

Cink és réz szerepe az ischaemiás szívbetegségek rizikófaktorainak megjelenésében

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

Közlésre érkezett: 1993. 05. 10.

Kulcsszavak: cink, réz, cholestrin, ischaemiás szívbetegség rizikótényezõi

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

Megállapították, hogy a secunder rézhiány úgy a szérumban, mint az aortafalban elősegíti a koleszterin felszaporodását, illetve gátolja az ISZB-védõfaktornak tekintett HDL₂-koleszterin képzõdését.

1989-ben Oster (1) szívkoszorú érelmeszesedésben szenvedõ egyéneknél meglepõen alacsony szérum réz-szinteket tapasztalt. Bhatena a (2) állat-kísérletei 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 szívbetegségek 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 ± 25g átlagsúlyú Sprague-Dawley hím patkányt használtunk.

Az alábbi kísérleti csoportokat állítottuk fel:

- I. Kontroll — normál patkánytápon (Cu-tartalom 5µg/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, koleszterindús diétán tartott csoport — 8 hétig 2% koleszterinnel dúsított patkánytápon tartott, előkezeletlen állatok
- IV. Előkezelt, koleszterindús 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 stresszsituációt idéző elő)

A kísérleti idő leteltével az állatokat éternarkózisban elvégeztettük, mellkasi aortáivüket kipreparáltuk. 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 kizárás után Rappaport módszerével mértük fotometriásan (14). A HDL, illetve HDL₂ koncentrációk méréséhez a szérumokat Mn-kloriddal, 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 előkezelet 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-

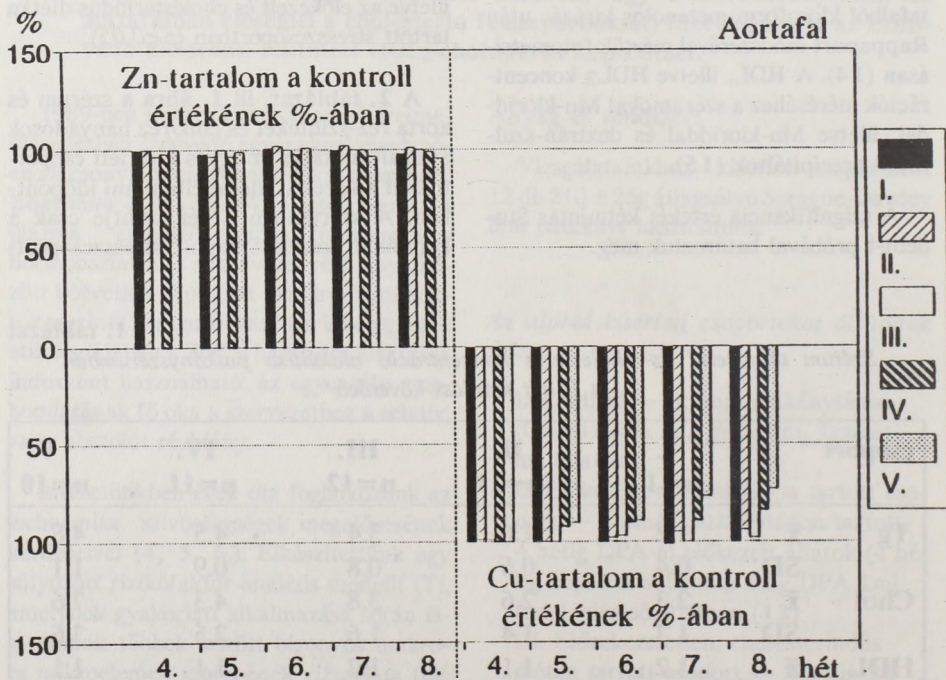
1. táblázat

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

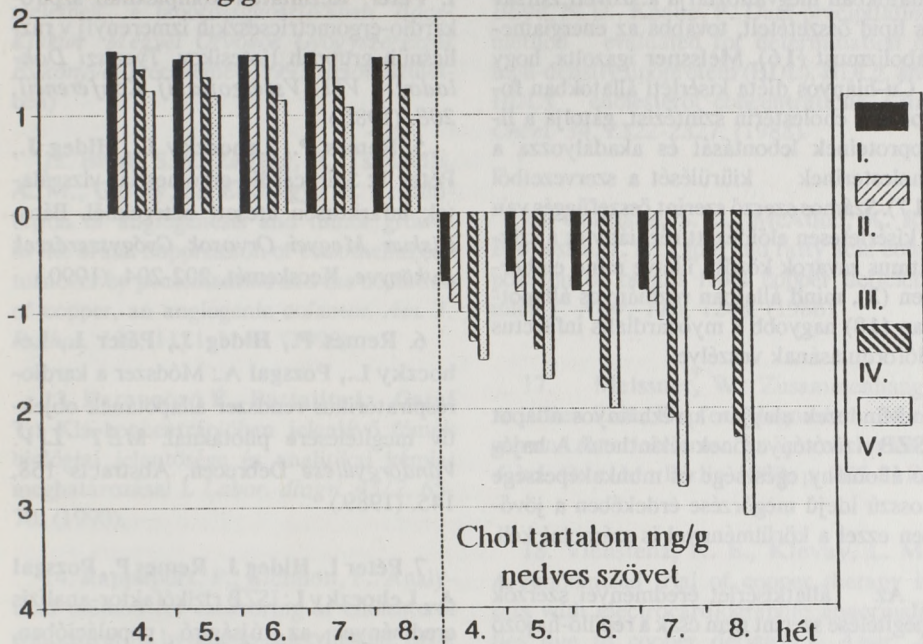
Csoport		I.	II.	III.	IV.	V.
Cu						
Szérum ($\mu\text{mol/l}$)	\bar{x}	1.57	1.50	1.55	1.53	1.43
	$\pm\text{SD}$	0.17	0.19	0.22	0.07	0.18
Aortafal ($\mu\text{g/g wet weight}$)	\bar{x}	0.79	0.67	0.74	0.40	0.48
	$\pm\text{SD}$	0.17	0.13	0.12	0.12	0.08
Zn/Cu						
Szérum	\bar{x}	0.95	1.10	1.02	1.11	1.24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

Cu-tartalom ug/g nedves szövet



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) aortafalában 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 sekunder rézhiány és a cholesterol diéta önmagában nem idéz elő a vizsgált paraméterekben jelentős eltéréseket a kontroll állatokhoz képest. Ellenben több rizikófaktor egyidejű megléte (secunder rézhiány a cholesterolingazdag diéta+stressz) úgy a szerumban, mint az aortafalban elősegíti a cholesterol felszaporodását és a HDL2-cholesterol 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 fo-kozza a koleszterin szintézist, gátolja a li-poproteinek lebontását és akadályozza a koleszterinek kiürülését a szervezetből (17). Számos szerző szerint összefüggés van a kísérletesen előidézett rézhiány és a szív-ritmus zavarok között, illetve mind ember-ben (3), mind állatban rézhiányos állapot-ban (18) nagyobb a myocardialis infarctus előfordulásának veszélye.

Mindezek alapján a rézhiányos állapot ISZB rizikótényezőnek tekinthető. A hajó-zó állomány egészsége és munkaképessége hosszú idejű megőrzése érdekében a jövő-ben ezzel a körülménnyel is számolni kell.

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

IRODALOM

1. Oster, O., Dahm, M., Oellert, H., Prelewitz, 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-ergometriccseszkih izmerenyij v raz-licsnüh gruppah ljotesikov. *Tyeziszi Dok-ladov VII. Vszeszozujnij Konferencii*, 208. (1986.)

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

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

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

8. J. Hldeg, E. Tóth, A. Pozsgal, P. Remes, I. Péter.: Opregyelenyije mikro-e-mentov u ljotesikov i drugih poplácij. *IKT Orvosbiológiai Munkacsoport 20. üllése Berlin*, (1987.)

9. A. Pozsgal, J. Hldeg, P. Remes, E. Tóth, I. Péter, L. Lehoczky.: Izucsenyie vo vaznyikinoenyii faktorov rizka IBSZ roli mikro i makroelementov u lic, gyejszt-vujussih v extremalnüh uszlovijah. *IKT Or-vosbiológiai Munkacsoport Üllése Várna*, (1989.)

10. Péter I., Pozsgal A., Remes P., Hldeg J., Tóth E., Berényi É.: Mikro- és makroelemek vizsgálata humán- és állatkí-sérletes anyagon. *MÉT Debrecen, Abst-racts E-* 163, 150. (1989.)

11. Tóth E., Pozsgai A., Péter I.: Nyomelemek a labor diagnosztikában. *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-salixylic acid. *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. Vienstenz, 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.