

HYPERSENZITIVITA NA KOVY ENVIRONMENTÁLNÍ ZÁTĚŽE U PACIENTŮ SE ZÁNĚTLIVOU A DILATAČNÍ KARDIOMYOPATÍÍ

*J. Maňoušek¹, M. Felšöci¹, J. Pařenica¹, V. Stejskal², J. Krejčí³,
D. Mlejnek³, J. Špinar¹*

*Interní-kardiologická klinika FN Brno¹,
Wenner-Gren Institute, Stockholm University²,
Interní-kardioangiologická klinika FN UsA Brno³.*



XXV. výroční sjezd ČKS, Brno, 10.5.2017

Teoretické podklady

- „Metal induced“ KMP: As, Cd, Co, Hg, Sb.
- U pacientů s DKMP vyšší koncentrace Cd v krvi, moči.
- Mohou potencovat účinky jiných škodlivin – alkoholu (Al, As, Co), toxinů, virů.
- Protektivní efekt stopových prvků: Cu, Se, Zn.
- Účinky na:
energetický metabolismus, bb. dýchání,
metabolismus Ca, blokády enzymů/iontových kanálů,
endotel a mikrocirkulace, chronická inflamace,
oxidační stres.

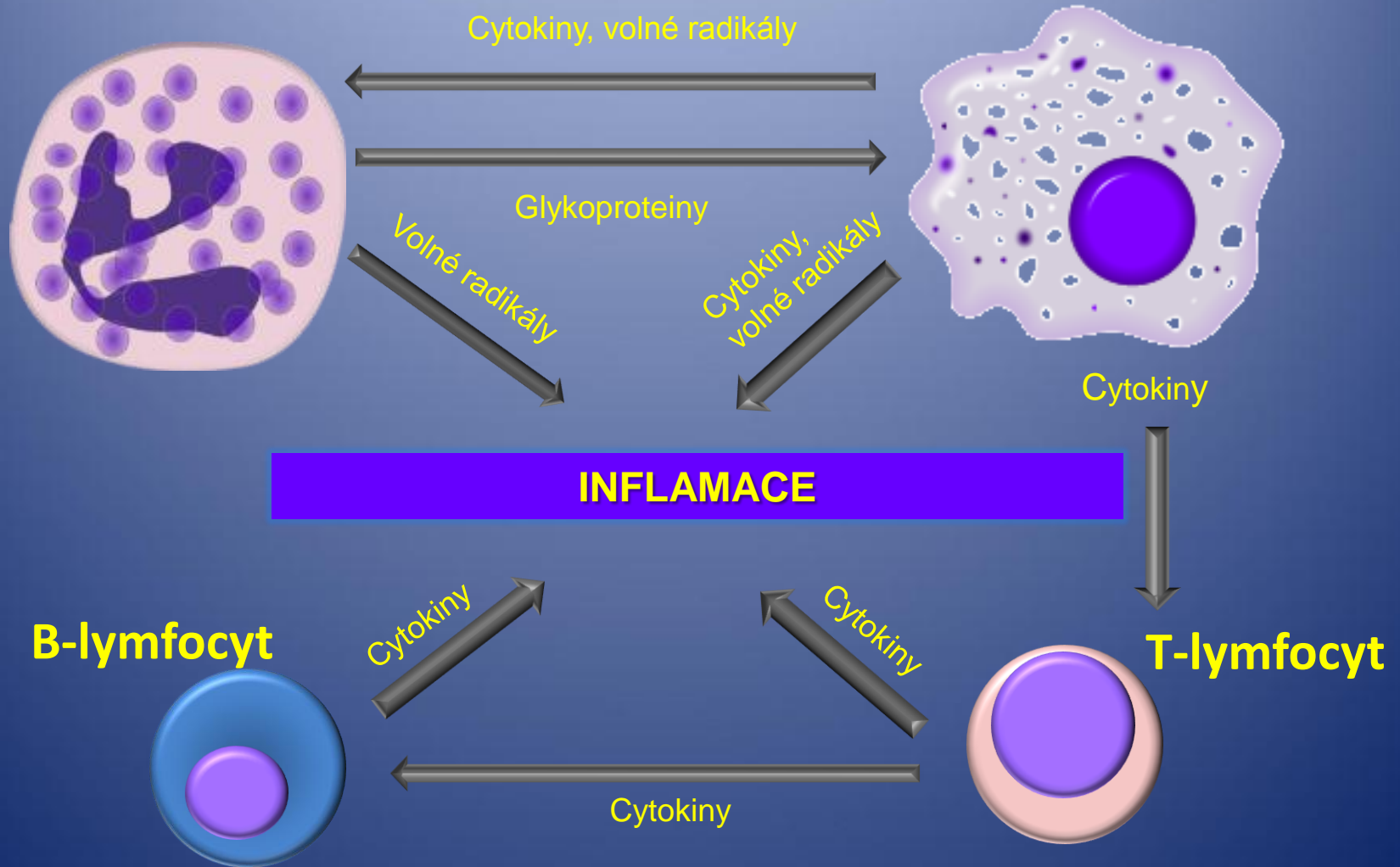
Myokard oušek LS – stopová analýza

		S	Se	Al	Ti	V	Cr	Co	Ni	Cu	Zn	Sr	Cd	Ba	Pb	Mo	Sn	Au	Hg
Pohlavi	Vek	c (mg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)	c (µg/g)
Zena	73	8,02	0,752	0,1	0,04	0,0036	0,014	0,0301	0,062	6,80	46	0,339	0,033	0,022	< 0,02	0,0882	0,853	0,00038	0,003
Zena	75	3,88	0,356	0,2	< 0,06	0,0022	0,065	0,0222	0,013	3,69	24	0,104	0,112	0,028	0,008	0,0427	0,235	< 0,0005	0,009
Zena	73	7,71	0,573	0,3	< 0,06	0,0025	0,036	0,0474	0,027	3,87	29	0,186	0,122	0,055	0,010	0,0554	0,210	0,0227	0,004
Muz	63	5,51	0,874	0,4	0,07	0,0026	0,034	0,0373	0,011	8,45	47	0,124	0,0467	0,026	0,003	0,0400	0,281	0,0272	0,002
Zena	75	4,30	0,327	0,7	0,02	0,0016	0,022	0,0203	< 0,003	3,39	23	0,113	0,082	0,027	0,02	0,0457	0,025	0,00070	< 0,001
Muz	79	1,91	0,160	0,2	< 0,01	0,0009	0,021	0,0081	0,010	1,77	12	0,029	0,032	0,011	< 0,02	0,0182	0,053	0,00030	0,001
Muz	82	4,24	0,425	< 0,3	0,04	0,0035	0,025	0,0266	< 0,01	4,13	25	0,100	0,0354	0,030	< 0,006	0,0426	0,098	0,0010	0,009
Muz	70	2,00	0,188	< 0,3	< 0,03	0,0014	0,007	0,0073	< 0,009	2,00	13	0,042	0,0379	0,010	< 0,005	0,0265	0,019	0,0007	0,009
Muz	65	3,96	0,345	< 0,3	< 0,03	0,0017	0,004	0,0310	< 0,01	3,83	23	0,113	0,1950	0,015	0,0174	0,0405	0,010	0,0010	< 0,004
Muz	80	4,52	0,431	< 0,3	< 0,03	0,0011	0,009	0,0191	< 0,01	4,87	24	0,088	0,0179	0,029	< 0,006	0,0534	0,137	0,0004	0,014
Muz	63	2,51	0,263	< 0,3	0,06	0,0013	< 0,004	0,0183	0,02	2,60	18	0,045	0,0567	0,018	< 0,006	0,0305	0,078	< 0,0004	0,025
Muz	76	6,01	0,469	< 0,4	0,09	0,0032	0,011	0,0354	< 0,01	7,16	41	0,089	0,0684	0,019	< 0,006	0,0821	0,251	< 0,0004	0,052
Muz	64	3,61	0,342	0,3	0,02	0,0010	0,006	0,0140	0,003	3,68	24	0,054	0,023	0,015	0,04	0,0368	0,204	0,00030	< 0,001
Zena	70	6,68	0,771	0,3	< 0,06	0,0017	0,041	0,0347	< 0,007	7,16	48	0,155	0,125	0,013	0,004	0,0635	0,825	< 0,0005	0,003
Muz	74	4,10	0,410	0,9	< 0,03	0,0026	0,046	0,0173	0,03	3,59	27	0,046	0,0370	0,031	0,008	0,0582	0,178	0,0021	0,055
Muz	56	5,26	0,615	< 0,4	0,05	0,0027	0,022	0,0263	0,01	7,09	31	0,069	0,0275	0,013	< 0,006	0,0530	0,207	0,0025	0,037
Muz	65	4,74	0,413	< 0,3	0,04	0,0019	0,099	0,0549	0,07	4,42	28	0,116	0,0536	0,022	0,0112	0,0522	0,137	0,0029	0,016
Zena	65	5,71	0,542	< 0,3	< 0,03	0,0013	0,027	0,0400	0,01	6,27	34	0,096	0,0534	0,022	< 0,006	0,0674	1,03	0,0265	< 0,004
Zena	62	5,80	0,444	0,5	0,03	0,0022	0,039	0,0292	0,018	4,79	39	0,160	0,037	0,053	< 0,02	0,0659	0,128	0,00100	0,002
Muz	62	8,73	0,707	0,3	< 0,01	0,0022	0,041	0,0451	0,014	12,0	64	0,118	0,046	0,027	0,04	0,1150	0,197	0,00013	0,029

Kovem indukovaný zánět

Neutrofil

Makrofág



Hypersenzitivita

- IV. typ - pozdní/oddálený typ (*delayed type hypersensitivity, DTH*).
- Fyziologicky namířena proti intracelulárním patogenům (viry, chlamydie, borelie, mycobakteria aj.) a nádorovým bb.
- Nejčastější příčinou je chron. expozice nízkým koncentracím antigenu.
- Lze testovat metodou LTT-MELISA[®] (*Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay*) . Antigen se nechává reagovat s T-lymfocyty v přítomnosti ³H-thymidinu (³H = tritium).
- U reaktivních jedinců se aktivují lymfocyty (syntéza DNA – inkorporace ³H-thymidinu – stanovení ³H ve vzorku) .
- **Kvalitativně a kvantitativně** hodnotí hypersenzitivitu na kovy, borelie, candidu, gluten a léky.

LTT-MELISA[®] test - hodnocení

$$SI = \frac{\text{stimulovaná kultura}}{\text{průměr nestimulovaných hodnot}} \quad (\text{cpm})$$

- Slabě pozitivní: SI 2,0 – 2,9
- Pozitivní: SI \geq 3,0
- Silně pozitivní: SI \geq 10,0
(cpm – counts per minute)

Cíl práce

- Ověřit, zda u pacientů se zánětlivou (ZKMP) a dilatační kardiomyopatií (DKMP) je přítomna hypersenzitivita na některý z vytipovaných kovů environmentální zátěže.
- **Hypotéza:** pacienti se ZKMP či DKMP budou statisticky významně častěji vykazovat hypersenzitivní reaktivitu než kontrolní skupina.

DKMP/ZKMP - soubor

- 30 pacientů (23 mužů), ø věk 51 let (35-80 let) se ZKMP – 8 pac. (26,7%) a DKMP – 22 pac. (73,3%).
- NYHA II-III, standardní léčba srd. selhání
- ZKMP verifik. EMB (IKAK FNUsA Brno)
- BEZ imunosupresivní th.!
- **Kontroly:** 41 zdravých dobrovolníků (28 mužů), ø věk 51,7 roku (31-81 let).

DKMP/ZKMP - metody

- Dotazník environmentální zátěže (zubní sanace, implantáty, náhrady, TEP, kouření aj.).
- 50ml nesrážlivé krve (EDTA) k vyšetření hypersenzitivní reaktivity metodou LTT MELISA[®] na 7 kovů – Ag, Co, Cr, Cu, Hg, Ni, Sn.
- Zpracování v licencované MELISA[®] laboratoři MGD v Ženevě.
- **Statistika:** porovnání kontinuálních proměnných *Mann-Whitneyho U testem*, kategoriálních proměnných *Fisherovým testem*.

Charakteristika	DKMP/ZKMP (N=30)	Kontroly (N=41)	p hodnota
Pohlaví (muži)	23	28	0,5943
Věk (let)	51,00 ± 12,41	51,73 ± 13,57	0,8650
Dilatační kardiomyopatie	22 (73,3 %)	-	
Zánětlivá kardiomyopatie (EMB)	8 (26,7 %)	-	
EF LK (%) při stanovení diagnózy	26,53 ± 8,21	62,85 ± 4,59	0,00001
- z toho EF ≤ 40 %	29 (96,67 %)	-	
PM počet	2 (6,66 %)	-	
- z toho CRT	1 (3,33 %)	-	
ICD počet	5 (16,66 %)	-	
- z toho CRT	1 (3,33 %)	-	

Přidružené dgg.	DKMP/ZKMP (N=30)	Kontroly (N=41)	Fisher exact test p hodnota
Hypertenze	13 (43,33 %)	-	
Kontaktní dermatitida/atopie	7 (23,33 %)	-	
HLP	5 (16,66 %)	-	
Alergie	5 (16,66 %)	-	
Thyreopatie	4 (13,33 %)	-	
Malignita	3 (10 %)	-	
Deprese/úzkostná porucha	3 (10 %)	-	
Hyperurikémie	3 (10%)	-	
Vertebrogenní algický syndrom	3 (10 %)	-	
Fibrilace síní	2 (6,66 %)	-	
Diabetes mellitus	2 (6,66 %)	-	
Astma bronchiale	2 (6,66 %)	-	
Kouření/stopkouření	19 (63,3 %)	8 (19,5 %)	0,0002

Environmentální zátěž kovy	DKMP/ZKMP (N = 30)	KONTROLY (N = 41)	Fisher exact test p hodnota
Ag	28 (93,3%)	41 (100%)	0,1751
Al	21 (70%)	11 (26,6%)	0,0006
Au	6 (30%)	7 (17,1%)	0,7657
Cd	19 (63,3%)	8 (19,5%)	0,0002
Co	11 (36,6%)	13 (31,7%)	0,8002
Cu	28 (93,3%)	41 (100%)	0,1751
Cr	24 (80%)	19 (46,3%)	0,0065
Hg	28 (93,3%)	41 (100%)	0,1751
Ni	25 (83,3%)	18 (43,9%)	0,0012
Pb	19 (63,3%)	8 (19,5%)	0,0002
Sn	28 (93,3%)	41 (100%)	0,1751
Ti	30 (100%)	41 (100%)	1,0000
Profesionální expozice kovy	7 (23,3%)	2 (4,9%)	0,0305
Kouření/stopkouření	19 (63,3 %)	8 (19,5%)	0,0002

Kov	DKMP/ZKMP (N = 30)	Kontroly (N = 41)	Fisher exact test
	SI ≥ 2	SI ≥ 2	<i>p hodnota</i>
Ag	9 (31 %)	4 (9,8 %)	0,0317
Co	1 (3,4 %)	3 (7,7 %)	0,6306
Cr	3 (10,3 %)	6 (15 %)	0,7242
Cu	1 (4 %)	1 (2,6 %)	1,0000
Hg	13 (43,3 %)	6 (14,6 %)	0,0133
Ni	16 (53,3 %)	15 (36,6 %)	0,2261
Sn	0 (0 %)	2 (4,9 %)	0,5050

DKMP/ZKMP - hypersenzitivita

- Alespoň na jeden ze 7 kovů reagovalo ($SI \geq 2$) 23 pacientů s DKMP/ZKMP (76,6 %) vs. 25 kontrol (60,9 %; $p = 0,204$).
- **PACIENTI – nejčastější reaktivita:**
 - Ni – 16 pac. (53,3 %), Hg – 13 pac. (43,3 %), Ag – 9 pac. (31,0 %).
 - 1 kov – 10 pac. (33,3 %), 2 a 3 kovy – vždy 6 pac. (20,0 %).
- **KONTROLY – nejčastější reaktivita:**
 - Ni – 15 pac. (36,6 %), Hg a Cr – 6 pac. (14,6 %), Ag – 4 pac. (10 %), Co – 3 (7,7 %).
 - 1 kov – 16 pac. (39,0 %), 2 kovy – 7 pac. (17,1 %).
- Na žádný z testovaných kovů nereagovalo 16 jedinců z kontrolní skupiny (39,0 %).

Závěry

- Pacienti s DKMP/ZKMP měli významně častěji hypersenzitivitu na Hg a Ag.
- Tu podporují materiály zubních sanací (Hg a Ag jsou součástí zubního amalgámu).
- Lze ji hodnotit metodou LTT-MELISA®.
- Pacienti s DKMP/ZKMP měli významně častěji expozici Al, Cd, Cr, Ni, Pb, kouřením, ale i profesionální zátěží (výroba a zpracování kovů, sváření) než zdravé kontroly.

DĚKUJI ZA POZORNOST

Podpořeno grantem ČKS na roky 2015-2016.



Biologické účinky rtuti

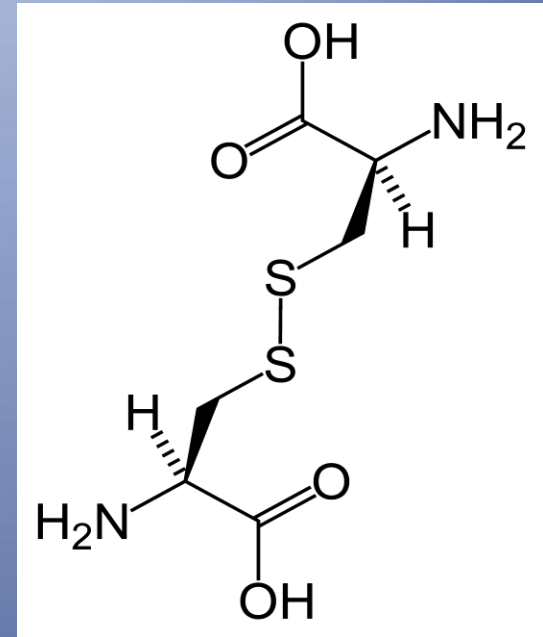
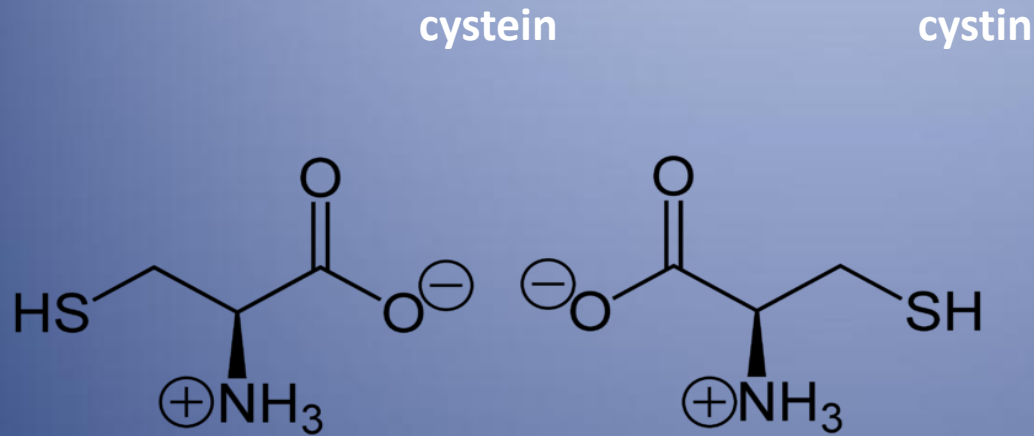
TABLE II. Vascular Biologic Effects of Mercury

1. Increased free radical production and increase in oxidative stress
2. Inactivation of antioxidant defenses
3. Mitochondrial dysfunction
4. Binds to thiol-containing molecules (sulfhydryl groups)
5. Binds to SE forming Se-Hg complex-mercury selenide, which decreases Se available for cofactor with glutathione peroxidase
6. Inactivates glutathione, catalase, superoxide dismutase
7. Increases lipid peroxidation in all organs
8. Increases oxidation of low-density lipoprotein and oxidation of low-density lipoprotein immune complexes
9. Increased platelet aggregation and thrombosis
10. Increased coagulation and thrombosis: increases Factor VIII, platelet factor 4, and thrombin and reduces protein C
11. Inhibit endothelial cell formation and migration and decreases endothelial repair
12. Decreases nitric oxide bioavailability
13. Endothelial dysfunction
14. Increase apoptosis
15. Reduced monocyte function and phagocytosis
16. Immune function is impaired
17. Increased vascular inflammation with increase tumor necrosis factor α and interleukin 6
18. Stimulation of vascular smooth muscle cells
19. Inactivation of paroxonase and other high-density lipoprotein proteins and enzymes
20. Translocaion of membrane phosphytidyl serine
21. Activates phospholipase A2
22. Activates phospholipase D

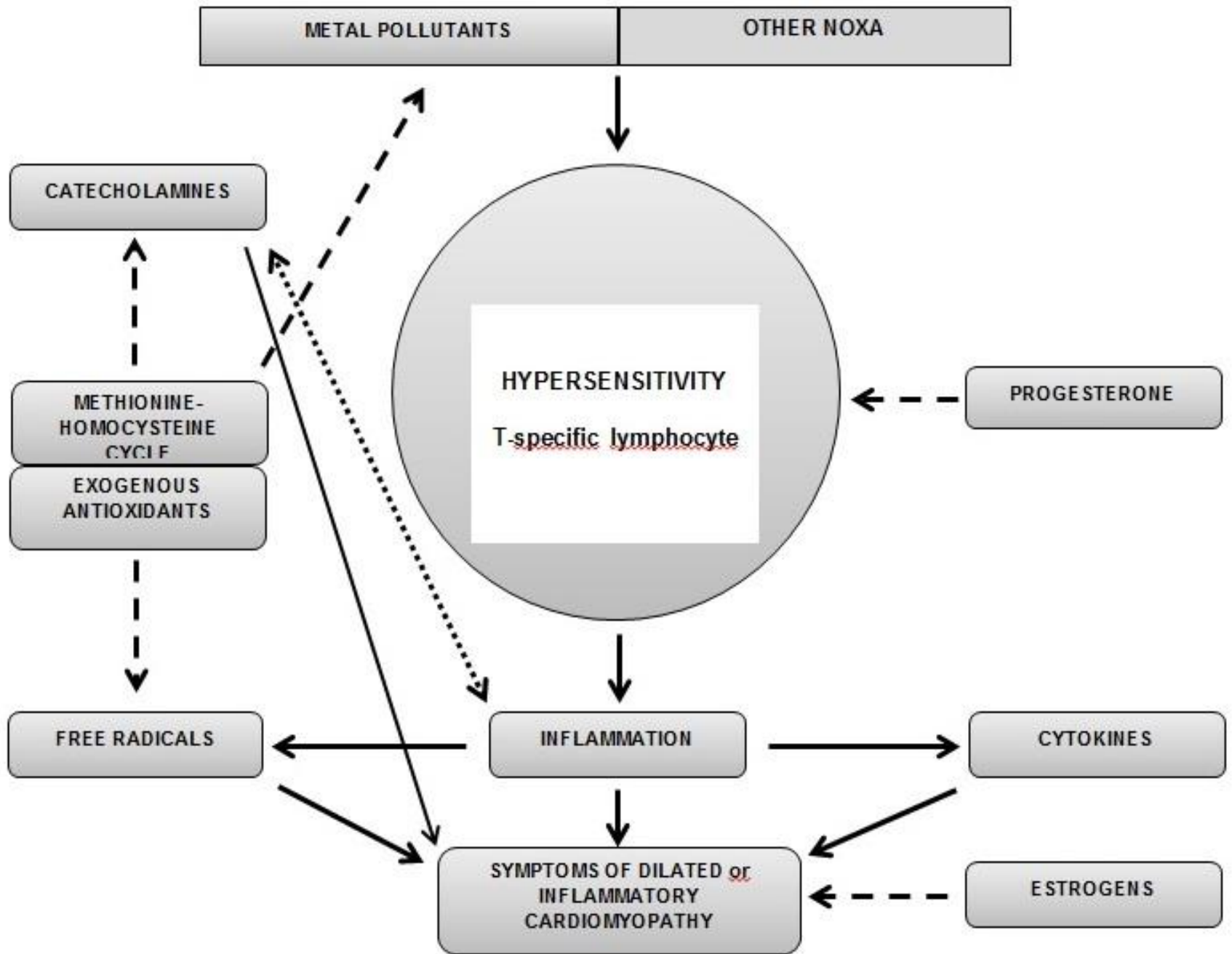
TABLE III. Summary of the Overall Vascular Biologic Effects of Mercury

1. Oxidative stress
2. Inflammation
3. Thrombosis
4. Vascular smooth muscle proliferation and migration
5. Endothelial dysfunction
6. Dyslipidemia (oxidation of high-density lipoprotein and paraxonase)
7. Immune dysfunction
8. Mitochondrial dysfunction

Toxicita kovů



- Rtuť i jiné kovy (Ag, Au, Cd, Ni, Pb aj.) s vysokou afinitou kovalentně váží SH-skupiny. Tím je narušena tvorba bisulfidických můstků ($-\text{S-S}-$) v molekule cystinu, které zajišťují konformační stabilitu strukturálních bílkovin i enzymů v cytoplasmě a extracelulárním prostředí – změny terciární struktury proteinů!!!
- Další interakce se skupinami $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{Cl}$.
- Vazba na organický nosič – lipofilita.





REVIEW

Open Access

Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission

Joachim Mutter

Abstract

It was claimed by the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)) in a report to the EU-Commission that "...no risks of adverse systemic effects exist and the current use of dental amalgam does not pose a risk of systemic disease..." [1, available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_016.pdf].

SCENIHR disregarded the toxicology of mercury and did not include most important scientific studies in their review. But the real scientific data show that:

- (a) Dental amalgam is by far the main source of human total mercury body burden. This is proven by autopsy studies which found 2-12 times more mercury in body tissues of individuals with dental amalgam. Autopsy studies are the most valuable and most important studies for examining the amalgam-caused mercury body burden.
- (b) These autopsy studies have shown consistently that many individuals with amalgam have toxic levels of mercury in their brains or kidneys.
- (c) There is no correlation between mercury levels in blood or urine, and the levels in body tissues or the severity of clinical symptoms. SCENIHR only relied on levels in urine or blood.
- (d) The half-life of mercury in the brain can last from several years to decades, thus mercury accumulates over time of amalgam exposure in body tissues to toxic levels. However, SCENIHR state that the half-life of mercury in the body is only "20-90 days".
- (e) Mercury vapor is about ten times more toxic than lead on human neurons and with synergistic toxicity to other metals.
- (f) Most studies cited by SCENIHR which conclude that amalgam fillings are safe have severe methodical flaws.



Au (E175)



Ag (E174)



TiO₂ (E171)

**Kovy
v potravinách a
nápojích**



Pb, Cd, Be



Ni



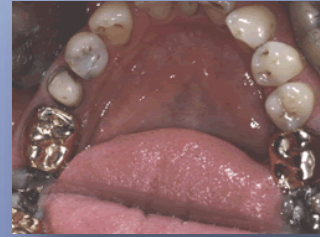
Hg, Metyl-Hg

As, Mo



Expozice kovy

Stomatologie: Ag, Al, Au, Hg, Ni, Pd, Sn



Implantologie: Co, Cr, Mo, Ni, Ti

Léky: Fe, Ti



Vakcíny: Al, Hg

Potravinářství: Al, Fe, Ni, Ti

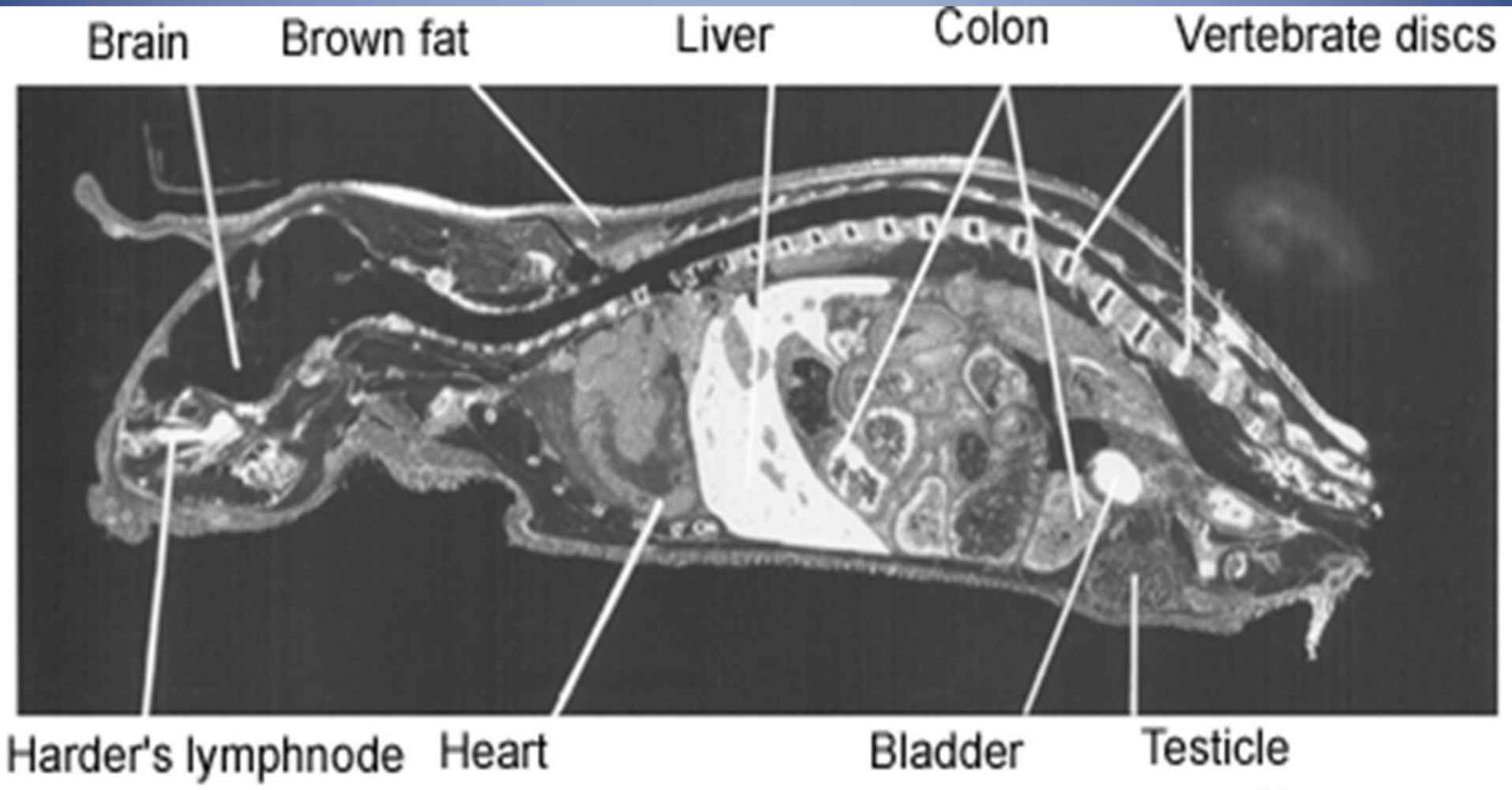
Kouření: As, Cd, Cr, Ni, Pb

Kosmetika: Ag, Cd, Hg, Pb, Ti



Toxicita kovů

RTG: distribuce $^{203}\text{HgCl}_2$ v těle myši.



(Laskavostí prof. Very Stejskal)

DĚKUJI ZA POZORNOST.



Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), SUP 5/14 a ICRC Brno.