



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ

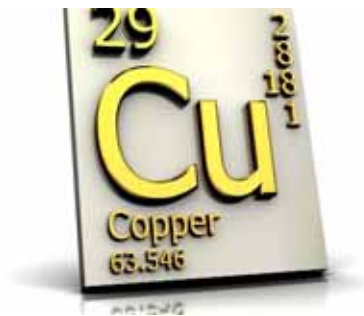
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΘΕΜΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

ΧΑΛΚΟΣ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΥΓΕΙΑ

ΟΝΟΜΑ: Σιδηροπούλου Μαρία

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: Φραγκιαδάκης Γ.



ΣΗΤΕΙΑ 2013

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη, Abstract

Κεφάλαιο 1^ο : Ο χαλκός ως χημικό στοιχείο-μέταλλο

1.1. : Ονομασία-Ετυμολογία-Σύμβολο

1.2. : Ιστορία-Προέλευση

1.3. : Η χημεία του χαλκού

1.4. : Οι φυσικοχημικές ιδιότητες

1.4.1. : Φυσικές ιδιότητες

1.4.2. : Χημικές ιδιότητες

1.5. : Εφαρμογές

Κεφάλαιο 2^ο : Ο χαλκός ως ιχνοστοιχείο

2.1. : Ο χαλκός στο αίμα και στους ιστούς

2.2. : Βιολογικός ρόλος

2.3. : Βιολογική δράση των συμπλοκών ενώσεων του χαλκού

2.4. : Πέψη

2.5. : Απορρόφηση

2.5.1. : Κατανομή χαλκού μετά την απορρόφηση του

2.5.2. : Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση χαλκού

2.5.3. : Παράγοντες που ενισχύουν την απορρόφηση χαλκού

- 2.5.4. : Παράγοντες που αναστέλλουν την απορρόφηση χαλκού
- 2.6. : Χρήση του χαλκού στα εντεροκύτταρα
- 2.7. : Μεταφορά και πρόσληψη
- 2.8. : Αποθήκευση
- 2.9. : Λειτουργίες και μηχανισμοί δράσης
- 2.10. : Άλλοι ρόλοι
- 2.11. : Αλληλεπιδράσεις με άλλα θρεπτικά συστατικά
- 2.12. : Απέκκριση

Κεφάλαιο 3^ο : Ο χαλκός στη διατροφή του ανθρώπου

- 3.1. : Διατροφική αξία
- 3.2. : Συνιστώμενες διαιτητικές προσλήψεις και διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς
- 3.3. : Διαιτητικές πηγές
- 3.4. : Έλλειψη χαλκού
- 3.5. : Τοξικότητα χαλκού
 - 3.5.1. : Οξεία δηλητηρίαση
 - 3.5.2. : Χρόνια δηλητηρίαση
- 3.6. : Συμπληρώματα
- 3.7. : Αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης
- 3.8. : Χαλκός και εγκέφαλος
- 3.9. : Χαλκός και νόσος του Αλτσχάιμερ

Κεφάλαιο 4^ο : Ασθένειες που σχετίζονται με τον χαλκό

4.1. : Ιστορική αναδρομή της νόσου Wilson

4.2 : Παθογένεια της νόσου Wilson

4.2.1. : Η ATP7B πρωτεΐνη

4.2.2. : Παθολογική πρωτεΐνη ATP7B

4.3. : Μεταλλάξεις

4.3.1. : Μοριακή μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό

4.4. : Επίδραση ηλικίας-φύλου

4.4.1. : Ηλικία και εκδήλωση της νόσου

4.5. : Κλινική εικόνα

4.5.1. : Ηπατική νόσος

4.5.2. : Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

4.5.3. : Νευρολογικές εκδηλώσεις

4.5.4. : Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς

4.5.4.1. : Δακτύλιος Kayser-Fleisher

4.5.4.2. : Καταρράκτης σαν άνθος ηλιοτροπίου

4.5.5. : Προσβολή άλλων οργάνων

4.6. : Διάγνωση

4.7. : Θεραπείες και φάρμακα

4.7.1. : D-πενικιλλαμίνη

4.7.1.1. : Δοσολογία

4.7.1.2. : Παρενέργειες

4.7.1.3. : Διακοπή αγωγής

4.7.1.4. : Παρακολούθηση θεραπείας

4.7.2. : Τριεντίνη

4.7.2.1. : Δοσολογία

4.7.2.2. : Παρενέργειες

4.7.3. : Ψευδάργυρος

4.7.3.1. : Δοσολογία

4.7.3.2. : Παρενέργειες

4.7.4. : Μολυβδαίνιο

4.7.5. : Άλλα θεραπευτικά μέσα

4.7.6. : Screening test

4.8. : Νόσος Wilson και διατροφή

4.9. : Νόσος Menkes

4.10. : Κλινική εικόνα

4.10.1. : Άλλες εκδηλώσεις

4.11. : Θεραπεία

Βιβλιογραφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο χαλκός είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο και εμπλέκεται σε ποικίλες βιολογικές διεργασίες που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της ζωής. Αποτελεί συστατικό αρκετών ενζύμων και πρωτεϊνών, εμπεριέχεται σε πλήθος τροφών και συμβάλλει στον σχηματισμό και στην απόθεση μετάλλων στα οστά. Ο χαλκός προωθεί την απορρόφηση σιδήρου, συμμετέχει στη σύνθεση αιμοσφαιρίνης, είναι απαραίτητος για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και παράλληλα συμβάλλει στην ισορροπία του νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος και στην υγεία των οστών. Η έλλειψή του χαλκού μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ασθένειες ενώ σε υπερβολικές ποσότητες είναι επιβλαβής για τον οργανισμό. Η συνειδητοποίηση ότι πολλές ασθένειες στον άνθρωπο σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα ορού του χαλκού, δείχνει σαφώς τη σημασία του και την συμμετοχή του στην υγεία του ανθρώπου.

ABSTRACT

Copper is an essential trace element and is involved in diverse biological processes which are necessary to sustain life. It is component of multiple enzymes and proteins and is contained in many foods. Moreover, it is essential for the formation and deposition of minerals in bones. Copper promotes iron absorption, is involved in hemoglobin synthesis, is essential for red blood cell production and also helps in keeping the nerves, immune system and bones, healthy. Copper deficiency can lead to serious diseases however excess amounts of copper in the body can also be harmful. The realization than several diseases in man are associated with elevated serum copper levels clearly indicates the involvement and importance of copper in human health.

Κεφάλαιο 1^ο: Ο χαλκός ως χημικό στοιχείο-μέταλλο

1.1. Ονομασία-Ετυμολογία-Σύμβολο

Η ονομασία Χαλκός (*Cuprum*) και το σύμβολο Cu προέρχονται από το λατινικό *aes Cuprium* που σημαίνει 'από την Κύπρο' επειδή οι Ρωμαίοι έλαβαν για πρώτη φορά χαλκό από εκεί. (Καραγιαννίδης Π., 2002) Η Κύπρος υπήρξε κατά την αρχαιότητα για την Ρώμη και την Αίγυπτο η κύρια πηγή ορυκτών χαλκού.

1.2. Ιστορία-Προέλευση

Σύμφωνα με τους αρχαιολόγους ο χαλκός είναι το πρώτο από τα μέταλλα που χρησιμοποίησε ο άνθρωπος για την κατασκευή σκευών, εργαλείων και όπλων. (el.wikipedia.org) Για πρώτη φορά πριν από 10.000 περίπου χρόνια, κάπου στο σημερινό Ιράκ, η αυγή του πολιτισμού διαδέχθηκε την λίθινη εποχή και σηματοδεύτηκε από τη χρήση χαλκού όπως φαίνεται από τα διάφορα αντικείμενα που βρίσκονται στους αρχαιολογικούς χώρους. (Βαρβούγλης Α., 2001) Στη Κύπρο την 3^η πχ χιλιετηρίδα έγινε η ανακάλυψη του μετάλλου και η συστηματική εξόρυξή του. (Κουτσελίνης Α., 1997) Αυτή η χιλιετία χαρακτηρίστηκε ως εποχή του Χαλκού ή Χαλκολιθική εποχή καθώς το 3.500 πχ απομονώθηκε ο χαλκός με αναγωγή των ορυκτών του με άνθρακα και λίγο αργότερα κατασκευάστηκαν τα κράματά του με τον κασσίτερο. (Καραγιαννίδης Π., 2002)

Αν και βρίσκεται αυτοφυής στη φύση, ωστόσο σήμερα τα κοιτάσματα αυτοφυούς χαλκού είναι είτε περιορισμένα είτε μη οικονομικά εκμεταλλεύσιμα_όπως το αποκαλούμενο "Disseminated Copper Ore" στην Μοντάνα και σε άλλες Πολιτείες των ΗΠΑ.(el.wikipedia.org). Συνήθως απαντάται σε θειούχο μορφή.

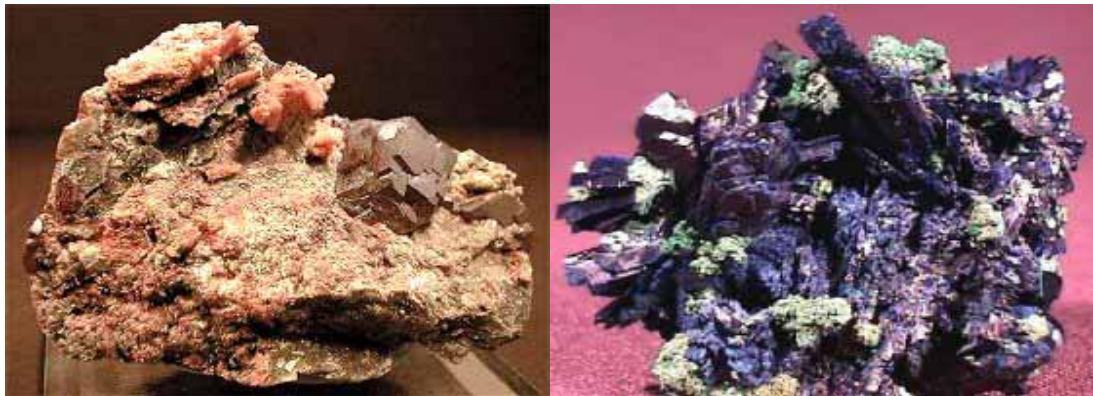
Τα κυριότερα από τα ορυκτά του χαλκού είναι: κουπρίτης ή κυπρίτης- Cu_2O , χαλκοσίτης ή χαλκοσίνης ή χαλκολαμπίτης - Cu_2S , χαλκοκυρίτης- CuFeS_2 , ατακαμίτης- $\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$, χαλκοθίτης - CuSO_4 ή θειικός χαλκός ή γαλαζόπετρα, μαλαχίτης και αζουρίτης (τα δύο τελευταία είναι ημιπολύτιμοι λίθοι.).(el.wikipedia.org)

Εικόνα 1.1: Ορυκτά χαλκού (www.chem.uoa.gr)



1. Χαλκοκυρίτης CuFeS_2

2. Χαλκοσίτης Cu_2S



3. Κυπρίτης Cu_2O

4. Αζουρίτης $\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$



5. Μαλαχίτης $\text{Cu}_2(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$



6. Αυτοφυής χαλκός Cu

1.3. Η χημεία του χαλκού

Ο χαλκός είναι από τα μεταλλικά στοιχεία που έχουν ευρέως μελετηθεί λόγω της μεγάλης του αναλογίας στο στερεό φλοιό της γης. Συγκεκριμένα, βρίσκεται εικοστός στη σειρά αφθονίας με συγκέντρωση 100 g/τόνο γήινου φλοιού. Έτσι λόγω της μεγάλης αφθονίας του, μια ποικιλία μορφών ζώης τον χρησιμοποιούν για τη σύνδεση ή την ενεργοποίηση του δισθενούς οξυγόνου. Ο χαλκός αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμος διευκολύνοντας τις αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων εξαιτίας της τροχιακής του δομής. (Cullota V et al, 2001) Ο χαλκός έχει σημαντική βιολογική δράση και αποτελεί οικείο μέταλλο στο ανθρώπινο οργανισμό. Απαντάται ως ελεύθερο στοιχείο στη φύση, είναι μαλακό, εύπλαστο, με υψηλή και ηλεκτρική αγωγιμότητα. Επιπλέον, χρησιμοποιείται σε πολλά κράματα, αναμιγνύεται με χρυσό και αντιδρά με θέρμανση με το οξυγόνο προς σχηματισμό CuO . Ως μέταλλο αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα μεταβατικού στοιχείου και απαντάται σε μια ποικιλία οξειδωτικών βαθμίδων και τα σύμπλοκά του εμφανίζουν πλαστικότητα. (Χαβιάρα Α., 2006)

1.4. Οι Φυσικοχημικές ιδιότητες του χαλκού (σε αριθμούς):

Σχετική ατομική μάζα: 63,546

Ηλεκτρονική διαμόρφωση: $[\text{Ar}] 3d^{10}4s^1$

Φυσική κατάσταση: στερεή

Θερμοκρασία τήξης: 1083,4 °C

Πυκνότητα (g/cm³ σε 1atm ή 760 Torr στους 20° C) : 8,92

Αριθμός φυσικών ισοτόπων: 2

Αφθονία στο φλοιό της γης (ppm):50

Αφθονία στη θάλασσα (ppm): 0,0009. (www.chem.uoa.gr)

1.4.1. Φυσικές ιδιότητες:

A)είναι μέταλλο με χαρακτηριστικό χρώμα (ερυθρό του χαλκού) και χαρακτηριστική μεταλλική λάμψη.

B) Είναι μαλακός (σκληρότητα 2.5-3 στην κλίμακα Mohs και δύστηκτος (σ.τήξεως 1084,6° C, σημείο βρασμού 2562° C)

Γ) Είναι ιδιαίτερα ελατός και όλκιμος (el.wikipedia.org).

Δ) Θεωρείται το μέταλλο με την μεγαλύτερη ηλεκτρική και θερμική αγωγιμότητα μετά τον άργυλο. (Κουτσελίνης Α.,1997).

E) Είναι τελείως αδιαφανής, ακόμη και σε λεπτά ελάσματα. (el.wikipedia.org).

1.4.2. Χημικές ιδιότητες:

A) Ο χαλκός είναι το 29ο χημικό στοιχείο στον Περιοδικό Πίνακα και βρίσκεται στην 11η (IB) ομάδα με άλλα δύο μέταλλα τον Ag και τον Au(άργυρος και χρυσός) με ηλεκτρονιακή διαμόρφωση 1s² 2s² 2p⁶ 3s² 3p⁶ 3d¹⁰ 4s¹ (Καραγιαννίδης Π., 2002).

Β) Ως μέταλλο δεν μετατρέπεται εύκολα σε ηλεκτροθετικό ιόν γι αυτό δεν αντιδρά με το νερό και δεν απελευθερώνει υδρογόνα κατά την αντίδραση με τα οξέα. Εξαιτίας αυτής της ιδιότητας τα οξείδια του χαλκού να είναι αδιάλυτα στο νερό και να έχουν ασθενή βασικό χαρακτήρα. Παρόλο αυτά, ο χαλκός σε σχέση με τα άλλα στοιχεία της ομάδας του είναι πιο δραστικός λόγω του μικρότερου ατομικού του αριθμού (Καραγιαννίδης Π., 2002).

Γ) Στον ατμοσφαιρικό αέρα καλύπτεται αρχικά από το οξείδιό του το οποίο με το διοξείδιο του άνθρακα μετατρέπεται σε ανθρακικό χαλκό προσδίδοντας του πρασινωπό χρώμα.(el.wikipedia.org).

Δ) Το νιτρικό οξύ και το πυκνό θερμό θειικό οξύ προσβάλλουν τον χαλκό, ενώ το υδροχλωρικό και το αραιό θειικό οξύ δεν έχουν καμιά επίδραση. Τα οργανικά οξέα επιδρούν στο χαλκό και σχηματίζουν δηλητηριώδεις ενώσεις (γενικά οι ενώσεις του χαλκού είναι δηλητηριώδεις) και για το λόγο αυτό χρειάζεται τα μαγειρικά σκεύη να επικασσιτερώνονται. (www.livopedia.gr).

Ε) Μεταξύ των κυριότερων κραμάτων του συμπεριλαμβάνονται οι ορείχαλκοι, οι μπρούντζοι, νεάργυροι κ.ά. (Καραγιαννίδης Π., 2002).

Ζ) Ενώνεται με το θείο και τα αλογόνα και γενικά αντιδρά με όλα τα αμέταλλα, εκτός από το άζωτο και τον άνθρακα. (www.livopedia.gr).

1.5. Εφαρμογές

Από την Κλασική κιώλας περίοδο στην Αρχαία Ελλάδα ήταν πολύ διαδεδομένη η χρήση του χαλκού σε χρηστικά αντικείμενα, εργαλεία, όπλα και νομίσματα λόγω της ανθεκτικότητας του μετάλλου αλλά και θεωρούνταν πολύτιμο μέταλλο όπως ο χρυσός και το ασήμι. Μετά το σίδηρο, ο χαλκός είναι ένα από τα χρησιμότερα μέταλλα με την

πιο σημαντική χρήση του να είναι η παρασκευή κραμάτων όπως μπρούντζοι, ορείχαλκοι κ.ά. (www.skoolprojects.weebly.com).

Τα περασμένα χρόνια ο χαλκός εξακολουθούσε να χρησιμοποιείται σε σκεύη μαγειρικής, στην ναυπηγική και στην πολεμική βιομηχανία. Οι νέες εφαρμογές αφορούν την χρησιμοποίηση του στη γεωργία, κτηνοτροφία, για τον έλεγχο ασθενειών, φυτών και ζώων καθώς και ως αυξητικός παράγοντας σαν πρόσθετο στη διατροφή των τελευταίων. (Καραγιαννίδης Π., 2002).

Σήμερα έχουν αναπτυχθεί πολυάριθμες εφαρμογές και χρήσεις του χαλκού και των κραμάτων του εξαιτίας της τεράστιας αντοχής του μετάλλου στο χρόνο, στην εύκολη κατεργασία του αλλά και για τις εξαιρετικές φυσικές του ιδιότητες όπως η αντίσταση στη διάβρωση, η υψηλή αισθητική και η ποιότητα. Επιπλέον, ο χαλκός σέβεται το περιβάλλον και είναι πλήρως ανακυκλώσιμος όπως και τα κράματά του. Οι πολυάριθμες εφαρμογές του χαλκού είναι:

- Στην βιομηχανία παραγωγής καλωδίων, αγωγών, πηνίων, δοχείων και σωληνώσεων ο χαλκός είναι η σημαντικότερη πρώτη ύλη. Ο χαλκός εκτός από πολύτιμο μέταλλο, θεωρείται ο καλύτερος αγωγός του ηλεκτρισμού και της θερμότητας όπου το 60% της συνολικής του χρήσης να είναι για το σκοπό αυτό. Ως μέταλλο συνδυάζει μοναδικά την αντοχή στην διάβρωση, τον ερπυσμό, την ολκιμότητα και την δύναμη και έτσι θεωρείται ως το προτιμώμενο και ασφαλέστερο αγωγό για την καλωδίωση κτιρίων. Τα καλώδια αλουμινίου έχουν αντικατασταθεί με αυτά του χαλκού επειδή η αγωγιμότητα του είναι διπλάσια. Συμβάλλουν έτσι στη μείωση της κατανάλωσης ενέργειας σε παγκόσμιο επίπεδο λόγω του ότι τα καλώδια χαλκού είναι εξαιρετικής ενεργειακής απόδοσης. Όσον αφορά τις τηλεπικοινωνίες, τα σύρματα από χαλκό είναι καιρό τώρα το προτιμώμενο υλικό αγωγού στην πλειοψηφία των καλωδίων που χρησιμοποιούνται.

- Χρησιμοποιώντας την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών για την εξοικονόμηση σημαντικής ενέργειας με σκοπό την εκμετάλλευση μια ανανεώσιμης πηγής ενέργειας, ο χαλκός παίζει σημαντικό ρόλο σε γεωθερμικά συστήματα θέρμανσης και ψύξης με την χρήση σωληνών χαλκού. Αυτή η δημοτικότητα του μετάλλου οφείλεται στην αντοχή του σε ακραίες θερμοκρασίες χωρίς καμία υποβάθμιση, ανθεκτικό στη διάβρωση και σε νερό υψηλής πίεσης. Μία από τις σημαντικές του χρήσεις είναι η θέρμανση και η

ψύξη κατοικιών αλλά και η προστασία του πλανήτη εξασφαλίζοντας μείωση των καυσαερίων που προκαλούν μόλυνση. Τέτοιες γεωθερμικές εφαρμογές είναι ιδανικές σε περιοχές που ο χειμώνας έχει μεγάλη διάρκεια.(www.copper.org.gr) Ακόμη, οι σωλήνες χαλκού παρέχουν άριστη προστασία έναντι μολυσματικών παραγόντων για την ύδρευση αποτρέποντας να περάσει μέσα από τους σωλήνες μικρόβια, οξυγόνο και υπεριώδεις ακτίνες. (www.eurocopper.gr).

Στις ευρωπαϊκές χώρες , η χρήση χαλκού είναι εκτενέστερη για την κατασκευή των κτιρίων. Έτσι, υπάρχουν κτίσματα τεσσάρων και πλέον αιώνων με χάλκινες στέγες, οι οποίες παραμένουν αναλλοίωτες μέχρι και σήμερα. Από οικονομικής άποψης ,ο χαλκός ως υλικό στέψης , έχει χαμηλό κόστος επειδή απαιτεί μηδενική συντήρηση, έχει έξοχες ιδιότητες στη συμπεριφορά του με το εξωτερικό περιβάλλον και έτσι αποδεικνύεται μακροπρόθεσμα η οικονομικότερη λύση σε σχέση με τις συμβατικές κατασκευές. (www.copper.org.gr).

- Από χαλκό καθώς και τα κράματά του κατασκευάζονται πολλά βασικά τμήματα και εξαρτήματα, όπως γρανάζια, προπέλες, ρουλεμάν, αντλίες, κ.ά. που βρίσκονται σε μέσα μεταφοράς και μηχανήματα.
- Στα έργα τέχνης, αγάλματα και μουσικά όργανα, χρησιμοποιείται ο χαλκός ως πρώτη ύλη.
- Η ενέργεια που χρησιμοποιείται από το φως του ήλιου είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή που παράγεται από την καύση του άνθρακα , του πετρελαίου και φυσικού αερίου. Τα συστήματα ηλιακής ενέργειας τα οποία χρησιμοποιούν το φως του ήλιου για να παράγουν ηλεκτρική ενέργεια είναι μη ρυπογόνα και καταναλώνουν ελάχιστη ποσότητα νερού για την λειτουργία τους. Ο χαλκός για πολλά χρόνια έχει χρησιμοποιηθεί εντατικά για την αποθήκευση και διανομή του νερού που θερμαίνεται από την ηλιακή ενέργεια. Εταιρείες που ασχολούνται με την ηλιακή ενέργεια έχουν αναπτύξει την τεχνολογία που χρησιμοποιεί χαλκό για την κατασκευή φωτοβολταϊκών κυττάρων και έτσι υπόσχονται να κάνουν την ηλιακή ενέργεια να έχει περισσότερη απόδοση και με μικρότερο κόστος σε σχέση με τα συστήματα κυψελών πυριτίου που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα. (www.eurocopper.org).

- Η πληροφορική, ο πλέον σύγχρονος και απαραίτητος κλάδος για την παγκόσμια εξέλιξη, εμπιστεύεται το χαλκό για την κατασκευή λεπτών και ευαίσθητων οργάνων υψηλής τεχνολογίας. (www.copper.org.gr).
- Το νόμισμα του ευρώ έχει κατασκευαστεί από χαλκό.
- Η Υπηρεσία Προστασίας Περιβάλλοντος της Αμερικής (EPA) υποστηρίζει ότι τα κράματα χαλκού είναι οι μοναδικές στερεές επιφάνειες που έχουν θετικές ιδιότητες για την δημόσια υγεία. Η χρήση κραμάτων χαλκού σε επιφάνειες αφής και ιδιαίτερα σε νοσοκομειακούς χώρους φαίνεται να προσφέρουν πολλά οφέλη στην δημόσια υγεία και έτσι γίνονται παγκοσμίως σημαντικές προσπάθειες με απώτερο στόχο να το αποδείξουν. Τα κράματα φαίνεται να συμβάλλουν ουσιαστικά στην προστασία από απειλή νόσων που προκαλούνται από επιβλαβή μικρόβια και έχουν μεγάλη δυνατότητα να επιφέρουν σημαντική βελτίωση στη ανθρώπινη υγεία.
- Στις μονάδες εντατικής θεραπείας τριών εκ των μεγαλύτερων νοσοκομείων της Αμερικής έχει τοποθετηθεί χαλκός σε επιφάνειες όπως των ορθοστατών, των κουπαστών κρεβατιών, των διακοπών κλήσης προσωπικού, των τραπέζιων κρεβατιού, των καρεκλών επισκεπτών όπως επίσης και των συσκευών εισόδου δεδομένων. Πρόσφατα, παρουσιάστηκαν μελέτες αντιμικροβιακής αποτελεσματικότητας σε διάφορες επιφάνειες αφής και απέδειξαν ότι ο χαλκός και τα κράματά του εξαλείφουν αρκετούς από τους ισχυρότερους τύπους μικροβίων, συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων του Ανθεκτικού στη Μεθικιλίνη, *Χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου* (MRSA), του κλωστρίδιου *Clostridium difficile*, της γρίπης Α (H1N1) και του βακτηρίου *Escherichia coli* O157:H7. Η αντιμικροβιακή τους ιδιότητα συνεχίζεται να υφίσταται ακόμη και αν οι επιφάνειες αφής χαραχθούν. Ωστόσο η χρήση επιφανειών από κράματα χαλκού δεν υποκαθιστά τις τυποποιημένες πρακτικές ελέγχου λοιμώξεων, αλλά ένα συμπληρωματικό μέτρο. (<http://www.copper.org.gr/contents.asp?id=252&category=63>), (www.copper.org.gr).
- Ο χαλκός είναι επίσης απαραίτητο μέταλλο και για τα φυτά στα οποία συγκεντρώνεται κυρίως στις ρίζες τους. Παίζει σημαντικό ρόλο στη φωτοσυνθετική και αναπνευστική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, είναι συστατικό πολλών ενζυμικών συμπλόκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του σακχάρου και του αζώτου στο φυτό κ.ά. Ωστόσο, όταν ο χαλκός βρίσκεται σε έλλειψη επιφέρει την νέκρωση των νέων άκρων και έτσι να σχηματιστούν καφέ κηλίδες στα τερματικά φύλλα. Ακόμα και σε εδάφη με πολλά οργανικά στοιχεία μπορεί να υπάρχει έλλειψη χαλκού καθώς

δεσμεύεται έντονα στην οργανική ύλη αλλά δύσκολα χάνεται από το έδαφος απλά μπορεί να μην είναι διαθέσιμος. (www.kalliergo.gr) Επιπλέον, ο χαλκός έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά στη γεωργία ως αντιμυκητιακός παράγοντας. Από την άλλη όταν απελευθερώνεται εκτενώς στο περιβάλλον από τις ανθρώπινες δραστηριότητες προκαλούν την ρύπανσή του. Κατά συνέπεια, ο υπερβολικός χαλκός που συσσωρεύεται σε ορισμένες περιοχές μπορεί να είναι δυνητικά τοξικό για τα φυτά προκαλώντας φυτοτοξικότητα. (Inmaculada Y., 2009)

- Η περιεκτικότητα των περισσότερων φυτών σε χαλκό είναι μεταξύ 2-20 mg.kg ή 1ppm. Η επάρκεια χαλκού στα φύλλα είναι μεταξύ 3-7 ppm. Από την άλλη, όταν στις καλλιέργειες εφαρμόζονται χαλκούχα μυκητοκτόνα τα επίπεδα χαλκού μπορεί να φτάσουν και 200 ppm. (www.agrool.gr).

Κεφάλαιο 2^ο: Ο χαλκός ως ιχνοστοιχείο

2.1. Ο χαλκός στο αίμα και στους ιστούς

Ο χαλκός βρίσκεται σε όλα τα όργανα και τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από λίγα ppm μέχρι και αρκετές εκατοντάδες ppm, είναι συνήθως συνδεδεμένος με πρωτεΐνες ή οργανικές ενώσεις και όχι ως ελεύθερο ιόν. (Shorrocks V., 1984). Η υποθηκεύσιμη μορφή του χαλκού είναι η σερουλοπλασμίνη, η οποία απελευθερώνεται από το ήπαρ σε περίπτωση ανάγκης. Ο χαλκός βρίσκεται στο αίμα ως συστατικό ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά το σχηματισμό της αιμοσφαιρίνης για την ενεργοποίηση του σιδήρου καθώς και σε ορισμένα ένζυμα συμβάλλοντας στην καλή λειτουργία του μυϊκού, νευρικού και σκελετικού συστήματος. Στο σώμα φυσιολογικού ατόμου (70 kg) βρίσκεται σε ποσότητα 80-120 mg, ενώ η αντίστοιχη ποσότητα για τον σίδηρο είναι 4-5 g και 1,4-2,3 g για τον ψευδάργυρο (Χαβιάρα Α, 2006).

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις χαλκού βρίσκονται στο ήπαρ, στην καρδιά, στον εγκέφαλο, στο στομάχι και σε διάφορα τμήματα του εντέρου. Όλα τα υγρά του σώματος περιέχουν συγκροτήματα χαλκού με τις πιο υψηλές συγκεντρώσεις να εντοπίζονται στη χολή η οποία παρέχει τη σημαντικότερη διαδρομή απέκκρισης για το χαλκό και σε μικρότερο βαθμό στο παγκρεατικό χυμό. Σημαντικές ποσότητες χαλκού μπορούν να βρεθούν στον ιδρώτα εν αντιθέσει με τα ούρα που περιέχουν πολύ χαμηλές ποσότητες. Τα επίπεδα του χαλκού στο αίμα σε υγιείς ανθρώπους κυμαίνονται από 1,1 - 1,5 μg / ml, με τις τιμές αυτές να παρουσιάζουν διακυμάνσεις ανάλογα με την ηλικία, την άσκηση και την κατάσταση της υγείας. Τα επίπεδα του πλάσματος του χαλκού δεν φαίνεται να αυξάνονται μετά τα γεύματα ή να μειώνονται κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμης νηστείας. Στην μόνη περίπτωση που υπάρχει σημαντική διακύμανση είναι στην εγκυμοσύνη όπου το επίπεδο του χαλκού στο αίμα σχεδόν διπλασιάζεται πριν τον τοκετό επιστρέφοντας όμως στην κανονική του τιμή ένα με δύο μήνες μετά. Η υψηλή συγκέντρωση χαλκού στο ήπαρ του εμβρύου είναι αξιοσημείωτη. Έχει φανεί ότι

υπάρχει τεράστια συσσώρευση του χαλκού στο ήπαρ σε ένα υγιές έμβρυο κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων μηνών της εγκυμοσύνης, και αυτό να έχει ως αποτέλεσμα το παιδί στα τέσσερα του χρόνια να έχει τα ίδια επίπεδα χαλκού με έναν ενήλικα. (Χαβιάρα Α, 2006).

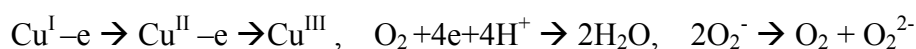
Πίνακας 2.1: Περιεκτικότητα σε χαλκό των διαφόρων οργάνων του σώματος (Shorrocks V, 1984).

| | Χαλκός σε mg/g υγρών σώματος | |
|-----------|------------------------------|-------|
| | Τυπικές τιμές | |
| | Ενήλικας | Παιδί |
| Ήπαρ | 5,1 | 19,0 |
| Καρδιά | 3,0 | 2,6 |
| Νεφροί | 2,0 | 3,1 |
| Εγκέφαλος | 6,3 | 3,7 |

2.2. Βιολογικός ρόλος

Ο χαλκός είναι το τρίτο σε αφθονία μεταβατικό στοιχείο στα βιολογικά συστήματα και διαδραματίζει βασικό ρόλο στη βιοχημεία όλων των αερόβιων οργανισμών. Οι συνηθέστερες οξειδωτικές καταστάσεις του χαλκού είναι η +1 και η +2. Η δεύτερη οξειδωτική βαθμίδα (+2) είναι η συνηθέστερη αλλά και η σταθερότερη σε υδατικό περιβάλλον. Από την άλλη, οι ενώσεις μονοσθενούς χαλκού είναι συγκριτικά λιγότερες αλλά οξειδώνονται αυθόρμητα σε ενώσεις του δισθενούς μετάλλου. Γενικά, όλα τα μέταλλα με μεταβαλλόμενο σθένος άρα και ο χαλκός συμμετέχουν σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής οι οποίες σχετίζονται με την αναγωγή του οξυγόνου προς νερό και τη μεταφορά του οξυγόνου. Οι πρωτεΐνες είναι αυτές που εκμεταλλεύονται την αναγωγική ιδιότητα του χαλκού για να φέρουν εις πέρας μια σειρά αντιδράσεων μεταφοράς ηλεκτρονίων χρησιμοποιώντας τον ως συμπάραγοντα. (Χαβιάρα Α., 2006).

Σύμφωνα με τις παρακάτω χημικές εξισώσεις έχουμε (Χαβιάρα Α., 2006):



Η φύση της θεμελιώδους σημασίας του χαλκού αποκαλύπτεται όταν τα ένζυμα απαιτούν χαλκό για την λειτουργία τους. Ύστερα από μελέτες σχετικά με την λειτουργία των ενζύμων δείχνουν την παρουσία των ίδιων ενζύμων στον άνθρωπο όσο και στα ζώα και έτσι διασφαλίζεται η ορθότητα των πληροφοριών που ανακτήθηκαν από τις εν λόγω μελέτες. Τα ένζυμα του χαλκού κατανέμονται ευρέως στο σώμα και εκτελούν πολλές διαφορετικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της μεταφοράς του οξυγόνου, των ηλεκτρονίων, ως καταλύτης σε αντιδράσεις οξειδωσης και προστάτες των κυττάρων ενάντια των επιζήμιων ριζών του οξυγόνου. Έχει βρεθεί ότι μόνο δέκα ένζυμα εξαρτώνται από χαλκό για τη λειτουργία τους που σε σχέση με το ψευδάργυρο θεωρείται μικρός αριθμός είναι όμως αυτονόητο ότι η διαταραγμένη λειτουργία οποιοδήποτε ενζύμου επιφέρει επιβλαβής επιπτώσεις. Τέτοια ένζυμα είναι :

A) Η Β υδροξυλάση της ντοπαμίνης είναι απαραίτητη για τη μετατροπή της ντοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη, μια νευρική ορμόνη που παίζει ζωτικό ρόλο στη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων.

B) Η σουπεροξειδική δισμουτάση (SOD), καταλύει το σουπεροξειδίο σε αβλαβή προϊόντα και έχει ως βασικό ρόλο την προστασία του κυττάρου από την σουπεροξειδική ρίζα για την αποφυγή της κυτταρικής βλάβης.

Γ) Η σερουροπλασμίνη, πρόκειται για μια α₂ γλοβουλίνη όπου ο χαλκός βρίσκεται τόσο μονοσθενής όσο και δισθενής. Ο βιολογικός της ρόλος αυτής της πρωτεΐνης είναι η μεταφορά του χαλκού, η διατήρηση του σε φυσιολογικά επίπεδα και η οξείδωση του δισθενούς σιδήρου σε τρισθενή.

Δ) Η μεταλλοθειονίνη είναι άχρωμη πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 6.000 η οποία αποθηκεύει ιχνοστοιχεία στον οργανισμό και έχει την ικανότητα σύνδεσης ατόμων χαλκού, ψευδαργύρου και καδμίου.

Ε) Η λυσυλοξειδάση: συμμετέχει στην διασύνδεση του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Συγκεκριμένα, η λυσυλοξειδάση οξειδώνει την τελική αμινομάδα $-CH_2-NH_2$ της λυσίνης δημιουργώντας μια αλδεϋδική ομάδα $-CHO$. Η αλλυσίνη απαντάται στο κολλαγόνο και την ελαστίνη και χρησιμοποιείται για την δημιουργία δεσμών που σταθεροποιούν τη δομή των δύο αυτών πρωτεϊνών. (<http://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%BB%CE%BB%CF%85%CF%83%CE%AF%CE%BD%CE%B7>).

Ζ) Η οξειδάση του κυττοχρώματος βρίσκεται στη μιτοχονδριακή μεμβράνη και μεταφέρει ηλεκτρόνια που σχετίζονται με την παραγωγή ενέργειας κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. (Χαβιάρα Α., 2006)

Η συμμετοχή του χαλκού σε αυτά τα ποικίλα συστήματα ενζύμων δείχνει σαφώς την σπουδαία σημασία του αλλά και η τυχόν διαταραχή στο μεταβολισμό του οδηγεί σε μια σειρά αρκετών σημαντικών συνεπειών, όπως στη παροχή ενέργειας αλλά και σε διαταραχές του συνδετικού ιστού και του νευρικού συστήματος. (Shorrocks V., 1984).

2.3. Βιολογική δράση των συμπλόκων ενώσεων του χαλκού

Αντικείμενο βιολογικών μελετών αποτελούν εδώ και πολλά χρόνια ο χαλκός και οι ενώσεις του για την αντιρρευματική, αντιμικροβιακή και αντικαρκινική τους δράση. Ωστόσο, υπήρχε η πεποίθηση ότι οι ενώσεις του χαλκού ήταν καρκινογόνες και έτσι άργησαν να μελετηθούν ως αντικαρκινικά φάρμακα. Αναφορικά με τα σύμπλοκα χαλκού, αποδείχθηκε ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά. Παρασκεύασαν σύμπλοκα δισθενούς χαλκού με αμινικά, πριδινικά ligands τα οποία μπορούν και δρουν ως εξειδικευμένες νουκλεάσες προκαλώντας διάρρηξη σε συγκεκριμένες βάσεις του DNA. Εκτός από την αντιμικροβιακή δράση του ίδιου του μετάλλου, έχει αποδειχτεί ότι τα σύμπλοκα του χαλκού έχουν την δική τους αντιμικροβιακή δράση όπως για παράδειγμα αυτά με υδροξινιτροκουμαρίνες, με πυριδινοκαρβοξυλικά κ.ά. Τέλος, οι σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού φημίζονται και για την αντιφλεγμονώδη και αντιελκική δράση με διάφορα ligands. Σύμφωνα με έρευνες η αύξηση των επιπέδων ορού του χαλκού οφείλεται στη μειωμένη δραστηριότητα της

σουπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD), οπότε τα σύμπλοκα του χαλκού θα μπορούσαν να αντικαθιστούν τη δράση αυτού του ενζύμου. Γενικά η βιολογική δράση των συμπλόκων με Cu^{II} οφείλεται ότι αυτά διευκολύνουν ή προάγουν τις διαδικασίες επιδιόρθωσης των ιστών όπου απαιτούνται ένζυμα εξαρτώμενα από το χαλκό. (Χαβιάρα Α., 2006).

2.4. Πέψη

Το μεγαλύτερο ποσοστό του χαλκού στα τρόφιμα βρίσκεται προσδεμένο σε οργανικές ενώσεις και κυρίως στα αμινοξέα των διαιτητικών πρωτεϊνών με τη μορφή Cu^{2+} αλλά και Cu^{1+} . Έτσι για την απορρόφηση του χαλκού είναι αναγκαία η πέψη για την απελευθέρωσή του. Αυτά που διευκολύνουν την απελευθέρωση του χαλκού στο στόμαχο είναι η πεψίνη και το γαστρικό υδροχλωρικό οξύ. Επιπλέον σημαντικό ρόλο για την περαιτέρω απελευθέρωση του χαλκού παίζουν τα πρωτεολυτικά ένζυμα στο λεπτό έντερο που υδρολύουν τις πρωτεΐνες. (Linder M., 1996)

2.5. Απορρόφηση

Ο χαλκός απορροφάται σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου και ιδίως στο δωδεκαδάχτυλο και στο στόμαχο. Όσον αφορά το βαθμό απορρόφησης του χαλκού στο γαστρεντερικό σωλήνα εξαρτάται από την χημική κατάσταση που επικρατεί καθώς και από τη παρουσία άλλων ενώσεων ή στοιχείων όπως ο σίδηρος, το μολυβδαίνιο και ο ψευδάργυρος. Το 30-50 % του χαλκού που προσλαμβάνεται απορροφάται στην δυσθενή μορφή του (Cu^{2+}) παρά στην μονοσθενή (Cu^{1+}). (Turnlund J, et al 1998 ; Linder M., 1996 ; Johnson P. et al, 1992). Ο χαλκός που απορροφάται μεταφέρεται δια μέσου της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ, το οποίο και αποτελεί το κεντρικό όργανο της

ομοιόστασης του χαλκού και παράλληλα ρυθμίζει τόσο την αποθήκευση όσο και την απέκκριση του. (Danks D., 1995).

Η ικανότητα απορρόφησης του στομάχου φαίνεται να οφείλεται στην αύξηση της διαλυτότητας που ασκεί το όξινο περιβάλλον του στο χαλκό διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο τη μεταφορά του διαμέσου του γαστρικού βλεννογόνου. Ωστόσο, η συμμετοχή του στομάχου στη συνολική απορρόφηση του χαλκού είναι σχετικά μικρή. Ο χαλκός θα πρέπει να προσδεθεί στο εντερικό αυλό σε υποκαταστάτες οι οποίοι παρουσιάζουν μεγαλύτερη ικανότητα για απορρόφηση από τον ίδιο το χαλκό κάτι το οποίο κάνει την απορρόφηση περισσότερο αποτελεσματική. Η παρουσία των παραπάνω υποκαταστατών μπορεί να είναι αναγκαία για την αλληλεπίδραση του χαλκού σε υποδοχείς της ψηκτροειδούς παρυφής ώστε να αυξάνεται η απορρόφησή του ακόμα και αν ο χαλκός μεταφέρεται στην ελεύθερη μορφή του ως ιόν. (Danks D., 1995).

Δύο είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους απορροφάται ο χαλκός, και αυτοί είναι : το ενεργητικό σύστημα μεταφοράς που υφίσταται κορεσμό και η παθητική διάχυση, διαδικασία η οποία δεν υφίσταται κορεσμό. Σύμφωνα και με άλλα συστήματα μεταφοράς, οι χαμηλές συγκεντρώσεις διαιτητικού χαλκού διακινούνται κυρίως μέσω του ενεργητικού συστήματος μεταφοράς και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις μέσω της διαδικασίας της διάχυσης. Κάποιοι μεταφορείς του χαλκού είναι οι hCtr1, 2 και 3. Συγκεκριμένα ο μεταφορέας hCtr1 έχει βρεθεί σε αρκετούς ιστούς του σώματος με μεγαλύτερη έκφραση να εμφανίζεται στο ήπαρ, την καρδιά, και το πάγκρεας και μέτρια έκφραση στο έντερο. (Huffman D., 2001 ; Harrison M. et al, 1999 ; Cullota V. et al, 1999 ; Rosenzweig A, 2001). Άλλα παραδείγματα μεταφορέων Cu^{2+} πιο περιορισμένης έκτασης είναι η πρωτεΐνη των μακροφάγων (nramp 2) και ο μεταφορέας των δισθενών κατιόντων/μετάλλων 1 (DC/MT). Ο χαλκός μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει ενεργητικά συστήματα μεταφοράς αμινοξέων, όπως αυτό που χρησιμοποιείται για την απορρόφηση της ιστιδίνης. (Danks D., 1995)

Η ημερήσια δίαιτα περιέχει 10 mg χαλκού, ωστόσο σχεδόν η μισή ποσότητα δεν απορροφάται αλλά εκκρίνεται στα κόπρανα Συνήθως πάνω από το 50% του χαλκού που προσλαμβάνεται απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η διατροφική κατάσταση του χαλκού καθώς και η βιοδιαθεσιμότητα του διαιτητικού χαλκού φαίνεται να επηρεάζει το ποσοστό του χαλκού που απορροφάται. Σε περιόδους χαμηλής διαιτητικής πρόσληψης, η απορρόφηση του χαλκού είναι σημαντικά υψηλότερη από

ότι σε περιόδους υψηλής διαιτητικής πρόσληψης. Έχει βρεθεί ότι σε υψηλές συγκεντρώσεις χαλκού της τάξης άνω των 5 mg/ημέρα η απορρόφηση του χαλκού κυμαίνεται μόνο στο 20% ενώ αυξάνεται πάνω από το 50% με προσλήψεις κάτω του 1mg/ημέρα.(Turnlund J, et al 1998; Linder M., 1996; Johnson P. et al, 1992). Ωστόσο έχει παρατηρηθεί απορρόφηση που φτάνει και το 75% σε προσλήψεις περίπου 350 μg. (Food and Nutrition Board , 2001 ; Johnson P, et al ,1992).

2.5.1. Κατανομή χαλκού μετά την απορρόφηση του

Μελέτες έδειξαν ότι το ήπαρ έχει την ικανότητα να κατανέμει το χαλκό σε άλλους ιστούς αλλά άγνωστο παραμένει με ποιους μηχανισμούς το καταφέρει. (Cullota VC et al, 2007) Τα ηπατοκύτταρα παίζουν σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό του χαλκού εξομαλύνοντας την ομοιόσταση του χαλκού σε άτομα με αυξημένο φορτίο χαλκού στη νόσο Wilson μετά από μεταμόσχευση ήπατος. Ακόμη, είναι ικανά να καθορίζουν το ισοζύγιο του χαλκού και να ρυθμίζουν την έκκριση του χαλκού στη χολή ανάλογα με την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του μετάλλου. Έτσι με αυτό τον τρόπο τα ηπατοκύτταρα ως απάντηση στην αύξηση του φορτίου του χαλκού αυξάνουν με γρήγορη ταχύτητα την χολική απέκκριση του χαλκού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, η αύξηση του φορτίου χαλκού να είναι ασυνήθιστη κάτω από κανονικές συνθήκες. Καθώς δεν υπάρχει εντεροηπατική κυκλοφορία του μετάλλου, έχει τη μορφή συμπλόκου μόλις απομακρυνθεί στη χολή που δεν απορροφάται αλλά απεκκρίνεται αμέσως στα κόπρανα. (Lee J et al, 2001).

2.5.2. Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση χαλκού.

Η μεταφορά του χαλκού διαμέσου της μεμβράνης της ψηκτροειδούς παρυφής επηρεάζεται από μια ποικιλία διαιτητικών συστατικών , εκ των οποίων κάποια ασκούν θετική και κάποια άλλα αρνητική επίδραση. (Lee J et al, 2001).

2.5.3. Παράγοντες που ενισχύουν την απορρόφηση του χαλκού:

Τα αμινοξέα και κυρίως η ιστιδίνη είναι κάποιες από τις ουσίες που μπορούν να διευκολύνουν την απορρόφηση του χαλκού. Αναλυτικότερα, η ιστιδίνη συνδέεται με το χαλκό και επιτυγχάνεται έτσι η απορρόφηση του μέσω ενός συστήματος μεταφοράς αμινοξέων. Ακόμη, ο χαλκός σχηματίζει συνδέσεις με τις σουλφυδρυλικές ομάδες αμινοξέων σε ενώσεις όπως η γλουταθειόνη. Επίσης, οργανικά οξέα διαφορετικά από τη βιταμίνη C στα τρόφιμα μπορούν να βελτιώσουν την απορρόφηση του χαλκού. Συγκεκριμένα, το κιτρικό, το γλυκονικό, το γαλακτικό, το οξικό και το μηλικό οξύ βελτιώνουν την διαλυτότητα του χαλκού άρα και την απορρόφηση του. Το κιτρικό έχει βρεθεί ότι σχηματίζει ένα σταθερό σύμπλοκο με το χαλκό και βελτιώνει έτσι την απορρόφηση του. (Disilvestro R., 1983)

2.5.4. Παράγοντες που αναστέλλουν την απορρόφηση χαλκού

Ο *ψευδάργυρος*, ακόμα και σε χαμηλές ποσότητες των 18,5 mg αλλά κυρίως άνω των 40 mg φαίνεται ότι μειώνει την απορρόφηση του χαλκού στον ανθρώπινο οργανισμό. (Festa M et al, 1985 ; Fisher P. et al, 1984; Fosmire G., 1990; Hoffman H. et al, 1988; Sandstead H., 1988). Η υπερβολική πρόσληψη ψευδαργύρου έχει αρνητική επίδραση στο χαλκό καθώς έχει βρεθεί ότι είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της σύνθεσης θειονίνης από τον ψευδάργυρο. Η θειονίνη είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει ένα ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό ομάδων θειόλης με τη μορφή κυστεΐνης, η οποία δεσμεύει το χαλκό όπως και άλλα μέταλλα σχηματίζοντας έτσι τη μεταλλοθειονίνη. Η μεταλλοθειονίνη στο έντερο μπορεί να λειτουργεί ως αρνητικός ρυθμιστής της απορρόφησης του χαλκού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η μεταλλοθειονίνη να λειτουργεί ως παράγοντας αποτοξίνωσης, καθώς δεσμεύει το χαλκό και μειώνει τη διέλευσή του στο πλάσμα, όταν η διαιτητική πρόσληψη του και συνεπώς η συγκέντρωσή του στον

εντερικό αυλό είναι υψηλή.(Cousins R., 1985). Σε φυσιολογικά ωστόσο επίπεδα πρόσληψης , ο ρυθμιστικός ρόλος αυτής της πρωτεΐνης παραμένει ασαφής.

Η πρόσληψη **σίδηρου** σε σχετικά μεγάλες ποσότητες μειώνει την απορρόφηση χαλκού τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα. (Yu S. ,1994; Haschke F 1986 ; Snedeker S. 1982; Finley E. 1983). Έχει βρεθεί ότι η απορρόφηση του χαλκού σε νεογνά που τρέφονταν με βρεφικό γάλα εμπλουτισμένο με σίδηρο (10,8 mg σιδήρου/L) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι σε νεογνά στα οποία το βρεφικό γάλα παρείχε μόνο 1,8 mg σιδήρου/ L. (Hascke F et al, 1986).

Το **μολυβδαίνιο** και το **θείο** , ως τετραθειομολυβδαινικό (MoS_4)²⁻ σχηματίζει ένα αδύαλυτο σύμπλοκο με το χαλκό αναστέλλοντας την απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα στους αρουραίους και στα μηρυκαστικά. Αν και τέτοια αποτελέσματα δεν έχουν αναφερθεί σε ανθρώπους, η απέκκριση του χαλκού στους ανθρώπους έχει βρεθεί να αυξάνεται από τα 24 μg/ημερησίως στα 77 μg/ημερησίως, όσο αυξάνονταν η πρόσληψη του μολυβδαίνιου από 160 μg σε 1540μg/ημερησίως. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην απέκκριση χαλκού με τα κόπρανα, υποδηλώνοντας πιθανά ότι το μολυβδαίνιο αύξησε την κινητοποίηση χαλκού από τους ιστούς και προήγαγε την απέκκριση του.(Turnlund J, 1988)

Δύο κύρια ανόργανα συστατικά το **ασβέστιο** και ο **φώσφορος** μειώνουν την απορρόφηση του χαλκού. Έχει παρατηρηθεί ότι το ασβέστιο (2.382 mg ως γλυκονικό ασβέστιο) και ο φώσφορος (2.442 mg ως φωσφορική γλυκερόλη) αυξάνουν την απέκκριση του χαλκού στα κόπρανα, σε σύγκριση με δίαιτες που περιέχουν μέτριες ποσότητες ασβεστίου (780 mg ως γλυκονικό ασβέστιο) και υψηλή ή μέτρια περιεκτικότητα σε φώσφορο (2.442 και 843 mg ως φωσφορική γλυκερόλη). Οι απώλειες χαλκού με τα ούρα ήταν επίσης υψηλότερες με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο και φώσφορο από ότι με δίαιτα μέτριας περιεκτικότητας στα στοιχεία αυτά. (Snedeker S et al, 1982).

Η **βιταμίνη C** μπορεί να αλληλεπιδράσει με το χαλκό , μειώνοντας την απορρόφηση του εξαιτίας της αναγωγής του χαλκού από τη δισθενή (Cu^{2+}) στη λιγότερο απορροφήσιμη μονοσθενή κατάσταση (Cu^{1+}) (Finley E et al, 1983; Jacob R et al, 1987). Έχει προταθεί επίσης ότι η βιταμίνη C μειώνει την κατακράτηση του χαλκού.

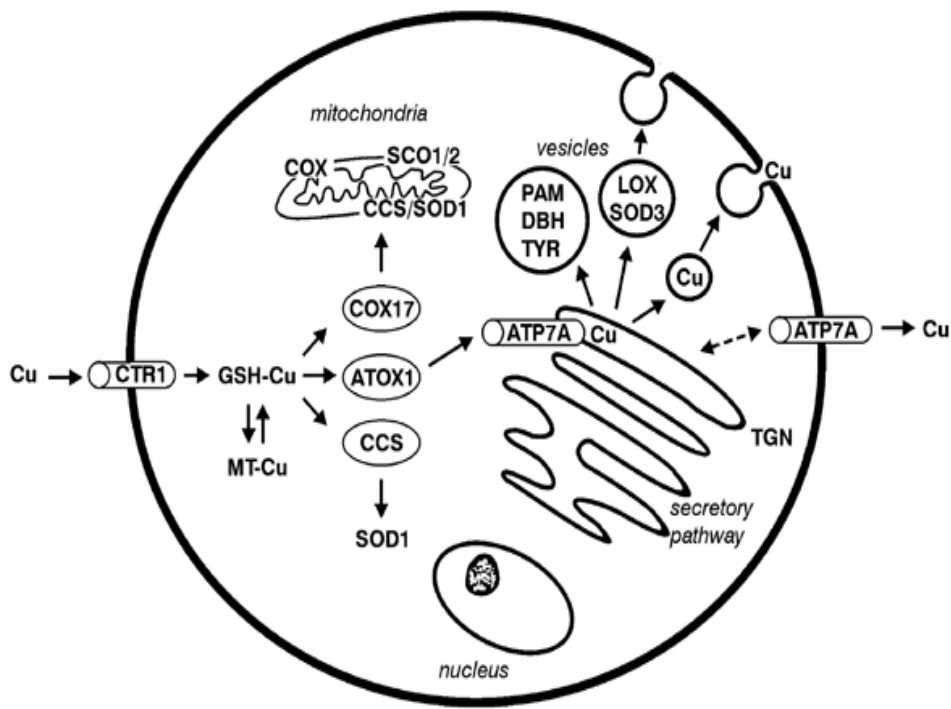
Η υπερβολική πρόσληψη αντιόξινων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση χαλκού και να προκαλέσει έλλειψη. Ο χαλκός σε ουδέτερο pH προσδένεται σε υδροξείδια (OH) , σχηματίζοντας αδιάλυτες ενώσεις που δεν είναι εύκολα απορροφήσιμες.

Όπως φαίνεται πολλοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του χαλκού αλλά ένα σημαντικό ρόλο παίζει επίσης και η κατάσταση του σώματος σε επίπεδο χαλκού. Η αποδοτικότητα της απορρόφησης του χαλκού μεταβάλλεται ρυθμίζοντας έτσι εν μέρει την κατάσταση χαλκού ολόκληρου του σώματος. Μεταβολές στην απέκκριση με τα κόπρανα επίσης μεσολαβούν στη διαδικασία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα όταν η πρόσληψη χαλκού είναι υψηλή, λιγότερος χαλκός να απορροφάται από τον οργανισμό. Έτσι όταν αυξάνεται ο εναποθηκευμένος χαλκός , η απέκκριση μέσω της χολής επίσης να αυξάνεται. Αντίθετα συμβαίνει όταν η πρόσληψη του χαλκού βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα. Σε επίπεδα πρόσληψης χαλκού 0,38 mg ημερησίως , η ρύθμιση δεν επαρκεί για να αποτρέψει την εξάντληση του χαλκού του σώματος.(Turnlund J., 1992)

2.6. Χρήση του χαλκού στα εντεροκύτταρα

Ο χαλκός χρησιμοποιείται ενδοκυτταρικά εξαιτίας της παρουσίας του μέσα στο εντερικό κύτταρο όπου μπορεί να αποθηκευτεί ή να μεταφερθεί μέσω της βασικοπλευρικής μεμβράνης στο αίμα. Η αποθήκευση του χαλκού γίνεται στη μεταλλοθειονίνη. Η μεταφορά του χαλκού ενδοκυτταρικά δεν έχει εξακριβωθεί. Ο χαλκός βρίσκεται στο σώμα συνδεδεμένος με πρωτεΐνες και μεταφέρεται μέσω των αμινοξέων και της γλουταθειόνης (είναι τριπεπτίδιο που αποτελείται από γλυκίνη , κυστεΐνη και γλουταμινικό) οι οποίοι είναι οι πιθανοί μεταφορείς του χαλκού. Επιπλέον οι σαπερόνες (διαλυτές ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες) προσδένουν τον ενδοκυτταρικό χαλκό και τον μεταφέρουν σε διάφορες θέσεις. Αρκετές από τις σαπερόνες έχουν ταυτοποιηθεί και είναι: η Cox 17, atox 1 και CCS. Η Cox 17 μεταφέρει το Cu^{1+} για τη σύνθεση της οξειδάσης του κυττοχρώματος c , ενώ το CCS μεταφέρει χαλκό για τη σύνθεση της δισμουτάσης του υπεροξειδίου (SOD) (Huffman DL,2001 ; Harrison MD et al,1999 ; Cullota VC et al ,1999 ; Rosenzweig AC,2001). Το Atox 1 μεταφέρει τον Cu^{1+} στις κυτταροπλασματικές P (φωσφορυλίωση) τύπου ATPάσες που είναι απαραίτητες για την εξαγωγή του χαλκού από το κύτταρο. Η

μεταφορά του χαλκού διαμέσου της βασικοπλευρικής μεμβράνης των εντεροκυττάρων στο πλάσμα θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα με ενεργή μεταφορά μέσω μιας τύπου P ATPάσης που αναφέρεται και ως ATP7A.(Binham M. et al ,1998 ; Linder MC et al,1993 ; Harris E. ,1993). Μεταλλάξεις στο γονίδιο του ATP7A έχουν ως αποτέλεσμα την ασθένεια Menke, μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ελαττωματική μεταφορά του χαλκού κυρίως στο έντερο και στον εγκέφαλο όπου λειτουργεί η ATP7A.



Σχήμα 2.1: Σχηματική απεικόνιση της κυτταρικής μεταφοράς του χαλκού

(European Journal of Human Genetics, 2010)

2.7. Μεταφορά και πρόσληψη χαλκού

Ο χαλκός μεταφέρεται από το εντερικό κύτταρο στο ήπαρ δεσμευμένος χαλαρά κυρίως στη λευκωματίνη και συγκεκριμένα στο αμινοτελικό άκρο της το οποίο και έχει υψηλή συγγένεια προς το χαλκό (Cu^{2+}). Ο χαλκός επίσης μεταφέρεται προσδεμένος σε μια ειδική πρωτεΐνη την τρανσκουπρεΐνη (Tc) και σε μικρότερες ποσότητες μεταφέρεται προσδεμένος σε αμινοξέα, όπως η ιστιδίνη και η κυστεΐνη (Linder MC et al, 1998).

Από την άλλη, ένας εξειδικευμένος μηχανισμός διευκολυνόμενης διάχυσης βρίσκεται σε λειτουργία αφού η πρόσληψη χαλκού από τα ηπατοκύτταρα είναι μια διαδικασία που υφίσταται κορεσμό, εξαρτάται από τη θερμοκρασία και δεν εμπλέκει ανταγωνισμό με άλλα μεταλλικά ιόντα. Η μεταφορά διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να περιλαμβάνει το σχηματισμό συμπλόκων αμινοξέος-χαλκού και ενδεχομένως τη λευκωματίνη (Harris E., 1993).

Όσον αφορά τα κύτταρα, περισσότερη από τη μισή ποσότητα του συσσωρευμένου χαλκού βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και ένα τέταρτο στο πυρήνα. Πιο συγκεκριμένα, ο χαλκός προσδένεται στη μεταλλοθειονίνη, από όπου μεταφέρεται με αργό ρυθμό στα ένζυμα που περιέχουν χαλκό, κυρίως την αποσερουλοπλασμίνη. Έξι ιόντα χαλκού προσδένονται στην αποσερουλοπλασμίνη, σχηματίζοντας τη σερουλοπλασμίνη. Η σερουλοπλασμίνη απελευθερώνεται από το ήπαρ στο αίμα, μεταφέρει το χαλκό στους ιστούς και περιέχει το 60% (ίσως και ως το 95%) του χαλκού που κυκλοφορεί στο αίμα κατά το μεταγευματικό στάδιο. Ο υπόλοιπος χαλκός στο αίμα κυκλοφορεί δεσμευμένος, όπως προαναφέρθηκε, στη λευκωματίνη, στην Tc και στην ιστιδίνη. Τρία από τα έξι άτομα χαλκού εμπλέκονται στη μεταφορά ηλεκτρονίων, ενώ τα υπόλοιπα τρία λειτουργούν στο σημείο κατάλυσης και προσδίδουν ένα μπλε χρώμα στην πρωτεΐνη. Αν και ο χαλκός δεν φαίνεται να επηρεάζει τη σύνθεση της αποσερουλοπλασμίνης, ωστόσο η ενεργότητα του ενζύμου είναι μειωμένη και ο χρόνος ημιζωής μικρότερος όταν ο χαλκός είναι ανεπαρκής. (Disilvestro R. et al, 1983).

2.8. Αποθήκευση χαλκού

Η ποσότητα του χαλκού που βρίσκεται στο σώμα είναι πάρα πολύ μικρή (μικρότερη από 150 mg) σε σχέση με άλλα ιχνοστοιχεία και απαντάται σε μια ποικιλία κυττάρων και ιστών στο σώμα. Χαρακτηριστικά μετά την πρόσληψη, το ήπαρ και οι νεφροί αποσπούν ταχύτατα το χαλκό από το αίμα. Το ήπαρ φαίνεται να είναι ο βασικός αποθηκευτικός ιστός για το χαλκό ο οποίος πιστεύεται ότι δεσμεύεται στη

μεταλλοθειονίνη. Η μεταλλοθειονίνη από τη μια αποθηκεύει περίπου 12 άτομα χαλκού (όπως και άτομα ψευδαργύρου) και από την άλλη, προστατεύει τα κύτταρα απομακρύνοντας βλαπτικές ρίζες υπερωπεροξειδίου και υδροξιλίου. Το ήπαρ ρυθμίζει την ποσότητα του χαλκού που είναι διαθέσιμη για τους εξωηπατικούς ιστούς μέσω της σύνθεσης σερουλοπλασμίνης, της ενσωμάτωσης του χαλκού στη μεταλλοθειονίνη και της αποβολής χαλκού στη χολή. (Disilvestro R. et al, 1983).

2.9. Λειτουργίες και μηχανισμοί δράσης

Ο χαλκός αποτελεί αναγκαίο συστατικό για τα ενζύμα που απαιτούν χαλκό για την λειτουργία τους, γνωστά και ως χαλκοένζυμα τα οποία είναι απαραίτητα για:

- Ενεργειακή παραγωγή
- Σχηματισμό συνδετικού ιστού
- Μεταβολισμό σιδήρου
- Κεντρικό νευρικό σύστημα
- Ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων
- Αντιοξειδωτική δράση

<http://www.diatrofi.gr/index.php/food/sistatika/metal/item/588->

[%CF%87%CE%B1%CE%BB%CE%BA%CF%8C%CF%82-cu](http://www.diatrofi.gr/index.php/food/sistatika/metal/item/588-%CF%87%CE%B1%CE%BB%CE%BA%CF%8C%CF%82-cu) (www.diatrofi.gr)

Επίσης συμμετέχει ως συμπάραγοντας και ως αλλοστερικός τροποποιητής των ενζύμων αλλά και σε κάποια άλλα ένζυμα λειτουργεί ως ενδιάμεσο για τη μεταφορά ηλεκτρονίων. Τα ένζυμα που απαιτούν χαλκό για την λειτουργία τους καθώς και οι αντιδράσεις που καταλύουν είναι τα εξής:

1) Σερουλοπλασμίνη

Πρόκειται για μια α-2 γλυκοπρωτεΐνη με μεγάλο μοριακό βάρος αλλά και έναν σημαντικό μεταφορέα του χαλκού στο πλάσμα του αίματος μεταφέροντας 6-8 άτομα δισθενούς χαλκού. Επίσης, συντίθεται στο ήπαρ και ρυθμίζεται η συγκέντρωσή της

εκεί. Αποτελεί ένα πολυλειτουργικό οξειδωτικό ένζυμο με αντιοξειδωτικές ιδιότητες και βρίσκεται προσδεδεμένο σε υποδοχείς της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Η σερουλοπλασμίνη είναι γνωστή και ως σιδηροξειδάση I, η οποία καταλύει την οξείδωση ανόργανων συστατικών, κυρίως του δισθενούς σιδήρου (Fe^{2+}) και του μαγγανίου (Mn^{2+}). Έτσι η οξείδωση του Fe^{2+} σε Fe^{3+} είναι αναγκαία για τη δέσμευση του σιδήρου στην τρανσφερρίνη. Από τη στιγμή που ο Fe^{3+} δεσμευτεί στην τρανσφερρίνη, η τελευταία μεταφέρει τον κινητοποιημένο σίδηρο από τα σημεία εναποθήκευσής του στους ιστούς όπου είναι απαραίτητος, όπως ο μυελός των οστών. Η σερουλοπλασμίνη από την άλλη, προστατεύει τα κύτταρα εξουδετερώνοντας ρίζες οξυγόνου ρυθμίζοντας έτσι την φλεγμονώδη αντίδραση ως πρωτεΐνη οξείας φάσης. Έτσι κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης οι συγκεντρώσεις της σερουλοπλασμίνης στο αίμα αυξάνονται και η φαγοκυττάρωση των εισβολέων από τα λευκά αιμοσφαίρια παράγει ρίζες υπεروπεροξειδίου. (Harris E., 1993).

Η σερουλοπλασμίνη του ορού και κατ'επέκταση ο ορός του χαλκού είναι αυξημένα σε διάφορες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου της εγκυμοσύνης, της λήψης αντισυλληπτικών και της οξείας λοίμωξης όπως αναφέρθηκε. Διάφοροι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν ακόμα τα επίπεδα της τα οποία παρατηρούνται σε διαφορετικά φυσιολογικά άτομα. Έχει περιγραφεί μια αυτοσωμική κληρονομούμενη ασυμπτωματική κατάσταση υποσερουλοπλασμιναιμίας. (Cox D., 1966)

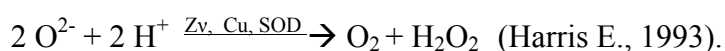
Πίνακας 2.2: Αλλαγές στα επίπεδα της σερουλοπλασμίνης (mg/dl) με την ηλικία και την φυσιολογική κατάσταση. Όρια επιπέδων. (Danks D., 1995)

| | |
|---------------------|-------------|
| Αίμα ομφάλιου λώρου | 2-13 mg/dl |
| 6 μήνες | 20-40 mg/dl |
| 2 έτη | 30-50 mg/dl |
| Ενήλικοι άνδρες | 20-40 mg/dl |
| Ενήλικες γυναίκες | 20-40 mg/dl |

| | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| Οξεία λοίμωξη | +50% (του φυσιολογικού για ηλικία) |
| Αντισυλληπτικά από του στόματος | +100% (του φυσιολογικού για ηλικία) |
| 3 ^ο τρίμηνο κύησης | +100% (του φυσιολογικού για ηλικία) |

2) Δισμουτάση του υπερυπεροξειδίου

Βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και εξωκυτταρικά και ως ένζυμο εξαρτάται από το χαλκό και τον ψευδάργυρο. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις βρίσκεται στο αρτηριακό τοίχωμα και παίζει ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό ρόλο. Ο χαλκός βρίσκεται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου, όπου το υπόστρωμα υπερυπεροξειδίου προσδένεται στο ένζυμο. Πιο συγκεκριμένα, η δισμουτάση του υπερυπεροξειδίου καταλύει την απομάκρυνση των ριζών υπερυπεροξειδίου (O_2^-). Κατά τη διάρκεια αυτής της αντίδρασης, ο χαλκός ανάγεται μαζί με τη ρίζα οξυγόνου για την παραγωγή αρχικά μοριακού οξυγόνου, O_2 , και έπειτα με επανοξειδωση την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, H_2O_2 , σύμφωνα με την αντίδραση:



Οι ρίζες υπερυπεροξειδίου προκαλούν οξειδωτική βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες και στους ακόρεστους διπλούς δεσμούς των λιπαρών ξέων των κυτταρικών μεμβρανών. Έτσι χωρίς την δισμουτάση του υπερυπεροξειδίου (SOD) σχηματίζονται περισσότερες καταστροφικές ρίζες. Επομένως, το ένζυμο αυτό έχει σημαντική προστατευτική λειτουργία.

3) Οξειδάση του κυτοχρώματος c

Περιέχει τρία άτομα χαλκού ανά μόριο καθώς και δύο υπομονάδες. Η μια υπομονάδα περιέχει δύο άτομα χαλκού και συμμετέχει στη μεταφορά ηλεκτρονίων και η δεύτερη περιέχει άλλο ένα άτομο χαλκού το οποίο εμπλέκεται στην αναγωγή του μοριακού οξυγόνου. Το ένζυμο αυτό λειτουργεί στη μεταφορά ηλεκτρονίων στο μιτοχόνδριο, ώστε το μοριακό οξυγόνο (O_2) ανάγεται προς σχηματισμό μορίων νερού, ενώ παράλληλα παράγεται ελεύθερη ενέργεια που επιτρέπει την παραγωγή ATP. Όταν τα

επίπεδα χαλκού μειώνονται, έχει άμεση αρνητική επίδραση στην ενεργότητα του ενζύμου.

4) Αμινοξειδάσες

Στα ένζυμα αυτά, ο χαλκός δρα ως αλλοστερικό δομικό συστατικό.(Mu D et al, 1994). Οι αμινοξειδάσες, βρίσκονται στο αίμα και στους ιστούς του σώματος και καταλύουν την οξείδωση βιογενών αμινών, όπως τυραμίνη, ισταμίνη και ντοπαμίνη για τον σχηματισμό αλδευδών και ιόντων αμμωνίου. Κατά την αντίδραση αυτή το οξυγόνο ανάγεται προς σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου.

5) Μονοξυγενάση πεπτιδυλογλυκίνης

Απαραίτητα για την ορμονική λειτουργία αποτελεί ο σχηματισμός αμιδικών ομάδων στις πεπτιδικές ορμόνες, όπως η γαστρίνη και η χολοκυστοκινίνη. Για τον σχηματισμό αυτών των αμιδικών ομάδων απαιτείται η μονοξυγενάση πεπτιδυλογλυκίνης. ένζυμο το οποίο εξαρτάται από το χαλκό. Πιο συγκεκριμένα, το ένζυμο διασπά ένα κατάλοιπο γλυκίνης από το καρβοξυτελικό άκρο πεπτιδίων που έχουν στο άκρο αυτό γλυκίνη. Η αμινομάδα της γλυκίνης διατηρείται στο πεπτίδιο ως τελικό αμίδιο, όπου το οξειδωμένο κατάλοιπο απελευθερώνεται ως γλυοξυλικό. Το ένζυμο αυτό απαιτεί επίσης και βιταμίνη C για την αναγωγή του Cu^{2+} Cu^{1+} .

2.10. Άλλοι ρόλοι

Ο χαλκός έχει και άλλους ρόλους στο σώμα που είτε σχετίζονται με ένζυμα είτε όχι. Ορισμένοι από αυτούς τους ρόλους περιλαμβάνουν την συμμετοχή του στην αγγειογένεση, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στην εμμύεωση και στη δράση των ενδορφινών.

Ο χαλκός ως προ-οξειδωτικό συμπεριφέρεται παρόμοια με το σίδηρο. Ο χαλκός (Cu^{2+}) αντιδρά με ρίζες υπεروπεροξειδίου και καταλύει το σχηματισμό ριζών υδροξυλίου

μέσω της αντίδρασης Fenton. Ο χαλκός προσδένεται σε ειδικούς μεταγραφικούς παράγοντες, οι λεγόμενες πρωτεΐνες πρόσδεσης, επηρεάζοντας έτσι την γονιδιακή έκφραση. Σε κάποιες περιπτώσεις έχει βρεθεί ότι ο χαλκός επηρεάζει τη μεταγραφή μέσω της πρόσδεσης σε μεταγραφικούς παράγοντες, οι οποίοι στη συνέχεια προσδένονται σε αλληλουχίες του κατάλληλου υποκινητή στο DNA, καταστέλλοντας έτσι τη μεταγραφή.

2.11. Αλληλεπιδράσεις με άλλα θρεπτικά συστατικά

Ο χαλκός αλληλεπιδρά με πολλά ανόργανα και οργανικά διαιτητικά συστατικά. Ένα από αυτά τα συστατικά είναι το ασκορβικό οξύ το οποίο προκαλεί μείωση της ενεργότητας της σερουλοπλασμίνης του ορού παρόλο που οι συγκεντρώσεις της παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα. (Finley E., 1983). Έχει παρατηρηθεί ύστερα από έρευνες, ότι η πρόσληψη περίπου 600 mg βιταμίνης C για 3 εβδομάδες προκαλεί μείωση κατά 20% στην ενεργότητα της σερουλοπλασμίνης του ορού. (Jacob R. et al, 1987).

Οι επιδράσεις της βιταμίνης C μπορεί να ασκούνται μέσω της αναγωγής του δισθενούς χαλκού σε μονοσθενή από το ασκορβικό ή μέσω σχηματισμού κάποιου συμπλόκου που απορροφάται δύσκολα ή και τα δύο. Έχει παρατηρηθεί αρκετές φορές ο ισχυρός και αμοιβαίος ανταγωνισμός που υπάρχει μεταξύ του χαλκού και του ψευδαργύρου. Πιθανώς αυτή η ισχυρή σχέση οφείλεται στην επαγωγή της μεταλλοθειονίνης των εντεροκυττάρων από τον ψευδάργυρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική ενδοκυτταρική δέσμευση του χαλκού μειώνοντας έτσι την είσοδο του στο αίμα. Γενικά έχει παρατηρηθεί ότι προσλήψεις που κυμαίνονται από 18,5 mg έως 300 mg ψευδαργύρου ημμερσίως προκαλούν έλλειψη του χαλκού. (Festa M, 1985 ; Fischer P et al, 1984 ; Fosmire G, 1990 ; Hoffman H, 1988 ; Sandstead H, 1995). Επιπλέον, φάνηκε ότι η έλλειψη χαλκού που προκλήθηκε από πρόσληψη ψευδαργύρου σε διάστημα 10 μηνών και δεν αποκαταστάθηκε με τη διακοπή του δεύτερου και την λήψη συμπληρωμάτων χαλκού από το στόμα για 2 μήνες. Για να αποκατασταθεί η έλλειψη απαιτήθηκε η ενδοφλέβια χορήγηση γλωριούχου χαλκού (II) συνολικής δόσης 10 mg

για 5 ημέρες. Όλα αυτά υποδεικνύουν ότι η απομάκρυνση της περίσσειας του ψευδαργύρου από το σώμα είναι αργή διαδικασία, στην οποία η απορρόφηση του χαλκού συνεχίζει να αναστέλλεται μέχρι να εξαλειφθεί. (Hoffman H, 1988).

Βρέθηκε, ότι ο χαλκός σε συνδυασμό με τον ψευδάργυρο αποτελούν απαραίτητους συμπαράγοντες για τα ένζυμα που βοηθούν στη σύνθεση πολλών συστατικών της οστικής μήτρας και παίζουν σημαντικό ρόλο στην οστική εναπόθεση και επαναρρόφηση. Στην οστεοπόρωση είναι γνωστό ότι υπάρχει γενετικά δυσαπορρόφηση του χαλκού οπότε η χορήγηση χαλκού συμβάλει στην πρόληψη και θεραπεία από αυτή διατηρώντας την ακεραιότητα του κολλαγόνου και αποτρέποντας την μείωση της οστικής πυκνότητας. Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη και μειωμένα επίπεδα του στο αίμα καθώς και η μειωμένη πρόσληψη του οδηγούν στην οστεοπόρωση σε άνδρες και γυναίκες και στην καθυστέρηση της οστικής πυκνότητας. (Hoffman H, 1988).

Μια άλλη αλληλεπίδραση του χαλκού που έχει πρακτική σημασία είναι αυτή με το σίδηρο. Η αναιμία που προκαλείται από την παρατεταμένη έλλειψη του χαλκού αποδεικνύει σαφώς την σημασία που έχει ο χαλκός στο φυσιολογικό μεταβολισμό του σιδήρου. Η αναιμία, όπως είναι γνωστό, προκαλείται από τη διαταραχή στην κινητοποίηση και χρήση του σιδήρου. Αυτό κυρίως οφείλεται στη μειωμένη σιδηροξειδική δράση της σερουλοπλασμίνης, η οποία είναι υπεύθυνη για την οξείδωση του σιδήρου στην τρισθενή κατάσταση (Fe^{3+}). Ο σίδηρος μόνο σε τρισθενή μορφή μπορεί να συνδεθεί με την τρανσφερρίνη που τον μεταφέρει. Υψηλές προσλήψεις σιδήρου φαίνεται να επηρεάζουν την κινητοποίηση του εναποθηκευμένου χαλκού, τη χρησιμοποίησή του και την απορρόφησή του σε νεογνά και παιδιά. Ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί μεταξύ του χαλκού και του καδμίου, του αργύρου και του υδραργύρου. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές ωστόσο έχουν περισσότερη θεωρητική παρά πρακτική σημασία. (Yu S et al., 1994 ; Haschke F et al. ,1986 ; Barclay S et al, 1991 ; Morais MB et al, 1994)

2.12. Απέκκριση

Η μεγαλύτερη ποσότητα χαλκού που απορροφάται, εκκρίνεται από το ήπαρ στη χολή και απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Η διαιτητική πρόσληψη χαλκού επηρεάζει άμεσα την απέκκριση χαλκού μέσω της χολής. Πιο συγκεκριμένα, η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη χαλκού επιφέρει και μειωμένη απέκκριση του μέσω των κοπράνων. (Turnlund J et al, 1998). Με άλλα λόγια, η απέκκριση του χαλκού μέσω της χολής ρυθμίζεται για να διατηρεί την ισορροπία του χαλκού. Μόνο μια μικρή ποσότητα του χαλκού (κάτω των 20 μg) απεκκρίνεται μέσω των νεφρών στα ούρα. Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις(λοιμώξεις, κίρρωση του ήπατος νόσος Wilson) οι συγκεντρώσεις στα ούρα βρίσκονται κατά πολύ αυξημένες. Επιπλέον, η απέκκριση του χαλκού μέσω των ούρων δε μεταβάλλεται σημαντικά από τις μεταβολές στη διαιτητική πρόσληψη χαλκού, εκτός από ακραίες συνθήκες. (Turnlund J et al, 1990).

Άλλοι οδοί απέκκρισης του χαλκού από το σώμα αλλά σε μικρές ποσότητες αποτελούν ο ιδρώτας και η απολέπιση των κυττάρων του δέρματος. Η απέκκριση δε από το δέρμα δε μεταβάλλεται σημαντικά με μεταβολές στην πρόσληψη. Στις γυναίκες ίχνη χαλκού χάνονται κατά την έμμηνο ρύση, ωστόσο η κατάσταση του χαλκού δεν επηρεάζεται όπως η κατάσταση του σιδήρου. Ίχνη χαλκού επίσης χάνονται από τα μαλλιά και τα νύχια. Οι απώλειες από την έμμηνο ρύση, από τα μαλλιά και τα νύχια, θεωρείται ότι δεν ξεπερνούν τις απώλειες από το δέρμα (Food and nutrition board, 2001).

Κεφάλαιο 3ο: Ο χαλκός στη διατροφή το ανθρώπου

3.1. Διατροφική αξία

Ο χαλκός ως συστατικό του αίματος ανακαλύφθηκε το 1870 και όπως όλα του βιολογικού ενδιαφέροντος μεταβατικά στοιχεία βρίσκεται σε ίχνη στους ζωντανούς οργανισμούς (με εξαίρεση το σίδηρο). Αξίζει να σημειωθεί ότι η συνολική ποσότητα του χαλκού στο ανθρώπινο σώμα είναι λιγότερη από ότι περιέχεται σε μια πένα. Συγκεκριμένα η περιεκτικότητα του χαλκού στο σώμα του ενήλικου είναι της τάξης των 50 έως 150 mg. Οι πιο σημαντικές λειτουργίες του χαλκού στο ανθρώπινο σώμα είναι ότι αποτελεί συστατικό αρκετών ενζύμων και πρωτεϊνών και συμβάλλει στον σχηματισμό και στην απόθεση μετάλλων στα οστά. Ακόμη προωθεί την απορρόφηση σιδήρου αλλά και συμμετέχει στη σύνθεση αιμοσφαιρίνης (www.whfoods.org). Η περιεκτικότητα των ιστών σε χαλκό ποικίλει ανάλογα με την ηλικία. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση του βρίσκεται στο ήπαρ και σε λιγότερη στο εγκέφαλο, στη καρδιά, στα νεφρά και στη σπλήνα. Ο χαλκός βρίσκεται σε ποικίλα τρόφιμα αλλά κυρίως στο κρέας, στα οστρακόδερμα, τα καρύδια και τους σπόρους. (www.copper.org.gr)

3.2. Συνιστώμενες διαιτητικές προσλήψεις και διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς

Η πρώτη σύσταση για την Εκτιμώμενη Ασφαλή και Επαρκή Ημερήσια Διαιτητική πρόσληψη για το χαλκό, έγινε στην έκδοση των RDA του 1980 από την Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής των Η.Π.Α. Η επιτροπή που συστάθηκε το 1989 θεώρησε ως ασφαλές και επαρκές εύρος πρόσληψης χαλκού για τους ενήλικες τα 1,5 – 3 mg την ημέρα. (National Research Council, 1989) Την προηγούμενη δεκαετία, ύστερα από μελέτες όσον αφορά για την έλλειψη και το κορεσμό του χαλκού, προσδιόρισαν ότι η απαίτηση σε χαλκό για ενήλικες άνδρες και γυναίκες ήταν στα 700 μg. Το RDA για το

χαλκό για ενήλικες άνδρες και γυναίκες καθιερώθηκε στα 900 μg/ημέρα βασισμένο σε έναν συντελεστή διακύμανσης

Πίνακας 3.1: Συνιστώμενες διατροφικές προσλήψεις (RDAs) βάση των αναφορών DRIs (2001) για τον χαλκό.

| ΗΛΙΚΙΑ | ΧΑΛΚΟΣ(μg/ημέρα) | | | |
|-----------------------|------------------|---------|------------|----------|
| | ΑΝΤΡΑΣ | ΓΥΝΑΙΚΑ | ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ | ΘΗΛΑΣΜΟΣ |
| 0-6 μηγών | 200* | 200* | | |
| 7-12 μηγών | 200 | 200 | | |
| 1-3 ετών | 340 | 340 | | |
| 4-8 ετών | 440 | 440 | | |
| 9-13 ετών | 700 | 700 | | |
| 14-18 ετών | 890 | 890 | 1000 | 1300 |
| 19-30 ετών | 900 | 900 | 1000 | 1300 |
| 31-50 ετών | 900 | 900 | 1000 | 1300 |

| | | |
|------------------------|-----|-----|
| 51-70 ετών | 900 | 900 |
| >70 ετών | 900 | 900 |

Σημείωση: τα RDAs και τα AIs μπορεί να χρησιμοποιούνται ως στόχοι ατομικής πρόσληψης. Τα RDAs καθορίζονται σε τιμές που να συναντούν τις ανάγκες σχεδόν όλων (97-98%) των ατόμων σε μια ομάδα.

Πίνακας 3.2: Διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς: Ανώτερα επίπεδα πρόσληψης (UL)

| ΧΑΛΚΟΣ(μg/ημέρα) | | | | |
|-------------------------|---------------|----------------|-------------------|-----------------|
| ΗΛΙΚΙΑ | ΑΝΤΡΑΣ | ΓΥΝΑΙΚΑ | ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ | ΘΗΛΑΣΜΟΣ |
| 0-6 μηνών | * | * | | |
| 7-12 μηνών | * | * | | |
| 1-3 ετών | 1000 | 1000 | | |
| 4-8 ετών | 3000 | 3000 | | |
| 9-13 ετών | 5000 | 5000 | | |
| 14-18 ετών | 8000 | 8000 | 8000 | 8000 |

| | | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 19-30 ετών | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| 31-50 ετών | 10000 | 10000 | 10000 | 10000 |
| 51-70 ετών | 10000 | 10000 | | |
| >70 ετών | 10000 | 10000 | | |

*: δεν έχει προσδιοριστεί λόγω έλλειψη δεδομένων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα και αδυναμία της να χειριστεί πλεονάσματα. (Food and Nutrition Board, 2001)

3.3. Διαιτητικές πηγές

Η περιεκτικότητα του χαλκού στα τρόφιμα εξαρτάται από ποικίλες παραμέτρους όπως την προέλευση του τροφίμου και τις συνθήκες υπό τις οποίες έγινε παραγωγή, το χειρισμό και τη προετοιμασία του. Βασικές πηγές του πολύτιμου για την υγεία χαλκού είναι τα φυλλώδη λαχανικά, το κακάο, το μαύρο πιπέρι και η ζύμη. Τα θαλασσινά και συγκεκριμένα τα οστρακοειδή αποτελούν μια πρώτης τάξεως πηγή χαλκού μαζί με το κρέας όπως το συκώτι, νεφρά και γενικά τα εντόσθια αλλά και κάποιες φυτικές πηγές όπως οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, τα όσπρια και τα αποξηραμένα φρούτα, όπως φαίνονται και στον πίνακα. Οι πατάτες και τα δημητριακά ολικής άλεσης είναι επίσης καλές πηγές χαλκού. Στις ΗΠΑ η μέση ημερήσια πρόσληψη χαλκού από τα τρόφιμα

για τους ενήλικες υπολογίζεται ότι είναι 1000 με 1600 µg/ημέρα. (Food and Nutrition Board, 2001).

Ενδογενείς πηγές χαλκού βρίσκονται στο γαστρεντερικό σωλήνα και εκκρίνεται καθημερινά στα πεπτικά υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα σε σχετικά μεγάλες ποσότητες. Για παράδειγμα, η σίελος και το γαστρικό υγρό περιέχουν 400 µg χαλκού και 1000µg αντίστοιχα ενώ τα υγρά του παγκρέατος και του δωδεκαδαχτύλου μπορεί να περιέχουν μέχρι και 1300 µg και 2200µg αντίστοιχα. (Linden M, 1996).

| ΤΡΟΦΙΜΟ | ΠΟΣΟΤΗΤΑ | ΧΑΛΚΟΣ(mcg) |
|----------------------|--------------|-------------|
| Συκώτι | 30 γραμμάρια | 4,049 |
| Στρείδια | 1 μέτριο | 670 |
| Καλαμάρι | 90 γραμμάρια | 585 |
| Καβούρι | 90 γραμμάρια | 624 |
| Κάσσιους | 30 γραμμάρια | 629 |
| Ηλιόσποροι | 30 γραμμάρια | 519 |
| Φουντούκια | 30 γραμμάρια | 496 |
| Αμύγδαλα | 30 γραμμάρια | 332 |
| Φυστικοβούτυρο | 2 κ.σούπας | 185 |
| Φακές | 1 φλιτζάνι | 497 |
| Μανιτάρια | 1 φλιτζάνι | 344 |
| Μπισκότα δημητριακών | 2 μπισκότα | 167 |
| Σοκολάτα | 30 γραμμάρια | 198 |
| Κακάο | 30 γραμμάρια | 93 |

(www.diatrofi.gr).

3.4. Έλλειψη χαλκού

Παρόλο που οι ημερήσιες προσλήψεις χαλκού καλύπτουν σε ικανοποιητικό βαθμό τις ημερήσιες ανάγκες, ωστόσο υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από υποκρουπαιμία (ανεπάρκεια χαλκού) και είναι οι εξής:

- Ιατρικές καταστάσεις όπως η χρόνια διάρροια, η κοιλιοκάκη, η νόσος Crohn, επειδή προκαλούν μειωμένη απορρόφηση μεταξύ άλλων και χαλκού. (www.wfoods.com)
- Ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνονται: η υπόχρωμη αναιμία, η ουδετεροπενία, η λευκοπενία, ο υποχρωματισμός ή αποχρωματισμός του δέρματος και των μαλλιών, η διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος και ανωμαλίες των οστών, καρδιαγγειακές και πνευμονικές διαταραχές. (Tamura H. et al, 1994 ; Cordano A., 1998)
- Λήψη αντιόξινων φαρμάκων σε τακτική βάση, ή άτομα με υποχλωρυδρία καθώς για να απορροφηθεί ο χαλκός απαιτεί ικανοποιητικά επίπεδα γαστρικού οξέος.
- Ομάδες υψηλής κινδύνου αποτελούν τα παιδιά και τα νήπια όταν τρέφονται αποκλειστικά με γάλα αγελάδας το οποίο είναι φτωχό σε χαλκό. (www.wfoods.com)
- Μειωμένη διαιτητική πρόσληψη όπως η νόσος Kwashiorkor (σημαντική έλλειψη θερμίδων και πρωτεϊνών) (Πανέρας E., 1996)
- Λήψη για μεγάλο χρονικό διάστημα ψευδαργύρου σε επίπεδα ≥ 50 mg μέσω των διατροφικών κυρίως συμπληρωμάτων. (www.food-info.net)
- Οι ανταγωνιστές του χαλκού είναι το μολυβδαίνιο, ο φώσφορος, το ασβέστιο, η βιταμίνη C και ο σίδηρος. Έτσι κρίνεται απαραίτητη η ισορροπημένη και με μέτρο πρόσληψη ανόργανων συστατικών από τα διατροφικά συμπληρώματα. (Μπόσκος Δ., 2004; Gaetke Lisa M., 2003).

Επειδή ο χαλκός συμμετέχει σε πληθώρα λειτουργίες του σώματος, η ανεπάρκεια του εμφανίζει και σημαντικά συμπτώματα, όπως:

- Αναιμία που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία του σιδήρου αλλά του χαλκού.
- Αυξημένη ευαισθησία στις μολύνσεις (φαγοκυτταρική πενία) (www.food-info.net).
- Εμφάνιση κατάθλιψης (δυσλειτουργία στη σύνθεση ντοπαμίνης)
- Δυσλειτουργία στο μεταβολισμό των λιπών και των τριγλυκεριδίων (www.wikipedia.org).
- Ισχαιμία (μειωμένη παροχής αίματος στη καρδιά). (Βαρβούγλης Α., 2001)
- Καθυστέρηση στην ανάπτυξη. (Μπόσκος Δ., 2004)
- Οστεοπόρωση και άλλες ανωμαλίες ανάπτυξης των οστών σε νήπια με χαμηλό βάρος γέννησης.
- Σε σοβαρή ανεπάρκεια του χαλκού έχουμε 30% μείωση των επιπέδων του ορού του χαλκού και της σερουλοπλασμίνης. (www.mednutrition.gr).
- Φτωχή υφή του τριχώματος και αποχρωματισμός των μαλλιών.
- Ευερεθιστικότητα
- Απώλεια της αίσθησης της γεύσης (Leonard M., 1996)
- Αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη και εκφυλισμό νευρικού συστήματος

Εξαιτίας της μετάλλαξης του γονιδίου MNK ή αλλιώς Mc1 ο χαλκός δεν μπορεί να μεταφερθεί από το έντερο σε όλους τους ιστούς του σώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή λειτουργία των χαλκό-εξαρτώμενων ενζύμων τα οποία είναι απαραίτητα για την εγκεφαλική λειτουργία. Έτσι οι ασθενείς εμφανίζουν νοητική καθυστέρηση, νευροεκφυλισμό αλλά και σκελετικές ανωμαλίες. Αυτή η γενετική διαταραχή ονομάζεται νόσος Menkes η οποία συνήθως είναι μοιραία στην πρόωρη παιδική ηλικία. (Strausak D. et al, 2001)

Επίσης αποδείχθηκε η θετική συσχέτιση εμφάνισης καρδιακών και κυκλοφορικών προβλημάτων όταν υπάρχει έλλειψη χαλκού ειδικά αν αυτή συνοδεύεται και με έλλειψη σεληνίου. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι τα αντιοξειδωτικά ένζυμα υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και υπεροξειδική δισμουτάση έχουν περιοριστική δράση στη περίπτωση των καρδιακών νοσημάτων με αποτέλεσμα οι ελεύθερες ρίζες να δρουν

ανεξέλεγκτα. Πρόσφατα αποδείχθηκε ύστερα από μελέτες ότι ακόμα και η πολύ μικρή ανεπάρκεια χαλκού στο ανθρώπινο σώμα μειώνει σημαντικά τον αριθμό ουδετερόφιλων κυττάρων (είδος λευκών αιμοσφαιρίων) στην περιφερική κυκλοφορία καθώς και την ικανότητά τους να σκοτώσουν μικροοργανισμούς. Άλλες μελέτες in vitro έδειξαν ότι η οριακή ανεπάρκεια χαλκού μειώνει τα επίπεδα ιντερλκίνης 2 και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. (Kaler S G., 1998).

Γενικά η συστηματική ανεπάρκεια χαλκού συμβάλλει στη κυτταρική ανεπάρκεια του σιδήρου η οποία έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη ικανότητα για εκτέλεση οποιασδήποτε σωματικής και πνευματικής εργασίας, αλλαγές στην εναπόθεση ασβεστίου στα οστά και μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση. Παρόλα αυτά, η ανεπάρκεια χαλκού δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη και συναντάται κυρίως σε έγκυες, σε πρόωρα νεογνά και σε αυτούς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή για μεγάλα χρονικά διαστήματα. (Kaler S G., 1998).

3.5. Τοξικότητα χαλκού

Όσον αφορά το θέμα πρόκλησης ή όχι δηλητηρίασης από χαλκό αποτελεί για χρόνια αντικείμενο ερευνών και ενίοτε αντιφατικών απόψεων. Γενικότερα, η τοξικότητα θεωρείται σπάνιο φαινόμενο αν και στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν καταγραφεί οξείες δηλητηριάσεις εξαιτίας της μόλυνσης του νερού ή από τυχαία πρόσληψη. Σε προηγούμενα έτη οι ερευνητές ισχυρίζονταν ότι η κατανάλωση τροφών που έχουν παρασκευαστεί σε ακασσιτέρωτα ή κακώς κασσιτερωμένα χάλκινα σκεύη προκαλούσαν τις δηλητηριάσεις. Επιπλέον ισχυρίζονταν, ότι η προσβολή του μετάλλου από τα οργανικά οξέα των μαγειρεμένων τροφίμων κατά την διατήρηση αυτών σε ατελώς κασσιτερωμένα χάλκινα σκεύη και η πόση νερού από χάλκινες υδραυλικές εγκαταστάσεις στις οποίες υπήρχε διάβρωση είχαν ως αποτέλεσμα την πρόκληση δηλητηριάσεων. Αξίζει να σημειωθεί πάντως ότι από τα επίσημα στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη όσον αφορά την έκθεση του ανθρώπου στο χαλκό πιο μεγάλος είναι ο κίνδυνος από την ανεπαρκή πρόσληψη του παρά από την υπερβολική πρόσληψη του. (Κουτσελίνης Α., 1997)

Σήμερα υπάρχει η πεποίθηση ότι η δηλητηρίαση από ενώσεις χαλκού δεν μπορεί να συμβεί με οποιονδήποτε τρόπο και αυτό εξηγείται από:

1. Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει ένα ομοιοστατικό μηχανισμό ο οποίος έχει την ικανότητα να ελέγχει τα αυξημένα ποσά πρόσληψης χαλκού. (Gaetke Lisa M., 2003).
2. Οι ενώσεις χαλκού έχουν έντονη ερεθιστική ενέργεια οι οποίες προκαλούν εμετό με αποτέλεσμα την απομάκρυνση του δηλητηρίου.(Κουτσελίνης Α., 1997).
3. Σε φυσιολογικές υγιείς καταστάσεις ο χαλκός συνδέεται ως προσθετική ομάδα σε ένζυμα ή συνδέεται στενά με πρωτεΐνες μεταφοράς ή αποθήκευσης επομένως δεν είναι διαθέσιμος σε αντιδράσεις οξειδωσης.(Burkitt MJ, 2001).

Γενικά τα συμπτώματα της τοξικότητας περιλαμβάνουν: ναυτία, εμετό, διάρροια, αιματουρία (αίμα στα ούρα, πόνος κατά την ούρηση) , ηπατική τοξικότητα, ίκτερο, oligουρία ή ανουρία., επιγαστραλγία, ανορεξία, υπόταση, διάχυτους μυϊκούς πόνους, μεταλλική γεύση, σπασμοί και κώμα. Η πρόσληψη του χαλκού σε ποσότητες 1000 φορές της φυσιολογικής διαιτητικής πρόσληψης είναι θανατηφόρα. (Bremner I.,1998)

Παρόλα αυτά, όταν εμφανιστούν συμπτώματα τοξικότητας πιθανότατα να οφείλεται από τυχαία δηλητηρίαση ή από εισπνεόμενο αέρα που περιέχει σκόνη ή χαλκό ή από συμπληρώματα διατροφής. Επίσης αυτοί που πλήττονται από τη περίσσεια χαλκού είναι όσοι έχουν ακόμα υδραυλικές εγκαταστάσεις χαλκού στα σπίτια τους με αποτέλεσμα ο χαλκός να απελευθερώνεται στο νερό μέσω των διαβρώσεων στους σωλήνες. Ακόμη, όσον αφορά την γεωργία, οι περισσότερες ενώσεις του χαλκού είτε θα δεσμευτούν στα ιζήματα στο νερό είτε σε μόρια του εδάφους και αυτές οι διαλυτές ενώσεις αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες απειλές για την δημόσια υγεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι υδατοδιαλυτές ενώσεις του χαλκού εμφανίζονται στο περιβάλλον κατά την αποδέσμευση τους κατά την διάρκεια γεωργικών εφαρμογών. (www.mednutrition.gr).

Όπως είναι γνωστό ο χαλκός εκκρίνεται από τη χολή επομένως η υπερβολική έκκριση του πιθανώς να δημιουργεί προβλήματα σε ασθενείς που έχουν προβλήματα με την χολή και να εμφανίζουν τοξικότητα στο χαλκό. Η τοξικότητα του χαλκού όμως δεν φαίνεται να συνδέεται με την αυξημένη θνησιμότητα από τις ασθένειες του ήπατος. (Κουτσελίνης Α., 1997 ; Gaetke L., 2003). Απ την άλλη, υπάρχουν 2 κληρονομικές ασθένειες κατά τις οποίες το σώμα αδυνατεί να αποβάλλει το χαλκό, τη νόσο Wilson και την Ινδική παιδική κίρρωση. Η νόσος Wilson η οποία είναι μια σπάνια κληρονομική δυσλειτουργία (επηρεάζει ένα περίπου στα 30,000 άτομα) κατά την οποία παρατηρείται έλλειψη της σερούλοπλασμίνης στο πλάσμα καθώς και υπερβολική ποσότητα χαλκού στο ήπαρ και στο αίμα. Στην νόσο αυτή ο χαλκός μπορεί να εμφανίσει τοξική δράση στους ασθενείς που πάσχουν. Η ιατροφαρμακευτική θεραπεία κρίνεται απαραίτητη και στις 2 αυτές ασθένειες για να αποβληθεί η περίσσεια χαλκού. (Leonard M., 1996). Υπάρχει μια θεωρητική πιθανότητα να εμφανιστεί τοξικότητα από χαλκό σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ενδομήτριες συσκευές αντισύλληψης αλλά χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Υπάρχουν κάποιοι ερευνητές οι οποίοι υποστηρίζουν ότι τα αυξημένα επίπεδα χαλκού σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου συμβάλλουν στην εμφάνιση ασθενειών όπως υπέρταση, καρδιακές παθήσεις, γεροντική άνοια, αυτισμό και διάφοροι τύποι καρκίνου. (Gaetke L.,2003). Γενικά, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από τη ποσότητα της δόσης, τη διάρκεια και την συχνότητα της έκθεσης αλλά και από την κατάσταση υγείας και ευαισθησίας του ατόμου. (Κουτσελίνης Α., 1997 ; Gaetke Lisa M., 2003).

3.5.1. Οξεία δηλητηρίαση

Τα άλατα χαλκού και συγκεκριμένα τα ευδιάλυτα άλατα όπως ο θειικός χαλκός και ο νιτρικός χαλκός , έχουν έντονη ερεθιστική ενέργεια όταν έρθουν σε επαφή με το δέρμα καθώς και επί εσωτερικής λήψεως στο βλεννογόνο του στόματος και του εντέρου. Αυτή η ερεθιστική ενέργεια οφείλεται στη καθίζηση τοπικά των πρωτεϊνών των κυττάρων από την ηλεκτροαρνητική ρίζα του άλατος. Για παράδειγμα, ύστερα από τη λήψη διαλύματος CuSO_4 , προκαλείται βλάβη στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα όμοια με αυτή που προκαλούν τα διαβρωτικά οξέα. (Κουτσελίνης Α., 1997)

3.5.2. Χρόνια δηλητηρίαση

Η χρόνια έκθεση και δηλητηρίαση από το χαλκό δημιουργεί αρκετά προβλήματα στο ήπαρ καθώς εκεί κυρίως αποθηκεύεται αφού πρώτα απορροφηθεί και μπει στην κυκλοφορία του αίματος. Ύστερα από έρευνες βρέθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας έκθεσης στο χαλκό και στα μειωμένα επίπεδα νοημοσύνης στους έφηβους. (www.mednutrition.gr).

Η χρόνια δηλητηρίαση μπορεί να οφείλεται είτε λόγω επαγγελματικών συνθηκών (με τη μορφή του “πυρετού εκ μεταλλοχυσίας” , με την εισπνοή αερολυμάτων που περιέχουν χαλκό κτλ.) είτε λόγω κληρονομικών διαταραχών του μεταβολισμού του χαλκού (νόσος Wilson, ιδιοπαθής τοξίνωση χαλκού –ICT). Για την θεραπεία και την αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων από το χαλκό χορηγούνται ειδικά μη τοξικά χηλικά αντιδραστήρια (για τον σχηματισμό χηλικών συμπλόκων με το χαλκό και την αποβολή του μέσω των ούρων. (Κουτσελίνης Α., 1997; Πνευματικάκη Γ., ; Μητσοπούλου Χ., Μεθενίτης Κ., 2006)

3.6. Συμπληρώματα

Τα συμπληρώματα χαλκού αν και συνήθως δεν απαιτούνται διότι μια ισορροπημένη διατροφή προσφέρει την απαραίτητη ποσότητα χαλκού στο σώμα, ωστόσο είναι διαθέσιμα στην αγορά και σε ορισμένες περιπτώσεις κρίνονται απαραίτητα. Συνήθως, χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή την θεραπεία της ανεπάρκειας χαλκού και λαμβάνονται από το στόμα στις περισσότερες των περιπτώσεων πλην κάποιων ασθενών που τα λαμβάνουν μέσω ένεσης. Άνθρωποι που λαμβάνουν συμπληρώματα ψευδαργύρου και καταναλώνουν αρκετές πηγές που περιέχουν βιταμίνη C παρατηρείται σημαντική μειωμένη απορρόφηση του χαλκού και πιθανότατα να απαιτείται η λήψη συμπληρωμάτων χαλκού (Kaler SG., 1998). Επίσης, άνθρωποι που παρουσιάζουν σοβαρό υποσιτισμό και δυσαπορρόφηση πιθανόν να χρειάζονται επιπλέον χαλκό. Πολλή σημαντική είναι λήψη συμπληρωμάτων χαλκού στο σύνδρομο Menkes καθώς πρόκειται για μια γενετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αδυναμία

απορρόφησης του χαλκού. Ο χαλκός είναι διαθέσιμος σε δισκία και κάψουλες αλλά κυρίως απαντάται σε πολυβιταμινούχα σκευάσματα και μεταλλικά συμπληρώματα με την μορφή συνήθως του θειικού χαλκού. Εκτός από την μορφή του θειικού χαλκού, υπάρχουν και άλλες βιοδιαθέσιμες και υδατοδιαλυτές μορφές του όπως αυτού του χλωριούχου, του οξικού και του ανθρακικού χαλκού (Baker D., 1999). Υπάρχουν όμως και άλλες περιπτώσεις που μπορεί να αυξήσουν την ανάγκη για περισσότερο χαλκό και αυτές είναι: διάρροια, νόσοι του εντέρου, νόσοι του παγκρέατος, αφαίρεση στομάχου, νεφρική νόσος, άγχος. Τέλος, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία και καλό είναι να αποφεύγεται η ταυτόχρονη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου (λόγω σιδηροπενικής αναιμίας) με την κατανάλωση συμπληρωμάτων χαλκού και ψευδαργύρου εξαιτίας της ιδιαίτερης μεταβολικής σχέσης και αλληλεπίδρασης μεταξύ των μετάλλων η οποία επηρεάζει αρνητικά την απορρόφηση του χαλκού. (www.mayoclinic.com).

3.7. Αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης

Για την σωστότερη αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης του χαλκού καλό είναι να λαμβάνονται υπόψη πολλοί δείκτες. Αυτοί που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι ο χαλκός του ορού, του πλάσματος ή των ερυθρών αιμοσφαιρίων αν και ο τελευταίος δεν επαρκεί για αξιολόγηση βραχυπρόθεσμων μεταβολών της κατάστασης του χαλκού. Το κατώτατο επίπεδο της φυσιολογική διακύμανσης στη συγκέντρωση του χαλκού στον ορό είναι τα 10 $\mu\text{mol/L}$ και μεταβολές στη συγκέντρωση είτε στο ορό είτε στο πλάσμα παρατηρούνται κατά την ανεπαρκή πρόσληψη χαλκού, ποικίλει μεταξύ ατόμων και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες που δεν έχουν σχέση με την διατροφή. Ωστόσο η υπερβολικά μειωμένη πρόσληψη του χαλκού (περίπου 0,38 mg/ημερησίως) δεν μειώνει μόνο τον χαλκό του πλάσματος αλλά και την συγκέντρωση και την ενεργότητα της σερουλοπλασμίνης όπως και την απέκκριση του χαλκού στα ούρα. (Turnlund J., 1998). Το κατώτερο επίπεδο της φυσιολογική διακύμανσης για την σερουλοπλασμίνη είναι 180 mg/L. Ο καλύτερος δείκτης ο οποίος υποδεικνύει την σωστότερη επιλογή για την αξιολόγηση της διατροφική κατάσταση είναι ο λόγος της ενεργότητας προς τη συγκέντρωση της σερουλοπλασμίνης παρά η μέτρηση του κάθε παράγοντα από μόνη της (Milne D., 1994). Επίσης ένας άλλος καλός δείκτης της κατάστασης του χαλκού

αποτελεί η μέτρηση της ενεργότητας ενζύμων που εξαρτώνται από χαλκό όπως αυτής της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) στα ερυθρά αιμοσφαίρια (φυσιολογικές τιμές 0,047- 0,067 mg/g). Η ενεργότητα της δισμουτάσης του υπερωπεροξειδίου αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη για την μακροχρόνια έλλειψη του χαλκού. Στις μεταβολές της κατάστασης του χαλκού φαίνεται να ανταποκρίνεται και η ενεργότητα της οξειδάσης του κυτοχρώματος και της λυσίνης του δέρματος. (Turnlund J. et al, 1997)

3.8. Χαλκός και εγκέφαλος

Έχει βρεθεί ότι ο χαλκός συμβάλλει θετικά στην φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου και στην ανάπτυξη του ενώ η μείωση του μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην μνήμη και στην σκέψη. Εκτός από την οξειδάση του κυτοχρώματος c που είναι απαραίτητη για την παραγωγή ενέργειας στον εγκέφαλο, ο χαλκός χρησιμοποιείται από την ντοπαμίνη β μονοξυγενάση και από την πεπτιδυλτρανσφεράση α μονοξυγενάση οι οποίες και οι 2 είναι απαραίτητες για την βιοσύνθεση νευροδιαβιβαστών. Η διανομή του χαλκού εντός του εγκεφάλου γίνεται από την πρωτεΐνη ATP7B, η οποία σε περίπτωση μετάλλαξης οδηγεί σε σοβαρή ανεπάρκεια του χαλκού στον εγκέφαλο. Επίσης πολύ σημαντική για την φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου είναι και η βιοδιαθεσιμότητα του χαλκού καθώς οι χρόνιες υψηλές ή χαμηλές τιμές του οδηγούν σε σημαντικές ανωμαλίες όπως η νόσος Menkes και η νόσος Wilson. Στοιχεία έδειξαν ότι ακόμα και κάποιες ανεπαίσθητες αλλαγές στην ομοιόσταση του χαλκού έχει σοβαρές συνέπειες στον εγκέφαλο. Ωστόσο απαιτείται περισσότερο έρευνα για να εξακριβωθούν οι ακριβείς μηχανισμοί αυτών των σχέσεων. (Paik et al, 1999)

3.9. Χαλκός και νόσος του Αλτσχάιμερ

Οι έρευνες σχετικά με την ύπαρξη ή μη συσχέτισης του χαλκού με την νευροεκφυλιστική νόσο του Αλτσχάιμερ βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο. Αρκετές είναι οι πρωτεΐνες οι οποίες παίζουν ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του χαλκού. Η νόσος του Αλτσχάιμερ έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη συσσώρευση μια πρωτεΐνης, της β-αμυλοειδούς (β-APP) στο εγκέφαλο η οποία επηρεάζει το

μεταβολισμό του χαλκού. Στη νόσο του Αλτσχάιμερ τα επίπεδα ορού του χαλκού είναι αυξημένα αλλά δεν έχει προσδιοριστεί αν αυτή η αύξηση των επιπέδων οφείλεται στη παθογένεια της νόσου ή είναι αποτέλεσμα της. Είναι γνωστό , ότι κατά τη γήρανση η λειτουργία του ήπατος είναι μειωμένη επομένως τα αυξημένα επίπεδα ορού του χαλκού ίσως προκύπτουν από την αδυναμία του ήπατος να απομακρύνει χαλκό. (Bush A. ; Strozyk D., 2004) Ωστόσο, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο χαλκός βοηθάει στην προστασία του εγκεφάλου από την νόσο του Αλτσχάιμερ και συγκεκριμένα η Εταιρεία Νευροεκφυλιστικών Διαταραχών ανέπτυξε ένα πειραματικό φάρμακο (PBT2). Το φάρμακο αυτό βελτίωσε την αποκατάσταση της γνωστικής λειτουργίας (μνήμης και σκέψης) σε πάσχοντες από την νόσο Αλτσχάιμερ με τη δράση ενεργών μετάλλων συμπεριλαμβανομένου του χαλκού και του ψευδαργύρου σε νευρώνες του εγκεφάλου που έχουν πληγεί από την ασθένεια. (www.ygeianews.gr) Ακόμη βρέθηκε ότι οι μεταλλαγές της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) έχουν σημαντική επίδραση στον εκφυλισμό μηχανικών νευρώνων όπως αυτής στη νόσο του Αλτσχάιμερ. (www.encephalos.gr)

Κεφάλαιο 4^ο: Ασθένειες που σχετίζονται με το χαλκό

4.1. Ιστορική αναδρομή της νόσου Wilson

Η νόσος Wilson ή αλλιώς υποτοφακοειδής εκφύλιση του ήπατος, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1912 από τον βρετανό νευρολόγο Dr Samuel Alexander Kinnier Wilson (1878-1937). Ο Wilson περιέγραψε τα κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα 4 ασθενών που πίστευε ότι όλοι έπασχαν από την ίδια ασθένεια συμπεριλαμβάνοντας άλλους 8 ασθενείς που αναφερόντουσαν στην βιβλιογραφία. Στην έρευνά του τόνισε ότι όλα τα κλινικά του ευρήματα συνδύαζαν μια προοδευτική εκφύλιση του φακοειδούς πυρήνα του εγκεφάλου μαζί με τα παθολογοανατομικά ευρήματα ηπατικής κίρρωσης. (Wilson S., 1912) Το 1948 ο Cummings απέδειξε την περίσσεια χαλκού στους ιστούς των ασθενών. Αργότερα το 1952 οι Scheinberg και Gitlin έδειξαν μια μείωση στη σερουλοπλασμίνη στο ορό των ασθενών με τη νόσο Wilson. (Cummings J., 1948)

4.2. Παθογένεια της νόσου Wilson

Η νόσος Wilson είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού. Η νόσος αυτή οφείλεται στη μείωση της απέκκρισης του χαλκού από τα ηπατικά κύτταρα καθώς και την μειωμένη ενσωμάτωση του στη σερουλοπλασμίνη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του χαλκού και την συσσώρευση του στο ήπαρ, έπειτα στον εγκέφαλο, στον κερατοειδή χιτώνα και

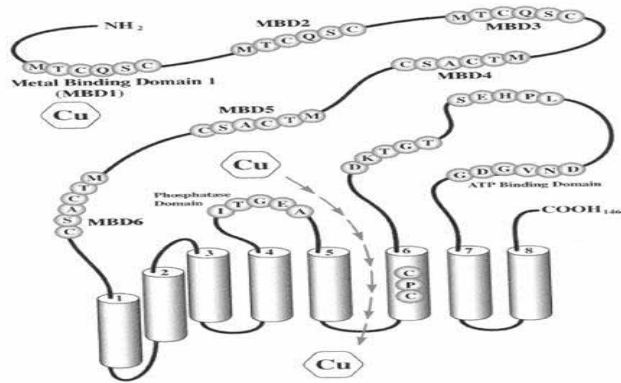
τα νεφρά. (www.iatriki-genetiki.med.uoa.gr). Όταν η ικανότητα του ήπατος για επαναποθήκευση του χαλκού κορεστεί ακολουθεί κυτταρικός θάνατος, με απελευθέρωση χαλκού στο πλάσμα οδηγώντας σε αιμόλυση και εναπόθεση του χαλκού σε εξωηπατικούς ιστούς (Taly A. et al, 2007). Η γενετική ανωμαλία εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 13 (μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 13 στη περιοχή 13q-q21) και αφορά το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ATP7B στο ήπαρ. Η ασθένεια παγκοσμίως πλήττει 1 στους 35000 έως 1 στους 100000 γεννήσεις ζώντων νεογνών και συχνότητα φορέων 1 στους 90. Η συχνότητα στη χώρα μας είναι στο 1,2% και αναμένεται κάθε χρόνο να υπάρχουν 1 έως 3 γεννήσεις νέων ασθενών. Γενικά στις κλειστές κοινωνίες η συχνότητα της νόσου είναι σημαντικά αυξημένη. Στην περίπτωση που κάποιος δεν ακολουθήσει κάποια θεραπεία ο θάνατος επέρχεται 1-3 χρόνια μετά την έναρξη νευρολογικών συμπτωμάτων εξαιτίας συνήθως της ηπατικής ανεπάρκειας (www.iatriki-genetiki.med.uoa.gr).

4.2.1. Η ATP7B πρωτεΐνη

Η ATP7B πρωτεΐνη περιέχει 1466 αμινοξέα και πρόκειται για μια αδενοσινοτριφωσφατάση P- τύπου που συνδέει το χαλκό στο N- τελικό άκρο της. Η πρωτεΐνη εντοπίζεται στο σύστημα Trans Golgi που βρίσκεται στα ηπατοκύτταρα και μεσολαβεί στην ενσωμάτωση 6 μορίων χαλκού από την αποσερουλοπλασμίνη σε σερουλοπλασμίνη. (Hung IH et al, 1997) Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται στο ήπαρ, στους νεφρούς και στο πλακούντα και έχει 2 λειτουργίες ανάλογα με την εντόπιση της στα ηπατοκύτταρο:

α) περιπυρηνικά: συνδέει το χαλκό με την αποσερουλοπλασμίνη

β) μέσω μιας μεμβράνης βοηθά στην έξοδο περίσσειας χαλκού από το ηπατοκύτταρο στη χολή.



Σχήμα 4.2: ATP7B πρωτεΐνη

(http://iatriki-genetiki.med.uoa.gr/parexomenes_ypiresies/nosos_wilson.htm).

4.2.2. Παθολογική πρωτεΐνη ATP7B

Η ελαττωματική ή μη έκφραση της πρωτεΐνης ATP7B είναι χαρακτηριστικό στα άτομα με νόσο Wilson εξαιτίας της μετάλλαξης της πρωτεΐνης και έτσι ο χαλκός συσσωρεύεται προοδευτικά εντός των ηπατοκυττάρων. (Pfeiffer R., 2007) Αρχικά, ο χαλκός συντίθεται στη μεταλλοθειονίνη και έπειτα συσσωρεύεται στα ηπατικά λυσοσωμάτια με τελική έξοδο του στη κυκλοφορία και εναπόθεση του σε διάφορους ιστούς (Μπίκα Ε., 2011) Ακόμη, διαταράσσεται η δέσμευση του χαλκού από την αποσερουλοπλασμίνη για τη δημιουργία της σερουλοπλασμίνης καθώς και την απέκκριση χαλκού στο ήπαρ. Ωστόσο, η μείωση των επιπέδων της σερουλοπλασμίνης λόγω της μετάλλαξης της πρωτεΐνης δεν είναι πάντα διαγνωστικό κριτήριο για τη νόσο Wilson. Έχει φανεί ότι ένα 5-15% των ασθενών εμφανίζουν φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένα τα επίπεδα της σερουλοπλασμίνης. (Brewer GJ, 2001; Scheinberg IH & Sternlieb I, 1984)

4.3. Μεταλλάξεις

Οι μεταλλάξεις εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 13 και αφορούν το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ATP7B. Περισσότερες από 200 μεταλλάξεις έχουν ανευρεθεί μέχρι σήμερα οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη νόσο αυτή. Αρκετές από τις μεταλλάξεις εμφανίζονται σε μερικούς μόνο ασθενείς και είναι σαφής η εθνική κατανομή τους. Υπάρχουν όμως συγκεκριμένο είδος μεταλλάξεων να εμφανίζεται σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες. Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι η H1069Q στην οποία γίνεται αντικατάσταση μιας ιστιδίνης από γλουταμίνη και αφορά το 40% του συνόλου των μεταλλάξεων παγκοσμίως και το 65% της Κεντρικής Ευρώπης. Από την άλλη, υπάρχει ένα 10% με τεκμηριωμένη τη νόσο Wilson όπου δεν ανευρίσκεται καμία γνωστή μετάλλαξη και ο γενετικός έλεγχος είναι αρνητικός. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ετεροζυγότες φέροντας έτσι διαφορετικές μεταλλάξεις σε κάθε χρωμόσωμα 13. (Pfeiffer R., 2007)

4.3.1. Μοριακή μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό

Κέντρο αναφοράς για την μελέτη ασθενών με τη νόσο Wilson αποτελεί το εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής το οποίο ξεκίνησε τη δραστηριότητα του το 1977. Η μοριακή ανάλυση ξεκινά με το DNA να απομονώνεται από λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος και η διαδικασία γίνεται με άμεσους και έμμεσους τρόπους. Έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα 93 ασθενείς από 69 συνολικά οικογένειες και 163 φυσιολογικά άτομα για τον καθορισμό της συχνότητας των ετεροζυγωτών στον ελληνικό πληθυσμό.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν:

- 20 μεταλλάξεις βρέθηκαν υπεύθυνες για το 86% των χρωμοσωμάτων WND στον ελληνικό πληθυσμό
- Οι 6 πιο συχνές μεταλλάξεις είναι: p.H1069Q, p.R969Q, p.L936X, p.Q289X, c.2530de1A, p.I1148T οι οποίες βρέθηκαν στα εξόνια 14, 13, 10, 12, 2 και 16 και αποτελούν το 70% των χρωμοσωμάτων WND.
- 81% των μεταλλάξεων βρίσκονται συγκεντρωμένες στα 8 εξόνια του γονιδίου.
- 30 ασθενείς βρέθηκαν ομοζυγώτες για 9 μεταλλάξεις

Η ανίχνευση των κοινών μεταλλάξεων επιτρέπουν σε όλες τις οικογένειες την προσυμπτωματική διάγνωση ασθενών καθώς και την έναρξη θεραπευτικής αγωγής πριν την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων. Ακόμη, γίνεται ταυτοποίηση φορέων στους συγγενείς των οικογενειών με τη νόσο και την εφαρμογή διάγνωσης φορέων στα ζευγάρια πριν την τεκνοποίηση. (www.iatriki-genetiki.med.uoa.gr).

4.4. Επίδραση ηλικίας-φύλου

Η ηλικία που εμφανίζεται η νόσος Wilson είναι κοντά στα 5 έως και τα 40 ενώ σε κάποιες άλλες βιβλιογραφίες αναφέρουν ότι μπορεί να εμφανιστεί και στην ηλικία των τριών έως και τα 80 έτη.

4.4.1. Ηλικία και εκδήλωση της νόσου

A) Ηπατικές εκδηλώσεις : εμφανίζονται στην εφηβική και παιδική ηλικία με κορύφωση εμφάνισης στα 10-13 χρόνια της ζωής ενός εφήβου.

B) Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις: αποτελούν την αρχική κλινική εκδήλωση της νόσου στο 40-60% των ατόμων με νόσο Wilson. Η μέση ηλικία εμφάνισης που τα άτομα εμφανίζουν νευρολογική σημειολογία είναι τα 18-19 έτη αν και στην ηλικία των 6 μπορεί να εμφανιστούν. Έχουν σημειωθεί και νευρολογικές εκδηλώσεις και στην ηλικία των 72 ετών. (Pfeiffer R., 2007) Η ηλικία πλέον δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο αποκλεισμού όπως παλιότερα. Οι έρευνες έδειξαν ότι η κεραυνοβόλος έναρξη της νόσου εμφανίζεται 4 φορές συχνότερα στις γυναίκες.

4.5. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα οφείλεται στη τοξικότητα του χαλκού η οποία προκαλεί ηπατική βλάβη κατά τα πρώτα στάδια της νόσου καθώς και νευρολογικές διαταραχές στα προχωρημένα στάδια. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν ηπατική νόσο και σπανιότερα

νευρολογικά συμπτώματα ή ψυχιατρική συνδρομή. Τα πρώτα συμπτώματα από την προοδευτική συσσώρευση του χαλκού στο ήπαρ στις περισσότερες των περιπτώσεων και κυρίως στα μικρά παιδιά είναι ίκτερος, ασκίτης ή πυλαία υπέρταση. Η νόσος μπορεί επίσης να εμφανιστεί με νεφρικούς λίθους, υποθυρεοειδισμό και υποπαραθυρεοειδισμό, αμνηρόρια. (Μπίκα Ε., 2011)

4.5.1. Ηπατική νόσος

Το 40-50% των ασθενών στη νόσο Wilson παρουσιάζουν ηπατική δυσλειτουργία και η ηλικία που κατά μέσο όρο εμφανίζεται είναι στα 11. Είναι σχεδόν σπάνιο τα συμπτώματα να εμφανιστούν νωρίτερα από την ηλικία των 5 και αργότερα από την ηλικία των 40 αν και έχει καταγραφεί ότι διαγνώσθηκε η νόσος σε παιδί 2 ετών το οποίο παρουσίασε επίμονη αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η ηπατική δυσλειτουργία που εμφανίζεται μπορεί να πάρει διάφορες μορφές. Αρχικά, μπορεί να υπάρξει αύξηση των ηπατικών ενζύμων και έτσι θα πρέπει να γίνει μια ασυμπτωματική διερεύνηση του ήπατος. Από την άλλη, το 25 % των ασθενών παρουσιάζει οξεία παροδική ηπατίτιδα και έτσι η εμφάνιση της νόσου είναι σχεδόν βέβαιη. Η παρουσία της οξείας ηπατίτιδας σε συνδυασμό με την αιμολυτική αναιμία, την ηπατική δυσλειτουργία ή την αύξηση της μη συζευγμένης χολερυθρίνης είναι σημαντικά σημάδια για την νόσο του Wilson. Η νόσος μπορεί να κάνει την εμφάνιση της ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια με το 5% των ασθενών να εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα εξαιτίας της παρουσίας της νόσου Wilson. Ακόμη, η αιμολυτική αναιμία (Coombs-) είναι συνήθως παρών από την ξαφνική απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων χαλκού στο αίμα και την αδυναμία του ήπατος να τις απομακρύνει. Η πιο κοινή μορφή εμφάνιση της νόσου Wilson είναι η ανάπτυξη προοδευτικής κίρρωσης του ήπατος. Λόγω της ποικιλίας εμφάνισης της νόσου πρέπει κάθε άτομο κάτω από την ηλικία των 50 με ανεξήγητη ηπατική νόσο θα πρέπει να εξετάζεται για την νόσο Wilson. Τέλος, η θνησιμότητα από την νόσο σε ασθενείς κάτω των 30 είναι ανησυχητικά υψηλή και κατά μεγάλο ποσοστό εμφανίζεται στις γυναίκες. (Pfeiffer R., 2007)

4.5.2.Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

Η ηπατική ανεπάρκεια στους ασθενείς με τεκμηριωμένη νόσο Wilson εμφανίζεται συνηθέστερα σε παιδιά και νέους με αφορμή εκδήλωσης να αποτελεί κάποια ιογενής λοίμωξη ή η εμφάνιση τοξικότητας από κάποιο φάρμακο. Υπάρχουν κάποιοι δείκτες που μέσω εργαστηριακών εξετάσεων υποδεικνύουν την περίπτωση ηπατικής βλάβης καθώς και τον βαθμό λειτουργίας του ήπατος του ασθενή. Οι δείκτες αυτοί είναι οι ηπατικές τρανσαμινάσες AST, ALT και ALP . Οι δείκτες φλεγμονής του ήπατος AST και ALT σε οξεία βλάβη του ήπατος ή σε οξεία ιογενής ηπατίτιδα μπορεί να είναι αυξημένοι πάνω από 1000 IU/L και το ALP <40 IU/L. Στη περίπτωση που μπορεί να κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας διαταράσσεται η πήκτικότητα του αίματος που δεν ανταποκρίνεται παρά την χορήγηση βιταμίνης K. (www.medicinenet.com) Επίσης μπορεί να εμφανιστεί ένα είδους αιμολυτικής αναιμίας λόγω της αυξημένης ποσότητας χαλκού στο αίμα καθώς και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Τέλος, εμφανίζεται ο δακτύλιος Kayser-Fischer που δεν προϋπήρχε στο 50% των ασθενών.

4.5.3. Νευρο-ψυχιατρικές εκδηλώσεις

Στο 40-60% των ασθενών με νόσο Wilson εμφανίζουν νευρολογικά συμπτώματα και αποτελούν την αρχική εκδήλωση της νόσου. (Brewer GJ, ,2001) Η μέση ηλικία εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι τα 19 έτη αν και η νευρολογική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί και στην ηλικία των 6. (Strickland G. ; Leu ML, 1975) Τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι: αταξία, δυστονίες, σιελόρροια, βραδύτητα ομιλίας, σαρδόνιο γέλωτα, επιληπτικές κρίσεις, ημικρανίες, παρεγκεφαλική δυσλειτουργία, αδυναμία βάδισης κτλ. Έχει βρεθεί ότι περίπου μόνο το 5% των ασθενών εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις. Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει τριπλάσια ή τετραπλάσια συγκέντρωση χαλκού σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς νευρολογική σημειολογία ή τον υγιή πληθυσμό. Ασθενείς που φέρουν την νόσο Wilson εκδηλώνουν ψυχιατρική δυσλειτουργία στο 20% αυτών. Ψυχιατρικά συμπτώματα εμφανίζουν οι περισσότεροι ασθενείς κάποια στιγμή στη ζωή τους και είναι πιο συχνά σε όσους συνυπάρχουν και νευρολογική δυσλειτουργία. Ποικιλία ψυχιατρικών συμπτωμάτων εμφανίζονται στη νόσο όπως: αλλαγές προσωπικότητας, διαταραχές διάθεσης, ιδιαίτερα κατάθλιψη αποτελώντας το συχνότερο χαρακτηριστικό. Σημάδια

αυτοκτονίας έχουν σημειωθεί στο 16% των ασθενών, αντικοινωνική ή εγκληματική συμπεριφορά. (Pfeiffer R., 2007).

4.5.4. Εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς

Από τις βλαβερές επιπτώσεις της νόσου Wilson δεν λείπει και η περιοχή των ματιών. Η συσσώρευση χαλκού στο κερατοειδή χιτώνα δημιουργεί τον καφεοειδή δακτύλιο Kayser-Fleisher που μπορεί να γίνει ορατός γύρω από την ίριδα. Ακόμη, μπορεί να εμφανιστεί καταρράκτης σαν άνθος ηλιοτροπίου όπως λέγεται. Οι επιπλοκές στους οφθαλμούς γίνονται ορατές με την σχισμοειδή λυχνία ενώ σε προχωρημένη νόσο είναι εμφανής και με το γυμνό μάτι. Οι επιπλοκές που εμφανίζονται στα μάτια αποτελούν δείκτες συμμόρφωσης στη θεραπεία ενώ υποχωρούν μετά τη μεταμόσχευση του ήπατος. Κατά τη διάρκεια της νύχτας έχει βρεθεί στους ασθενείς οπτική νευρίτιδα και στραβισμό σε πιο σπάνιες περιπτώσεις. (Μπίκα Ε., 2011)

4.5.4.1. Δακτύλιος Kayser-Fleisher

Ο δακτύλιος Kayser-Fleisher συμβαίνει στο 60% των περιπτώσεων ασθενών με νευρολογικά παρά με ηπατικά προβλήματα και σχεδόν στο 90% των ασθενών με νευροψυχιατρικά συμπτώματα. Προκύπτει από τις εναποθέσεις χαλκού στη μεμβράνη του Δεσκεμέτιου υμένα του κερατοειδούς. Το χρώμα του δακτυλίου κυμαίνεται από χρυσό μέχρι πράσινο και καστανό και γίνεται ορατό στην ανώτερη πλευρά του κερατοειδούς ακολουθούμενο από την κατώτερη πλευρά με πλήρωση των έσω και έξω πλευρών. Ο δακτύλιος Kayser-Fleisher είναι σχεδόν πάντα παρών σε άτομα με νόσο Wilson παρουσία νευρολογικών ή ψυχιατρικών συμπτωμάτων ενώ αδύνατο να εμφανιστεί σε προσυμπτωματικά άτομα ή άτομο με μόνο την ηπατική προσβολή. Τέλος, έχει αναφερθεί πιο σπάνια η ύπαρξη του δακτυλίου και σε άλλα χρόνια ηπατικά νοσήματα όπως χολική κίρρωση, πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα κ.ά. (Pfeiffer R., 2007)



Εικόνα 4.1: Εκδήλωση ασθένειας στους οφθαλμούς-Δακτύλιος Kayser-Fleisher

(http://www.healthline.com/galeimage?contentId=gend_02_00381&id=gend_02_img0110).

4.5.4.2. Καταρράκτης σαν άνθος ηλιοτροπίου

Η άλλη κλασική οφθαλμολογική εκδήλωση που εμφανίζονται στα άτομα με νόσο Wilson είναι ο καταρράκτης σαν άνθος ηλιοτροπίου που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Siemerling και Oloff το 1922. Την συγκεκριμένη οφθαλμολογική πάθηση την εμφανίζουν μόνο το 17% των ασθενών με νόσο Wilson. Στην πάθηση αυτή του ματιού υπάρχουν εναποθέσεις χαλκού στον φακό πρασινωπού ή καφέ χρώματος χωρίς να επηρεάζουν όμως την όραση. (Wieber DO et al, 1977)

4.5.5. Προσβολή άλλων οργάνων

- Νεφροί: σύνδρομο Fanconi και λιθίαση ουροποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα την υπερασβεστιουρία, υποκαλιαιμία και μυϊκή αδυναμία. Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής η προσβολή των νεφρών καθώς η ATP7B εκφράζεται στους νεφρούς.

- Μυοσκελετικό: αρθροπάθειες που αφορούν συχνότερα την σπονδυλική στήλη και τις μεγάλες αρθρώσεις. Επίσης στοιχεία αναφέρουν ότι το 88% των ασθενών εμφανίζουν οστεοπόρωση, πόνο στις αρθρώσεις, αυθόρμητα κατάγματα και χονδρασβέστωση,
- Αίμα: αιμολυτική αναιμία λόγω οξειδωτικής βλάβης των ερυθροκυττάρων με Coombs(-ve) στο 10-15% των ασθενών. Η ταυτόχρονη παρουσία οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και αιμολυτικής αναιμίας αποτελούν σημαντική διαγνωστική ένδειξη για τη νόσο Wilson. (Pfeiffer R., 2007).
- Καρδιά: εμφανίζονται μυοκαρδιοπάθειες, αρρυθμίες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. (Yarze ZC et al, 1992).
- Συσχέτιση με καρκίνο: είναι μικρή , μόλις 2 περιπτώσεις έχουν καταγραφεί και η επίπτωση καρκίνου έχει σχέση με τη διάρκεια της νόσου και την ηλικία που προσβάλλεται ο ασθενής.
- Γυναικολογικές ανωμαλίες: προβλήματα στην έμμηνο ρύση, καθυστέρηση εφηβείας και γυναικομαστία στους άνδρες. (Lau JY et al, 1990).

4.6. Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου Wilson γίνεται σχετικά με απλές δοκιμές αν και δεν υπάρχουν σαφή διαγνωστικά κριτήρια. Οι δοκιμές αυτές γίνονται μέσω εξετάσεων στις οποίες μπορεί να διαγνωσθεί η ασθένεια τόσο στους συμπτωματικούς ασθενείς τόσο και σε αυτούς που δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα. (www.wilsondisease.org). Έχουν εκδοθεί οδηγίες από το AASLD (American Association for the Study Liver Diseases) που διαφέρουν όμως ανάλογα με το πώς εκδηλώνεται η νόσος. Η διάγνωση της νόσου βασίζεται σε δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω (Μπίκα, 2011) :

A) στο χαμηλό επίπεδο σερουλοπλασμίνης < 20mg/dl και εμφανίζεται στο 85-90% των ασθενών με νόσο Wilson. Πρόκειται για μια α-2 σφαιρίνη γλυκοπρωτεϊνικής σύνθεσης η οποία φυσιολογικά δεσμεύει το 90% του χαλκού στο πλάσμα και το αποδίδει σε ένζυμα που περιέχουν χαλκό. Από μόνη της η σερουλοπλασμίνη δεν αποτελεί ισχυρό δείκτη ένδειξης της νόσου αλλά αν η τιμή της φτάσει να είναι <5 mg/dl αποτελεί ισχυρότατη απόδειξη για την παρουσία αυτής.

Β) στην αυξημένη συγκέντρωση χαλκού στο ήπαρ $>250 \text{ } \mu\text{g/g}$ ξηρού βάρους που μπορεί να διαγνωσθεί σε παρασκεύασμα βιοψίας ήπατος.

Γ) στην αυξημένη απέκκριση χαλκού από τα ούρα $>100 \text{ mgr/24h}$ παρουσία του δακτυλίου Kayser-Fleischer (www.iatriki-genetiki.med.uoa.gr). Οι φυσιολογικές τιμές χαλκού στα ούρα είναι $<30\text{-}40 \text{ mcg/24h}$. Αυξημένα επίπεδα χαλκού στα ούρα έχουν σημειωθεί σε αποφρακτική ηπατική νόσο. Έτσι, η 24ωρη μέτρηση του χαλκού στα ούρα αποτελεί την καλύτερη διαγνωστική εξέταση για τη νόσο Wilson ειδικά σε ασθενείς με νευρολογική ή ψυχιατρική σημειολογία.

Δ) στην ηπατική βιοψία η οποία κρίνεται απαραίτητη για την ιστολογία, την ιστοχημεία καθώς και την ποσοτικοποίηση του χαλκού στο ήπαρ. Η βιοψία του ήπατος είναι μια διαδικασία που προκαλεί σε μικρό αλλά υπαρκτό ποσοστό επιπλοκές στους ασθενείς οπότε θα πρέπει να πραγματοποιείται σε περιπτώσεις όπου άλλες προσεγγίσεις για την διάγνωση της νόσου δε απέδωσαν. Οι ασθενείς που εμφανίζουν νευρολογική ή ψυχιατρική δυσλειτουργία δεν κρίνεται να μπουν στην διαδικασία της βιοψίας διότι άλλες εξετάσεις έχουν δείξει την εμφάνιση της νόσου Wilson. Η χρήση της βιοψίας κρίνεται απαραίτητο σε αυτούς που εμφανίζουν ηπατική δυσλειτουργία όπου χαλκός δεν έχει ακόμη εκκενωθεί από το ήπαρ και μπορεί να έχει κατακλύσει άλλους ιστούς και όργανα. (Pfeiffer R., 2007)

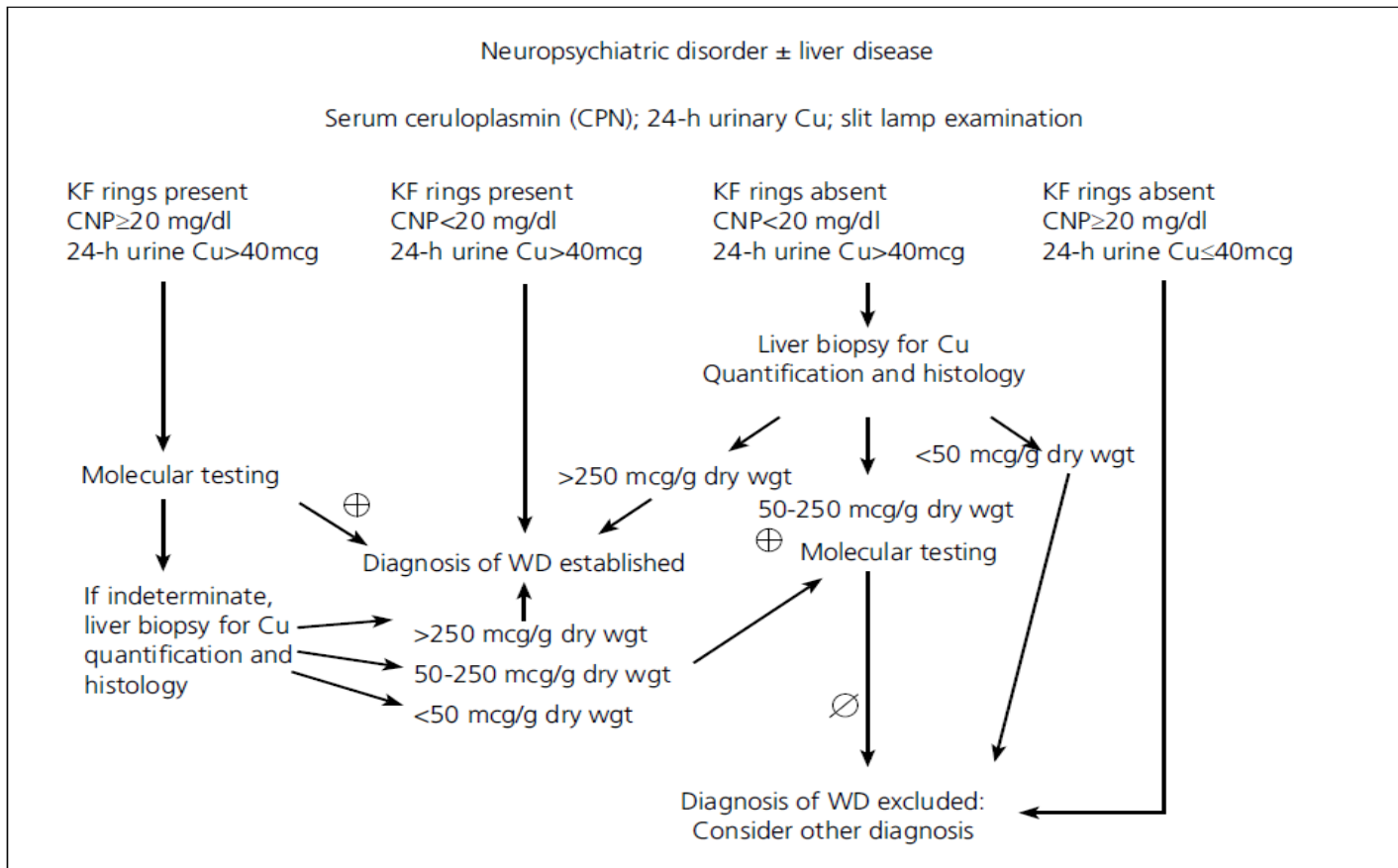
Ε)στο γενετικός έλεγχο και στα αδέλφια και ανάλυση μεταλλαγής (www.wilsondisease.org)

Ζ) στη δοκιμασία της πενικιλλαμίνης η οποία αποτελεί μια καλά μελετημένη μέθοδο και εφαρμόζεται σε ασυμπτωματικά παιδιά με έντονη υπόνοια για τη νόσο Wilson με τιμές χαλκού στα ούρα $<100 \text{ mcg}$. Άγνωστη είναι η ευαισθησία της δοκιμασίας αυτής στους ενήλικες. Η δοκιμασία ξεκινά με την χορήγηση 500 mg D πενικιλλαμίνης και έπειτα επαναλαμβάνεται η χορήγηση στις επόμενες 12 ώρες της 24ώρης συλλογής. Η δοκιμασία αυτή είναι διαγνωστική για τη νόσο όταν ο χαλκός ούρων είναι $>1600 \text{ mcg/24h}$.

Η)στο ποσοτικός προσδιορισμό του χαλκού στο ηπατικό παρέγχυμα: οι φυσιολογικές τιμές είναι από $15\text{-}55 \text{ mcg}$ χαλκού/gr ξηρού και οι διαγνωστικές τιμές είναι $>250 \text{ mcg/gr}$. Η μέθοδος αυτή αποτελεί το πιο αξιόπιστο διαγνωστικό κριτήριο αν και οι

φυσιολογικές τιμές που μπορεί να προκύψουν δεν αποκλείουν ούτε εδώ την παρουσία της νόσου. (Μπίκα Ε., 2011)

Είναι σημαντικό η διάγνωση της νόσου να γίνεται όσο το δυνατό γρηγορότερα αφού σοβαρή ηπατική βλάβη μπορεί να επέλθει χωρίς να υπάρξουν σημάδια της ασθένειας. Τα άτομα με την νόσο Wilson μπορεί να φαίνονται ότι η υγεία τους είναι σε άριστη κατάσταση χωρίς όμως αυτό να ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα. (www.wilsondisease.org). Έλεγχος για τη νόσο πρέπει να γίνεται σε άτομα ηλικίας από 3 έως 55 ετών που εμφανίζουν ηπατοπάθεια, νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις και να αποτελεί πάντα μέρος της διαφορικής διάγνωσης. Τέλος, για την διάγνωση χρησιμοποιείται και μοριακός γενετικός έλεγχος ανάλυσης των μεταλλάξεων του γονιδίου ATP7B. (Roberts EA., Schilsky ML., 2008)



Σχήμα

4.2:

Διαγνωστικός

Αλγόριθμος

νόσου

Wilson-

AASLD

2008

4.7. Θεραπείες και φάρμακα

Η πρόγνωση της νόσου Wilson μέχρι και τις αρχές του 1951 ήταν άγνωστη, αδύνατη και η θνητότητα της άγγιζε το 100%. Εκεί στα τέλη του 1951 ανακαλύφθηκε η πρώτη θεραπεία για τη νόσο, ο χηλικός δεσμευτικός παράγοντας του χαλκού, το BAL (British Anti-Lewisite) ή διμερκαπτοπροπανάλη που χορηγούταν ενδομυϊκά με όχι και τόσο καλά αποτελέσματα. Γύρω στα 1956 η αντιμετώπιση της νόσου γνώρισε επανάσταση με την θεραπεία της πενικιλλαμίνης από τον εφευρέτη John Walshe (Scheinberg IH, 1984 ; Walshe JM., 1973). Η θεραπεία της νόσου γίνεται δια βίου και διακόπτεται μόνο σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης. Η θεραπεία στοχεύει να απομακρύνει την περίσσεια χαλκού και να αποτρέψει την επανασυσσώρευση του. Η απομάκρυνση της περίσσειας χαλκού γίνεται μέσω χηλικών παραγόντων: της D- πενικιλλαμίνης και της τριεντίνης. Όσον αφορά την πρόληψη της επανασυσσώρευσης του χαλκού δίνονται χαμηλές δόσεις χηλικών παραγόντων καθώς και μέταλλα όπως αυτή του ψευδάργυρου και του μολυβδαίνιου που ανταγωνίζονται την απορρόφηση του χαλκού.

4.7.1.D- πενικιλλαμίνη

Η πενικιλλαμίνη ένα υποπροϊόν του μεταβολισμού της πενικιλίνης εισήχθη για την θεραπεία από τη νόσο Wilson από τον Walshe το 1956. (Walshe JM, 1956) Ο χηλικός παράγοντας D-πενικιλλαμίνη αποτελεί εδώ και πολλά χρόνια πρώτη γραμμής φάρμακο για την θεραπεία της νόσου Wilson. Το φάρμακο αυτό, προάγει τη νεφρική απέκκριση χαλκού μειώνοντας τη σύνδεση του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος καθώς και τη δράση της μεταλλοθειονίνης. Η δράση του φαρμάκου είναι αποτελεσματική από το πρώτο δίμηνο με εξάμηνο της θεραπείας. Στις περισσότερες των περιπτώσεων συγχορηγείται με πυροξιδίνη 25 mg/ημέρα. Στο 30% των ασθενών το φάρμακο δεν γίνεται ανεκτό ενώ γύρω στο 5% διακόπτει τη φαρμακευτική αγωγή λόγω παρενεργειών. Αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, θρομβοπενία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας. (Μπίκα Ε., 2011)

Η εισαγωγή της πενικιλλαμίνης δημιούργησε προβλήματα σε όσους ασθενείς την προσλάμβαναν. Στους ασθενείς με νευρολογική σημειολογία υπήρξε επιδείνωση των

συμπτωμάτων τους κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της χορήγησης του φαρμάκου (Brewer GJ et al, 1987). Η μείωση της καθημερινής δόσης μπορεί να αποτελεί λύση αλλά όχι όμως και στην περίπτωση της λειτουργικότητας του εγκεφάλου που δεν αποκαθίσταται. Ασθενείς που έκαναν χρόνια χρήση της πενικιλλαμίνης και η νόσος ελεγχόταν καλά με το φάρμακο και αποφάσισαν να το διακόψουν ανέπτυξαν μη αντιστρεπτή ηπατική νόσο μέσα στα επόμενα ένα με δύο χρόνια. (Scheinberg IH et al, 1987; Walshe JM et al, 1987)

Οι θετικές επιδράσεις που επιφέρει η πενικιλλαμίνη παίρνουν εβδομάδες για να φανεί κάποια νευρολογική βελτίωση και μήνες για την βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Συνεπώς, το φάρμακο αυτό δεν μπορεί να θεραπεύσει ηπατική ανεπάρκεια σε προχωρημένο στάδιο ή σε οξύ επεισόδιο κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. (McCullough A et al, 1983 ; Scheinberg I et al, 1984). Σε περιόδους που υπάρχουν οξύ επεισόδια παρατηρείται μεγάλη αύξηση των επιπέδων του ελεύθερου χαλκού του πλάσματος και αυτό θέτει σε κίνηση ένα φαύλο κύκλο κυτταρικής καταστροφής και απελευθέρωσης χαλκού. Για την γρήγορη αφαίρεση μεγάλων ποσοτήτων χαλκού υπάρχουν μέθοδοι όπως: η περιτοναϊκή διάλυση, η πλασμαφαίρεση και η αιμοδιήθηση.

Οι απόψεις για τη χρήση της πενικιλλαμίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δίστανται. Έχουν καταγραφεί περισσότερες από 50 κήσεις χωρίς σημαντικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στα νεογνά που γεννιούνται (Scheinberg IH et al 1984; Walshe JM, 1977). Υπάρχουν όμως 2 αναφορές παιδιών που γεννήθηκαν με ασυνήθιστες αλλαγές στο συνδετικό τους ιστό με ένοχο την πενικιλλαμίνη η οποία επηρέασε τον πολυμερισμό του κολλαγόνου. (Mjølnerod OK et, 1971 ; Linares A et al, 1979).

Όσες μητέρες λάμβαναν τριενίνη δεν δημιουργήθηκε στα νεογνά τους καμία είδους ανωμαλία. Μελέτες που έγιναν σε ζώα απέδειξαν ότι η θεραπεία υποκατάστασης χαλκού μπορεί να προβλέψει τα τερατογόνα αποτελέσματα της πενικιλλαμίνης και της τριεντίνης (Keen CL et al, 1983). Όσοι ασθενείς είχαν περίσσεια χαλκού φάνηκε να προφυλλάσσονται από τις επιδράσεις πάνω στο έμβρυο.

4.7.1.1. Δοσολογία

- Η συνήθης δοσολογία ξεκινά με: 250-500 mg/ημέρα σε 4 δόσεις ημερησίως με άδειο στομάχι φθάνοντας τα 1000-1500 mg/ημέρα σε 2 ή 4 δόσεις. (Pfeiffer R., 2007)
- Δόση συντήρησης είναι: 750-1000 mg/ημέρα σε 2 δόσεις.
- Στα παιδιά η χορήγηση είναι: 20 mg/KG ΣΒ/ημέρα με λήψη 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό για καλύτερη απορρόφηση.

4.7.1.2. Παρενέργειες

Οι παρενέργειες του φαρμάκου ποικίλουν και έχουν καταγραφεί οι παρακάτω: αντιδράσεις υπερευαισθησίας στις πρώτες 3 εβδομάδες με πυρετό, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια, μείωση των WBC και PLTS, πρωτεϊνουρία.

- όψιμες αντιδράσεις από μήνες έως χρόνια από την έναρξη της θεραπείας με: μυελοτοξικότητα με μειωμένο PLTS, απλαστική αναιμία, νεφρωσικό σύνδρομο, lupus-like syndrome, μυασθένεια, δερματικές εκδηλώσεις, ναυτία, εμετοί, ανορεξία, άμβλυωση γύσης, οπτική νευρίτιδα. (Μπίκα Ε., 2011)

Ο Brewer και οι συνεργάτες του υποστηρίζουν ότι το 50% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η πενικιλλαμίνη παρατηρείται επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη της θεραπείας η οποία δεν επανήλθε ποτέ. Ο λόγος της επιδείνωσης είναι ακόμη αβέβαιη με κάποιους να υποστηρίζουν ότι με χαμηλότερες δόσεις του φαρμάκου να επιφέρουν και λιγότερο πιθανή την έξαρση των νευρολογικών συμπτωμάτων. (Brewer GJ, 2001)

4.7.1.3. Διακοπή της αγωγής

Η φαρμακευτική αγωγή διακόπτεται όταν από τις εργαστηριακές εξετάσεις παρατηρηθούν τα ακόλουθα:

- WBC <3000/mm³
- Ουδετερόφιλα <2000/mm³
- PLTS<120.000 ή συνεχώς πτώση σε επανελέγχους
- RBC στα ούρα>10/κοπ
- Πρωτεϊνουρία >2+ στο stick ούρων

Κατά τη διάρκεια της κύησης ή του θηλασμού η φαρμακευτική αγωγή δεν διακόπτεται αλλά μειώνεται η δοσολογία κατά 25-50%.

4.7.1.4. Παρακολούθηση της θεραπείας

Η παρακολούθηση της θεραπείας γίνεται με μέτρηση του χαλκού ούρων 24ώρου. Στο αρχικό στάδιο θεραπείας ο χαλκός στα ούρα είναι μεγαλύτερη των 2000 mcg/ημέρα ενώ στη συνέχεια πρέπει να είναι μικρότερη από 500 mcg/ημέρα. Από τη άλλη η έναρξη της δόσης συντήρησης πρέπει να είναι σε τιμές 250-500 mcg/ημέρα. (Μπίκα Ε., 2011)

4.7.2. Τριεντίνη

Η θεραπεία με τριεντίνη ανακαλύφθηκε και αυτή από τον Walshe και είναι ακόμη ένας χηλικός παράγοντας χαλκού. Η τριεντίνη ως θεραπεία για την νόσο Wilson ξεκινά όταν η πενικιλλαμίνη δεν ανέχεται από τον ασθενή και έτσι η δεύτερη διακόπτεται. Έχουν παρόμοια δράση και η διαφορά εντοπίζεται στο ότι η τριεντίνη που προσλαμβάνεται αποβάλλει από τα ούρα περίπου 1% του χαλκού σε σχέση με την πενικιλλαμίνη που απεκκρίνει στα ούρα το 80% του χαλκού που προσλαμβάνεται. (Μπίκα Ε., 2011) Παρόλα αυτά, η θεραπεία με τριεντίνη εξακολουθεί να είναι

λιγότερο γνωστή σε σχέση με την χρήση της πενικιλλαμίνης και μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το 26% των ασθενών που την χρησιμοποίησαν ως αρχική θεραπεία για τη νόσο Wilson εμφάνισαν επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων. (Brewer GJ et al, 1987)

4.7.2.1. Δοσολογία

Οι δόσεις οι οποίες χορηγούνται είναι οι εξής:

- 750-1500 mg /ημερησίως με άδειο στομάχι σε 2 ή 3 δόσεις
- 750-1000 mg /ημερησίως η δόση συντήρησης
- 20 mg/KG/ΣΒ σε 2 ή 3 δόσεις

Πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το φαγητό

4.7.2.2. Παρενέργειες

Οι παρενέργειες από την τριεντίνη σε σχέση με την πενικιλλαμίνη είναι λιγότερες και έχουν αναφερθεί οι εξής:

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και πιο σπάνια πανκυτταροπενία.
- Αιμορρασική γαστρίτιδα, άμβλυση γεύσης και εξάνθημα πιο σπάνια Αναστρέψιμη σιδηροβλαστική αναιμία.
- Εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ.
- Ραβδομύλυση :1 περίπτωση στη βιβλιογραφία σε ασθενή με πρωτοπαθή χολική κίρρωση.

Η παρακολούθηση της θεραπείας γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στη περίπτωση της πενικιλλαμίνης δηλαδή με μέτρηση του χαλκού στα ούρα ενός 24ώρου. Η αύξηση των τρανσαμινασών είναι δείκτης μη συμμόρφωσης στη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του φαρμάκου. (Μπίκα Ε., 2011)

4.7.3. Ψευδάργυρος

Στη θεραπεία της νόσου Wilson έχει παίξει σημαντικό ρόλο ο ψευδάργυρος και σταδιακά γίνεται όλο και πιο αναγκαία η χρήση του. Ο πρώτος που πρότεινε τον ψευδάργυρο ως θεραπεία είναι ο Schouwik το 1961. (Hoogenraad TU, 2006) Ο ψευδάργυρος χορηγείται είτε ως οξικός, είτε ως θειικός ή ως γλυκονικός και επάγει τη σύνθεση διαιτητικού χαλκού με τη μεταλλοθειονίνη στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και τα άλατα να μπλοκάρουν την εντερική απορρόφηση του. Στην αρχή τα άλατα ψευδαργύρου χρησιμοποιήθηκαν μόνο μετά από μήνες ή χρόνια θεραπείας με πενικιλλαμίνη. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν σαν πρώτης γραμμής φάρμακο σε αρκετές περιπτώσεις. Ακόμη, ο ψευδάργυρος επάγει την ηπατική σύνθεση της μεταλλοθειονίνης προκαλώντας την αύξηση του ηπατικού χαλκού για τουλάχιστον 1 χρόνο έχοντας ως αποτέλεσμα την προοδευτική μείωση στη δέσμευση του χαλκού. Σε περίπτωση που διακοπεί η θεραπεία έστω και για λίγες ημέρες, οι μεταλλοθειονίνες έχουν την ιδιότητα να έχουν χρόνους ημίσειας ζωής που κυμαίνονται από 16-30 ώρες και έτσι μπορεί να απελευθερωθούν μεγάλες ποσότητες χαλκού μέσα στα ηπατοκύτταρα και αυτό να οδηγήσει σε οξεία ηπατική κρίση. Στα παιδιά οι γιατροί επιλέγουν τα άλατα ψευδαργύρου σε περίπτωση μη ανοχής τους στα χηλικά σκευάσματα.

4.7.3.1 Δοσολογία.

- Συνήθως είναι 50 mg στοιχειακού ψευδαργύρου σε 2 ή 3 δόσεις
- Παιδιά >5 ετών: 75 mg σε 3 δόσεις

4.7.3.2.Παρενέργειες

Οι παρενέργειες που έχουν καταγραφεί ύστερα από τη λήψη αλάτων ψευδαργύρου είναι:

- Γαστρεντερικές διαταραχές (δυσπεψία)
- Επιδείνωση ηπατικής λειτουργίας
- Αύξηση λιπάσης ορού χωρίς κλινική εικόνα παγκρεατίτιδας
- Πιο σπάνια: επιδείνωση νευρολογικών εκδηλώσεων

Κατά τη διάρκεια της κύησης ο ψευδάργυρος μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια. (Μπίκα Ε., 2011)

4.7.4. Μολυβδαίνιο (ammonium tetrathiomolybdate)

• Το μολυβδαίνιο είναι ο πιο ισχυρός διαθέσιμος χηλικός παράγοντας για τη νόσο Wilson. Δεν διατίθεται στην Ευρώπη ενώ στις ΗΠΑ χρησιμοποιείται μόνο σε κλινικές μελέτες. Έχει διπλή δράση καθώς δεσμεύει και μειώνει την απορρόφηση του χαλκού. Ακόμη, σχηματίζει μη απορροφήσιμα συμπλέγματα με το χαλκό στο βλεννογόνο του εντέρου και ελεύθερα ή χαλαρά συνδεδεμένα συμπλέγματα χαλκού στο πλάσμα ή στους ιστούς. (Μπίκα Ε., 2011) Το μολυβδαίνιο δεν προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία αλλά για αρχική θεραπεία 8 περίπου εβδομάδων και η ημερήσια δόση του ανέρχεται στα 20 mg σε 6 δόσεις. Σε αντίθεση με την πενικιλλαμίνη και την τριεντίνη δεν εμφανίζεται επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων παρά μόνο στο 4% των ασθενών και είναι ανεκτό από τους περισσότερους αν και σε κάποιους έχει σημειωθεί αναιμία ή λευκοπενία. (Brewer GJ, 2001; Brewer GJ et al, 1987)

4.7.5. Άλλα θεραπευτικά μέτρα

Ένα άλλο θεραπευτικό μέσο για τη νόσο του Wilson είναι η μεταμόσχευση του ήπατος. Εφαρμόζεται σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (5%) οποίοι αναπτύσσουν οξεία

ηπατική ανεπάρκεια και οδηγούνται γρήγορα σε θάνατο παρά τη φαρμακευτική θεραπεία. (Schilsky ML et al, 1994 ; Schafer DF & Shaw BW, 1989) Η μεταμόσχευση του ήπατος θεωρείται μια αποτελεσματική θεραπεία αλλά με επίφοβη εξέλιξη. Μια πρόσφατη μελέτη παρουσιάζει τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών ύστερα από τη μεταμόσχευση με το 89,1% αυτών να ζει για 12 μήνες, το 82,9% για 3 χρόνια, το 75,6% για 5 χρόνια και το 58.8% για 10 χρόνια. (Medici V et al, 2005) Η πρώτη υποψία για τη μεταμόσχευση του ήπατος είναι όταν το ήπαρ αδυνατεί να απομακρύνει την περίσσεια χαλκού και η επιτυχία έγκειται αν ο δότης είναι και αυτός φορέας της νόσου. (Tamura S. et al, 2005)

4.7.6.Screening test για την νόσο Wilson

Τα screening tests ή αλλιώς δοκιμές διαλογής, είναι εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση μιας ασθένειας. Ακόμη, βοηθούν στον εντοπισμό της νόσου σε αρχικά και πιο θεραπεύσιμα στάδια. (www.labtestsonline.org.uk).

Τα Screening tests απαιτείται να κάνουν οι συγγενείς ασθενών πρώτου βαθμού με τεκμηριωμένη νόσο Wilson καθώς και όσοι έχουν εμφανίσει αυτοάνοση ηπατίτιδα σε παιδική ηλικία. Επίσης, οφείλουν να εξεταστούν και όσοι ενήλικες με άτυπη αυτοάνοση ηπατίτιδα ή αυτάνοση ηπατίτιδα που δεν έχει καλή ανταπόκριση στην κορτιζόνη. Ακόμη, είναι υποχρεωμένοι και όσοι εμφανίσουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια με αιμολυτική αναιμία, τρανσαμινασαιμία και ALB/PTL <2. Τέλος και όσες γυναίκες βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και έχουν αποβάλλει επανειλημμένα στο παρελθόν. (Μπίκα Ε., 2011)

4.8. Νόσος Wilson και Διατροφή

Ο χαλκός βρίσκεται σε ποικιλία τροφίμων σε διαφορετικές όμως ποσότητες στο καθένα. Μία δίαιτα χαμηλή σε χαλκό αποτελεί συμμόρφωση στα αρχικά στάδια της θεραπείας για την νόσο Wilson. Από μόνος του ο διαιτητικός περιορισμός του χαλκού

σε ένα διαιτολόγιο δεν είναι αρκετός για τον έλεγχο της νόσου (www.wilsondisease.org). Η περιεκτικότητα σε χαλκό στα τρόφιμα εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Για παράδειγμα, η θέση του χώματος στα οποία τα τρόφιμα μεγάλωσαν ή η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία των τροφίμων μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη περιεκτικότητα τους σε χαλκό. Η αρχική σύσταση είναι να αποφευχθούν τρόφιμα που περιέχουν υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό. Τα τρόφιμα που περιέχουν υψηλά επίπεδα χαλκού και έτσι είναι απαγορευτικά στη νόσο Wilson είναι τα εξής : τα οστρακοειδή , το συκώτι και γενικά τα εντόσθια, όλοι οι ξηροί καρποί (κυρίως τα καρύδια), τα μανιτάρια, τα όσπρια και η σοκολάτα τα οποία πρέπει να αποφεύγονται κατά την διάρκεια της αρχικής θεραπείας. Μόλις τα επίπεδα χαλκού σταθεροποιηθούν σε φυσιολογικά επίπεδα και όσο ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία συντήρησης επιτρέπεται η κατανάλωση τους αλλά με μέτρο. (Schilsky ML, 2009)

Οι ασθενείς στη νόσο Wilson θα πρέπει να δώσουν ιδιαίτερη σημασία στο πόσιμο νερό. Συγκεκριμένα, το νερό που καταναλώνεται θα πρέπει να εξετασθεί ως προς την σύσταση του και συγκεκριμένα για την περιεκτικότητά του σε χαλκό. Αν η ποσότητα του χαλκού στο δείγμα νερού ξεπερνά το 0.1 ppm ή 0,1mg/L θα πρέπει είτε να φιλτραρισθεί είτε να επιλεγεί μια εναλλακτική πηγή νερού όπως το εμφιαλωμένο νερό ή το αποσταγμένο τα οποία δεν περιέχουν μεταλλικά άλατα. Πέρα του ότι τα εμφιαλωμένα νερά είναι σχεδόν απαλλαγμένα από χαλκό καλό θα είναι οι ασθενείς να κάνουν μια έρευνα αγοράς για το πιο εμφιαλωμένο νερό θα επιλέξουν και να εξετάσουν την ετικέτα ως προς την περιεκτικότητά του σε άλατα και κυρίως σε χαλκό. Όσον αφορά τις ετικέτες τροφίμων πρέπει πάντα να εξετάζονται καθώς οι περισσότερες αναγράφουν την περιεκτικότητά του τροφίμου σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία άρα και του χαλκού.

Ακόμη συστήνεται να αποφεύγεται η χρήση μαγειρικών σκευών από χαλκό κατά το μαγείρεμα. Στο αλκοόλ θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη σημασία από τις ασθενείς. Σε περίπτωση ηπατικής βλάβης εξαιτίας ηπατικής ανεπάρκειας πριν την νόσο ή εμφάνιση της εξαιτίας της νόσου Wilson, το συκώτι είναι ένα όργανο το οποίο έχει σίγουρα επιβαρυνθεί. Έτσι, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας και να καταναλώνεται με μέτρο στη θεραπεία συντήρησης ανάλογα με την πορεία της νόσου και την κατάσταση του ήπατος (Barbosa E. et al, 2009).

4.9. Νόσος Menkes

Το 1962 ο νευρολόγος John Menkes και οι συνεργάτες του στο Πανεπιστήμιο της Κολούμπια της Νέας Υόρκης εντόπισαν για πρώτη φορά μια γενετική διαταραχή στο μεταβολισμό του χαλκού (American Neurological Association, 2010). Ο χαλκός είναι ένα ιχνοστοιχείο που εμπεριέχεται σε ποικίλα ενζυμικά συστήματα όπως της οξειδάσης του κυττοχρώματος c, της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της σερουλοπλασμίνης, της ντοπαμίνης, της λυσιλικής οξειδάσης και της τυροσινάσης. Η διαταραχή ή ανεπάρκεια των παραπάνω ενζύμων έχει βρεθεί ότι οφείλεται στη νόσο Menkes. Τα γονίδια τόσο στη νόσο Wilson όσο κι στη νόσο Menkes έχουν κατά 55% αμινοξική ταυτότητα. Το γονίδιο που εμπλέκεται στη νόσο Menkes (ATP7a) βρίσκεται στο X χρωμόσωμα στη θέση Xq 13.3 και είναι αμινοξύ τύπου P-ATPάση. Οι ATP-άσες στις ασθένειες αυτές έχουν κοινούς βιοχημικούς μηχανισμούς αλλά εκφράζονται σε διαφορετικούς ιστούς. Το γονίδιο στη νόσο Wilson εκφράζεται στο ήπαρ, ενώ το γονίδιο στη νόσο Menkes στο πλακούντα και στο φράγμα αίμα-εγκεφάλου. (Tümer Z. ; Møller L., 2010). Η νόσος Menkes (ή σύνδρομο ανάρκτων τριχών ή πολυδυστροφία) είναι ένα σπάνιο κληρονομικό μεταβολικό νόσημα το οποίο κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Όπως αναφέρθηκε, το εμπλεκόμενο γονίδιο είναι το X χρωμόσωμα και έτσι τα αρσενικά είναι αυτά που συνήθως επηρεάζονται από τη διαταραχή. Ο επιπολασμός της νόσου μέχρι σήμερα είναι 1:100.000 γεννήσεις (Arita J. et al, 2009).

Η νόσος Menkes είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που οφείλεται στην ανεπάρκεια μιας ATPάσης (ATP7a) η οποία είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά χαλκού. Μέχρι σήμερα έχει ταυτοποιηθεί ότι το γονίδιο ATP7a κωδικοποιεί τον μεταφορέα χαλκού P-ATPάση και εκφράζεται σε πολλούς ιστούς. Ποικίλες μεταλλάξεις στο γονίδιο έχουν παρατηρηθεί στους ασθενείς που φέρουν την νόσο Menkes με αποτέλεσμα την αλλαγμένη ή μειωμένη έκφραση του γονιδίου. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων είναι ενδογονιδιακές. Η έλλειψη της πρωτεΐνης ATP7a έχει ως

αποτέλεσμα την παγίδευση του χαλκού σε διάφορα όργανα και κύτταρα συμπεριλαμβανομένου των νεφρών και των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου. Η υπερβολική συσσώρευση του χαλκού στο έντερο αντανακλά την μειωμένη απορρόφηση του από τον οργανισμό οδηγώντας έτσι σε σχετική ανεπάρκεια του χαλκού στον εγκέφαλο και στο ήπαρ. (Tümer Z. ; Horn N., 1997).

Η μειωμένη παροχή του χαλκού μπορεί να ελαττώσει την δραστηριότητα πολλών ενζύμων που περιέχουν χαλκό τα οποία είναι απαραίτητα για τη δομή και λειτουργία των οστών, του δέρματος, των μαλλιών, των αιμοφόρων αγγείων και του νευρικού συστήματος. Είναι προφανές ότι το γονίδιο ATP7a παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση και μεταφορά του χαλκού σε φυσιολογικούς ιστούς (Blume-Peytavi U., 2008).

4.10. Κλινική εικόνα

Η εμφάνιση της νόσου Menkes εκδηλώνεται με ενδομήτρια αναστολή της ανάπτυξης και εμφανίζεται κατά την νεογνική ηλικία. Αρχικά, τα βρέφη που εμφανίζουν συμπτώματα πρέπει να μεταβούν σε έλεγχο των βιοχημικών δεικτών στις οποίες θα εξεταστούν: ο ορός χαλκού (<11 mmol/L), τα επίπεδα σεουλοπλασμίνης (<200 ml/L) καθώς και η μικροσκοπική εξέταση των μαλλιών. Τα πρώτα συμπτώματα της νόσου μπορεί να εκδηλωθούν από τους πρώτους 2 μήνες ζωής του βρέφους και εξελίσσονται προοδευτικά ως αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής εντερικής απορρόφησης του χαλκού (Barnes et al, 2005; Kaler S., 1998).

Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα ορού του χαλκού και της σεουλοπλασμίνης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους στο αίμα του ομφάλιου λώρου των προσβεβλημένων βρεφών και μειώνεται βαθμιαία μετά τον πρώτο μήνα ζωής. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις, τα συμπτώματα εμφανίζονται στην παιδική ηλικία και είναι λιγότερο σοβαρά. Παιδιά με συμπτώματα της νόσου εμφανίζουν κυρίως τα παρακάτω: αραιά, εύθραυστα, άχρωμα σγουρά μαλλιά, αδυναμία μυϊκού τόνου (υποτονία), νοητική στέρηση, καθυστέρηση ανάπτυξης με αποτέλεσμα την απώλεια πρώιμης ανάπτυξης δεξιοτήτων, επιληπτικές κρίσεις, χαμηλή θερμοκρασία σώματος, ευερεθιστικότητα,

μικροκεφαλία, δυσκολία στη πρόσληψη βάρους, κόκκινα-κρεμασμένα μάγουλα , αναπνευστικές δυσκολίες κ.ά. (Barnes et al, 2005 ; Blume-Peytavi U.,2008)

4.10.1. Άλλες εκδηλώσεις

- Πνευμονικό εμφύσημα και υποπλασία της πνευμονικής αρτηρίας
- Τροπιδωειδής θώρακας, χαλάρωση δέρματος και αρθρώσεων, εγκεφαλική ατροφία
- Εκκολπώματα , απόφραξη ή ρήξη της ουροδόχου κύστης

4.11. Θεραπεία

Η έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας του Menkes είναι δύσκολη και πολλοί από τους ασθενείς χάνουν την ζωή τους στα πρώτα τρία χρόνια ζωής. Η πιο κοινή θεραπεία που ακολουθείται για τη νόσο περιλαμβάνει την χορήγηση μέσω παρεντερικής σίτισης συμπλόκων χαλκού-ιστιδίνης με ανάμεικτα όμως αποτελέσματα (Blume-Peytavi U., 2008). Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Institutes of Health) εξετάστηκαν 25 ασθενείς με τεκμηριωμένη νόσο Menkes στους οποίους χορηγήθηκε διάλυμα χαλκού-ιστιδίνης. Στα 11 βρέφη που χορηγήθηκε το διάλυμα, τα 5 από αυτά ήταν σε ηλικία μικρότερης του ενός μήνα έχασαν την ζωή τους παρά το ότι η θεραπεία ξεκίνησε πολύ νωρίς καθώς το ίδιο συνέβη και στα υπόλοιπα 6 που ήταν μεγαλύτερης ηλικίας ενώ τα υπόλοιπα 14 επιβίωσαν. (Kaler S., 1998). Έτσι, η χορήγηση διαλύματος χαλκού-ιστιδίνης επιφέρει ανάμεικτα αποτελέσματα με κάποιους ασθενείς να επωφελούνται από την πρώιμη ιατρική παρέμβαση και άλλοι να καταλήγουν. Στις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα έχει γίνει κατανοητό ότι όταν η θεραπεία ξεκινά μετά τους δύο μήνες ζωής του βρέφους η νευρολογική εκφύλιση είναι αναπόφευκτη ενώ όταν η χορήγηση ξεκινήσει όταν είναι ακόμα νεογέννητα προλαμβάνονται οι νευρολογικές διαταραχές στις περισσότερες των περιπτώσεων αλλά όχι δυστυχώς σε όλες. Ωστόσο εναλλακτικές θεραπείες που αφορούν την νόσο πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω. Η χορήγηση χαλκού μέσω του στόματος έχει φανεί αναποτελεσματική. (Kodama H., 1999)

Ξένη Βιβλιογραφία:

Baker D. Cupric oxide should not be used as a copper supplement for either animals or humans. *J Nutr* 1999;129:2278-79

Barbosa E., Machado A., Cancado E., Deguti M., Scaff M. Wilson's disease: a case report and a historical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2-B):539-543

Barclay S., Aggett P., Lloyd D., Duffy P. Reduced erythrocyte superoxide dismutase activity in low birth weight infants given iron supplements. *Pediatr Res* 1991;29:297-301

Barnes N., Tsivkovski R., Tsivkovskaia N., Lutsenko S. The copper-transporting ATPases, menkes and wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum". *J Biol Chem* 2005;280 (10): 9640-5.

Blume-Peytavi U. Hair growth and disorders. Springer 2008;14:283-6

Bingham M., Ong T., Summer K., Middleton R., McArdle H. Physiologic function of the Wilson disease gene product ATP7B. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):982S

Brewer GJ. Wilson's disease: A clinician's guide to recognition, diagnosis and management .Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001

Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM , Hill GM: Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490-493

Bush A., Strozyk D. Serum copper, A biomarker for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004;61(5):631-632

Chuttani H., Gupta P., Gulati S., Gupta D. Acute copper sulfate poisoning *Am J Med* 1965;1069S-73S

Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1998;67(supple):1012S-6S

Cousins R. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985;65:238-44

Cox DW: Factors influencing serum ceruloplasmin levels in normal individuals. *J Lab Clin Med* 1966;68:893

Cullota VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The molecular and metabolic basis of inherited disease. New York Volume 3. New York: McGraw-Hill 2001;3105-3136

Cullota VC., Lin SJ, Schmid P., Lomp LW., Casareno RL., Gitlin J. Intracellular pathways of copper trafficking in yeast and humans. *Adv Exp Med Biol* 1999;448:247-54

Cummings J. The copper and iron content of the liver and brain in the normal hepatolenticular degeneration. *Brain* 1948;71:410-417

Cummings J. The effect of BAL in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1951; 74:10-22.

Danks DM. Copper deficiency in humans. *Ann Rev Nutr* 1988;8:235-57

Denny-Brown D., Porter H. The effect of BAL (2,3 dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *New Engl J Med* 1951; 245:917-925

Disilvestro R., Cousins R. Physiological ligands for copper and zinc. *Ann Rev Nutr* 1983;3:261-88

Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23:139-142

Festa M., Anderson H, Dowdy R, Eilersieck M. Effect of zinc intake on copper excretion and retention in men. *Am J Clin Nutr* 1985;41:285-92

Finley E, Cerklewski F. Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult men. *Am J Clin Nutr* 1983;37:553-6

Fischer P, Giroux A, L'Abbe M. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984;40:743-6

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: RDA and AI for Vitamins and Elements. National Academy Press, 2001

Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: UL for Vitamins and Elements National Academy Press, 2001

Fosmire G. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;51:225-7

Hung IH, Suzuki M, Yamaguchi Y, Yan DS, Klausner RD, Gitlin RD. Biochemical characterization of the Wilson disease protein and functional expression in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 1997;272:21461-66

Harris E. The transport of copper. In: Prasad AS, ed. Essential and toxic trace elements in human health and disease: an update. New York: Wiley-Liss, 1993;163-79

Harrison MD, Jones CE., Dameron CT. Copper chaperons: function, structure and copper-binding properties JBIC 1999;4:145-53

Haschke F., Ziegler E., Edwards B., Fomon S. Effect of iron fortification of infant formula on trace minerals absorption. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986;5:768-73

Hellman N., Gitlin J. Ceruloplasmin metabolism and function. Ann Rev Nutr 2002;22:439-58

Hoffman H., Phyllyk R., Fleming C .Zinc-induced copper deficiency. Gastroenterology 1998;94:508-12

Hoogenraad TU. Paradigm shift in the treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. Brain Dev 2006;28:141-146

Huffman DL., OHalloran TVO. Function, structure and mechanism in intracellular copper trafficking proteins . Annu Rev Biochem 2001;70:677-701

Inmaculada Y. Copper in plants: acquisition, transport and interactions, Functional Plant Biology 2009;36(5):409-430

Jackson F. Low Copper diet for Wilson's disease. Jackson Siegelbaum gastroenterology. 2011

Jacob R., Skala J., Omaye S., Turnlund J. Effect of varying ascorbic acid intakes on copper absorption and ceruloplasmin levels of young men. J Nutr 1987;117:2109-2115

Jenkinson S., Lawrence R., Burk R., Williams D. Effects of copper deficiency on the activity of the selenoenzyme glutathione peroxidase and on excretion and tissue retention of ⁷⁵SeO₃²⁻. J Nutr 1982;112:197-204

Johnson P., Milne D., Lykken G. Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life and status in humans Am J Clin Nutr 1992;56:917-925

Kaler S. Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency. Am J Clin Nutr 1998(suppl);67:1029S-34S.

Keen C., Cohen N., Lonnerdal B., Hurley L. Teratogenesis and low copper status resulting from triethylenetetramine in rats (41693). Proc Soc Exp Biol Med 1983;173: 598

Kodama H., Murata Y., Kobayashi M. Clinical manifestations and treatment of menkes disease and its variants. Pediatrics International. 1999;41:423-429

Lau JY, Lai CL, Wu PC, Pan HH, Lin HJ, Todd D. Wilson's disease 35 years experience. Q J Med 1990;75:597-605

Lee J, Prohaska J., Thiele D.: Essential role for mammalian Copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:6842-6847

Lei K. Dietary copper:cholesterol and lipoprotein metabolism. Ann Rev Nutr 1991;11:265-283

Linares A., Zarranz J., Rodriguez-Alarcon J., Diaz-Perez JL: Reversible cutis laxa due to maternal D-penicillamine treatment. *Lancet* 1979;2:43

Linder M., Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996;63:797S-811S

Linder M., Wooten L., Cerveza P., Cooton S., Shulze R., Lomedi N. Copper transport. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(suppl):965S-71S

McCullough A., Fleming C., Thistle J., Baldus W., Ludwig J, McCall J. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983; 84:161-167

Medici V, Mirante VC, Fassati LR. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver transpl* 2005;11:1056-1063

Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-120.

Milne D. Copper intake and assessment of copper status. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):1041S-5S

Mjølnerod O., Rasmussen K., Dommerud S., Gjeruldsen S.: Congenital connective-tissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971; 1:673

Morais M., Fisberg M, Suzuki H., Amancio OMS, Machado N. Effects of oral iron therapy on serum copper and serum ceruloplasmin in children. *J Trop Pediatr* 1994;40:51-52

Mu D., Medzihradszky K., Adams G., Mayer P., Hines W., Burlingame A., Smith A., Cai D., Klinman J. Primary structures for a mammalian cellular and serum copper amine oxidase. *J Biol Chem* 1994;269:9926-9932

Murata Y., Kodama H., Abe T., Ishida N., Nishimura M., Levinson B., Gitschier J., Packman S. Mutation Analysis and Expression of the Mottled Gene in the Macular Mouse Model of Menkes Disease. *Pediatr Res* 1997;42:436-442

National Research Council. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Washington, DC: National Academy Press 1989;224:-230

Olin K., Walter R., Keen C. Copper deficiency affects selenogluthathione peroxidase and selenodeiodinase activities and antioxidant defense in weaning rats. *Am J Clin Nutr* 1994;59:654-658

Percival S, Harris E. Copper as a cofactor and regulator of copper, zinc, superoxide dismutase. *J Nutr* 1992;123:636-40

Pfeiffer R. Wilson's disease. *Semin Neurol* 2007;27(2):123-132

Reiser S, Powell A, Yang C, Canatry J. Effect of copper intake on blood cholesterol and its lipoprotein distribution in men. *Nutr Rep Internl* 1987;36:641-649

Roberts EA , Schilsky ML . AASLD practice guidelines Diagnosis and Treatment of Wilson Disease:An Update . *Hepatology* 2008; 47(6):2089-2111

Rosenzweig AC. Copper delivery by metallochaperone proteins. *Ass Chem Res* 2001;34:119-281

Sandstead H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1995;61(suppl):621S-24S

Schafer DF, Shaw BW. Fulminant hepatic failure and orthotopic liver trans-plantation . *Semin Liver Dis* 1989;9:189-194

Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I: The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 2007;317:209

Scheinberg IH,Sternlieb I.Wilson disease In: Lloyd H, Smith J, editors. Major problems in internal medicine. Philadelphia: WB Saunders.1984; 23p

Schilsky ML. Wilson disease. NIH Publications 2009, No 08-4684

Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver trans-plantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583-587

Scott K, Turnlund J. Compartmental model of copper metabolism in adult men. *J Nutr Biochem* 1994;5:342-50

Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K, Lutsenko S, et al . Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B):population frequencies,genotype-phenotype correlation,and functional analyses . *Am J Hum Genet* 1997; 61:317-328 .

Smithgall J. The copper-controlled diet: current aspects of dietary copper restriction in management of copper metabolism disorders .*J Am Diet Association* 1985;85:609-11

Snedeker S, Smith S, Greger J. Effect of dietary calcium and phosphorus levels on the utilization of iron, copper and zinc by adult males. *J Nutr* 1982;112:136-43

Steindl P, ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al . Wilson's disease in patients presenting with liver disease:a diagnostic challenge . *Gastroenterology* 1997; 113:212-218 .

Strickland G, Leu ML. Wilson's disease: clinical and laboratory manifestations in 4o patients. *Medicne* 1975;54:113-137

Taly AB Meenakshi-Sundaram S, Sinha S. Swamy HS, Arynodaya GR: Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)*.2007;86:112-121

Tamura H, Hirose S, Watanabe O, Arai K, Murakawa M, Matsumura O, Isoda K. Anemia and neutropenia due to copper deficiency in enteral nutrition. JPEN 1994;18:185-189

Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Naneko J, Makuuchi M. Living-related liver transplantation for Wilson disease. Clin Transplant 2005;19:483-486

Tümer Z., Horn N. Menkes disease: recent advances and new aspects. J Med Genet 1997;34:265-274

Tümer Z, Møller L. Menkes disease. Eur J Hum Genet. 2010;18(5):511-518

Turnlund J. Copper nutritive , bioavailability and the influence of dietary factors J am Diet Assoc 1998;67:1219-1225

Turnlund J, Keen C, Smith R. Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper. Am Clin Nutr 1990;51:658-664

Turnlund J, Keyes W, Peiffer G, Scott K. Copper absorption excretion and retention by young men consuming low dietary copper determined using stable isotope ⁶⁵Cu . Am J Clin Nutr 1998;67:1219-1225

Turnlund J. Human whole-body copper metabolism. Am J Clin Nutr 1998;67(suppl):960S-4S

Turnlund J, Scott K, Peiffer G, Jang A, Keyes W, Keen C, Sakanashi T. Copper status of young men consuming a low-copper diet. Am J Clin Nutr 1997;65:72-8

Walshe JM .Copper chelation in patients with Wilson's disease .Q J Med 1973;42:441

Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. Lancet 1986;1:845

Walshe JM . History of Wilson 's disease:1912 to 2000 .Mov Disord 2006; 21:142-147

Walshe JM: Pregnancy in Wilson's disease. Q J Med 1977; 46:73

Walshe JM . Wilson 's disease .new oral therapy .Am J Med 1956;21:487-495

Werman M, Bhathena S, Thrnlund J. Dietary copper intake influences skin lysyl oxidase in young men. J Nutr Biochem 1997;8:201-4

Wieber DO, Hollenhorst RW, Goldstein NP. The ophthalmologic manifestations of Wilson's disease. Mayo Clin Proc 1977;52:409-416

Wilson SAK . Progressive lenticular degeneration:a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver .Brain 1912; 34:295-507 .

Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, Friedman LS. Wilson disease: current status. Am J Med 1992;92:643-654

Yu S, West C, Beymen A. Increasing intakes of iron reduce status, absorption and biliary excretion of copper in rats. *Brit J Nutr* 1994;71:887-895

Zaitseva I, Zaitsev V, Card G, Moshkov K, Bax B, Ralph A, Lindley P. The X-Ray nature of human serum ceruloplasmin at 3.1 Å: nature of the copper centres. *J Biol Inorg Chem* 1996;1:15-23

Ελληνική βιβλιογραφία:

Βαρβόγλης Αν., (2001). Πορτρέτα των χημικών ενώσεων , Εκδόσεις: Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο

Καραγιαννίδης Π.(2002). Ειδική ανόργανη χημεία , Β' έκδοση, Εκδόσεις: Ζήτη, Θεσσαλονίκη

Κουτσελίνης Α., (1997). Τοξικολογία. Εκδόσεις: Επιστημονικές εκδόσεις "Γρηγόρης & Μαρία Παρισσιανού", Αθήνα, Τόμος Α'

Πνευματικάκης Γ., Μητσοπούλου Χ., Μεθενίτης Κ. (2006). Βασικές αρχές ανόργανης χημείας. Εκδόσεις: Αθ. Σταμούλης, Αθήνα

Πηγές από το Διαδίκτυο:

www.agrool.gr, Η φυσιολογία των χημικών στοιχείων στο φυτό,

www.agrool.gr/files/physiol.pdf , Τ-Π:5/7/2011

www.chem.uoa.gr, Χαλκός και χαρακτηριστικές αντιδράσεις του, www.chem.uoa.gr/quali/quali_c02_cu.htm, Τ-Π:4/3/2012

www.copper.org, Ιστορία του χαλκού, www.copper.org/gr/contents.asp?id=20, Τ-Π:6/4/2011

www.copper.org.gr, Χαλκός και αρχιτεκτονική, Χαλκός και διατροφή, Χαλκός: η συνεισφορά ενός οικολογικού υλικού στην εξοικονόμηση ενέργειας, Ερωτήσεις και απαντήσεις για τις αντιμικροβιακές ιδιότητες του χαλκού.

www.diatrofi.gr, Χαλκός, www.diatrofi.gr/index.php/food/sistatika/metal/item/1749, Τ-Π:2/11/2012

Δημητριάδης Ε. (2012): Τοξικά βαρέα μέταλλα και η ειδική επίδραση τους στα διάφορα είδη της άνοιας, www.encephalos.gr/full/45-3-03g.htm , Τ.Π 8-11-2012

el.wikipedia.org , Χαλκός, el.wikipedia.org/wiki/Χαλκός, Τ-Π:5/5/2011

eurocopper.org, Electricity & Energy, www.eurocopper.org/copper/electricity-energy.html, Τ-Π: 4/4/2011

www.food-info.net, Χαλκός :ανασταλτικές, υποκινητικές ουσίες, λειτουργίες στο σώμα, έλλειψη, Τοξικότητα,www.food-info.net/gr/min/copper/htm Τ-Π: 2/2/2011

www.iatriki-genetiki.med.uoa.gr, Νόσος Wilson-ηπατοφακοειδής εκφύλιση www.iatriki-genetiki.med.uoa.gr/parexomenes_ypiresies/nosos_wilson.htm

www.labtestsonline.org.uk, What are screening tests, www.labtestsonline.org.uk/notes/screening-test/, T-Π:15/11/2012

www.livepedia.gr, Χαλκός, www.livepedia.gr/index.php/Χαλκός, T-Π:14/6/2011

www.kalliergo.gr, Ποια θρεπτικά στοιχεία χρειάζονται τα φυτά, www.kalliergo.gr/home-kalliergo/poia-threptika-stoixeia-xreiazontai-ta-fyta.html, T-Π: 8/4/2011

www.mayoclinic.com, copper supplements, **Σφάλμα! Η αναφορά της υπερ-σύνδεσης δεν είναι έγκυρη.** T-Π: 14/7/2011

www.medicinet.com, liver blood tests, www.medicinenet.com/liver_blood_tests/page2.htm#3whatare, T-Π:20/9/2011

www.mednutrition.gr, Χαλκός: Απορρόφηση, ανεπάρκεια, τοξικότητα, www.mednutrition.gr/halkos-cu, T-Π:5/4/2011

www.skoolprojects.weebly.com, Εισαγωγή στο χαλκό, www.skoolprojects.weebly.com/xalphalambdakappa972sigmaf.html, T-Π:2/8/2011

www.whfoods.org, Copper, www.whfoods.org/genpage.php?tname=nutrient&dbid=53, T-Π: 9/9/2011

www.wilsondisease.org, about Wilson disease, symptoms, diagnoses, treatments, diet&nutrition

Χαβιάρα Α., (2006), Σύνθεση και μελέτη της δομής και της βιοδραστικότητας συμπλόκων ενώσεων του Cu^{II} με πολυαμίνες, θειαζολικά, μιδαζολικά και τριαζολικά ligands. Διερεύνηση της σχέσης δομής-δραστικότητας www.phdtheses.ekt.gr/eadd/handle/10442/15134, www.phdtheses.ekt.gr, T-Π: 2/7/2011

www.ygeianews.gr, ο Χαλκός προστατεύει τον εγκέφαλο, Ευσταθίου Π. www.ygeianews.gr/section/diatrofi/content/o-xalkos-prostateuei-ton-egkefalo, T.Π. 11-8-2012)