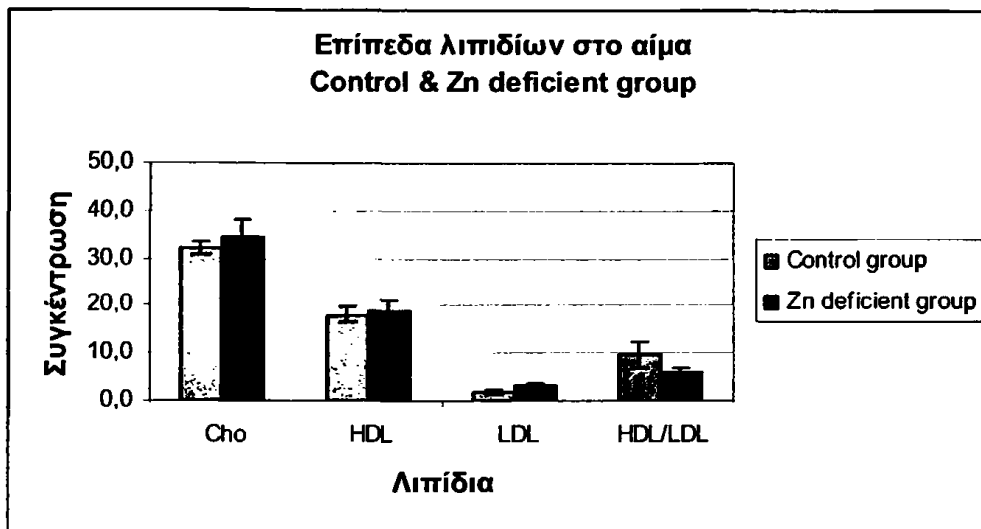
λιπίδια Ομάδες Ζώων	Cho (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL/LDL
Control group	32,1 (sd±1,2)	18,0 (sd ±1,6)	1,95 (sd ±0,5)	9,7 (sd ±2,7)
Zn deficient group	34,5 (sd±3,8)	18,9 (sd ±2,2)	3,14 (sd ±0,5)	6,1 (sd ±0,7)
Zn x 10 group	40,8 (sd±5,4)	23,1 (sd ±3,8)	2,94 (sd ±1,0)	8,2 (sd ±1,7)
Cu x 10 group	39,2 (sd±9,6)	22,5 (sd ±5,4)	2,49 (sd ±0,4)	9,0 (sd ±1,2)
Cd x 10 group	41,3 (sd±4,0)	21,9 (sd ±4,5)	1,94 (sd ±0,6)	11,5 (sd ±0,9)
Pb x 10 group	36,6 (sd±7,6)	18,6 (sd ±1,4)	2,47 (sd ±0,4)	7,6 (sd ±0,6)
Calcium inhibitors	32,5 (sd±0,5)	19,4 (sd ±0,9)	1,72 (sd ±0,2)	11,3 (sd ±1,0)
ACE inhibitors	32,5 (sd±4,1)	18,8 (sd ±1,0)	2,15 (sd ±0,4)	8,9 (sd ±1,2)

Είναι φανερό ότι οι ομάδες με διαφορετικές συγκεντρώσεις σε μέταλλα αλλά και οι ομάδες στις οποίες έχουν προστεθεί αντι-υπερτασικά σκευάσματα στην διατροφή τους, εμφανίζουν διαφορές στο λιπιδαιμικό προφίλ συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου, αλλά και μεταξύ τους. Από τον πίνακα 1 και τα σχήματα 1,2,3,4 που ακολουθούν προκύπτουν οι παρακάτω παρατηρήσεις:



1. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή ελλειμματική σε ψευδάργυρο (Zn deficient group) με την ομάδα ελέγχου (control)

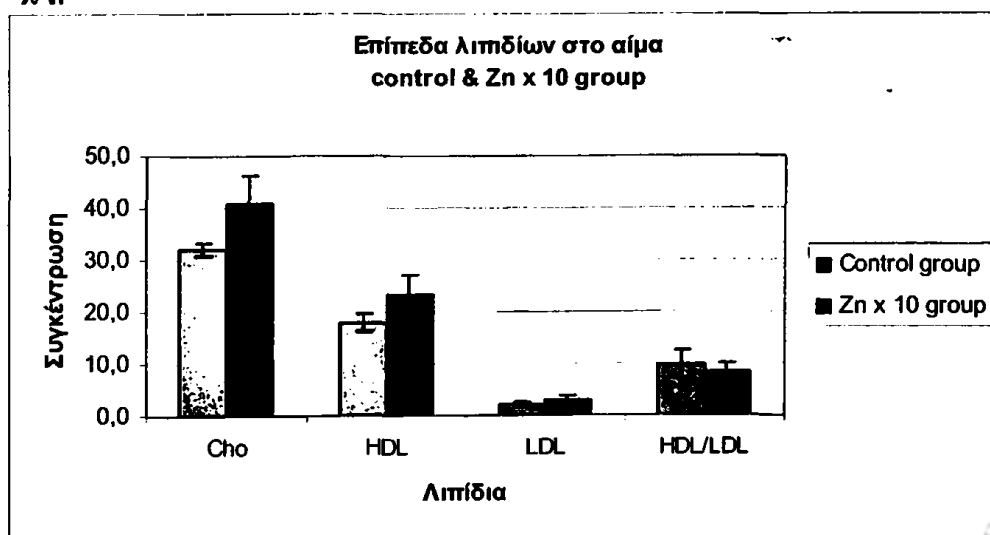
Σχήμα 6.2.1.1



διαπιστώνεται ότι η ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή ελλειμματική σε ψευδάργυρο έχει υψηλότερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 34,5 vs 32,1) και λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL: 18,9 vs 18,0) αλλά και σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL: 3,14 vs 1,95,  $p < 0,05$ ) και σημαντικά μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 6,1-9,7,  $p < 0,05$ ).

2. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα ψευδαργύρου (Zn x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

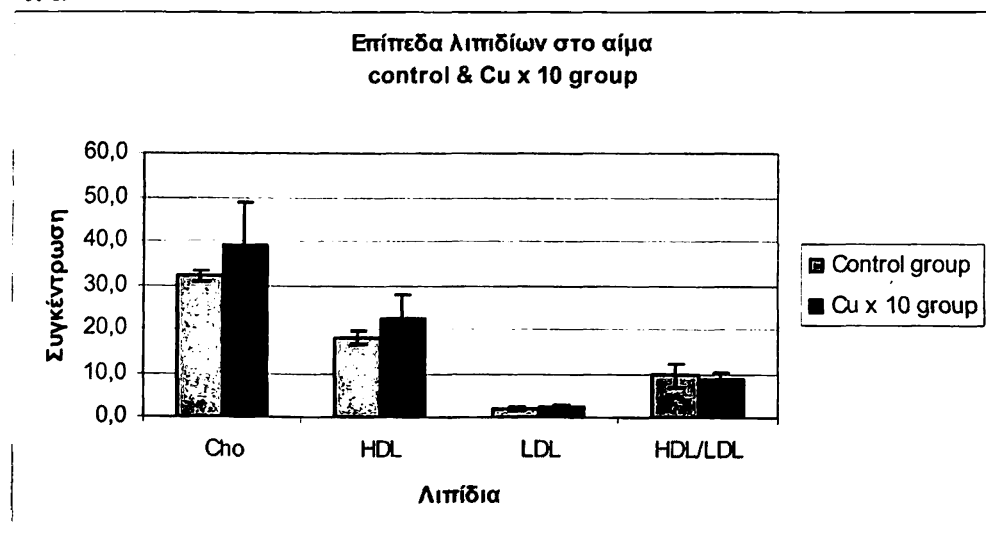
Σχήμα 6.2.1.2



φαίνεται ότι η ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα ψευδαργύρου έχει σημαντικά μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 40,8 vs 32,1  $p < 0,05$ ), μεγαλύτερες τιμές λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL: 23,1 vs 18,0) και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL: 2,94 vs 1,95), και μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 8,2 vs 9,7).

### 3. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα χαλκού (Cu x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.1.3

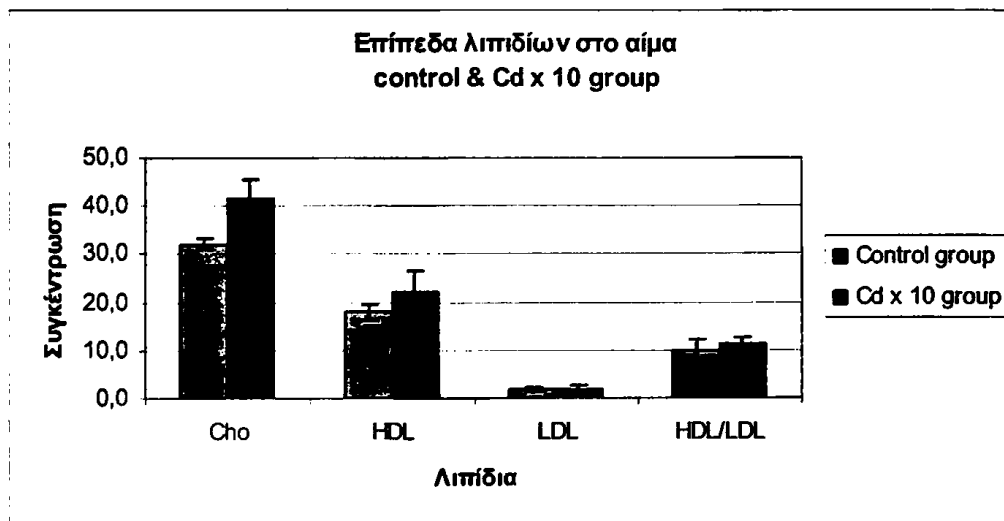


φαίνεται ότι η ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα χαλκού έχει μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 39,2 vs 32,1), λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL: 22,5 vs 18,0) και σημαντικά μεγαλύτερες τιμές λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL: 2,49 vs 1,95), ενώ εμφανίζει μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 9,0 vs 9,7).



4. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα καδμίου (Cd x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

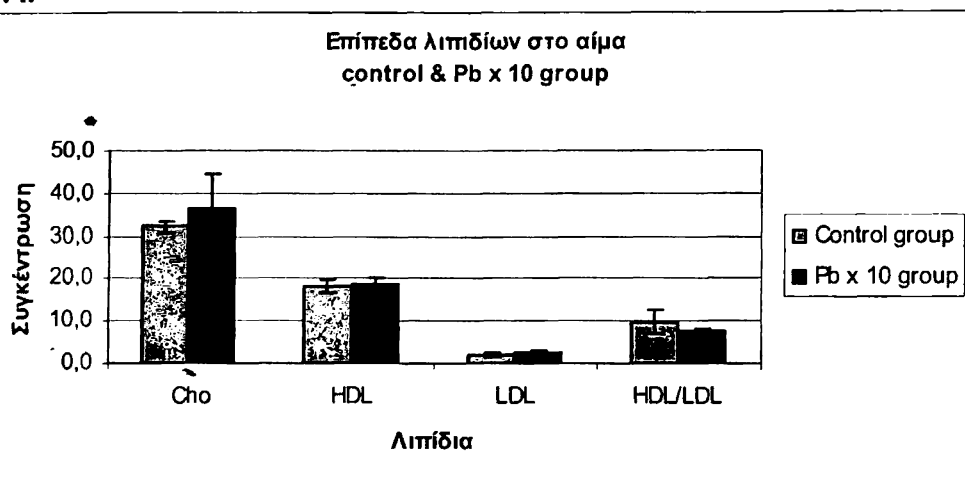
Σχήμα 6.2.1.4



φαίνεται ότι η ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα καδμίου έχει σημαντικά μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 41,3 vs 32,1,  $p < 0,05$ ) μεγαλύτερες τιμές λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL: 21,9 vs 18,0) και μεγαλύτερο πηλίκιο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 11,5 vs 9,7), ενώ η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας δεν εμφανίζει διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (LDL: 1,94- 1,95)

5. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα μολύβδου (Pb x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

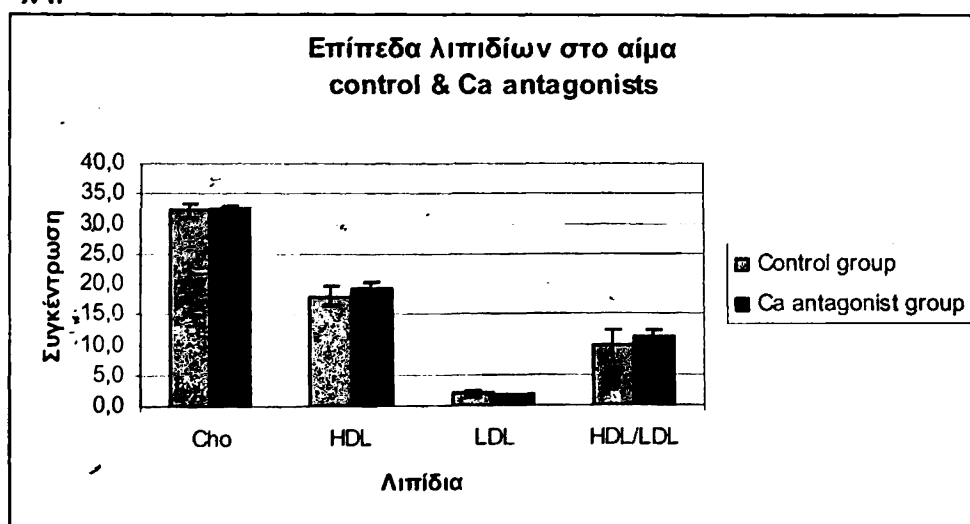
Σχήμα 6.2.1.5



φαίνεται ότι η ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα μολύβδου εμφανίζει μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 36,6 vs 32,1) υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL: 18,6 vs 18,0) και λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL: 2,47 vs 1,95), και μικρότερο πηλίκιο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 7,6 vs 9,7).

6. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή στην οποία είχαν προστεθεί ανταγωνιστές ασβεστίου (Ca antagonists group) με την ομάδα ελέγχου (control)

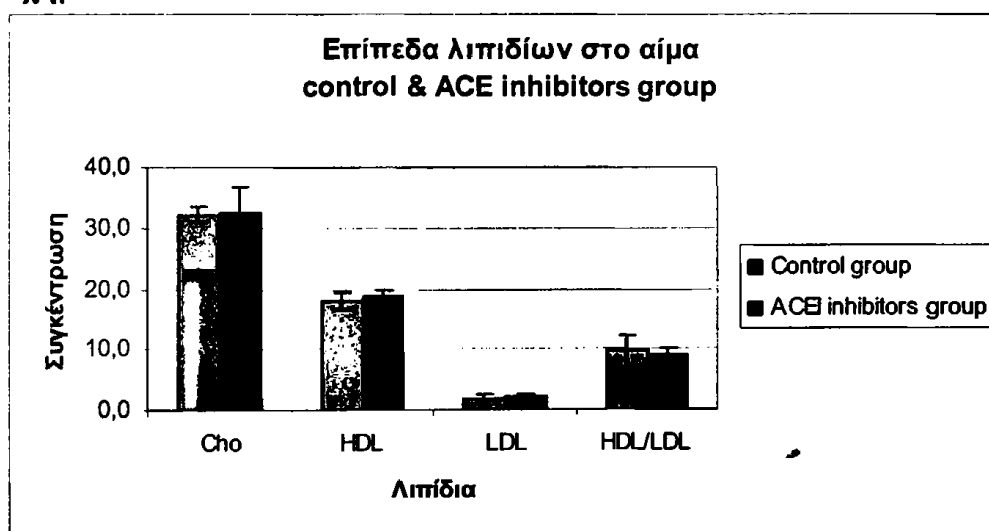
Σχήμα 6.2.1.6



φαίνεται ότι έχει ελαφρώς μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 32,5- 32.1), μεγαλύτερες τιμές υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL: 19,4-18,0), μικρότερες τιμές λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL: 1,72-1,95), ενώ έχει μεγαλύτερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 11,3-9,7).

7. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή στην οποία είχαν προστεθεί αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.1.7

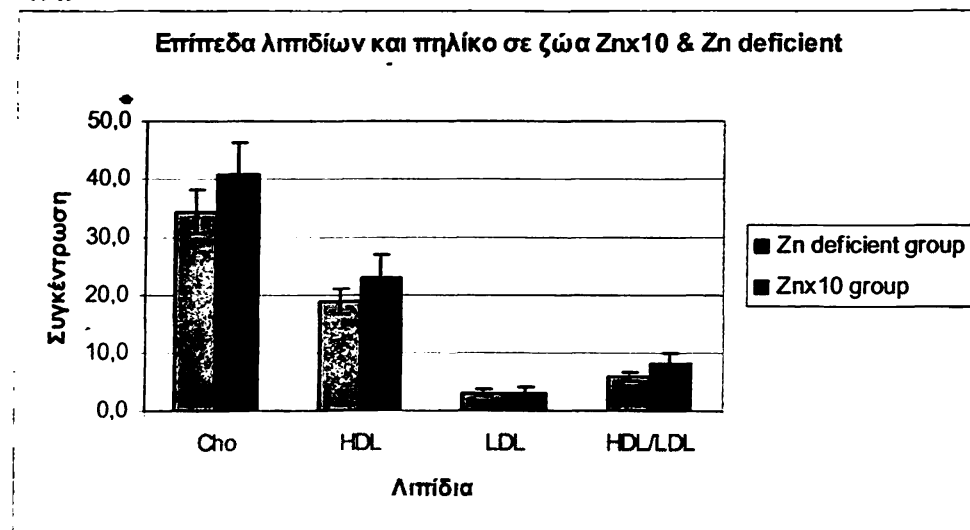


φαίνεται ότι έχει ελαφρώς μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 32,5- 32.1) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL: 18,8- 18,0), μεγαλύτερες τιμές λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL: 2,15-1,95), και μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 8,9-9,7).



8. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα ψευδαργύρου (Zn x 10 group) και την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή ελλειμματική σε ψευδάργυρο (Zn deficient group)

Σχήμα 6.2.1.8



φαίνεται ότι η ομάδα Zn x 10 έχει αυξημένες τιμές χοληστερόλης (Cho:40,8 vs 34,5) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL:23,1 vs 18,9), μικρότερες τιμές λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL:2,94-3,14), και μεγαλύτερο πηλίκου λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL:8,2-6,1).

**Πίνακας 6.2.1.2**

Μέσοι Όροι Τριγλυκεριδίων	
Ομάδες ζώων	Tg (mg/dl)
Control group	12,7 (sd ±1,5)
Zn deficient group	26,8 (sd ±2,5)
Zn x 10 group	23,7 (sd ±8,2)
Cu x 10 group	33,2 (sd ±7,0)
Cd x 10 group	44,7 (sd ±17,9)
Pb x 10 group	32,4 (sd ±3,6)
Calcium inhibitors	33,1 (sd ±4,4)
ACE inhibitors	30,8 (sd ±4,0)

Οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων (Tg) εμφανίζονται αυξημένες σε όλες τις πειραματικές ομάδες. Ιδιαίτερα αυξημένη εμφανίζεται η συγκέντρωση των Tg στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε διατροφικά Cd x 10 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στατιστικά σημαντική ωστόσο αύξηση εμφανίζει η ομάδα που έλαβε τροφή η οποία εμπειρείχε ανταγωνιστές ασβεστίου συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου ( $p < 0,05$ ).



### **Συμπερασματικά:**

Από τον πίνακα 6.2.1.1 στον οποίο παρατίθενται οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων στις διάφορες ομάδες των ζώων και τα διαγράμματα 1-8 μπορούν να επισημανθούν τα ακόλουθα:

Οι ομάδες με τις εντονότερες δυσλιπιδαιμίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου φαίνεται να είναι η ελλειμματική σε Zn και η ομάδα που σιτίστηκε με Zn 10x, η πρώτη εμφανίζει την μεγαλύτερη αύξηση λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL=3,14) και το μικρότερο πηλίκιο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL=6,1) και η δεύτερη μεγάλη αύξηση της χοληστερόλης (Cho= 40,8) αλλά και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής και υψηλής πυκνότητας (HDL=23,1 και LDL=2,94)

Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα χαλκού παρουσιάζει μεγάλη αύξηση της χοληστερόλης (Cho= 39,2) αλλά και των λιποπρωτεϊνών (HDL=22,5 και LDL=2,49)

Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα καδμίου παρουσιάζει την μεγαλύτερη αύξηση της χοληστερόλης (Cho=41,3) αλλά και το μεγαλύτερο πηλίκιο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL=11,5)

Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα μολύβδου παρουσιάζει αύξηση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL=2,47) και ένα από τα μικρότερα πηλίκια λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL=7,6)

Η ομάδα στην τροφή της οποίας προστέθηκαν ανταγωνιστές ασβεστίου εμφάνισε τα χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL=1,72) και μεγάλο πηλίκιο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL=11,3) σε σύγκριση με όλες τις ομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ομάδας ελέγχου, ενώ η ομάδα των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης δεν εμφάνισε αξιοσημείωτες αποκλίσεις των λιπιδίων από την ομάδα ελέγχου



**Οι επιδράσεις των μετάλλων και των αντι-υπερτασικών σκευασμάτων στα επίπεδα των λιπιδίων φαίνονται συνοπτικά παρακάτω:**

**α) χοληστερόλη:** α) η αύξηση της συγκέντρωσης των απαραίτητων μετάλλων ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) ή η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow$ Cd,  $\uparrow$ Pb) προκαλούν περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα.

β) η αντιυπερτασική αγωγή δεν επηρεάζει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα,

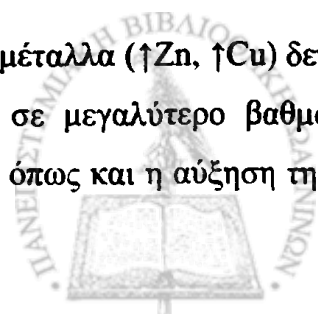
**β) HDL :** α) η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) έχει κάποια θετική επίδραση στην λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας. Παρόμοια δράση αλλά σε μικρότερο βαθμό εμφανίζει και η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow$ Cd,  $\uparrow$ Pb).

β) η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να παρέχει κάποιου είδους προστασία, βελτιώνοντας τα επίπεδα της HDL του αίματος.

**γ) LDL:** α) η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) προκαλεί περαιτέρω αύξηση στα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Παρόμοια δράση αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό εμφανίζει και η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης του μολύβδου ( $\uparrow$ Pb). Η αύξηση της συγκέντρωσης του καδμίου ( $\uparrow$ Cd) αφήνει σχεδόν ανεπηρέαστα τα επίπεδα της LDL στο αίμα.

β) η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ανταγωνιστής ασβεστίου, παρουσίασε μείωση της LDL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης παρουσίασε αύξηση των επιπέδων της LDL στο αίμα.

**δ)HDL/LDL:** α) η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) δεν βελτιώνει το πηλίκο των λιποπρωτεϊνών. Παρόμοια δράση αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό εμφανίζει και η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), όπως και η αύξηση της



συγκέντρωσης του μολύβδου ( $\uparrow$ Pb). Η αύξηση της συγκέντρωσης του καδμίου ( $\uparrow$ Cd) προκαλεί βελτίωση των τιμών του λιποπρωτεϊνικού πηλίκου.

β) Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε μαζί με την τροφή και σκεύασμα με ανταγωνιστή ασβεστίου, παρουσίασε αύξηση του HDL/LDL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, το οποίο υποδεικνύει κάποια θετική δράση, ενώ η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε μαζί με την τροφή και σκεύασμα με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης παρουσίασε αντίθετη δράση μειώνοντας το πηλίκο HDL/LDL στο αίμα.





### 6.2.2 Συγκεντρώσεις μετάλλων στα ζώα

Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται οι μέσες τιμές των μετάλλων στον ορό για όλες τις ομάδες των ζώων.

Πίνακας 6.2.2.1

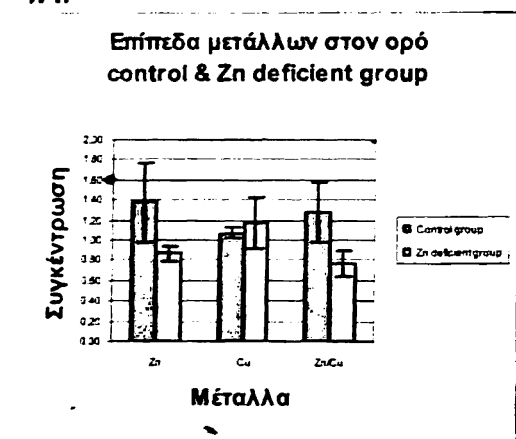
Μέσοι Όροι					
Είδος μετάλλου Ομάδες Ζώων	Zn (ppm)	Cu (ppm)	Cd (ppb)	Pb (ppb)	Zn/Cu
Control group	1,37 (std ±0,39)	1,07 (std ±0,06)	198 (std ±114,40)	190,75 (std ±7,14)	1,28 (std ±0,30)
Zn deficient group	0,87 (std ±0,08)	1,17 (std ±0,25)	238 (std ±52,21)	219 (std ±27,57)	0,76 (std ±0,13)
Zn x 10 group	0,95 (std ±0,09)	1,23 (std ±0,15)	204 (std ±18,04)	242 (std ±11,93)	0,77 (std ±0,05)
Cu x 10 group	0,99 (std ±0,14)	1,15 (std ±0,12)	213 (std ±3,51)	201 (std ±3,21)	0,87 (std ±0,17)
Cd x 10 group	0,80 (std ±0,05)	1,15 (std ±1,15)	248 (std ±21,38)	201,33 (std ±33,29)	0,70 (std ±0,04)
Pb x 10 group	0,75 (std ±0,09)	1,19 (std ±0,29)	228 (std ±26,08)	226 (std ±6,66)	0,65 (std ±0,13)
Calcium inhibitors	0,96 (std ±0,15)	1,18 (std ±0,16)	252 (std ±7,21)	233,33 (std ±16,65)	0,82 (std ±0,12)
ACE inhibitors	0,96 (std ±0,14)	1,04 (std ±0,20)	94 (std ±9,54)	135 (std ±21,07)	0,93 (std ±0,04)

Είναι φανερό ότι οι ομάδες με τις διαφορετικές συγκεντρώσεις σε μέταλλα στην διατροφή τους αλλά και οι ομάδες στις οποίες έχουν προστεθεί αντι-υπερτασικά σκευάσματα, εμφανίζουν διαφορές συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου, αλλά και μεταξύ τους

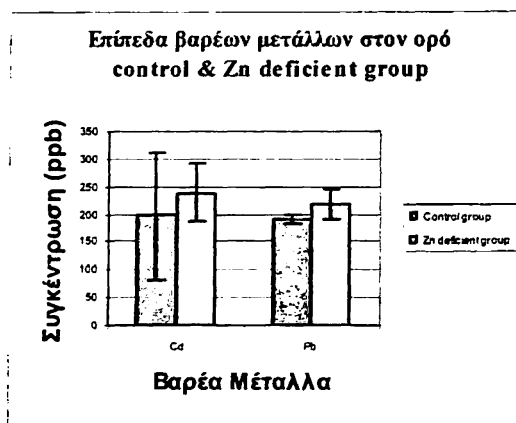


1. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή ελλειμματική σε ψευδάργυρο (Zn deficient group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.2.1



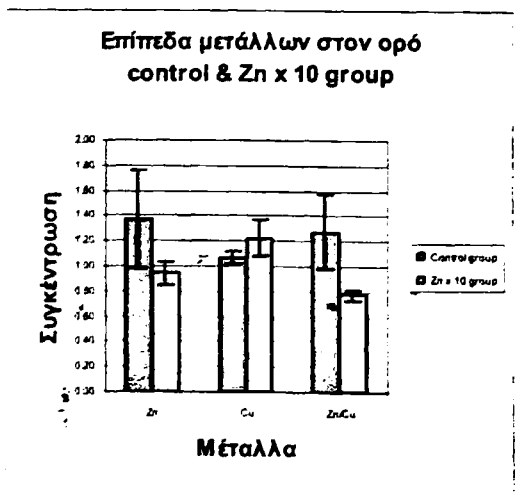
Σχήμα 6.2.2.2



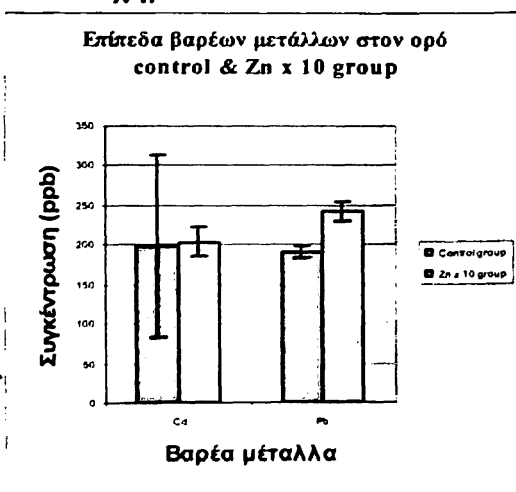
φαίνεται ότι εμφανίζει μειωμένη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,85 vs 1,37,  $p < 0,05$ ), μεγαλύτερη συγκέντρωση σε χαλκό (Cu: 1,17 vs 1,07) μικρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu: 0,76-1,28,  $p < 0,05$ ) και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος (Cd: 238 vs 198, Pb: 219 vs 190,75).

2. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα ψευδαργύρου (Zn x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

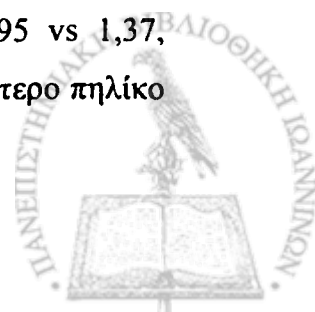
Σχήμα 6.2.2.3



Σχήμα 6.2.2.4



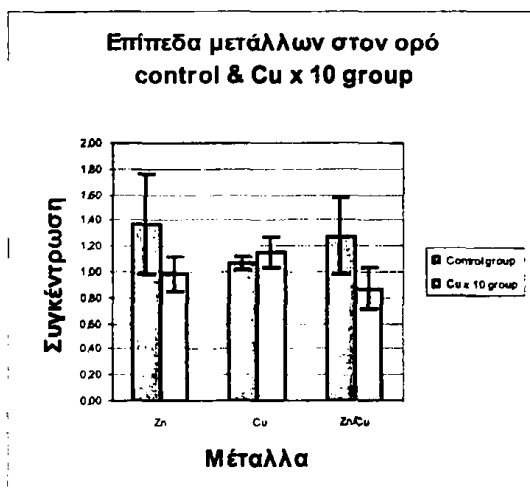
φαίνεται ότι έχει σημαντικά μικρότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,95 vs 1,37,  $p < 0,05$ ), μεγαλύτερη συγκέντρωση σε χαλκό (Cu: 1,23 vs 1,07) σημαντικά μικρότερο πηλίκo



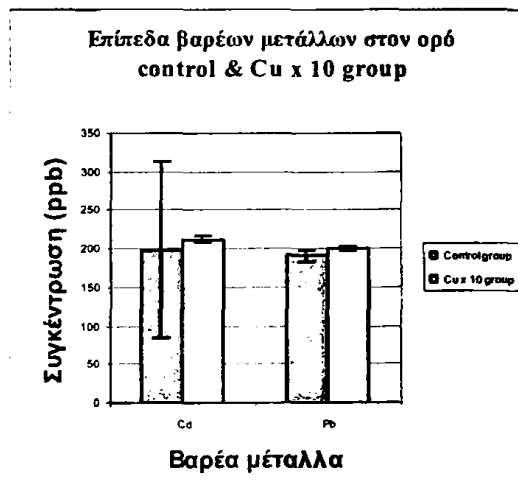
μετάλλων (Zn/Cu: 0,77 vs 1,28,  $p < 0,05$ ) και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο (Cd: 204 vs 198) και ειδικά ο μόλυβδος (Pb: 242 vs 190,75,  $p < 0,05$ ).

### 3. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα χαλκού (Cu x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.2.5



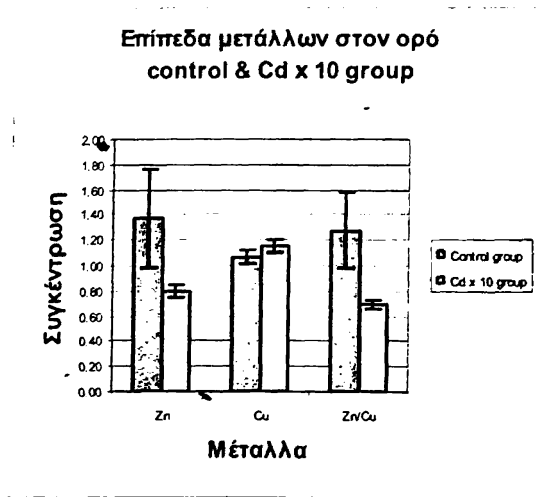
Σχήμα 6.2.2.6



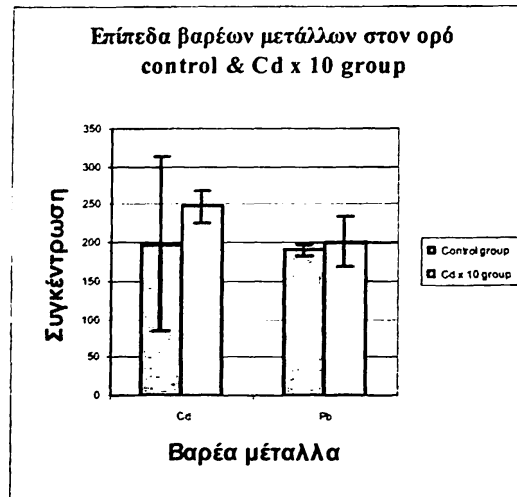
φαίνεται ότι εμφανίζει σημαντικά μικρότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,99 vs 1,37,  $p < 0,05$ ), μεγαλύτερη συγκέντρωση σε χαλκό (Cu: 1,15 vs 1,07) σημαντικά μικρότερο πηλίκιο μετάλλων (Zn/Cu: 0,87 vs 1,28,  $p < 0,05$ ) και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος (Cd: 213 vs 198, Pb: 201 vs 190,75).

4. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα καδμίου (Cd x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.2.7



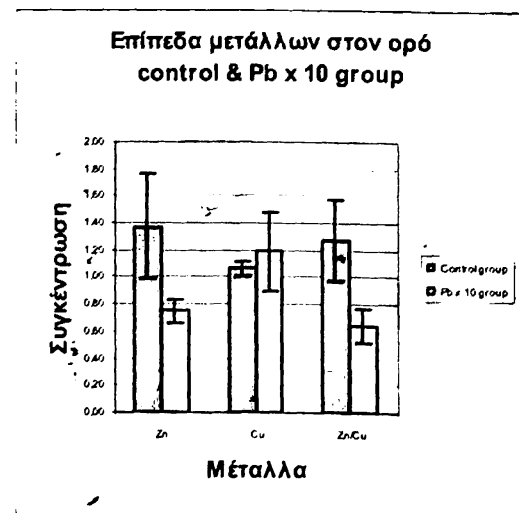
Σχήμα 6.2.2.8



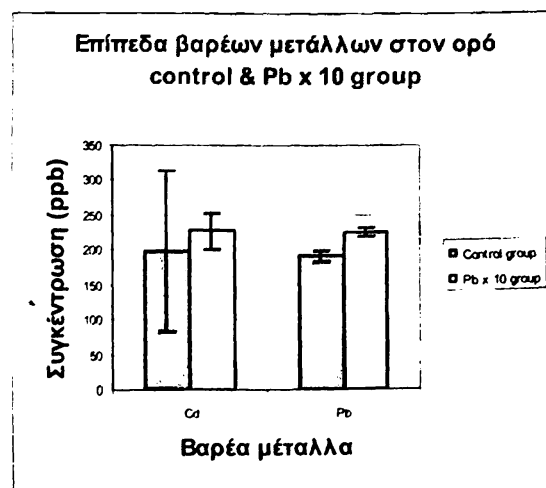
φαίνεται ότι εμφανίζει σημαντικά μικρότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,80 vs 1,37,  $p < 0,05$ ), μεγαλύτερη συγκέντρωση σε χαλκό (Cu: 1,15 vs 1,07) σημαντικά μικρότερο πηλίκο μετάλλων (Zn/Cu: 0,70-1,28,  $p < 0,05$ ) και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος (Cd: 248 vs 198, Pb: 201,33 vs 190,75)

5. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα μόλυβδου (Pb x 10 group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.2.9



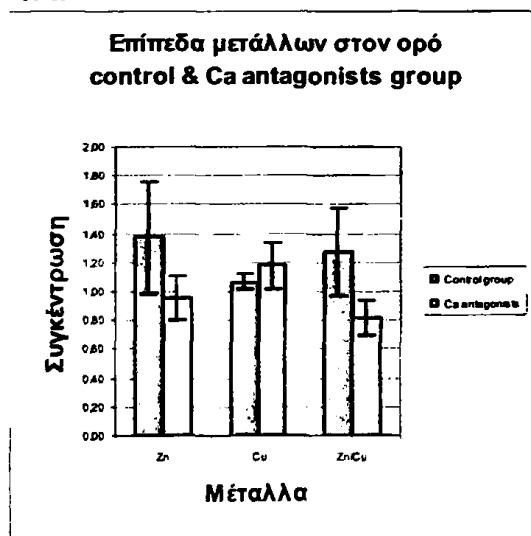
Σχήμα 6.2.2.10



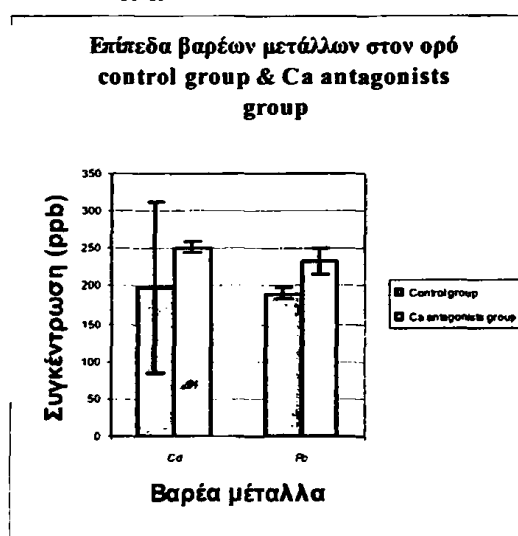
φαίνεται ότι εμφανίζει σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,75 vs 1,37,  $p < 0,05$ ), μεγαλύτερη συγκέντρωση σε χαλκό (Cu: 1,19 vs 1,07) σημαντικά μικρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu: 0,65 vs 1,28,  $p < 0,05$ ) και σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος (Cd: 228 vs 198), (Pb: 226 vs 190,75,  $p < 0,05$ ).

6. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή στην οποία είχαν προστεθεί ανταγωνιστές ασβεστίου (Ca antagonists group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.2.11



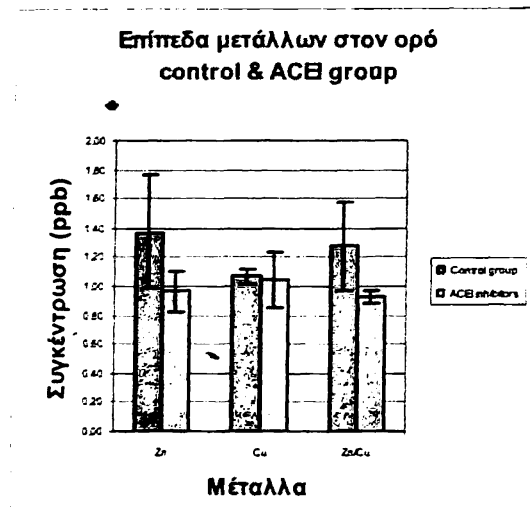
Σχήμα 6.2.2.12



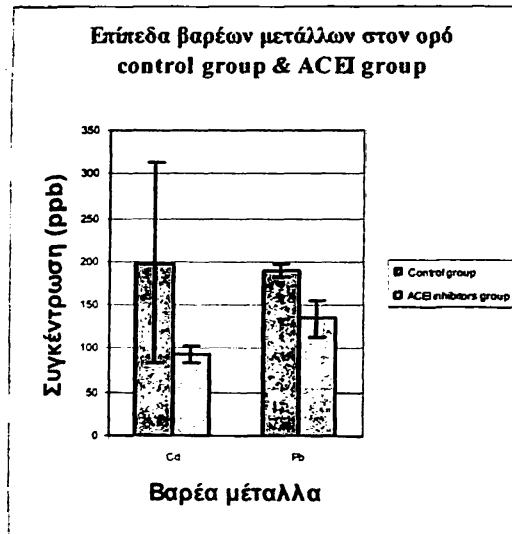
φαίνεται ότι παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,96 vs 1,37,  $p < 0,05$ ), μεγαλύτερη συγκέντρωση σε χαλκό (Cu: 1,18 vs 1,07) σημαντικά μικρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu: 0,82 vs 1,28,  $p < 0,05$ ) και σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος (Cd: 252 vs 198), (Pb: 233,33 vs 190,75 ,  $p < 0,05$ ).

7. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή στην οποία είχαν προστεθεί αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors group) με την ομάδα ελέγχου (control)

Σχήμα 6.2.2.13



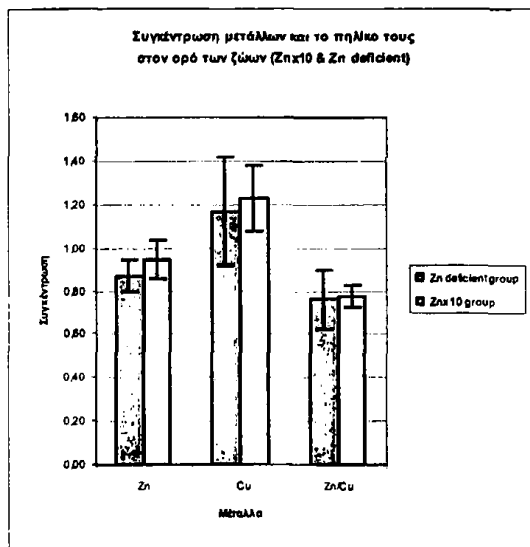
Σχήμα 6.2.2.14



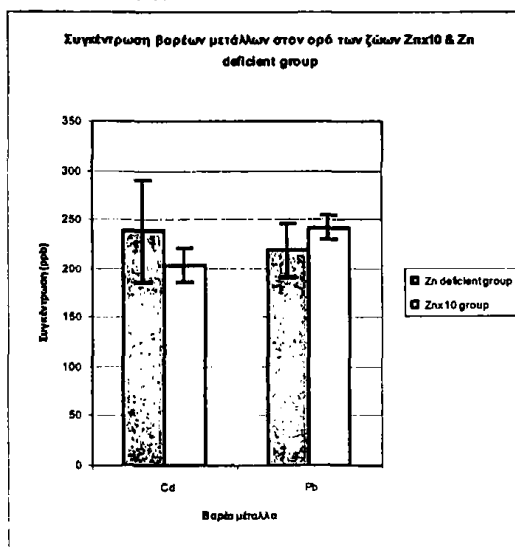
φαίνεται ότι παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,96 vs 1,37,  $p < 0,05$ ), ελάχιστα μικρότερη συγκέντρωση σε χαλκό (Cu: 1,04 vs 1,07) σημαντικά μικρότερο πηλίκιο μετάλλων (Zn/Cu: 0,93 vs 1,28,  $p < 0,05$ ) και σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις σε βαρέα μέταλλα όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος (Cd: 94 vs 198  $p < 0,05$ ), (Pb: 135 vs 190,75  $p < 0,05$ ).

8. Συγκρίνοντας την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα ψευδαργύρου (Zn x 10 group) και την ομάδα που της χορηγήθηκε τροφή ελλειμματική σε ψευδάργυρο (Zn deficient group)

Σχήμα 6.2.2.15



Σχήμα 6.2.2.16



φαίνεται ότι εμφανίζει αυξημένη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 0,95 vs 0,86), αυξημένη συγκέντρωση χαλκού (Cu:1,23 vs 1,17), μικρότερη συγκέντρωση καδμίου (Cd:204 vs 238) και αυξημένη συγκέντρωση μολύβδου (Pb:242 vs 219).

**Πίνακας 6.2.2.2 Συσχετίσεις μεταξύ ΛΙΠΙΔΙΩΝ και ΜΕΤΑΛΛΩΝ στα ΖΩΑ**

	Control group	Zn deficient group	Zn x 10 group	Cu x 10 group	Cd x 10 group	Pb x 10 group	Ca antagonists group	ACEI group
Cho - Zn					r=-0.990			
Cho - Cu								
Cho - Cd					r=-0.989	r=+0.817		
Cho - Pb		r=-0.942	r=-0.994	r=-0.916				
HDL - Zn		r=-0.972						
HDL - Cu		r=-0.750	r=-0.908				r=+0.877	
HDL - Cd			r=-0.919			r=+0.890		
HDL - Pb				r=-0.906			r=-0.997	
LDL - Zn	r=-0.935							r=+0.997
LDL - Cu						r=+0.997	r=-0.946	r=+0.995
LDL - Cd						r=+0.699		
LDL - Pb		r=-0.994	r=-0.915				r=-0.729	r=-0.930

οαίνεται ότι στα ζώα τα τοξικά μέταλλα μόλυβδος και κάδμιο συσχετίζονται με τα επίπεδα της χοληστερόλης και των λιπιδίων στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα των επίμυων που σιτίστηκαν με τροφή ελλειμματική σε ψευδάργυρο ο μόλυβδος συσχετίζεται θετικά με την χοληστερόλη και την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ( $r > 0,94$ ). Στην ομάδα των επίμυων των οποίων στην τροφή τους προστέθηκαν δεκαπλάσιες ποσότητες ψευδαργύρου ο μόλυβδος συσχετίζεται αρνητικά με την χοληστερόλη και την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ( $r > 0,91$ ), ενώ στην ομάδα των επίμυων που σιτίστηκαν με τροφή δεκαπλάσιας συγκέντρωσης σε χαλκό, ο μόλυβδος συσχετίζεται αρνητικά με την χοληστερόλη και την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ( $r > 0,90$ ).

Στην ομάδα των ζώων που σιτίστηκαν με τροφή δεκαπλάσιας συγκέντρωσης σε κάδμιο φαίνεται ότι το τοξικό αυτό μέταλλο συσχετίζεται αρνητικά με τη χοληστερόλη ( $r > 0,98$ ), ενώ στην ομάδα των ζώων που προστέθηκε δεκαπλάσια ποσότητα μολύβδου υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του καδμίου και της χοληστερόλης, υψηλής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης ( $r > 0,69$ ).

Στην ομάδα των επίμυων που προστέθηκε στην τροφή τους ανταγωνιστής ασβεστίου φαίνεται ότι ο χαλκός συσχετίζεται θετικά ( $r > 0,87$ ) και ο μόλυβδος αρνητικά ( $r > 0,72$ ) με την υψηλής αλλά και την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.





Τέλος στην ομάδα των ζώων που χορηγήθηκε στην τροφή τους αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου φαίνεται ότι ο ψευδάργυρος αλλά και ο χαλκός συσχετίζονται θετικά με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ( $r > 0,99$ ) ενώ ο μόλυβδος εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ( $r > 0,93$ ).



### Συμπερασματικά:

α) η 10x αύξηση της συγκέντρωσης των απαραίτητων μετάλλων ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) στην τροφή δεν επιφέρει αύξηση του Zn στον ορό των ζώων. Η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), όπως και 10x αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow$ Cd,  $\uparrow$ Pb) προκαλούν την μείωση των επιπέδων του ψευδαργύρου στον ορό.

Η αντι-υπερτασική αγωγή, είτε με ανταγωνιστές Ca, είτε με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου δεν βελτιώνει τα επίπεδα του Zn στον ορό των ζώων.

β) η αύξηση της συγκέντρωσης των απαραίτητων μετάλλων ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) στην τροφή, επιφέρει μικρή αύξηση του Cu, βελτιώνοντας έτσι τη συγκέντρωση του μετάλλου στον ορό των ζώων. Η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow$ Cd,  $\uparrow$ Pb) έχουν την ίδια δράση, αυξάνουν δηλαδή τα επίπεδα του χαλκού στον ορό.

Η χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου προκάλεσε επίσης μικρή αύξηση του Cu στον ορό των ζώων ενώ ο αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου δεν επηρέασε τα επίπεδα του Cu.

Συνολικά όλες οι πειραματικές ομάδες εμφανίζουν μικρότερα επίπεδα Zn, μεγαλύτερα επίπεδα Cu και μικρότερο πηλίκο Zn/Cu στον ορό των ζώων, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

δ) Οι ομάδες στις οποίες διαφοροποιήθηκε η συγκέντρωση των μετάλλων αλλά και η ομάδα που έλαβε ανταγωνιστή ασβεστίου εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα καδμίου (Cd) αλλά και μολύβδου (Pb). Στην ομάδα που χορηγήθηκε αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI inhibitors) είναι εμφανής η μείωση στα επίπεδα του καδμίου αλλά και του μολύβδου (Cd, Pb), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Συνολικά όλες οι πειραματικές ομάδες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα Cd και Pb στον ορό των ζώων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου πλην της ομάδας που έλαβε αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ο οποίος παρέχει πιθανώς σημαντική προστασία έναντι των τοξικών μετάλλων



## 6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ- ΑΣΘΕΝΕΙΣ

### 6.3.1 Συγκεντρώσεις λιπιδίων και μετάλλων στο αίμα ασθενών και υγιών

Προσδιορίστηκε η συγκέντρωση των λιπιδίων σε δείγματα αίματος που συλλέχθηκαν από ομάδα ελέγχου (18 άτομα) και από ομάδα ασθενών που λαμβάνουν αντι-υπερτασική αγωγή (33 άτομα) προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μετάλλων και λιπιδαιμικού προφίλ.

Η επιβάρυνση των καπνιστών με κάδμιο και μόλυβδο και οι διαφορές στις συγκεντρώσεις των μετάλλων μεταξύ των δυο φύλων, οδήγησε σε διαχωρισμό του δείγματος ανάλογα με τις συνήθειες καπνίσματος : **καπνιστές , μη καπνιστές** και ανάλογα με το φύλο : **άνδρες, γυναίκες**.

Στους πίνακες που ακολουθούν παρατίθενται οι μέσες τιμές των λιπιδίων και του πηλίκου τους, για όλες τις ομάδες του δείγματος.

#### **ΛΙΠΙΔΙΑ - Καπνιστές**

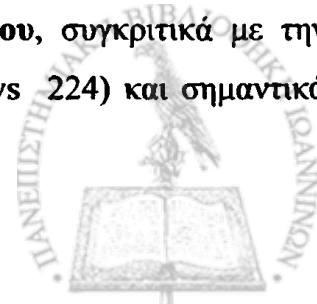
Στην ομάδα των καπνιστών, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο παρατηρούνται διακυμάνσεις στη συγκέντρωση τόσο των λιπιδίων όσο και στο πηλίκό τους (πίνακες 6.3.1.1,6.3.1.2).

**Πίνακας 6.3.1.1**

<b>ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ</b>					
	<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>CHO</b> (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	<b>HDL</b> (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	<b>LDL</b> (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	<b>HDL/LDL</b> (>0,30)
Control (5 άτομα)	<b>Άνδρες</b>	224 (sd±54,91)	43 (sd±5,63)	151 (sd±46,16)	0,31 (sd±0,12)
Ca antagonists (6 άτομα)		237 (sd±55,82)	38 (sd±6,18)	172 (sd±45,25)	0,23 (sd±0,08)
ACE inhibitors (4 άτομα)		223 (sd±21,17)	33 (sd±5,06)	131 (sd±51,06)	0,36 (sd±0,08)

Διαπιστώνεται ότι στους άνδρες καπνιστές , οι ασθενείς που παίρνουν **ανταγωνιστές ασβεστίου**, έχουν συνολικά χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ (Cho: 237 vs 224, HDL: 38 vs 43, LDL: 172 vs 151, HDL/LDL: 0,23 vs 0,31-) συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου.

Οι ασθενείς που παίρνουν **αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου**, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, έχουν παρόμοια επίπεδα χοληστερόλης (Cho: 223 vs 224) και σημαντικά



χαμηλότερα επίπεδα HDL (HDL: 33 vs 43,  $p < 0,05$ ) αλλά και LDL (LDL: 131 vs 151), γεγονός που επηρεάζει θετικά το πηλίκο των λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 0,36 vs 0,31),

Οι άνδρες καπνιστές σε θεραπεία με ανταγωνιστές Ca εμφανίζουν σημαντικά αρνητικά επηρεασμένο λιπιδαιμικό προφίλ σε σύγκριση με τις ομάδες : ελέγχου , ασθενών σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αλλά και των φυσιολογικών τιμών

**Πίνακας 6.3.1.2**

<b>ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ</b>					
	<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>CHO</b> (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	<b>HDL</b> (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	<b>LDL</b> (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	<b>HDL/LDL</b> ( $>0,30$ )
Control (5 άτομα)	<b>Γυναίκες</b>	204 (sd±42,64)	52 (sd±14,67)	131 (sd±38,86)	0,45 (sd±0,29)
Ca antagonists (0 άτομα)		0	0	0	0
ACE inhibitors (6 άτομα)		219 (sd±29,59)	45 (sd±4,46)	142 (sd±24,57)	0,32 (sd±0,09)

Οι γυναίκες καπνιστές ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, έχουν χειρότερες τιμές λιπιδίων (Cho: 219 vs 204, HDL: 45 vs 52, LDL: 142 vs 131-) και πηλίκου λιπιδίων (HDL/LDL: 0,45-0,32), συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου

Παρατηρείται ότι οι γυναίκες καπνιστές , τόσο οι ομάδες ελέγχου όσο και οι ομάδες των ασθενών, σε θεραπεία με αντιπερτασικά, εμφανίζουν καλλίτερο λιπιδαιμικό προφίλ από τις αντίστοιχες ομάδες των ανδρών



Στο σύνολο των καπνιστών και των δύο φύλων παρατηρούνται τα παρακάτω

**Πίνακας 6.3.1.3**

<b>ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ</b>					
	<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>CHO</b> (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	<b>HDL</b> (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	<b>LDL</b> (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	<b>HDL/LDL</b> (>0,30)
Control (10 άτομα)	<b>Σύνολο</b>	214 (sd±47,56)	47 (sd±11,54)	141 (sd±41,56)	0,38 (sd±0,23)
Ca antagonists (6 άτομα)		237 (sd±55,82)	38 (sd±6,18)	172 (sd±45,25)	0,23 (sd±0,08)
ACE inhibitors (10 άτομα)		221 (sd±25,28)	40 (sd±7,58)	137 (sd±35,19)	0,34 (sd±0,08)

Οι ασθενείς και των δύο φύλων καπνιστές που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, έχουν χειρότερες τιμές λιπιδίων καθώς και σημαντικά μειωμένο πηλίκο λιπιδίων (Cho: 221 vs 214-, HDL: 38 vs 47, LDL: 172 vs 141, HDL/LDL: 0,23 vs 0,38,  $p < 0,05$ ) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Επίσης οι ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, παρουσιάζουν μεγαλύτερα επίπεδα χοληστερόλης (Cho: 221 vs 214) μικρότερα επίπεδα HDL (HDL: 40 vs 47) και πηλίκου λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 0,34 vs 0,38-), αλλά και χαμηλότερες τιμές LDL (LDL: 137 vs 141) συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου.

Οι ασθενείς άνδρες και γυναίκες καπνιστές σε θεραπεία με αντιπερτασικά εμφανίζουν αρνητικά επηρεασμένο προφίλ λιπιδίων ,ιδιαίτερα αυτοί που λαμβάνουν ανταγωνιστές Ca , σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου



### Πίνακας 6.3.1.3.α

ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ		
	ΦΥΛΟ	Tg (mg/dl) Φ.Τ: 30-150mg/dl
Control (10 άτομα)	Άνδρες Γυναίκες	128,4 (sd±66,30)
Ca antagonists (6 άτομα)		137,5 (sd±77,93)
ACE inhibitors (10 άτομα)		217 (sd±143,14)

Οι τιμές των Tg εμφανίζονται αυξημένες στους υπερτασικούς καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Οι διαφορές των Tg μεταξύ ασθενών σε αντιυπερτασική αγωγή και ομάδας ελέγχου είναι οριακά στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,072$ )

### ΜΕΤΑΛΛΑ- Καπνιστές

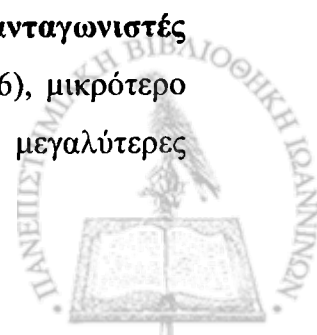
Στην ομάδα των καπνιστών και σε σχέση με το φύλο, παρατηρούνται διαφορές στη συγκέντρωση των μετάλλων στον ορό (πίνακες 6.3.1.4, 6.3.1.5).

### Πίνακας 6.3.1.4

ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	Cu (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,7-1,4	Zn/Cu (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	Cd (ppb) (ορος)*	Pb (ppb) (ορος)*
Control (5 άτομα)	Άνδρες	1,07 (sd±0,17)	0,86 (sd±0,10)	1,23 (sd±0,18)	246,8 (sd±13,54)	374,8 (sd±32,44)
Ca antagonists (6 άτομα)		1,01 (sd±0,08)	0,95 (sd±0,30)	1,13 (sd±0,30)	243,9 (sd±101,98)	600,6 (sd±460,32)
ACE inhibitors (4 άτομα)		1,11 (sd±0,13)	0,99 (sd±0,11)	1,11 (sd±0,01)	275,55 (sd±130,46)	522,2 (sd±251,71)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση

Οι άνδρες καπνιστές που βρίσκονται σε αντι-υπερτασική αγωγή με ανταγωνιστές ασβεστίου εμφανίζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις χαλκού (Cu: 0,95 vs 0,86), μικρότερο ηλικό απαραίτητων μετάλλων (Zn/Cu: 1,13 vs 1,23), και σημαντικά μεγαλύτερες



συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb: 600,6 vs 374,8,  $p < 0,05$ ) από ότι οι άνδρες που απαρτίζουν την ομάδα ελέγχου.

Οι άνδρες ασθενείς σε αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. εμφανίζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις χαλκού (Cu: 0,99 vs 0,86), μικρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu: 1,11 vs 1,23), μεγαλύτερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd: 275,55 vs 246,8) και σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb: 522,2 vs 374,8-,  $p < 0,05$ ), από ότι η ομάδα ελέγχου

Οι άνδρες καπνιστές σε θεραπεία με αντιυπερτασικά εμφανίζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου στον ορό από την ομάδα ελέγχου και διαφορές στα επίπεδα του καδμίου

Πίνακας 6.3.1.5

ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	Cu (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,7-14	Zn/Cu (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	Cd (ppb) (ορος)*	Pb (ppb) (ορος)*
Control (5 άτομα)	Γυναίκες	1,16 (sd±0,13)	1,09 (sd±0,16)	1,08 (sd±0,23)	276,6 (sd±40,72)	331,5 (sd±86,02)
Ca antagonists (0 άτομα)		0	0	0	0	0
ACE inhibitors (6 άτομα)		0,99 (sd±0,20)	1,27 (sd±0,31)	0,83 (sd±0,30)	271,52 (sd±138,6)	492,1 (sd±228,4)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση

Οι γυναίκες καπνίστριες ασθενείς που υπόκεινται σε αντι- υπερτασική αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης εμφανίζουν μικρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu: 0,83 vs 1,08) , παραπλήσιες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd: 271,52 vs 276,6-) και σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb: 492,1 vs 331,5,  $p < 0,05$ ), από ότι οι γυναίκες που απαρτίζουν την ομάδα ελέγχου

Στις γυναίκες καπνίστριες ο μόλυβδος ορού είναι σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου



Συνολικά στους καπνιστές υπερτασικούς και μη (ομάδα ελέγχου) φαίνονται τα αποτελέσματα στον πίνακα 6.3.1.6.

Πίνακας 6.3.1.6

ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	Cu (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,7-14	Zn/Cu (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	Cd (ppb) (ορος)*	Pb (ppb) (ορος)*
Control (10 άτομα)	άνδρες & γυναίκες	1,11 (sd±0,15)	0,98 (sd±0,17)	1,16 (sd±0,21)	261,7 (sd±32,62)	353,2 (sd±65,41)
Ca antagonists (6 άτομα)		1,01 (sd±0,08)	0,95 (sd±0,30)	1,13 (sd±0,30)	243,9 (sd±101,98)	600,6 (sd±460,32)
ACE inhibitors (10 άτομα)		1,03 (sd±0,18)	1,15 (sd±0,28)	0,94 (sd±0,27)	273,13 (sd±127,87)	504,1 (sd±224,42)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση

Παρατηρείται στον πίνακα 6.3.1.6, ότι καπνιστές άνδρες και γυναίκες ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb: 600,6 vs 353,2,  $p < 0,05$ ).

Οι ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν, συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου, μεγαλύτερες τιμές καδμίου (Cd: 273,13 vs 261,7) και σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb: 504,1 vs 353,  $p < 0,05$ ).

Ασθενείς σε αντιυπερτασική θεραπεία, άνδρες και γυναίκες καπνιστές, εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου από την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν τις μεγαλύτερες τιμές καδμίου





## ΛΙΠΙΔΙΑ -Μη Καπνιστές

Στους πίνακες που ακολουθούν, για τις ομάδες των μη καπνιστών, παρατίθενται οι μέσοι όροι των λιπιδίων και του πηλίκου τους, καθώς επίσης και οι μέσοι όροι για τα μέταλλα στον ορό.

**Πίνακας 6.3.1.7**

ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ					
	ΦΥΛΟ	CHO (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	HDL (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	LDL (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	HDL/LDL (>0,30)
Control (3 άτομα)	Άνδρες	155,33 (sd±10,26)	39,67 (sd±8,74)	101,00 (sd±15,72)	0,40 (sd±0,13)
Ca antagonists (3 άτομα)		204 (sd±38,22)	53,33 (sd±17,90)	189,33 (sd±81,25)	0,29 (sd±0,08)
ACE inhibitors (4 άτομα)		236 (sd±30,65)	49 (sd±6,32)	168,50 (sd±26,84)	0,30 (sd±0,08)

Οι υπερτασικοί ασθενείς άνδρες μη καπνιστές που λαμβάνουν **ανταγωνιστές ασβεστίου**, συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου, εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 204 vs 155,33,  $p<0,05$ ) και LDL (LDL: 189,33 vs 101), υψηλότερη συγκέντρωση HDL (HDL: 53,33 vs 39,67) και σημαντικά μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL / LDL: 0,29 vs 0,40 ).

Οι υπερτασικοί ασθενείς που λαμβάνουν **αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης**, διαπιστώνεται ότι εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές χοληστερόλης (Cho: 236 vs 155,33 ,  $p<0,05$ ), μεγαλύτερη συγκέντρωση HDL (HDL: 49 vs 39,67), σημαντικά υψηλότερη τιμή LDL (LDL: 168,50 vs 101,  $p<0,05$ ) και μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 0,30 vs 0,40) συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου.

**Οι ασθενείς άνδρες μη καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία εμφανίζουν σημαντική διαταραχή των λιπιδαιμικών δεικτών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου**



**Πίνακας 6.3.1.8**

ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ					
	ΦΥΛΟ	CHO (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	HDL (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	LDL (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	HDL/LDL (>0,30)
Control (5 άτομα)	Γυναίκες	193,4 (sd±47,79)	61,6 (sd±11,06)	130,8 (sd±33,00)	0,48 (sd±0,08)
Ca antagonists (1 άτομα)					
ACE inhibitors (3 άτομα)		218,67 (sd±24,54)	51,33 (sd±9,50)	148,33 (sd±26,03)	0,32 (sd±0,06)

Γυναίκες μη καπνίστριες υπερτασικές σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης (Cho: 218,67 vs 193,4) και LDL (LDL: 148,33 vs 130,8) και χαμηλότερα επίπεδα HDL (HDL: 51,33 vs 61,6) και πηλίκου λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 0,32 vs 0,48 p<0,05) συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου.

Γυναίκες μη καπνίστριες υπερτασικές σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν αρνητική διαταραχή των λιπιδικών δεικτών συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου

Οι ομάδες ανδρών και γυναικών μη καπνιστών στο σύνολό τους εμφανίζουν την παρακάτω εικόνα στο λιπιδαιμικό προφίλ τους (πίνακας 6.3.1.9).

**Πίνακας 6.3.1.9**

ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ					
	ΦΥΛΟ	CHO (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	HDL (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	LDL (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	HDL/LDL (>0,30)
Control (8 άτομα)	Συνολικά άνδρες και γυναίκες	179,13 (sd±41,52)	53,38 (sd±14,85)	119,63 (sd±30,50)	0,45 (sd±0,10)
Ca antagonists (4 άτομα)		213,25 (sd±36,28)	50,5 (sd±15,67)	180,25 (sd±68,78)	0,29 (sd±0,06)
ACE inhibitors (7 άτομα)		228,57 (sd±27,50)	50,00 (sd±7,19)	159,86 (sd±26,50)	0,31 (sd±0,07)



Οι ασθενείς άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου εμφανίζουν αύξηση χοληστερίνης (Cho: 213,25 vs 179,13) και LDL (LDL: 180,25 vs 119,63) και μείωση HDL (HDL: 50,5 vs 53,38) και του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 0,29 vs 0,45,  $p < 0,05$ ) συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου.

Οι ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, εμφανίζουν επίσης σημαντική αύξηση της χοληστερίνης (Cho: 228,57 vs 179,13,  $p < 0,05$ ) και της LDL (LDL: 159,86 vs 119,63,  $p < 0,05$ ) μείωση της HDL (HDL: 53,38-50,00) και του πηλίκου λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 0,31 vs 0,45,  $p < 0,05$ ) συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου.

Άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, εμφανίζουν αύξηση της χοληστερόλης και σημαντική διαταραχή του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών, συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου

**Πίνακας 6.3.1.9.α**

ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ		
	ΦΥΛΟ	Tg (mg/dl) Φ.Τ: 30-150mg/dl
Control (8 άτομα)	Άνδρες Γυναίκες	71,38 (sd±12,50)
Ca antagonists (4 άτομα)		126,25 (sd±78,39)
ACE inhibitors (7 άτομα)		101,71 (sd±41,52)

Οι τιμές των Tg εμφανίζονται αυξημένες στους υπερτασικούς μη καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Οι διαφορές των Tg μεταξύ ασθενών σε αντιυπερτασική αγωγή και ομάδας ελέγχου είναι οριακά στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,082$ )



## ΜΕΤΑΛΛΑ-Μη καπνιστές

Υπερτασικοί άνδρες μη καπνιστές που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση χαλκού (Cu: 0,88 vs 0,78), μικρότερο πηλίκο μετάλλων (Zn/Cu: 1,26 vs 1,32) και μεγαλύτερες τιμές μολύβδου (Pb: 356,80 vs 332,80) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Υπερτασικοί άνδρες που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, συγκρινόμενοι με τους υγιείς, εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές χαλκού (Cu: 0,93 vs 0,78) και μολύβδου (Pb: 426,8 vs 332,80) και χαμηλότερα επίπεδα καδμίου (Cd: 145,2 vs 222,93) (Πιν 6.3.1.10)

**Πίνακας 6.3.1.10**

ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	Cu(ppm) (ορος) Φ.Τ:0,7-14	Zn/Cu (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	Cd (ppb) (ορος)*	Pb (ppb) (ορος)*
Control (3 άτομα)	Άνδρες	1,02 (sd±0,16)	0,78 (sd±0,03)	1,32 (sd±0,24)	222,93 (sd±12,12)	332,80 (sd±44,96)
Ca antagonists (3 άτομα)		0,97 (sd±0,19)	0,88 (sd±0,29)	1,26 (sd±0,74)	221,27 (sd±117,16)	356,80 (sd±46,73)
ACE inhibitors (4 άτομα)		1,01 (sd±0,13)	0,93 (sd±0,10)	1,09 (sd±0,11)	145,2 (sd±91,59)	426,8 (sd±119,22)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση

Υπερτασικές γυναίκες που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, συγκρινόμενες με υγιείς, έχουν μεγαλύτερες τιμές χαλκού (Cu: 1,15 vs 0,90) και μολύβδου (Pb: 408,00 vs 316,32) και χαμηλότερα επίπεδα καδμίου (Cd: 80,00 vs 233,44,  $p < 0,05$ ), ανάλογα προς την αντίστοιχη ομάδα των ανδρών (Πιν 6.3.1.11).

**Πίνακας 6.3.1.11**

ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	Cu(ppm) (ορος) Φ.Τ:0,7-14	Zn/Cu (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	Cd (ppb) (ορος)*	Pb (ppb) (ορος)*
Control (5 άτομα)	Γυναίκες	1,01 (sd±0,14)	0,90 (sd±0,11)	1,15 (sd±0,32)	233,44 (sd±37,38)	316,32 (sd±85,21)
Ca antagonists (1 άτομα)						
ACE inhibitors (3 άτομα)		1,12 (sd±0,20)	1,15 (sd±0,19)	1,02 (sd±0,38)	80,00 (sd±14,42)	408,00 (sd±115,05)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση



Λόγω του μικρού δείγματος γυναικών- ασθενών σε αντι- υπερτασική αγωγή με ανταγωνιστές ασβεστίου, επιλέξαμε να εξετάσουμε τις ομάδες και στο σύνολό τους και να ανιχνεύσουμε τυχόν διαφορές (πίνακας 6.3.1.12).

**Πίνακας 6.3.1.12**

<b>ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ</b>						
	<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>Zn (ppm)</b> (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	<b>Cu (ppm)</b> (ορος) Φ.Τ:0,7-14	<b>Zn/Cu</b> (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	<b>Cd (ppb)</b> (ορος)*	<b>Pb (ppb)</b> (ορος)*
Control (8 άτομα)	Σύνολο:	1,02 (sd±0,14)	0,85 (sd±0,10)	1,21 (sd±0,29)	229,50 (sd±29,49)	322,50 (sd±69,28)
Ca antagonists (4 άτομα)	άνδρες και γυναίκες	0,93 (sd±0,17)	0,95 (sd±0,27)	1,12 (sd±0,66)	196,95 (sd±107,31)	590,2 (sd±468,36)
ACE inhibitors (7 άτομα)		1,06 (sd±0,16)	1,02 (sd±0,17)	1,06 (sd±0,23)	117,26 (sd±74,01)	418,74 (sd±107,80)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση

Ασθενείς άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές σε θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου, εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές χαλκού (Cu: 0,95 vs 0,85) και μολύβδου (Pb: 590,2 vs 322,50, p<0,05) αλλά μικρότερες τιμές καδμίου (Cd: 196,95 vs 229,50) από την ομάδα ελέγχου.

Ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, εμφανίζουν παρόμοιες τιμές ψευδαργύρου (Zn:1,02-1,06), σημαντικά ψηλότερες συγκεντρώσεις χαλκού (Cu: 1,02 vs 0,85, p<0,05) και μολύβδου (Pb: 418,74 vs 322,50, p<0,05) και σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd: 117,26 vs 229,50, p<0,05)

Άνδρες και γυναίκες ασθενείς μη καπνιστές σε θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν σημαντικά ψηλότερες συγκεντρώσεις χαλκού και μολύβδου αλλά μικρότερες τιμές καδμίου από τις ομάδες ελέγχου



### 6.3.2 Δείγματα τριχωτού κεφαλής

Η ομάδα ελέγχου και οι ομάδες των ασθενών που υπόκεινται σε αντι- υπερτασική αγωγή, υπέστησαν επίσης αναλύσεις δειγμάτων από το τριχωτό της κεφαλής για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης των απαραίτητων μετάλλων (Zn, Cu) αλλά και βαρέων μετάλλων (Cd, Pb)

Πίνακας 6.3.1.13

ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:100-210	Cu(ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:9-39	Zn/Cu (μαλλιά) Φ.Τ:4-12	Cd (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-150	Pb (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-1400
Control (5 άτομα)	Άνδρες	152,50 (sd±18,51)	13,13 (sd±7,15)	15,11 (sd±8,39)	583,24 (sd±378,45)	1179,48 (sd±539,83)
Ca antagonists (6 άτομα)		149,3 (sd±23,68)	8,86 (sd±2,11)	17,55 (sd±5,02)	480,89 (sd±543,01)	965,11 (sd±623,79)
ACE inhibitors (4 άτομα)		180,51 (sd±42,95)	8,09 (sd±1,47)	22,19 (sd±1,98)	123,38 (sd±49,28)	1082,21 (sd±771,72)

Η ομάδα των ανδρών καπνιστών υπερτασικών σε θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου εμφανίζει χαμηλότερη συγκέντρωση χαλκού (Cu: 8,86 vs 13,13), καδμίου (Cd: 480,89 vs 583,24), και μολύβδου (Pb: 965,11 vs 1179,48)

Η ομάδα των υπερτασικών ανδρών που λαμβάνουν ως αντι-υπερτασική θεραπεία, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου συγκρινόμενη με την ομάδα των ανδρών καπνιστών που αποτελούν την ομάδα ελέγχου εμφανίζει χαμηλότερη συγκέντρωση χαλκού (Cu: 8,09 vs 13,13), καδμίου (Cd: 123,38 vs 583,24,  $p < 0,05$ ), και μολύβδου (Pb: 1082,21 vs 1179,48)

**Οι άνδρες καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν στα μαλλιά χαμηλότερη συγκέντρωση χαλκού, καδμίου, και μολύβδου και ιδιαίτερα οι λαμβάνοντες αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου**



**Πίνακας 6.3.1.14**

ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:100-210	Cu (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:9-39	Zn/Cu (μαλλιά) Φ.Τ:4-12	Cd (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-150	Pb (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-1400
Control (5 άτομα)	Γυναίκες	164,39 (sd±34,71)	14,98 (sd±10,52)	14,39 (sd±6,39)	447,76 (sd±375,79)	899,64 (sd±519,74)
Ca antagonists (0 άτομα)						
ACE inhibitors (6 άτομα)		192,70 (sd±40,49)	25,08 (sd±21,50)	11,95 (sd±6,64)	202,29 (sd±133,47)	1085,51 (sd±798,51)

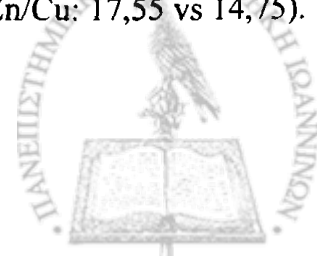
Οι γυναίκες καπνιστές που ακολουθούν θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης εμφανίζουν συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου υψηλότερες τιμές ψευδαργύρου (Zn: 192,70 vs 164,39) και χαλκού (Cu: 25,08 vs 14,98), φυσιολογικό πηλίκο Zn/Cu, χαμηλότερο κάδμιο (Cd: 202,29 vs 447,76) και ψηλότερο μόλυβδο (Pb: 1085,51 vs 899,64). (Πιν 6.3.1.14)

Στον πίνακα 6.3.1.15 φαίνονται οι συγκεντρώσεις των μετάλλων σε δείγματα τριχωτού κεφαλής στους ασθενείς καπνιστές και των δύο φύλων.

**Πίνακας 6.3.1.15**

ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:100-210	Cu (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:9-39	Zn/Cu (μαλλιά) Φ.Τ:4-12	Cd (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-150	Pb (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-1400
Control (10 άτομα)	Σύνολο	158,45 (sd±26,96)	14,05 (sd±8,53)	14,75 (sd±7,04)	515,50 (sd±362,65)	1039,56 (sd±520,89)
Ca antagonists (6 άτομα)		149,29 (sd±23,68)	8,86 (sd±2,11)	17,55 (sd±5,02)	480,89 (sd±543,01)	965,11 (sd±623,79)
ACE inhibitors (10 άτομα)		187,83 (sd±39,56)	18,29 (sd±18,29)	16,05 (sd±7,33)	170,73 (sd±111,20)	1084,19 (sd±743,44)

Στον πίνακα 6.3.1.15 φαίνεται ότι οι ασθενείς καπνιστές, που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, έχουν μικρότερες τιμές ψευδαργύρου (Zn: 149,29 vs 158,45) και χαλκού (Cu: 8,86 vs 14,05), καδμίου (Cd: 480,89 vs 515,50) και μόλυβδο (Pb: 965,11 vs 1039,56) και μεγαλύτερο πηλίκο μετάλλων (Zn/Cu: 17,55 vs 14,75).



Οι ασθενείς που παίρνουν **αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου**, εμφανίζουν υψηλότερες τιμές ψευδαργύρου (Zn: 187,83 vs 158,45) , χαλκού (Cu: 18,29 vs 14,05) και πηλίκου μετάλλων (Zn/Cu: 16,05 vs 14,75) και σημαντικά χαμηλότερες τιμές καδμίου (Cd: 170,73 vs 515,50,  $p < 0,05$ ), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ασθενείς και των δύο φύλων καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία σε σύγκριση προς την ομάδα ελέγχου εμφανίζουν ,σε δείγματα μαλλιών, υψηλότερο πηλίκo μετάλλων Zn / Cu και χαμηλότερες τιμές καδμίου, ιδιαίτερα η ομάδα σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου,

Πίνακας 6.3.1.16

ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ						
	ΦΥΛΟ	Zn (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:100-210	Cu (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:9-39	Zn/Cu (μαλλιά) Φ.Τ:4-12	Cd (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-150	Pb (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-1400
Control (3 άτομα)	Άνδρες	165,25 (sd±41,70)	16,95 (sd±15,60)	14,04 (sd±7,36)	141,80 (sd±58,13)	593,73 (sd±110,13)
Ca antagonists (3 άτομα)		127,70 (sd±25,04)	10,58 (sd±5,09)	14,35 (sd±7,11)	108,24 (sd±47,06)	491,07 (sd±271,68)
ACE inhibitors (4 άτομα)		142,13 (sd±39,34)	17,16 (sd±15,38)	13,25 (sd±6,37)	93,12 (sd±24,10)	871,87 (sd±480,35)

Η ομάδα των υπερτασικών ασθενών **ανδρών μη καπνιστών** σε θεραπεία με **ανταγωνιστές ασβεστίου**, συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου, εμφανίζει μικρότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 127,70 vs 165,25), χαλκού (Cu: 10,58 vs 16,95), καδμίου (Cd: 108,24 vs 141,80-) και μολύβδου (Pb: 491,07 vs 593,73).

Οι υπερτασικοί άνδρες μη καπνιστές που ακολουθούν θεραπεία με **αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης** εμφανίζουν μικρότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου (Zn: 142,13 vs 165,25), και καδμίου (Cd: 93,12 vs 141,80) μικρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu: 13,25 vs 14,04) αλλά μεγαλύτερη συγκέντρωση χαλκού (Cu: 17,16 vs 16,95), και μολύβδου (Pb: 871,87 vs 593,73), από ότι η ομάδα ελέγχου

Οι άνδρες μη καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία εμφανίζουν σε δείγματα μαλλιών μικρότερες τιμές Zn και Cd από την ομάδα ελέγχου





**Πίνακας 6.3.1.17**

<b>ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ</b>						
	<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>Zn (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:100-210</b>	<b>Cu(ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:9-39</b>	<b>Zn/Cu (μαλλιά) Φ.Τ:4-12</b>	<b>Cd (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-150</b>	<b>Pb (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-1400</b>
<b>Control (5 άτομα)</b>	<b>Γυναίκες</b>	135,28 (sd±23,14)	15,09 (sd±9,68)	11,19 (sd±4,54)	163,11 (sd±64,57)	444,66 (sd±200,52)
<b>Ca antagonists (1 άτομα)</b>						
<b>ACE inhibitors (3 άτομα)</b>		140,10 (sd±61,50)	10,61 (sd±6,51)	14,14 (sd±2,64)	68,12 (sd±33,28)	350,90 (sd±169,84)

Οι υπερτασικές γυναίκες-μη καπνιστές που ακολουθούν θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης , σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, εμφανίζουν υψηλότερες τιμές ψευδαργύρου (Zn: 140,10 vs 135,28) και πηλίκου μετάλλων (Zn/Cu: 14,14 vs 11,19-), χαμηλότερες τιμές χαλκού (Cu: 10,61 vs 15,09), σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd: 68,12 vs 163,11,  $p < 0,05$ ) και μολύβδου (Pb: 350,90 vs 444,66).

Οι γυναίκες μη καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία εφανίζουν σε δείγματα μαλλιών μικρότερες τιμές Zn και Pb και σημαντικά μικρότερες Cd από την ομάδα ελέγχου



Στον πίνακα 6.3.1.18 φαίνονται στο σύνολο των ασθενών -μη καπνιστών ,ανδρών και γυναικών , οι συγκεντρώσεις των μετάλλων στο τριχωτό της κεφαλής .

**Πίνακας 6.3.1.18**

<b>ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ</b>						
	<b>ΦΥΛΟ</b>	<b>Zn (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:100-210</b>	<b>Cu (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:9-39</b>	<b>Zn/Cu (μαλλιά) Φ.Τ:4-12</b>	<b>Cd (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-150</b>	<b>Pb (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-1400</b>
<b>Control (8 άτομα)</b>	<b>Σύνολο</b>	146,52 (sd±32,30)	15,79 (sd±11,14)	12,26 (sd±5,43)	155,12 (sd±58,91)	500,56 (sd±179,98)
<b>Ca antagonists (4 άτομα)</b>		137,19 (sd±27,90)	9,74 (sd±4,48)	16,48 (sd±7,20)	97,36 (sd±44,16)	403,51 (sd±282,62)
<b>ACE inhibitors (7 άτομα)</b>		141,26 (sd±45,12)	14,35 (sd±12,03)	13,63 (sd±4,78)	82,40 (sd±28,95)	648,20 (sd±450,03)

Παρατηρείται στον πίνακα 6.3.1.18, ότι ασθενείς που παίρνουν ανταγωνιστές ασβεστίου σε σύγκριση με τα άτομα που ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ,έχουν μικρότερες τιμές ψευδαργύρου (Zn: 137,19 vs 146,52), χαλκού (Cu: 9,74 vs 15,79) ,καδμίου (Cd: 97,36 vs 155,12) και μολύβδου (Pb: 403,51 vs 500,56 ) και μεγαλύτερο πηλίκο μετάλλων (Zn/Cu: 16,48 vs 12,26).

Ασθενείς και των δύο φύλων καπνιστές σε αντιυπερτασική θεραπεία σε σύγκριση προς την ομάδα ελέγχου εμφανίζουν ,σε δείγματα μαλλιών μικρότερες τιμές όλων των μετάλλων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Οι ασθενείς σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, δεν εμφανίζουν μεγάλες διαφορές από την ομάδα ελέγχου πλὴν των σημαντικά χαμηλότερων συγκεντρώσεων καδμίου (Cd: 82,40 vs 155,12,  $p<0,05$ ) και των υψηλότερων συγκεντρώσεων μολύβδου (Pb: 648,20 vs 500,56).



## Λιπίδια

### Υγιείς γυναίκες καπνίστριες και μη καπνίστριες

Η ομάδα των γυναικών που δεν καπνίζουν συγκρινόμενες με την ομάδα των γυναικών που καπνίζουν εμφανίζει καλύτερους λιπιδαιμικούς δείκτες: μικρότερη συγκέντρωση χοληστερόλης (Cho:193,4-203,6), υψηλότερες τιμές HDL (HDL:61,6-52), παρόμοιες τιμές LDL (LDL:130,8-131) και καλύτερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL: 0,48-0,45) (Πιν.6.3.1.19)

Πίνακας 6.3.1.19

ΓΥΝΑΙΚΕΣ					
		CHO (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	HDL (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	LDL (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	HDL/LDL (>0,30)
Non smokers (5 άτομα)	control	193,4 (sd±47,79)	61,6 (sd±11,06)	130,8 (sd±33,00)	0,48 (sd±0,08)
Smokers (5 άτομα)		203,6 (sd±42,64)	52 (sd±14,66)	131 (sd±38,86)	0,45 (sd±0,29)

## Μέταλλα

### Υγιείς γυναίκες καπνίστριες και μη καπνίστριες

Η ομάδα των γυναικών που δεν καπνίζουν συγκρινόμενες με την ομάδα των γυναικών που καπνίζουν εμφανίζει καλύτερο πηλίκο μετάλλων (Zn/Cu:1,15-1,09), σημαντικά μικρότερες τιμές καδμίου (Cd:233,44-276,64 ,  $p<0,05$ ) και μικρότερες τιμές μολύβδου (Pb:316,32-331,52)(Πιν.6.3.1.20)

Πίνακας 6.3.1.20

ΓΥΝΑΙΚΕΣ						
		Zn (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	Cu(ppm) (ορος) Φ.Τ:0,7-14	Zn/Cu (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	Cd (ppb) (ορος)*	Pb (ppb) (ορος)*
Non smokers (5 άτομα)	control	1,01 (sd±0,14)	0,90 (sd±0,11)	1,15 (sd±0,32)	233,44 (sd±37,38)	316,32 (sd±85,21)
Smokers (5 άτομα)		1,16 (sd±0,13)	1,10 (sd±0,16)	1,09 (sd±0,23)	276,64 (sd±40,72)	331,52 (sd±86,03)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση



## Λιπίδια

Οι συγκρίσεις των επιπέδων των λιπιδίων, μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών μη υπερτασικών ανδρών και γυναικών φαίνονται στους παρακάτω πίνακες

Πίνακας 6.3.1.21

ΣΥΝΟΛΟ					
		CHO (mg/dl) Φ.Τ: 120- 200mg/dl	HDL (mg/dl) Φ.Τ: 35- 70mg/dl	LDL (mg/dl) Φ.Τ: 70-130 mg/dl	HDL/LDL (>0,30)
Non smokers ( 8 άτομα)	control	179 (sd±41,52)	53 (sd±14,85)	120 (sd±30,50)	0,45 (sd±0,10)
Smokers ( 10 άτομα)		214 (sd±47,56)	47 (sd±11,54)	141 (sd±41,56)	0,38 (sd±0,23)

Εξετάζοντας τους υγιείς άνδρες και γυναίκες (μη υπερτασικούς) συνολικά φαίνεται ότι τα άτομα που δεν καπνίζουν έχουν μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης (Cho: 179-214), μεγαλύτερα επίπεδα HDL (HDL:53-47), μειωμένα επίπεδα LDL (LDL:120-141) και καλύτερο πηλίκιο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL:0,45-0,38).(Πιν.6.3.1.21)

Πίνακας 6.3.1.21.α

ΣΥΝΟΛΟ		
		Tg (mg/dl) Φ.Τ: 30-150mg/dl
Non smokers ( 8 άτομα)	Ομάδα ελέγχου	71,37 (sd±12,50)
Smokers ( 10 άτομα)		128,4 (sd±66,28)

Οι διαφορές των συγκεντρώσεων των Tg μεταξύ μη καπνιστών και καπνιστών είναι στατιστικά σημαντικές ( $p < 0,04$ ). Οι καπνιστές εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις Tg.



Πίνακας 6.3.1.22

ΣΥΝΟΛΟ						
		Zn (ppm) (ορος) Φ.Τ:0,5-1,2	Cu(ppm) (ορος) Φ.Τ:0,7-14	Zn/Cu (ορος) Φ.Τ:0,5-1,5	Cd (ppb) (ορος)*	Pb (ppb) (ορος)*
Non smokers (8 άτομα)	control	1,02 (sd±0,14)	0,85 (sd±0,10)	1,21 (sd±0,29)	229,50 (sd±29,49)	322,50 (sd±69,28)
Smokers (10 άτομα)		1,12 (sd±0,15)	0,98 (sd±0,17)	1,16 (sd±0,21)	261,76 (sd±32,63)	353,2 (sd±65,41)

\* έλλειψη συγκεκριμένων ορίων, υπάρχουν μόνο βιβλιογραφικές αναφορές με μεγάλη διακύμανση

Επίσης η ομάδα των υγιών ανδρών και γυναικών (μη υπερτασικών) που δεν καπνίζουν εμφανίζει καλύτερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu:1,21-1,16), σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd:229,50-261,76 ,  $p<0,05$ ), και μικρότερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb:322,50-353,2).

Πίνακας 6.3.1.23

ΣΥΝΟΛΟ						
		Zn (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:100-210	Cu (ppm) (μαλλιά) Φ.Τ:9-39	Zn/Cu (μαλλιά) Φ.Τ:4-12	Cd (ppb) (μαλλιά) Φ.Τ:0-150	Pb (ppb) (μαλλιά)- Φ.Τ:0-1400
Non smokers (8 άτομα)	control	146,52 (sd±32,30)	15,79 (sd±11,14)	12,26 (sd±5,43)	155,12 (sd±58,91)	500,56 (sd±179,98)
Smokers (10 άτομα)		158,45 (sd±26,96)	14,05 (sd±8,54)	14,75 (sd±7,04)	515,50 (sd±362,65)	1039,56 (sd±520,89)

Τέλος η ομάδα των υγιών ανδρών και γυναικών (μη υπερτασικών) που δεν καπνίζουν εμφανίζει χειρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu:12,26- 14,75), σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd:155,12- 515,50 ,  $p<0,05$ ), και μικρότερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb:500,56- 1039,56,  $p<0,05$ ).



Πίνακας 6.3.1.24 Συσχετίσεις μεταξύ λιπιδίων και μετάλλων στον ορό  
καπνιζόντων ανδρών, γυναικών

	Μη υπερτασικοί	Ca antagonists	<u>ACEI</u> <u>group</u>
<b>Καπνιστές Άνδρες</b>			
Cho - Zn			
Cho - Cu			
Cho - Cd			r=+0,998
Cho - Pb	r=-0,900	r=-0,841	
HDL - Zn			
HDL - Cu		r=+0,757	
HDL - Cd		r=+0,799	
HDL - Pb			
LDL - Zn			
LDL - Cu			
LDL - Cd			
LDL - Pb	r=-0,872		
<b>Καπνίστριες Γυναίκες</b>			
Cho - Zn			
Cho - Cu			
Cho - Cd			
Cho - Pb			
HDL - Zn	r=+0,904		
HDL - Cu			r=+0,690
HDL - Cd			
HDL - Pb			
LDL - Zn			
LDL - Cu			
LDL - Cd	r=+0,900		
LDL - Pb			

Στον ορό των καπνιστών ανδρών και γυναικών, ο μόλυβδος εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με την χοληστερόλη Cho και την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ( $r > 0,90$ ). Φαίνεται επίσης ότι το κάδμιο εμφανίζει θετική συσχέτιση με την χοληστερόλη στην ομάδα των ασθενών υπό αγωγή αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου.



Πίνακας 6.3.1.25 Συσχετίσεις μεταξύ λιπιδίων και μετάλλων στα μαλλιά  
καπνιζόντων ανδρών, γυναικών

	Μη υπερτασικοί	Ca antagonists	<u>ACEI</u> <u>group</u>
<b>Καπνιστές Άνδρες</b>			
Cho - Zn			
Cho - Cu			
Cho - Cd			
Cho - Pb			
HDL - Zn		$r=+0,767$	
HDL - Cu			
HDL - Cd			
HDL - Pb	$r=+0,865$		
LDL - Zn			
LDL - Cu	$r=+0,821$		
LDL - Cd			
LDL - Pb			$r=-0,896$
<b>Καπνίστριες Γυναίκες</b>			
Cho - Zn	$r=-0,809$		
Cho - Cu			$r=+0,873$
Cho - Cd			
Cho - Pb			$r=+0,972$
HDL - Zn			
HDL - Cu			$r=-0,754$
HDL - Cd	$r=-0,840$		
HDL - Pb			
LDL - Zn	$r=-0,891$		
LDL - Cu			$r=+0,913$
LDL - Cd			
LDL - Pb			$r=+0,858$

Στα μαλλιά των καπνιστών ο μόλυβδος εμφανίζει θετική συσχέτιση με την χοληστερόλη και την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ( $r>0,90$ )



Πίνακας 6.3.1.26 Συσχετίσεις μεταξύ λιπιδίων και μετάλλων στον ορό  
μη καπνιζόντων ανδρών, γυναικών

	Μη υπερτασικοί	Ca antagonists	<u>ACEI</u> <u>group</u>
<b>Μη Καπνιστές Άνδρες</b>			
Cho - Zn			
Cho - Cu			
Cho - Cd		r=+0,578	r=+0,925
Cho - Pb			
HDL - Zn			
HDL - Cu			
HDL - Cd	r=-0,988		r=-0,989
HDL - Pb			
LDL - Zn		r=+0,962	
LDL - Cu		r=+0,959	
LDL - Cd			
LDL - Pb			
<b>Μη Καπνίστριες Γυναίκες</b>			
Cho - Zn			
Cho - Cu			
Cho - Cd			r=+0,925
Cho - Pb			
HDL - Zn			r=+0,963
HDL - Cu			r=-0,893
HDL - Cd			
HDL - Pb			
LDL - Zn			
LDL - Cu			
LDL - Cd			
LDL - Pb			r=+0,925

Στον ορό ανδρών και γυναικών μη καπνιστών εμφανίζεται θετική συσχέτιση μεταξύ χοληστερόλης και καδμίου ( $r > 0,9$ ) και αρνητική συσχέτιση μεταξύ υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και καδμίου ( $r > 0,9$ ) στην ομάδα που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του μετατροπτικού ενζύμου.





Πίνακας 6.3.1.17 Συσχετίσεις μεταξύ λιπιδίων και μετάλλων στα μαλλιά  
μη καπνιζόντων ανδρών, γυναικών

	Μη υπερτασικοί	Ca antagonists	<u>ACEI</u> <u>group</u>
<b>Μη Καπνιστές Άνδρες</b>			
Cho - Zn			r=-0,949
Cho - Cu		r=-0,621	
Cho - Cd			
Cho - Pb		r=-0,624	
HDL - Zn			r=+0,975
HDL - Cu			
HDL - Cd			r=-0,980
HDL - Pb	r=+0,983		r=-0,966
LDL - Zn		r=+0,988	r=-0,970
LDL - Cu			
LDL - Cd		r=+0,973	
LDL - Pb	r=+0,983		
<b>Μη Καπνίστριες Γυναίκες</b>			
Cho - Zn			r=-0,919
Cho - Cu			r=-0,762
Cho - Cd			
Cho - Pb	r=+0,824		r=+0,754
HDL - Zn			
HDL - Cu			
HDL - Cd			
HDL - Pb			
LDL - Zn			
LDL - Cu			
LDL - Cd			r=-0,942
LDL - Pb	r=+0,815		

Στα μαλλιά των μη καπνιζόντων ανδρών και γυναικών εμφανίζεται θετική συσχέτιση μεταξύ χοληστερόλης και μολύβδου και μεταξύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και μολύβδου ( $r > 0,81$ ), στους μη υπερτασικούς

Στα μαλλιά των μη καπνιστών ανδρών και γυναικών που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, εμφανίζεται θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και ψευδαργύρου ( $r > 0,97$ ).



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ρόλος των μετάλλων που εμπεριέχονται στα τρόφιμα θεωρείται υψηλής σημασίας για τα σύγχρονα διατροφικά δεδομένα σαν ένας από τους σοβαρότερους παράγοντες υγείας και νόσου. Τόσο τα απαραίτητα μέταλλα όπως ο ψευδάργυρος και ο χαλκός, όσο και τα μη απαραίτητα, όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος αποτελούν σήμερα συστατικά των τροφών, επιθυμητά ή ανεπιθύμητα κατά περίπτωση. Οι δράσεις τόσο των απαραίτητων μετάλλων όσο και των θεωρούμενων τοξικών ποικίλουν ανάλογα με τα επίπεδα τους στην κυκλοφορία και στα όργανα των ζώντων συστημάτων, εξαρτώνται δε από το είδος του οργανισμού ο οποίος τα προσλαμβάνει μέσω της διατροφής και από άλλες παραμέτρους του συνολικού διατροφικού προφίλ. Γενετικά σύνδρομα σε ζώα ή ανθρώπους που οφείλονται σε έλλειψη ή υπερβολική συγκέντρωση απαραίτητων μετάλλων όπως ο ψευδάργυρος και ο χαλκός περιλαμβάνουν πλήθος παθολογικών εκδηλώσεων από όλα τα συστήματα και αποδεικνύουν την ευαισθησία των ορίων, των συγκεντρώσεων των μετάλλων, που εξασφαλίζουν τις φυσιολογικές ανάγκες υγείας και ανάπτυξης των οργανισμών. Από την άλλη πλευρά εμφανίζονται σύγχρονες μελέτες οι οποίες επανεξετάζουν τον ρόλο των μη απαραίτητων μετάλλων όπως το κάδμιο και ο μόλυβδος καθώς φαίνεται ότι σε ορισμένα βιοτικά συστήματα αυτά τα μέταλλα, σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις εμφανίζονται με δράσεις απαραίτητων μετάλλων (Lane TW, et al, 2000)

Σε κλινικές και εργαστηριακές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι ο ψευδάργυρος συμμετέχει στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην παθογένεια της υπέρτασης. Πολλές αγγειακές παθήσεις αναπτύσσονται αργά και η παθογένεια είναι σύνθετη καθώς αφορά 4 τύπους κυττάρων: τα λεία μυϊκά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, τα μονοκύτταρα και τα αιμοπετάλια (Luscher TF, et al, 1996). Τα αγγειακά ενδοθήλια περιέχουν το ένζυμο συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) και παράγουν την ρίζα μονοξειδίου του αζώτου, απαραίτητη για τη ρύθμιση της ομοιοστασίας τους. Διατροφικές ελλείψεις του ψευδαργύρου συνδέονται με χαμηλές συγκεντρώσεις NO και αυξημένους δείκτες καρδιακής νέκρωσης σε κουνέλια που έλαβαν αναστολείς της NOS (Pinelli A, 2001). Το NO ελέγχει την αγγειοσύσπαση, τη συσσώρευση των λιπιδίων στο υπενδοθηλιακό τοίχωμα των αγγείων και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και μονοκυττάρων στον ενδοθηλιακό χιτώνα καθώς και τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των μυϊκών κυττάρων στις αθηρωματικές βλάβες (Radomski MW and Salas E. 1995).



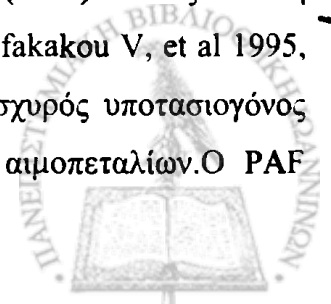
Από τα αποτελέσματα μας στους επίμυες φαίνεται ότι ομάδες με τις εντονότερες δυσλιπιδαιμίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου φαίνεται να είναι η ελλειμματική σε Zn και η ομάδα που σιτίστηκε με Zn 10x, η πρώτη εμφανίζει την μεγαλύτερη αύξηση λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL=3,14) και το μικρότερο πηλίκιο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL=6,1) και η δεύτερη μεγάλη αύξηση της χοληστερόλης (Cho= 40,8) αλλά και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής και υψηλής πυκνότητας (HDL=23,1 και LDL=2,94). Φαίνεται εξάλλου ότι η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη εμφανίζει θετική συσχέτιση ( $r>0,97$ ) με τον ψευδάργυρο στην ομάδα των επίμυων με ελλιπή ψευδάργυρο στη διατροφή τους (πίνακας 6.2.2.2). Επομένως είναι πιθανό διατροφικές αυξομειώσεις του ψευδαργύρου που συνδέονται με χαμηλές συγκεντρώσεις NO να ευθύνονται εν μέρει για τις παρατηρούμενες δυσλιπιδαιμίες.

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα επίπεδα ψευδαργύρου αποτελούν ευαίσθητο οριοθέτη των θετικών ή αρνητικών δράσεων του μετάλλου.

Συμπληρωματική χορήγηση Zn έως και 150 mg zinc / ημέρα, σε σχέση με την στεφανιαία καρδιακή ανεπάρκεια – CHD, έδειξε ότι δεν επηρέασε τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL, LDL χοληστερόλης, ολικής χοληστερόλης, και τριγλυκεριδίων (TG). Χορήγηση Zn ωστόσο άνω των 50 mg /ημέρα μείωσε τα επίπεδα της HDL στο πλάσμα. Ενώ σταθερά χορηγούμενη υψηλή συγκέντρωση Zn έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε θρομβογένεση και σε μείωση της δραστηριότητας της υπεροξειδιοδισμουτάσης -Cu/Zn SOD (Hughes S. 2006, Xiang Y. et al 2004)

Αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου ψευδαργύρου παρατηρήθηκε σε νεαρά υπερτασικά ποντίκια, στα οποία υπήρχαν ενδείξεις για υπερτροφία του καρδιακού μυ στα αρχικά στάδια ανάπτυξης της υπέρτασης (Bucher B, et al, 1984, Kunes J, et al, 1987). Η συγκέντρωση του μετάλλου στον ορό των υπερτασικών ποντικών ήταν υψηλότερη από ότι στα ποντίκια με φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης (Loyke H.F, 1991).

Έρευνες σχετικά με τις επιδράσεις του Zn στο καρδιαγγειακό σύστημα έδειξαν ότι , οι πολύ μικρές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου της τάξεως των 1,5  $\mu\text{M}$  άσκησαν ευεργετικές επιδράσεις στην απομονωμένη καρδιά ινδόχοιρου, αναστέλλοντας ισχυρά την αρνητική ινότροπο δράση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) καθώς και τη συσσωρευτική του δράση στα αιμοπετάλια σκύλου (Evangelou A, Kalfakakou V, et al 1995, Huo Y et al 1988). Ο PAF είναι ένα φωσφολιπίδιο που δρα σαν ισχυρός υποτασιογόνος παράγοντας και ενεργοποιός ουσία της θρομβωτικής δράσης των αιμοπεταλίων. Ο PAF



φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τις αθηρωματικές πλάκες των αγγείων (Tselepis AD et al 1991, Evangelou A, 1994, Kiortsis DN et al 2000).

Συγκεντρώσεις ψευδαργύρου όμως μεγαλύτερες από 7,5  $\mu\text{M}$  , προκάλεσαν μείωση της έντασης της συστολής, της καρδιακής λειτουργίας και της στεφανιαίας ροής σε απομονωμένες καρδιές ινδικών χοιριδίων Kalfakakou V, et al 1993).

Η προστασία των ενδοθηλίων των αγγείων φαίνεται να ενισχύεται από τον ψευδάργυρο των τροφών του οποίου ελλείψεις συνδέονται με έξαρση των βλαβών που προκαλούν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες ή άλλοι αγγειακοί παράγοντες πιθανώς μέσω αναστολής των σημάτων μεταγωγής που οδηγούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε απόπτωση δηλαδή κυτταρικό θάνατο (Henning B et al 1999, Conell P, 1997, de Gritz BG, 1995, Fanzo JC et al, 1999, Stemmer KL et al, 1985).

Από τα αποτελέσματα μας στα πειραματόζωα φαίνεται ότι η έλλειψη Zn ή η χορήγηση 10x Zn προκαλεί αύξηση της χοληστερόλης και αύξηση της LDL (πίνακας 6.2.1.1 και διαγράμματα 6.2.1.1 , 6.2.1.2).

Στα Sprague- Dawley ποντίκια, διατροφική έλλειψη ψευδαργύρου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστολικής ΑΠ και των επιπέδων της δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στον ορό (Dahlheim H, et al, 1989).

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) είναι μια ψευδαργυροπεπτιδάση η οποία καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II, η οποία αποτελεί ισχυρό αγγειοσυσταλτικό παράγοντα , επίσης διασπά τη βραδυκινίνη έναν ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα.

Σε πρόσφατες έρευνες παρουσιάστηκε σημαντική αύξηση της δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, σε ποντίκια με έλλειψη ψευδαργύρου, στα οποία χορηγήθηκε ψευδάργυρος απευθείας στη κυκλοφορία.

Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι παρά την ύπαρξη έλλειψης Zn, η σύνθεση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης επιτείνεται και το ίδιο ισχύει για την ολική συγκέντρωση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στον ορό.

Παρόλα αυτά ένας μεγάλος αριθμός ενζυμικών μορίων παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα ή ολική απενεργοποίηση. Επειδή όμως όταν χορηγήθηκε Zn, σε φυσιολογικά ποντίκια, αυτά παρουσίασαν αύξηση της δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης , μπορεί να υποτεθεί ότι υπάρχει μια αποθήκη (pool) από ανενεργά ACE μόρια στο αίμα και έτσι ο Zn είναι ένας από τους παράγοντες που εμπλέκονται στο



μηχανισμό ανάδρασης -feedback, ο οποίος ελέγχει τη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στον ορό (Dahlheim H, et al, 1989).

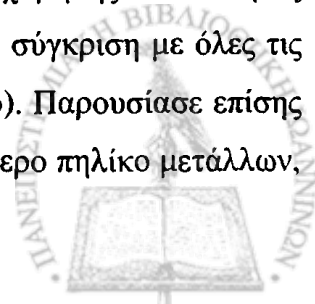
Στην πειραματική ομάδα νορμοτασικών ποντικών η οποία προσέλαβε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης δεν εμφανίστηκαν αξιοσημείωτες αποκλίσεις των λιπιδίων από την ομάδα ελέγχου, παρουσιάστηκε όμως σημαντικά μειωμένη συγκέντρωση ψευδαργύρου και σημαντικά μικρότερο πηλίκο μετάλλων Zn/Cu (σχήμα 6.2.1.7, 6.2.2.13, 6.2.2.14). Είναι επομένως πιθανή μια αλληλεπίδραση μεταξύ ψευδαργύρου και ACE

Ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν αυξημένη απορρόφηση Zn από τον πεπτικό σωλήνα ,ενώ ασθενείς σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-ACEI μείωση της απορρόφησης Zn (Tubek S. 2001,2005,2007). Από τα αποτελέσματα στα ζώα φαίνεται ότι η ομάδα των επίμυων που λάμβανε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης εμφανίζει σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου (πίνακας 6.2.2.1). Ίσως αυτό να αιτιολογεί και τη θετική συσχέτιση που εμφανίζει ο ψευδάργυρος με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη στην ομάδα αυτή ( $r>0,99$ , Πίνακας 6.2.2.2).

Ο ψευδάργυρος φαίνεται να εμπλέκεται και στο μεταβολισμό του ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα. Ο ψευδάργυρος ασκεί ανασταλτική επίδραση στην ATP-εξαρτώμενη αντλία Ca, η οποία καταλύει την έξοδο (outrour) των ιόντων Ca από το κύτταρο. Μία αύξηση του μετάλλου στο εσωτερικό του κυττάρου μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ελευθέρων ιόντων Ca στα λεία μυϊκά κύτταρα, προκαλώντας αύξηση της τάσης του αρτηριακού τοιχώματος. Μειωμένη δραστηριότητα της  $Ca^{+2}$ ATP-άσης παρατηρήθηκε στα ερυθροκύτταρα υπερτασικών ποντικών (Tubek S, 2007).

Ο ψευδάργυρος επίσης διευκολύνει την απελευθέρωση Ca από το σαρκοπλασματικό και ενδοπλασματικό δίκτυο. Επιπλέον η αναστολή της 1,4,5-τριφωφο-ινοσιτολ-5- φωσφατάσης ( $InsP_3$ ) από τον ψευδάργυρο, μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση της  $InsP_3$  και αυξημένη απελευθέρωση ενδοκυττάρου Ca, προκαλώντας έτσι αύξηση της τάσης του αρτηριακού τοιχώματος και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων στις αρτηρίες των υπερτασικών ποντικών (Tubek S, 2007).

Από τα αποτελέσματα μας φαίνεται ότι η ομάδα στην οποία προστέθηκαν ανταγωνιστές ασβεστίου εμφάνισε τα χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας ( $LDL=1,72$ ) και μεγάλο πηλίκο λιποπρωτεϊνών ( $HDL/LDL=11,3$ ) σε σύγκριση με όλες τις ομάδες ,συμπεριλαμβανομένης και της ομάδας ελέγχου (σχήμα 6.2.1.6). Παρουσίασε επίσης σημαντικά μειωμένη συγκέντρωση ψευδαργύρου και σημαντικά μικρότερο πηλίκο μετάλλων,



σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι παραπάνω μηχανισμοί αλληλεπίδρασης ψευδαργύρου και ασβεστίου τροποποιούνται παρουσία αναστολέων ασβεστίου, με αποτέλεσμα να μην επηρεάζονται τα λιπίδια αλλά μόνο η συγκέντρωση ψευδαργύρου, γεγονός που συμφωνεί με τα αποτελέσματα μας.

Ο ρόλος του Cu στην καρδιαγγειακή λειτουργία αναδεικνύεται στην πρόσφατη βιβλιογραφία ως ιδιαίτερα σημαντικός. Έλλειψη Cu μειώνει τον Cu στην καρδιά καθώς και σε άλλα όργανα και κύτταρα, αυξάνει την χοληστερόλη του πλάσματος, προκαλεί ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες, ανοχή στην γλυκόζη και υπέρταση (Kleavay LM, 2000, Wildman RE, 2001)

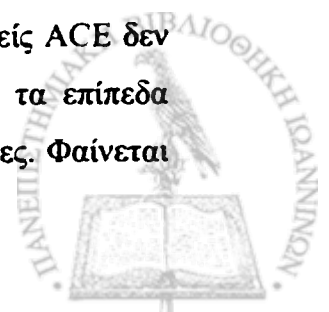
Επίσης είναι σημαντικός ο ρόλος του σε ενζυμικά συστήματα που συμμετέχουν στην κατασκευή του αγγειακού τοιχώματος και σε αντιοξειδωτικά καρδιοπροστατευτικά συστήματα. Από πολλούς ερευνητές η στεφανιαία νόσος θεωρείται νόσος έλλειψης Cu (Kleavay, 2004, 2006).

Έλλειψη Cu σε ποντίκια προκαλεί σημαντικές μεταβολές στην καρδιακή λειτουργία, έλλειψη ανταπόκρισης σε  $\beta$  - αδρενεργικούς αγωνιστές, καθώς και αυξημένη συσσώρευση κολλαγόνου και λιπιδίων, καρδιακή υπερτροφία και ανεπάρκεια, λόγω μεταβολών στην έκφραση μυοκαρδιακών γονιδίων που σχετίζονται με τη συσταλτικότητα, τη διακίνηση του Ca, φλεγμονή και ίνωση (Elsherif L et al 2003).

Έχει βρεθεί ότι η αύξηση του πηλίκου ψευδαργύρου/ χαλκό (Zn/Cu) (πχ μέσω μείωσης του χαλκού στην διαίτα) οδήγησε σε υπερχοληστερολαιμία. Επομένως είναι πιθανό διαταραχή της ρύθμισης του ενδοκυττάριου χαλκού εκτός από αύξηση της αρτηριακής πίεσης να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα ενίσχυσης της αθηροσκληρυντικής εξέλιξης καθώς τόσο η σημαντική μείωση όσο και η σημαντική αύξηση του ψευδαργύρου μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα της υπεροξειδισμούτάσης (SOD) και έτσι να βλάψει το ενδοθήλιο (Tubek, 2007).

Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα μας, η προσθήκη Cu x 10 στην τροφή προκάλεσε αύξηση της χοληστερόλης και σημαντική αύξηση της LDL (πίνακας 6.2.1.1, σχήμα 6.2.1.3). Στα μέταλλα αύξηση του διατροφικού χαλκού x 10 προκάλεσε σημαντικά μικρότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου και σημαντικά μικρότερο πηλίκo μετάλλων (Zn/ Cu) (σχήμα 6.2.2.5).

Από τον πίνακα 6.2.2.1 φαίνεται ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου και οι αναστολείς ACE δεν επηρεάζουν τα επίπεδα χαλκού, όσο τουλάχιστον φαίνονται να επηρεάζονται τα επίπεδα ψευδαργύρου, συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου, στους νορμοτασικούς επίμυες. Φαίνεται



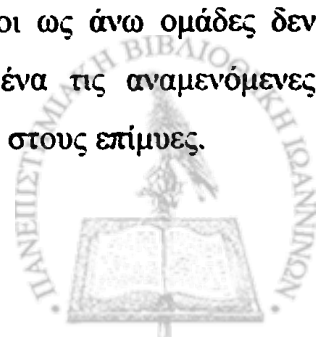
ότι η διακίνηση του χαλκού δεν εμπλέκεται με τους παραπάνω μηχανισμούς και επομένως οι μεταβολές των λιπιδίων που συνοδεύουν την αύξηση του χαλκού στην διατροφή δεν σχετίζονται με τους παραπάνω μηχανισμούς.

Σε έρευνες που έχουν γίνει η μειωμένη συγκέντρωση του Cu σε ποντίκια οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές της καρδιακής λειτουργίας, αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου και λιπιδίων στην καρδιά. Επιπλέον τα ζώα ανέπτυξαν υπερτροφία του καρδιακού μυ λόγω αλλαγών στην έκφραση των γονιδίων των σχετικών με το μυοκάρδιο, η οποία εμπλέκεται στην συσταλτικότητα, στην διακίνηση του Ca, στη φλεγμονή και στην ίνωση. Όλα τα παραπάνω μπορούν να αναστραφούν όταν η συγκέντρωση του χαλκού αποκαθίσταται (Elsherif L, et al, 2003).

Σε έρευνες που έχουν γίνει σε ασθενείς, με χορήγηση 5mg Cu /day και μέτρια σταθεροποιημένη υπέρταση, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη συστολική- διαστολική πίεση και στα δυο φύλα (Alarcon OM et al 2003).

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η ομοκυστεΐνη-θειονολακτόνη αναστέλει την λυσιλοξειδάση, ένα χαλκο-εξαρτώμενο ένζυμο απαραίτητο για τη σύνθεση του κολλαγόνου και της ελαστίνης και την διατήρηση της ακεραιότητας του συνδετικού ιστού της καρδιάς και των αρτηριών. Η παραοξονάση, ένα ακόμη χαλκο-εξαρτώμενο ένζυμο, υδρολύει την ομοκυστεΐνη-θειονολακτόνη. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν στο ότι η αθηρωμάτωση μπορεί να είναι μία ασθένεια που οφείλεται και στην έλλειψη του χαλκού. Επιπλέον η ομοκυστεΐνη μειώνει την υπεροξειδισμούτάση (SOD) μειώνοντας έτσι τον αμυντικό μηχανισμό έναντι του οξειδωτικού στρες και ευνοώντας την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης (Klevay 2004,2006).

Από τους πίνακες 6.3.1.7, 6.3.1.8 και 6.3.1.9 των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές υπέρτασικοί σε αγωγή με ανταγωνιστές ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, εμφανίζουν αύξηση της χοληστερόλης και σημαντική διαταραχή του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών ( $0,28 \pm 0,06$  και  $0,31 \pm 0,07$ , αντίστοιχα), συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου ( $0,45 \pm 0,1$ ). Στην ίδια κατηγορία ασθενών φαίνεται ότι τα επίπεδα χαλκού είναι σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου ( $0,85 \pm 0,1$ ) και στις δυο ομάδες ασθενών με αντιυπερτασική αγωγή ( $0,94 \pm 0,27$  CaB,  $1,02 \pm 0,17$  ACEI). Ο χαλκός δεν εμφανίζει θετική συσχέτιση με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη στην ομάδα που έλαβε ανταγωνιστές ασβεστίου ( $r > 0,95$ , Πίνακας 6.3.1.26). Παρά το ότι οι ως άνω ομάδες δεν φαίνεται να παρουσιάζουν σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα τις αναμενόμενες βελτιώσεις στους λιπιδαιμικούς δείκτες, αυτές εν μέρει παρατηρούνται στους επίμυες.

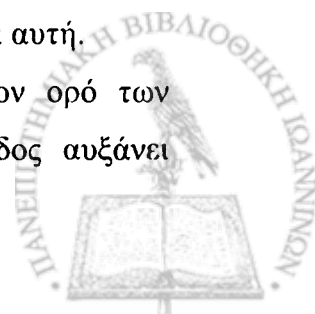


Στους νορμοτασικούς επίμυες, τόσο οι αναστολείς ασβεστίου όσο και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης συνδέονται κυρίως με σημαντική μείωση του ψευδαργύρου. Η ομάδα επίμυων όμως που έλαβε ανταγωνιστές ασβεστίου εμφανίζει αύξηση του χαλκού συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου και σημαντικά μειωμένα επίπεδα LDL με αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση του πηλίκου HDL/LDL. Αντίθετη δράση παρουσιάζουν οι αναστολείς ACE δηλαδή αύξηση της LDL και μείωση του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών. Είναι πιθανό η αύξηση του χαλκού στην ομάδα των αναστολέων ασβεστίου να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της αθηρωματικής διαδικασίας και να οφείλεται στην αυξημένη απορρόφηση του χαλκού λόγω των χαμηλών επιπέδων ψευδαργύρου, του οποίου πιθανώς αναστέλλεται η πρόσληψη από τους αναστολείς του ασβεστίου, καθώς είναι γνωστό ότι τα δύο μέταλλα ασβέστιο και ψευδάργυρος εμφανίζουν κοινούς μηχανισμούς διακίνησης σε διάφορους τύπους κυττάρων. ( Kalfakakou V, et al 1993, Evangelou A, Kalfakakou V, et al 1995)

Οι αναστολείς ACE φαίνεται να επηρεάζουν ισχυρά το κάδμιο και το μόλυβδο μειώνοντας σημαντικά τα επίπεδα τους στον ορό. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου αντίθετα αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα των δυο μη απαραίτητων μετάλλων, υποδηλώνοντας διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης των δύο αντιυπερτασικών ενώσεων στα υπό μελέτη είδη μετάλλων

Παρατηρείται στους επίμυες ότι τόσο η ομάδα που έλαβε ανταγωνιστές ασβεστίου όσο και η ομάδα που έλαβε διατροφικά Pb x 10 εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις Pb στον ορό αντίστοιχα  $233,33 \pm 16,65$  και  $226 \pm 6,66$ , συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου  $190,75 \pm 7,14$ , αλλά η ομάδα των ανταγωνιστών ασβεστίου εμφανίζει σημαντικά βελτιωμένο πηλίκο λιποπρωτεϊνών  $11,3 \pm 1,0$ , ενώ αντίθετα η ομάδα Pb x 10 εμφανίζει σημαντική μείωση του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών ( $7,6 \pm 0,6$ ) συγκριτικά με προς ομάδα ελέγχου ( $9,7 \pm 2,7$ ). Αυτό συνεπάγεται ότι οι συγκεντρώσεις του μολύβδου δεν είναι ο κύριος παράγων μείωσης του πηλίκου λιποπρωτεϊνών αλλά τα επίπεδα ψευδαργύρου τα οποία η ομάδα Pb x 10 εμφανίζει σημαντικά χαμηλότερα από όλες τις πειραματικές ομάδες (Zn:  $0,75 \pm 0,09$ ).. Σημειωτέον ότι το μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών εμφανίζει η ομάδα επίμυων με έλλειψη Zn ( HDL/LDL :  $6,1 \pm 0,7$ ). Στην ομάδα των επίμυων που έλαβε διατροφικά Pb x 10 παρατηρήθηκε επίσης θετική συσχέτιση του καδμίου με τις : χοληστερόλη, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (πίνακας 6.2.2.2) που πιθανά μπορεί επίσης να αποδοθεί στην σημαντικά χαμηλή συγκέντρωση ψευδαργύρου που χαρακτηρίζει την ομάδα αυτή.

Το κάδμιο και ο μόλυβδος εμφανίζονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στον ορό των καπνιστών υπερτασικών. Τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι ο μόλυβδος αυξάνει





σημαντικά τον κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης καθώς σε μελέτες ατόμων εκτεθειμένων στο τοξικό αυτό μέταλλο βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων μολύβδου στο αίμα και υψηλής αρτηριακής πίεσης, δείκτη μάζας σώματος -BMI, γλυκόζης αίματος, ολικής χοληστερόλης, γαλακτικής αφυδρογονάσης και ουρικού οξέος (Bener A, et al, 2001, Telisman S, et al, 2001, Nawrot TS, et al, 2002, Pizent, et al, 2001).

Στα αποτελέσματα μας φαίνεται ότι ο μόλυβδος στους επίμυες εμφανίζει τα υψηλότερα επίπεδα στην ομάδα Zn x 10 ( $242 \pm 11,93$ ) και την ομάδα που έλαβε ανταγωνιστές ασβεστίου ( $233,3 \pm 16,6$ ) συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου ( $190,75 \pm 7,14$ ), ενώ οι σημαντικά χαμηλότερες τιμές εμφανίζονται στην ομάδα των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης -ACEI ( $135 \pm 21,07$ ). Όπως ήδη συζητήθηκε δεν είναι πιθανό να αποδοθεί η διαταραχή του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών αποκλειστικά στα επίπεδα μολύβδου δεδομένου ότι τα υψηλά επίπεδα μολύβδου που εμφανίζονται στην ομάδα των ανταγωνιστών ασβεστίου-CaB αντιστοιχούν σε εξαιρετικά βελτιωμένο λιποπρωτεϊνικό προφίλ. Πιθανότατα ο ψευδάργυρος ο οποίος είναι εξαιρετικά χαμηλός σε αυτή την ομάδα (Pb x 10) να είναι ο καθοριστικός παράγων.

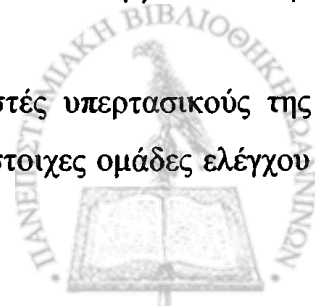
Στους καπνιστές ασθενείς ο μόλυβδος είναι σημαντικά αυξημένος σε σχέση με τους μη καπνιστές (πίνακες 6.3.1.6 και 6.3.1.12). Σε καπνιστές και μη καπνιστές υπερτασικούς το λιπιδαιμικό πηλίκο είναι σημαντικά αρνητικά επηρεασμένο ιδιαίτερα στην ομάδα με αγωγή ανταγωνιστών ασβεστίου- CaB (HDL/LDL: 0,23 και 0,28 αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (0,38 και 0,45 αντίστοιχα) ή αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου- ACEI (0,31 και 0,34 αντίστοιχα). Σε καπνιστές και μη καπνιστές οι ασθενείς που λαμβάνουν CaB εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις μολύβδου, από την ομάδα ελέγχου και σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις καδμίου.

Το Cd και άλλα τοξικά μέταλλα απενεργοποιούν μεγάλο αριθμό ενζύμων λόγω της υψηλής συγγένειας που εμφανίζουν με SH ομάδες. (Houston MC, 2007).

Το Cd επίσης αναστέλλει την δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης (AKP) και της υπεροξειδιδισμουτάσης -SOD στο ήπαρ και αυξάνει την μαλονική διαλδεύδη (MDA) στο ήπαρ δοσοεξαρτώμενα, επειδή ανταγωνίζεται τον Zn, στους επίμυες (Wang, 2007).

Η αναστολή των παραπάνω ενζυμικών συστημάτων από το Cd συνεπάγεται μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα και αύξηση της οξειδωμένης LDL, η οποία συμβάλλει στην αθηροσκλήρωση (Bustamante et al 2007).

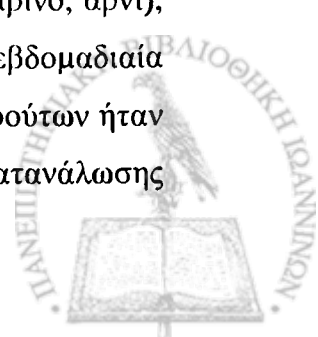
Επειδή το κάδμιο τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη καπνιστές υπερτασικούς της μελέτης μας δεν εμφανίζει ιδιαίτερα μεγάλες αποκλίσεις από τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου



θα μπορούσαμε να συμπεράνουμε ότι ο μόλυβδος είναι ο σημαντικός παράγων διαμόρφωσης του λιπιδαιμικού προφίλ στους ανθρώπους και αυτό φαίνεται ιδιαίτερα στην ομάδα των ασθενών που λαμβάνουν CaB όπου η λιπιδαιμική διαταραχή είναι σημαντικότερη. Το ασβέστιο είναι ισχυρός ανταγωνιστής του μολύβδου και είναι προφανές ότι η χορήγηση ανταγωνιστών Ca ενισχύει τις δράσεις του Pb. Στους καπνιστές άνδρες εμφανίζεται αρνητική συσχέτιση μολύβδου και χοληστερόλης ( $r > 0,84$ ) στην ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ανταγωνιστές ασβεστίου (πίνακας 6.3.1.24). Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με τις έρευνες που συνδέουν το μόλυβδο με το ασβέστιο, και τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Σύμφωνα με αυτές, σε έρευνα ατόμων εκτεθειμένα σε μόλυβδο βρέθηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά στα επίπεδα της HDL και χοληστερόλης αλλά υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα τριγλυκεριδίων και της LDL, έναντι αυτών που δεν ήταν εκτεθειμένα σε μόλυβδο (Rahman S, et al, 2006).

Από τους πίνακες 6.3.1.15 και 6.3.1.16 φαίνεται ότι οι συγκεντρώσεις του καδμίου και του μολύβδου στα μαλλιά είναι σημαντικά μικρότερες στους μη υπερτασικούς - μη καπνιστές συγκριτικά προς τους μη υπερτασικούς - καπνιστές, στο σύνολο των ατόμων και των δυο φύλων. Φαίνεται επίσης ότι ασθενείς και των δυο φύλων καπνιστές και μη καπνιστές σε αγωγή με αντι-υπερτασικά εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές καδμίου και μολύβδου σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Η μείωση αυτή των επιπέδων των μετάλλων και ιδιαίτερα του καδμίου είναι εμφανώς σημαντική στις ομάδες των ασθενών σε αντι-υπερτασική αγωγή με ACEI. Συμπεραίνεται ότι οι CaB και ACEI επιδρούν στα επίπεδα των μετάλλων δεδομένου ότι η συγκέντρωση των μετάλλων στα μαλλιά περιγράφει την χρόνια έκθεση στα μέταλλα, μετά την επίδραση των ομοιοστατικών ή άλλων μηχανισμών που διαθέτει ο οργανισμός. Επομένως συμπεραίνεται ότι πιθανόν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου -ACEI μειώνουν τα επίπεδα LDL μέσω μείωσης των επιπέδων του καδμίου, ενώ οι ανταγωνιστές ασβεστίου -CaB συνεργούν στην αύξηση του μολύβδου και τη διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ.

Από την ανάλυση των ερωτηματολογίων σχετικά με τις διαιτητικές συνήθειες του πληθυσμιακού δείγματος της μελέτης, διαπιστώνεται ότι υπερτασικοί και μη υπερτασικοί στο σύνολό τους, καταναλώνουν σε ημερήσια βάση πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, ψωμί σταρένιου τύπου και εποχικά λαχανικά, 3-4 φορές/ εβδομάδα κόκκινο κρέας (χοιρινό, αρνί), 0-1 φορά/ εβδομάδα κοτόπουλο. Ελάχιστοι ήταν αυτοί που ανέφεραν εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού (τουλάχιστον 1 φορά/ εβδομάδα), ενώ και η κατανάλωση φρούτων ήταν μικρή. Η χρήση του ελαιόλαδου ήταν σε καθημερινή βάση, ενώ η αποφυγή κατανάλωσης



φαγητών μέσω της διαδικασίας του τηγανίσματος αναφέρθηκε από τη μεγαλύτερη μερίδα του υπό μελέτη πληθυσμού.

Τέλος από τον πίνακα 6.1.2 φαίνεται ότι τα επίπεδα μετάλλων στα τρόφιμα βασικής κατανάλωσης στον πληθυσμό υγιών και υπερτασικών ατόμων που αποτέλεσαν τη βάση της κλινικής μελέτης κυμαίνονται, τα μεν απαραίτητα μέταλλα σε επίπεδα που φαίνεται να ικανοποιούν την συνιστώμενη ημερήσια δόση-RDA για ενήλικες, τα δε μη απαραίτητα εντός των επιτρεπτών ορίων. Παρόλα αυτά ο κανόνας σχεδόν είναι ότι το διατροφικό προφίλ μεγάλης μερίδας του πληθυσμού δεν είναι ισορροπημένο με αποτέλεσμα η απαιτούμενη ημερήσια δόση για τον ψευδάργυρο και χαλκό να μην καλύπτεται. Τα επίπεδα των «τοξικών» μετάλλων Cd και Pb συχνά ξεπερνούν στον οργανισμό τα επιτρεπτά όρια λόγω συμβολής και άλλων ρυπογόνων πηγών όπως το νερό, η ατμόσφαιρα και οι συνθήκες ή συνήθειες διαβίωσης, όπως π.χ. το κάπνισμα.

Ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι τα επίπεδα των μη απαραίτητων μετάλλων δεν ξεπερνούν τα ανώτατα επιτρεπτά όρια εκτός από τις συγκεντρώσεις του μετάλλου σε δυο είδη κρέατος που υπερβαίνουν από 7-11% τα ανώτατα επιτρεπτά όρια του μολύβδου στις τροφές. Τα επίπεδα του καδμίου στα τρόφιμα ανιχνεύτηκαν στα κατώτερα επιτρεπτά όρια.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### Συμπεράσματα διατροφικής μελέτης

- Οι συμμετέχοντες στην μελέτη καταναλώνουν σε ημερήσια βάση πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, ελαιόλαδο, ψωμί σταρένιου τύπου και εποχικά λαχανικά, 3-4 φορές/ εβδομάδα κόκκινο κρέας (χοιρινό, αρνί), 0-1 φορά/ εβδομάδα κοτόπουλο. ελάχιστοι ανέφεραν κατανάλωση ψαριού 1 φορά/ εβδομάδα, ενώ και η κατανάλωση φρούτων ήταν μικρή.
- Τα ως άνω τρόφιμα βασικής κατανάλωσης εμφανίζουν τα μεν απαραίτητα μέταλλα σε επίπεδα που φαίνεται να ικανοποιούν την συνιστώμενη ημερήσια δόση-RDA για ενήλικες, τα δε μη απαραίτητα εντός των επιτρεπτών ορίων.

### Συμπεράσματα πειραματικής μελέτης (επίμυες)

- Οι ομάδες με τις εντονότερες δυσλιπιδαιμίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου φαίνεται να είναι η ελλειμματική σε Zn και η ομάδα που σιτίστηκε με Zn 10x, η πρώτη εμφανίζει την μεγαλύτερη αύξηση λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL=3,14) και το μικρότερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL=6,1) και η δεύτερη μεγάλη αύξηση της χοληστερόλης (Cho= 40,8) αλλά και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής και υψηλής πυκνότητας (HDL=23,1 και LDL=2,94)
- Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα χαλκού παρουσιάζει μεγάλη αύξηση της χοληστερόλης (Cho= 39,2) αλλά και των λιποπρωτεϊνών (HDL=22,5 και LDL=2,49)
- Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα καδμίου παρουσιάζει την μεγαλύτερη αύξηση της χοληστερόλης (Cho=41,3) αλλά και το μεγαλύτερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL=11,5)



- Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε τροφή με δεκαπλάσια ποσότητα μολύβδου παρουσιάζει αύξηση της λιποπρωτεϊνης χαμηλής πυκνότητας ( $LDL=2,47$ ) και ένα από τα μικρότερα πηλικά λιποπρωτεϊνών ( $HDL/LDL=7,6$ )
- Η ομάδα στην τροφή της οποίας προστέθηκαν ανταγωνιστές ασβεστίου εμφάνισε τα χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεϊνης χαμηλής πυκνότητας ( $LDL=1,72$ ) και μεγάλο πηλικο λιποπρωτεϊνών ( $HDL/LDL=11,3$ ) σε σύγκριση με όλες τις ομάδες ,συμπεριλαμβανομένης της ομάδας ελέγχου ,ενώ η ομάδα των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης δεν εμφάνισε αξιοσημείωτες αποκλίσεις των λιπιδίων από την ομάδα ελέγχου

**Οι επιδράσεις των μετάλλων και των αντι-υπερτασικών παραγόντων στα επίπεδα των λιπιδίων φαίνονται συνοπτικά παρακάτω:**

- **χοληστερόλη:**

- α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow Zn$ ), η αύξηση της συγκέντρωσης των απαραίτητων μετάλλων ( $\uparrow Zn$ ,  $\uparrow Cu$ ) όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow Cd$ ,  $\uparrow Pb$ ) συνοδεύονται από αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα.
- β) η αντιυπερτασική αγωγή δεν επηρεάζει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα,

- **HDL :**

- α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow Zn$ ), η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow Zn$ ,  $\uparrow Cu$ ) όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow Cd$ ,  $\uparrow Pb$ ), συνοδεύονται από σχετική αύξηση της λιποπρωτεϊνης υψηλής πυκνότητας.
- β) η αντιυπερτασική αγωγή φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα της HDL στο αίμα.

- **LDL:**

- α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow Zn$ ) αλλά και η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow Zn$ ,  $\uparrow Cu$ ) συνοδεύεται από αύξηση στα επίπεδα της λιποπρωτεϊνης χαμηλής πυκνότητας. Παρόμοια δράση αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό εμφανίζει και η αύξηση της συγκέντρωσης του μολύβδου ( $\uparrow Pb$ ). Η αύξηση της συγκέντρωσης του καδμίου ( $\uparrow Cd$ ) αφήνει σχεδόν ανεπηρέαστα τα επίπεδα της LDL στο αίμα.



β) η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ανταγωνιστής ασβεστίου, παρουσίασε μείωση της **LDL** σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης παρουσίασε αύξηση των επιπέδων της **LDL** στο αίμα.

- **HDL/LDL:**

α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu), όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης του μολύβδου ( $\uparrow$ Pb). Δεν επηρεάζει σημαντικά το πηλίκο των λιποπρωτεϊνών. Η αύξηση της συγκέντρωσης του καδμίου ( $\uparrow$ Cd) προκαλεί βελτίωση των τιμών του λιποπρωτεϊνικού πηλίκου.

β) Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε μαζί με την τροφή ανταγωνιστής ασβεστίου, παρουσίασε αύξηση του **HDL/LDL** σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης παρουσίασε αντίθετη δράση μειώνοντας το πηλίκο **HDL/LDL** στο αίμα.

•  
Ισχυρή θετική συσχέτιση της χοληστερόλης, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και του ψευδαργύρου ή χαλκού ή καδμίου εμφανίζεται στις περισσότερες ομάδες επίμυων αντίθετα προς τον μόλυβδο ο οποίος εμφανίζει συνήθως αρνητική συσχέτιση με τα λιπίδια του ορού.



## Συμπεράσματα κλινικής μελέτης (άνθρωποι)

### Καπνιστές

- Λιπίδια

Οι άνδρες καπνιστές σε αγωγή με ανταγωνιστές Ca εμφανίζουν σημαντικά αρνητικά επηρεασμένο λιπιδαιμικό προφίλ σε σύγκριση με τις ομάδες : ελέγχου , ασθενών σε αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αλλά και των φυσιολογικών τιμών αναφοράς

Παρατηρείται ότι οι γυναίκες καπνίστριες , εμφανίζουν καλλίτερο λιπιδαιμικό προφίλ από τους άνδρες καπνιστές

\*\*Οι υπερτασικοί άνδρες και γυναίκες καπνιστές σε αγωγή με αντιυπερτασικά εμφανίζουν αρνητικά επηρεασμένο προφίλ λιπιδίων ,ιδιαίτερα αυτοί που λαμβάνουν ανταγωνιστές Ca , σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

- Μέταλλα

Οι άνδρες καπνιστές σε αγωγή με αντιυπερτασικά εμφανίζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου στον ορό από την ομάδα ελέγχου και διαφορές στα επίπεδα του καδμίου , στα μαλλιά εμφανίζουν χαμηλότερη συγκέντρωση χαλκού , καδμίου, και μολύβδου , ιδιαίτερα οι λαμβάνοντες αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Στις γυναίκες καπνίστριες ο μολύβδος ορού είναι σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

\*\* Άνδρες και γυναίκες καπνιστές, σε αντιυπερτασική αγωγή, εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου ορού από την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς σε αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν τις μεγαλύτερες τιμές καδμίου ορού .Στα μαλλιά εμφανίζουν, υψηλότερο πηλίκo μετάλλων Zn / Cu και χαμηλότερες τιμές καδμίου, ιδιαίτερα η ομάδα σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου



## Μη Καπνιστές

- Λιπίδια

Οι υπερτασικοί άνδρες μη καπνιστές σε αντιυπερτασική αγωγή εμφανίζουν σημαντική διαταραχή των λιπιδαιμικών δεικτών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Γυναίκες μη καπνίστριες υπερτασικές σε αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν αρνητική διαταραχή των λιπιδικών δεικτών συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου

\*\* Άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές σε αγωγή με ανταγωνιστές ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, εμφανίζουν αύξηση της χοληστερόλης και σημαντική διαταραχή του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών, συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου

- Μέταλλα

\*\* Άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές, σε αντιυπερτασική αγωγή, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις χαλκού και μολύβδου ορού αλλά μικρότερες τιμές καδμίου ορού από τις ομάδες ελέγχου. Σε δείγματα μαλλιών εμφανίζουν μικρότερες τιμές όλων των μετάλλων σε σύγκριση προς την ομάδα ελέγχου

Οι ασθενείς μη καπνιστές σε αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, στα μαλλιά εμφανίζουν σε σύγκριση προς την ομάδα ελέγχου σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd: 82,40 vs 155,12,  $p < 0,05$ ) και υψηλότερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb: 648,20 vs 500,56).





### Μη υπερτασικοί

Η ομάδα των γυναικών που δεν καπνίζουν συγκρινόμενη με την ομάδα των γυναικών που καπνίζουν εμφανίζει καλύτερο πηλίκο μετάλλων (Zn/Cu:1,15-1,09), σημαντικά μικρότερες τιμές καδμίου (Cd:233,44-276,64 ,  $p<0,05$ ) και μικρότερες τιμές μολύβδου (Pb:316,32-331,52)

\*\*Εξετάζοντας τους υγιείς άνδρες και γυναίκες (μη υπερτασικούς) συνολικά φαίνεται ότι τα άτομα που δεν καπνίζουν έχουν μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης (Cho: 179-214), μεγαλύτερα επίπεδα HDL (HDL:53-47), μειωμένα επίπεδα LDL (LDL:120-141) και καλύτερο πηλίκο λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL:0,45-0,38).

\*\*Επίσης η ομάδα των υγιών ανδρών και γυναικών (μη υπερτασικών) που δεν καπνίζουν εμφανίζει καλύτερο πηλίκο μετάλλων (Zn/Cu:1,21 vs 1,16), σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd:229,50 vs 261,76 ,  $p<0,05$ ), και μικρότερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb:322,50 vs 353,2).

\*\*Στους καπνιστές ο μόλυβδος εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με τις : χοληστερόλη, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, ενώ το κάδμιο και ο χαλκός εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την χοληστερόλη και την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.

\*\*Στους μη καπνιστές ο ψευδάργυρος ή ο χαλκός εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ενώ το κάδμιο εμφανίζει θετική συσχέτιση με την χοληστερόλη.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

**Ademuyiwa O**, Ugbaja R.N, Idumebor F, Adebawo O. (2005). Plasma lipid profiles and risk of cardiovascular disease in occupational lead exposure in Abeokuta, Nigeria. *Lipids in health and Disease*, 4, 19

**Alarcon OM**, Guerrero Y, Ramirez de Fernandez M, D' Jesus I, Burguera M, Burguera JL, Di Bernardo ML. (2003). Effect of copper supplementation on blood pressure values in patients with stable moderate hypertension. *Arch Latinoam Nutr*, 53(3), 271-6

**Alarcon Corredor OM**, Carnevali de Tata E, Reinoso-Fuller J, Contreras Y, Ramirez de Fernandez M, Yanez- Dominguez C. (2000). Changes in serum lipids in rats treated with oral copper. *Arch Latinoam Nutr*, 50(3), 249-56

**Benner A**, Obineche E, Gillett M, Pasha MA, Bishawi B. (2001). Association between blood levels of lead, blood pressure and risk of diabetes and heart disease in workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 74(5), 375-8

**Bertino G**, Ardiri AM, Ali FT, Boemi PM, Cilio D, Di Prima P, Fisichella A, Ierna D, Neri S, Pulvirenti D, Urso G, Mauceri B, Valenti M, Bruno CM. (2006 Dec). Obesity and related diseases: an epidemiologic study in eastern Sicily. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 52(4), 379-85

**Beunza JJ**, Martinez-Gonzalez MA, Serrano- Martinez M, Alonso A. (2006 Dec). Incidence of hypertension in a cohort of Spanish university graduates: the SUN study. *Rev Esp Cardiol*, 59(12), 1331-4

**Bressler JP**, Olivi L, Cheong JH, Kim Y, Bannanna D. (2004). Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. *Ann NY Acad Sci*, 1012, 142-152

**Bucher B**, Travo P and Stoclet J.C. (1984). Smooth muscle cells hypertrophy and hyperplasia in the thoracic aorta of spontaneously hypertensive rats, *Cell. Biol.Int.Rep*, 8, 567-577

**Bustamante M**, Diaz F, Munoz M, Gross HJ, Rivas CI, Liancaqueo A, Nunez L, Campos L, Kirsten L, Grandon J, Gonzalez M, Barra V, Vera JC, Bachem MG. (2007). Oxidized low density lipoproteins induce apoptosis in human lymphocytes: involvement of mitogen-activated protein kinases. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 53 Suppl:OL954-64



**Cairella G, Menghetti E, Scanu A, Bevilacqua N, Censi L, Martone D, Sonni L, Rqsano A, Spagnolo A, D'Addesa D.** (2007 May- Jun). Elevated blood pressure in adolescents from Rome, Italy. Nutritional risk factors and physical activity. *Ann Ig*, 19(3), 203-14

**Carluccio MA, Massaro M, Scoditti E, De Catetina R.** (2007 Oct). Vasculoprotective potential of olive oil components. *Mol Nutr Food Res*, 51(10), 1225-34

**Chisolm GM, Steinberg D.** (2000). The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med*, 28, 1815-1826

**Christian A. Gleissner; Norbert Leitinger; Klaus Ley.** (2007). Effects of Native and Modified Low- Density Lipoproteins on Monocyte Recruitment in Atherosclerosis. *Hypertension*, 50, 276-283

**Chrysohoou C, Pitsavos C, Skoumas J, Masoura C, Katinioti A, Panagiotakos DB, Stefanadis C.** (2007 Oct 31). The emerging anti-inflammatory role of HDL-cholesterol, illustrated in cardiovascular disease free population; the ATTICA study. *Int J Cardiol*, 122(1), 29-33

**Connel P, Young VM, Toborek M, Cohen DA, Barve S, McClain CJ, Hennih B.** (1997). Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcriptional factors in endothelial cells. *J Am Coll Nutr*, 16(5), 411-7

**Cousins RJ.** (1985). Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev*, 65, 238-309

**Cousins RJ.** (1998). A role of zinc in the regulation of gene expression. *Proc Nutr Soc*, 57, 307-311

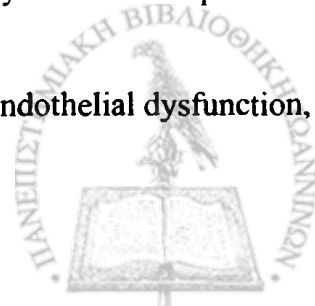
**Cuevas AM, Germain AM.** (2004). Diet and endothelial function. *Biol Res*, 37(2), 225-30

**Dahlheim H, white C.L, Rothemund J, Von Lutterotti N, Jacob I.C, Rosenthal J.** (1989). Effect of zinc depletion on angiotensin I- converting enzyme in arterial walls and plasma of the rat, *Miner. Electrolyte Metab*, 15, 125-129

**Daub K, Kindemann S, Langer H, Seizer P, Stellos K, Siegel-Axel D, Gawaz M.** (2007 Mar). The evil in atherosclerosis: adherent platelets induce foam cell formation. *Semin Thromb Hemost*, 33(2), 173-8

**Dauchet L, Czernichow S, Bertais S, Blacher J, Galam P, Hercberg S; SFHTA.** (2006 Jul-Aug). Fruits and vegetables intake in the SU.VI.MAX study and systolic blood pressure change. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 99(7-8), 669-73

**de Carvalho MH, Colaco AL, Fortes ZB.** (2006 Apr). Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50(2), 304-12



de Gritz BG. (1995). Copper-zinc superoxide dismutase (CuZnSOD) in antioxidant deficient patient. *Zentralbl Veterinarmed A*, 42(9), 561-73

Deng DX, Chakrabarti S, Waalkes MP, Cherian MG. (1998). Metallothionein and apoptosis in primary human hepatocellular carcinoma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology*, 32, 340-347

Desjardins F, Balligand JL. (2006 Nov-Dec). Nitric oxide-dependent endothelium function and cardiovascular disease. *Acta Clin Belg*, 61(6), 326-34

Διονυσίου- Αστερίου Α.Γ. (1997). ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ. Βιοχημική Προσέγγιση

Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M et al. (2002). Pulse pressure and cardiovascular disease- related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Am Med Assoc*, 287, 2677-2683

Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisstas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, Sakellariou JG, Triantaphyllou GB, Alokrios GA, Lianas DN, Vasilakis EA, Fotiadis KN, Kastritsea EE. (2006 Jan). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens*, 19(1), 53-60

Eichenberger B.A. & Chen K.Y. (1982). Origin and nature of selected inorganic constituents in natural waters. *In Water analysis*, Vol I: Inorganic species, part 1 (ed. R.A. Minear & L.H. Keith) 1-44. Academic Press Inc.

Elsherif L, Ortines RV, Saari JT, Kang YJ. (2003). Congestive heart failure in copper-deficient mice. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228(7), 811-7

Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem*, 1, 529-539

Erfurt C, Roussa E, Thevenod F. (2003). Apoptosis by Cd<sup>2+</sup> or CdMT in proximal tubule cells: different uptake routes and permissive role of endo/lysosomal CdMT uptake. *Am J Physiol Cell Physiol*, 285, 1367-1376

Ermidou- Pollet S & Pollet S. (2000). Trace elements: their importance in human physiology. A brief review. *Proceedings of 2<sup>nd</sup> International Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives*, S. Ermidou- Pollet & S. Pollet eds, Athens, 609-635

Escobar E. (2002 Mar). Hypertension and coronary heart disease. *J Hum hypertens*, 16 Suppl 1, S61-3

Evangelou A, Kalfakakou V, Benveniste J, Arnoux B. (1995). Inhibition of PAF- acether effects on isolated guinea pig hearts by zinc ions (Zn<sup>12</sup>), *Biol. Tr. Elem, Res*, 50, 43-53



**Evangelou A.** (1994). Platelet activating factor (PAF) implications for cardiovascular and vascular diseases, *Prostagl. Keukotr. Essent. Fatty Acids*, 50, 1-28

**Fanzo JC, Reaves SK, Cui L, Zhu, Lei KY.** (2002). P53 protein and p21 mRNA levels and caspase activity are altered by zinc status in aortic endothelial cells. *Am J Cell Physiol*, 283(2), 631-8

**Feletou M, Vanhoutte PM.** (2000 Jan). Endothelium-dependent hyperpolarization of vascular smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin*, 21(1), 1-18

**Fergusson JE.** (1990). The heavy elements. *Chemistry environmental impact and health effects*, Pergamon Press

**Ferro-Luzzi A, Strazzullo P, Scaccini C, Siani A, Sette S, Mariani MA, Mastranzo P, Dougherty RM, Iacono JM, Mancini M.** (1984 Nov). Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids. *Am J Clin Nutr*, 40(5), 1027-37

**Fonseca VA.** (2003). Management of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 92, 50J-60J

**Food and Nutrition Bulletin.** (2004). vol. 25, no 1 (supplement 2). The United Nations University

**Fresno M, Wu W, Rodriguez JM, Nadji M.** (1993). Localization of metallothionein in breast carcinomas. An immunohistochemical study. *Virchows Archiv a pathol Anat*, 423, 215-219

**Gawaz M.** (2006 Mar-Apr). Platelets in the onset of atherosclerosis. *Blood Cells Mol Dis*, 36(2), 206-10

**Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE.** (2004 Sep). Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *Eur J Public Health*, 14(3), 235-9

**Ginsberg HN, Stalenhoef AF.** (2003). The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J cardiovasc Risk*, 10, 121-128

**Goulding H, Jasani B, Pereira H, Reid A, Galea M,** (1995). Metallothionein expression in human breast cancer. *Brit J Canc*, 72, 968-972

**Groff James L, Gropper S.S, Hunt SM.** (1995). Advanced nutrition and human metabolism (second edition)

**Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J.** (2005). Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc health Risk Manag*, 1(3), 183-98

**Hay RW.** (1992). Βιο-ανοργανη Χημεία. Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα



**Henning B, Meerarani P, Ramadass P, Toborek M, Malecki A, slim R, McClain CJ.** (1999). Zinc nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Nutrition*, 15(10), 744-8

**Hiltunen TP, Yla-Herttuala S.** (1998). Expression of lipoprotein receptors in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 137 (Suppl), S81-S88

**Houston MC.** (2007). The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infraction. *Altern Ther Health Med*, 13(2), 128-33

**Hu H.** (2006). Exposure to metals. *Prim Care*, 27(4), 983-996

**Hughes S, Samman S.** (2006). The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis, *J Am Coll Nutr*, 25(4), 285-91

**Huo Y, Ekholm J and Hanahan DJ.** (1988). *Arch. Biochem. Biophys*, 260(2)841-846

**Jarup L.** (2003). Hazards of heavy metals contamination. *Br Med Bull*, 68, 167-182

**Jeon H, Blacklow SC.** (2005). Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. *Annu Rev Biochem*, 74, 535-562

**Kalandidi A, Tzonou A, Toupadaki N, Lan SJ, Koutis C, Drogari P, Notara V, Hsieh CC, Toutouzas P, Trichopoulos D.** (1992). A case control study of coronary heart disease in Athens, Greece. *Int J Epidemiol*, 21, 1074-1080.

**Καλφακάκου Βασιλική.** (2003-2004). Μέταλλα στο Περιβάλλον και Υγεία. Σημειώσεις ΠΜΣ: Πιστοποίηση προϊόντων ποιότητας. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

**Kalfakakou V, Evangelou A, Benveniste J, Arnoux b.** (1993). The effects of zinc on Guinea pig isolated heart preparations, *Biol. Trace Elem. Res*, 38, 289-299

**Kaplan N.M.** (1998). *Clinical Hypertension* (seventh edition)

**Kiortsis D.N, Evangelou A, Elisaf M.S.** (2000). Lipoprotein (a) and chronic obstructive pulmonary disease. *Atherosclerosis*, (letter) 152-259

**Klevay LM.** (2000). Cardiovascular disease from copper deficiency—a history. *J Nutr*, 130(2S Suppl), 489-492

**Klevay LM.** (2004). Ischemic heart disease as deficiency disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 50(8), 877-84

**Klevay LM.** (2006). How dietary deficiency, genes and a toxin can cooperate to produce arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 52(5), 11-5



**Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Zampelas A, Stefanadis C.** (2007 Mar). The impact of olive oil consumption pattern on the risk of acute coronary syndromes: The CARDIO2000 case-control study. *Clin Cardiol*, 30(3), 12509

**Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C.** (2007 Mar 14). Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr*, [Epub ahead of print]

**Kunes J, Pang SC and Cantin M.** (1987). Cardiac and renal hyperplasia in newborn spontaneously hypertensive rats, *Clin. Sci*, 72, 271-275

**Lai C.C, Lin H.H, Chen CW, Chen SH, Chiu TH.** (2002). Excitatory action of lead on rat sympathetic preganglionic neurons in vitro and in vivo. *Life Sci*, 71(9), 1035-45

**Lane TW, Morel FM.** (2000). *Proc Natl Acad Sci USA*, 25, 97(9), 4627-31

**Lin PH, Aickin M, Champagne C, Craddick S, Sacks FM, McCarron P, Most-Windhouzer MM, Rudenbrod F, Haworth L., Dash- Sodium Collaborative Research Group.** (2003 Apr). Food group sources of nutrients in the dietary patterns of the DASH-Sodium trial. *J Am Diet Assoc*, 103(4), 488-96

**Lindemann S, Kramer B, Daub K, Stellosk K, Gawaz M.** (2007 Oct). Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*, 18(5), 566-73

**Lindemann S, Kramer B, Seizer P, Gawaz M.** (2007 Jul). Platelets, inflammation and atherosclerosis. *J thromb Haemost*, 5 Suppl 1, 203-11

**Lou M, Garay R, Alda JO.** (1991). Cadmium uptake through the anion exchanger in human red blood cells. *Jj Physiol*

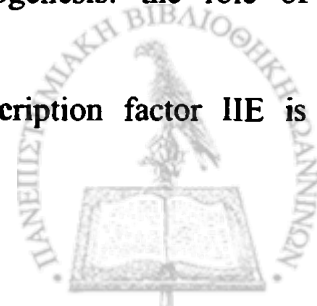
**Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Volzke H.** (2006 Nov 17). Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population- representative cross- sectional studies. *Dtsch Med Wochenschr*, 131(46), 2586-91

**Loyke H.F.** (1991). Copper and zinc in experimental hypertension, *Biol. Trace Element Res*, 29, 45-49

**Luscher TF, Oemar BS, Yang Z, and Noll G.** (1996). Molekulare und zellulare mechanismen der arteriosklerose und restenose: Moglinchkeiten der genterapie, *Zeitschrift fur kardiologie*, 85, 495-508

**Mahmoudi M, Curzen N, Gallagher PJ.** (2007 Apr). Atherogenesis: the role of inflammation and infection. *Histopathology*, 50(5), 535-46

**Maxon ME, Tjian R.** (1994). Transcriptional activity of transcription factor IIE is dependent on zinc binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 9529-9533



**Menghetti E, Cairella G, Castoro F, Censi L, D'Addesa D, Martone D, Rosano A, Scanu A, Sonni L, Rosano A, Spagnolo A.** (2007 Feb). Increase of hypertension among adolescents in Rome. *Minerva Pediatr*, 59(1), 1-5

**Menotti A, Ianti M, Puddu PE, Kromhout D.** (2000). Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven Countries study for a European coronary risk chart. *Heart*, 84, 238-244

**Michalsen A, Dobos GJ.** (2005 Feb). Effects of nutritional factors on haemostasis. *Hamostaseologie*, 25(1), 13-7

**Micucci K.** (2006). Zinc. Human Ecology, Department of Human Nutrition Ohio State University Extension fact Sheet

**Miliadis GA, Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Xenaki D, Panagopoulos G, and Stefanadis C.** (2006). Prevalence of self-reported hypercholesterolaemia and its relation to dietary habits, in Greek adults; a nutrition & health survey in Greece. *Lipids Health Dis*, 5, 5

**Miller ER 3<sup>rd</sup>, Erlinger TP, Appel LJ.** (2006 Nov). The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and OmniHeart trials. *Curr Atheroscler Rep*, 8(6), 460-5

**Moore KJ, Freeman MW.** (2006). Scavenger receptors in atherosclerosis: Beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 1702-1711

**Moulopoulos SD, Adamopoulos PN, Diamantopoulos EI, Nanas SN, Anthopoulos LN, Iliadi-Alexandrou M.** (1987). Coronary heart disease risk factors in a random sample of Athenian adults. The Athens study. *Am J Epidemiol*, 126, 882-892

**Μουτσόπουλος Χ.Μ.- Δ.Σ. Εμμανουήλ.** (1991). Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας

**Nanri A, Moore MA, Kono S.** (2007 Apr- Jun). Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors. *Asian Pac J Cancer Prev*, 8(2), 167-77

**Nartley N, Cherian MG, Banerjee D.** (1987). Immunohistochemical localization of metallothionein in human thyroid tumors. *Amer J Pathol*, 129(1), 177-182

**Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA.** (2002). An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*, 16(2), 123-31

**Nigam D, Shukla GS & Agarwal AK.** (1999). Glutathione depletion and oxidative damage in mitochondria following exposure to cadmium in rat liver and kidney. *Toxicol Lett*, 106, 151-157





**Nordberg M.** (1998). Metallothioneins: historical review and state of knowledge. *Talanta*, 46, 243-254

**O' Brien ET, Beevers DG, Marshall HJ.** (1995). ABC OF HYPERTENSION (third edition)

**Oorni K, Pentikainen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT.** (2000). Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res*, 41, 1703-1714

**O' Shaughnessy KM.** (2006 Aug). Role of diet in hypertension management. *Curr Hypertens Rep*, 8(4), 292-7

**Palmiter RD, Findley SD, Whitmore TE, Durnam DM.** (1992). MT-III, a brain specific member of the metallothionein gene family. *Proc Natl Acad Sci*, 89, 6333-6337

**Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kokkinos P, Chrysohoou C, Vavuranakis M, Stefanadis C, Toutouzas P.** (2003 May 8). Consumption of fruits and vegetables in relation to the risk of developing acute coronary syndromes; the CARDIO2000 case-control study. *Nutr J*, 2, 2

**Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zampelas A, Chrysohoou C, Stefanadis C.** (2005 Dec). The relationship between fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes among smokers: the CARDIO2000 case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 15(6), 402-9

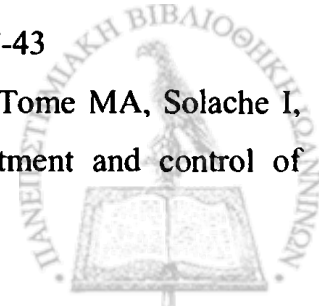
**Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas P.** (2002 Dec). Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev Med*, 35(6), 548-56

**Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Stefanadis C.** (2004 Apr). Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation in socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. Blood lipids distribution in Greece. *Atherosclerosis*, 173(2), 353-61

**Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohou c, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK.** (2003 Aug). Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the ATTICA study. *J Hypertens*, 21(8), 1483-9

**Parvathy S, Oppong SY, Karran EH, Buckle DR, Turner AJ, Hooper NM.** (1997). Angiotensin-converting enzyme secretase is inhibited by zinc metalloprotease inhibitors and requires its substrate to be inserted in a lipid bilayer. *Biochem J*, 327, 37-43

**Perez-Fernandez R, Marino AF, Cadarso-Suarez C, Botana MA, Tome MA, Solache I, Rego-Iraeta A, Mato AJ.** (2007 May). Prevalence, awareness, treatment and control of



hypertension in Galicia (Spain) and association with related diseases. *J Hum Hypertens*, 21(5), 366-73. Epub 2007 Feb 15

**Pinelli A**, Trivulzio S, Tomasoni L, Bertolini B, Brenna S, Bonacina E. (2001). Low nitric oxide values associated with low levels of zinc and high levels of cardiac necrosis markers detected in the plasma of rabbits treated with L-NAME, *J Cardiovasc Pharmacol*, 37(3), 310-6

**Pitsavos CH**, Miliadis GA, Panagiotakos DB, Xenaki D, Panagopoulos G, and Stefanadis C. (2006). Prevalence of self-reported hypertension and its relation to dietary habits, in adults; a nutrition & health survey in Greece. *BMC Public Health*, 6, 206

**Pitsavos C**, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. (2005 Sep). Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*, 82(3), 694-9

**Pitsavos C**, Panagiotakos DB, Tzima N, Lentzas Y, Chrysohoou C, Das UN, Stefanadis C. (2007 Apr-May). Diet, exercise, and C-reactive protein levels in people with abdominal obesity: the ATTICA epidemiological study. *Angiology*, 58(2), 225-33

**Pitsavos CH**, Panagiotakos DB, Chrysohou c, Stefanadis C. (2003). Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*, 3, 32

**Pizent A**, Jurasovic J, Telisman S. (2001). Blood pressure in relation to dietary calcium intake, alcohol consumption, blood lead, and blood cadmium in female nonsmokers. *J Trace Elem Med Biol*, 15(2-3), 123-30

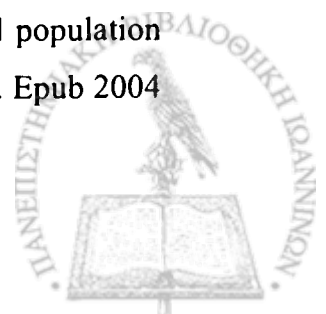
**Pounds JG**. (1984). Effect of lead intoxication on calcium homeostasis and calcium-mediated cell function: a review. *Neurotoxicology*, 5(3), 295-331

**Prasad AS**. (1995). Zinc: An overview. *Nutr*, 11, 93-99

**Primatesta P**, Poulter NR. (2006 Mar). Levels of dyslipidaemia and improvement in its management in England; results from the Health Survey for England 2003. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 64(3), 292-8

**Prugger C**, Heuschmann PU, Keil U. (2006 Jun). Epidemiology of hypertension in Germany and worldwide. *Herz*, 31(4), 287-93

**Psaltopoulou T**, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. (2004 Dec). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol*, 33(6), 1345-52. Epub 2004 Jun 24



**Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. (2001).** Association between blood pressure level and risk of myocardial infraction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*, 161, 1183-1192

**Radomski M.W and Salas E. (1995).** Nitric oxide-biological mediator, modulator and factor of injury: its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 118suppl, 69-80

**Rahman S, Khalid N, Zaidi J.H, Ahmad s, Iqbal M.Z. (2006).** Non- occupational lead exposure and hypertension in Pakistani adults, *J Zhejiang Univ SCIENCE*, 7(9), 732-737

**Rella M, Elliot J, Revett T, Lanfear J, Phelan A, Jackson RM, Turner AJ, Hooper NM. (2007).** Identification and characterisation of the angiotensin converting enzyme-3 (ACE3) gene: a novel mammalian homologue of ACE. *BMC Genomic*, 8,194

**Rising L, Vitarella D, Kimelberg HK, Ashner M. (1995).** Cadmium chloride (CdCl<sub>2</sub>)-induced metallothionein (MT) expression in neonatal rat primary astrocyte cultures. *Brain Research*, 678, 91-98

**Ross R. (1999).** Atherosclerosis:an inflammatory disease. *N Eng J Med*, 340, 115-126

**Rudijanto A. (2007 Apr-Jun).** The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones*, 39(2), 86-93

**Saad AF, Virella G, Chassereau C, Boackle RJ, Lopes-Virella MF. (2006).** OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by monomac 6 cells and human macrophages. *J Lipid Res*, 47, 1975-1983

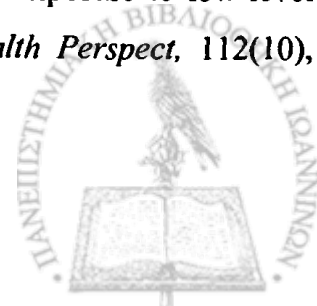
**Saigoh K, Katsuyama H, Sumico K. (1994).** Brain metallothionein gene expression and regulation. *Biol Signals*, 3(3), 150-156

**Saltman P.** Trace elements and blood pressure, *Ann. Inter. Med*, 98 (pt 2), 823-831

**Sandstrom B. (1989).** Dietary pattern and zinc supply. *Zinc in Human biology*, Mills C.F. ed. 350-363. Devon U.K. Springer- Verlag

**Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. (2004 Sep).** Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens*, 18(9), 623-9

**Satarug S, Moore MR. (2004).** Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium pollutuin in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect*, 112(10), 1099-1103



**Sato M, Kondoh M. (2002).** Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku J Exp Med*, 196, 9-22

**Scherz H, Kirchoff E. (2006).** Trace elements in foods: contents of raw foods- A comparison of data originating from different geographical regions of the world. *Journal of Food Composition and Analysis*, 19, 420-433

**Schulman IH, Zhou MS, Raij L. (2005 Feb).** Nitric oxide, angiotensin II, and reactive oxygen species in hypertension and atherogenesis. *Curr Hypertens Rep*, 7(1), 61-7

**Schulman IH, Zhou MS, Raij L. (2005 Feb).** Nitric oxide, angiotensin II, and reactive oxygen species in hypertension and atherogenesis. *Curr Hypertens Rep*, 7(1), 61-7

**Schwartz J. (1991).** Lead, Blood Pressure and Cardiovascular Disease in Men and Women. *Environmental Health Perspectives*, 91, 71-75

**Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. (1991 Feb.)**The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol*, 14(2 Suppl 1), 11-16

**Siegel-Axel D, Langer H, Lindemann S, Gawaz M. (2006 Jun 15).** Role of platelets in atherosclerosis and inflammation. *Med Klein (Munich)*, 101(6), 467-75

**Smith LC, Pownall HJ, Gotto AM Jr. (1978).** The plasma lipoproteins: structure and metabolism. *Annu Rev Biochem*, 47, 751-757

**Spieker LE, Luscher TF. (2005).** Protection of endothelial function. *Handb Exp Pharmacol*, 170, 619-44

**Spieker LE, Flammer AJ, Luscher TF. (2006).** The vascular endothelium in hypertension. *Handb Exp Pharmacol*, 176 (Pt 2), 249-83

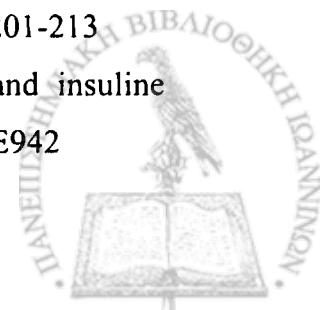
**Steinberg D. (1997).** Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*, 272, 20963-20966

**Stemmer KL, Petering HG, Murthy L, Finelli VN, Menden EE. (1985).** Copper deficiency effects on cardiovascular system and lipid metabolism rat; the role of dietary proteins and excessive zinc. *Ann Nutr Metab*, 29(6), 332-47

**Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Moutokalakis TD. (1999).** Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens*, 12, 959-965

**Stohs ST, Bagchi D, Hassain EA, Bagchi M. (2000).** Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 19(3), 201-213

**Supiano MA, Hogikyan RV, Morrow LA et al. (1992).** Hypertension and insuline resistance: role of sympathetic nervous system activity. *Am J Physiol*, 263, E935-E942



**Suter PM, Sierro C, Vetter W.** (2002 Jan- Feb). Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension. *Nutr Clin Care*, 5(1), 9-19

**Szuster- Ciesielska A, Stachura A, Slotwinska M, Kaminska T, Sniezko R, Paduch R, Abramczyk D, Filar J, Kandefér- Szerszen M.** (2000). The inhibitory effect of zinc on cadmium-induced cell apoptosis and reactive oxygen species (ROS) production in cell cultures. *Toxicology*, 145, 159-171

**Tabas I.** (1999). Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Annu Rev Nutr*, 19, 123-139

**Tabatabai NM, Blumenthal S.S, Lewand D.L & Petering D.H.** (2001). Differential regulation of mouse kidney sodium- dependent transporters mRNA by cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol*, 177, 163-173

**Takahashi Y, Zhu H, Yoshimoto T.** (2005). Essential roles of lipoxygenases in LDL oxidation and development of atherosclerosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 7, 425-431

**Talisman S, Jurasovic J, Pizent A, Cvitkovic P.** (2001). Blood pressure in relation to biomarkers of lead, cadmium, copper, zinc, selenium in men without occupational exposure to metals. *Environ Res*, 87(2), 57-68

**Torzewski M, Lackner KJ.** (2006). Initiation and progression of atherosclerosis-enzymatic or oxidative modification of low-density lipoproteins. *Clin Chem Lab Med*, 44, 1389-1394

**Tsangaris G & Tzortzatou- Stathopoulou F.** (1998a). Metallothionein expression prevents apoptosis : a study with antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides in a human T-cell line. *Anticancer Res*, 18, 2423-2434

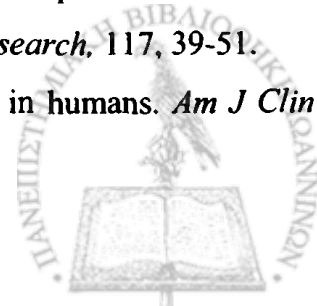
**Tselepis AD, Tsoukatos D, Droudes C, donos A, Evangelou A.** (1991). Platelet response to aggregatory effect of platelet activating factor (PAF), in vivo, in patients with acute myocardial infraction, *Eur J clin Invest*, 21, 490-496

**Tubek S.** (2001). Increased absorption of zinc from alimentary tract in primary arterial hypertension. *Biological Trace Element Research*, 83(1),31-8.

**Tubek S.** (2005). Zinc content in lymphocytes and the activity of zinc ion efflux from lymphocytes in primary arterial hypertension. *Biological Trace Element Research*, 107(2), 89-99

**Tubek Slawomir.** (2007). Role of zinc in regulation of arterial blood pressure and in the etiopathogenesis of arterial hypertension. *Biological Trace Element Research*, 117, 39-51.

**Uany R, Olivares M, Gonzalez M.** (1998). Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr*, 67 (suppl), 952-9



Vahter M, Berglund M, akesson A, Liden C. (2002). Metals and women's health. *Environ Res*, 88(3), 145-155

Valko M, Morris h, Cronin MT. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med chem*, 12(10), 1161-208

Vallee BL, Falchuk KH. (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*, 73(1), 79-118

Vallee BL. (1995). The function of metallothionein. *Neurochem Int*, 27(1), 23-33

Vara-Gonzalez L, Munoz Cacho P, sanz de Castro S. Arterial hypertension prevalence, detection, treatment and control in Cantabria, Spain. (2002). *Rev Esp Salud Publica*, 2007 Mar-Apr;81(2), 211-9

Vaziri ND, Ding Y, Ni Z. (2001). Compensatory up-regulation of nitric-oxide synthase isoforms in lead- induced hypertension ; reversal by a superoxide dismutase-mimetic drug. *J Pharmacol Exp Ther*, 298(2), 679-85

Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, ambrosioni E, Menotti A, Zanchetti A, Mancia G. (2007 Jul). Blood pressure control in Italy:results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*, 25(7), 1491-8

Wang KY, Jin TY, Li H, Shi XQ. (2007). Effects of cadmium on zinc metabolism and its functions in rats. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 25(2), 77-9

Warren Grant Magnuson Clinical Center «Facts about Dietary Supplements»:“Zinc”, Clinical Nutrition Service, , Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892 USA , 12-09-2002.

Web:<http://ods.od.nih.gov/>

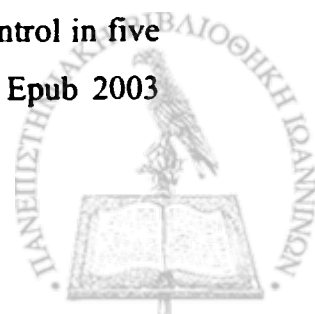
E-Mail: [ods@nih.gov](mailto:ods@nih.gov)

Weber C. (2005 Apr 1). Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res*, 96(6), 612-6

Wildman RE, Mao s. (2001). Tissue- specific alterations in lipoprotein lipase activity in copper-deficient mice. *Biological Trace Element Research*, 80(3), 221-9

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97, 1837-1847

Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. (2004 Jan). Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*, 43(1), 10-7. Epub 2003 Nov 24



**Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres MR, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. (2003 May 14). Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*, 289(18), 2363-9**

**Xiang Y, Yang X, Bian J, Wang L. (2004). Effects of high level Zn intake on metabolism in man, *Wei Sheng Yan Jiu*. 33(6):727-31**

**Yamamoto K, Ikeda U, Shimada K. (2003 Oct). Role of mechanical stress in monocytes/macrophages: implications for atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*, 1(3), 315-9**



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα βαρέα μέταλλα και ειδικότερα ο μόλυβδος (Pb), το κάδμιο (Cd), ο χαλκός (Cu) και ο ψευδάργυρος (Zn), έχουν ευρύτατες εφαρμογές με αποτέλεσμα η είσοδος τους στις τροφικές αλυσίδες να προκαλεί σοβαρό περιβαλλοντικό πρόβλημα. Οι επιπτώσεις τους στην λειτουργία του καρδιαγγειακού είναι οι λιγότερο τεκμηριωμένες, αν και οι παθήσεις του (υπέρταση, στεφανιαία νόσος) αποτελούν περίπου το 50% του συνόλου των συγχρόνων περιβαλλοντογενών παθήσεων. Η παθογένεια της αθηρωματικής νόσου των αγγείων αποδίδεται σε ομάδα παραγόντων μεταξύ των οποίων κύρια θέση κατέχει η διατροφή και κυρίως η σχετιζόμενη με τα επίπεδα λιπιδίων και χοληστερόλης στο αίμα καθώς και την σχέση «καλής» ή «κακής» λιποπρωτεΐνης. Η συμμετοχή των μετάλλων περιβαλλοντικής – διατροφικής προέλευσης καθώς και η σχέση των μεταλλοθειονινών (πρωτεΐνες stress) ελάχιστα αναφέρεται παρά το ότι νευρολογικά και αυτοάνοσα νοσήματα αρχίζουν να αποδίδονται σε ορισμένα μέταλλα.

Απαραίτητα μέταλλα όπως ο ψευδάργυρος (Zn) και ο χαλκός (Cu) συμμετέχουν στη δομή και λειτουργία πολλών ενζυμικών συστημάτων που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση κολλαγόνου και ελαστίνης, στη γλυκονεογένεση, στο μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων και νουκλειικών οξέων, στη δομή και λειτουργία μεταγραφικών παραγόντων, στη σύνθεση και δομική σταθεροποίηση πρωτεϊνών και νουκλειικών οξέων, στις αμυντικές λειτουργίες και τα αντιοξειδωτικά συστήματα και στη ρύθμιση ορμονικών λειτουργιών.

Τοξικά (ή μη απαραίτητα μέταλλα) όπως το κάδμιο (Cd) και ο μόλυβδος (Pb), όταν η συγκέντρωσή τους υπερβεί κρίσιμα όρια, δρουν τοξικά μέσω αντικατάστασης των απαραίτητων μετάλλων ή δημιουργίας οξειδωτικών βλαβών και επαγωγής απόπτωσης

**Σκοπός** της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα δυο (2) απαραίτητα μέταλλα (Zn, Cu) και τα δυο (2) τοξικά μέταλλα (Cd, Pb) επιδρούν στην λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος (καρδιά, αγγεία) και κατά πόσο η επίδραση αυτή σχετίζεται με τη διατροφή..





## **Πρωτόκολλα και Μέθοδοι**

**Ανάλυση τροφίμων:** αναλύθηκαν τα τρόφιμα που όπως προέκυψε από το διατροφικό ιστορικό των ασθενών και υγιών ατόμων που συμμετείχαν στην μελέτη αποτελούσαν τα βασικά είδη διατροφής του υπό εξέταση πληθυσμού όπως : τυρί, γάλα, ψωμί, κρέας, κοτόπουλο, ξηροί καρποί.

**Πειραματική μελέτη:** τριάντα τρεις (33) θηλυκοί επίμυες Wistar rats, ηλικίας 5 εβδομάδων, βάρους 130 γραμμαρίων κατά μέσο όρο, παρέμειναν σε ατομικούς κλωβούς για σαράντα τρεις (43) ημέρες που διήρκεσε το πείραμα και σιτίστηκαν με συγκεκριμένης σύστασης τροφής που παρασκευάστηκε στο εργαστήριο Φυσιολογίας ως ακολούθως:

**Ομάδα ελέγχου (control group):** τροφή βασικής σύστασης για επίμυες,

**Ομάδα ελλειμματική σε ψευδάργυρο (Zn deficient group) :** τροφή με ψευδάργυρο 0,7 mg/kg τροφής,

**Ομάδα με δεκαπλάσια ποσότητα ψευδαργύρου (Zn x 10 group):** τροφή με ψευδάργυρο 70 mg/kg τροφής,

**Ομάδα με δεκαπλάσια ποσότητα χαλκού (Cu x 10 group):** τροφή με χαλκό 70 mg/kg τροφής,

**Ομάδα με δεκαπλάσια ποσότητα μολύβδου (Pb x 10 group):** τροφή με μόλυβδο 5 mg/kg τροφής,

**Ομάδα με δεκαπλάσια ποσότητα σε κάδμιο (Cd x 10 group):** τροφή με κάδμιο 1 mg/kg τροφής,

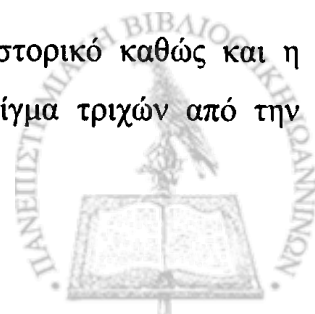
**Ομάδα που λάμβανε ανταγωνιστές ασβεστίου (Ca antagonists group):** τροφή που εμπεριείχε αμλοδιπίνη 1,09 mg/kg τροφής

**Ομάδα που λάμβανε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors group):** τροφή που εμπεριείχε ραμιπρίλη 0,52 mg/kg τροφής

**Κλινική μελέτη:** Τριάντα τρία (33) άτομα (ομάδα ασθενών), ηλικίας 35-55 χρόνων που υπόκεινται σε αντι-υπερτασική φαρμακευτική αγωγή με ανταγωνιστές ασβεστίου, ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, ή β- blockers.

Δεκαοκτώ άτομα (18) (control group), ηλικίας 35-55 χρόνων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση που διαβιούν στην ίδια περιοχή με τους ασθενείς.

Από κάθε συμμετέχοντα καταγράφηκε το διατροφικό και ιατρικό ιστορικό καθώς και η φαρμακευτική του αγωγή και συλλέχθηκε δείγμα αίματος και δείγμα τριχών από την κεφαλή.



## Αποτελέσματα- Συμπεράσματα

### Διατροφικό ιστορικό

Από την ανάλυση των ερωτηματολογίων προκύπτει ότι τα άτομα που έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη καταναλώνουν σε ημερήσια βάση πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, ψωμί σταρένιου τύπου και εποχικά λαχανικά, 3-4 φορές/ εβδομάδα κόκκινο κρέας (χοιρινό, αρνί), 0-1 φορά/ εβδομάδα κοτόπουλο. Ελάχιστοι ήταν αυτοί που ανέφεραν εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού (τουλάχιστον 1 φορά/ εβδομάδα), ενώ και η κατανάλωση φρούτων ήταν μικρή. Η χρήση του ελαιόλαδου ήταν σε καθημερινή βάση, ενώ η αποφυγή κατανάλωσης φαγητών μέσω της διαδικασίας του τηγανίσματος αναφέρθηκε από τη μεγαλύτερη μερίδα του υπό μελέτη πληθυσμού.

### Τρόφιμα

Από την ανάλυση των τροφίμων βασικής κατανάλωσης του υπο μελέτη πληθυσμού ατόμων υγιών και υπερτασικών προκύπτει ότι

Τα επίπεδα ψευδαργύρου (Zn) που παρουσιάζονται στα τρόφιμα, είναι ικανοποιητικά με βάση την απαιτούμενη ημερήσια δόση Recommended Daily Allowance για ενήλικες (RDA) για ενήλικες (8-11 mg Zn /ημέρα)

Τα επίπεδα χαλκού (Cu) που παρουσιάζονται στα τρόφιμα, είναι ικανοποιητικά με βάση το RDA για ενήλικες (900 μg Cu /ημέρα)

Τα επίπεδα μολύβδου (Pb) στα τρόφιμα βρίσκονται στα ανώτατα επιτρεπτά όρια για τον άνθρωπο που είναι το 0,05- 0,2 mg/kg (50-200 ppb).

Τα επίπεδα καδμίου (Cd) στα τρόφιμα βρίσκονται εντός των επιτρεπτών ορίων για τον άνθρωπο που είναι το 0,05- 0,1 mg/kg (50-100 ppb).

## Επιδράσεις των μετάλλων και των αντι-υπερτασικών παραγόντων στα επίπεδα των

### λιπιδίων στα ζώα

#### α) χοληστερόλη:

α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), η αύξηση της συγκέντρωσης των απαραίτητων μετάλλων ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow$ Cd,  $\uparrow$ Pb) συνοδεύονται από αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα.

β) η αντίυπερτασική αγωγή δεν επηρεάζει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα,



## **β) HDL :**

α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης των τοξικών μετάλλων ( $\uparrow$ Cd,  $\uparrow$ Pb), συνοδεύονται από σχετική αύξηση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας.

β) η αντιυπερτασική αγωγή φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα της HDL στο αίμα.

## **γ) LDL:**

α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn) αλλά και η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu) συνοδεύεται από αύξηση στα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Παρόμοια δράση αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό εμφανίζει και η αύξηση της συγκέντρωσης του μολύβδου ( $\uparrow$ Pb). Η αύξηση της συγκέντρωσης του καδμίου ( $\uparrow$ Cd) αφήνει σχεδόν ανεπηρέαστα τα επίπεδα της LDL στο αίμα.

β) η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ανταγωνιστής ασβεστίου, παρουσίασε μείωση της LDL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης παρουσίασε αύξηση των επιπέδων της LDL στο αίμα.

## **δ)HDL/LDL:**

α) η μείωση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ( $\downarrow$ Zn), η αύξηση της συγκέντρωσης σε απαραίτητα μέταλλα ( $\uparrow$ Zn,  $\uparrow$ Cu), όπως και η αύξηση της συγκέντρωσης του μολύβδου ( $\uparrow$ Pb). Δεν επηρεάζει σημαντικά το πηλίκο των λιποπρωτεϊνών Η αύξηση της συγκέντρωσης του καδμίου ( $\uparrow$ Cd) προκαλεί βελτίωση των τιμών του λιποπρωτεϊνικού πηλίκου.

β) Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε μαζί με την τροφή ανταγωνιστής ασβεστίου, παρουσίασε αύξηση του HDL/LDL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης παρουσίασε αντίθετη δράση μειώνοντας το πηλίκο HDL/LDL στο αίμα.

## **Συσχέτιση μετάλλων –λιπιδίων στα ζώα**

Ισχυρή θετική συσχέτιση της χοληστερόλης, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και του ψευδαργύρου ή χαλκού ή καδμίου εμφανίζεται στις περισσότερες ομάδες επίμυων αντίθετα προς τον μόλυβδο ο οποίος εμφανίζει συνήθως αρνητική συσχέτιση με τα λιπίδια του ορού.



## Επιδράσεις των μετάλλων και των αντι-υπερτασικών παραγόντων στα επίπεδα των λιπιδίων στους ανθρώπους

\*\*Οι υπερτασικοί άνδρες και γυναίκες καπνιστές σε αγωγή με αντιυπερτασικά εμφανίζουν αρνητικά επηρεασμένο προφίλ λιπιδίων, ιδιαίτερα αυτοί που λαμβάνουν ανταγωνιστές Ca, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

\*\* Άνδρες και γυναίκες καπνιστές, σε αντιυπερτασική αγωγή, εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μολύβδου ορού από την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς σε αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου εμφανίζουν τις μεγαλύτερες τιμές καδμίου ορού. Στα μαλλιά εμφανίζουν, υψηλότερο πηλίκo μετάλλων Zn / Cu και χαμηλότερες τιμές καδμίου, ιδιαίτερα η ομάδα σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου

\*\* Άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές σε αγωγή με αντιυπερτασικά εμφανίζουν αύξηση της χοληστερόλης και σημαντική διαταραχή του πηλίκου των λιποπρωτεϊνών, συγκριτικά προς την ομάδα ελέγχου

\*\* Άνδρες και γυναίκες μη καπνιστές, σε αντιυπερτασική αγωγή, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις χαλκού και μολύβδου ορού αλλά μικρότερες τιμές καδμίου ορού από τις ομάδες ελέγχου. Σε δείγματα μαλλιών εμφανίζουν μικρότερες τιμές όλων των μετάλλων σε σύγκριση προς την ομάδα ελέγχου

Οι ασθενείς μη καπνιστές σε αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, στα μαλλιά εμφανίζουν σε σύγκριση προς την ομάδα ελέγχου σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd: 82,40 vs 155,12,  $p < 0,05$ ) και υψηλότερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb: 648,20 vs 500,56).

\*\* Εξετάζοντας τους υγιείς άνδρες και γυναίκες (μη υπερτασικούς) συνολικά φαίνεται ότι τα άτομα που δεν καπνίζουν έχουν μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης (Cho: 179-214), μεγαλύτερα επίπεδα HDL (HDL:53-47), μειωμένα επίπεδα LDL (LDL:120-141) και καλύτερο πηλίκo λιποπρωτεϊνών (HDL/LDL:0,45-0,38).



\*\*Επίσης η ομάδα των υγιών ανδρών και γυναικών (μη υπερτασικών) που δεν καπνίζουν εμφανίζει καλύτερο πηλίκo μετάλλων (Zn/Cu:1,21 vs 1,16), σημαντικά μικρότερες συγκεντρώσεις καδμίου (Cd:229,50 vs 261,76 ,  $p<0,05$ ), και μικρότερες συγκεντρώσεις μολύβδου (Pb:322,50 vs 353,2).

\*\*Στους καπνιστές ο μόλυβδος εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με τις : χοληστερόλη και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, ενώ το κάδμιο και ο χαλκός εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την χοληστερόλη και την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.

\*\*Στους μη καπνιστές ο ψευδάργυρος ή ο χαλκός εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη ενώ το κάδμιο εμφανίζει θετική συσχέτιση με την χοληστερόλη.



## SUMMARY

Heavy metals and specifically lead (Pb), cadmium (Cd), zinc (Zn) and copper (Cu) meet the widest applications resulting their entry in the trophic chains that may cause serious environmental problems. Their consequences on the cardiovascular system are the least approved ones, although cardiovascular diseases (hypertension, coronary heart disease) comprise more or less 50% of the total contemporary environmental diseases. The pathology of atheromatic vascular disease is attributed to several factors between which diet possesses the main role related to the blood lipids and cholesterol levels (as well as to high and low density lipoproteins ratio). The contribution of metals of environmental- dietary origin as well as the relation of metallothionein (stress protein) is very little reported despite that neurological and autoimmune diseases begins to be attributed to certain metals.

Essential metals like zinc and copper participate in the structure and operation of many enzymatic systems that are involved in the biosynthesis of collagen and elastin, gluconeogenesis, phospholipids and nucleic acid metabolism, structure and operation of transcription factors, composition and structural stabilization of proteins and nucleic acids, in defensive mechanisms and antioxidant systems and in hormone regulation.

Not essential metals like cadmium and lead can be toxic via replacement of essential metals or production of oxidative damage and induction of apoptosis, when their concentration exceeds normal limits.

Aim of the present study was the investigation of the mechanisms by which the two essential metals and the two toxic metals affect the cardiovascular system (heart and vessels) and whether this effect is related to the diet.



## Methods and protocols

### Food analysis:

The dietary background of the sample revealed that the basic locally consumed foods were: cheese, milk, bread, meat, chicken, dry fruits and these were analysed.

### Experimental study:

Thirty three (33) female wistar rats ,aged 5 weeks, of average weight 130 grams, remained in individual cages for 43 days and were fed with specific food that was prepared in the Laboratory of Physiology :

**Control group** Zn: 30 mg/kg of food, Cu: 7 mg/kg of food, Cd: 0,1 mg/kg of food,  
Pb:0,5mg/kg of food,

**Zn deficient group** Zn: 0,5 mg/kg of food,

**Zn x 10 of control group** Zn: 300 mg/kg of food,

**Cu x 10 of control group** Cu: 70 mg/kg of food,

**Cd x 10 of control group** Cd: 1 mg/ kg of food,

**Pb x 10 of control group** Pb: 5 mg/kg of food,

**Ca antagonists group** amlodipine CCB corresponding to 1,09 mg/kg of food,

**ACE inhibitors group** ramipril ACEI corresponding to 0,52 mg/kg of food

### Clinical study:

Thirty three (33) individuals, aged 35-55 years under antihypertensive treatment with calcium antagonists, angiotensin converting enzyme, or b- blockers.

Eighteen (18) individuals, aged 35-55 years with normal values of arterial blood pressure that lived in the same region with the patients.

From each participant, the dietary, medical history and the pharmaceutical treatment were recorded, as well as blood sample and hair sample.



## Results

### Dietary history

Food questionnaires analysis, revealed that the participants of the present study consume:

Whole fat dairy products, white bread, and seasonal vegetables, in a daily base,

Red meat (pork and lamb), 3-4 times per week,

Chicken, 0-1 times per week,

Few participants were those who reported weekly consumption of fresh fish at least 1 time per week, while the consumption of fruits was limited,

The use of olive oil was in a daily base, while the consumption of fried foods was limited by the largest portion of the study population

### Foods

Food analysis according to the processed questionnaires resulted in :

Zinc (Zn) levels present in foods are satisfactory in reference to the required daily dose for adults (RDA 8-11 mg fo Zn per day),

Copper (Cu) levels present in foods are satisfactory in reference to the required daily dose for adults (RDA 900 µg for Cu per day),

Lead (Pb) levels in foods are found in the maximum tolerable limits for humans, that is 0,05 – 0,2 mg per kg (50-200 ppb),

Cadmium (Cd) levels in foods are found within tolerable limits for humans, that is 0,05 – 0,1 mg per kg (50-100 ppb).

### Metals and antihypertensive treatment effects on lipids levels in animals

#### a) cholesterol:

-The decrease of zinc concentration as well as the increase of zinc, copper concentration and the increase of cadmium and lead concentration in food , are accompanied by an increase of cholesterol levels in blood,

-The antihypertensive treatment does not influence the levels of cholesterol in blood,





b) high density lipoprotein (HDL):

- The decrease of zinc concentration as well as the increase of zinc, copper concentration and the increase of cadmium and lead concentration in food , results in relative increase of high density lipoprotein in blood,
- The antihypertensive treatment seems to improve the levels of cholesterol in blood,

c) low density lipoprotein (LDL):

- The decrease of zinc concentration and the increase of zinc, copper concentration in food are accompanied by an increase in low density lipoprotein in blood. Similar action presents also the increase of lead concentration in food. The increase of cadmium concentration in food leaves almost unaffected the levels of low density lipoprotein in blood.
- The calcium antagonist group presented a reduction of low density lipoprotein in comparison to the control group, while the angiotensin converting enzyme group presented an increase of low density lipoprotein levels in blood.

d) ratio of high density lipoprotein to low density lipoprotein (HDL/LDL):

- The decrease of zinc concentration as well as the increase of zinc, copper concentration and the increase of lead concentration in food, does not influence considerably the lipoprotein ratio. The increase of cadmium concentration causes an improvement of the lipoprotein ratio,
- The calcium antagonist group presented an increase of the lipoprotein ratio, while the angiotensin converting enzyme group presented a decrease of the lipoprotein ratio, in comparison to the control group,

e) significant positive correlations between cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein and metals like zinc, copper or cadmium were found in most of the animal groups of the experimental study. On the contrary, lead has a significant negative correlation with the serum lipids.



### Metals and antihypertensive treatment effects on lipid levels in individuals

- \* Hypertensive men and women smokers under antihypertensive treatment presented a negative influenced profile of lipids, particularly those who received calcium antagonists compared to the control group,
  
- \* Hypertensive men and women smokers under antihypertensive treatment presented significant higher concentration of serum lead in comparison to the control group. Men and women patients under angiotensin converting enzyme therapy presented the highest concentration of serum cadmium. In hair men and women patients under angiotensin converting enzyme therapy presented higher metal ratio (Zn/Cu) and lower cadmium concentration in comparison to the control group,
  
- \* Hypertensive men and women non smokers under antihypertensive treatment presented an increase of cholesterol and significant lipoprotein ratio disturbance compared to the control group,
  
- \* Hypertensive men and women non smokers under antihypertensive treatment presented significantly higher concentration of serum copper and lead but smaller concentration of serum cadmium versus the control group. In hair sample, hypertensive men and women non smokers under antihypertensive treatment presented smaller concentrations of all metals in comparison to the control group.  
Non smokers patients under antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme presented in hair significantly lower concentration of cadmium and higher concentration of lead in comparison to the control group,
  
- \* Non hypertensive, non smokers men and women presented decreased levels of cholesterol and low density lipoprotein, higher high density lipoprotein levels and a better lipoprotein ratio, in comparison to the non hypertensive, smokers men and women,
  
- \* Also non hypertensive, non smokers men and women have a better metal ratio (Zn/Cu), significantly lower cadmium concentration and lower lead concentration.



\* Men and women smokers revealed significant negative correlation between lead and cholesterol or low density lipoprotein. On the contrary cadmium or copper revealed significant positive correlation with cholesterol or high density lipoprotein.

\* Men and women non smokers revealed significant positive correlation between zinc or copper and low density lipoprotein while cadmium revealed significant positive correlation with cholesterol.

