



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος των ιχνοστοιχείων στη Στεφανιαία Νόσο

Γανού Χριστίνα

Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Παπαλιάγκα Μαρία, PhD, Ψυχίατρος, Διδάσκουσα ΠΔ 407/80, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μάλλη Φωτεινή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



The role of trace elements in Coronary Heart Disease

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	11
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	11
1.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	12
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	16
1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	20
2.1 Διατροφικοί παράγοντες ως αίτια εμφάνισης καρδιαγγειακών ασθενειών	20
2.2 Η διατροφή ως προστατευτικός παράγοντας	20
2.3 Συμπληρώματα μικροθρεπτικών στοιχείων	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΤΑ ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ	24
3.1 Τα ιχνοστοιχεία στην υγεία του ανθρώπου	24
3.2 Ο ρόλος των ιχνοστοιχείων στη στεφανιαία νόσο	24
3.2.1 Σίδηρος	25
3.2.2 Ψευδάργυρος	26
3.2.3 Χαλκός	27
3.2.4 Φθόριο	30
3.2.5 Ιώδιο	31
3.2.6 Μαγγάνιο	33
3.2.7 Μαγνήσιο	35
3.2.8 Χρόμιο	39
	4

3.2.9 Σελήνιο	41
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	46

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Μακαρίτση Κωνσταντίνο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ αρχής, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις και το ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τις καθηγήτριες μου, κυρία Παπαλιάγκα Μαρία και κυρία Μάλλη Φωτεινή για την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην καθηγήτρια μου, κυρία Μπλάντα Κατερίνα για την πολύτιμη βοήθεια της στη μετάφραση των κειμένων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόηση τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι καρδιαγγειακές ασθένειες αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Από αυτές, η στεφανιαία νόσος είναι από τις κυρίαρχες νόσους που εκδηλώνονται και τα αίτια της εμφάνισής της εντοπίζονται σε μεγάλο βαθμό σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπου ο κυριότερος είναι η διατροφή.

Διάφορα θρεπτικά συστατικά μπορούν να δράσουν ως ασπίδα ενάντια στην εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Μία ομάδα θρεπτικών συστατικών που φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία είναι τα ιχνοστοιχεία. Τα ιχνοστοιχεία αποτελούν ουσίες που βρίσκονται σε πολύ μικρό ποσοστό μέσα στον οργανισμό, όμως είναι απαραίτητα για την επιτέλεση βασικών λειτουργιών του.

Στην παρούσα εργασία εξετάστηκε ο ρόλος των ιχνοστοιχείων: ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος, ο χαλκός, το φθόριο, το ιώδιο, το μαγγάνιο, το μαγνήσιο, το χρώμιο και το σελήνιο στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, μέσα από μελέτες που έχουν διεξαχθεί και διερευνήθηκε ο τρόπος με τον οποίο δρουν στο ανθρώπινο σώμα.

Το χρώμιο, το μαγγάνιο και το φθόριο φαίνεται να έχουν σημαντική συσχέτιση στην ανάπτυξη και στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου αντίθετα με το σελήνιο το οποίο φαίνεται να λειτουργεί ευεργετικά στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Ο σίδηρος από την άλλη θα πρέπει να τηρείται σε φυσιολογικά πλαίσια και να μην παρεκκλίνει των τιμών του, γεγονός που θα μπορούσε να πυροδοτήσει την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Για ορισμένα από αυτά τα ιχνοστοιχεία όπως είναι αυτό του ιωδίου και του μαγνησίου, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν τη συσχέτιση τους με τη στεφανιαία νόσο αλλά γίνεται λόγος για το ρόλο τους στα καρδιαγγειακά νοσήματα γενικότερα τα οποία φαίνεται να λειτουργούν ευεργετικά και να έχουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στις καρδιοπάθειες.

Λέξεις κλειδιά: Στεφανιαία Νόσος, Ιχνοστοιχεία, σίδηρος, ψευδάργυρος

ABSTRACT

Cardiovascular heart diseases are the main cause of death worldwide. Coronary Heart Disease is among them the dominant and it's causes are basically spotted in environmental factors such as nutrition.

Different nutrients can act as a defense against the disease. One group of nutrients which seems of great importance is trace elements. Trace elements are substances that are found in a low percentage in human organism.

In this project we examine the role of some trace elements like iron, zinc, copper, fluorine, iodine, manganese, magnesium, chromium and selenium as far as the Coronary Heart Disease is concerned, through studies that have been conducted and research about the way they act inside the human body.

Some of the trace elements seems to have an important relationship with the development and appearance of the disease. However, for some others, there are not enough studies which can prove to be relevant to the disease although they have an important role concerning heart disease in general.

Chromium, manganese and fluorine seem to have an impact on the development and appearance of the Coronary Heart Disease unlike selenium that seems to work salutary in Coronary Heart Disease. On the other hand, iron must be in normal levels and not to deviate from normal, something that could affect the coronary heart disease.

For some of trace elements like iodine and magnesium there aren't enough studies which can prove their association with Coronary Heart Disease their role is mentioned in heart diseases generally which seem to work beneficially and play a protective role against heart diseases.

Word keys: Coronary Heart Disease, Trace Elements, Iron, Zinc

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι **καρδιαγγειακές ασθένειες (CVD)** αποτελούν την υπ' αριθμόν 1 αιτία θανάτου σε όλο τον κόσμο. Οι CVD καλύπτουν ένα μεγάλο φάσμα ανωμαλιών, όπως ασθενειών της καρδιάς και των αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά, τον εγκέφαλο και άλλα ζωτικά όργανα.

Στις αρχές του 20ού αιώνα, οι CVD ήταν υπεύθυνες για λιγότερο από το 10% όλων των θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο, αλλά μέχρι το 2001 το ποσοστό αυτό ανέβηκε στο 30%. Περίπου το 80% του παγκόσμιου συνόλου του θανάτου από CVD συμβαίνει σε πληθυσμούς με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Έρευνες είχαν προβλέψει ότι οι CVD θα ήταν η κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως μέχρι το 2020 κυρίως επειδή θα αυξάνονταν στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Μέχρι το 2001, οι CVD είχε γίνει η κύρια αιτία θανάτου στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όπως συμβαίνει στον ανεπτυγμένο κόσμο από τα μέσα του 1900. Σχεδόν το 50% όλων των θανάτων σε χώρες με υψηλό εισόδημα και περίπου το 28% των θανάτων σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα είναι αποτέλεσμα CVD. Άλλες αιτίες θανάτου, όπως τραυματισμοί, αναπνευστικές λοιμώξεις, διατροφικές ανεπάρκειες και HIV / AIDS, εξακολουθούν να διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο σε ορισμένες περιοχές, αλλά ακόμη και σε αυτές τις περιοχές οι CVD είναι πλέον σημαντική αιτία θνησιμότητας.

Η **στεφανιαία νόσος** είναι ο όρος που περιγράφει τι συμβαίνει όταν η παροχή αίματος της καρδιάς παρεμποδίζεται ή διακόπτεται από τη συσσώρευση λιπιδίων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Με την πάροδο του χρόνου, τα τοιχώματα των αρτηριών μπορούν να γεμίσουν με εναποθέσεις. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως **αθηροσκλήρωση** και οι λιπαρές εναποθέσεις ονομάζονται **αθήρωμα**. Η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκληθεί από παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα και η τακτική κατανάλωση υπερβολικών ποσοτήτων αλκοόλ.

Τα **ιχνοστοιχεία** είναι μέταλλα που υπάρχουν στους ζωντανούς ιστούς σε μικρές ποσότητες. Απαιτούνται για μια σειρά βιολογικών διεργασιών στο σώμα. Τουλάχιστον οκτώ ιχνοστοιχεία (κοβάλτιο, χαλκός, ιώδιο, σίδηρος, μαγγάνιο, μολυβδαίνιο, σελήνιο και ψευδάργυρος) έχει βρεθεί ότι είναι απαραίτητα για τα βοοειδή και η έλλειψη οποιουδήποτε από αυτά οδηγεί σε ανωμαλίες, όπως μειωμένη ανάπτυξη ή παραγωγή γάλακτος, μειωμένη αναπαραγωγή, σκελετικές διαταραχές ή μειωμένη αντίσταση στις ασθένειες.

Στην παρούσα εργασία γίνεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με το ρόλο των ιχνοστοιχείων στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νόσων στον άνθρωπο και ειδικότερα της στεφανιαίας νόσου. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται στοιχεία για τις καρδιαγγειακές νόσους και τη στεφανιαία νόσο, στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται μια σύντομη αναφορά στους διατροφικούς παράγοντες που σχετίζονται με τα

καρδιαγγειακά νοσήματα και στο τρίτο κεφάλαιο θα παρουσιαστούν τα σημαντικότερα ιχνοστοιχεία και η επίδρασή τους στη στεφανιαία νόσο και στα καρδιαγγειακά νοσήματα γενικότερα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 «ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ»

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Ο όρος καρδιαγγειακές ασθένειες (CVD) αποτελεί ένα γενικό όρο, ο οποίος περιλαμβάνει πολλές διαφορετικές διαταραχές που σχετίζονται με την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία. Αυτές είναι (WHO, n.d.):

- υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- στεφανιαία νόσος (καρδιακή προσβολή)
- εγκεφαλοαγγειακή νόσος (εγκεφαλικό επεισόδιο)
- περιφερική αγγειακή νόσο
- συγκοπή
- ρευματικές καρδιακές παθήσεις
- συγγενής καρδιοπάθεια
- καρδιομυοπάθειες

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν ένα γενικό όρο που αντιπροσωπεύει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών οι οποίες προκαλούνται λόγω της δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας με αποτέλεσμα τη στένωση των αγγείων και τη μη φυσιολογική και ομαλή κυκλοφορία του αίματος.

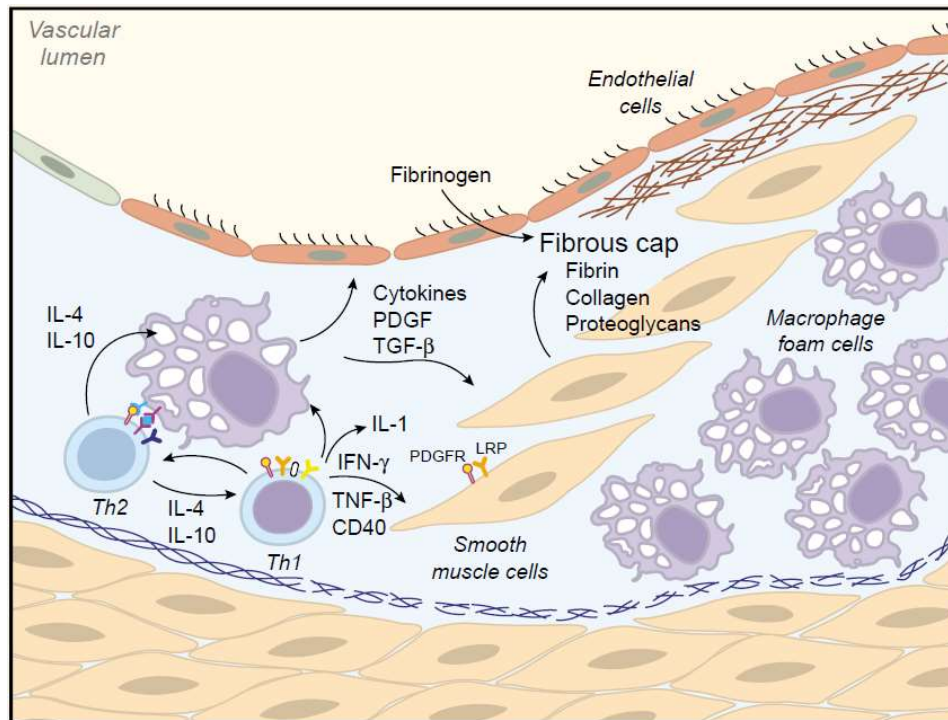
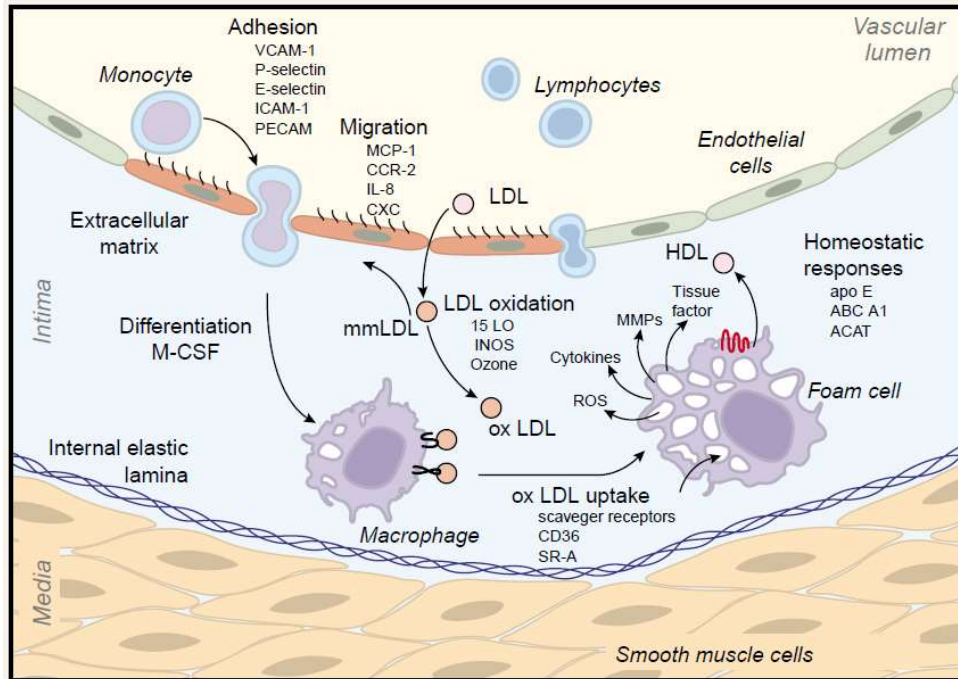
Ένα από τα πιο συχνά καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελεί αυτό της Στεφανιαίας Νόσου. Χαρακτηρίζεται και ως ισχαιμική καρδιοπάθεια κατά την οποία εμφανίζεται στένωση των στεφανιαίων αρτηριών λόγω της εναπόθεσης αθηρωματικών πλακών στα αγγεία της καρδιάς με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ροής του αίματος προς αυτή, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε ανεπαρκή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο μυοκάρδιο. Ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας του οξυγόνου στο μυοκάρδιο μπορεί να είναι και ο αιφνίδιος θάνατος.

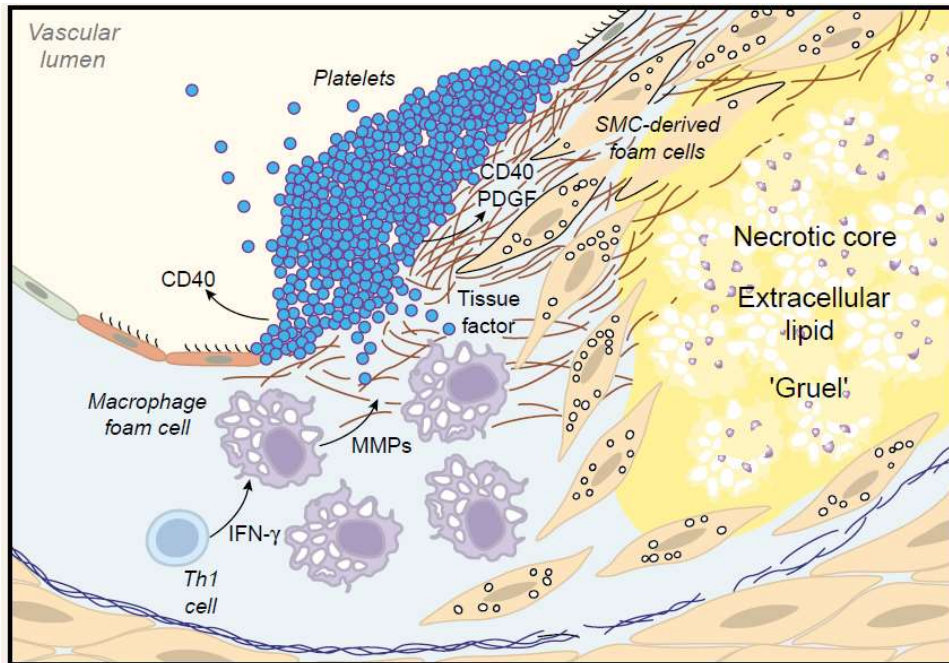
1.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, η Στεφανιαία Νόσος και κατά βάση όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, δημιουργείται από τη σταδιακή συσσώρευση αθηροματικού υλικού το οποίο μικραίνει τον αυλό των αρτηριών και προκαλεί ισχαιμία του μυοκαρδίου. Στα αρχικά στάδια η βλάβη αφορά στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αρτηριών καθώς εναποτίθεται μαλακή οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας. Με την πάροδο των ετών η οξειδωτική πλάκα «σκληραίνει» από την εναπόθεση ασβεστίου. Η ρήξη της πλάκας αποτελεί συχνή επιπλοκή των στεφανιαίων αρτηριών και σηματοδοτεί την έναρξη ενός στεφανιαίου συνδρόμου.

Μελέτες αυτοψίας δείχνουν ότι η αθηροσκλήρωση αναπτύσσεται αργά για πολλά χρόνια. Μια παρόμοια ασθένεια αναπτύσσεται σε πειραματόζωα, όπου μια δίαιτα υψηλής χοληστερόλης και η γονιδιακή έκφραση προκαλούν επιταχυνόμενες βλάβες. Αυτές οι μελέτες παρήγαγαν μια εικόνα της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης από λιπώδη σειρά στην πολύπλοκη πλάκα και την κλινική νόσο (Εικόνα 1).

Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) και άλλες θρεπτικές ουσίες κυκλοφορούν στο σώμα μέσω των κυττάρων του ενδοθηλίου σε κοιλότητες που το σύστημα διαθέτει. Η λιποπρωτεΐνη αυτή μένει στο ενδοθήλιο επειδή αλληλεπιδρά με τη μεσοκυττάρια ουσία και πιο συγκεκριμένα, με πρωτεογλυκάνες που περιέχονται σε αυτήν. Η LDL που παγιδεύεται σε αυτά τα σημεία του ενδοθηλίου υπόκειται σε οξείδωση από αντιδραστικά μέσα που περιέχουν οξυγόνο (ανιόν υπεροξειδίου, υπεροξείδιο υδρογόνου, υπεροξείδια λιπιδίων και υπεροξυνιτρώδη). Από αυτά, το όξον είναι το πιο επιβλαβές μέσο. Οι διάφορες ενώσεις που περιέχουν οξυγόνο και συμμετέχουν στην οξείδωση μπορούν να απενεργοποιηθούν από ενδογενή και εξωγενή αντιοξειδωτικά και ενζυμικούς μηχανισμούς, όπως η υπεροξειδάση γλουταθειονίνης, που αποτελεί τον κύριο αντιοξειδωτικό μηχανισμό μέσα σε ένα κύτταρο. Η χαμηλή ενεργότητα του ενζύμου αυτού σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση αθηρωμάτωσης. Η υπέρταση επίσης οδηγεί στην εμφάνιση υψηλού οξειδωτικού στρες (μεσολαβούμενη από μη φυσιολογικό χειρισμό νεφρικού άλατος και αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσίνης II), ενώ η συνήθεια του καπνίσματος αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου (ως αποτέλεσμα μειωμένης υπεροξειδάσης γλουταθειονίνης). Αυτό παρέχει μια επιτακτική σύγκλιση των μηχανισμών για τους κύριους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση.





Εικόνα 1: Παρουσίαση προοδευτικών κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση αθηρωματικής πλάκας. Τα τρία διαγράμματα δείχνουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων από λιπώδη λωρίδα, σε ινώδη πλάκα και ρήξη πλάκας. Η LDL δεσμεύεται στο υπο-ενδοθήλιο, και εκεί οξειδώνεται από διάφορες οξειδωτικές ουσίες. Τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μεταναστεύουν στο εσωτερικό μέσω στενών συνδέσεων. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει μια στενή αλληλεπίδραση με το μόριο συγκόλλησης PECAM και την απελευθέρωση της εφεδρικής μεμβράνης από κυτταρικούς σπασμούς. Τα μονοκύτταρα ενεργοποιούνται και εκφράζουν τους υποδοχείς σάρωσης CD36 και SR-A, οι οποίοι προάγουν την πρόσληψη οξειδωμένου LDL. Οι ομοιοστατικές αποκρίσεις διευκολύνουν την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης μέσω HDL. Τα μακροφάγα σηματοδοτούν την πρόσληψη και ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, τα δύο κύτταρα εκτελούν μαζί τη συναυλία της δραστηριότητας που οδηγεί σε αθηροσκλήρωση. Αυτό περιλαμβάνει SMC, που ελέγχεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ PDGFR (υποδοχέας αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια) και LRP (πρωτεΐνη που σχετίζεται με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, στρατολόγηση και πολλαπλασιασμό και παραγωγή της πυκνής πλάκας. Προφλεγμονώδεις και προ-αποπτωτικές διεργασίες και φυσική διαταραχή προ-διάρρηξης σε ρήξη πλάκας. Η έκκριση μακροφάγων των MMPs και η μικροαγγείωση συμβάλλουν στην αδυναμία της πλάκας και στην ευαισθησία στη ρήξη. Η ρήξη της πλάκας εκθέτει συστατικά του αίματος σε παράγοντα ιστού που ξεκινά πήξη και τη στρατολόγηση αιμοπεταλίων. Ο σχηματισμός θρόμβου

μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφικά κλινικά συμβάντα ή ανάλυση με ενσωμάτωση στην πλάκα (Scott, 2004).

Η LDL που έχει οξειδωθεί προσλαμβάνεται από φαγοκύτταρα, τα οποία εμφανίζουν χαρακτηριστική αφρώδη εμφάνιση και με αυτόν τον τρόπο ακολουθεί χρόνια φλεγμονή. Οι κυτοκίνες (IL-1, IFN-g, TNF-b και αγγειοτενσίνη II) και οι χημειοκίνες (MCP-1, IL-8, IFN-g, CXC κυτοκίνες και εοταξίνη) προάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, P- και E-σελεκτίνη) και προσελκύουν ανοσοποιητικά και φλεγμονώδη κύτταρα (μονοκύτταρα, λευκοκύτταρα, Β και Τ λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα), κυρίως σε περιοχές με ταραχώδη ροή αίματος. Τα λευκοκύτταρα προσκολλώνται σε άλλα μόρια και έτσι αυτά τα τελευταία μετακινούνται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και κυλούν κατά μήκος της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έπειτα, εξέρχονται από την κυκλοφορία όντας ισχυρά συνδεδεμένα στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα λείου μυός (SMCs) στρατολογούνται και επάγονται να πολλαπλασιάζονται και να εκκρίνουν κολλαγόνο από αυξητικούς παράγοντες όπως PDGF και TGF-b. Με την πάροδο του χρόνου, αναπτύσσεται η χαρακτηριστική αλλοίωση της αθηροσκλήρωσης με λιπώδη ινώδη μορφή (Scott, 2004).

Η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί μια μη συνεχή διεργασία. Οι βλάβες υφίστανται εκτεταμένη αναδιαμόρφωση και νεοαγγειοποίηση, με στίγματα από εκρήξεις δραστηριότητας και παλινδρόμηση, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν καρδιακά επεισόδια. Η σταθερή πλάκα έχει υπερχή των SMC που είναι ενσωματωμένα σε μια πυκνή μεσοκυττάρια ουσία. Τέτοιες πλάκες περιέχουν πολλά είδη φλεγμονωδών κυττάρων και κυτοκινών όπως οι bFGF, VEGF και PDGF προάγουν την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των SMC. Οι ασταθείς πλάκες έχουν συνήθως μεγάλους πυρήνες φλεγμονωδών κυττάρων και θραύσματα νεκρών κυττάρων. Τα καλύμματα σε αυτές τις πλάκες έχουν μεγάλη ευθραυστότητα και είναι απογυμνωμένες από κύτταρα ενδοθηλίου. Αυτές οι βλάβες υπόκεινται σε υπερβολική φλεγμονή. Τα φλεγμονώδη κύτταρα προχωρούν σε κυτοκινών που επάγουν την απόπτωση των κυττάρων, όπως οι TNF-b, για SMC και ενδοθήλιο, μεταλλοπρωτεάσες μεσοκυττάριας ουσίας (MMPs), και αφομοιώνονται από αυτά ινίδια κολλαγόνου και κυτοκίνες, όπως IFN-g, που αναστέλλουν την έκκριση κολλαγόνου από SMCs. Η χοληστερόλη, στη συνέχεια συσσωρεύεται στο εσωτερικό των μακροφάγων, γεγονός που επιφέρει τον κυτταρικό θάνατο, λόγω διαταραχής των μεμβρανών του ενδοπλασματικού δικτύου, εξαντλούνται οι αποθήκες ιόντων ασβεστίου και με αυτόν τον τρόπο οδηγούμαστε σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Τα χαρακτηριστικά αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών στις πλάκες αυτές, που μπορεί να είναι εντελώς φυσικές και επιφέρουν ρήξη της πλάκας. Αυτή η ρήξη μπορεί να εκδηλώνει κλινικά συμπτώματα, όμως η ίδια να μη διαφαίνεται (δηλ. δεν προκαλεί η ίδια άμεσα κλινικά συμπτώματα). Όταν υπάρχει μια τέτοια εξέλιξη, αναπτύσσεται ένας θρόμβος που μπορεί να απορροφηθεί από την πλάκα αυτή. Η πλάκα συνεχίζει να αναπτύσσεται και έπειτα επέρχεται η διέγερση λόγω απελευθέρωσης PDGF αιμοπεταλίων και TGF-b, τα οποία διεγείρουν από κοινού την πρόσληψη και τον πολλαπλασιασμό SMC και την παραγωγή μιας πυκνής μήτρας κολλαγόνου. Η αναδιαμόρφωση μεσολαβείται επίσης από αυτόκρινες επιδράσεις των PDGF και TGF-b, οι οποίες λειτουργούν υπό τον έλεγχο του υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος και των παραγόντων μεταγραφής. Τα νέα μικρο-αγγεία στην πλάκα είναι εύθραυστα και ενδέχεται να σπάσουν, προκαλώντας αιμορραγία εντός της πλάκας, η οποία μπορεί να υποχωρήσει συμβάλλοντας περαιτέρω στην ανάπτυξη της πλάκας ή να συσσωρεύσει χοληστερόλη από μεμβράνες ερυθρών κυττάρων, που συμβάλλουν στην αστάθεια της πλάκας (Scott, 2004).

1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ-ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (CHD) επινοήθηκαν σαν όρος για 1η φορά από την καρδιακή μελέτη Framingham (FHS), η οποία προχώρησε σε δημοσίευση των ευρημάτων της το 1957. Η μελέτη FHS κατέδειξε τις σχέσεις που διαφαίνονται μεταξύ των επιδημιολογιών του καπνίσματος, της υπέρτασης και της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στη συχνότητα εμφάνισης CHD. Τα ευρήματα ήταν πραγματικά επαναστατικά γιατί βοήθησαν στο να αλλάξει ο τρόπος με τον οποίο ασκείται ολόκληρη η ιατρική επιστήμη (Hajar, 2017).

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες ευθύνονται για το 75% των αιτιολογικών παραγόντων των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Thom et al., 2006)

Σε αυτούς υπάγονται μεταβολικοί παράγοντες όπως:

- Αυξημένη Αρτηριακή Πίεση, σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη δημιουργία αθηρωμάτωσης. Η υπέρταση συμμετέχει στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης με αλλαγές στον μεταβολισμό του αρτηριακού τοιχώματος.
- Αυξημένη γλυκόζη, οι αυξημένες μεταβολικές διαταραχές του σακχαρώδους διαβήτη, δημιουργούν ευεργετικό περιβάλλον για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Η διαβητική κατάσταση προάγει το οξειδωτικό στρες ευνοώντας τη δημιουργία αθηροματικών πλακών μέσω φλεγμονωδών μηχανισμών.

- Αυξημένα λιπίδια, τα οποία αποτελούν κύριο συστατικό της αθηρωματικής αλλοίωσης. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα που παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, είναι πιο επιρρεπή στη δημιουργία αθηρωμάτωσης. Μία από τις πιο σημαντικές και αξιόλογες μελέτες είναι αυτή του Framingham, κατά την οποία αποδείχτηκε ότι τα άτομα με επίπεδα χοληστερόλης άνω του 265mg/100 mL, έχουν 5 φορές περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από Στεφανιαία Νόσο.
- Παχυσαρκία. Οι αυξημένες ποσότητες λιπαρών οξέων συμβάλλουν στη σύνθεση της αθηρογόνου λιποπρωτεΐνης VLDL και στη μείωση της αθηροπροστατευτικής HDL. Η παχυσαρκία ασκεί και προ φλεγμονώδεις δράσεις. Ο λιπώδης ιστός συνθέτει κυτοκίνες, όπως είναι η ιντερλευκίνη 6. Μέσω αυτού του μηχανισμού η παχυσαρκία συμβάλλει στην αθηρογένεση, προάγοντας φλεγμονή.

Αλλά και ορισμένοι συμπεριφορικοί παράγοντες όπως:

- Το Κάπνισμα, το οποίο επιδρά στα λιπίδια μειώνοντας τα επίπεδα της HDL και αυξάνοντας τα επίπεδα της LDL και των τριγλυκεριδίων, αποτελεί κυρίως μηχανισμό στην πρόκληση καρδιακής νόσου και ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Επίσης αποτελεί πηγή εμφάνισης των ελεύθερων ριζών καταστέλλοντας τα επίπεδα αντιοξειδωτικών ουσιών όπως φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β, προάγοντας την εμφάνιση οξειδωτικού στρες.
- Κατανάλωση αλκοόλ
- Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Η σωματική άσκηση αυξάνει τη θερμιδική αποβολή και την παρεχόμενη ποσότητα οξυγόνου στους ιστούς. Στη μελέτη Framingham παρατηρήθηκε υψηλότερη θνητότητα από στεφανιαία νόσο σε άτομα που δεν έκαναν φυσική άσκηση.
- Ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες. Η διατροφή είναι αυτή που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης. Έχει αποδειχθεί ότι πληθυσμοί με χαμηλότερη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων, είναι αυτοί που έχουν τη χαμηλότερη επίπτωση στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αναφορικά με τους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η ύπαρξη ενός μόνο παράγοντα δεν αποτελεί ένδειξη κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Ο συνδυασμός όμως των αναφερθέντων τροποποιήσιμων παραγόντων, δημιουργεί γόνιμο έδαφος για την ανάπτυξη καρδιακής πάθησης.

1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί το πιο διαδεδομένο αίτιο θανάτου σε όλο τον κόσμο. Μέσω της μελέτης που διεξήχθη το 2010, υπολογίστηκε από το Global Burden of Disease ότι τα CVDs προκάλεσαν το θάνατο 15,6 εκατομμυρίων ανθρώπων παγκοσμίως, που αντιστοιχεί στο 29,6% από τους συνολικούς θανάτους. Αυτό ήταν διπλάσιος από τους θανάτους που προκλήθηκε από καρκίνο και ήταν περισσότερο από όλες τις μεταδοτικές, μητρικές, νεογνικές και διατροφικές διαταραχές σε συνδυασμό. Τα στατιστικά στοιχεία των τελευταίων 2 ετών δείχνουν ότι η CVD είναι επίσης η πιο κοινή αιτία θανάτου μεταξύ των Ευρωπαίων και ότι παρά τις σταθερές μειώσεις στα ποσοστά θνησιμότητας CVD σε ολόκληρη την ήπειρο, 9,4 εκατομμύρια Ευρωπαίοι πεθαίνουν από CVD κάθε χρόνο. Αυτή η επισκόπηση ενημερώνει τις εργασίες που δημοσιεύθηκαν, παρουσιάζοντας στατιστικά στοιχεία που περιγράφουν το βάρος της CVD, ιδίως της στεφανιαίας νόσου (CHD) και του εγκεφαλικού επεισοδίου, στην Ευρώπη. Παρουσιάζει επίσης νέα δεδομένα σχετικά με τη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα και τη θεραπεία για τις ευρωπαϊκές χώρες και για πρώτη φορά στη σειρά, υπολογίζουμε τα ποσοστά θνησιμότητας με βάση την ηλικία χρησιμοποιώντας το νέο Ευρωπαϊκό Πρότυπο Πληθυσμό (Townsend et al., 2015).

Τα CVD αποτελούν μια από τις δύο κύριες αιτίες θανάτου στις ΗΠΑ από το 1975, καταλαμβάνοντας έναν στους 4 θανάτους, ενώ το 2015 κατέλαβαν την πρώτη θέση από τις αιτίες θανάτου ακολουθούμενες από 595.930 θανάτους λόγω διαφόρων μορφών καρκίνου (Benjamin et al., 2018).

Το βάρος της CVD γίνεται ακόμα μεγαλύτερο αν αναλογιστεί κανείς τις τεράστιες οικονομικές δαπάνες που χρειάζονται για την αντιμετώπισή της, ξεπερνώντας ακόμα και το Αλτσχάιμερ και τον διαβήτη με κόστος που φτάνει τα 237 δισεκατομμύρια δολάρια κάθε χρόνο και αυτές προβλέπεται να αυξηθούν περισσότερο και να φτάσουν στο ποσό των 368 δισεκατομμυρίων δολαρίων μέχρι το 2035. Αν και ο ρυθμός προσαρμογής της ηλικίας και η οξεία θνησιμότητα από καρδιακή νόσο μειώνονται με την πάροδο του χρόνου, αντανακλώντας την πρόοδο στη διάγνωση και τη θεραπεία κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο κίνδυνος καρδιακών παθήσεων παραμένει υψηλός με υπολογιζόμενο κίνδυνο 50% έως την ηλικία των 45 στον γενικό πληθυσμό. Η επίπτωση αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία με ορισμένες διακυμάνσεις μεταξύ των φύλων καθώς η συχνότητα είναι υψηλότερη στους άνδρες σε νεότερες ηλικίες. Η διαφορά στην επίπτωση μειώνεται προοδευτικά μεταξύ των δύο φύλων με τις γυναίκες να έχουν διπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης καρδιοπάθειας κυρίως στην κατάσταση μετά την εμμηνόπαυση (Olvera Lopez & Ballard, 2020).

Είναι γεγονός ότι, σε ετήσια βάση, τουλάχιστον 20 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλον τον κόσμο επιβιώνουν από καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Άτομα με καρδιαγγειακή νόσο

(CVD), σακχαρώδη διαβήτη ή βλάβη στο τελικό όργανο έχουν αυξημένο κίνδυνο για άλλο συμβάν ή νέα συμβάντα CVD σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες, οι στατίνες, οι ρυθμιστές της αγγειοτενσίνης και οι β-αποκλειστές μειώνουν ο καθένας τον κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων CVD κατά περίπου ένα τέταρτο και οι συνδυασμένες επιδράσεις τους αναμένεται να είναι σημαντικοί. Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων CVD που σχετίζονται με υγιεινή διατροφή εκείνοι χωρίς προηγούμενη CVD. Υπάρχουν λίγες προοπτικές μελέτες για την ποιότητα της διατροφής και τα αποτελέσματα της CVD σε άτομα με καθιερωμένη CVD, και δεν είναι γνωστό εάν τα διατροφικά οφέλη είναι πρόσθετα στις επιδράσεις από θεραπείες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη δευτερογενή πρόληψη. Αν και οι τυχαιοποιημένες δοκιμές είναι η πιο αξιόπιστη μορφή αποδεικτικών στοιχείων για την αξιολόγηση των αιτιωδών σχέσεων, αυτή η προσέγγιση είναι λιγότερο επιδεκτική για τη μελέτη μακροχρόνιων διατροφικών επιδράσεων στα αποτελέσματα της CVD λόγω της αδυναμίας του τυφλού του ασθενούς, της ουσιαστικής μη συμμόρφωσης με την πάροδο του χρόνου και του crossover. Έτσι, οι μελέτες κούρτης παρατήρησης παρέχουν την πιο εφικτή προσέγγιση για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης διατροφικής αποτελεσματικότητας (Dehghan et al., 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

2.1 Διατροφικοί παράγοντες ως αίτια εμφάνισης καρδιαγγειακών ασθενειών

Το πρωτοποριακό έργο των Keys και Aravanis πριν από πάνω από μισό αιώνα υποκίνησε πολλές επακόλουθες μελέτες διατροφής και CHD, οι οποίες έκτοτε αξιολόγησαν τις επιπτώσεις πολλών διατροφικών θρεπτικών συστατικών, τροφίμων και διατροφικών προτύπων στον κίνδυνο CHD. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών κούρτης και των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (randomized control trials - RCT μπορεί να είναι ασυμβίβαστα (π.χ., για την πρόσληψη βιταμίνης E και βήτα καροτένιο), και τα αποτελέσματα ορισμένων RCT όσον αφορά τα συμπληρώματα διατροφής αποκάλυψαν παράδοξα δυσμενείς επιδράσεις στη CHD για ορισμένα θρεπτικά συστατικά που είχαν προηγουμένως δείξει ότι έχουν προστατευτικές επιδράσεις σε μελέτες κούρτης. Αυτό έχει προκαλέσει σύγχυση μεταξύ επαγγελματιών υγείας, υπευθύνων χάραξης πολιτικής προστασίας και του πληθυσμού γενικά που ενδιαφέρονται για αυτές τις πληροφορίες για να τους βοηθήσουν σε στρατηγικές πρόληψης CHD. Στην κλασική του μελέτη, ο Hill πρότεινε ένα σύνολο κριτηρίων (τα κριτήρια του Bradford Hill) για να αξιολογήσει συστηματικά εάν υπάρχει αιτιώδης σύνδεσμος μεταξύ έκθεσης ενδιαφέροντος και αποτελέσματος υγείας. Αυτές οι οδηγίες χρησιμοποιούνται από επιδημιολόγους για να δοκιμάσουν τις αιτιώδεις υποθέσεις και έχουν υποστεί μικρή τροποποίηση από την αρχική τους δημοσίευση (Mente, 2009).

2.2 Η διατροφή ως προστατευτικός παράγοντας

Σύμφωνα με την έκθεση της ειδικής ομάδας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας για την «Πρόληψη της στεφανιαίας νόσου στην κλινική πρακτική», τις διατροφικές οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης Χοληστερόλης, και τα συμπεράσματα από διεθνείς συγκρίσεις θνησιμότητας, οι πιο σημαντικές συστάσεις για παράγοντες του τρόπου ζωής σε σχέση με πιθανά οφέλη για την υγεία είναι οι εξής:

Διακοπή καπνίσματος

Κατανάλωση αλκοόλ με μέτρο

Μέτρια έως έντονη σωματική δραστηριότητα (π.χ. γρήγορο περπάτημα, ποδηλασία ή κηπουρική) τουλάχιστον 30 λεπτά κάθε μέρα

Οι πιο σημαντικές διατροφικές συστάσεις είναι οι εξής:

Διατήρηση μιας ενεργειακής ισορροπίας, που υποδεικνύεται από δείκτη μάζας σώματος κάτω από 25 kg / m².

Κατανάλωση <10% της ενέργειας από κορεσμένα λιπαρά.

Κατανάλωση <2% της ενέργειας από trans λιπαρά.

Κατανάλωση ψαριών πλούσιων σε λιπαρά σε εβδομαδιαία βάση

Κατανάλωση ≥ 400 g λαχανικών και φρούτων την ημέρα.

Περιορισμός στην κατανάλωση αλατιού σε <6 g / ημέρα

Οι ειδικοί υποστηρίζουν ότι αν υιοθετηθούν οι αλλαγές αυτές στον τρόπο ζωής των ανθρώπων αναμένεται η δραματική μείωση των περιπτώσεων προσβολής από στεφανιαία νόσο σε άτομα ηλικίας κάτω των 70 ετών (Kromhout et al., 2002).

2.3 Συμπληρώματα μικροθρεπτικών στοιχείων

Τα συμπληρώματα, αν και υπάρχουν και η λήψη τους εφαρμόζεται εδώ και πολλά χρόνια, εντούτοις διχάζουν την επιστημονική κοινότητα σχετικά με τη συνεισφορά τους. Αν και έχει από καιρό αποδειχθεί ότι η βιταμίνη D, το ασκορβικό οξύ και η βιταμίνη B12 είναι το κλειδί για τη θεραπεία της ραχίτιδας, του σκορβούτου και της κακοήθους αναιμίας, αντίστοιχα, είναι λιγότερο αποδεκτό ότι υπάρχουν υποκλινικές καταστάσεις ανεπάρκειας για αυτές και άλλες βασικές ουσίες που μπορεί να ξεφύγουν από την αναγνώριση σε χρόνια ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νόσων (Walden & Tomlinson, 2011).

Η αξία των φαρμακολογικών δόσεων είναι αμφισβητήσιμη για τα περισσότερα μικροθρεπτικά στοιχεία, με τις πιθανές εξαιρέσεις του φυλλικού οξέος, της νιασίνης και του μαγνησίου, αν και πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή. Μόνο όταν υπάρχει κατάσταση ανεπάρκειας, η χορήγηση του κατάλληλου συμπληρώματος επιτυγχάνει το θεραπευτικά επιθυμητό αποτέλεσμα για τη θεραπεία ή την πρόληψη της εν λόγω ασθένειας. Τα συμπληρώματα που λαμβάνονται σε καταστάσεις ανεπάρκειας δεν πρέπει γενικά να λαμβάνονται επ' αόριστον, εκτός εάν το πρόβλημα σχετίζεται με κάποια μη τροποποιήσιμη υποκείμενη ασθένεια ή περιβαλλοντικό παράγοντα. Επιπλέον, ορισμένες ομάδες ασθενών μπορεί να έχουν ειδικές ανάγκες για μικροθρεπτικά στοιχεία. Για παράδειγμα, οι καπνιστές μπορεί να χρειάζονται πρόσληψη βιταμίνης C άνω του μέσου όρου, όπως και οι διαβητικοί και οι ηλικιωμένοι. Επιπλέον, ακόμη και αν η δίαιτα περιέχει τα θεωρούμενα ιδανικά μικροθρεπτικά στοιχεία, οι ανάγκες ενός ατόμου μπορεί να μην ικανοποιούνται λόγω κακής απορρόφησης, αλλαγμένου μεταβολισμού ή σχετικών ελλείψεων και καταστάσεων ασθένειας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπληρώματα πρέπει να δίνονται μόνο έως ότου επανέλθουν οι συγκεντρώσεις σε φυσιολογικές τιμές, αλλά μερικές φορές,

μπορεί να υπάρχει ανάγκη συνέχισης της χορήγησης με την ίδια δοσολογία. Η αποκατάσταση ενός μικροθρεπτικού στοιχείου μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένη απορρόφηση ενός άλλου ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να αποκαλύψει μια μερική ανεπάρκεια. Κατά την αξιολόγηση ενός μικροθρεπτικού στοιχείου σε κλινικές δοκιμές, η υπό μελέτη ουσία χορηγείται συχνά μόνη της για λόγους επιστημονικής καθαρότητας, αλλά η ανεπάρκεια ενός μικροθρεπτικού στοιχείου συχνά συνοδεύεται από άλλες και, συνεπώς, αφύσικες, ακόμη και επικίνδυνες, καταστάσεις (μερικές φορές μη αναγνωρισμένες). Επικίνδυνες καταστάσεις για την υγεία μπορούν να προκύψουν εάν δοθεί υψηλή δόση ενός μόνο μικροθρεπτικού στοιχείου (Walden & Tomlison, 2011).

Πίνακας: Ιχνοστοιχεία που έχουν χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη ή αποκατάσταση καρδιαγγειακών νόσων (προσαρμογή από Walden & Tomlison, 2011).

Ιχνοστοιχεία	Εκτιμώμενη δοσολογία (ενήλικες)	Δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες*
Σίδηρος	ΑΝΤΡΕΣ 7,3mg/ημέρα	Καμία μελέτη
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ 5,5mg/ημέρα	
Μαγγάνιο	1,4mg/ημέρα (και στα δυο φύλα)	Καμία μελέτη
Μαγνήσιο	ΑΝΤΡΕΣ 250mg/ημέρα	800-1000mg/ημέρα
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ 200mg	
Σελήνιο	ΑΝΤΡΕΣ 75mg/ημέρα	
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ 60mg/ημέρα	
Χρόμιο	25mg/ημέρα (και στα δυο φύλα)	200mg/ημέρα

*Όσον αφορά το σίδηρο ,το μαγγάνιο και το σελήνιο δεν αναφέρεται μελέτη κατά την οποία να χορηγήθηκε συμπληρωματική ποσότητα του ιχνοστοιχείου από τους ερευνητές. Τα δεδομένα προέκυψαν βάσει των ήδη υπαρχουσών ποσοτήτων στον ορό των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΤΑ ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

3.1 Τα ιχνοστοιχεία στην υγεία του ανθρώπου

Η γνώση σχετικά με τις επιπτώσεις των ιχνοστοιχείων έχει επεκταθεί σημαντικά από τη δημοσίευση των πρώτων ερευνών. Επιδημιολογικές έρευνες που διεξάγονται πάνω στη συμβολή των ιχνοστοιχείων στην υγεία του ανθρώπου έχουν εμπλουτιστεί με τη συνεισφορά της βιοϊατρικής και κυτταροβιολογικής έρευνας. Αποτέλεσμα αυτής της προσθήκης είναι η διευκρίνιση πολλών δεδομένων στις γνώσεις που αφορούν τη χρησιμότητα κάθε ιχνοστοιχείου στον ανθρώπινο οργανισμό. Μεταξύ των ασθενειών για τις οποίες έχει προταθεί κάποια σχέση με μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις ιχνοστοιχείων διαπιστώθηκε ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και η υπέρταση είναι σχετικά αξιοσημείωτες. Στις διαθέσιμες βιβλιογραφικές πηγές αναφέρονται τα βασικά στοιχεία κοβάλτιο, χαλκός, χρώμιο, φθόριο, μαγγάνιο, ψευδάργυρος και σελήνιο και τα μη απαραίτητα («τοξικά») στοιχεία μόλυβδος και αρσενικό. Έχουν επίσης περιγραφεί συνδυαστικά αποτελέσματα (Houtman, 1996).

Τα ιχνοστοιχεία λειτουργούν κυρίως ως καταλύτες ενζύμων για την επιτέλεση χημικών αντιδράσεων. Μερικά μεταλλικά ιόντα, όπως σίδηρος και χαλκός, συμμετέχουν σε αντιδράσεις μείωσης της οξειδωσης στον ενεργειακό μεταβολισμό. Ο σίδηρος, για παράδειγμα, ως συστατικό της αιμοσφαιρίνης και της μυοσφαιρίνης, διαδραματίζει επίσης ζωτικό ρόλο στη μεταφορά οξυγόνου.

Αυτό που είναι γνωστό και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν είναι ότι τα ιχνοστοιχεία εμφανίζουν τοξική δράση εάν οι ποσότητες στις οποίες εκτίθεται ο ανθρώπινος οργανισμός είναι μεγαλύτερες από ένα συγκεκριμένο όριο και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ των ορίων αυτών ανάλογα το ιχνοστοιχείο που προσλαμβάνεται κάθε φορά (National Research Council, 1989).

3.2 Ο ρόλος των ιχνοστοιχείων στη στεφανιαία νόσο

Ο Keys ήταν από τους πρώτους που παρατήρησαν τη μεγάλη διακύμανση των ποσοστών θανάτου από καρδιακές παθήσεις μεταξύ διαφόρων εθνών. Για παράδειγμα, το ποσοστό θανάτου των ανδρών από ισχαιμική καρδιακή νόσο στη Σκωτία είναι σχεδόν εννέα φορές μεγαλύτερο από εκείνο στην Ιαπωνία, η οποία, με τη σειρά της, είναι πάνω από πέντε φορές σε σχέση με τη Γουατεμάλα. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος αναφέρεται συχνά ως κληρονομική ασθένεια, επειδή ορισμένες οικογένειες έχουν πολλά επηρεαζόμενα μέλη και άλλες οικογένειες δεν έχουν καμία. Φαίνεται απίθανο, ωστόσο, οι περισσότερες ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις είναι κληρονομικές για δύο λόγους. Πρώτον, στα πλουσιότερα έθνη, η ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι πάρα πολύ συχνή για να εξηγηθεί με βάση την κληρονομικότητα. Σχεδόν το ένα τέταρτο όλων των θανάτων στις ΗΠΑ προέρχονται από ισχαιμική

καρδιακή νόσο. Δεύτερον, οι μετανάστες από χώρες χαμηλού έως υψηλού κινδύνου ισχαιμικής καρδιακής νόσου αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο προσβολής από τη νόσο.

Είναι πλέον σαφές ότι τα ιχνοστοιχεία της διατροφής σχετίζονται με τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων. Έχει βρεθεί μια πολύ ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των ποσοστών θανάτου από ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις και της διατροφικής αναλογίας ασβεστίου προς μαγνήσιο στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Στην πραγματικότητα, τα παιδιά της Φινλανδίας με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στον ορό, και πιθανώς τον υψηλότερο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιακή νόσο, καταναλώναν σημαντικά λιγότερο ασβέστιο από τις χώρες με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στον ορό του αίματος (Klevay & Combs, 2003).

3.2.1 Σίδηρος (Fe)

Η περίσσεια σιδήρου στο σώμα μπορεί να επιβάλει οξειδωτικό στρες που σχετίζεται με διάφορους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και φλεγμονή και μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η υπερφόρτωση σιδήρου έχει συνδεθεί σε ορισμένες μελέτες με αυξημένο κίνδυνο προσβολής από ισχαιμικές καρδιακές παθήσεων, αν και αυτές οι συσχετίσεις παραμένουν αμφιλεγόμενες.

Η ομοιόσταση του σιδήρου ελέγχεται κυρίως από την εντερική απορρόφηση. Τα ήδη υπάρχοντα αποθέματα σιδήρου του σώματος δρουν ως ρυθμιστές στην πρόληψη της υπερβολικής απορρόφησης. Ο σίδηρος ζωικής προελεύσεως είναι υψηλής βιοδιαθεσιμότητας και λέγεται «αιμικός», σε αντίθεση με το σίδηρο φυτικής προελεύσεως ο οποίος είναι χαμηλότερης βιοδιαθεσιμότητας και καλείται «μη αιμικός» σίδηρος. Σε σύγκριση με τον αιμικό σίδηρο, η απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου είναι πιο πιθανό να επηρεαστεί από άλλους διατροφικούς παράγοντες, όπως η βιταμίνη C και το αλκοόλ. Η γενετική πολυμορφικότητα μπορεί επίσης να επηρεάσει την απορρόφηση σιδήρου. Η πρόσληψη αιμικού σιδήρου συνδέθηκε πρόσφατα με μεγαλύτερο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2, στεφανιαία νόσο και καρδιαγγειακή θνησιμότητα μεταξύ μη διαβητικών γυναικών. Οι επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης προκαλούν τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με διαβήτη. Ο διαβήτης σχετίζεται με υψηλά επίπεδα σιδήρου στο σώμα και ένα πλήθος μεταβολικών ανωμαλιών. Παλαιότερα στοιχεία έδειξαν ότι το στάδιο του διαβήτη μπορεί να επιδεινώσει τις επιδράσεις του σιδήρου στην ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης σιδήρου και του στεφανιαίου κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς είναι λίγα (Qi et al., 2007).

Σε άλλη έρευνα στην οποία έγινε μια συστηματική ανάλυση στις βάσεις δεδομένων PubMed και Cochraine σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων σιδήρου και της στεφανιαίας νόσου έδειξε ότι υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση των επιπέδων τρανσφερίνης και της στεφανιαίας νόσου όπως και του

εμφράγματος μυοκαρδίου (Das de et al., 2015). Δεν υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ των άλλων δεικτών κατάστασης σιδήρου και CHD. Ωστόσο, είναι δύσκολο να συναχθεί η αιτιότητα από αυτά τα ευρήματα λόγω περιορισμών όσον αφορά την αντίστροφη αιτιότητα και την υπολειμματική σύγχυση.

3.2.2 Ψευδάργυρος (Zn)

Ο ψευδάργυρος είναι ένα βασικό ιχνοστοιχείο με αντιοξειδωτική δράση και λειτουργίες που σχετίζονται με τον ενεργειακό μεταβολισμό και την ανάπτυξη κάθε μορφής ζωής. (Samman, 2007). Επιπλέον, ο ψευδάργυρος έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές οδούς σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένης της ενίσχυσης της σήμανσης λεπτίνης και ινσουλίνης (Foster & Samman, 2010). Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν τη συμβολή του Zn στην επίτευξη ανοσίας. Ειδικότερα, φαίνεται ότι ο ψευδάργυρος έχει προστατευτικό ρόλο εναντίον των αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και ο διαβήτης T1. Σε έρευνες που έχουν διεξαχθεί έχει συσχετιστεί ο μεταφορέας ψευδαργύρου ZnT8, SLC30A8, και τα επίπεδα Zn στο αίμα με την προσβολή και αντιμετώπιση διαβήτη T2. Οι μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν ασθενείς με διαβήτη T2 έδειξαν βελτιώσεις στις τιμές ελέγχου του γλυκαιμικού δείκτη και της δυσλιπιδαιμίας μετά από λήψη συμπληρώματος ψευδαργύρου (Cardor et al., 2013; Foster et al., 2010).

Αν και έχει βρεθεί ότι ο ψευδάργυρος έχει σημαντική προστατευτική δράση στο διαβήτη T2, κι άρα και στα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι ειδικοί δεν έχουν προχωρήσει σε αξιολόγηση των ευρημάτων αυτών. Ευρήματα από έρευνες σε ζώα και κυτταρικές σειρές δείχνουν ότι όντως ο ψευδάργυρος έχει σημαντική προστατευτική δράση έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της μείωσης της αθηροσκλήρωσης. Οι διαμορφωτικές επιδράσεις του ψευδαργύρου στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας αποδίδονται πρωτίτως στο ρόλο του ψευδαργύρου στην υποστήριξη της δομικής ακεραιότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην εξασθένιση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων μέσω οδών σηματοδότησης που ρυθμίζονται από ψευδάργυρο (Little et al., 2010; Foster & Samman, 2010). Σε κυτταροκαλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων, η παρεκκλίνουσα έκφραση της επαγωγίμης συνθάσης του οξειδίου του αζώτου αποτελεί τη βάση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της παθογένεσης της αθηροσκλήρωσης. Έχει αποδειχθεί ότι ο ψευδάργυρος ρυθμίζει τη δραστηριότητα της συνθάσης οξειδίου του αζώτου αντιστρέφοντας τις δυσμενείς επιπτώσεις της φλεγμονής στο ενδοθήλιο (Cortese-Krott et al., 2014).

Επιπλέον, η λήψη συμπληρώματος Zn σχετίζεται με τη μείωση του σχηματισμού αθηρώματος και της υπεροξειδωσης των λιπιδίων στον ορό του αίματος και στα τοιχώματα των αρτηριών των κουνελιών

που λαμβάνουν τροφές με υψηλή χοληστερόλη (Jenner et al., 2007). Συνολικά, τα αυξανόμενα στοιχεία που προέρχονται από πειραματικά μοντέλα παρέχουν τη βιολογική επεξήγηση για πιθανό ρόλο του ψευδαργύρου στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ ανεπάρκειας ψευδαργύρου, φλεγμονής χαμηλού βαθμού και ανοσοαπόκρισης υποστηρίζει τη σημασία της βέλτιστης τιμής ψευδαργύρου στη ρύθμιση των φλεγμονωδών συμβάντων που απαιτούνται για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης στον άνθρωπο (Beattie & Kwun, 2004; Bao & Prasad, 2010). Ενώ οι RCT (Randomized Controlled Trial) που έχουν σχεδιαστεί για τη μελέτη των επιπτώσεων της συμπλήρωσης ψευδαργύρου στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι περιορισμένες, ορισμένες μελέτες παρατήρησης έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των τιμών του ψευδαργύρου και των αποτελεσμάτων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε μια μελέτη ελέγχου περιπτώσεων στη Φιλανδία, το υψηλότερο ποσοστό της συγκέντρωσης ψευδαργύρου στον ορό συσχετίστηκε με 43% μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με εκείνους στο χαμηλότερο ποσοστό του ψευδαργύρου στον ορό (Reunanen et al., 1996). Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν σε έναν αστικό πληθυσμό της Ινδίας, όπου υψηλότερες διατροφικές προσλήψεις και συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στον ορό συσχετίστηκαν με μειωμένο επιπολασμό στεφανιαίας νόσου και διαβήτη τύπου 2 (Singh et al., 1998).

3.2.3 Χαλκός (Cu)

Ο χαλκός είναι ένα βασικό ιχνοστοιχείο για το οποίο δεν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σχετικά με τη σημασία του στην στεφανιαία νόσο και στην ισχαιμική καρδιοπάθεια. Πολλές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια χαλκού μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική καρδιοπάθεια και ότι τα σκευάσματα συμπλήρωσης χαλκού μπορούν να βελτιώσουν πολλούς από τους παράγοντες κινδύνου για ισχαιμική καρδιοπάθεια ενώ η έλλειψη του μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρδιακής ισχαιμίας. Η πρόσληψη χαλκού από μεγάλο μέρος του πληθυσμού φαίνεται να μειώνεται, με τον πληθυσμό να μην καταναλώνει καν τη συνιστώμενη ημερήσια δόση για χαλκό {(0,9 mg ημερησίως) (Klevay et al., 2011)}, πόσο μάλλον τη βέλτιστη πρόσληψη χαλκού {(2,6 mg ανά ημέρα) (Chambers et al., 2010)}. Έτσι, φαίνεται ότι μεγάλο μέρος του πληθυσμού κινδυνεύει από επαρκή μεν, αλλά ιδιαίτερα χαμηλή πρόσληψη χαλκού. Ο χαλκός εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διαδικασίες και η ανεπάρκεια του μπορεί να οδηγήσει σε πολλούς από τους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, όπως συζητάμε παρακάτω. Ο χαλκός εμπλέκεται στις λειτουργίες πολλών εξαρτώμενων από χαλκό πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των ρυθμιστικών μεταγραφασών, των οξειδοοξειδοοξειδωτικών, της μεταφοράς μιτοχονδρίων ηλεκτρονίων και της απομάκρυνσης των ελεύθερων ριζών (Festa & Thiele, 2011).

Ο χαλκός είναι επίσης σημαντικός για την ανοσολογική λειτουργία. Η χαμηλή διατροφική πρόσληψη χαλκού μειώνει την ανοσοαπόκριση, η οποία δεν αποκαθίσταται σε φυσιολογικά επίπεδα ακόμη και μετά από αρκετές εβδομάδες υψηλής πρόσληψης χαλκού. Όσον αφορά τα ισχαιμικά επεισόδια, η ανεπάρκεια χαλκού επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία της καρδιάς λόγω του ότι μειώνεται ο μεταβολισμός και το διαθέσιμο ενεργειακό φορτίο που της είναι διαθέσιμο. Ο χαλκός που προσλαμβάνεται από τη διατροφή σχετίζεται με σχεδόν όλους τους παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση ισχαιμικού επεισοδίου. Σε πειράματα που έχουν διεξαχθεί σε ζώα φαίνεται ότι οι επιπτώσεις της ανεπάρκειας χαλκού είναι παρόμοιες ανάμεσα σε αυτά και στους ανθρώπους, όπως για παράδειγμα, η υπερχοληστερολαιμία, οι ανώμαλες ενδείξεις ηλεκτροκαρδιογραφήματος, η υπερουριαιμία, και η υπέρταση, που όλα αυτά αποτελούν αίτια εμφάνισης ισχαιμικού επεισοδίου. Η εναπόθεση λιπιδίων στα καρδιαγγειακά νοσήματα εξηγείται σαφέστερα μέσω της επίδρασης της έλλειψης χαλκού (DiNicolantonio et al., 2018).

Ένας άλλος τρόπος με τον οποίο εμπλέκεται ο χαλκός είναι η οξειδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDLs), η οποία θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση. Η έλλειψη χαλκού αυξάνει την ευαισθησία τόσο της LDL όσο και των άλλων λιποπρωτεϊνών [λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) και λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL)] στην οξειδωση (Rayssiguier et al., 1993). Τα ζώα με έλλειψη χαλκού δείχνουν επίσης αυξήσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Mazur et al., 1998). Οι μηχανισμοί πίσω από την αυξημένη οξειδωση λιποπρωτεϊνών δεν είναι γνωστοί με βεβαιότητα, αλλά μπορεί να σχετίζονται με τις φυσικοχημικές ιδιότητες των λιποπρωτεϊνών, με μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων που εξαρτώνται από χαλκό, ή με άλλους παράγοντες. Η έλλειψη χαλκού μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερχοληστερολαιμία. Ένας μηχανισμός για αυτό είναι τα αυξημένα επίπεδα υδροξυμεθυλγλουταρυλο-συνενζύμου A (HMG-CoA) αναγωγής, ένα βασικό ένζυμο στην οδό σύνθεσης χοληστερόλης. Συγκεκριμένα, τα φάρμακα στατίνης που χρησιμοποιούνται στην πρόληψη και τη θεραπεία της IHD παρεμβαίνουν στη δραστηριότητα της αναγωγής HMG-CoA και συνεπώς μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης. Οι αρουραίοι που είχαν έλλειψη χαλκού είχαν περισσότερο από 50% αύξηση της ολικής χοληστερόλης και αύξηση της δραστηριότητας αναγωγής HMG-CoA από 85% σε 288% (Kim et al., 1992). Η ανεπάρκεια χαλκού μπορεί να αυξήσει τη συνολική χοληστερόλη και να αυξήσει την ευαισθησία των λιποπρωτεϊνών στην οξειδωση, χαρακτηριστικά που αυξάνουν τον κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια. Τα συμπληρώματα διατροφής χαλκού μπορούν επομένως να επηρεάσουν ευνοϊκά αυτούς τους παράγοντες κινδύνου χωρίς καμία από τις παρενέργειες που παρατηρούνται συχνά στη θεραπεία φαρμάκων. Μία άλλη άποψη είναι πως ίσως η υψηλή ολική χοληστερόλη και οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες που παρατηρούνται σε ανθρώπους με αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιοπάθεια ή

προηγούμενο ιστορικό της νόσου, είναι συνέπειες χαμηλότερων επιπέδων χαλκού στο σώμα, που είναι ο πραγματικός παράγοντας κινδύνου. Ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και έχοντες λάβει συμπληρώματα χαλκού σε δόση 5 mg / ημέρα για 45 ημέρες είχαν μείωση της ολικής χοληστερόλης, LDL και τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL χοληστερόλης. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι περίπου το 40% των ασθενών με υπερχοληστερολαιμία μπορεί να έχουν οριακό χαλκό ανεπάρκεια και ότι η κατάστασή τους θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με συμπλήρωμα χαλκού. Σε φαινομενικά υγιείς άνδρες με επαρκή επίπεδα χαλκού, τα συμπληρώματα χαλκού δεν είχαν καμία επίδραση στα προφίλ λιπιδίων. Σε αρουραίους, μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά αυξάνει τα επίπεδα χοληστερόλης, ενώ το ακόρεστο λίπος έχει προστατευτικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, σε ζώα με έλλειψη χαλκού, το επίπεδο του διατροφικού σιδήρου καθορίζει την υπερλιπιδαιμία, περισσότερο απ' ό,τι ο τύπος του διατροφικού λίπους. Η ομάδα των ζώων με έλλειψη χαλκού που έλαβαν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο εμφάνισε σοβαρή αναιμία, καρδιομεγαλία και ηπατομεγαλία, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένα τριγλυκερίδια. Έτσι, η ανεπάρκεια χαλκού συνδέεται με την υπόθεση του σιδήρου στις καρδιακές παθήσεις, στην οποία τα υπερβολικά επίπεδα αποθηκευμένου σιδήρου στο σώμα προάγουν την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Κανονικά, τα καλοήγη επίπεδα σιδήρου του σώματος μπορεί να αυξήσουν τους παράγοντες κινδύνου καρδιακών παθήσεων ενόψει της διατροφικής ανεπάρκειας χαλκού. Το πιο σημαντικό είναι ότι η ανεπάρκεια χαλκού μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική υπερφόρτωση σιδήρου και κίρρωση, με την υπερφόρτωση του σιδήρου να αντιμετωπίζεται με συμπλήρωση χαλκού. Η υπερφόρτωση σιδήρου προκαλεί επίσης ήπια ανεπάρκεια χαλκού. Η ανεπάρκεια συμβάλλει στην περίσσεια σιδήρου στο σώμα και το αντίστροφο (DiNicolantonio et al., 2018).

Σε μια ομάδα 80 ατόμων, συμπεριλαμβανομένων των ανδρών και των γυναικών που είχαν προγραμματιστεί για στεφανιαία αγγειογραφία, τα επίπεδα χαλκού και λευκοκυττάρων μετρήθηκαν και συσχετίστηκαν με τον βαθμό στεφανιαίας νόσου, βαθμολογημένο από «καμία ασθένεια» έως «σοβαρή ασθένεια». Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών στο προφίλ χαλκού πλάσματος ή στα προφίλ λιπιδίων. Ο περισσότερος χαλκός πλάσματος βρίσκεται με τη μορφή σερουλοπλασμίνης, η οποία είναι αντιδραστήριο οξείας φάσης και επομένως δεν αποτελεί ακριβές μέτρο της κατάστασης του χαλκού σώματος. Ωστόσο, ο χαλκός λευκοκυττάρων συσχετίστηκε σημαντικά με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου και αυτό ήταν ανεξάρτητο από το φύλο του ατόμου. Η σχέση μεταξύ της βαθμολογίας χαλκού λευκοκυττάρων και αγγειογραφήματος ήταν γραμμική. Αυτή η μελέτη υποδηλώνει ότι τα χαμηλά επίπεδα χαλκού οδηγούν σε στεφανιαία νόσο και ότι τα επίπεδα χαλκού λευκοκυττάρων είναι καλύτεροι δείκτες κινδύνου ακόμη και από το προφίλ των λιπιδίων (συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL και τριγλυκεριδίων). Σε μια

άλλη μελέτη, όλα τα άτομα της οποίας ήταν άνδρες που είχαν στεφανιαίο αγγειογράφημα και χωρίς υπερχοληστερολαιμία, σημαντική και ισχυρή σχέση μεταξύ του χαλκού των λευκοκυττάρων και του βαθμού της στεφανιαίας νόσου βρέθηκε ξανά (Krisnman et al., 1990). Οι Ιάπωνες που ζουν στην Ιαπωνία σε αντίθεση με άλλες χώρες είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλότερο ποσοστό ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Το ποσοστό θνησιμότητας με προσαρμοσμένη την ηλικία για ισχαιμική καρδιοπάθεια στην Οκινάουα είναι 26,41 για τους άνδρες και 14,18 για τις γυναίκες. Για τους Ιάπωνες στη Βραζιλία, οι αριθμοί είναι 89,45 και 62,62 για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Οι Ιάπωνες άνδρες και γυναίκες από την Οκινάουα έχουν επίπεδα χαλκού λευκοκυττάρων 33% υψηλότερα από τους Ιάπωνες μετανάστες στη Βραζιλία. Σε κάθε ομάδα, τα επίπεδα χαλκού στο πλάσμα δεν διέφεραν. Ο ψευδάργυρος λευκοκυττάρων ήταν 19% υψηλότερος στην ομάδα μεταναστών της Βραζιλίας και ο λόγος λευκοκυττάρων Zn / Cu ήταν 60% υψηλότερος. Η ολική χοληστερόλη ήταν παρόμοια και στις ομάδες κατοίκων της Οκινάουα και Βραζιλίας, αλλά ο πληθυσμός της Οκινάουα είχε 20% υψηλότερη HDL. Οι κάτοικοι της Οκινάουα έχουν υψηλή διατροφική πρόσληψη χαλκού λόγω της κατανάλωσης οστρακοειδών και φυκιών, ενώ οι Βραζιλιάνοι έχουν υψηλή πρόσληψη ψευδαργύρου διατροφής, κυρίως από κρέας. Καθώς τα χαμηλά επίπεδα χαλκού και ψευδαργύρου σχετίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας, η διατροφική πρόσληψη μπορεί να εξηγεί αυτήν την αύξηση. Επιπλέον, ο χαλκός των λευκοκυττάρων φαίνεται να είναι καλύτερος δείκτης των επιπέδων του χαλκού από ότι ο χαλκός του πλάσματος. Σε 40 άτομα που πέθαναν από στεφανιαία νόσο (32 με διάγνωση ισχαιμικής καρδιοπάθειας, 8 με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) έγινε ανάλυση ιχνοστοιχείων στην αορτή και συγκρίθηκε με αορτές ατόμων που είχαν πεθάνει σε ατυχήματα. Ο χαλκός (όπως και ο ψευδάργυρος και το χρώμιο) ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στις αθηροσκληρωτικές πλάκες των κοιλιακών αορτών των ασθενών έναντι αυτών της ομάδας ελέγχου. Παρόμοια ευρήματα χαμηλού χαλκού στον καρδιακό μυ σε ασθενείς που πέθαναν από ισχαιμική καρδιοπάθεια έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες (Chipperfield & Chipperfield, 1978)

3.2.4 Φθόριο (F)

Το φθόριο στο πόσιμο νερό αποτρέπει την ανάπτυξη προβλημάτων στα δόντια, η οποία με τη σειρά της έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Kairio & Valtonen, 2004). Η ασβεστοποίηση στην αθηροσκλήρωση συμβαίνει μέσω μιας ενεργού διαδικασίας που μοιάζει με σχηματισμό οστού και ελέγχεται από πολύπλοκες ενζυμικές και κυτταρικές οδούς (Johnson et al., 2006). Το φθόριο φαίνεται να αποτελεί δείκτη για την εκτίμηση της ασβεστοποίησης στις μεγάλες

αρτηρίες. Η ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας μοιάζει με την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και συσχετίζεται έντονα και γραμμικά με το συνολικό αθηροσκληρωτικό φορτίο (Rumberger et al., 1995). Η ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας μπορεί να μετρηθεί με μελέτες υπολογιστικής τομογραφίας και αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες πρόβλεψης μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα επίπεδα ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην επαναταξινόμηση των ασυμπτωματικών ατόμων σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου ή χαμηλού κινδύνου (Alexopoulos & Raggi, 2009). Επί του παρόντος, η τομογραφία εκπομπής φθοριούχου νατρίου [¹⁸F] PET/CT είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος απεικόνισης για την ανίχνευση του ενεργού σχηματισμού οστών (Grant et al., 2008). Πρόσφατα, οι Derlin et al. (2010) ανέφεραν τη χρησιμότητα του φθοριούχου νατρίου [¹⁸F] PET/CT στην απεικόνιση της αθηροσκληρωτικής ασβεστοποίησης σε μεγάλες αρτηρίες, συμπεριλαμβανομένων των καρωτίδων, της αορτής, της λαγονίου και των μηριαίων αρτηριών. Διαπίστωσαν επίσης ότι η εναπόθεση αλάτων στην πλάκα της καρωτίδας που ανιχνεύθηκε από την [¹⁸F]PET/CT συσχετίζεται σημαντικά με τους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης (Derlin et al., 2011). Σε έρευνα που διεξήχθη από τους Li et al. (2011) βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ασβεστοποίησης των αρτηριών και της πρόσληψης φθορίου στα αρτηριακά τοιχώματα, ενώ επίσης ισχυρή συσχέτιση εμφανίστηκε μεταξύ προηγούμενου ιστορικού καρδιαγγειακών παθήσεων και πρόσληψης φθορίου. Οπότε, προτείνουν την [¹⁸F]PET/CT διαδικασία στην εκτίμηση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας σε μεγάλες αρτηρίες και για τις στεφανιαίες.

3.2.5 Ιώδιο (I)

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς, σημαντικοί ρυθμιστές του μεταβολισμού, απαιτούν ιώδιο για τη δομή και τη λειτουργία τους (Epstein et al., 2001). Ενώ εκτιμάται ότι τα 2/3 του ιωδίου εντοπίζονται στο θυρεοειδή αδένα, ιώδιο περιέχεται και σε άλλα όργανα, όπως στην καρδιά, στους νεφρούς, και το ήπαρ (Risher & Keith, 2009). Αν και έχει αναγνωριστεί η σημασία του ιωδίου στην ανάπτυξη, την ωρίμανση και τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού, ο ακριβής ρόλος του στο καρδιαγγειακό σύστημα δεν έχει μελετηθεί πλήρως. Προγενέστερες έρευνες έχουν εστιάσει στις έμμεσες επιδράσεις του ιωδίου στο καρδιαγγειακό σύστημα, λόγω του ότι συμβάλλει στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα (Hoption Cann, 2006). Για παράδειγμα, τα χαμηλά επίπεδα ιωδίου μπορεί να προκαλέσουν υποθυρεοειδισμό και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας και στεφανιαίας νόσου (Epstein et al., 2001). Η θεραπεία με ιώδιο ασθενείς με υποθυρεοειδισμό και με ανεπάρκεια ιωδίου ταυτόχρονα έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα λιπιδίων στον ορό (Herter-Aeberli et al., 2015). Ωστόσο, οι άμεσες επιδράσεις του ιωδίου στην καρδιαγγειακή νόσο, ανεξάρτητα από τη λειτουργία του θυρεοειδούς, παραμένουν άγνωστες. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν μια ανεξάρτητη σχέση

μεταξύ χαμηλών επιπέδων ιωδίου και CVD. Τα χαμηλά επίπεδα ιωδίου έχουν συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες κινδύνου για CVD, συμπεριλαμβανομένης της υπερλιπιδαιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη, τόσο σε μελέτες σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες σε ανθρώπους περιελάμβαναν συμμετέχοντες με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και δεν μπόρεσαν να διακρίνουν τις άμεσες επιδράσεις του ιωδίου από εκείνες της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς. Επίσης, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει τη σχέση των χαμηλών επιπέδων ιωδίου στα ούρα με την παρουσία CVD (Tran et al., 2017).

Αν και το διατροφικό αλάτι είναι τις περισσότερες φορές εμπλουτισμένο με ιώδιο, τίθεται ζήτημα επικινδυνότητας λόγω της παράλληλης πρόσληψης νατρίου που σχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Άλλοι διατροφικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του κορεσμένου λίπους, της προστιθέμενης ζάχαρης, της ολικής χοληστερόλης και του αλατιού, ήταν επίσης ελάχιστης σημασίας για την εξέταση της συσχέτισης μεταξύ των χαμηλών επιπέδων ιωδίου και της εμφάνισης του CAD (Tran et al., 2017).

Η θυροξίνη (T4) και η τριωδοθυρονίνη (T3) αποτελούν σημαντικούς μεταβολικούς ρυθμιστές της δραστηριότητας του καρδιαγγειακού συστήματος, αφού ασκούν επίδραση στα κύτταρα του καρδιακού μυός, στους λείους μυς των αγγείων και στα κύτταρα του ενδοθηλίου (Dilman, 2002; Biondi & Klein, 2004). Πολλές μελέτες ασθενών που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό δείχνουν ότι οι ορμόνες αυτές έχουν βαθιές επιδράσεις στην καρδιά και το καρδιαγγειακό σύστημα (Danzi & Klein, 2004). Τα κλινικά καρδιαγγειακά χαρακτηριστικά του υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν: βραδυκαρδία, μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως, αυξημένες περικαρδιακές και υπεζωκοτικές συλλογές, αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση και περιφερική αγγειοσυστολή (Danzi & Klein, 2004).

Επιπλέον καταστάσεις που σχετίζονται με κίνδυνο προσβολής από καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό αποτελούν: αυξημένη CRP, αυξημένη ολική χοληστερόλη και LDL χοληστερόλη και μειωμένη HDL χοληστερόλη (Cappola & Lindenson, 2003). Η θεραπεία με T4 οδηγεί γενικά στην ομαλοποίηση αυτών των παραμέτρων σε άτομα με υποθυρεοειδισμό, με πιο μέτρια αποτελέσματα σε άτομα με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό [φυσιολογική T3 ή T4 στον ορό με αυξημένη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH)] (Danese et al., 2000). Μια μελέτη σε πληθυσμό 1149 γυναικών που επιλέχθηκαν τυχαία από τους Hak et al. (2000) έδειξε ότι οι γυναίκες με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό εμφάνιζαν αυξημένες πιθανότητες αθηροσκλήρωσης (OR 1,9, 95% CI 1,1-3,6,6) και εμφράγματος του μυοκαρδίου (OR 3,1, 95% CI 1,5-6,33). Οι καρδιαγγειακές ανωμαλίες που παρατηρούνται σε άτομα με υπερθυρεοειδισμό περιλαμβάνουν: αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, φλεβική αντίσταση, μειωμένο κλάσμα εξωθήσεως, καρδιακές αρρυθμίες, όπως ταχυκαρδία και κολπική μαρμαρυγή, καθώς

και συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, δύσπνοια και πόνος στο στήθος (Danzi & Klein, 2004). Οι περισσότερες καρδιακές ανωμαλίες επανέρχονται στο φυσιολογικό μόλις επιτευχθεί κατάσταση ευθυρεοειδούς, αν και η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να επιμείνει σε μια μειονότητα. Μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης έχουν δείξει ότι τα άτομα που πάσχουν από υποθυρεοειδισμό ή σοβαρό υπερθυρεοειδισμό έχουν αυξημένη πιθανότητα θνησιμότητας (κυρίως από καρδιαγγειακά νοσήματα) και αυτό φαίνεται να ισχύει και για τον υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό. Έτσι, πολλά καρδιαγγειακά χαρακτηριστικά του υποθυρεοειδισμού έρχονται σε αντίθεση με αυτά του υπερθυρεοειδισμού. Μεταξύ των τύπων του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού, υπάρχουν συχνά ανεπαίσθητες διαφορές στον επιπολασμό των καρδιαγγειακών σημείων και συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνότερη στην τοξική οζώδη βρογχοκλήλη από ότι στη νόσο του Graves, ωστόσο, η νόσος του Graves τείνει να εμφανίζεται σε πολύ νεότερη ηλικία και συνεπώς η αύξηση της ηλικίας μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα των εκδηλώσεων της νόσου (Hoption Cann, 2013).

3.2.6 Μαγγάνιο (Mn)

Το μαγγάνιο (Mn) είναι ένα βασικό ιχνοστοιχείο η υπερβολική έκθεση στο οποίο μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα. Οι κλινικές εκδηλώσεις δηλητηρίασης από μαγγάνιο χαρακτηρίζονται από εξωπυραμидική δυσλειτουργία και νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Ενώ οι νευροτοξικές ιδιότητες του Mn αναγνωρίζονται και τεκμηριώνονται καλά, η επίδραση του Mn στο καρδιαγγειακό σύστημα έχει λάβει λιγότερη προσοχή. Στην πραγματικότητα, ορισμένοι ερευνητές επεσήμαναν ότι η τοξικότητα του Mn στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα και γενικά στον καρδιακό ιστό, που έχει παρατηρηθεί σε *in vitro* ή *in situ* μελέτες, ενδέχεται να μην επισυμβαίνει απαραίτητως *in vivo* σε ζώα ή ανθρώπους. Ωστόσο, ήδη από πολλά χρόνια πριν, έχει βρεθεί ότι τα άλατα Mn μπορούν να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης και ακολούθως έχει τεκμηριωθεί από μια σειρά πρώιμων πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων αρουραίων, γάτων και σκύλων (Jiang & Zheng, 2005).

Τα ιόντα μαγγανίου (Mn^{2+}) μπορούν να εισέλθουν σε έμβια κύτταρα του μυοκαρδίου μέσω διαύλων ασβεστίου και αποτελούν έναν πολύ χρήσιμο παράγοντα μοριακής αντίθεσης στις μαγνητικές τομογραφίες για τη μελέτη διάχυσης ή βιωσιμότητας (Manganese Enhanced MRI-MEMRI). Πρόσφατα, το διπυριδοξυλ-διφωσφορικό μαγγάνιο (MnDPDP), ένας εγκεκριμένος παράγοντας αντίθεσης που χρησιμοποιήθηκε για μαγνητική τομογραφία ήπατος, επέδειξε αργή απελευθέρωση Mn^{2+} και βρέθηκε να διατηρείται σε μη ισχαιμικό μυοκαρδιακό ιστό ως ιόντα μαγγανίου (Bremerich et al., 2000). Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι όχι μόνο μπορεί να ποσοτικοποιηθεί το μέγεθος του εμφράγματος του μυοκαρδίου, αλλά και ότι η ομοιοστάση του Ca^{2+} μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας ελεύθερα ιόντα

Mn²⁺. Το ασβέστιο που βρίσκεται στον ενδοκυττάριο χώρο αποτελεί βασικό ρυθμιστή στην καρδιακή συσταλτικότητα, αλλά τα δεδομένα για τον ακριβή τρόπο με τον οποίο επηρεάζεται η ομοιόσταση του Ca²⁺ στον ισχαιμικό μυοκαρδιακό ιστό είναι ελάχιστα. Παρόλο που η ρύθμιση του Ca²⁺ στον καρδιακό μυ είναι πολύ σημαντική, προς το παρόν δεν έχουν αναπτυχθεί καθιερωμένες τεχνικές ακτινολογικής απεικόνισης για τη μελέτη της δραστηριότητας του διαύλου Ca²⁺. In vivo μελέτες δείχνουν ότι οι αποκλειστές διαύλων Ca²⁺ αναστέλλουν την αύξηση του σήματος MRI που προκαλείται από Mn²⁺ και ότι τα έχουν θετική ινότροπο δράση που αυξάνει την εισροή Ca²⁺ αυξάνουν περαιτέρω την ενίσχυση σήματος MRI που προκαλείται από Mn²⁺ (Hu et al., 2001). Ως εκ τούτου, η MEMRI αντιπροσωπεύει ένα νέο μέσο για τον χαρακτηρισμό της δραστηριότητας διαύλου Ca²⁺ σε ομοιογενή, καλά διαποτισμένη καρδιά χωρίς εξασθενημένη ακεραιότητα ιστού. Επιπλέον, σε καρδιά που έχει υποστεί έμφραγμα, το MEMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση του μεγέθους του εμφράγματος του μυοκαρδίου όπως ορίζεται από την κυτταρική λειτουργικότητα και για τον ταυτόχρονο χαρακτηρισμό της αποτελεσματικότητας της ανατομικής λειτουργίας για την αριστερή κοιλία σε βελτιωμένη χωρική ανάλυση (Hu et al., 2004).

Όσον αφορά στη σχέση συγκέντρωσης μαγγανίου και αθηρωμάτωσης, αρκετές μελέτες έχουν δείξει χαμηλότερο επίπεδο μαγγανίου στον ορό σε αθηροσκληρωτικούς ασθενείς, αλλά καμία από αυτές δεν έδειξε τη σχέση μεταξύ του επιπέδου μαγγανίου στον ορό και της σοβαρότητας της αθηροσκλήρωσης. Από την άλλη πλευρά, σε ορισμένες μελέτες, το περιεχόμενο μαγγανίου στην καρδιά και την αορτή των αθηροσκληρωτικών ατόμων είναι χαμηλότερο και το επίπεδο στο πλάσμα είναι υψηλότερο από ότι στα υγιή άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη (Bagheri et al., 2013).

Σε έρευνα που διεξήχθη από τους Bagheri et al. (2013) βρέθηκε ότι η συγκέντρωση μαγγανίου στο αίμα στην ομάδα ελέγχου ήταν $1,47 \pm 0,23$ $\mu\text{g} / \text{L}$ και συνολικά στις ομάδες που εμφάνισαν αθηρωμάτωση ήταν $1,06 \pm 0,37$ $\mu\text{g} / \text{L}$. Τα επίπεδα μαγγανίου στο αίμα ήταν πολύ χαμηλότερα στη δεύτερη ομάδα από την κανονική και υπήρχε σημαντική μείωση ανάλογα με το βαθμό σοβαρότητας της αθηροσκλήρωσης. Τα επίπεδα μαγγανίου στο αίμα ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με σοβαρή αθηροσκλήρωση από ό,τι σε ασθενείς με πιο ήπιες μορφές στεφανιαίας νόσου ($p = 0,001$). Αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι τα επίπεδα μαγγανίου στο αίμα είναι χαμηλότερα σε αθηροσκληρωτικούς ασθενείς και μειώνονται περαιτέρω με τη σοβαρότητα της αθηροσκλήρωσης.

3.2.7 Μαγνήσιο (Mg)

Το μαγνήσιο είναι ένα βασικό μέταλλο που βρίσκεται στο σώμα. Το στοιχείο αυτό βρίσκεται μέσα σε διάφορες διατροφικές πηγές με φυσικό τρόπο, ενώ διατίθενται στην αγορά και συμπληρώματα διατροφής. Η χρήση του έγκειται στην λειτουργία του ως συμπαράγοντα σε ένζυμα που πραγματοποιούν πάνω από 300 διαφορετικές αντιδράσεις. Κάποιες από αυτές είναι υπεύθυνες για την αρτηριακή πίεση, το γλυκαιμικό δείκτη και την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Άρα από τα παραπάνω διαφαίνεται ο σημαντικός ρόλος που κατέχει στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος (National Institutes of Health, n.d.).

Ένας ενήλικας περιέχει μέσα στο σώμα του 24 γραμμάρια μαγνησίου, όπου περίπου η μισή ποσότητα φαίνεται να δεσμεύεται από τον οστίτη ιστό και το υπόλοιπο εντοπίζεται σε μαλακούς ιστούς. Το μαγνήσιο το οποίο υπάρχει στον ορό του αίματος αποτελεί λιγότερο από το 1% της συνολικής ποσότητας μαγνησίου που υπάρχει στο ανθρώπινο σώμα. Στις ανεπτυγμένες χώρες, εμφανίζεται ανεπάρκεια μαγνησίου λόγω της χαμηλής πρόσληψης, η οποία σχετίζεται με την αύξηση της πιθανότητας προσβολής από καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτου από αυτά (DiNicolantonio et al., 2018).

Σε πρόσφατες μελέτες σε νοσοκομειακούς ασθενείς, το 42% φάνηκε να είναι υπομαγνησιαιμικό. Ωστόσο, οι γιατροί ζητούν μέτρηση μαγνησίου μόνο στο 7% αυτών των ασθενών. Σε μελέτη που έχει διεξαχθεί σε ασθενείς που βρίσκονταν σε μονάδα εντατικής καρδιακής φροντίδας, φάνηκε ότι πάνω από τους μισούς ασθενείς είχαν χαμηλότερη περιεκτικότητα μαγνησίου μέσα στα κύτταρα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό είναι σημαντικό γιατί το μαγνήσιο που μετριέται στον ορό του αίματος δεν είναι ενδεικτικό της συνολικής περιεκτικότητα μαγνησίου στο εσωτερικό των κυττάρων και, ενώ στον ορό του αίματος να φαίνονται φυσιολογικές τιμές, στην πραγματικότητα να υπάρχει χαμηλότερη περιεκτικότητα μαγνησίου ενδοκυτταρίως. Φαίνεται ότι η πιο ακριβής εξέταση για τη μέτρηση των συνολικών επιπέδων μαγνησίου στο σώμα είναι με την μέτρηση του ενδοκυττάρου μονοπύρηνου μαγνησίου, που βέβαια κοστίζει αρκετά, αλλά μπορεί να δείξει μία πιο ξεκάθαρη εικόνα για την περιεκτικότητα του μαγνησίου στα καρδιακά κύτταρα (DiNicolantonio et al., 2018).

Η συγκέντρωση του μαγνησίου εσωτερικά του κυττάρου είναι ανάλογη με τον τύπο του ιστού που μελετάται, καθώς και με τις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο σκελετικό και καρδιακό μυ. Στο ενδοκυττάριο περιβάλλον, σχεδόν το σύνολο του μαγνησίου εντοπίζεται στον πυρήνα, στα μιτοχόνδρια και στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Περίπου 4-5 mmol / L βρίσκονται στο κυτοσόλιο, συμπλοκοποιημένα με ATP (Mg²⁺-ATP) και άλλους φωσφομεταβολίτες, με μόνο περίπου 0,5-1,2 mmol / L ελεύθερα διαθέσιμα. Το μαγνήσιο είναι σημαντικό για την παραγωγή κυτταρικής ενέργειας, και όλες

οι εξαρτώμενες από ATP αντιδράσεις απαιτούν μαγνήσιο για την υδρόλυση και μεταφορά φωσφορικών ομάδων. Έτσι φαίνεται ότι ο ρόλος του μαγνησίου σε διάφορες μεταβολικές οδούς είναι πολύ σημαντικός. Κάποιες από αυτές είναι η γλυκόλυση, η σύνθεση DNA, η μεταγραφή, η πρωτεϊνοσύνθεση, η σήμανση στον ενδοκυττάριο χώρο, η ρύθμιση στους διαύλους ιόντων, καθώς και ο προσδιορισμός της τάσης της μεμβράνης. Επιπλέον φαίνεται ότι το μαγνήσιο επιδρά στη συστολή του καρδιακού ιστού μέσω της ρύθμισης των διαύλων των ιόντων αυτού. Η διέγερση και η αυτοματοποίηση της καρδιάς επηρεάζονται από τους διαύλους καλίου και ασβεστίου που ρυθμίζουν το μαγνήσιο και τις αντλίες νατρίου-καλίου καρδιακών μυοκυττάρων και βηματοδοτών (Tangvoraphonkchai & Davenport, 2018).

Το μαγνήσιο παίζει ρόλο όχι μόνο στο σχηματισμό και στην υδρόλυση του ATP, αλλά επίσης κατευθύνει άμεσα το άνοιγμα και το κλείσιμο των κυτταροπλασματικών περιοχών της αντλίας Na^+/K^+ . Επιπλέον, σε αυτή τη φάση, η εσωτερική μεταβολή της συγκέντρωσης του καλίου διαμορφώνεται με την αναστολή του διαύλου καλίου από ενδοκυττάριο μαγνήσιο. Η επίδραση του μαγνησίου στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ασκείται κυρίως επηρεάζοντας την ασβεστοποίηση. Το ενδοκυττάριο ασβέστιο έχει ως ρόλο τη σύζευξη της καρδιακής διέγερσης και συστολής με δέσμευση στην τροπονίνη. Σε αυτό το πλαίσιο, το μαγνήσιο δρα ως ένας φυσικός ανταγωνιστής του ασβεστίου για τη σύνδεση της τροπονίνης C και της καλμοδουλίνης.

Ορισμένες μελέτες παρατήρησης και πειραματικές μελέτες έχουν υποστηρίξει το ρόλο των μειωμένων επιπέδων του μαγνησίου στην παθογένεια της υπέρτασης. Η υπέρταση έχει αποδειχθεί ότι αναπτύσσεται σε αρουραίους με έλλειψη μαγνησίου. Στους ανθρώπους, παρατηρήθηκε παρόμοια επίδραση της ανεπάρκειας μαγνησίου. Μια έρευνα που μελέτησε μια ομάδα 380 μαθητών Γυμνασίου Ιαπωνίας διαπίστωσε ότι η υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε με θετικό οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου στον ορό και στα ερυθροκύτταρα, υποδηλώνοντας ότι η ανεπάρκεια μαγνησίου μπορεί τουλάχιστον να είναι μερικώς υπεύθυνη για αύξηση της αρτηριακής πίεσης στους μαθητές με θετικό οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης και ότι μια γενετική προδιάθεση υπέρτασης μπορεί να σχετίζεται στενά με την ανεπάρκεια μαγνησίου. Πληθώρα μελετών έχουν ασχοληθεί με την ανάλυση της επίδρασης της υποκατάστασης μαγνησίου στην αλλαγή της αρτηριακής πίεσης. Σε μια ομάδα 70 ατόμων με οριακή υπέρταση που διαιρέθηκε σε ομάδα που καταναλώνει νερό χαμηλής περιεκτικότητας σε μεταλλικά στοιχεία, εμπλουτισμένου με μαγνήσιο και φυσικού μεταλλικού νερού για 4 εβδομάδες μελετήθηκε η επίδραση του νερού αυτού στην αρτηριακή πίεση. Συγκρίνοντας τα άτομα που εμφάνισαν χαμηλά επίπεδα απέκκρισης μαγνησίου στα ούρα (άρα, χαμηλής συγκέντρωσης στον οργανισμό), τα άτομα που καταναλώναν τα δύο νερά που περιείχαν μαγνήσιο μετά από 4 εβδομάδες είχαν σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης (DiNicolantonio et al., 2018).

Επιπρόσθετα, η λήψη συμπληρώματος μαγνησίου σε δόση 368mg ημερησίως για 3 μήνες φάνηκε ότι μειώνει σημαντικά τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,00 mm Hg και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 1,78 mm Hg, ενώ αυτές οι αλλαγές συνδέονται και με αυξημένα επίπεδα μαγνησίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Ομοίως, σε άλλη έρευνα, οι μελετητές διαπίστωσαν επίσης ότι η λήψη συμπληρώματος μαγνησίου, επέφερε μικρή αλλά κλινικά σημαντική μείωση, τόσο στη διαστολική όσο και στη συστολική πίεση. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η υποκατάσταση μαγνησίου μπορεί να είναι ευεργετική για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών. Η επίδραση της υποκατάστασης μαγνησίου σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά έχει μελετηθεί σε αρκετές δοκιμές.

Σε άλλη έρευνα, εξετάστηκαν 20 ασθενείς με βασική υπέρταση που έλαβαν μακροχρόνια θεραπεία θειαζιδικού διουρητικού και 21 ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία λόγω ηλικίας. Η ομάδα που λάμβανε διουρητικά υποβλήθηκε και σε επιπλέον θεραπεία με μαγνήσιο διάρκειας 4 εβδομάδων. Φάνηκε ότι στην ομάδα που λάμβανε διουρητικά είχαν σημαντική μείωση των επιπέδων νατρίου μέσα στα ερυθροκύτταρα και το ίδιο ίσχυε και για τη μέση αρτηριακή πίεση. Η επίδραση του μαγνησίου στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν πιο εμφανής στους 9 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιδιουρητικά.

Σε μία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 135 υπερτασικά άτομα που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, οι Rosanoff και Plesset διαπίστωσαν ότι η από του στόματος συμπλήρωση μαγνησίου μειώνει την αρτηριακή πίεση (DiNicolantonio et al., 2018).

Το μαγνήσιο σχετίζεται, επίσης, με την εμφάνιση αρτηριοσκλήρωσης. Η ανεπάρκεια σε μαγνήσιο έχει φανεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον τρόπο με τον οποίο μεταβολίζονται οι λιποπρωτεΐνες και σχετίζεται επίσης με την εμφάνιση της αρτηριοσκλήρυνσης, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το ενδοθήλιο που καλλιεργείται σε χαμηλά επίπεδα μαγνησίου φαίνεται ότι παράγει μεταλλοπρωτεάση-2 στη μεσοκυττάρια ουσία σε μεγαλύτερο βαθμό, καθώς και τον αναστολέα των πρωτεϊνών αυτών (TIMP-2). Αυτές και άλλες παρόμοιες διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, προκαλώντας την αύξηση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών όταν το μαγνήσιο βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα. Σε άλλο πείραμα που έχει γίνει σε αρουραίους, οι οποίοι έλαβαν τροφή με χαμηλά επίπεδα μαγνησίου, εμφάνισαν μείωση των επιπέδων μαγνησίου στον ορό του αίματος, αλλά και στα επίπεδα της σφίγγομυελίνης, φωσφατιδυλοχολίνης, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) χοληστερόλης και στην αναλογία φωσφατιδυλοχολίνης/χοληστερόλης, ταυτόχρονα με μειώσεις των επιπέδων γλουταθειόνης στους ιστούς, διαρροή καρδιακής κρεατίνης κινάσης (CK) και γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), καθώς και

ενεργοποίηση συνθετάσης νιτρικού οξειδίου (e- NOS και n-NOS) σε όλους τους κόλπους και κοιλίες της καρδιάς. Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει εξάρτηση της δόσης του μαγνησίου με το βαθμό των αλλαγών αυτών, που δύνανται να επιφέρουν την εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Η μείωση του επιπέδου της γλουταθειόνης και ο βαθμός ενεργοποίησης των e-NOS και n-NOS μέσα στους κόλπους και κοιλίες της καρδιάς, έχει προταθεί ότι οδηγούν σε εμφάνιση καρδιακών βλαβών οι οποίες χαρακτηρίζονται από διαρροή CK και LDH.

Επιπλέον αρουραίοι που τρέφονταν με χαμηλά επίπεδα μαγνησίου, εμφάνισαν de novo σύνθεση κεραμιδίου, η οποία εξασθενούσε με την αναστολή της σφιγγομυελινάσης και της τρανσφεράσης παλμιτοϋλ-CoA σερίνης. Έτσι, η ενεργοποίηση της οδού σφιγγομυελίνης-κεραμιδίου σε κατάσταση ανεπάρκειας μαγνησίου φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αρτηριοσκλήρωσης. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου μπορεί επίσης να αναστέλλουν αναστρέψιμα τον ενδοθηλιακό πολλαπλασιασμό και να μεταβάλλουν την ενδοθηλιακή μετανάστευση μέσω σημαντικής μείωσης του CDC25B και υπερβολικής έκκρισης ιντερλευκίνης-1 (IL-1, μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 και αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1, που μετά από ανεπάρκεια μαγνησίου οδηγεί σε προ-αθηροσκληρωτική κατάσταση). Τα επίπεδα θειαμίνης και τα επίπεδα λιπιδίων στον ορό εξετάστηκαν σε αρουραίους. Η ανεπάρκεια τόσο του μαγνησίου, όσο και των θεικών αλάτων, σε ομάδες που έλαβαν υποκατάσταση θειαμίνης μείωσε την αύξηση του σωματικού βάρους και την περιεκτικότητα σε θειαμίνη του ήπατος, αλλά αύξησε τα τριγλυκερίδια στον ορό. Τα ζώα που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη ή μεθοτρεξάτη είχαν επίσης μεγαλύτερη καρδιακή βλάβη. Στους ανθρώπους, η μακροπρόθεσμη ανεπάρκεια μαγνησίου έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα μαγνησίου στον ορό και αυξάνει τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στον ορό. Η ανεπάρκεια σε μαγνήσιο μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνια αύξηση της χοληστερόλης τριγλυκεριδίων και του σακχάρου του αίματος σε αθλητές, οι οποίοι χάνουν μαγνήσιο λόγω έντονης σωματικής δραστηριότητας. Πειράματα που έχουν διεξαχθεί σε σκύλους και απομονωμένες στεφανιαίες αρτηρίες από χοίρους έχουν δείξει επίσης τέτοια αποτελέσματα. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις μαγνησίου σχετίζονται επίσης με ασταθή στηθάγχη και αναδείχθηκε η χρησιμότητα της μέτρησης της συγκέντρωσης μαγνησίου σε ερυθροκύτταρα για τον προσδιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης αγγειόσπασμου. Οι Guo et al. προχώρησαν επίσης σε αξιολόγηση της κατάστασης του μαγνησίου ενδοκυτταρίως και εξωκυτταρίως σε γυναίκες με ασταθή στηθάγχη και αυτό που διαπίστωσαν είναι ότι η κατακράτηση του μαγνησίου και η συγκέντρωση του μέσα στα ερυθροκύτταρα σχετίζονται σημαντικά με την δραστηριότητα της ασταθούς στηθάγχης. Σε άλλη έρευνα φάνηκε ότι η λήψη μαγνησίου προκαλεί διαστολή της στεφανιαίας αρτηρίας και οδηγεί σε καταστολή του στεφανιαίου σπασμού σε ασθενείς με αγγειοσυσπαστική στηθάγχη. Η λήψη μαγνησίου φάνηκε επίσης να έχει θετικά αποτελέσματα στη μείωση του πόνου που νιώθει ο ασθενής στο στήθος

και τη μείωση των αποκλίσεων στην ανάσπαση ST. Το μαγνήσιο προκάλεσε βελτίωση στη διάμετρο των τμημάτων από $\pm 2,6\%$ σε $\pm 4,7\%$ κατά τη διάρκεια του στεφανιαίου σπασμού. Οι μελέτες αυτές καταδεικνύουν τη σημασία του μαγνησίου στον έλεγχο των συμπτωμάτων της στηθάγχης (DiNicolantonio et al., 2018).

Τα στοιχεία δείχνουν ότι η ανεπάρκεια μαγνησίου παίζει ρόλο στο έμφραγμα του μυοκαρδίου μέσω αυξημένου οξειδωτικού στρες. Η ανεπάρκεια μαγνησίου έχει συσχετιστεί με την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, κυτταροκινών, κλπ. Η ανεπάρκεια μαγνησίου έχει επίσης αποδειχθεί ότι προκαλεί αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σε διαφορετικά ζωικά μοντέλα. Σε αρουραίους που τρέφονται με δίαιτα ελλιπή σε μαγνήσιο, υπάρχει σημαντική μείωση της δισμουτάσης του υπεροξειδίου και καταλάσης του υπεροξειδίου στην καρδιά, οδηγώντας σε αυξημένη ευαισθησία του μυοκαρδίου στο οξειδωτικό στρες. Επιπλέον υπάρχει συσχέτιση με την αύξηση του οξειδωτικού στρες λόγω της μείωσης των αντιοξειδωτικών στοιχείων στο πλάσμα του αίματος και από την άλλη η αύξηση της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων. Αυτό υποδεικνύει ότι η αύξηση του οξειδωτικού στρες μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη ευαισθησία των οργάνων του σώματος σε στρες λόγω περίσσειας ελευθέρων ριζών. Το προκαλούμενο στρες αυξήθηκε δραματικά σε αρουραίους με έλλειψη μαγνησίου. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η ανεπάρκεια μαγνησίου αυξάνει την ευαισθησία του καρδιαγγειακού συστήματος σε οξειδωτική βλάβη. Στους ανθρώπους, αναφέρθηκαν παρόμοια ευρήματα. Οι ειδικοί προχώρησαν στον υπολογισμό της μηλοναλδεϋδης στον ορό (MDA), του μαγνησίου, της βιταμίνης E και των συνολικών επιπέδων γλουταθειόνης (GSH) σε 22 ασθενείς που είχαν προσβληθεί από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και 15 υγιείς άτομα. Αυτό που παρατηρήθηκε είναι ότι οι ασθενείς που είχαν προσβληθεί από έμφραγμα εμφάνισαν χαμηλά επίπεδα σε μαγνήσιο, GSH, βιταμίνη E και, από την άλλη, αυξημένα επίπεδα MDA. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η ανεπάρκεια μαγνησίου μπορεί να ενισχύσει τον οξειδωτικό στρες στο μετα-ισχαιμικό μυοκάρδιο (DiNicolantonio et al., 2018).

3.2.8 Χρώμιο (Cr)

Το χρώμιο είναι ένα βασικό θρεπτικό συστατικό που απαιτείται για το φυσιολογικό μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων. Έχουν παρατηρηθεί σημεία έλλειψης χρωμίου σε ανθρώπους με αυξημένη γλυκόζη στο αίμα, ινσουλίνη, τριγλυκερίδια και χοληστερόλη και μειωμένες λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας. Οι πιο ισχυρές ενδείξεις έλλειψης του στοιχείου αυτού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που τρέφονται παρεντερικά, ανταποκρίθηκαν σε λήψη συμπληρωμάτων χρωμίου, ακόμα και στην περίπτωση νευρικών και εγκεφαλικών διαταραχών. Ήδη από το 1977 έχει διαπιστωθεί η αναγκαιότητα της λήψης χρωμίου από τη διατροφή, όταν ένας ασθενής ο οποίος τρεφόταν εξ ολοκλήρου παρεντερικά,

εμφάνισε σοβαρή μορφή διαβήτη και έλλειψη ευαισθησίας στην λήψη ινσουλίνης. Μετά από χορήγηση συμπληρώματος χρωμίου 200 γραμμάρια ανά ημέρα η κατάσταση του ασθενούς βελτιώθηκε σημαντικά μέσα σε δύο εβδομάδες, τόσο που η ανάγκη για λήψη ινσουλίνης μηδενίστηκε.

Τέτοιες παρόμοιες περιπτώσεις έχουν εμφανιστεί πολλές φορές, και για το λόγο αυτό το χρώμιο είναι απαραίτητο συστατικό στην παρεντερική διατροφή. Προς το παρόν το χρώμιο κατέχει τη δεύτερη θέση σε συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων που πωλούνται στις ΗΠΑ, όπου 10 εκατομμύρια κάτοικοι λαμβάνουν συμπληρώματα που περιέχουν χρώμιο προκειμένου να αντιμετωπίσουν ή να προλάβουν το διαβήτη. Εάν όντως ισχύει ότι η πρόσληψη χρωμίου είναι πραγματικά αποτελεσματική στη διαχείριση του διαβήτη, όντως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διατροφικό συμπλήρωμα στις περιπτώσεις διαβητικών τύπου 2 και σε άτομα με προ διαβήτη, όπως επίσης και σε καταστάσεις που οι ασθενείς εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο (Hummel & Schnell, 2007).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την πρόσληψη χρωμίου και τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου είναι περιορισμένα. Μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ των επιπέδων χρωμίου στα νύχια - αντανάκλα τη μακροχρόνια πρόσληψη - και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στους άνδρες. Τα αποτελέσματα από μελέτες περιπτώσεων υποδηλώνουν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του χρώματος των νυχιών και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου (Hummel & Schnell, 2007). Η Μελέτη Παρακολούθησης Επαγγελματιών Υγείας (HPFS) επικεντρώθηκε σε ασθενείς με διαβήτη (Jain et al., 2006). Αυτή η προοπτική μελέτη 51529 ανδρών ηλικίας 40 - 75 ετών που διεξήχθη το 1986 είχε στόχο την αξιολόγηση του ρόλου της διατροφής στην εμφάνιση χρόνιων παθήσεων. Το 1987, 33737 από τους συμμετέχοντες παρείχαν δείγματα από νύχια και προσδιορίστηκαν τα επίπεδα χρωμίου για όλους τους διαβητικούς άνδρες και για τα αντίστοιχα άτομα που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου που επιλέχθηκαν για αυτήν τη μελέτη. Το μέσο χρώμιο των νυχιών ήταν 0,71 g / g σε υγιή άτομα στην ομάδα ελέγχου (n = 361), 0,61 g / g σε διαβητικά άτομα (n = 688) και 0,52 g / g σε διαβητικούς άνδρες με προσβολή από καρδιακή νόσο (n = 198, p = 0,003). Στην ανάλυση διχοτόμησης, μετά την προσαρμογή των πιθανών συγχυτικών παραγόντων, ο λόγος πιθανοτήτων μεταξύ ακραίων τεταρτημόριων ήταν 0,74 (95% CI 0,49 - 1,11; p = 0,18) συγκρίνοντας τον διαβητικό με υγιή άτομα ελέγχου. Η σύγκριση μεταξύ διαβητικών ανδρών με καρδιακή νόσο και υγιή άτομα ελέγχου έδωσε λόγο πιθανοτήτων 0,45 (95% CI 0,24 - 0,84, p = 0,003).

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης χρωμίου μπορεί να συμβάλουν σημαντικά στην εκδήλωση διαβήτη και τον κίνδυνο προσβολής από καρδιαγγειακές ασθένειες. Όμως η έρευνα αυτή δεν ήταν ικανή να διακρίνει τη διαφορά ανάμεσα στις επιδράσεις του χρωμίου στο διαβήτη και στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα αποτελέσματα του HPFS είναι συνεπή με εκείνα της

πολυκεντρικής μελέτης της Ευρωπαϊκής Κοινότητας για τα αντιοξειδωτικά, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρκίνο του μαστού (EURAMIC). Το EURAMIC ήταν μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 8 χώρες της Ευρώπης και το Ισραήλ, προκειμένου να διερευνηθεί εάν οι χαμηλές συγκεντρώσεις χρωμίου στα νύχια σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο προσβολής από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Guallar et al., 2005). Οι ασθενείς (n = 684) ήταν άνδρες που προσβάλλονταν για 1η φορά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και συνελέγησαν από τις αντίστοιχες νοσοκομειακές μονάδες. Το μέσο χρώμιο των νυχιών ήταν 1,10 mg / kg στα υποκείμενα της υπόθεσης έναντι 1,30 mg / kg στα άτομα ελέγχου. Επιπρόσθετη ανάλυση των στοιχείων έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου σε διάφορες συγκεντρώσεις χρωμίου, και ότι τα επίπεδα χρωμίου στα νύχια συνδέονται με αντίστροφο τρόπο με την πιθανότητα προσβολής από έμφραγμα μυοκαρδίου στο αρσενικό φύλο. Η συσχέτιση αυτή ήταν σημαντική ακόμα και όταν συνυπολογίζονται οι παράγοντες ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, HDL, διαβήτη, ιστορικό υπέρτασης και κάπνισμα. Ο τρόπος με τον οποίο το χρώμιο συμβάλλει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι άγνωστος. Σε μελέτη που έχει διεξαχθεί από τους Jain et al., φάνηκε ότι το χρώμιο προκαλεί αναστολή της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών και του οξειδωτικού στρες, παράγοντες που σχετίζονται με την προσβολή ενός ατόμου από καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε ερυθρά αιμοσφαίρια που εκτέθηκαν σε περιβάλλον με υψηλή γλυκόζη με παρουσία ή απουσία CrCl₃ και φάνηκε ότι το χρώμιο αποτρέπει τη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και την εκδήλωση οξειδωτικού στρες που μπορεί να προκληθεί από την υψηλή γλυκόζη στα κύτταρα αυτά. Άρα, γίνεται γνωστό από αυτή τη μελέτη ότι το χρώμιο εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση και δίνει στοιχεία για την εύρεση ενός νέου μηχανισμού μέσω του οποίου η λήψη συμπληρώματος χρωμίου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των καρδιαγγειακών ασθενειών σε ασθενείς με διαβήτη (Hummel et al., 2006).

3.2.9 Σελήνιο (Se)

Το Se αποτελεί ένα από τα βασικά ιχνοστοιχεία που σχετίζονται με την προστασία από οξειδωτική βλάβη μέσω της εμπλοκής του με την ενεργότητα των υπεροξειδασών της γλυταθειόνης των εξαρτημένων από Se, καθώς και άλλων σεληνοπρωτεϊνών (Rayman, 2000). Η εφαρμογή των συστάσεων για την πρόσληψη σεληνίου μέσω διατροφής σχετίζονται με τη δράση των υπεροξειδασών της γλυταθειόνης για την επίτευξη της βέλτιστης δραστηριότητας. Η συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη για το στοιχείο αυτό που υπολογίζεται πως αρκεί για την κάλυψη των διατροφικών αναγκών των ενηλίκων που είναι υγιείς είναι 55 μg / d (Rayman, 2005). Η κατανάλωση φυτικών τροφών, κρέατος και θαλασσινών φαίνεται ότι συνεισφέρουν στην αύξηση των επιπέδων σεληνίου, κυρίως με τις μορφές

σεληνομεθειονίνη και σεληνοκυστεΐνη, όμως η περιεκτικότητα των τροφίμων αυτών σε σελήνιο σχετίζεται με τη γεωγραφική θέση της περιοχής και τις συγκεντρώσεις του εδάφους και του νερού. Η χρήση λιπασμάτων στην περιοχή σχετίζεται επίσης με την τελική συγκέντρωση των τροφίμων αυτών σε σελήνιο (Flores-Mateo et al., 2006). Για το λόγο αυτό, οι διατροφικές μέθοδοι αξιολόγησης είναι ακατάλληλες για τον υπολογισμό της έκθεσης σεληνίου (Hunter et al., 1990) και οι μελέτες παρατήρησης των επιπέδων του σεληνίου βασίζονται σε βιοδείκτες όπως τα νύχια, το αίμα, τα ερυθροκύτταρα ή τις συγκεντρώσεις σεληνίου στον ορό και στο πλάσμα (Flores-Mateo et al., 2006).

Λόγω των αντιοξειδωτικών του ιδιοτήτων, θεωρείται από καιρό ότι το σελήνιο μπορεί να αποτρέψει καρδιαγγειακές και άλλες χρόνιες ασθένειες. Το συμπλήρωμα σεληνίου αυξάνει την ενζυματική αντιοξειδωτική δράση και μειώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων (Flores-Mateo et al., 2006). Όμως, δεν είναι ξεκάθαρη η επίδραση του Se στην αρτηριοσκλήρυνση, καθώς δεν έχουν διεξαχθεί συστηματικές αξιολογήσεις των ερευνών που συσχετίζουν τις χαμηλές συγκεντρώσεις Se με την εμφάνιση καρδιακής νόσου (Flores-Mateo et al., 2006).

Σε μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τους Flores-Mateo et al. (2006), 25 μελέτες παρατήρησης (14 μελέτες κοόρτης και 11 περιπτώσεις ελέγχου) που μετρούν τις συγκεντρώσεις σεληνίου αίματος ή νυχιών και 6 τυχαιοποιημένες δοκιμές που αξιολόγησαν συμπληρώματα που περιέχουν σελήνιο πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψής τους. Το σύνολο του σχετικού κινδύνου συγκριτικά με τα χαμηλότερα επίπεδα Se ήταν 0,85 (95% CI: 0,74, 0,99) σε μελέτες κοόρτης και 0,43 (0,29, 0,66) σε μελέτες ελέγχου περιπτώσεων. Σε μελέτες παρατήρησης, μια αύξηση των συγκεντρώσεων σεληνίου κατά 50% συσχετίστηκε με 24% (7%, 38%) μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Σε τυχαιοποιημένες δοκιμές, ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος σε σύγκριση των συμπληρωμάτων που περιείχαν σελήνιο με εικονικό φάρμακο ήταν 0,89 (0,68, 1,17). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα Se εμφανίζουν αντίστροφη σχέση με την πιθανότητα προσβολής από στεφανιαία νόσο. Όμως, οι μελέτες αυτές είχαν ασαφή στοιχεία για άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες, οπότε αμφισβητείται η εγκυρότητα της μελέτης.

Η μετα-ανάλυση των Zhang et al. (2016) εμφάνισε μια συσχέτιση μεταξύ της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και της συγκέντρωσης Se στον ορό του αίματος σε εύρος 30–165 $\mu\text{g} / \text{l}$ και σημαντικό όφελος της καρδιακής νόσου σε ένα στενό εύρος τιμών σεληνίου 55–145 $\mu\text{g} / \text{l}$. Τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η λήψη συμπληρωμάτων σεληνίου δια στόματος (μέση δόση: 200 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$) για 2 εβδομάδες έως και 144 μήνες έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων σεληνίου στο αίμα κατά 56,4 $\mu\text{g} / \text{l}$, ενώ η υποκατάσταση σεληνίου δια στόματος (μέσος όρος: 100 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$) για 6 έως 114 μήνες δεν

συσχετίστηκαν με την εμφάνιση ή όχι κάποιου καρδιακού νοσήματος. Η μετα-ανάλυση των Zhang et al. ανέδειξε μια σημαντική αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα του σεληνίου και της πιθανότητας προσβολής από καρδιακή νόσο σε στενό εύρος τιμών πρόσληψης σεληνίου. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν πόσο σημαντικά είναι τα επίπεδα, η δόση και τα επίπεδα ασφάλειας του Se στη διαδικασία αξιολόγησης της υγείας και στον επιτυχή σχεδιασμό μελλοντικών μελετών.

ΣΥΝΟΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, η στεφανιαία νόσος επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από τις συγκεντρώσεις των διαφόρων ιχνοστοιχείων στον οργανισμό. Κάποια από τα ιχνοστοιχεία αυτά φαίνεται να επηρεάζουν αποδεδειγμένα την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου με άμεσο τρόπο και άλλα με έμμεσο επηρεάζοντας παράγοντες που συνηγορούν στην εμφάνιση της διαταραχής.

Στα περισσότερα από τα ιχνοστοιχεία που αναφέρονται εδώ, οι μελέτες δείχνουν ότι η μειωμένη συγκέντρωσή τους στον ορό του αίματος, συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων και πιο συγκεκριμένα στεφανιαίας νόσου, παρόλο που για κάποια ιχνοστοιχεία δεν υπάρχει σαφής προσανατολισμός στην έρευνα για αυτή τη νόσο. Σε κάποια από τα ιχνοστοιχεία, η επίδραση στη στεφανιαία νόσο γίνεται έμμεσα. Στην περίπτωση λ.χ. του χρωμίου, η μειωμένη συγκέντρωση στο αίμα συνδέεται με την ανάπτυξη διαβήτη. Ο διαβήτης είναι ένας από τους κύριους λόγους για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων γενικότερα.

Κάποια ιχνοστοιχεία, έχει βρεθεί ότι προκαλούν αντίθετο από το επιθυμητό αποτέλεσμα σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις. Ο σίδηρος, για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη προδιαθεσικών παραγόντων και καταστάσεων για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, όταν βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις.

Όμως, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις δεσμευμένης με σίδηρο τρανσφερίνης, σχετίζονται με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Το παραπάνω υποδηλώνει ότι θα πρέπει ο σίδηρος, ιδανικά στο σώμα, να τηρείται μέσα σε συγκεκριμένα πλαίσια, καθώς η έλλειψη ή η περίσσεια του μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες καταστάσεις που πυροδοτούν την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Το σελήνιο, φαίνεται να είναι ξεκάθαρο ότι λειτουργεί ευεργετικά στην πρόληψη στεφανιαίας νόσου, χωρίς όμως να είναι γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται αυτό. Όμως, από τις έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι στιγμής, γίνεται αντιληπτό ότι η υψηλή συγκέντρωση σεληνίου σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακών νοσημάτων ταυτόχρονα.

Στην περίπτωση του μαγγανίου, υπάρχουν ενδείξεις ότι το μαγγάνιο μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης στο εσωτερικό των αρτηριών. Όμως και εδώ, ο τρόπος με τον οποίο γίνεται είναι ιδιαίτερα ασαφής.

Το ίδιο ισχύει και για το φθόριο, όπου η υψηλή συγκέντρωση έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών ασθενειών και κυρίων στεφανιαίας νόσου. Το ιώδιο από την άλλη, φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στο σύνολο της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος, λόγω της συμμετοχής του στη λειτουργία ορμονών του θυρεοειδούς. Εντούτοις, μια από τις κύριες πηγές ιωδίου είναι το κοινό επιτραπέζιο αλάτι το οποίο περιέχει νάτριο. Η συστηματική αυξημένη κατανάλωση αλάτος έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.

Για κάποια από τα ιχνοστοιχεία, ο προστατευτικός μηχανισμός είναι πιο σαφής και αναγνωρισμένος. Το μαγνήσιο, για παράδειγμα, συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και στους μηχανισμούς της υπέρτασης, ενώ η ανεπάρκειά του αποτελεί παράγοντα που ενισχύει την πιθανότητα προσβολής από καρδιαγγειακά νοσήματα.

Παρατηρείται, λοιπόν, από τα παραπάνω, ότι η συγκέντρωση ιχνοστοιχείων επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, είτε με θετικό είτε με αρνητικό τρόπο, και αυτό σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τα επίπεδα που υπάρχουν στο αίμα. Σε κάθε περίπτωση, πάντως είναι σημαντικό να διεξαχθούν επιπλέον έρευνες για τον προσδιορισμό των μηχανισμών με τους οποίους τα ιχνοστοιχεία είναι ευεργετικά ή όχι, καθώς και τον υπολογισμό των συγκεντρώσεων που να οδηγούν σε ευεργετική επίδραση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

WHO | About cardiovascular diseases. 2011 [cited 2020 Dec 17]; Available from:
https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/

Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):e85-151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600. Epub 2006 Jan 11. Erratum in: *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):e696. Erratum in: *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):e630. PMID: 16407573.

Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-114. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17

Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *European Society of Cardiology*. 2018; 36: 2696-2705 doi:10.1093/eurheartj/ehv428

Scott J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease *Current Opinion in Genetics & Development* 2004, 14:271–279

Mente A . A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease *Arch Intern Med*. 2009; 169(7):659-669. doi:10.1001/archinternmed.2009.38

Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.

Dehghan, M, Mente, A, Teo, KK, Gao, P, Sleight P, Dagenais G, Avezum A, Probstfield JL, Dans T, Yusuf S. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention. *Circulation*. 2012; 126: 2705-2712

Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle. *Circulation* 2002; 105(7):893-898

Walden R, Tomlinson B. Cardiovascular Disease. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92767/>

Houtman JPW. Trace elements and cardiovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Disease* 1996; 2:18-25

Klevay LM & Combs GF. Mineral elements related to cardiovascular health. In *Proceedings of the World Health Organization Workshop, 2003 November 11–13, Rome, Italy*

National Research Council (US) Committee on Diet and Health. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. 14, Trace Elements. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218751/>

Qi L, Van Dam RM, Rexrode K, Hu FB. Heme Iron From Diet as a Risk Factor for Coronary Heart Disease in Women with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jan; 30(1): 101-106

Das De S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2015; 238(2): 296-303

Samman S. *Zinc. Nutr. Diet.* 2007;64:S131–S134. doi: 10.1111/j.1747-0080.2007.00200.x.

Foster M., Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal.* 2010;13:1549–1573. doi: 10.1089/ars.2010.3111.

Capdor J., Foster M., Petocz P., Samman S. Zinc and glycemic control: A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2013;27:137–142. doi: 10.1016/j.jtemb.2012.08.001

Foster M., Petocz P., Samman S. Effects of zinc on plasma lipoprotein cholesterol concentrations in humans: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2010;210:344–352. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.038.

Little P.J., Bhattacharya R., Moreyra A.E., Korichneva I.L. Zinc and cardiovascular disease. *Nutrition.* 2010;26:1050–1057. doi: 10.1016/j.nut.2010.03.007.

Cortese-Krott M.M., Kulakov L., Opländer C., Kolb-Bachofen V., Kröncke K.-D., Suschek C.V. Zinc regulates iNOS-derived nitric oxide formation in endothelial cells. *Redox Biol.* 2014;2:945–954. doi: 10.1016/j.redox.2014.06.011.

Bao B., Prasad A. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1634–1641. doi: 10.3945/ajcn.2009.28836.

Reunanen A., Knekt P., Marniemi J., Mäki J., Maatela J., Aromaa A. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1996;50:431–437.

Singh R.B., Niaz M.A., Rastogi S.S., Bajaj S., Gaoli Z., Shoumin Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J. Am. Coll. Nutr.* 1998;17:564–570. doi: 10.1080/07315724.1998.10718804.

Klevay LM. Is the Western diet adequate in copper? *J Trace Elem Med Biol* 2011;25:204–12

Chambers A, Krewski D, Birkett N, et al. An exposure-response curve for copper excess and deficiency. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2010;13(7-8):546–78.

Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology. *Curr Biol* 2011;21:R877–R883

DiNicolantonio JJ, Mangan D, O’Keefe JH. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease. *Open Heart* 2018;5:e000784. doi:10.1136/openhrt-2018-000784

- Rayssiguier Y, Gueux E, Bussiere L, et al. Copper deficiency increases the susceptibility of lipoproteins and tissues to peroxidation in rats. *J Nutr* 1993;123:1343–8
- Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS, et al. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature* 1983;306:284–7
- Mazur A, Gueux E, Bureau I, et al. Copper deficiency and lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998;137:443–5
- Kim S, Chao PY, Allen KG. Inhibition of elevated hepatic glutathione abolishes copper deficiency cholesterolemia. *Faseb J* 1992;6:2467–71.
- Kinsman GD, Howard AN, Stone DL, et al. Studies in copper status and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 1990;18:1186–8.
- Zama N, Towns RLR. Cardiac copper, magnesium, and zinc in recent and old myocardial infarction. *Biol Trace Elem Res* 1986;10:201–8.
- Chipperfield B, Chipperfield JR. Differences in metal content of the heart muscle in death from ischemic heart disease. *Am Heart J* 1978;95:732–7
-
- Kaipio J, Näyhä S, Valtonen V. Fluoride in the drinking water and the geographical variation of coronary heart disease in Finland. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004 Feb;11(1):56-62. doi: 10.1097/01.hjr.0000114969.39211.48. PMID: 15167207.
- Li Y, Berenji GR, Shaba WF, Tafti B, Yevdayev E, Dadparvar S. Association of vascular fluoride uptake with vascular calcification and coronary artery disease. *Nucl Med Commun*. 2012 Jan;33(1):14-20. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834c187e. PMID: 21946616.
- Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99:1044–1059.
- Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92:2157–2162.
- Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with 18 F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med* 2008; 49:68–78.
- Feasibility of 18 F-sodium fluoride PET/CT for imaging of atherosclerotic plaque. *J Nucl Med* 2010; 51:862–865.

- Derlin T, Wisotzki C, Richter U, Apostolova I, Bannas P, Weber C, et al. In vivo imaging of mineral deposition in carotid plaque using 18 F-sodium fluoride PET/CT: correlation with atherogenic risk factors. *J Nucl Med* 2011; 52:362–368
- Epstein FH, Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344(7):501e9.
- Risher J, Keith LS. Iodine and inorganic iodides: human health aspects. World Health Organization; 2009.
- Hoption Cann SA. Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr* 2006;25(1):1e11.
- Herter-Aeberli I, Cherkaoui M, El Ansari N, Rohner R, Stinca S, Chabaa L, et al. Iodine supplementation decreases hypercholesterolemia in iodine-deficient, overweight women: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2015;145(9):2067e75.
- Tran HV, Erskine NA, Kiefe CI, Barton BA, Lapane KL, Do VTH, Goldberg RJ. Is low iodine a risk factor for cardiovascular disease in Americans without thyroid dysfunction?. Findings from NHANES 2017; 27: 651-656
- Hoption Cann SA. Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular disease. *J Am Coll Nutr*. 2006 Feb;25(1):1-11. doi: 10.1080/07315724.2006.10719508. PMID: 16522926.
- Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12:447–452,
- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24:1–13,
- Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29:139–150
- Cappola AR, Ladenson PW: Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2438–2444
- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR: Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol* 2000; *Metab* 85:2993–3001

Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270–278

Jiang Y & Zheng W. Cardiovascular toxicities upon manganese exposure. *Cardiovascular Toxicology* 2005; 5: 345-354

Bremerich J, Saeed M, Arheden H, Higgins CB, Wendland MF. Normal and infarcted myocardium: differentiation with cellular uptake of manganese at MR imaging in a rat model. *Radiology*. 2000;216(2):524–530.

Hu TC, Pautler RG, MacGowan GA, Koretsky AP. Manganese-enhanced MRI of mouse heart during changes in inotropy. *Magn Reson Med*. 2001;46(5):884–890.

Hu TC, Bao W, Lenhard SC, Schaeffer TR, Yue TL, Willette RN, Jucker BM. Simultaneous assessment of left-ventricular infarction size, function and tissue viability in a murine model of myocardial infarction by cardiac manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) *NMR Biomed*. 2004;17(8):620–626.

Bagheri B, Shokrzadeh M, Akbari N, Mokhberi V, Azizi S, Khalilian A, Nabati M, Dabirian M, Piran R. The relationship between serum level of manganese and severity of coronary atherosclerosis. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2013; 17(1): 30-33

Tangvoraphonkchai K, & Davenport A. Magnesium and Cardiovascular Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2018; 25(3), 251–260. doi:10.1053/j.ackd.2018.02.010

National Institutes of Health. Magnesium. <https://ods.od.nih.gov/FactSheets/magnesium>

DiNicolantonio JJ, Liu J, O’Keefe JH. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart* 2018;5:e000775. doi:10.1136/openhrt-2018-000775

Hummel M, Standl E & Schnell O. Chromium in Metabolic and Cardiovascular disease. *Horm Metab Res* 2007; 39: 743-751

Jain SK , Patel P , Rogier K , Jain SK . Trivalent chromium inhibits protein glycosylation and lipid peroxidation in high glucose-treated erythrocytes . *Antioxid Redox Signal* 2006 ; 8 : 238 – 241

Guallar E , Jimenez FJ , Veer P van ’ t , Bode P , Riemersma RA , Gomez- Aracena J , Kark JD , Arab L , Kok FJ , Martin-Moreno JM , EURAMIC-Heavy Metals and Myocardial Infarction Study

Group . Low toenail chromium concentration and increased risk of nonfatal myocardial infarction
Am J Epidemiol 2005 ; 162 : 157 – 164

Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356:233–41.

Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action.
Proc Nutr Soc. 2005;64:527–42

Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):762-773. doi:10.1093/ajcn/84.4.762

Hunter DJ, Morris JS, Chute CG, et al. Predictors of selenium concentration in human toenails. *Am J Epidemiol*. 1990;132:114–22

Zhang, X, Liu, C, Guo, J. et al. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 162–169 <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.78>

Schwarz G, Belaidi AA. Molybdenum in Human Health and Disease. In: Sigel A., Sigel H., Sigel R. (eds) *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*. *Metal Ions in Life Sciences*, 2013; 13. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_13