BIOLOŠKI ODZIV NA PRVINE

1. Uvod

- Geografska porazdelitev slednih prvin in kovin v naravi lahko pojasni naravno pomanjkanje in toksičnost, ki zajemata endemičen pojav zdravstvenih težav, bolezni in neželenih učinkov.
- Pri človeku je v normalnih razmerah prehransko pomanjkanje lahko posledica okoljskih, socioloških in genetskih vplivov.
- Znaki pomanjkanja združujejo več sočasnih učinkov.

1. Uvod

- S fiziološkimi poskusi in multivariatno analizo rezultatov lahko določimo, kakšen je biološki pomenom nekega hranila in kakšne napake v delovanju organizma lahko povzroči njegova neustrezna količina.
- Poskusi odzivanja na količino snovi (dose response) so osnova razumevanja vloge hranil v fiziologiji človeka ter bioloških posledic pomanjkanj.
- Pomanjkanje določenih mineralov v tleh je lahko vzrok bolezni cele populacije.
  - Pomanjkanje cinka v Iranu
  - Pomanjkanje selena na Kitajskem (Keshanska bolezen)

1. Uvod

- V razvitem svetu se kmetje večinoma zavedajo teh problemov in občasno analizirajo sestavo tal ter po potrebi dodajajo hranila.
- Primarno pomanjkanje hranil je posledica slabih gospodarskih razmer, navad in izbire hrane, ki omejujejo njeno pestrost in s tem razpoložljivost hranil.
- Pogojeno (drugotno) pomanjkanje povzročajo dejavniki, ki niso posledica prehrane, zlasti bolezni in iatrogenih (z zdravili povzročenih) vzrokov, ki vplivajo na absorbcijo, uporabo ali zadrževalni čas hranil.
- Predvsem med revnim prebivalstvom je vzrok boleznim pomanjkanja kombinacija primarnega in sekundarnega dejavnika.

1. Uvod

- Spremebam v eko- in bioloških sistemih ter njihovo povezavo z izpostavljenostjo, sledimo z okoljskim in biološkim monitoringom.
- Monitoring lahko zajema način izpostavljenosti, doze in učinke.

TABLE I. Different Forms of Monitoring of Metals and Their Relationship to Exposure, Dose, and Effects

Emission	*Exposure*	*Internal dose indicators*	*Biological effects*
Sources/rates/patterns	Air	Absorbed dose	Bioindicators of effects
	Water	Body burden	Early health effects
	Soil	Target tissue concentration	Overt health impairment
	Food		
Source characterization and emissions monitoring	Environmental monitoring	Biological monitoring	Health monitoring

1. Uvod

- Toksičnost je lahko posledica visoke biorazpoložljivosti, speciacije, interakcije slednih prvin v okolju ali pogojev izpostavljenosti.
- Esencialnost in toksičnost prvin mora biti uravnotežena.
- Prvi znaki toksičnosti so spremembe celičnih funkcij.
- Sledijo poškodbe organov, ki se odražajo kot bolezen.
- Ob nizki vsebnosti bistvenih hranil se toksičnost lahko pojavi pri nižji koncentraciji škodljive prvine.
- Toksičnost lahko nastane zaradi pretiranega uživanja prehranskih dopolnil.

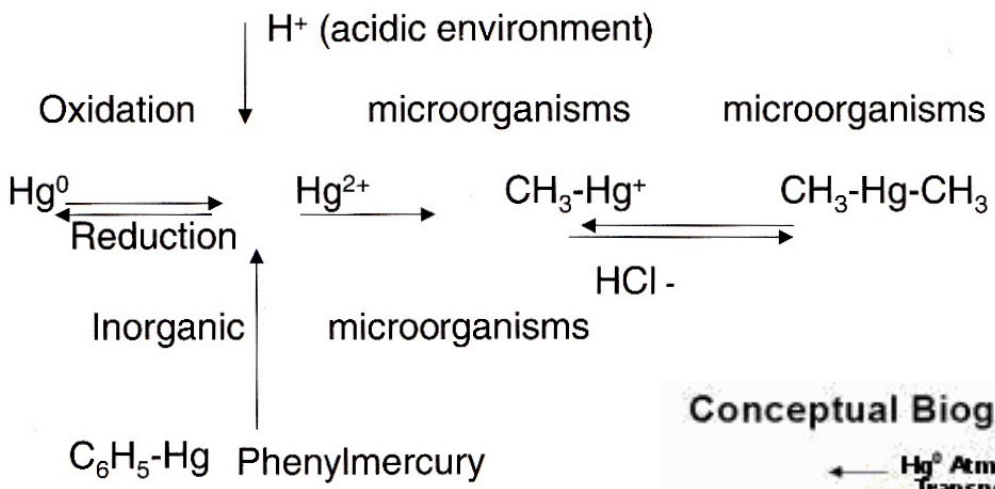
1. Uvod

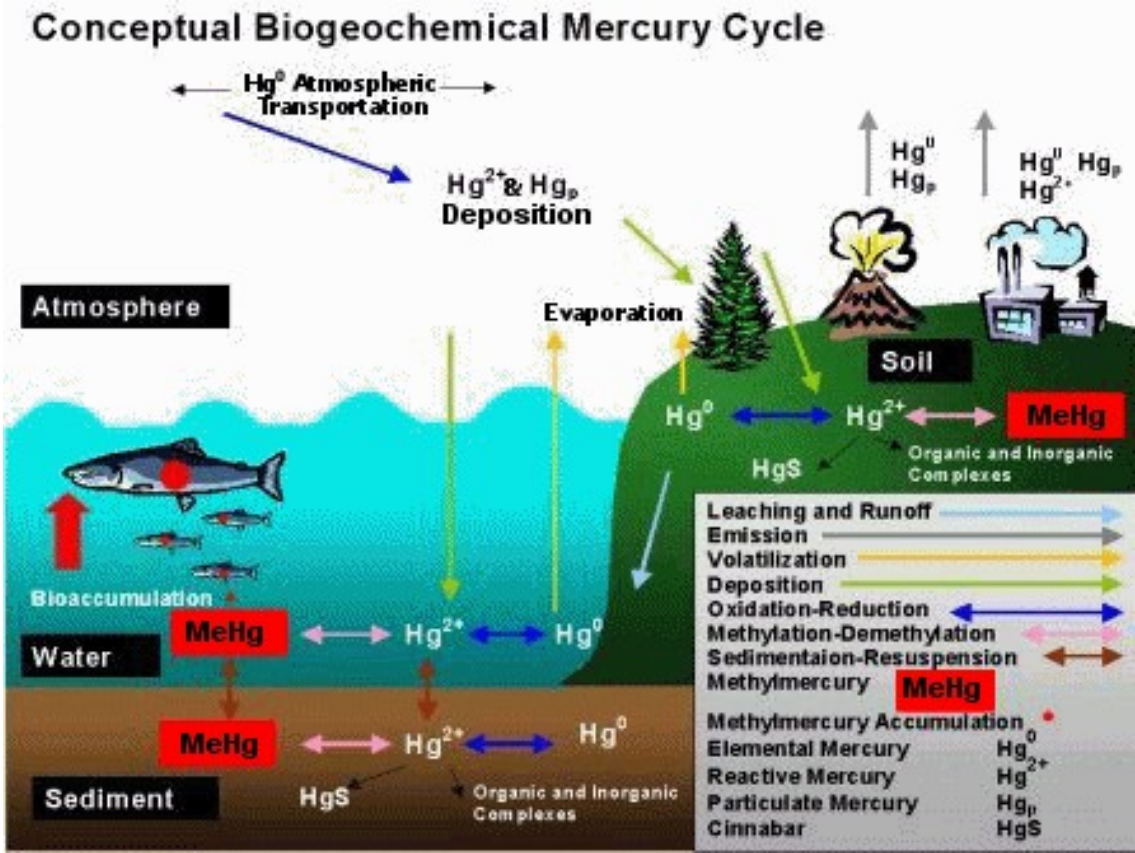
- Bistvene prvine lahko postanejo škodljive, če jih je preveč, če je njihova speciacija ali način vnosa drugačen od običajne fiziološke poti.
- Nizka količina železa ter nizek vnos beljakovin, kalcija in cinka, lahko zvišajo toksičnost strupenih kovin kot sta kadmij in svinec.
- Na količino kovin v okolju vpliva tudi človek.
  - Industrija
  - Recikliranje baterij in elektronike (Cd, Hg, Ga, In)

1. Uvod

- Izpusti SOx in NOx zakisajo tla in jezera, kar spremeni mobilnost in kemizem kovin ter povzroči večjo toksičnost kot bi jo imele prvotne snovi.
  - Al, As, Cd in Hg so v kislem okolju bolj mobilni, Se manj.
  - V ribah se zviša količina Hg, zaradi večje biorazpoložljivosti metilnega živega srebra.
- Nekatere kemične reakcije (metilacija, demetilacija) lahko spremenijo toksičnost Hg in As.
  - Bakterije in B12 lahko metilirajo Hg v sedimentih.
  - Metilno živo srebro je najnevarnejše za človeka, ker se zlahka absorbira (99%) in se kopiči v možganih.

The cycle of mercury





1. Uvod

- Medicinska geologija obravnava tudi živali in rastline.
  - Ugotovili so povišano vsebnost Cd in Cu v tkivih pingvinov in tjulnov iz Antarktike, kar je posledica tamkajšnje geologije in ne onesnaženja.
  - Ostrige iz Nove Zelandije imajo lahko povišan Cd, a vezava na različne bioligande lahko spreminja njihov način absorbcije in s tem vpliva na

2. Kovine in geookolje

- Kovinam smo izpostavljeni preko hrane, vode in zraka.
- Na podeželju je glavni vir toksinov voda v zajetjih, v katera se zbira onesnažena namakalna voda.
- V deželah v razvoju je največji problem mestnega onesnaženja postal zrak.
- Pri poklicni izpostavljenosti škodljive snovi vstopajo v organizem z dihanjem kovinskih plinov iz prahu, kjer so sledne prvine v obliki oksidov, sulfidov ali v elementarni obliki.

A. Toksičnost

- Vse je strup, pomembna je le količina (Paracelsus, 1493 – 1541).
- Pri najbolj akutnih zastrupitvah je učinek neposredno povezan z dozo.
- Pri nižji dozi se lahko po daljšem latentnem obdobju pojavijo manj težke posledice.
- Višja kot je doza, krajše je latentno obdobje.

- Osnova preprečevanja je ocena tveganja.
- Opredeliti moramo
  - Dejavnike, ki vplivajo na vnos prvine,
  - Koncentracija snovi
  - Kemične in fiziološke lastnosti snovi in tal
  - Velikost delcev
  - Fiziološki dejavniki: starost in stanje prehranjenosti
  - Obstoječe bolezni
  - Genetski zapis
  - Kritični organ,
  - Tisti, kjer se najprej pokažejo škodljivi učinki
  - Kritično dozo,
  - Koncentracija, pri kateri se pokažejo prvi škodljivi učinki v kritičnem organu posameznika ali populacije
  - Kritične učinke in
  - Biološko razpolovno dobo.

- Pomembno je poiskati različne občutjive kemične in biološke kazalce za zgodnje odkrivanje učinkov kovin v kritičnem organu.
- Vsaka kovina, in včasih vsaka speciacija kovine, je edinstvena glede na kritični organ in toksičnost.
  - Živosrebrni hlapi in metilno Hg prizadenejo možgane, anorganske oblike Hg pa ledvice.
- Na nekem geografskem območju moramo poznati koncentracije kovin v vodi, zraku in tleh, da lahko razumemo toksičnost prvin in vlogo geologije.
  - Snov
  - Koncentracija in količina
  - Razmere izpostavljenosti
  - Vrsta kamnin/tal
  - Vulkanska in rudarska dejavnost
  - Biorazpoložljivost
  - Učinki na zdravje

- Če rastline vsrkavajo kovino, ta lahko privede do izpostavljenost ljudi.

Metal	*Activity*	*Disease*
Arsenic and drinking water	Well-drilling in Bangladesh and feeding cattle in United States	Cancer and keracytoses
Cadmium	Japan	Itai itai
Cesium as 137	Radioactive release, Chernobyl	Cancer
Copper	Genetic defects Copper in kitchen utensils	Menkes' disease, placenta; Wilson's disease, liver; Indian liver cirrhosis, liver
Selenium	Farming in China Farming in Finland	Kashin-Beck; Keshan Cancer and heart disease

B. Nevrotoksičnost

- Nevrotoksičnost nastane, ko se zaradi izpostavitve naravnim ali umetnim strupenim substancam (nevrotoksini) spremeni normalno delovanje živčnega sistema tako, da se poškoduje živčno tkivo, kar sčasoma pripelje do motenj v delovanju ali celo do uničenja nevronov, ključnih celic, ki prenašajo signale v možgane in druge dele živčnega sistema.
  - Živosrebrni hlapi in metilno živo srebro
  - Kadmij
  - Interferenca Cd s Ca ali Zn
  - Svinec zlasti pri otrocih

C. Rakotvornost

- Epidemološke raziskave in odkritja tumorjev v določenih organih, so pokazale karcinogenost nekaterih kovin in metaloidov (As) pri ljudeh, živalih in rastlinah.

As and inorganic compounds	1980
Chromium (VI)	1990
Nickel and compounds	1990
Cadmium and compounds	1993
Beryllium and compounds	1993

3. Obrambni mehanizmi

- V celici je več mest, kamor se lahko vežejo kovine.
- Zato obstaja več mehanizmov obrambe celice pred toksičnimi učinki:
  - Beljakovine, ki vežejo kovine
  - Mesto v celici
  - Metalotionein v citoplazmi/jedru
  - Telesca, ki v ledvicah vežejo Pb
  - Razstrupljanje z vezavo na glutatioin ali amino kisline
  - Sprememba pH v lizosomih
  - Inerakcije med kovinami (Se-Hg, Cd-Zn)
  - Vnos beljakovin
  - Status železa
  - Genetski polimorfizem
  - Metilacija
  - Demetilacija

A. Pomen različnih beljakovin

- Celice pred toksini ščitijo beljakovine kot so reaktivne kisikove spojine (ROS) in beljakovine toplotnega šoka (HSP).
- Normalno so v celicah na nizkih osnovnih nivojih, a se ob izpostavljenosti kovinam, dvignejo.
- Večina organizmov ima gene kodirane za metalotioneine (MTs), ki so sposobni vezave težkih kovin.
- Ob izpostavljenosti kovinam elementi regulacije kovin (MRE), prisotni v MT in faktorji kovinskega prepisa (MTF-1) uravnavajo mehanizem indukcije teh beljakovin.

B. Metalotionein

- Metalotioneini so družina beljakovin v citosolu, bogatih s cisteinom, ki lahko absorbirajo 7 kovinskih ionov (Zn 225nm, Cd 250 nm, Cu 275 nm, Hg 300 nm).
- Štiri izoformne skupine so MT-1, -2, -3 in -4.
- Sesalci imajo MT-1 in -2 skoraj v vseh tkivih.
- MT imajo pomembno vlogo pri homeostaziji in presnovi bistvenih prvin kot sta Zn in Cu.
- Lahko detoksificirajo strupene učinke neesencialnih prvin kot sta Cd in Hg in ščitijo pred toksičnostjo kovin.
- Skladiščijo kovine.
- Ščitijo pred oksidacijskim stresom in imajo vlogo pri rasti in delitvi celic.

B. Metalotionein

- MT so biomarkerji za onesnaženje s toksičnimi prvinami tako na okoljskem kot individualnem nivoju.
- Količina kovine v MT je odvisna vrste tkiva in stopnje izpostavljenosti kovini.
- MT nivo v ledvicah in jetrih je lahko kazalec okoljske izpostavljenosti Cd, Zn in Cu.
  - Izredno dolga biološka razpolovna doba Cd (15 – 20 let) je morda razlog, da se veže v znotrajcelični MT in ga tako organizem zaščiti pred njegovo toksičnostjo.

4. Biološki monitoring kovin in slednih prvin

- Primeri:
  - Pb pri otrocih in nosečnicah
  - Hg pri ljudeh z amalgamskimi plombami
  - Težke kovine v mlečnih zobeh
  - MT v tkivu losov in severnih jelenov kot indikator onesnaženja s Cd
  - Človeška tkiva pri avtopsiji

4. Biološki monitoring kovin in slednih prvin

- Kvaliteta analize biološkega monitoringaje odvisna od več dejavnikov:
  - Čas zbiranja podatkov
  - Skladiščenje vzorca
  - Točnost in natančnost analitike
  - Fiziološki dejavniki
  - razlike v biološkem materialu,
  - starost,
  - prehrana,
  - kajenje,
  - pitje alkohola,
  - izpostavljenost drugim snovem in zdravilom, ki lahko vplivajo na presnovo,
  - odvisnost kinetike prvine od vrste organizma

4. Biološki monitoring kovin in slednih prvin

- Največji problem je zunanja kontaminacija pri vzorčenju in shranjevanju vzorcev.
  - Kadilci naj ne pobirajo vzorcev za onesnaženje s Cd
  - Pri vzorčenju za Zn in Al ne smemo uporabljati popudranih rokavic za enkratno uporabo
  - Priporočljiva je uporana kremenovih nožev

5. Nekatere prvine
A. Aluminij

- Je v več človeških organih, vključno s pljuči,
- Zaradi vdihavanja Al pride do pljučne fibroze.
- Večinoma se izloči z urinom; poškodbe ledvic lahko povzročijo njegovo zadrževanje.
- Zdravljenje kronične odpovedi ledvic z dializo lahko povzroči povišane koncentracije Al.
- Vloga Al pri Alzheimerjevi bolezni je še kontraverzna.

B. Antimon

- Pojavlja se v V in III valenčnem stanju in ima podobno kemične značilnosti kot arzen, s katerim se geološko pojavlja skupaj.
- Dnevno ga s hrano zaužijemo 10 µg.
- Izpostavljenost Sb je redka.
- Za monitoring merijo njegovo koncentracijo v krvi in urinu.

C. Arzen

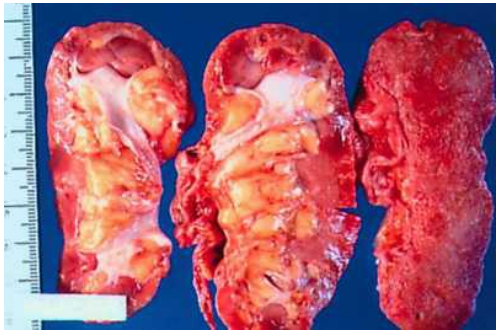
- Anorganski As (-3, 0, +3, +5) se lahko pojavi v podzemni pitni vodi (npr. Bangladeš, Madžarska, Kitajska).
- Njegova toksičnost je odvisna od speciacije.
- Akutna zastrupitev nastopi, ko ga je v krvi nad 10 µL-1 v obliki anorganskega arzena in presnovkov.
- Biotransformacija arzenita v arzenat ter metilacija so odvisni od pH.
- Organski As, zlasti arzenobetain se koncentrira v ribah.
- Arzen vsebujejo insekticidi, zato ga lahko povičane količine vsebuje vino iz špricanega grozdja.

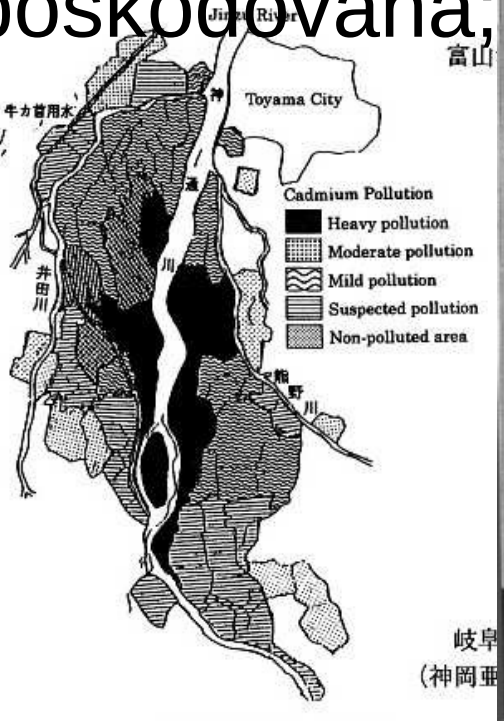
D. Kadmij

- Običajno se pojavlja skupaj s cinkom.
- Visoke koncentracije najdemo v sulfidnih rudah, nekaj ga vsebujejo tla, kamnine, premog in mineralna gnojila.
- Ljudje smo mu izpostavljeni pri rudarjenju, taljenju, gorenju fosilnih goriv in industrijski rabi.
- Zardi aktivnega vnosa je lahko povišan v nekaterih rastlinah npr. v tobaku.
- Kadilci imajo zato v primerjavi z nekadilci za 2x povečano količino Cd v krvi.
- Uvrščen je med rakotvorne snovi.

D. Kadmij

- Povzroča okvare ledvic (proteinuria in kalciuria) in kosti (itai itai, zmanjšana kostna gostota).
- Za biomonitoring ga merijo v krvi in urinu.
- Povišan Cd v urinu lahko odkrijemo šele po tem, ko so ledvica že poškodovana;
- takrat je za zdravljenje lahko že prepozno.





E. Krom

- Cr^{3+} je za živali bistven, ker sodeluje pri presnovi ogljikovodikov kot faktor tolerance glukoze.
- Odrasli potrebujemo 0,5 – 2 µg absorbilnega Cr^{3+} dnevno, kar pomeni 2 – 8 µg s hrano.
- Cr^{6+} je zelo strupen in povzroča akutno in kronično zastrupitev.
- Je alergen, vpliva na kožo, pljuča in ledvica.
- Je rakotvoren.

F. Kobalt

- Kobalt je bistevna prvina vitamina B12, ki sodeluje v več reakcijah prenosa metila.
- 25% ga absorbira prebavni trakt; izloči se z urinom.
- Zastrupitve, izzvane v glavnem z vdihavanjem prašnih delcev kobalta, se kažejo podobno kot pri njegovem pomanjkanju s propadanjem živčevja v hrbtenjači, pokažejo se tudi učinki na srce: nepravilno utripanje in odmiranje srčne mišice.
- Dodajanje Co v pivo je povzročilo endemični izbruh kardiomiopatije (bolezni srčne mišice) pri pivcih piva v Kanadi.

G. Baker

- V telo ga vnašamo s hrano in vodo.
- Uporabljamo ga za kuhinjsko posode, cevovode, gnojila, škropila, barve in prehranske dodatke.
- Biološko razpoložljiv baker se lahko nakopiči v tkivu nekaterih rastlin in živali.
- Odrasla oseba dnevno zaužije 1 – 2 mg Cu.
- Največ ga je v mesu, jetrih, ostrigah, ribah, polnozrnatih žitih, oreščkih in čokoladi.
- 30 – 40% vnešenega bakra absorbira črevesje, od koder ga albumin prenese v jetra.
- Veže se v encime ali ceruloplazmin ter gre tako v kri.

G. Baker

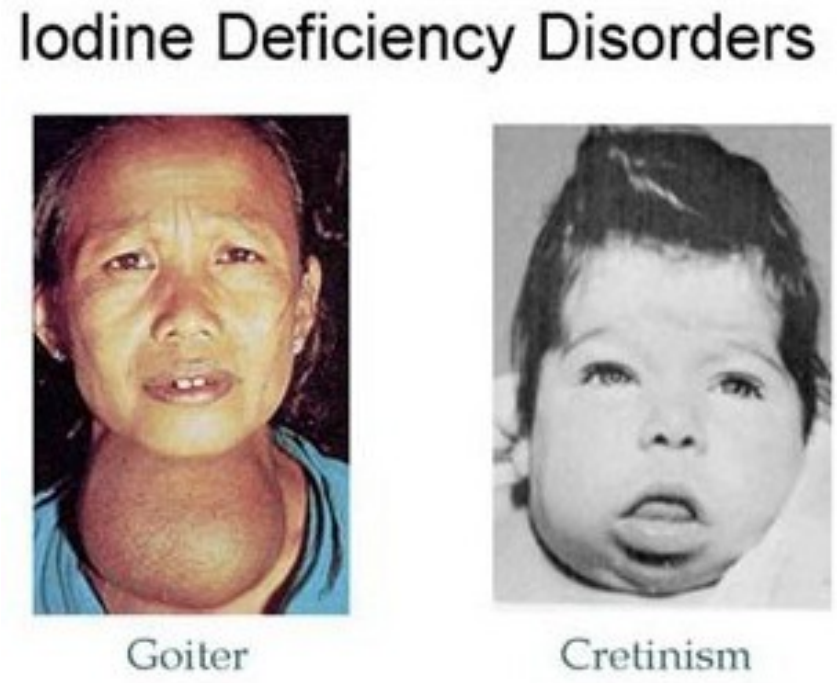
- V citoplazmi je vezan na MT, prebitek se izloči v žolč ter v blato.
- Previsoka količina Zn lahko zniža vnos Cu.
- Količino Cu v tkivih uravnava homeostazija.
- V nenormalnih pogojih (Wilsonova in Menkesova bolezen) je izločanje v žolč ali kri ovirano in se začne nabirati v jetrih (Indijanska jetrna ciroza).
- Pomanjkane bakra povzroča bolezni srca.

G. Baker

- Cu v vodi vpliva na njen okus in naj bi bil v nekaterih deželah vzrok za drisko in želodčne težave, lasje se lahko obarvajo modro-zeleno.
- Bakrene vodovodne cevi so načeloma varne; problem laho postane povečana biorazpoložljivost zaradi kislega dežja.
- Priporočljivo je pustiti vodo teči nekaj časa, pred uporabo.

H. Jod

- 1990 je milijardo ljudi ogrožalo pomanjkanje joda (IDD), 211 milijonov golšavost in 5,1 milijona kretenizem.
- Pomanjkanje jod vpliva na delovanje ščitnice.



Date	Name	Observation
	Chinese	The ancient Chinese were treating goiter with powdered seaweed and sea urchins several thousand years ago
BCE	Greeks	Burnt sponge used to treat goiter
1811		The discovery of iodine by adding concentrated sulfuric acid to a seaweed of the type that was used to treat goiter
1819	Fyfe	Iodine identified in sponge
1820	Coindet	Treated goiter with iodine
1854	Chatin	Suggested low iodine in soil, water, and food caused goiter
1896	Baumann	Thyroid rich in iodine
1896	Halsted	Maternal thyroid removal caused fetal thyroid hyperplasia (dog)
1908	McCarrison	Endemic cretinism characterized
1909	Marine	Maternal iodine deficiency caused goiter in fetus (dog)
1915	Kendall	Discovery of thyroxin
1917	Smith	Maternal iodine deficiency caused "cretinism" (swine)
1921	Marine	Prevention of goiter by iodide
1927	Harrington	Synthesis of thyroxin
1941	Mackenzie	Sulfanilguanidine inhibits iodide concentration by thyroid (rat)
1943	Mackenzie	Aminobenzene and thiourea inhibit iodine concentration by thyroid (rat)
1943	Mackenzie	Hyperplasia of pituitary gland in hypothyroid state (rat)
1947	Vanderlaan	Thiocyanate inhibits iodide concentration by thyroid (rat)

	Malformations	
Fetus	Abortion	
	Perinatal death	
	Infant death	
	Neurological cretinism	Severe mental deficiency
		Deaf-mutism
		Spastic diplegia
		Squint
	Myxedematous cretinism	Growth-stunting
		Severe mental deficiency
	Psychomotor deficiency	
Neonate	Goiter	
	Hypothyroidism	
Child and adolescent	Goiter	
	Hypothyroidism	
	Mental deficiency	
	Low physical development	
Adult	Goiter	Mechanical compression of adjacent organs in the neck
		Endocrine disorders: hyperthyroidism; hypothyroidism;
		Neoplasia: benign tumors; cancer
	Mental deficiency	

H. Jod

- IDD endemična področja so danes npr. Indija in Zaire, kjer pri 10% novorojenčkov zasledijo povišan TSH (hormon, ki pospešuje rast ščitnice).
- Za aktivacijo nekaterih jodovih encimov je potreben selen.
- Nizka vsebost Se in I v tleh lahko povzroči sočasno pomanjkanje obeh (Afrika, zahodna Kitajska).
- Tudi pomanjkanje cinka morda vpliva na delovanje ščitnice.

H. Jod

- Odrasli potrebujejo najmanj 50 -75 µg I dnevno, priporočljiva vrednost je 150 µg in 220 µg med nosečnostjo.
- Jod je v morski hrani ter rastlinah gnojenih z gnojili, ki vsebujejo morske produkte.
- Dodajajo ga v sol in vodovode, vendar na ta način ne pride do prebivalstva, ki se oskrbuje lokalno.
- Dodajajo ga v obliki tablet, olja in injekcijami.
- Na Kitajskem ga ponekod dodajajo v vodo za namakanje polj.

I. Železo

- Železo je bistvena prvina v človeški prehrani, a je lahko toksično.
- Dnevne potrebe Fe so odvisne od starosti, spola, fiziološkega stanja in biorazpoložljivosti (10–30 mg).
- Železo je lahko smrtno nevarno že pri oralnem zaužitju 40 mg na kg teže, običajno pa med 200 in 250 mg na kg teže.
- Kronično predoziranje je posledica genskih motenj (hemokromatoza), kjer je absorpcija zvečana, in bolezni, ki zahtevajo pogoste transfuzije.

I. Železo

- Pomanjkanje železa pesti 80% svetovnega prebivalstva oz. 5 milijard; od tega sta 2 milijardi anemični.
- Kritična skupina so otroci in ženske v rodnem obdobju.
- Tveganje povečujejo nizek družbeno ekonomski položaj, visoka količina fitatov ter drugih zaviralcev absorpcije železa v hrani, majhna količina zaužitega mesa in kronična izguba krvi.
- Pomanjkanje železa povzroča številna odstopanja.
- Težko je dokazati neposredno zvezo, ker ob pomanjkanju železa v prehrani običajno primanjkuje tudi drugih slednih prvin.

Date	Name	Observation
1554	Lange	Chlorosis: greenish pallor and languor in young women
1661	Doctor Sydenham's practice of physick	Iron treatment for chlorosis
1713	Lemery	Iron present in blood
1832	Foedisch	Low iron content in blood of chlorotics
1832	Blaud	Ferrous sulfate efficacious for chlorosis
1846	Magendi	Dietary iron increased blood iron of experimental animals
1895	Stockman	Dietary iron of men and women and its relation to chlorosis
1897	Cloetta	Dietary iron prevented "milk anemia" in dogs
1910	Dock	Hookworm associated with growth-stunting
1919	International Health Board	Hookworm associated with low intellectual performance in children and young adults
1919	Waite	Hookworm associated with retarded mental development
1925	Whipple	Iron and unidentified nutrients essential for erythropoiesis
1925	Keilin	Cytochrome enzymes discovered
1927	Hart	Copper essential for iron intestinal absorption
1928	Mackay	Iron treatment of infants decreased morbidity from respiratory and gastrointestinal infections
1933	Strauss	Infants born to iron-deficient women at risk of deficiency
1936	Bernhardt	Low maze learning in post-weaning rats
1943	McCance	Dietary phytate impairs iron absorption
1943	Hahn	Mucosal block theory of iron absorption
1963	Prasad	Iron and zinc deficiencies occur together
1966	Oski	Ceruloplasmin oxidizes Fe^{+2} to Fe^{+3} for binding to transferrin
1967	Sandstead	Zinc deficiency, not iron deficiency, causes growth-stunting
1968	Lee	Copper essential for utilization of tissue iron
1973	Webb	Low academic achievement in adolescents
1974	Cantwell	Residual neurological abnormalities in children after iron deficiency as an infant
1978	Oski	Mental development of iron-deficient infants improved by iron

- Primeri kemičnih učinkov pomanjkanja železa v celicah.

Type	*Effect*
Heme proteins	Hemoglobin and myoglobin: low
	Cytochromes—cytochrome *c*: low in skeletal muscle, liver, intestine, and kidney; but little or no change in brain and heart
	Catalase: low in erythrocytes
Metalloflavoproteins	Monoamine oxidase: low in liver and platelets
	Aldehyde oxidase: low in brain mitochondria
	Alpha-glycerophosphate dehydrogenase: low in skeletal muscle
	Succinate dehydrogenase: low in heart and kidney
	Xanthene oxidase: low in heart and kidney
Cofactors	Aconitase: low in kidney and liver; activity in intestinal mucosa directly correlated with iron stores and inversely with iron absorption
	Protocollagen-proline hydroxylase: low
Nucleic acid metabolism	Ribonucleotide reductase: low

Skin	Poor growth of hair Dry and fissured Infections Spoon-shaped deformity of nails (koilonychia)
Nose	Atrophy of mucosa (ozena)
Mouth	Bilateral angular stomatitis Atrophy of mucosa
Tongue	Atrophy of mucosa with loss of papillae
Esophagus	Dysphagia from hyperplasia of basal cells and parakeratosis of surface cells causing a web-shaped constriction of the mucosa just below the cricoid cartilage, known as Plummer-Vinson syndrome
Gastric mucosa	Atrophy, achlorohydria, and low intrinsic factor secretion
Intestinal mucosa	Atrophy of duodenal mucosa Iron absorption regulated by iron-depleted aconitase: increased
Liver	Reticuloendothelial cell iron: absent
Spleen	Reticuloendothelial cell iron: absent
Immune system	Morbidity from infections: increased or decreased (depends on agent) Circulating immunoglobulins: no change or increased Circulating T cells: decreased Lymphocyte subsets: decreased Lymphocyte proliferation *in vitro*: decreased, increased, or unchanged Skin hypersensitivity to antigens: decreased Phagocyte function: decreased
Bone marrow	Iron: decreased to absent Hemoglobin synthesis: decreased Erythropoiesis: increased Intermedullary hemolysis: increased
Erythrocytes	Normochromic normocytic anemia (early in deficiency) Hypochromic microcytic anemia Erythrocyte survival: decreased Zinc protoporphyrin concentration: increased Transferrin receptors: increased
Blood plasma	Iron in ferritin: decreased Ferritin protein: decreased when acute-phase stimuli are absent Serum iron: decreased Transferrin concentration: increased Iron bound to transferrin: decreased T_4 concentrations: decreased Catecholamine concentrations: increased
Muscle	Exercise endurance: decreased Physical work productivity: decreased Myoglobin synthesis: decreased
Brain	Neuropsychological function: decreased Pica (perverse appetite craving for and compulsive ingestion of food and non-food items) Affective behaviors: inconsistent symptoms, e.g., fatigue, weakness, headache, irritability, depression
Growth	Stunted
Maturation	Retarded
Fetus	Perinatal death increased; poorly reversible retarded development
Maternal status	Maternal death increased

I. Železo

- Novorojenčki imajo prvih 4 – 6 mesecev zadostno zalogo železa.
- Do 2 leta jih potem ogroža pomanjkanje železa, ker njihova prehrana (žitarice) ne vsebuje dovolj biorazpoložljivega železa, njihova rast pa je hitra.
- Dnevno potrebujejo 100 μg/kg, kar je 4x toliko kot ženska v času menstruacije.
- V puberteti, ko je rast hitra, dečki potrebujejo 20%, deklice pa 30% več železa kot ženska v času menstruacije.

I. Železo

- Nosečnost in dojenje ponovno povečata potrebo po železu.
- V primeru več zaporednih nosečnosti in ob prehrani s polnozrnatimi žitaricami in stročnicami ter brez rdečega mesa, lahko postane pomanjkanje železa izredno resno.

	Iron (mg)
Fetus	200–300
Placenta and cord	30–170
Blood lost at delivery	90–310
Maternal milk (6 months)	100–180
Total	420–1030
Daily need: gestation and 6 months lactation	1.0–2.5

I. Železo

- Večina železa v hrani (ne-hem; Fe^{3+}) je vezanega na beljakovine in le 1 - 5% biorazpoložljivega.
- Meso vsebuje Fe-protoporfirin (hem), ki je 15 – 35% razpoložljiv in v rdeče mesu 50% razpoložljiv.
- Neprebavljive snovi (fitati, žitarice, stročnice, fenoli, oksalati, alkalne gline) vežejo Fe^{2+} in preprečijo absorpcijo.
- Kalcij prepreči absorpcijo hem in ne-hem železa.
- Absorpcijo ne-hem železa pospešujejo cistein iz mesa, askorbinska kislina in druge organske kisline.

J. Svinec

- Svinec je v kamninah in tleh vezan v organskih in anorganskih spojinah, ki so za človeka različno strupene.
- Uporablja(lo) se ga (je) v barvah, keramiki in pripomočkih za kuho.
- Izpostavljeni smo mu preko hrane in vode.
- Pri otrocih ima nevrotoksične učinke.
- Pri odraslih vpliva na sintezo hemoglobina in zvišanje cinkovega protoporfirina v krvi.
- Akutna kronična zastrupitev z anorganskim Pb nastopi pri odraslih pri <100μg na liter krvi, pri otrocih pri 40 μg na liter krvi.
- Organski Pb sledimo z monitoringom urina.

K. Mangan

- Mangan je bistvena prvina za več encimov.
- Dnevna potreba je 30 – 50 μgkg-1.
- Stopnja absorpcije je odvisna od količine, kemijske oblike in prisotnosti drugih kovin (Fe, Cu) v hrani.
- Biološki razpolovni čas v človeku je 12 – 35 dni.
- Večinoma ga izločimo z žolčem.
- Ni zelo strupen, a povišane količine lahko vplivajo na možgane in pljuča.
- Rudarji, ki vdihavajo MnO2 prah lahko zbolijo za boleznijo možganov, podobno Parkinsonovi.

L. Živo srebro

- Večinoma se v metilni obliki akumulira v ribah.
- Povzroča nevrovedenjske motnje.
- Hg hlapom smo izpostavljeni zaradi amalgamskih plomb. Poročajo o zastrupitvah zobozdravnikov, tehnikov in tudi pacientov.
- 80% iz plomb sproščenih hlapov pride v pljuča in od tam manjši del v centralni živčni sistem, večino pa ga izločimo z urinom.
- Kazalec akutne ali kronične izpostavljenosti Hg je kri, kjer ne sme presegati 4 μg/l.
- Monitoring lahko izvajamo tudi na vzorcih urina.

M. Molibden

- Je bistvena prvina za rastline in živali.
- Dojenčki naj bi ga zaužili 0,04mg dnevno, otroci 0,025 – 0,15 mg in odrasli 0,075 – 0,25 mg.
- Na Švedskem so zasledili obolelost losov zaradi interference bakra in molibdena.

N. Selen

- Selen je bistvena prvina.
- Ima pozitivne učinke pri boleznih ožilja in je skupaj s česnom antikarcinogen.
- V nekaterih predelih sveta so tla s Se revna, ali pa zaradi kislega dežja ni biorapoložljiv (Švedska, Nova Zelandija, Finska, deli Kitajske).
- Pomanjkanje nastopi, ko ga dnevno v telo vnesemo pod 10 μg; priporočljiva doza je 55 – 70 μg.
- Odraža se s težavami mišic in srca (Keshanska bolezen), okostja (Kashin-Beck bolezen), astmo, rakom, revmatizmom in senilnostjo.

N. Selen

- Ponekod je njegova količina izredno visoka (Venezuela, deli Kitajske).
- Toksičen postane pri vnosih 500 μg dnevno.
- Odraža se z razdraženjem prebavil, izgubo las, okvari živčevja in jeter.
- Povišan vnos Se povzroča pojav kariesa, zadah z vonjem po česnu in modrimi pikami na nohtih.
- Zastrupitev živine s selenom zdravimo z dodajanjem arzena.

O. Talij

- Talij nastopa v I in III valenčni obliki.
- Njegove soli so izredno toksične.
- Njegova biorazpoložljivost v tleh se zviša, ko se zniža pH.
- Lahko se izpira v podzemno in površinsko vodo.
- Kopiči se v vodnih organizmih; rastline ga zlahka črpajo s koreninami.
- Oralna doza Tl+ 20 -60 mg je smrtna v enem tednu.
- Tl3+ je manj akutno toksičen.
- Zastrupitev povzroča vzdraženost prebavi in kratkotrajne poškodbe živčevja, dolgotrajno pa spremembo kemizma krvi, ki škoduje jetrom, ledvicam, črevesju ter izgubo las.

P. Cink

- Cink je bistvena prvina, ki jo užijemo z vodo in hrano v obliki soli ali organskih kompleksov.
- Dnevno ga potrebujemo 0,3 mgkg-1, najvišji dovoljen vnos pa je 1 mgkg-1.
- V vodi iz cevovodov je lahko njegova količina zvišana zaradi raztapljanja.
- Če količina presega 3mgl-1, ni več primerna za pitje.
- Pomanjkanje cinka se pojavi, če ga v prehrani ni dovolj biorazpoložljivega (žitarice, vlaknine).
- Merimo ga v krvnem serumu oz. preverimo število obrokov rdečega mesa tedensko.

Date	*Name*	*Observation*
1869	Raulin	Essential for *Aspergillus niger*
1887	Lechartier	Presence in living tissues
1905	Mendel	Constituent of respiratory pigment of the snail *Sycotypus*
1910	Mazé	Growth factor for maize
1919	Birckner	Proposed "nutritive function" from its "constant occurrence" in human and cows' milk
1926	Somner	Essential for higher green plants (sunflower, barley)
1927	Hubbell	Improves growth of mouse
1934	Todd	Deficiency stops growth and causes alopecia (rat)
1941	Follis	Deficiency causes dermatitis with acanthosis, parakeratosis, and inflammation; parakeratosis and basal cell hyperplasia of esophagus (rat)
1952	Mawson	Deficiency causes atrophy of testicular germinal epithelium, epididymides, and prostate (rat)
1955	Tucker	Deficiency causes stunting, dermatitis with parakeratosis, diarrhea, and death (swine)
1956	Vallee	Possible zinc deficiency in humans with alcoholic cirrhosis
1958	O'Dell	Deficiency in *Aves* causes dermatitis and retards feathering, osteogenesis and lymphoid tissue
1959	Winder	Facilitates DNA, RNA, and protein synthesis of *Mycobacterium smegmatis*
1960	Blamberg	Deficiency is teratogenic (chicks)
1961	Prasad	Deficiency thought to cause stunting and hypogonadism in teenage Iranian farmers
1962	Lieberman	Facilitates DNA synthesis in cultured mammalian cells
1962	Miller	Deficiency in calf has effects similar to those in swine
1963	Prasad	Stunted teenage farmers in Egypt have zinc metabolism consistent with zinc deficiency
1963	Sandstead	Zinc treatment improved growth and development of stunted teenage farmers in Egypt
1964	Ott	Deficiency in lambs has effects similar to those in swine
1966	Hurley	Deficiency teratogenic for rat