

XLV. ÉVFOLYAM



HONVÉDORVOS

A MAGYAR HONVÉDSÉG
EGÉSZSÉGÜGYI SZOLGÁLATA
ÉS

A MAGYAR KATONAI-KATASZTRÓFAORVOSTANI
TÁRSASÁG LAPJA

1993/3

Cink és réz szerepe az ischaemiás szívbetegek rizikófaktorainak megjelenésében

Pozsgai Attila orvos alezredes,
Tóth Erika biológus,
Rames Péter orvos ezredes

Közlésre érkezett: 1993. 05. 10.

Kulcsszavak: cink, réz, cholestrin, ischaemiás szívbetegség rizikótényezői

A szerzők patkánykísérletekben vizsgálták a cink és a réz szerepét ischaemiás szívbetegek (ISZB) rizikófaktorainak kialakulásában. A kísérlet során D-penicillamminal (DPA) komplexképzés révén fokozták a táplálékkal felvett réz ürülését. Az így létrehozott másodlagos rézhiány érrendszeri hatással cholesteringazdag diéta alkalmazásával és stressz-terheléssel kombinálva vizsgálták.

Megállapították, hogy a sekunder rézhiány úgy a szérumban, mint az aortafalban elősegíti a cholesterin felszaporodását, illetve gátolja az ISZB-védőfaktorok tekintett HDL₂-cholesterin képződését.

1989-ben Oster (1) szívkoszorú érlemezésében szenvedő egyéneknél meglepően alacsony szérumban réz-szinteket tapasztalt. Bhatena a (2) állatkísérletei szerint a plazma emelkedett pitvari nátriuretikus hormonszintje és a szervezet rézhiánya között közvetlen kapcsolat van. Irodalmi adatok szerint (3) a cardiovascularis betegségek etiológiájában a Zn/Cu hányados alakulása indexként használható: az egyensúly megbomlásának fő oka a szervezetben a relatív, vagy abszolút rézhiány.

Intézetünkben évek óta foglalkozunk az ischaemiás szívbetegek megelőzésének kérdéseivel (4, 5, 6.). Elkészítettünk egy súlyozott rizikófaktor-analízis modellt (7), amelynek gyakorlati alkalmazása során figyelmünk többek között bizonyos makro- és mikroelemek szerepének vizsgálata felé fordult (8, 9, 10, 11). A kérdést állatkísérletes vizsgálatokkal az alábbiak alapján próbáltuk megközelíteni.

Anyag és módszer:

Vizsgálatainkhoz kísérleti csoportként 12 db 210 ± 25 g átlagsúlyú Sprague-Dawley hím patkányt használtunk.

Az alábbi kísérleti csoportokat állítottuk fel:

- I. Kontroll — normál patkánytápon (Cu-tartalom $5\mu\text{g/g}$) tartott, kezeletlen állatok.
- II. Előkezelt, normál tápon tartott csoport — normál patkánytápon tartott, 4 hétig DPA-al előkezelt állatok (4 hétig naponta subcutan 1mg DPA 1ml fiziológiás sóoldatban (12))
- III. Előkezeletlen, cholesterindús diétán tartott csoport — 8 hétig 2% cholesterinnel dúsított patkánytápon tartott, előkezeletlen állatok
- IV. Előkezelt, cholesterindús diétán

tartott csoport — 4 hétig DPA-al előkezelt, majd 4 hétig 2% koleszterinnel dúsított patkánytápon tartott állatok

V. Előkezelt, koleszterindús diétán tartott stresszcsoport — 4 hétig DPA-al előkezelt, majd 4 hétig 2% koleszterinnel dúsított patkánytápon tartott és 4 hétig napi 4 órára mozgáskorlátozott csoport (speciális műanyagketrecbe zárás a mozgáskorlátozás miatt stresszszituációt idéz elő)

A kísérleti idő leteltével az állatokat éternarkózisban elvégeztettük, mellkasi aortaívüket kireparáltuk. A vizsgált nyomelemek koncentrációját atomabszorpciós spektrofotometriával (Varian AA-1275) határoztuk meg (13). A triglicerid és koleszterin koncentrációját a szérumból enzimátikus kittel (ELITECH, USA), az aortafalból kloroform-metanolos kirázás után Rappaport módszerével mértük fotometriásan (14). A HDL, illetve HDL₂ koncentrációk méréséhez a szérumokat Mn-klorid-dal, illetve Mn-kloriddal és dextrán-szulfáttal precipitáltuk (15).

A szignifikancia értékét kétmintás Student-t próbával határoztuk meg.

Eredmények:

Az 1. táblázat az egyes kísérleti csoportok szérum triglycerid és koleszterin értékeinek átlagát és szórását mutatja a kísérleti idő letelte utáni időpontban. A kontrollhoz képest szignifikánsan ($p < 0,01$) emelkedett szinteket mértünk az előkezeletlen, koleszterindús diétán tartott (III. csoport), valamint az előkezelt és koleszterin-gazdag diétán tartott állatok (IV. csoport), illetve előkezelt, koleszterindús diétán tartott stresszcsoportban (V. csoport) is. Az emelkedés szignifikanciája a felsorolás sorrendjében növekszik. Az ISZB-védőfaktor-ként számon tartott össz-HDL-koleszterin (HDL=high density lipoprotein) szint nem csökkent egyik kezelt csoportban sem, ellenben ezen belül a HDL₂-koleszterin aránya szignifikánsan alacsonyabb az előkezeletést kapott, koleszterindús diétán tartott, illetve az előkezelt és koleszterindús diétán tartott stresszcsoportban ($p < 0,05$).

A 2. táblázat, ill 1. ábra a szérum és aorta réz-szinteket és cink/réz hányadosok átlagait mutatja az egyes kísérleti csoportoknál a kezelési idő letelte utáni időpontban. A szérumban a réz szintje csak a kombinált kezelést kapott stresszcsoport-

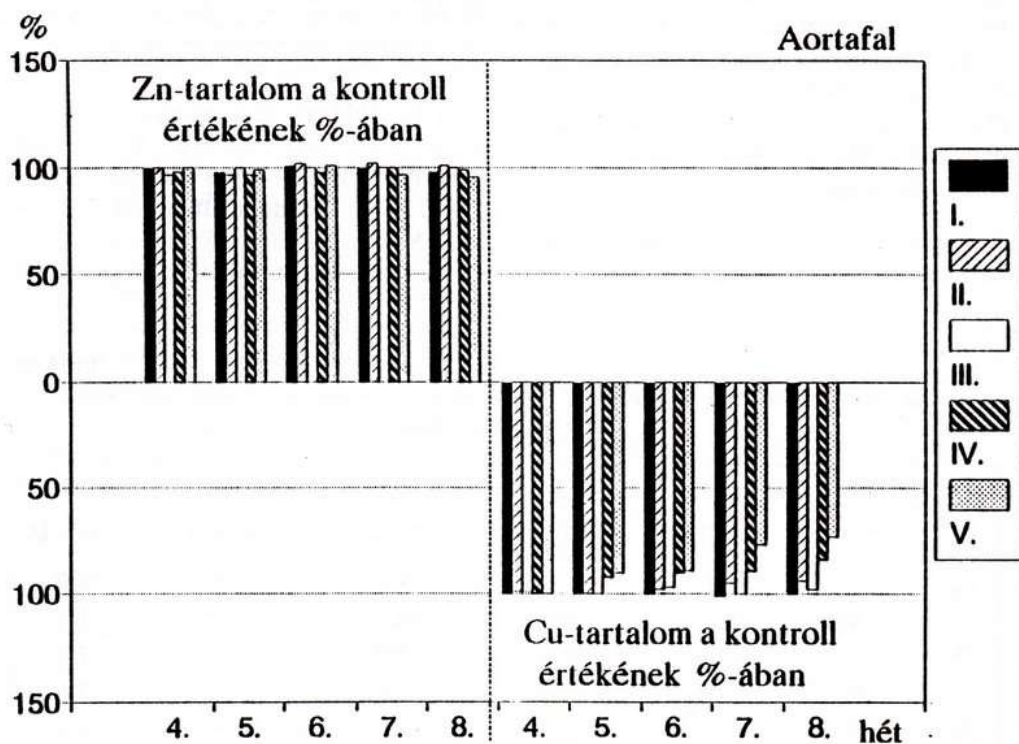
1. táblázat

Szérum triglycerid és koleszterin koncentráció alakulása patkányszérumban a 8 hét kezelést követően

csoporthatár		I. n=12	II. n=11	III. n=12	IV. n=11	V. n=10
Tg	\bar{x}	1.2	1.6	3.4	4.5	4.8
	SD	0.4	0.6	0.8	0.9	1.1
Chol	\bar{x}	2.3	2.6	3.8	4.3	7.6
	SD	1.3	1.4	1.6	2.5	3.6
HDL	\bar{x}	1.2	1.1	1.2	1.1	1.1
	SD	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5
HDL ₂	\bar{x}	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3
	SD	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

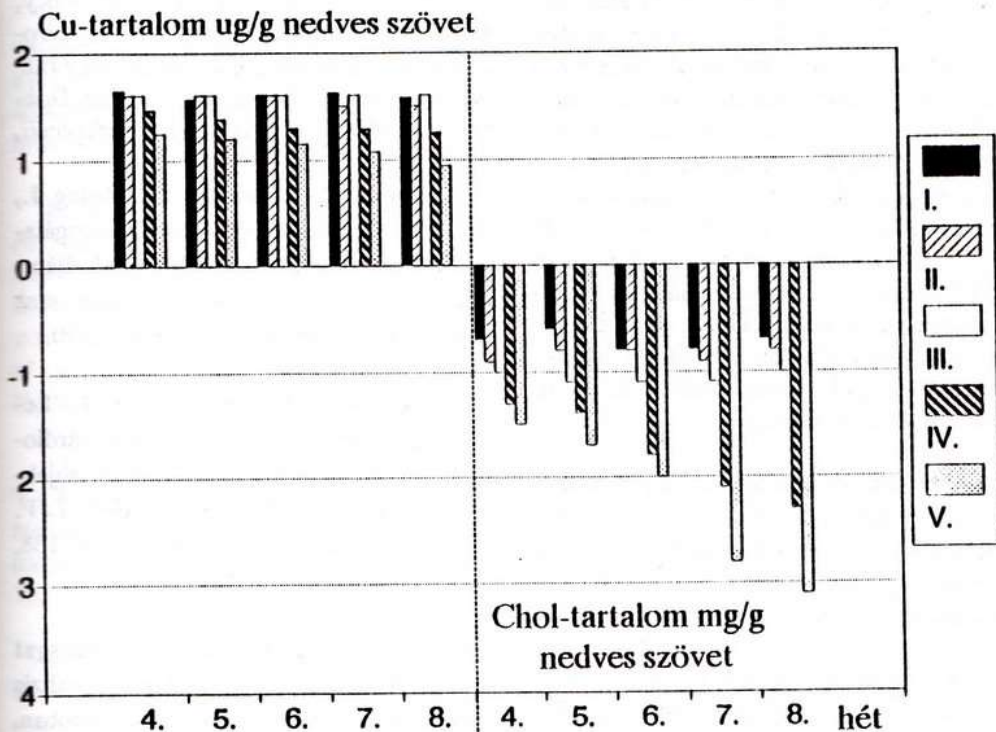
Szérum és aorta réz koncentrációk és cink/réz hányadosok átlagai
a 8 hét kezelést követően

Csoport		I.	II.	III.	IV.	V.	
Cu	Szérum	\bar{x}	1.57	1.50	1.55	1.53	1.43
	($\mu\text{mol/l}$)	$\pm\text{SD}$	0.17	0.19	0.22	0.07	0.18
Aortafal	\bar{x}	0.79	0.67	0.74	0.40	0.48	
	($\mu\text{g/g wet weight}$)	$\pm\text{SD}$	0.17	0.13	0.12	0.12	0.08
Zn/Cu	Szérum	\bar{x}	0.95	1.10	1.02	1.11	1.24
		$\pm\text{SD}$	0.17	0.19	0.22	0.07	0.15
Aortafal	\bar{x}	0.89	0.91	0.90	1.00	0.94	
	SD	0.11	0.14	0.10	0.16	0.10	



1. ábra

Az aortafal cink- és réztartalmának változása a 8 hét kísérleti idő után
a kezeletlen kontroll értékeinek %-ában megadva



2. ábra

Az aortafal cink- és réztartalmának változása a 8 hét kísérleti idő után a kezeletlen kontroll értékeinek %-ában megadva

ban (V. csoport) csökkent szignifikánsan ($p < 0,05$) a kezelési idő végére, míg az aorta falában a komplexképződés miatti fokozott ürülés hatása valamennyi DPA-al kezelt csoportban jelentkezett ($p < 0,02$)

A szérum és aorta cink/réz hányados szignifikáns emelkedését ($p < 0,05$) csak a kombinált kezelést kapott állatokban (V. illetve IV. csoport) tapasztaltuk.

Az 1. ábra szemlélteti, hogy a kombinált kezelést kapott állatok (V. csoport) aorta falában a réz szintje a kezelési idő függvényében szignifikánsan csökkent ($p < 0,01$), a cink mennyisége gyakorlatilag nem változott.

A 2. ábra az aortafalban bekövetkező kedvezőtlen változásokra utal. A kombinált

kezelést kapott állatoknál (IV. és V. csoport) a kezelési idő függvényében a réztartalom fokozatos csökkenésével együtt arányosan nő az aortafalban lerakódott cholesterol mennyisége. Az eltérés a stresszcsoportnál gyorsabb ütemű és a kezelési idő végére kifejezettebb ($p < 0,01$).

Megbeszélés:

A kelátképződés kapcsán a szervezetben indukált secunder rézhiány és a cholesterol-dús diéta önmagában nem idéz elő a vizsgált paraméterekben jelentős eltéréseket a kontroll állatokhoz képest. Ellenben több rizikó-tényező egyidejű megléte (secunder rézhiány a cholesterolingazdag diéta+stressz) úgy a szérumban, mint az aortafalban elősegíti a cholesterol felszaporodását és a HDL2-cholesterin arányának kedvezőtlen irányú eltolódását.

Irodalomból ismert, hogy a réz kiürülése állatokban megváltoztatja a szöveti zsírsav és lipid összetételt, továbbá az energiame-tabolizmust (16). Melssner igazolta, hogy a Cu-hiányos diéta kísérleti állatokban fokozza a koleszterin szintézist, gátolja a lipoproteinek lebontását és akadályozza a koleszterinek kiürülését a szervezetből (17). Számos szerző szerint összefüggés van a kísérletesen előidézett rézhiány és a szívritmus zavarok között, illetve mind emberben (3), mind állatban rézhiányos állapotban (18) nagyobb a myocardialis infarctus előfordulásának veszélye.

Mindezek alapján a rézhiányos állapot ISZB rizikótényezőnek tekinthető. A hajózó állomány egészsége és munkaképessége hosszú idejű megőrzése érdekében a jövőben ezzel a körülménnyel is számolni kell.

Az állatkísérlet eredményei szerzők megítélése szerint nem csak a repülő-hajózó állományra, hanem természetesen egyéb ISZB veszélyeztetett humán populációkra is vonatkoztathatók.

IRODALOM

1. Oster, O., Dahm, M., Oellert, H., Prellwitz, W.: Concentration of some trace elements in blood and heart tissue of patients with coronary heart disease. *Clin. Chem.* 35, 851-856 (1989).

2. Bathena, S. J., Kennedy, B. W., Marsh, P., Fields, M., Zamin, N.: Differential effect of copper deficiency on plasma atrial natriuretic-peptides in male and female rats. In: Trace elements in man and animals 6. ed Hurley, L. S., Plenum Press New York-London 1987, p. 115-117.

3. Klevay, L. M.: Interactions of copper and zinc in cardiovascular disease. *Ann. New York Acad. Sci.* 355, 140-151 (1980).

4. P. Remes, A. Pozsgal, L. Lehoczky, I. Péter: Rezultátüh komplexnüh szpiro-kardio-ergometriczeszküh izmerenyij v razlicsnüh gruppah ljotcsikov. *Tyeziszi Dokladov VII. Vseszojuznij Konferencii*, 208. (1986.)

5. Remes P., Lehoczky L., Hideg J., Péter I.: Spirocardio-ergometriás vizsgálatok infarktuson átesett betegeknel. *Bács-Kiskun Megyei Orvosok Gyógyszerészek Évkönyve*, Kecskemét, 202-204, (1990.)

6. Remes P., Hideg J., Péter I., Lehoczky L., Pozsgal A.: Módszer a kardio-respiratórikus rendszer állapotának objektív megítélésére pilótáknál. *MÉT LIV. Vándorgyűlése Debrecen*, Abstracts 158, 145. (1989.)

7. Péter I., Hideg J., Remes P., Pozsgal A., Lehoczky L.: ISZB rizikófaktor-analízis eredményei az újságíró populációban. *Bács-Kiskun Megyei Orvosok Gyógyszerészek Évkönyve*, Kecskemét, 299-302, (1990.)

8. J. Hideg, E. Tóth, A. Pozsgal, P. Remes, I. Péter.: Opregyelenyje mikroelementov u ljotcsikov i drugih poplácij. *IKT Orvosbiológiai Munkacsoport 20. ülése Berlin*, (1987.)

9. A. Pozsgal, J. Hideg, P. Remes, E. Tóth, I. Péter, L. Lehoczky.: Izucsenyie vo vaznyikinovenyii faktorov rizka IBSZ roli mikro i makroelementov u lic, gyejsztvu jussih v extremalnüh uszlovijah. *IKT Orvosbiológiai Munkacsoport Úlése Várna*, (1989.)

10. Péter I., Pozsgal A., Remes P., Hideg J., Tóth E., Berényi É.: Mikro- és makroelemek vizsgálata humán- és állatkísérletes anyagon. *MÉT Debrecen, Abstracts E-* 163, 150. (1989.)

11. Tóth E., Pozsgai A., Péter I.: Nyomelemek a labordiagnosztikában. *Bács-Kiskun Megyei Orvosok Gyógyszerészek Évkönyve*, Kecskemét, 1993. (előkészületben)

12. Brem, S. S., Zagzag, D., Tsanaclis, A. M., Galely, S., Elkovgy, M. P.: Inhibition of angiogenesis and tumor growth in the brain. Suppression of endothelial cell turnover by penicillamine and the depletion of copper, an angiogenic cofactor. *Am. J. Pathol.* 137, 1121-1142. (1990).

13. Harangozó É., Bartalits L., Garai T.: Kis koncentrációban jelenlévő fémek biológiai jelentősége és analitikai kémiai meghatározásai I. *Labor. diagn.* 43/2. 65-70. (1990).

14. Rappaport, F., Elchhon, F.: Analytical method for measuring of cholesterol concentration by sulpho-salixylicacid. *Clin. Chim. Acta.* 161. (1960).

15. Valerian, C. D., Parsons, H. G., Boyd, N. D., Keane, P.: Dual-precipitation method evaluated for determination of high-density lipoprotein (HDL), HDL₂, and HDL₃ cholesterol concentrations. *Clin. Chem.* 34, 2322-2327. (1988).

16. Cunnane, S. C., McAdoo, K. R., Prohaska, J. R.: Lipid and fatty acid composition of organs from copper deficient mice *J. Nutr.* 116, 1248. (1986).

17. Meissner, W.: Zusammenhänge zwischen Zink, Kupfer, Magnesium, Mangan und Arteriosclerose. In: *Spurenelemente 4*, ed Anke, M., Berlin 1983. p. 205-211.

18. Vlenstenz, K. E., Klevay, L. M.: A randomized trial of copper therapy in rats with electrocardiographic abnormalities due to copper deficiency. *Amer. J. Clin. Nutr.* 35, 258. (1982).

Lt. Col. A. Pozsgai M.D.M.C,
Erika Tóth,
Col. P. Remes M.D.M.C.:

The role of zinc and copper in risk factors of ischaemic heart disease

Animal experiments were carried out to reveal the role of zinc and copper in relation to risk factors of ischaemic heart disease (IHD). The elimination of copper taken

with food was enhanced by complex forming D-penicillamin (DPA) in rats. Vascular effects of the secondary copper deficiency has been studied by combined use of cholesterol-rich diet and stress loading.

It has been found that the secondary copper deficiency enhances the increase of cholesterol both in serum and in the aortic wall and inhibits the HDL₂ cholesterol representing a protective factor of IHD.