



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΈΚΘΕΣΗ ΣΕ ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ &
ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ ΝΕΟΓΝΟΥ, ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ & ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ
ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ
«ΡΕΑ»**

Πενθερουδάκη Ειρήνη

Νομικός, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια του ΠΜΣ «Δημόσια Υγεία»

Επιβλέπουσα:

Χατζή Λήδα, Επίκουρη Καθηγήτρια
Επιδημιολογίας Διατροφής, Τομέας
Κοινωνικής Ιατρικής, Παν. Κρήτης

**Συμβουλευτική
Επιτροπή:**

- 1. Βαφειάδη Μαρίνα**
Μεταδιδακτορική Βιολόγος –
Επιδημιολόγος, Κλινική
Προληπτικής Ιατρικής και
Διατροφής
- 2. Ρουμλιωτάκη Θεανώ**
Βιοστατιστικός, Κλινική
Προληπτικής Ιατρικής και
Διατροφής

ΣΤΟΥΣ ΘΗΣΑΥΡΟΥΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΜΟΥ...

© 2016

ΠΕΝΘΕΡΟΥΔΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ
ALL RIGHTS RESERVED

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου **κα Χατζή Λήδα** για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε τόσο για την ανάθεση την παρούσας εργασίας όσο και για την επιστημονική της καθοδήγηση καθώς και την **κα Βαφειάδη Μαρίνα**, **κα Μαργετάκη Αικατερίνη** και **κα Ρουμελιωτάκη Θεανώ** για την πολύτιμη βοήθεια και συμπαράστασή τους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου και τους συμφοιτητές μου στο «ΠΜΣ Δημόσια Υγεία» για τις πολύτιμες γνώσεις, τα εφόδια και τις όμορφες στιγμές που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια φοίτησης. Και φυσικά την **κα Τασσέλη Κική**, τη Γραμματέα του Προγράμματος για την πραγματική υποστήριξή της.

Ευχαριστώ θερμά την Αντιπεριφερειάρχη Ρεθύμνης **κα Λιονή Μαρία**, για την ηθική υποστήριξή της στην επίτευξη του στόχου μου. Ένα θερμότατο ευχαριστώ στους συναδέλφους μου στη Δ/ση Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής Μέριμνας Π.Ε. Ρεθύμνης για τη συμπαράστασή τους και ιδίως στην Προϊσταμένη Δ/σης **κα Καββάλου Μαρία** για την καθοδήγηση και παρότρυνσή της στην απόκτηση της γνώσης που θα χρησιμεύσει για την προάσπιση και προαγωγή της Δημόσιας Υγείας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και ειδικά στον σύζυγό μου **Γιώργο**, τους γιους μου **Θέμη**, **Λευτέρη**, **Βαγγέλη** και **Νίκο** και στους γονείς μου **Λευτέρη** και **Άννα** για την αγάπη τους και την υποστήριξή τους σε όλες μου τις επιλογές και αποφάσεις.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1.1. Βαρέα μέταλλα-ιχνοστοιχεία	7
1.1.1. Αρσενικό	9
1.1.2. Κάδμιο	10
1.1.3. Σίδηρο	11
1.1.4. Ψευδάργυρο	12
1.1.5. Σελήνιο	13
1.2. Επίδραση των βαρέων μετάλλων στον άνθρωπο	15
1.2.1. Επίδραση των βαρέων μετάλλων στο βάρος γέννησης των νεογνών	15
1.2.2. Επίδραση των βαρέων μετάλλων στη σωματική ανάπτυξη των παιδιών	18
2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	19
2.1. Στόχος παρούσας μελέτης και ερευνητικά ερωτήματα	19
2.1.1. Στόχος μελέτης	19
2.1.2. Ερευνητικά ερωτήματα	19
2.2. Σχεδιασμός μελέτης Ρέα	19
2.2.1. Πληθυσμός μελέτης	19
2.2.2. Συλλογή και ανάλυση δεδομένων των βαρέων μετάλλων	20
2.2.3. Σωματομετρικές εξετάσεις	21
2.2.4. Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες	21
2.2.5. Στατιστική ανάλυση	22
2.2.6. Κώδικας Ηθικής Δεοντολογίας	23
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	23
3.1. Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος	23
3.1.1. Χαρακτηριστικά μητέρας	23
3.1.2. Χαρακτηριστικά παιδιού κατά τον τοκετό και τη βρεφική ηλικία	23
3.1.3. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών στην ηλικία των 4 ετών	24
3.1.4. Συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων και ιχνοστοιχείων	24
3.2. Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις	24
3.3. Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις	24
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	25
5. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	28
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	40

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τίτλος εργασίας: Έκθεση σε βαρέα μέταλλα κατά την εγκυμοσύνη και βάρος γέννησης νεογνού, σωματική ανάπτυξη και παχυσαρκία στην παιδική ηλικία: **ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη «Ρέα».**

Της: Πενθερουδάκη Ειρήνης

Επίβλεψη: Χατζή Λήδα

Ημερομηνία: **Νοέμβριος 2016**

Η έκθεση πριν την εγκυμοσύνη σε τοξικά μέταλλα όπως είναι το αρσενικό και το κάδμιο, μέσω της διατροφής, του πόσιμου νερού ή του καπνίσματος, καθώς και η πιθανή χρήση συμπληρώματος σιδήρου από γυναίκες που έχουν επαρκή αποθέματα σιδήρου με αυξημένο κίνδυνο οξειδωτικού στρες και αρνητικών εκβάσεων της εγκυμοσύνης, οδηγούν στην αυξανόμενη ανησυχία για την επίδρασή τους στην ενδομήτρια ζωή αλλά και στα πρώτα χρόνια ζωής του παιδιού.

Σκοπος της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει τη σχέση της έκθεσης σε μέταλλα (Σίδηρο, Κάδμιο, Αρσενικό) και ιχνοστοιχεία (Ψευδάργυρο, Σελήνιο) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με το βάρος γέννησης νεογνού, και τη σωματική τους ανάπτυξη/ παχυσαρκία έως την ηλικία των 4 ετών.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 515 γυναίκες με μονήρη κύηση, οι οποίες συμμετείχαν στη Μελέτη Μητέρας Παιδιού Κρήτης, «Μελέτη Ρέα» και είχαν πλήρη δεδομένα για τις εκθέσεις σε βαρέα μέταλλα κατά τη διάρκεια της κύησης, για την έκβαση του τοκετού και για τις σωματικές μετρήσεις του παιδιού στα 4 έτη. Από τις συμμετέχουσες ζητήθηκε να συμπληρώσουν λεπτομερή ερωτηματολόγια σχετικά με δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό αλλά και τον τρόπο ζωής της εγκύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τα υπό μελέτη μέταλλα και ιχνοστοιχεία μετρήθηκαν σε δείγματα ούρων των εγκύων γυναικών κατά την αρχή της εγκυμοσύνης. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν στο «Karolinka Institutet», στη Στοκχόλμη της Σουηδίας, χρησιμοποιώντας φασματομέτρα μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα. Κατά την επανεξέταση των 4 ετών έγιναν σωματομετρικές εξετάσεις. Συγκεκριμένα μετρήθηκαν το βάρος, το ύψος, η περίμετρος μέσης και το πάχος τεσσάρων δερματικών πτυχών. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Στατιστικό Πακέτο Stata, version 13.0 (Stata Corp, College Station, TX). Για την διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ εκθέσεων και εκβάσεων, χρησιμοποιήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα παλινδρόμησης, προκειμένου να ληφθούν υπόψη πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες περιλαμβάνουν κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

της μητέρας και χαρακτηριστικά του παιδιού (φύλο παιδιού, ηλικία παιδιού και μητέρας, επίπεδο εκπαίδευσης, καπνιστικές συνήθειες μητέρας κ.α.)

Παρατηρήθηκε ότι κατά τον διπλασιασμό της συγκέντρωσης των ούρων της μητέρας σε σίδηρο, υπήρχε μείωση του βάρους γέννησης του νεογνού περίπου 55 γραμμαρίων ($\beta = -55$ 95%CI (-104,719 έως -5,965). Αντίθετα, η συγκέντρωση των υπολοίπων μετάλλων και ιχνοστοιχείων στα ούρα της μητέρας δεν σχετιζόταν με το βάρος γέννησης. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η υψηλή συγκέντρωση ψευδαργύρου στα ούρα της μητέρας φαίνεται ότι σχετίζεται με την προστατευτική του δράση ως προς την εκδήλωση παχυσαρκίας στα 4 έτη (RR για διπλασιασμό της έκθεσης=0,811 , 95% CI, 0,682 έως 0,964, p value =0,017). Ως συγχυτικοί παράγοντες ελήφθησαν η ηλικία και το φύλο του παιδιού, η ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας, ο Δείκτης Μάζας Σώματος πριν την εγκυμοσύνη, η τοκότητα και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ενισχύουν την άποψη ότι απαιτείται περαιτέρω μελέτη των πιθανών επιπτώσεων στην εγκυμοσύνη από την υψηλή συγκέντρωση σιδήρου για παράδειγμα λόγω της πρόσληψης σιδήρου από έγκυες γυναίκες που έχουν επαρκή αποθέματα. Παράλληλα, θα πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω η προστατευτική δράση ορισμένων ιχνοστοιχείων στην πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: βαρέα μέταλλα, ιχνοστοιχεία, βάρος γέννησης νεογνού, σωματική ανάπτυξη παιδιού, παιδική παχυσαρκία

Abstract

TITLE: Association of prenatal exposure to heavy metals with birth weight, infant development and obesity in early childhood: The Rhea Mother- Child Cohort (Crete, Greece)

By: Pentheroudaki Eirini

SUPERVISOR: Chatzi Leda

Date: November 2016

Prenatal exposure to toxic metals such as arsenic and cadmium, through diet, water or tobacco smoking, potential daily or weekly administration of iron to women who already have sufficient iron stores with increased risk of oxidative stress, is a growing concern for their impact on intrauterine life and early years of the child. Also, zinc and selenium are essential micronutrients for humans and play an important role as cofactors for several enzymes involved in energy metabolism and antioxidant protection of cells. The objective of this study, was to examine the association between metal exposure during pregnancy and adverse birth outcomes including birth weight, child growth and obesity up to the age of 4.

This study included 515 women with singleton pregnancy. The study population is part of the "Rhea" Mother- child Cohort in Crete- Greece, with complete data for exposure in metals and micronutrients during pregnancy, the outcome of childbirth and child growth up to 4 years.

Participants were asked to complete detailed questionnaires that covered demographic and medical features and also way of living during pregnancy. We used inductively coupled plasma mass spectroscopy to measure the concentrations of urinary cadmium, arsenic, zinc, iron and selenium (adjusted for specific gravity) at early pregnancy. The measurements took place in "Karolinka Institutet", Stockholm, Sweden. Information on anthropometric measures at birth was obtained from the hospital delivery logs and medical records. At child follow-up visits trained research assistants measured weight, height, waist circumference and the thickness of four skinfolds. Analyses were conducted using STATA software, version 13.0 (Stata Corp College Station TX). Multivariate linear regression models were used to examine the association between exposures and continuous outcomes. Univariate associations between several covariates with the exposures and outcomes were examined. All multivariate analyses were adjusted for maternal age at delivery, maternal education, smoking during pregnancy, pre- pregnancy BMI, parity, child's age at assessment.

We observed an association between maternal urinary iron concentrations and birth weight ($\beta=-55,342$ 95%CI (-104,719 έως -5,965) and also that there is an inverse association between maternal urinary zinc concentrations and the risk of overweight/ obesity at preschool age (RR per doubling of exposure=0,811;95% CI: 0,682, 0,964).

The findings support the need for further evaluation of maternal iron excess and its association with an unfavourable pregnancy outcome but also the importance of prenatal trace elements against early development of childhood obesity.

KEY WORDS: heavy metals, micronutrients, birth weight, infant development, child obesity

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Μέταλλα- Βαρέα Μέταλλα-Ιχνοστοιχεία

Τα μέταλλα είναι μια μεγάλη κατηγορία χημικών στοιχείων που παρουσιάζουν μεγάλη αφθονία στη φύση, καθώς τα περισσότερα από αυτά υπάρχουν ελεύθερα ή με μορφή ενώσεων στο φλοιό της γης σε μεγάλες ποσότητες.

Αυτό το γεγονός εκμεταλλεύτηκε ο άνθρωπος, καθώς από την προϊστορία ακόμα, ο ίδιος τα εντόπισε και άρχισε να τα χρησιμοποιεί στην καθημερινή του ζωή. Στη συνέχεια, τα κατέταξε σε κατηγορίες αναλύοντας τις ιδιότητές τους και παρατήρησε ότι εμφανίζουν ορισμένες από κοινού. Με αυτόν τον τρόπο τα μέταλλα καταχωρήθηκαν σε συγκεκριμένα είδη και τοποθετήθηκαν με σειρά, κατά αύξοντα ατομικό αριθμό, στον Περιοδικό Πίνακα των Στοιχείων.

Η λέξη μέταλλον προέρχεται από την αρχαία έκφραση *Μετ' άλλα*, η οποία σήμαινε «εις αναζήτηση άλλων πραγμάτων» και από το ρήμα *Μεταλλάω*, δηλαδή «ερευνώ». Ωστόσο, η ετυμολογία των αρχαίων ελληνικών εκ του *Μετ' άλλα* δεν ικανοποιεί τους νεότερους γλωσσολόγους, οι οποίοι τη θεώρησαν λέξη σημιτικής (αρχαία εβραϊκή φυλή) προέλευσης και άλλοι νόμισαν ότι πρόκειται για προομηρική λέξη. Για κάποιους άλλους πάλι το *μέταλλον* έχει τη σημασία του τόπου έρευνας. Τα μέταλλα εμφανίζουν ορισμένες χαρακτηριστικές ιδιότητες οι οποίες διαχωρίζονται σε φυσικές και χημικές και μας βοηθούν να τα ξεχωρίζουμε. Οι ιδιότητες αυτές, οι οποίες εμφανίζονται σε όλα περίπου τα μέταλλα με κάποιες εξαιρέσεις, οφείλονται στην ηλεκτροθετικότητα που εμφανίζουν τα στοιχεία αυτά. Οι φυσικές ιδιότητες των μετάλλων είναι οι εξής:

- Όλα τα μέταλλα βρίσκονται σε στέρεα κατάσταση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, εκτός από τον Υδράργυρο (Hg) ο οποίος βρίσκεται σε υγρή κατάσταση.
- Έχουν χαρακτηριστική μεταλλική λάμψη.
- Παρουσιάζουν αργυρόλευκο χρωματισμό, με εξαιρέσεις τον χρυσό (Au) που είναι κίτρινος και το χαλκό (Cu) που είναι ερυθρός.
- Έχουν σχετικά υψηλή πυκνότητα.
- Έχουν σχετικά υψηλό σημείο τήξεως.
- Αποτελούν καλούς αγωγούς της θερμότητας και του ηλεκτρισμού.
- Μας δίνουν τη δυνατότητα να τα μορφοποιήσουμε όπως εμείς θέλουμε χωρίς να τα θερμάνουμε, καθώς διαθέτουν πλαστικότητα.
- Τα μέταλλα είναι ελατά δηλαδή μετατρέπονται σε ελάσματα και όλκιμα καθώς μορφοποιούνται εύκολα σε σύρματα.
- Έχουν κρυσταλλική δομή.

Με τον όρο βαρέα μέταλλα γενικά αναφέρονται εκείνα που έχουν πυκνότητα πάνω από 4 ή 5 ή 6 g/cm³ ή σύμφωνα με άλλο ορισμό εκείνα που το ειδικό βάρος είναι μεγαλύτερο από 4 ή 5.). Ενίοτε η έννοια επεκτείνεται και σε μεταλλοειδή όπως το αρσενικό. Ορισμένα βαρέα μέταλλα έχουν εξειδικευμένες χρήσεις ή είναι ιδιαίτερα τοξικά και άλλα είναι απαραίτητα ως ιχνοστοιχεία για τον ανθρώπινο οργανισμό. Πρέπει, βέβαια, να υπάρχουν σε συγκεκριμένες ποσότητες, όπως είναι ο ψευδάργυρος (Zn), ο χαλκός (Cu), ο σίδηρος (Fe), ενώ άλλα είναι τοξικά ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις, όπως είναι ο υδράργυρος (Hg), ο μόλυβδος (Pb), το αρσενικό (As), το χρώμιο (Cr) και το κάδμιο (Cd). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει κατατάξει το κάδμιο, το αρσενικό, το μόλυβδο και τον υδράργυρο στη λίστα με τα 10 πιο επικίνδυνα για τη δημόσια υγεία «χημικά». Θεωρείται δε, ότι βρίσκονται ανάμεσα στους κύριους επιμολυντές μαζί με τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) και τις πολυχρωμιωμένες διβενζο-π-διοξίνες (PCDDs).

Τα βαρέα μέταλλα βρίσκονται σχεδόν παντού στη φύση. Για παράδειγμα η καύση σκουπιδιών και οι πυρκαγιές δασών απελευθερώνουν διάφορα τοξικά μέταλλα που περνούν μέσω των βροχών στο έδαφος και από εκεί στον υδροφόρο ορίζοντα και την τροφική αλυσίδα. Επίσης, βαρέα μέταλλα μπορεί να υπάρχουν μέσα στα σπίτια, στις σωληνώσεις του νερού, τα χρώματα, τα οικιακά σκεύη και προϊόντα, τα πλαστικά μέχρι και το στόμα μας π.χ. σε σφραγίσματα ή εμφυτεύματα παλαιού τύπου. Η δε ύπαρξη βαρέων μετάλλων στα δομικά υλικά οφείλεται είτε στην τυχαία είτε στην κατ' επιλογή παρουσία για τη βελτίωση ορισμένων ιδιοτήτων των δομικών συστατικών.

Εκτός από τη μεγάλη διάδοση και την υψηλή τοξικότητα, τα βαρέα μέταλλα καθίστανται ιδιαίτερα επικίνδυνα από το γεγονός ότι ενώ αθροίζονται εύκολα στο σώμα μας, αποβάλλονται πολύ δύσκολα έως και καθόλου. Έτσι, κάθε νέα ποσότητα που προσλαμβάνουμε προστίθεται στις ήδη υπάρχουσες, με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή τους να αυξάνεται συνεχώς. Αυτό δηλητηριάζει για χρόνια τον οργανισμό και προκαλεί σημαντικά προβλήματα υγείας, όπως π.χ. απώλεια μνήμης, αυξανόμενες αλλεργικές αντιδράσεις, υψηλή πίεση, κατάθλιψη, επιθετική συμπεριφορά, αυξημένη χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, νευροπάθεια, αυτόνοσες ασθένειες.

Τα βαρέα μέταλλα μπορούν να τροποποιήσουν την έκφραση των γονιδίων που μπορεί να συνδέονται με σοβαρές και πολύπλοκες ανθρώπινες ασθένειες που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων καρκίνο, διαβήτη, παχυσαρκία αλλά και να συμμετέχουν στην παθογένεση της προεκλαμψίας του περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης και τη στειρότητα.

Καθώς έχουν μελετηθεί ενδελεχώς οι επιπτώσεις της έκθεσης στον Μόλυβδο και στον Υδράργυρο η παρούσα μελέτη εστιάζεται στα εξής: Αρσενικό, Κάδμιο, Σίδηρο, Ψευδάργυρο και Σελήνιο.

1.1.1 Αρσενικό

Το αρσενικό είναι το χημικό στοιχείο με χημικό σύμβολο As και ατομικό αριθμό 33. Το αρσενικό υπάρχει σε πολλά ορυκτά, συνήθως σε συνδυασμό με θείο και μέταλλα, αλλά επίσης και σε καθαρή στοιχειακή κρυσταλλική μορφή. Ανήκει στα μεταλλοειδή. Υπάρχει σε διάφορες άλλες μορφές, παρόλο που μόνο η γκρι μορφή έχει σημαντική εφαρμογή στη βιομηχανία.

Η κύρια χρήση του μεταλλικού (δηλαδή του στοιχειακού) αρσενικού είναι η ενίσχυση κραμάτων του χαλκού και ιδιαίτερα του μόλυβδου (για παράδειγμα στις μπαταρίες αυτοκινήτων). Το αρσενικό είναι μια συνηθισμένη πρόσμιξη τύπου n σε ημιαγωγίμες ηλεκτρονικές συσκευές, και η οπτοηλεκτρονική ένωση αρσενιούχο γάλλιο (GaAs) είναι ο πιο συνηθισμένος σε χρήση ημιαγωγός, μετά από το πυρίτιο με προσμίξεις. Το ίδιο το αρσενικό και οι ενώσεις του, ιδιαίτερα το τριοξείδιο του αρσενικού (As_2O_3), χρησιμοποιούνται για την παραγωγή παρασιτοκτόνων, προϊόντων συντήρησης ξύλου, ζιζανιοκτόνων και εντομοκτόνων. Αυτές οι εφαρμογές του, όμως, βρίσκονται σε κάμψη.

Πολύ λίγα είδη βακτηριδίων είναι ικανά να χρησιμοποιήσουν ενώσεις αρσενικού ως αναπνευστικούς μεταβολίτες. Ιχνοποσότητες αρσενικού είναι απαραίτητες διατροφικά για αρουραίους, χοιρίδια, κατσίκια, κοτόπουλα, και υποθετικά για πολλά ακόμη είδη, που συμπεριλαμβάνουν και τους ανθρώπους. Ωστόσο, το στοιχείο μπορεί να είναι τοξικό για τις πολυκυτταρικές μορφές ζωής, αν βρίσκεται σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από τις απαραίτητες. Η ρύπανση του υπόγειου υδροφόρου ορίζοντα με αρσενικό είναι ένα πρόβλημα που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως.

Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα επιστημονικών ερευνών σχετικά με τις επιδράσεις του αρσενικού στην ανθρώπινη υγεία, η έκθεση σε ανόργανο αρσενικό μέσω της τροφής είναι πολύ μικρότερη, ενώ οι πολύ μικρές ποσότητες πρόσληψης οργανικού αρσενικού, μέσω των θαλασσινών τροφών, δεν επιφέρουν βλάβες στην υγεία. Όμως, η μακροχρόνια έκθεση σε ανόργανο αρσενικό, που γίνεται κυρίως μέσω του πόσιμου νερού, επιφέρουν αρχικά χρωματικές αλλαγές στο δέρμα και κατόπιν δερματικές βλάβες και σκληρύνσεις στο δέρμα των παλαμών και των πελμάτων.

Άλλες επιδράσεις της μακροχρόνιας έκθεσης σε υψηλά επίπεδα ανόργανου αρσενικού είναι η περιφερική νευροπάθεια, τα γαστρεντερικά συμπτώματα, η επιπεφυκίτιδα, ο διαβήτης, η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η ηπατομεγαλία, η καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών, η καταστροφή των ερυθροκυττάρων, η υψηλή αρτηριακή πίεση και τα καρδιαγγειακά προβλήματα.

Η πάνω από 10 χρόνια έκθεση σε ανόργανο αρσενικό έχει χαρακτηριστεί από το International Agency for Research on Cancer (IARC), ως καρκινογόνος πρώτης τάξεως (Group 1/επαρκείς ενδείξεις) για τον άνθρωπο, με κυριότερους καρκίνους αυτού του

δέρματος, της ουροδόχου κύστεως και των πνευμόνων, και σπανιότερα αυτούς των νεφρών, του ήπατος και του προστάτη. Η έκθεση σε οργανικό αρσενικό, που βρίσκεται κυρίως στα φυτοφάρμακα, έχει πιθανή καρκινογόνο επίδραση στον (IARC Group 2B/ πιθανές ενδείξεις). Το αρσενικό δε στο πόσιμο νερό έχει χαρακτηριστεί ως καρκινογόνο πρώτης τάξεως (IARC Group 1/επαρκείς ενδείξεις).

1.1.2 Κάδμιο

Το κάδμιο είναι ένα μαλακό, ηλεκτροθετικό μέταλλο με ατομικό βάρος 112,4, πυκνότητα $8,64 \text{ g cm}^{-3}$ και σημείο τήξης στους 321°C . Δεν έχει καθορισμένη γεύση ή οσμή και συνήθως συνδέεται με τον ψευδάργυρο, με τον οποίο είναι παρόμοιο και σε εμφάνιση.

Το κάδμιο είναι ευρέως διασπαρμένο στο περιβάλλον. Ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις καδμίου προκύπτουν σε ορισμένα θειούχα μεταλλεύματα αλλά και σε πολλά εδάφη, πετρώματα ενώ υπάρχει και σε ορισμένη ποσότητα στα ανόργανα λιπάσματα.

Οι πηγές του καδμίου στο περιβάλλον είναι από φωσφορικά λιπάσματα, από μεταλλευτική και μεταλλουργική δραστηριότητα, λυματολάσπη και ατμοσφαιρική εναπόθεση. Εξαιτίας του μεγάλου όγκου του καδμίου που προέρχεται από τα λιπάσματα αυτά, προκύπτει πρόβλημα με τη μόλυνση της τροφικής αλυσίδας από τη μακροχρόνια συσσώρευση του εν λόγω στοιχείου στο έδαφος.

Επίσης, η μόλυνση των ποταμών και των χειμάρρων με κάδμιο από υγρά απόβλητα και εξορυκτικές δραστηριότητες μπορούν να επηρεάσουν μεγάλες περιοχές. Τέλος, οι πρωτογενείς πηγές ατμοσφαιρικής ρύπανσης που εκπέμπουν κάδμιο κατατάσσονται ως εξής: χυτήρια>καύση πλαστικών υλών και χρωστικών ουσιών που περιέχουν κάδμιο>ορυκτά καύσιμα>εργοστάσια χάλυβα> μεταλλουργία. Άλλες πηγές της ατμοσφαιρικής εναπόθεσης καδμίου προέρχονται από την καύση του άνθρακα, το πετρέλαιο, το χαρτί και τα αστικά οργανικά σκουπίδια. Περιοχές κοντά σε δρόμους, σε λάδια κινητήρων και ελαστικά οχημάτων είναι πηγές καδμίου και άλλων μετάλλων.

Οι σημαντικότερες χρήσεις του καδμίου είναι σε κράματα, σε επιμεταλλώσεις (βιομηχανία αυτοκινήτων), σε χρωστικές, ως σταθεροποιητές για τα πλαστικά πολυβινυλίου και στις μπαταρίες (επαναφορτιζόμενες μπαταρίες Ni-Cd). Επίσης, περιέχονται σημαντικές ποσότητες κάδμίου ως πρόσμιξη στον Zn στα γαλβανισμένα μέταλλα. Έτσι το κάδμιο μπορεί να βρεθεί σε μια ευρεία ποικιλία καταναλωτικών αγαθών καθώς και σε όλα τα νοικοκυριά και τις βιομηχανίες σε προϊόντα που περιέχουν κάποια ποσότητα καδμίου. Επίσης, χρησιμοποιείται στη φωτογραφία, λιθογραφία, χαρακτηριστική διαδικασία, αποξήρανση καουτσούκ και ως μυκητοκτόνο κυρίως στα γήπεδα γκολφ.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για την έκθεση μας σε κάδμιο μέσω του **καπνού του τσιγάρου**. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας /ΠΟΥ ο καπνός του τσιγάρου ταξινομείται ως καρκινογόνο κατηγορίας A. Αυτό σημαίνει ότι κανένα επίπεδο έκθεσης δε

θεωρείται ασφαλές, είτε πρόκειται για ενεργητικό είτε για παθητικό κάπνισμα. Περιέχει πάνω από 4000 χημικές ουσίες, από τις οποίες οι 250 είναι αποδεδειγμένα επιβλαβείς για την υγεία και πάνω από 50 είναι ταξινομημένες ως καρκινογόνες.

Η χρόνια έκθεση στο κάδμιο και τις ενώσεις του συσχετίζεται με αρνητικές επιδράσεις στην υγεία. Τα νεφρά είναι τα κύρια όργανα- στόχοι της έκθεσης στο κάδμιο, το οποίο συσσωρεύεται σε αυτά, με ημιπερίοδο ζωής 10-35 χρόνια. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε βλάβες των νεφρικών σωληναρίων, με αποτέλεσμα την απέκκριση των χαμηλομοριακών πρωτεϊνών στα ούρα, γεγονός μη αναστρέψιμο. Η υψηλή πρόσληψη καδμίου διαταράσσει το μεταβολισμό του ασβεστίου και μπορεί να οδηγήσει σε πέτρες στα νεφρά. Σε εκείνους που ζουν ή εργάζονται σε περιοχές επιβαρυνμένες με κάδμιο μπορεί να εμφανιστεί οστεοπόρωση, ενώ η μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές επαγγελματικές εκθέσεις συνδέεται με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και καρκίνο του πνεύμονα. Υπάρχει δε, περιορισμένη ένδειξη ότι το κάδμιο μπορεί να προκαλέσει καρκίνο των νεφρών και του προστάτη. Το International Agency for Research on Cancer (IARC) έχει ταξινομήσει το κάδμιο και τις ενώσεις του ως καρκινογόνα πρώτης τάξεως (Group 1) για τον άνθρωπο.

1.1.3 Σίδηρος

Το χημικό στοιχείο σίδηρος έχει ατομικό αριθμό 26, ατομικό βάρος 55,847 και έχει θερμοκρασία τήξης 1535 °C. Πρόκειται για καθαρό μέταλλο αλλά βρίσκεται σπάνια με αυτή τη μορφή στην επιφάνεια της Γης, επειδή οξειδώνεται εύκολα με την παρουσία οξυγόνου και υγρασίας στην ατμόσφαιρα.

Ο σίδηρος θεωρείται απαραίτητο ανόργανο στοιχείο για όλους τους οργανισμούς. Στον ενήλικα άνθρωπο η φυσιολογική ποσότητα σιδήρου που βρίσκεται στον οργανισμό είναι περίπου 4 γραμμάρια, από τα οποία το 75% είναι δεσμευμένο στην αιμοσφαιρίνη. Ο σίδηρος που βρίσκεται στον οργανισμό ανακυκλώνεται όμως μικρή ποσότητα αποβάλλεται με τα ούρα, τα κόπρανα, την έμμηνο ρύση στις γυναίκες και μέσω του δέρματος. Αυτή η απώλεια αντισταθμίζεται με την απορρόφηση σιδήρου που προέρχεται από τη διατροφή στο λεπτό έντερο.

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τη μεταφορά οξυγόνου και ηλεκτρονίων. Η διαθεσιμότητα του σιδήρου επηρεάζει την αναπνοή των κυττάρων, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και την παραγωγή ενέργειας. Κατά την αναπνοή, η αίμη που περιέχει σίδηρο συνδέεται με οξυγόνο στους πνεύμονες και το μεταφέρει στα κύτταρα, όπου και απελευθερώνεται. Στα κύτταρα, ο σίδηρος συνδέεται με διοξείδιο του άνθρακα και το μεταφέρει στους πνεύμονες, όπου και απελευθερώνεται.

Τα υψηλά ή χαμηλά επίπεδα σιδήρου, μπορεί να αλλάξουν τις ανοσοποιητικές αντιδράσεις του οργανισμού. Για τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου απαιτείται σίδηρος. Το μέταλλο αυτό υποστηρίζει τη λειτουργία και τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και πιθανόν της

μυελίνης. Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα για μάθηση, τη μνήμη και τη σκέψη. Επίσης, να διαφοροποιήσει τη διεγερτική ικανότητα των αισθητηρίων. Όταν η έλλειψη σιδήρου προκύπτει κατά την ανάπτυξη και την εξέλιξη του οργανισμού, μπορεί να έχει μακροχρόνιες αρνητικές επιπτώσεις. Έως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να προλαμβάνεται η ανεπάρκειά του.

Πάντως, και η υψηλή συγκέντρωση σιδήρου μπορεί να έχει επιπτώσεις στον άνθρωπο. Τα βακτήρια χρειάζονται σίδηρο και έως εκ τούτου, τα υψηλά επίπεδα αυτού του μετάλλου, ιδίως σε ενδοφλέβια χρήση, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης. Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν σίδηρο στο ήπαρ φαίνεται ότι εμποδίζουν την εμφάνιση λοίμωξης με την αφαίρεσή του από τα βακτήρια, τα οποία τον χρειάζονται για αναπαραγωγή. Η έλλειψη σιδήρου οδηγεί σε μειωμένες συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων T- λεμφοκυττάρων και έτσι μειώνεται η δραστηριότητα των κυττάρων «φυσικών φονιάδων». Ακόμη, το μέταλλο αυτό αντιδρά με το οξυγόνο για τον σχηματισμό ενώσεων που προκαλούν βλάβες στις κυτταρικές μεμβράνες και στο DNA, εκτός αν συνδεθούν με πρωτεΐνες. Η παραγωγή του ATP απαιτεί την παρουσία αιμικών και μη ενζύμων, που περιέχουν σίδηρο. Τα κυτοχρώματα στα κύτταρα μεταφέρουν ηλεκτρόνια και αποθηκεύουν ενέργεια μέσω της οξειδωσης και αναγωγής του σιδήρου.

1.1.4 Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος είναι ένα λευκό, σχετικά μαλακό μέταλλο με ατομικό αριθμό 30 και πυκνότητα $7,13 \text{ g cm}^{-3}$. Έχει ατομικό βάρος 65,38 και σημείο τήξης στους $420 \text{ }^\circ\text{C}$. Ο ψευδάργυρος κατατάσσεται τέταρτος στον κόσμο στην ετήσια κατανάλωση μεταξύ των μετάλλων, μετά τον Fe, Al και Cu. Χρησιμοποιείται κυρίως ως μια προστατευτική επικάλυψη για το σίδηρο και το χάλυβα. Επίσης, χρησιμοποιείται ευρέως ως προστατευτικό επίχρισμα σε μια σειρά μετάλλων για την πρόληψη της διάβρωσης και στα κράματα όπως του ορείχαλκου και του χαλκού. Τα γαλβανισμένα μέταλλα έχουν μια ποικιλία εφαρμογών στην οικοδομή, στις μεταφορές και στις βιομηχανικές συσκευές. Ο ψευδάργυρος και οι ενώσεις του αποτελούν συστατικά πολλών ειδών οικιακής χρήσης, συμπεριλαμβανομένων σκευή, καλλυντικά, σκόνες, αλοιφές, αντισηπτικά, χρώματα, βερνίκια καθώς και καουτσούκ. Άλλες χρήσεις περιλαμβάνουν γεωργικά λιπάσματα, εντομοκτόνα, σκληρυντικά τσιμέντου και σκυροδέματος, ως συντηρητικό του ξύλου καθώς και στην εκτύπωση και το στέγνωμα των υφασμάτων. Είναι ένα σημαντικό συστατικό διαφόρων κραμάτων και χρησιμοποιείται ευρέως ως καταλύτης στην παραγωγή χημικών προϊόντων. Λόγω των πολλαπλών ιδιοτήτων του, η χρήση του έχει εδραιωθεί σε διάφορους τομείς, όπως μπαταρίες. Διάφορες χημικές ενώσεις του Zn έχουν οδοντιατρικές και ιατρικές εφαρμογές.

Εκτός από τον Zn που προκύπτει από γεωγενείς διαδικασίες, όλες οι άλλες πηγές Zn στο έδαφος είναι ανθρωπογενούς προέλευσης. Οι πιο κοινές πηγές ρύπανσης του Cd και Pb παράγουν επίσης υψηλές ποσότητες Zn στο περιβάλλον και είναι:

- Το κάδμιο, ο ψευδάργυρος και σε κάποιο βαθμό ο μόλυβδος συνυπάρχουν στη λυματολάσπη των υπονόμων και των εκπομπών τήξης στη μεταλλουργία.
- Σημαντικές πηγές είναι τα λιπάσματα που περιέχουν ψευδάργυρο, τα αστικά λύματα καθαρισμού και η μεταλλευτική και μεταλλουργική δραστηριότητα.
- Οι εξορυκτικές δραστηριότητες και η σύντηξη μετάλλων έχουν προσθέσει σημαντικά ποσά Zn στο περιβάλλον.

Οι κίνδυνοι από την εξόρυξη προκύπτουν από τη διασπορά και την αποχέτευση των υγρών αποβλήτων του ορυχείου, ενώ οι ατμοσφαιρικές αποθέσεις των μετάλλων και άλλων ρύπων είναι η κύρια ανησυχία κατά την τήξη. Κατά την σύντηξη, οι επιπτώσεις από αέριες εκπομπές φαίνεται να μειώνονται σημαντικά πέρα των 10 χιλιομέτρων.

Γενικά, είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί η ρύπανση του Zn στο έδαφος. Οι ανθρωπογενείς επιβαρύνσεις Zn στα δασικά εδάφη είναι ως επί το πλείστον βιομηχανικής προέλευσης, ενώ ο Zn σε γεωργικές εκτάσεις μπορεί να προέρχεται και από πολλές άλλες πηγές. Η πορεία του Zn από διάφορες πηγές (ατμοσφαιρικές εναποθέσεις, λιπάσματα, φυτοφάρμακα, απόβλητα καθαρισμού λυμάτων, απόπλυση από γαλβανισμένα υλικά, κοπριά, απορρίμματα, σκωρίες και τέφρες) διαφέρει ανάλογα με τη μορφή και τη χημική συγγένεια του με το έδαφος αλλά και με τις παραμέτρους του εδάφους.

Ο ψευδάργυρος κατέχει σημαντικό ρόλο σε αρκετές θεμελιώδεις λειτουργίες στις μεταβολικές διαδικασίες. Επίσης, έχει ουσιαστική σημασία στην ανάπτυξη και την αναπαραγωγή. Η πρόσληψή του από τα τρόφιμα ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και συχνά από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ άλλων μετάλλων. Σημαντική ανταγωνιστική σχέση υπάρχει μεταξύ Zn-Cd και Zn-Cu. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα του Ca και Mg σε τρόφιμα αναστέλλουν τη διαθεσιμότητά του.

Τα πιο σοβαρά συμπτώματα από ανεπάρκεια Zn είναι συχνές λοιμώξεις, διάρροια, επιβάρυνση της ανοσολογικής λειτουργίας, αλωπεκίαση, καθυστερημένη σεξουαλική και οστική ωρίμανση και ψυχικές διαταραχές. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν αρκετές άλλες δυσλειτουργίες, όπως διαταραχή επούλωσης των τραυμάτων και δερματικές βλάβες, μεγάλο μέγεθος σπλήνας και ήπατος, μειωμένη γεύση και όσμη.

1.1.5 Σελήνιο

Το χημικό στοιχείο σελήνιο είναι ένα από τα βασικά ιχνοστοιχεία για την ανθρώπινη υγεία. Έχει ατομικό αριθμό 34 και ατομικό βάρος 78,96, ενώ έχει θερμοκρασία τήξης 221°C.

Το σελήνιο βρίσκεται ως πρόσμειξη σε ορυκτά θειούχων μετάλλων, όπου αντικαθιστά μερικώς το θείο. Εμπορικά, το σελήνιο παράγεται ως ένα παραπροϊόν της επεξεργασίας

αυτών των ορυκτών, περισσότερο συχνά κατά την παραγωγή του χαλκού. Είναι γνωστά κάποια ορυκτά που είναι καθαρές σεληνιούχες ή σεληνικές ενώσεις, αλλά είναι σπάνια. Οι κύριες σύγχρονες εμπορικές εφαρμογές του σεληνίου είναι στην υαλουργία και σε βαφές. Ακόμη το σελήνιο, ως ένας ημιαγωγός, χρησιμοποιείται σε φωτοκύτταρα. Κάποιες παλαιότερες εφαρμογές του σε ηλεκτρονικά είδη ήταν κάποτε σημαντικές, αλλά στις περισσότερες από αυτές αντικαταστάθηκε, πλέον, από ανάλογες συσκευές που περιέχουν πυρίτιο, ως ημιαγωγό, αντί για σελήνιο. Το σελήνιο συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε λίγους τύπους προστατευτικών από υπέρταση συνεχούς ηλεκτρικού ρεύματος, σε δοσολογία διατροφής των βρεφών και σε έναν ύπο φθορίζουσας κβαντικής τελείας. Η ευεργετική δράση του σεληνίου για τον άνθρωπο έγκειται στο ότι αποτελεί συστατικό του ενζύμου υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Αυτό το ένζυμο αποτελεί ένα βασικό συντελεστή στην προστασία των κυτταρικών συστατικών από την επιβλαβή επίδραση των υπεροξειδασών. Προστατεύει τις μεμβράνες από την υπεροξειδωση των λιπιδίων, δηλαδή τη διαδικασία που απελευθερώνονται οι ελεύθερες ρίζες. Επίσης, το σελήνιο με τη μορφή της σεληνοκυστεΐνης επιβραδύνει ή εμποδίζει τη βιοχημική διαδικασία της γήρανσης των ιστών. Το σελήνιο είναι πιθανό να έχει αντικαρκινική δράση, αλλά και να επάγει την παραγωγή των αντισωμάτων, ως αντίδραση στα εμβόλια. Μαζί με το ιώδιο φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση και τη σωστή λειτουργία του θυρεοειδή αδένου. Το σελήνιο τέλος μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στην αντιμετώπιση ή τη θεραπεία παθήσεων όπως η ακμή, η ασθένεια του Parkinson, το άσθμα, ο καρκίνος του στομάχου κ.α. .

Η τοξικότητα του σεληνίου οφείλεται στην αναγνώριση και αντικατάσταση του θείου (S) κάποιων πρωτεϊνών με το σελήνιο (Se). Τα όρια ανάμεσα σε μια επαρκή και μια τοξική πρόσληψη σεληνίου είναι αρκετά ασαφή. Υπερβολική πρόσληψη σεληνίου στον άνθρωπο μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια τοξικότητα, τη σελήνωση.

1.2. Επίδραση των βαρέων μετάλλων στον άνθρωπο

Η έκθεση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε μέταλλα, είτε πρόκειται για απαραίτητα ή μη, είτε πρόκειται για τοξικά ή μη, ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στην υγεία των απογόνων. Τα όργανα που έχει βρεθεί ότι επηρεάζονται από την έκθεση του ανθρώπου στα βαρέα μέταλλα είναι κυρίως ο εγκέφαλος και τα νεφρά. Τα συμπτώματα μάλιστα που συνδέονται με τη δυσλειτουργία των νεφρών μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και στην περίπτωση που η έκθεση στα βαρέα μέταλλα είναι χαμηλή. Σε παιδιά που εκτέθηκαν στον υδράργυρο και τον μόλυβδο είτε κατά την προγεννητική είτε κατά τη μεταγεννητική περίοδο, παρατηρήθηκαν διαταραχές της νευροανάπτυξης και αλλαγές στη φυσιολογική ανάπτυξή τους.

Η έκθεση στα βαρέα μέταλλα ξεκινάει σε πολύ πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης, μέσω του πλακούντα, του ομφάλιου λώρου και του αμνιακού υγρού, επηρεάζοντας τις φυσιολογικές λειτουργίες. Ο πλακούντας παράλληλα με τα θρεπτικά συστατικά που μεταφέρει στο έμβρυο, μεταφέρει και τοξικά στοιχεία, όπως τα βαρέα μέταλλα, τα οποία τον διαπερνάνε και συγκεντρώνονται στο έμβρυο, προκαλώντας μακροπρόθεσμη βλάβη.

1.2.1. Επίδραση μετάλλων και ιχνοστοιχείων στο βάρος γέννησης των νεογνών

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα βρέφη που έχουν χαμηλό βάρος γέννησης, μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων, καρδιακής προσβολής, διαβήτη τύπου 2, εγκεφαλικής παράλυσης, υπέρτασης και οστεοπόρωσης. Οι συσχετίσεις αυτές είναι αποτέλεσμα κυρίως της αργής ανάπτυξης του εμβρύου στην μήτρα και της διάρκειας της κύησης, παρά της πρόωρης γέννησης. Η αργή εμβρυϊκή ανάπτυξη καθορίζεται πρώτιστα από τη φτωχή και ελλιπή διατροφή του εμβρύου από τη μητέρα, καθώς υπάρχουν και άλλες επιρροές όπως η υποξία και το στρες. Θα πρέπει να τονιστεί όμως, ότι η σχέση του βάρους γέννησης και της εμφάνισης χρόνιων παθήσεων ορίζεται συνήθως όταν το βάρος γέννησης βρίσκεται εκτός των ορίων της κανονικής διακύμανσης. Για παράδειγμα, ένα άτομο που γεννήθηκε 3 κιλά διατρέχει μικρότερο κίνδυνο από ένα άτομο που γεννήθηκε 2,5 κιλά. Αντίστοιχα, ένα άτομο που γεννήθηκε 4 κιλά διατρέχει μικρότερο κίνδυνο από ένα άτομο που γεννήθηκε 3,5 κιλά. Αυτό υποδηλώνει, ότι διακυμάνσεις στην διατροφή των εμβρύων, υγιών μητέρων, έχουν σίγουρα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην μελλοντική ανάπτυξη των παιδιών.

Πως εξηγείται όμως η σχέση του βάρους γέννησης και της εμφάνισης χρόνιων παθήσεων; Η απάντηση βρίσκεται στην 'ευπλαστικότητα' της ανάπτυξης. Γενικά, ισχύει ότι όλοι οι ζώντες οργανισμοί είναι 'εύπλαστοι' κατά τη διάρκεια της ανάπτυξής τους. Ένας και μόνος γονότυπος μπορεί να δημιουργήσει διαφορετικές δομές και λειτουργίες σε απάντηση των περιβαλλοντικών συνθηκών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Οι άνθρωποι διαφέρουν μεταξύ τους όχι μόνο μεταξύ των γονιδίων που αποκτούν κατά τη σύλληψη αλλά και μέσω των αλλαγών στην έκφραση των γονιδίων, η οποία προκαλείται πρωτίστως από τη διατροφή

καθώς και από επιρροές κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Τα μικρά μωρά είναι 'βιολογικά' ανόμοια από τα μεγαλύτερα μωρά, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι διαφορές εντοπίζονται κυρίως: (1) στην μειωμένη λειτουργική ικανότητα σε βασικά όργανα, π.χ λιγότερες δομικές λειτουργικές μονάδες στο νεφρό, (2) στη διαφορετική δομή, π.χ. της καρδιάς και της αγγείωσής της, (3) στις διαφορετικές μεταβολικές ρυθμίσεις, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης, οι αλλαγές στην έκφραση γονιδίων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης μπορεί να τροποποιήσουν τις αντιδράσεις ενός ατόμου στο περιβάλλον, στην ενήλικη ζωή. Τελικά, τα άτομα που γεννήθηκαν με μικρό βάρος γέννησης είναι πιο ευάλωτα στις αρνητικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας, σε μια φτωχή και ελλιπή διατροφή και σε ένα ψυχοκοινωνικό στρες στην ενήλικη ζωή. Κατά τη διάρκεια της κύησης, η διατροφή του εμβρύου δεν εξαρτάται μόνο από την καθημερινή διατροφή της μητέρας, γεγονός εξαιρετικά επικίνδυνο. Δηλαδή, το έμβρυο αναπτύσσεται και από τα αποθηκευμένα θρεπτικά συστατικά και τον μεταβολικό κύκλο των πρωτεϊνών και του λίπους, στους ιστούς της μητέρας. Η ποσότητα της μυικής και της λιπώδους μάζας της μητέρας επηρεάζει το έμβρυο καθώς και την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη. Μια διαδικασία μέσω της οποίας η διατροφή της μητέρας και η σύνθεση του σώματός της επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου, είναι μέσω της αλλαγής της περιφερειακής ροής αίματος, η οποία έχει επιλεκτικά αποτελέσματα στην ανάπτυξη συγκεκριμένων οργάνων. Τα συμπεράσματα από τις νέες μεθόδους τεχνικής αναπαραγωγής στον άνθρωπο, και τα πειράματα στα ζώα, δείχνουν ότι η πορεία της εμβρυϊκής ανάπτυξης κατά τη διάρκεια της κύησης ορίζεται σε συνάρτηση του διατροφικού προφίλ της μητέρας με τη χρονική περίοδο της σύλληψης.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω ο πλακούντας ενεργεί ως μεταφορέας φέρνοντας ανεπιθύμητες ουσίες πίσω στην μητρική κυκλοφορία, και σαν φίλτρο, παρεμποδίζοντας τη διέλευση των επιβλαβών παραγόντων. (Εικόνα 1)

Δεδομένης της χρήσης των τοξικών μετάλλων σε νέες τεχνολογίες και της αύξησης της περιβαλλοντικής ρύπανσης από ατμοσφαιρικούς ρύπους αλλά και από άλλες πηγές όπως το κάπνισμα υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία για την επίπτωσή αυτών στην ενδομήτρια ζωή, και τα πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού.

Η μέτρηση μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση δείγματος αίματος από τον ομφάλιο λώρο ή/ και από τη μητέρα. Ορός, πλάσμα και ερυθροκύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό του χαλκού και του ψευδάργυρου, ενώ μόνο ορός ή πλάσμα συνίσταται για το σελήνιο. Για το μολυβδαίνιο χρησιμοποιείται όλο το δείγμα αίματος. Και τα ούρα είναι πηγή για την βιοπαρακολούθηση των μετάλλων, καθώς μπορούν να συλλέγονται χωρίς επεμβατικές μεθόδους και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μεγάλες περιβαλλοντικές μελέτες όπως η Γερμανική Περιβαλλοντική Έρευνα για Παιδιά (Geres). Η μέτρηση της έκθεσης στο κάδμιο από τα ούρα είναι ένας καλά τεκμηριωμένος βιοδείκτης για χρόνια

έκθεση. Αλλά και για το σελήνιο θεωρείται ως καλός βιοδείκτης, μιας και η κύρια οδός απέκκρισης του σεληνίου είναι δια των ούρων.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Kirppler et al. (2012) που αφορούσε τη σχέση της έκθεσης της μητέρας σε κάδμιο, σχετιζόταν η ύπαρξη κάδμιου στα ούρα της μητέρας με το βάρος γέννησης του νεογνού (Συντελεστής συσχέτισης $\beta = -31,0$ (95%CI: 1,46 έως 26,57)), ελέγχοντας μάλιστα για πολλούς συγχυτικούς παράγοντες. Επίσης σε μελέτες των Nishijo et al. (1999) και Al Saleh et al. (2011), είχε συσχετισθεί η ύπαρξη καδμίου είτε στα ούρα της μητέρας, είτε στον ομφάλιο λώρο είτε ακόμη στα μαλλιά του νεογέννητου με το χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού. Για το κάδμιο έχουν γίνει πολλές μελέτες που αποδεικνύουν την αρνητική του επίπτωση στο βάρος γέννησης νεογνού. Σύμφωνα με τους Vidal Adriana et al. που διεξήγαγαν τη μελέτη «NEST», από το 2009 έως το 2011, και δημοσιεύθηκε πρόσφατα το 2015 και αφορούσε το κάδμιο, τον σίδηρο και τον ψευδάργυρο, βρέθηκε ότι υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης κάδμιου στο αίμα της μητέρας σχετίζεται με χαμηλότερο βάρος γέννησης. Αλλά και σύμφωνα με τους Shirai Sayaka et al. ακόμη και ένα χαμηλό επίπεδο χρόνιας έκθεσης σε κάδμιο της μητέρας, έχει ελαφρά αλλά στατιστικά σημαντική αρνητική επίπτωση στο βάρος γέννησης νεογνού. Οι Vilahur et al, το 2015 και οι Johnston et al. το 2014 έδειξαν ότι αυξημένες συγκεντρώσεις κάδμιου στο αίμα της μητέρας έχει σχετίζεται με το χαμηλό βάρος γέννησης νεογνού. Μελέτες έχουν γίνει και για άλλα βαρέα μέταλλα και έχουν συσχετισθεί με αρνητικές επιπτώσεις στο βάρος γέννησης νεογνού όπως στη μελέτη των Wood et al. που αφορούσε το μαγγάνιο, σύμφωνα με την οποία χαμηλότερη ύπαρξη του στο αίμα της μητέρας σχετίζεται με χαμηλότερο βάρος γέννησης. Αλλά και το αρσενικό έχει βρεθεί να σχετίζεται σε διάφορες μελέτες, όπως στη μελέτη των Remy Sylvie et al. (2014). Μάλιστα, σε πρόσφατη μελέτη των Rahman et al. (2016) σχετίστηκε η έκθεση σε αρσενικό με διαταραχές ανάπτυξης του εμβρύου, αυτόματη αποβολή, θνησιγένεια και νεογνικό θάνατο. Όμως και ιχνοστοιχεία που θεωρούνται απαραίτητα στον οργανισμό όπως το σελήνιο (σε συγκεκριμένες ποσότητες) όταν αυξηθούν οι συγκεντρώσεις έχει σχετισθεί αρνητικά με το βάρος γέννησης, σύμφωνα με μελέτη των Wells et al , που δημοσιεύθηκε το 2011 αλλά και την πιο πρόσφατη των Hong Sun et al που δημοσιεύθηκε το 2014.

Βέβαια υπάρχουν και πολλές μελέτες που δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντική σχέση σε αυτά. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, όπως των Lin et al που δημοσιεύθηκε το 2011 και των Cresta et al το 2010 και αφορούσαν το κάδμιο, των Sarah Hanieh et al το 2013 που αφορούσε το σίδηρο, και των Danesh et al το 2010 που αφορούσε τον ψευδάργυρο, όπου δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Επίσης, έχει παρατηρηθεί μια σχέση U shape σε ορισμένα μέταλλα, όπως ο σίδηρος, όπου σύμφωνα με βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε το 2007 από τους Rioyx Fm et al. σε χαμηλή δοσολογία βελτιώνει το βάρος γέννησης νεογνού ενώ σε μεγαλύτερη δοσολογία μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις.

1.2.2. Επίδραση μετάλλων και ιχνοστοιχείων στη σωματική ανάπτυξη των παιδιών και πιθανή εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας έως τα 4 έτη.

Τα μέταλλα θεωρείται ότι μπορούν να τροποποιήσουν την έκφραση των γονιδίων που μπορεί να συνδέονται με σοβαρές και πολύπλοκες ανθρώπινες ασθένειες που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, καρκίνο, διαβήτη, παχυσαρκία κ.α.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει κάποιες μελέτες για τη συσχέτιση της έκθεσης της μητέρας σε βαρέα μέταλλα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της σωματικής ανάπτυξης του παιδιού με πιθανή εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας.

Σύμφωνα με τους Lin et al το 2011, η έκθεση σε κάδμιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάζει την σωματική ανάπτυξη του παιδιού. Αλλά και οι Li-Li Tian et al το 2009 θεώρησαν σε προοπτική μελέτη μητέρας- παιδιού ότι το ύψος των παιδιών που βρέθηκε στον ομφάλιο λώρο τους κάδμιο ήταν στατιστικά πιο κοντά από τα παιδιά που είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση. Μάλιστα σε αυτή τη μελέτη, ελέχθησαν και πολλοί συγχυτικοί παράγοντες όπως: ο τρόπος γέννησης, κοινωνικοοικονομικά στοιχεία κ.α.

Από την άλλη, άλλες μελέτες δεν συσχετίζουν τα βαρέα μέταλλα με τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών. Σύμφωνα με μελέτη των Tofail et al. το 2009 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της έκθεσης σε αρσενικό και της ανάπτυξη του νηπίου.

2. Μεθοδολογία

2.1 Στόχος παρούσας μελέτης και ερευνητικά ερωτήματα

2.1.1 Στόχος μελέτης

Ο ερευνητικός στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης της έκθεσης σε μέταλλα (Σίδηρο, Κάδμιο, Αρσενικό) και ιχνοστοιχεία (Σελήνιο, Ψευδάργυρο) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του βάρους γέννησης νεογνού, τη σωματική του ανάπτυξη και την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία

2.1.2.Ερευνητικά ερωτήματα

A. Υπάρχει σχέση ανάμεσα στην έκθεση σε μέταλλα (Σίδηρο, Κάδμιο, Αρσενικό) και ιχνοστοιχεία (Σελήνιο, Ψευδάργυρο) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του βάρους γέννησης νεογνού;

B. Υπάρχει σχέση ανάμεσα στην έκθεση σε μέταλλα (Σίδηρο, Κάδμιο, Αρσενικό) και ιχνοστοιχεία (Σελήνιο, Ψευδάργυρο) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τη σωματική ανάπτυξη του παιδιού έως τα 4 έτη;

Γ. Υπάρχει σχέση ανάμεσα στην έκθεση σε μέταλλα (Σίδηρο, Κάδμιο, Αρσενικό) και ιχνοστοιχεία (Σελήνιο, Ψευδάργυρο) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την παιδική παχυσαρκία;

2.2 Σχεδιασμός Μελέτης «Ρέα»

2.2.1 Πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί τμήμα της προοπτικής μελέτης Μητέρας- Παιδιού «Ρέα», η οποία μελετά ένα δείγμα εγκύων γυναικών (Ελληνίδων και μεταναστών) και των παιδιών τους, κατοίκους του νομού Ηρακλείου Κρήτης.

Οι γυναίκες έμειναν έγκυες κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της μελέτης (Φεβρουάριο 2007- Φεβρουάριο 2008) και η πρώτη επαφή μαζί τους έγινε πριν τη 15^η εβδομάδα κύησης, την περίοδο της πρώτης μεγάλης υπερηχογραφικής εξέτασης. Ακολούθησαν επαφές για επανεξέταση των παιδιών στην ηλικία των 9 μηνών, 18 μηνών και στα 4 χρόνια. Είχαν συλλεχθεί από εξειδικευμένες μαίες, δείγματα αίματος και ούρων τόσο από τη μητέρα όσο και από το παιδί και από τον ομφάλιο λώρο αμέσως μετά τον τοκετό.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης συμπληρώθηκαν εκτεταμένα ερωτηματολόγια που καλύπτουν διατροφή, επαγγελματικές και περιβαλλοντικές εκθέσεις (φυτοφάρμακα, εσωτερικό περιβάλλον, ατμοσφαιρική ρύπανση, ρύπους στο νερό, νέους χημικούς ρύπους), τρόπο ζωής (κάπνισμα, παθητικό κάπνισμα, φάρμακα κ.α.), κοινωνικο- οικονομικούς παράγοντες, ψυχολογικούς παράγοντες. Οι συνεντεύξεις αυτές πραγματοποιήθηκαν είτε δια τηλεφώνου είτε δια ζώσης από εξειδικευμένο προσωπικό.

Έχουν πραγματοποιηθεί δε και πολλαπλές περιβαλλοντικές μετρήσεις με δείγματα νερού και αέρα για τον έλεγχο των περιβαλλοντικών ρύπων.

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν επιβεβαιωμένη εγκυμοσύνη, κατοικία στην υπό μελέτη περιοχή, ηλικία της μητέρας άνω των 15 ετών και η κατανόηση της Ελληνικής γλώσσας. Σε σύνολο, 879 παιδιά συμμετείχαν στην επανεξέταση των 4 ετών, κατά τη διάρκεια της οποίας πάρθηκαν ανθρωπομετρικά και καρδιολογικά στοιχεία σε 779 παιδιά. Από αυτά πλήρη δεδομένα για διάφορα τοξικά και ουσιαστικά στοιχεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την επανεξέταση ήταν διαθέσιμα για 557 ζεύγη μητέρας- παιδιού. Εμείς, έπρεπε να αποκλείσουμε 42 παιδιά λόγω ελλειπών πληροφοριών που αφορούσαν ηλικία μητέρας κατά τη διάρκεια του τοκετού, BMI πριν την εγκυμοσύνη, κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τοκότητα και βάρος γέννησης. Έτσι, μια κοόρτη από 515 ζεύγη μητέρας- παιδιού (92,5% από τα παιδιά με δεδομένα προγεννητικής έκθεσης και έκβασης) έχει συμπεριληφθεί στην παρούσα ανάλυση.

Δεν διαπιστώσαμε καμία διαφορά στα δεδομένα των εκθέσεων και εκβάσεων (p για όλα 0,17 έως 0,97) ανάμεσα στα παιδιά που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη ($n=515$) και αυτά που εξαιρέθηκαν λόγω ελλειπών δεδομένων ($n=42$).

2.2.2 Συλλογή και ανάλυση δεδομένων των μετάλλων

Τα υπό μελέτη μέταλλα και ιχνοστοιχεία μετρήθηκαν σε δείγματα ούρων των εγκύων γυναικών κατά την αρχή της εγκυμοσύνης (διάμεσος 13 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, διατεταρτημοριακό εύρος τέσσερις εβδομάδες). Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν στο «Karolinka Institutet», στη Στοκχόλμη της Σουηδίας, χρησιμοποιώντας φασματομέτρα μάζας με επαγωγικά συζευγμένο πλάσμα (ICPMS; Agilent 7700x, Agilent Technologies, Tokyo, Japan).

Τα δείγματα ούρων αραιώθηκαν 1:10 σε 1% νιτρικό οξύ (που παρασκευάζεται από 65% Suprapur, Merck, Darmstadt, Γερμανία). Για την ελαχιστοποίηση των πιθανών παρεμβάσεων το Cd (ισότοπο 111) και το Zn (ισότοπο 66) μετρήθηκαν σε μορφή ηλίου και το Se (ισότοπο 78) με μορφή υδρογόνου. Το όριο της ανίχνευσης (LOD, $three \cdot SD$ of the blank values) για το ουρικό Cd, Se και Zn ήταν $<0.010 \mu\text{g/L}$, $<1.2 \mu\text{g/L}$, $<0.010 \mu\text{g/L}$, $<0.014 \mu\text{g/L}$ και $0.090 \mu\text{g/L}$, αντίστοιχα. Κανένα δείγμα δεν περιείχε συγκεντρώσεις κάτω από τα υπολογισμένα LODs. Έλεγχος ποιότητας διενεργήθηκε με το να συμπεριληφθούν δύο εμπορικά υλικά ελέγχου (SeronormTM Trace Elements Urine Blank, REF 201305, LOT OK4636 και SeronormTM Trace Elements Urine, REF 201205, LOT NO2525) σε κάθε ανάλυση. Γενικά οι ληφθείσες μέσες ουρικές συγκεντρώσεις σε Cd, Se, και Zn έδειξαν μια καλή συμφωνία με τις συνιστώμενες τιμές αναφοράς κάθε στοιχείου. Τέλος, οι συγκεντρώσεις στα ούρα του κάθε στοιχείου προσαρμόστηκαν ως προς το ειδικό βάρος (SG), που μετρήθηκε με ένα ψηφιακό διαθλασίμετρο (EUROMEX RD712 Clinical Refractometer, Holland), ώστε να αντισταθμιστεί η διακύμανση στην αραιώση των ούρων ($\text{urinary concentration} \cdot [\text{mean SG} (1.020) - 1 / \text{individual SG} - 1]$).

2.2.3 Σωματομετρικές εξετάσεις

Το βάρος και το μήκος κατά τη γέννηση ελήφθησαν από τα αρχεία του νοσοκομείου και τους ιατρικούς φακέλους. Κατά τις επισκέψεις παρακολούθησης του παιδιού, εκπαιδευμένοι βοηθοί ερευνητές μέτρησαν το βάρος και το ύψος, χρησιμοποιώντας σταθμισμένες κλίμακες (Seca 354 baby scale, SecaBellissima 841; Seca Corporation, Hanover, MD) και αναστημόμετρα (Seca 210 measuring mat, Seca 213; Seca Corporation) σύμφωνα με τυποποιημένες διαδικασίες μέτρησης και λειτουργίας. Λόγω της διακύμανσης στην ηλικία των παιδιών κατά τη μέτρηση, υπολογίσαμε το BMI SD score ακριβώς στα 4 έτη χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντικά μοντέλα για το φύλο και την ηλικία. Για να ελαχιστοποιήσουμε την επιρροή από τα παιδιά με ιδιαίζουσα τροχιά ανάπτυξης, αποκλείσαμε τα παιδιά που οι μετρήσεις του ήταν ± 5 SD από τη μέση τιμή κάθε ηλικίας. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος του παιδιού (βάρος/ύψος²) υπολογίστηκε και κατηγοριοποιήθηκε για τον ορισμό της παιδικής παχυσαρκίας στην ηλικία των 4 χρονών βάσει των “cutoff points” ανάλογα με το φύλο και την ηλικία που έχει προτείνει το «International Obesity Task Force». Η περίμετρος μέσης (WC) μετρήθηκε εις διπλούν στο πλησιέστερο 0,1cm σε όρθια θέση, στο υψηλό σημείο του λαγόνιας ακρολοφίας κατά το τέλος μιας ελαφριάς εκπνοής, χρησιμοποιώντας ένα εύκαμπτο μέτρο, σε μορφή ταινίας (Seca 201). Καθώς δεν υπάρχουν διεθνή “cutoff points” που αφορούν στην περίμετρο μέσης για τον ορισμό της παχυσαρκίας σε παιδιά ή ενήλικες, χρησιμοποιήσαμε ποσοστά βασισμένα σε εθνικές αναφορές ως “cut off point” για να οριστεί η κεντρικού τύπου ή κοιλιακή παχυσαρκία. Το πάχος των δερματοπτυχών μετρήθηκε σε 4 σημεία (υπερλαγόνια, υποωμοπλατιαία, τρικεφάλου και τετρακεφάλου) στο πλησιέστερο 0,1cm με βαθμονομημένο πτυχόμετρο (Harpenden HSK-BI, CE-0120) και σύμφωνα με ενδεδειγμένες μεθόδους. Το άθροισμα των τεσσάρων δερματικών πτυχών χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης του σωματικού λίπους. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν η λιπώδης μάζα, όπως αυτή υπολογίστηκε από την εξίσωση των Goran et al., δηλαδή Σωματικό λίπος (kg) = $(0,23 \times \text{υποωμοπλατιαία } \Delta\text{Π}) + (0,18 \times \text{σωματικό βάρος}) + (0,13 \times \Delta\text{Π τρικεφάλου}) - 3,0$ και το ποσοστό του σωματικού λίπους όπως αυτό υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση Slaughter et al.

2.2.4 Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες

Προσωπικές συνεντεύξεις μαζί με αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια και ιατρικά αρχεία, χρησιμοποιήθηκαν για να ληφθούν πληροφορίες που αφορούν τους κοινωνικο-δημογραφικούς, περιβαλλοντικούς και ψυχοκοινωνικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αργότερα κατά την παιδική ηλικία. Τα χαρακτηριστικά των μητέρων περιελάμβαναν: εκπαίδευση κατά την εισαγωγή στη μελέτη (≤ 6 χρόνια σχολείου, >6 έως και 12, πάνω από 12 χρόνια), καταγωγή (Ελληνίδα ή μη Ελληνίδα), τοκότητα (πρωτότοκη ή πολύτοκη) και Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI; Kg/m²) πριν την εγκυμοσύνη, κάπνισμα κατά

τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ποτέ, διακοπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) ηλικία και οικογενειακή κατάσταση (παντρεμένη / αρραβωνιασμένη ή μόνη) κατά τη γέννηση του παιδιού. Τα χαρακτηριστικά του παιδιού περιελάμβαναν: φύλο (άρρεν/ θήλυ), εβδομάδες κύησης κατά τον τοκετό, βάρος γέννησης (g), διάρκεια θηλασμού (μήνες) και ηλικία (έτη), ύψος (cm) και βάρος (Kg) κατά την υπό διερεύνηση περίοδο ανάπτυξης.

2.2.5 Στατιστική ανάλυση

Έγινε περιγραφική ανάλυση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης, των εκθέσεων σε βαρέα μέταλλα και των εκβάσεων με βάσει τα ερευνητικά ερωτήματα που έχουμε θέσει. Η κανονικότητα της κατανομής των εκθέσεων ελέγχθηκε μέσω της δοκιμής Shapiro-Wilk και γραφικών ελέγχων. Για τη συγκέντρωση στα ούρα όλων των βαρέων μετάλλων, επιλέξαμε το μετασχηματισμό \log_2 για να διορθώσουμε τις αποκλίσεις από την κανονικότητα και για να απλοποιήσουμε την ερμηνεία των συντελεστών παλινδρόμησης (μέση μεταβολή στην έκβαση ανά κάθε διπλασιασμό του βιοδείκτη). Πιθανές μη γραμμικές συσχετίσεις ανάμεσα στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις και τις μεταβλητές έκθεσης εξετάστηκαν γραφικά με εφαρμογή και σύγκριση ευθειών ελαχίστων τετραγώνων και μη παραμετρικών καμπυλών lowess. Δεν ανιχνεύθηκαν σοβαρές αποκλίσεις από τη γραμμικότητα.

Εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα Poisson παλινδρόμησης με ανθεκτικά τυπικά σφάλματα (robust standard errors) για την εκτίμηση σχετικών κινδύνων (RR) και των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (CI) για τις δίτιμες μεταβλητές έκβασης. Για τις συνεχείς μεταβλητές έκβασης εφαρμόστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Εξετάστηκαν όλες οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις ανάμεσα στις συμμεταβλητές και τις εκθέσεις και εκβάσεις. Όλες οι μεταβλητές που συσχετιζόνταν ($p < 0.1$) με μια τουλάχιστον από τις εκθέσεις και μια τουλάχιστον από τις εκβάσεις θεωρήθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Στην περίπτωση που κάποια από αυτές τις μεταβλητές τροποποιούσε περισσότερο από 10% το συντελεστή παλινδρόμησης της έκθεσης, τότε επιβεβαιωνόταν ως συγχυτικός παράγοντας. Έτσι, όλες οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις έγιναν με προσαρμογή ως προς την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, την εκπαίδευση της μητέρας, το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη, το Δείκτη Μάζας Σώματος πριν την εγκυμοσύνη, τοκοτότητα, το φύλο του παιδιού και την ηλικία του παιδιού κατά την εξέταση. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του STATA software, έκδοση 13,0 (Stata Corp. College Station, TX). Η στατιστική σημαντικότητα για όλες τις εκτιμήσεις ορίστηκε στο 5%.

2.2.6 Κώδικας Ηθικής Δεοντολογίας

Η μελέτη έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και του Βενιζέλειου Πανάνειου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, ενώ λαμβάνονται όλα τα απαραίτητα μέτρα για την εξασφάλιση της προστασίας των δεδομένων, της εμπιστευτικότητας και της ανωνυμίας όλων των ατόμων που μετέχουν σε αυτή. Όλες οι μητέρες που συμμετείχαν στη μελέτη υπέγραψαν το σχετικό έντυπο συγκατάθεσης.

3. Αποτελέσματα

3.1 Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος

3.1.1 Χαρακτηριστικά μητέρας

Η μέση ηλικία των 515 γυναικών που συμμετέχουν στην παρούσα ανάλυση είναι 29,8 έτη (τυπική απόκλιση SD 5,0). Η πλειοψηφία (94.2%) είναι ελληνικής καταγωγής. Περίπου οι μισές εργάζονταν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (54%) και είχαν μεσαίο εκπαιδευτικό επίπεδο (52.4%). Για το 40,9 % των γυναικών ήταν το πρώτο τους παιδί, και η μέση αύξηση βάρους κατά την εγκυμοσύνη ήταν 13,7 κιλά (SD 5,8). Το 16,5% κάπνιζε κατά τη 12^η εβδομάδα κύησης. Το 5,2% παρουσίασε υπέρταση κύησης/ προεκλαμψία και το 8,2% παρουσίασε διαβήτη κύησης (Πίνακας 1).

3.1.2 Χαρακτηριστικά παιδιού κατά τον τοκετό και τη βρεφική ηλικία

Περίπου τα μισά παιδιά που συμμετέχουν στην παρούσα ανάλυση ήταν αγόρια (51,7%). Περίπου οι μισοί τοκετοί έγιναν με φυσιολογικό τρόπο (51%), ενώ η μέση διάρκεια κύησης ήταν 38,3 εβδομάδες (SD 1,5). Το μέσο βάρος γέννησης (gr) ήταν 3236,8 (SD 446,1) ενώ ελάχιστα νεογνά γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος γέννησης, δηλαδή κάτω από 2500 gr (3,3%), όσα δηλαδή περίπου είχαν και χαμηλό βάρος γέννησης για τη διάρκεια της κύησης (3%). Από τις γυναίκες που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη, ένα πολύ μεγάλο ποσοστό που φτάνει στο 86,0% θήλασε έστω και μια μέρα το νεογνό και η μέση διάρκεια θηλασμού ήταν 4,7 μήνες (SD 4,2). (Πίνακας 2)

3.1.3 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών στην ηλικία των 4 ετών.

Η μέση ηλικία των παιδιών που εξετάστηκαν ήταν 4,2 έτη (SD 0,2). Το μέσο ύψος ήταν 105,2cm (SD 4,3) και το μέσο βάρος 18,2 κιλά (SD 3,0). Η μέση τιμή για την περιμετρο μέσης ήταν 53,5 cm (SD 5,0). Η μέση τιμή του Δείκτη Μάζας σώματος ήταν 16,4 kg/m² (SD 1,9) και το 21,2% των παιδιών ήταν υπέρβαρα/παχύσαρκα, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση IOTF. Το μέσο άθροισμα 4 δερματικών πτυχών ήταν 40,5 mm (SD 14,0). Το μέσο σωματικό λίπος ήταν 3,2 Kg (SD 1,4), δηλαδή το 19,1% (SD 5,9) του βάρους των παιδιών ήταν σωματικό λίπος (Πίνακας 3)

3.1.4 Συγκεντρώσεις μετάλλων και ιχνοστοιχείων.

Διαφαίνεται σημαντική συγκέντρωση (Πίνακας 4) σε ψευδάργυρο, καθώς η διάμεση συγκέντρωση ψευδαργύρου στα ούρα των εν λόγω γυναικών ήταν 349,6 μg/L (ενδοτεταρτημοριακό εύρος IQR 293,1μg/L) αλλά και σε αρσενικό 57,2 μg/L (IQR 10,5 μg/L) και σελήνιο 23,2 μg/L (IQR 21,7 μg/L). Χαμηλότερη συγκέντρωση βρέθηκε σε σίδηρο 9,5 μg/L (IQR 7,4 μg/L) και σε κάδμιο 0,5 μg/L (IQR 0,42 μg/L) (Εικόνα 2)

3.2 Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις

Έγινε μονοπαραγοντικός έλεγχος συσχέτισης μεταξύ των συνεχών μεταβλητών έκθεσης και έκβασης με εφαρμογή του συντελεστή ρ του Pearson's. Βρήκαμε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της έκθεσης της μητέρας σε σίδηρο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του βάρους γέννησης του νεογνού ($\rho = -0,0926$, $p\text{-value} < 0,05$). (Πίνακας 5).

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των βαρέων μετάλλων και των κατηγορικών μεταβλητών κατάταξης του ΔΜΣ (όλα τα $p\text{-value} > 0,05$) (Πίνακας 6), ούτε στις αντίστοιχες κατηγορικές μεταβλητές κατάταξης της περιμέτρου μέσης και του αθροίσματος των 4 δερματικών πτυχών στα 4 έτη (Όλα τα $p\text{-value} > 0,05$). (Πίνακας 7)

3.3 Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις

Κατά την εφαρμογή πολυπαραγοντικών συσχετίσεων μεταξύ των μετάλλων και του βάρους γέννησης, παρατηρήθηκε ότι κατά τον διπλασιασμό της συγκέντρωσης σε σίδηρο στα ούρα της μητέρας, υπήρχε μείωση του βάρους γέννησης του νεογνού περίπου 55 γραμμαρίων ($\beta = -55$ 95%CI (-104,719 έως -5,965). Αντίθετα, η συγκέντρωση των υπολοίπων μετάλλων και ιχνοστοιχείων στα ούρα της μητέρας δεν σχετιζόταν με το βάρος γέννησης. ($\beta = -55$ 95%CI: -104,719 έως -5,965). (Πίνακας 8).

Η ανάλυση έγινε με προσαρμογή ως προς το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας, τον Δείκτη Μάζας Σώματος πριν την εγκυμοσύνη και την τοκότητα.

Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η υψηλή συγκέντρωση ψευδαργύρου στα ούρα της μητέρας φαίνεται ότι σχετίζεται με την προστατευτική του δράση ως προς την εκδήλωση παχυσαρκίας στα 4 έτη (RR για διπλασιασμό της έκθεσης=0,8 , 95% CI, 0,682 έως 0,964, p value =0,017) (Πίνακας 10). Δεν παρατηρήθηκε από τη συγκέντρωση των μετάλλων και ιχνοστοιχείων στα ούρα των γυναικών άλλη συσχέτιση τόσο με τη σωματική ανάπτυξη των παιδιών έως τα 4 έτη όσο και με την παιδική παχυσαρκία (Πίνακας 9-10).

Τα ανωτέρω μοντέλα είναι σταθμισμένα για την ηλικία και το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας, τον Δείκτη Μάζας Σώματος πριν την εγκυμοσύνη, την τοκότητα και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη.

4. Συζήτηση /Συμπέρασμα

Το κυριότερο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι κατά τον διπλασιασμό της συγκέντρωσης σε σίδηρο στα ούρα της μητέρας, μειωνόταν το βάρος γέννησης του νεογνού περίπου 55 γραμμάρια. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε κάδμιο και του βάρους γέννησης, παρόλο που υπάρχουν πολλές μελέτες που υποδεικνύουν την αρνητική επίπτωσή του, όπως τη μελέτη των Kirppler et al. (2012) σύμφωνα με την οποία υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\beta=-31,0$ (CI:1,46 -26,57)), ελέγχοντας μάλιστα για πολλούς συγχυτικούς παράγοντες.

Δεν παρατηρήθηκε επίσης, στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στα περισσότερα υπό εξέταση μέταλλα και ιχνοστοιχεία και του βάρους γέννησης, όπως άλλωστε και σε πολλές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, όπως τη μελέτη Lin (2011) που αφορούσε το κάδμιο, τη μελέτη Sarah Hanieh (2013) που αφορούσε το σίδηρο και τη μελέτη Danesh (2010) που αφορούσε τον ψευδάργυρο.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει πολλές μελέτες για τη συσχέτιση της έκθεσης σε μέταλλα και ιχνοστοιχεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της σωματικής ανάπτυξης του παιδιού καθώς και την πιθανότητα παιδικής παχυσαρκίας. Σύμφωνα με μελέτη των Lin et al (2011) η έκθεση σε κάδμιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει τη σωματική ανάπτυξη του παιδιού. Στην παρούσα ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση των μετάλλων και ιχνοστοιχείων στα ούρα της μητέρας δεν σχετιζόταν με τη σωματική ανάπτυξη του παιδιού έως τα τέσσερα έτη, όπως και την παιδική παχυσαρκία, εκτός από την υψηλή συγκέντρωση σε ψευδάργυρο που φαίνεται ότι δρα προστατευτικά ως προς την εκδήλωση παιδικής παχυσαρκίας.

Σύμφωνα με βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε το 2007 από τους Rioyx FM et al. η έκθεση σε σίδηρο σε μέση δοσολογία βελτιώνει το βάρος γέννησης νεογνού ενώ σε μεγαλύτερη ή χαμηλή δοσολογία μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις (U shape).

Η ποσότητα του σιδήρου που θα πρέπει να απορροφηθεί από τον οργανισμό της γυναίκας για να καλύψει τις ανάγκες της κατά την κύηση έχει υπολογισθεί σύμφωνα με μελέτη του Hallberg (1992) και πιο πρόσφατη του Viteri (1998) σε 4-5 mg/d κατά το δεύτερο τρίμηνο και 6-7 mg/d κατά το τρίτο τρίμηνο. Επίσης, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει στις έγκυες γυναίκες να λαμβάνουν καθημερινά από το στόμα συμπλήρωμα σιδήρου (30mg έως 60mg) και φυλλικού οξέος(0,4mg) για την πρόληψη αναιμίας στη μητέρα, της επιλόχειας σήψης, του χαμηλού βάρους γέννησης και του πρόωρου τοκετού.

Όμως, σε μελέτη των Lao et al. (2002) παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό αυξάνεται σε γυναίκες με υψηλές συγκεντρώσεις σε φερριτίνη, όπου η φερριτίνη είναι μια πολύ καλή παράμετρος για την ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό της μητέρας. Αυτό συμβαίνει γιατί η εγκυμοσύνη, κυρίως λόγω του πλακούντα που είναι πλούσιος σε μιτοχόνδρια, είναι μια κατάσταση που ευνοεί το οξειδωτικό στρες. Κάποια μέταλλα και κυρίως ο σίδηρος που βρίσκεται άφθονος στον πλακούντα, είναι πολύ σημαντικά στην παραγωγή των ελεύθερων ριζών. Προστατευτικοί μηχανισμοί κατά της δημιουργίας των ελεύθερων ριζών και την καταστροφή τους, αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την προστασία του εμβρύου, το οποίο όμως υπόκειται, έστω και σε ένα βαθμό, σε οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες κορυφώνεται κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και μπορεί να έχει επιπτώσεις στο έμβρυο και την εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Τα αντιοξειδωτικά, όπως και η αποφυγή υπερβολικής συγκέντρωσης σιδήρου, φαίνεται ότι βελτιώνουν τις επιπτώσεις τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο. Σε μελέτη των Shigiridhar K. et al. (2001) που έχει γίνει σε αρουραίους, φαίνεται ότι τόσο η έλλειψη σιδήρου όσο και η περίσσεια συγκέντρωση σε σίδηρο, μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακές ζημιές από ελεύθερες ρίζες.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει στις έγκυες γυναίκες να λαμβάνουν συμπληρώματα ψευδαργύρου καθώς θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των πρόωρων τοκετών σε περιοχές με χαμηλά εισοδήματα, αν και δε μπορεί να εμποδίσει άλλες εκβάσεις, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης και την προεκλαμψία. Ο κεντρικός ρόλος του ψευδαργύρου στην κυταρική διαίρεση, τη σύνθεση και ανάπτυξη πρωτεϊνών, σημαίνει ότι η συγκέντρωση του ψευδαργύρου στις έγκυες γυναίκες είναι ιδιαίτερα σημαντική. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η έλλειψη ψευδαργύρου αλλά και άλλων ιχνοστοιχείων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την έκβαση της εγκυμοσύνης, είτε την υγεία της μητέρας είτε του παιδιού.

Σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι ο σχεδιασμός της ως προοπτική μελέτη. Υπήρξε η δυνατότητα παρακολούθησης επαρκούς αριθμού γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, καθώς και των νεογνών με σωματομετρικές μετρήσεις κατά τη γέννηση έως και τεσσάρων ετών.

Για τον υπολογισμό της ηλικίας κύησης, λήφθησαν υπόψη τα στοιχεία του πρώτου υπερηχογραφήματος, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα σφάλματος ανάκλησης. Επιπλέον, ο αποκλεισμός γυναικών με δίδυμη κύηση, ο αποκλεισμός γυναικών με προεκλαμψία κατά την κύηση καθώς και η παρακολούθηση πολλών δυνητικά συγχυτικών παραγόντων, που σχετίζονται τόσο με τη μητέρα όσο και με το νεογνό, μείωσε την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος.

Στους βασικούς περιορισμούς της παρούσας μελέτης περιλαμβάνεται η χρήση αυτοαναφερόμενων δεδομένων. Καθώς η μελέτη είναι προοπτική είχαμε τη δυνατότητα να παρακολουθήσουμε πολλούς συγχυτικούς παράγοντες που σχετίζονται τόσο με τη μητέρα όσο και με το νεογνό. Ωστόσο τα στοιχεία που αφορούσαν το ιατρικό ιστορικό της υπό εξέταση εγκυμοσύνης ήταν αυτό- αναφερόμενα, και γι'αυτό το λόγο δε μπορούμε να αποκλείσουμε την ύπαρξη άλλων πιθανών συγχυτικών παραγόντων που να έχουν επηρεάσει τη σχέση έκθεσης- αποτελέσματος.

Από όλα τα ανωτέρω συμπεραίνουμε ότι η έκθεση της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε μέταλλα και ιχνοστοιχεία είναι ένα εξαιρετικά ευαίσθητο θέμα με πολλαπλές επιρροές τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί και μετέπειτα ενήλικο άτομο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν αποδεικνύουν αιτιολογικές συσχετίσεις μεταξύ της έκθεσης σε μέταλλα κατά τη διάρκεια της κύησης και του βάρους γέννησης, της σωματικής ανάπτυξης του παιδιού έως τα 4 έτη και την πιθανή εμφάνιση παχυσαρκίας. Παρ'όλα αυτά είναι δεδομένα που συνηγορούν προς μια κατεύθυνση περαιτέρω εξέτασης αυτών των σχέσεων που βρέθηκαν. Άλλωστε και στην παχυσαρκία, όπως συμβαίνει και σε άλλες νόσους, η ανάλυση των γενεσιουργών μηχανισμών του ανάγεται στην πολύ πρώιμη ζωή, αποκαλύπτοντας την αλληλένδετη σχέση μεταξύ προγεννητικών και μεταγεννητικών επιδράσεων και ανοίγοντας νέα πεδία έρευνας στον τομέα αυτό.

Παράρτημα

Εικόνα 1

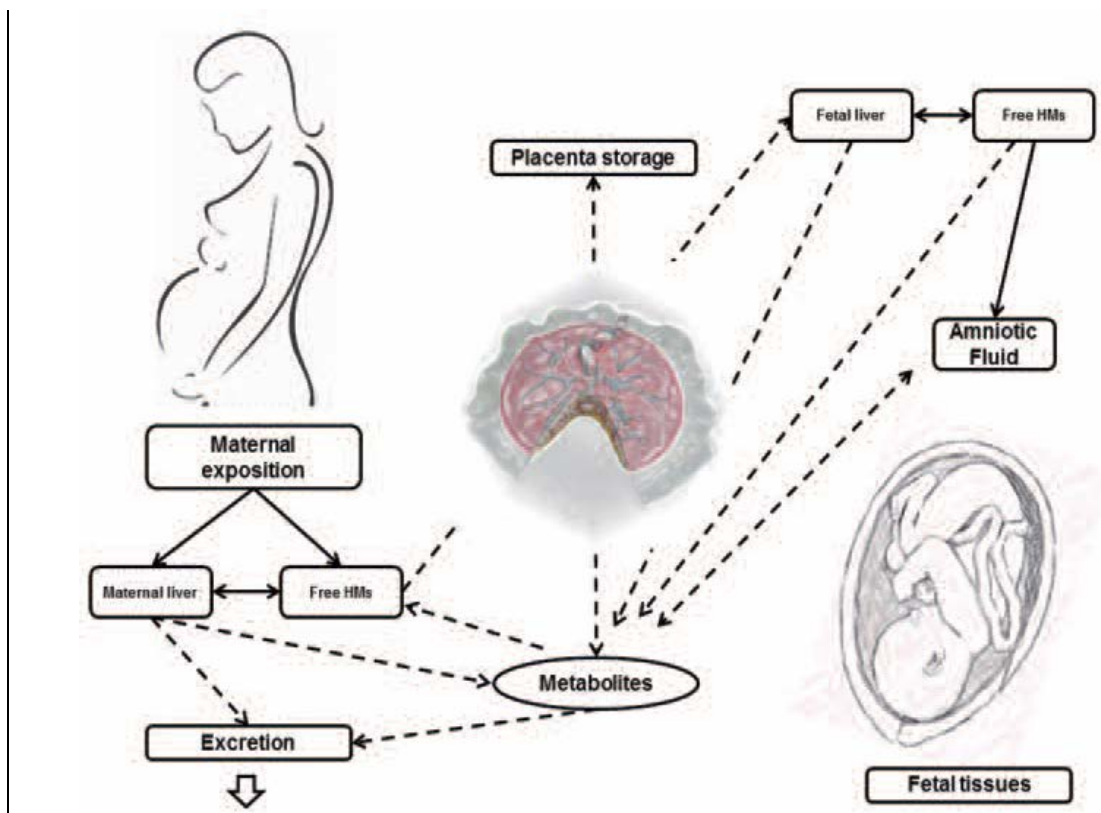
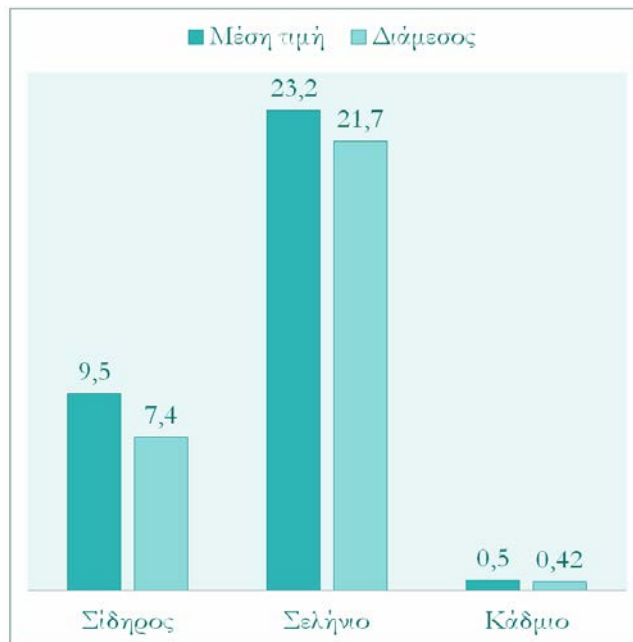


Figure 1. Interactions and passage of heavy metals between maternal circulation and the fetus through the placenta (D. Caserta **European Review for Medical and Pharmacological Sciences** 2013; 17: 2198-2206=

Εικόνα 2.Μεσή τιμή συγκέντρωσης μετάλλων και ιχνοστοιχείων (µg/dl)

Α. Περιγραφική στατιστική

Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά της μητέρας

	N (%) ή Μέση τιμή ±SD
Ηλικία (έτη)	29.8 ±5.0
Εθνικότητα-Ελληνική	
Όχι	30 (5.8)
Ναι	484 (94.2)
Εργασία κατά την εγκυμοσύνη	
Όχι	236 (46.0)
Ναι	277 (54.0)
Επίπεδο εκπαίδευσης	
Χαμηλό	87 (16.9)
Μέσαίο	270 (52.4)
Υψηλό	158 (30.7)
Τοκότητα	
Πρωτοτοκότητα	210 (40.8)
Πολυτοκότητα	305 (59.2)
Κάπνισμα (12 εβδομάδα κύησης)	
Όχι	430 (83.5)
Ναι	85 (16.5)
Υπέρταση κύησης/Προεκλαμψία	
Όχι	435 (94.8)
Ναι	24 (5.2)
Διαβήτης κύησης	
Όχι	427 (91.8)
Ναι	38 (8.2)
Βάρος πριν την εγκυμοσύνη (kg)	65.8 ±13.5
Ύψος (m)	1.6 ±0.1
ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη (kg/m ²)	24.8 ±4.7
Αύξηση βάρους κατά την εγκυμοσύνη	13.7 ±5.8

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά παιδιού κατά τον τοκετό και την βρεφική ηλικία

	N (%) ή Μέση τιμή ±SD
Φύλο	
Αγόρι	266 (51.7)
Κορίτσι	249 (48.3)
Είδος τοκετού	
Φυσιολογικός τοκετός	262 (51.0)
Καισαρική τομή	252 (49.0)
Διάρκεια κύησης (εβδομάδες)	38.3 (1.5)
Βάρος γέννησης (ge)	3236.8 ±446.1
Χαμηλό βάρος γέννησης (<2500gr)	
Όχι	498 (96.7)
Ναι	17 (3.3)
Χαμηλό βάρος γέννησης για την διάρκεια κύησης	
Όχι	490 (97.0)
Ναι	15 (3.0)
Θηλασμός	
Όχι	70 (14.0)
Ναι	427 (86.0)
Διάρκεια θηλασμού (μήνες, ανάμεσα στα παιδιά που θήλασαν)	4.7 ± 4.2

Πίνακας 3: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των παιδιών στην ηλικία των 4 ετών

	N (%) ή Μέση τιμή ±SD
Ηλικία	4.2 ±0.2
Ύψος (cm)	105.2 ±4.3
Βάρος (kg)	18.2 ±3.0
Περίμετρος μέσης (cm)	53.5 ±5.0
Περίμετρος μέσης >75 ^η εκατοστιαία θέση	
Όχι	386 (75.0)
Ναι	129 (25.0)
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	16.4 ± 1.9
Δείκτης μάζας σώματος – z score	-0.1 ± 1.0
Δείκτης μάζας σώματος-Κατηγοριοποίηση IOTF	
Ελλιποβαρή -Φυσιολογικό βάρος	406 (78.8)
Υπέρβαρα	75 (14.6)
Παχύσαρκα	34 (6.6)
Άθροισμα 4 δερματικών πτυχών (mm)	40.5 ±14.0
Άθροισμα 4 δερματικών πτυχών >75 ^η εκατοστιαία θέση	
Όχι	387 (75.1)
Ναι	128 (24.9)
Σωματικό λίπος (kg)	3.2 ± 1.4
Σωματικό λίπος (%)	19.1 ± 5.9

Πίνακας 4: Συγκεντρώσεις βαρέων μετάλλων

Μέταλλο	N	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (IQR)	Εύρος
Σίδηρος(μg/L)	515	9.5 (11.4)	7.4 (4.2)	1.85 - 148.9
Ψευδάργυρος(μg/L)	515	349.6 (239.7)	293.1 (237.2)	39.2 - 2291.1
Αρσενικό(μg/L)	515	57.2 (277.1)	10.5 (28.3)	2.0 - 5085.3
Σελήνιο(μg/L)	515	23.2 (8. 2)	21.7 (11.0)	7.7 - 51.2
Κάδμιο(μg/L)	515	0.5 (0.4)	0.42 (0.4)	0.06 - 2.7

B. Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των εκθέσεων και των εκβάσεων

Πίνακας 5: Συντελεστές συσχέτισης ρ (Pearson's), των βαρέων μετάλλων (λογαριθμημένα) και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των παιδιών (γέννηση, 4 έτη).

	Βάρος γέννησης	ΔΜΣ στα 4 έτη	Περίμετρος 4 μέσης	Άθροισμα 4 ΔΠ	Σωματικό λίπος (kg)	Σωματικό λίπος (%)
Σίδηρος (Log2)	-0.0926*	-0.0064	-0.0112	0.0140	0.0014	0.0018
Ψευδάργυρος(Log2)	-0.0467	0.0050	0.0107	0.0126	0.0258	0.0178
Αρσενικό(Log2)	0.0323	0.0104	0.0380	0.0189	0.0253	0.0244
Σελήνιο(Log2)	-0.0610	-0.0159	-0.0079	0.0246	0.0160	0.0226
Κάδμιο(Log2)	-0.0593	-0.0231	-0.0346	-0.0028	-0.0105	0.0128

*στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επίπεδο 5%

Πίνακας 6: Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαρέων μετάλλων (λογαριθμισμένα) και της κατάταξης του ΔΜΣ (φυσιολογικό βάρος / υπέρβαρο/παχύσαρκα) στα 4 έτη (έλεγχος t-test).

	ελλιποβαρής/ φυσιολογικός Mean (SD)	υπέρβαρος Mean (SD)	παχύσαρκος Mean (SD)	Σύνολο Mean (SD)	p-value
Σίδηρος (Log2)	3.0 (0.8)	2.9 (0.8)	2.9 (0.8)	3.0 (0.8)	0.827
Ψευδάργυρος (Log2)	8.2 (0.9)	8.1 (0.9)	8.0 (1.0)	8.2 (0.9)	0.259
Αρσενικό (Log2)	3.9 (1.9)	3.8 (2.0)	4.1 (1.7)	3.9 (1.9)	0.811
Σελήνιο (Log2)	4.5 (0.5)	4.4 (0.5)	4.4 (0.5)	4.4 (0.5)	0.392
Κάδμιο (Log2)	-1.2 (1.0)	-1.3 (0.9)	-1.3 (1.2)	-1.2 (1.0)	0.404

Πίνακας 7: Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαρέων μετάλλων (λογαριθμισμένα) και της κατάταξης της περιμέτρου της μέσης και του αθροίσματος των 4 δερματικών πτυχών (ΔΠ) (άνω της 75^{ης} εκατοστιαίας θέσης-ΕΘ) στα 4 έτη (έλεγχος t-test).

	Περίμετρος μέσης			Άθροισμα 4 ΔΠ		
	<75 ^{ης} ΕΘ	>75 ^{ης} ΕΘ	p-value	<75 ^{ης} ΕΘ	>75 ^{ης} ΕΘ	p-value
	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)	
Σίδηρος (Log2)	3.0 (0.8)	2.9 (0.8)	0.467	2.9 (0.7)	3.0 (0.9)	0.643
Ψευδάργυρος (Log2)	8.2 (0.9)	8.1 (0.9)	0.881	8.2 (0.9)	8.1 (1.0)	0.558
Αρσενικό (Log2)	3.9 (1.9)	4.0 (2.0)	0.535	3.9 (1.9)	4.0 (2.0)	0.685
Σελήνιο (Log2)	4.5 (0.5)	4.4 (0.5)	0.773	4.4 (0.5)	4.5 (0.5)	0.906
Κάδμιο (Log2)	-1.2 (1.0)	-1.2 (1.0)	0.966	-1.2 (0.9)	-1.2 (1.0)	0.964

Πίνακας 8: Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαρέων μετάλλων και βάρους γέννησης

Βάρος γέννησης			
	β (95% CI)	p-value	
Σίδηρο	-55.342(-104.719 to -5.965)	0.028	
Ψευδάργυρος	-16.273(-58.484 to 25.937)	0.449	
Αρσενικό	8.549(-11.860 to 28.958)	0.411	
Σελήνιο	-46.468(-122.909 to 29.973)	0.233	
Κάδμιο	-16.638(-60.038 to 26.761) ^b	0.452	
Χαμηλό βάρος γέννησης		p-value	Χαμηλό βάρος γέννησης για τη διάρκεια κύησης (SGA)
	RR (95% CI)		RR (95% CI)
Σίδηρος	1.094(0.473 to 2.532) ^b	0.833	1.538(0.925 to 2.558)
Ψευδάργυρος	0.794(0.458 to 1.374)	0.409	0.806(0.481 to 1.351)
Αρσενικό	0.859(0.681 to 1.082) ^{a,b}	0.197	0.961(0.784 to 1.178)
Σελήνιο	1.043(0.464 to 2.344)	0.919	0.914(0.332 to 2.519)
Κάδμιο	0.763(0.484 to 1.202)	0.244	1.018(0.491 to 2.111)

Όλα τα μοντέλα είναι σταθμισμένα για το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας τον ΔΜΣ

πριν την εγκυμοσύνη, την τοκότητα και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη.

Σε όλα τα μέταλλα έχει εφαρμοστεί λογαριθμικός (με βάση το 2) μετασχηματισμός.

SGA: Small for gestational age

a : Στατιστικά σημαντική ($p < 0.1$) αλληλεπίδραση με το φύλο

b : Στατιστικά σημαντική ($p < 0.1$) αλληλεπίδραση με το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη

Πίνακας 9: Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαρέων μετάλλων και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών στα 4 χρόνια (Α μέρος-συνεχείς μεταβλητές)

	ΔΜΣ		ΔΜΣ z-score		Περίμετρος μέσης	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
Σίδηρος	-0.09(-0.300 to 0.120)	0.402	-0.057(-0.163 to 0.048)	0.284	-0.211(-0.754 to 0.332)	0.446
Ψευδάργυρος	-0.095(-0.273 to 0.084)	0.299	-0.062(-0.152 to 0.027)	0.172	-0.137(-0.600 to 0.325)	0.56
Αρσενικό	-0.006(-0.093 to 0.080)	0.887	0.005(-0.038 to 0.049)	0.818	0.06(-0.164 to 0.284)	0.599
Σελήνιο	-0.167(-0.491 to 0.158)	0.314	-0.1(-0.263 to 0.063)	0.227	-0.222(-1.063 to 0.619)	0.604
Κάδμιο	-0.142(-0.326 to 0.042)	0.13	-0.082(-0.175 to 0.010)	0.08	-0.409(-0.884 to 0.066)	0.091
	Άθροισμα των 4 ΔΠ		Σωματικό λίπος (kg)		Σωματικό λίπος (%)	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
Σίδηρος	0.077(-1.418 to 1.572)	0.919	-0.036(-0.188 to 0.116)	0.644	-0.022(-0.635 to 0.591)	0.945
Ψευδάργυρος	-0.568(-1.840 to 0.705)	0.381	-0.03(-0.160 to 0.099)	0.648	-0.217(-0.738 to 0.305)	0.415
Αρσενικό	-0.003(-0.619 to 0.613)	0.993	0.008(-0.055 to 0.071)	0.807	0.013(-0.240 to 0.265)	0.922
Σελήνιο	-0.297(-2.610 to 2.015)	0.801	-0.024(-0.260 to 0.212)	0.842	-0.193(-1.142 to 0.755)	0.689
Κάδμιο	-0.542(-1.851 to 0.768)	0.417	-0.072(-0.206 to 0.061)	0.287	-0.061(-0.598 to 0.476) ^a	0.824

Όλα τα μοντέλα είναι σταθμισμένα για την ηλικία και το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας τον ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, την τοκότητα και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη.
 Σε όλα τα μέταλλα έχει εφαρμοστεί λογαριθμικός (με βάση το 2) μετασχηματισμός.
 a : Στατιστικά σημαντική (p<0.1) αλληλεπίδραση με το φύλο
 b : Στατιστικά σημαντική (p<0.1) αλληλεπίδραση με το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη

Πίνακας 10: Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των βαρέων μετάλλων και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών στα 4 χρόνια (B μέρος- κατηγορικές μεταβλητές)

	Υπέρβαρο παχύσαρκο	ή	Παχύσαρκο	
	RR (95% CI)	p-value	RR (95% CI)	p-value
Σίδηρος	0.894(0.695 to 1.150) ^b	0.384	0.795(0.496 to 1.274)	0.341
Ψευδάργυρος	0.811(0.682 to 0.964)	0.017	0.696(0.490 to 0.988)	0.043
Αρσενικό	0.995(0.913 to 1.083)	0.901	1.025(0.895 to 1.175) ^b	0.722
Σελήνιο	0.755(0.548 to 1.040)	0.085	0.64(0.326 to 1.255)	0.194
Κάδμιο	0.799(0.664 to 0.962)	0.018	0.785(0.542 to 1.137)	0.2
	Άθροισμα 4 ΔΠ>75 ⁿ ΕΘ		Περίμετρος μέσης >75 ⁿ ΕΘ	
	RR (95% CI)	p-value	RR (95% CI)	p-value
Σίδηρος	1.027(0.838 to 1.258)	0.798	0.893(0.723 to 1.103)	0.293
Ψευδάργυρος	0.919(0.782 to 1.080)	0.305	0.932(0.793 to 1.096)	0.395
Αρσενικό	0.996(0.922 to 1.076)	0.922	1.009(0.934 to 1.091)	0.815
Σελήνιο	0.985(0.733 to 1.325)	0.921	0.902(0.668 to 1.217)	0.499
Κάδμιο	0.952(0.806 to 1.124)	0.561	0.946(0.807 to 1.110)	0.498

Όλα τα μοντέλα είναι σταθμισμένα για την ηλικία και το φύλο του παιδιού, την ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας τον ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη, την τοκότητα και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη.

Σε όλα τα μέταλλα έχει εφαρμοστεί λογαριθμικός (με βάση το 2) μετασχηματισμός.

a : Στατιστικά σημαντική (p<0.1) αλληλεπίδραση με το φύλο

b : Στατιστικά σημαντική (p<0.1) αλληλεπίδραση με το κάπνισμα στην εγκυμοσύνη

Βιβλιογραφία

- Al Saleh I., Shinwari N., Mashhour A., Mohamed Gel D., Rabah A. Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *Int. J Hyg Environ Health*. 2011 Mar;214 (2):79-101.
- Al-Saleh I, Al-Rouqi R, Obsum CA, Shinwari N, Mashhour A, Billedo G, Al-Sarraj Y, Rabbah A. Interaction between cadmium (Cd), selenium (Se) and oxidative stress biomarkers in healthy mothers and its impact on birth antropometric measures. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 Jan;218(1):66-90.
- Bellinger D., Leviton A., Watemaux C., Needleman H., Rabinowitz M., 1987. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N. Engl. J. Med*. 316, 1037-1043
- Casanueva E., Viteri FE., (2003) Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr*. 133; 1700S-1708S.
- Chan S., Gerson B., Subramaniam S., The role of copper, molybdenum, selenium and zinc in nutrition and health.
- Chatzi L., Plana E., Daraki V. Et al . Metabolic syndrome in early pregnancy and risk of preterm birth. *Am J. Epidemiolog*. 2009;170:829-836
- Chen C., Yu H., Zhao J., Li B., Qu L., Liu S., Zhang P., Chai Z. The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure. *Environ. Health Perspect*. 2006; 114:297-301
- Choi A.L., Budtz- Jorgensen E., Jorgensen P,J., Steuerwald U., Debes F., Weihe P., Grandjean P. Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ. Res*. 2008a; 107:45-52
- Cole T.J., Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr. Obes* 2012;7:284-94
- Cresta L., Pedrelli F., Franco Y., Raffo E., Cristina ML., Diani F. Possible correlations between urinary cadmium and fetal growth retardation in pregnant women who smoke. *Minerva Ginecol*. 1989 Feb;41(2):85-8.
- Danesh A., Janghorbani M., Mohammadi B. Effects of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy ourcome in women with history of preterm delivery: a double blind randomized placebo- controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*.2010 May;23(5):403-8.
- Duffus J.H. "Heavy metal" – a meaningless term? *Pure Appl. Chem*. 2002;74 (5):793-807.
- Edwards T.M., Myers J.P. Environmental Exposures and Gene Regulation in Disease Etiology, *Environmental Health Perspectives* 2007; 115 (9):1264-1270

- Esteban M., Castano A. (2009). Non invasive matrices in human biomonitoring: a review. *Environ. Int.* 35(2):438-449
- Exley K., Aerts D., Biot P., Castelevn L., Kolossa-Gehring M., Schwedler G., Castano A., Angerer J., Koch HM., Esteban M., Schindler BK., Schoeters G., Den Hond E., Horvat M., Bloemen L., Knudsen LE., Joas R., Joas A., Sepai O. Pilot study testing a European human biomonitoring framework for biomarkers of chemical exposure in children and their mothers: experiences in the UK. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015 Oct;22 (20):15821-34. doi: 10.1007/s11356-015-4772-4. Epub 2015 Jun 4.
- Hallberg L., (1992) Iron balance in pregnancy and lactation. *Nutritional Anemias*, 13-28.
- Hanieh S., Ha TT., Simpson JA., Casey GJ., Khuong NC., Thoang DD., Thuy TT., Pasricha SP., TranTD., Tuan T., Dwyer T., Fisher J., Biggs BA. The effect of intermittent antenatal iron supplementation on maternal and infant outcomes in rural Viet Nam: a cluster randomized trial. *PLoS Med.* 2013;10(6):e1001470.
- Hawkes SJ 1997. What is a heavy metal? *Journal of Chemical Education*, vol. 74, no 11, p.1374.
- Henson M.C., Chedrese P.J. Endocrine disruption by cadmium a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction *Exp. Biol Med (Maywood)*2004; 229 (5):383-92
- Huyck K., Kile M., Mahiuddin G., Quamruzzaman Q., Rahman M., Breton C., Dobson C., Frelich J., Hoffman E., Yousuf J., Afroz S., Islam S., Christiani D. Maternal Arsenic Exposure associated with low birth weight in Bangladesh 2007;*JOEM* 49(10)Q1097-1104.
- Goran, M.I., et al., *Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children.* *American Journal of Clinical Nutrition*, 1996. **63**(3): p. 299-305.
- GrandjeanP., Weile P., White RF., Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to “safe” levels of methylmercury. *Environ Res.* 1998; 77 : 165-172
- Japur L. (2003) Hazards of heavy metal contaminations. *Br. Med. Bull.* 68: 167-182
- Jarup L., Akesson A. 2009 Current status of cadmium as an environmental health problem *Toxicol Appl Pharmacol* 238:201-208
- Kippler M., Lonnerdal B., Goessler W., Ekstrom EC., Arifeen SE., Vahter M., Cadmium interacts with the transport of essential micronutrients in the mammary gland- a study in rural Bangladeshi women. *Toxicology.* Mar 4 2009; 257(1-2);64-69.

- Kippler M., Tofail F., Gardner R., Rahman A., Hamadani JD, Bottai M., Vahter M. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect.* 2012 Feb; 120 (2):284-9.
- Lanphear B.P., Hornung R., Khoury J., Yolton K., Baghurst P., Bellinger D.C., Canfield R.L., Dietrich K.N., Bornschein R., Greene T., Rothenberg S.J., Needleman H.L., Schnaas L., Wasserman G., Graziano J., Roberts R. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect.* 2005;113:894-899
- Lao TT., Tam KF., Chan LY. (2002) Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum Reprod* 15:1843-1848.
- Lauwyers R., Lison D. (1994) Health risks associated with cobalt exposure- an overview. *Sci. Total Environ* 150 (1-3):1-6.
- Lin CM., Doyle P., Wang D., Hwang YH, Chen PC. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occup Environ Med.* 2011 Sep;68 (9):641-6.
- Linardakis M., Sarri K., Bertias G., Papadaki A., Kafatos A., Waist circumference and waist-to- height percentiles for the youth of Crete, Greece. *Int. J Child Health and Human Dev*, 2010;3:81-93.
- Micheli Aikaterini 2010. Sleep disorders at third trimester of pregnancy and adverse birth outcomes in the mother+ child cohort (Rhea Study)
- Nermell B., Lindberg AL., Rahman M., et al. Urinary arsenic concentration adjustment factors and malnutrition. *Environ Res.* Feb 2008;106(2):212-218.
- Nishijo M., Nakagawa H., Morikawa M., Tabata M., Miura T., Yoshita K., Higashiguchi K., Seto T., Kido T., Nogawa K., Mizukoshi K., Nishi M. Relationship between urinary cadmium and mortality among inhabitants living in a cadmium polluted area in Japan. *Toxicol Lett.* 1999 Sep 5;108 (2-3):321-7.
- Pozhamy Y., Lambertini L., Clunie G., Ferrara L., Lee M.J. Epigenetics in women's health care. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2010;77 (2):225-235.
- Qian Y. 2009. "Heavy metal-regulated gene expression" in K. Ramos, *Comprehensive Toxicology*, vol.2, Cellular and Molecular Toxicology, Elsevier, Amsterdam, ISBN 978-0-08-046868-6
- Rahman A., Kumarathasan P., Gomes J. Infant and mother related outcomes from exposure to metals with endocrine disrupting properties during pregnancy. *Sci Total Environ.* 2016 Nov1; 569-570:1022-31.
- Reis M.F., Sampaio C., Brantes A., Ancieto P., Cardoso L., Gabriel C., Simao F., Segurado S., Miguel J.P., 2007. Human exposure to heavy metals in the vicinity of Portuguese solid waste incinerators- Part 2: biomonitoring of lead, in maternal and umbilical cord blood. *Int. Hyg. Environ. Health*, 210:447-454.

- Remy S., Govarts E., Bruckers L., Paulussen L., Wens B., Hond ED., Nelen V., Baeyens W., Van Larebeke N., Loots I., Sioen I., Schoeters G. Expression of the sFLT1 gene in cord blood cells is associated to maternal arsenic exposure and decreased birth weight. *Plos One*, 2014 Mar 24;9(3):e92677.
- Rioux FM., LeBlanc CP. Iron supplementation during pregnancy: what are the risks and benefits of the current practices? *Appl Rhysiol Nutr Metab* 2007 Apr;32(2):282-8. Review.
- Rollin H.B., Rudge C.V., Thomassen Y., Mathee A., Odland J.Ø., 2009. Levels of toxic and essential metals in maternal and umbilical cord blood from selected areas of South-Africa- Results of a pilot study. *J. Environ. Monit.* 11:618-627.
- Rydbeck F., Bottai M., Tofail F., Persson LA., Kippler M. Urinary iodine concentrations of pregnant women in rural Bangladesh: a longitudinal study. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* Sep- Oct 2014;24 (5):504-509.
- Slaughter, M.H., et al., *Skinfold Equations for Estimation of Body Fatness in Children and Youth.* Human Biology, 1988. **60**(5): p. 709-723.
- Shirai S., Suzuki Y., Yoshinaga J., Mizumoto Y. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size. *J. Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2010 Sep; 45(11)Q1468-74.
- Srigiridhar K., Nair K., Subramanian R., Singotamu L. (2001) Oral repletion of iron induces free radical mediated alterations in the gastrointestinal tract of rat. *Mol Cell Biochem.* 219:91-98.
- Szybinski Z., Walas S., Zagrodzki P., Sokolowski G., Golkowski F., Mrowiec H. 2010 Iodine, selenium and other trace elements in urine of pregnant women. *Biological trace element research* 138:28-41.
- Sun H., Chen W., Wang D., Jin Y., Chen X., Xu Y. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes. *Chemosphere* 2014 Aug; 108:33-9
- Tamura T., Goldenberg R.L., Johnston K.E. (1996) Serum ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery. *Obstet. Gynecol.*, 87,360-365.
- Takser L., Mergler D., Hellier G., Sahuquillo J., Huel G. 2003 Manganese monoamine metabolite levels at birth and child phycomontor development. *Neurotoxicology* 4-5, 667-674.
- Tian LL., Zhao YC., Wang XC., Gu JL., Sun ZJ., Zhang YL., Wang JX. Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. *Biol Trace Elem Res.* 2009 Dec; 132(1-3):51-9.
- Thomson CD, Robinsin MF, Butler JA, Whanger PD. Long-term supplementation with selenate and selenomethionine: selenium and glutathione

peroxidase (EC 1.11.1.9) in blood components of New Zealand women. *Br J Nutr.* 1993 Mar;69 (2):577-88.

- Tofail F., Vahter M., Hamadani J.D., Nermell B., Huda S.N., Yunus M., Rahman M., Grantham-McGregor S.M. Effect of arsenic exposure during pregnancy on infant development at 7 months in rural Matlab, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2009 Feb;117(2):288-93.
- Ulijaszek S.J. Kerr D.A. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status *Br J Nutr* 1999;82:165
- Uriu- Adams J.Y., Scherr R.E., Lanouel L., Keen C.L. Influence of copper on early development: prenatal and postnatal considerations: *Biofactors.* 2010; 36:136-152.
- Vafeiadi M., Roumeliotaki T., Myridakis A., Chalkiadaki G., Fthenou E., Dermizaki E., Karachaliou M., Sarri K., Vassilaki M., Stephanou E.G., Kogevinas M., Chatzi L. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environ Res.* 2016 Apr ; 146:379-87.
- Vahter M. 2009 Effects of arsenic on maternal and fetal health. *Annu. Rev. Nutr.* 2009 (29), 381-399.
- Vidal A.C., Semenova V., Darrah T., Vengosh A., Huang Z., King K., Nye M.D., Fry R., Skaar D., Maguire R., Murtha A., Schildkraut J., Murphy S., Hoyo C. Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2015 Jul 15;16:20.
- Vilahur N., Vahter M., Broberg K. The Epigenetic Effects of Prenatal Cadmium Exposure. *Curr. Environ Health Rep.* 2015 Jun;2(2):195-203.
- Viteri F.E. (1998) A new concept in the control of iron deficiency (ID): Community-based preventive supplementation (PS) of at risk groups by weekly intake of iron supplements. *Biomed. Environ Sci.* 11:46-60.
- Wells E.M., Jarrett J.M., Lin Y.H., Cardwell K.L., Hibbeln J.R., Apelberg B.J., Herbstman J., Halden R.U., Witter F.R., Goldman L.R. (2011) Body burdens of mercury, lead, selenium and copper among Baltimore newborns, *Environ. Res.* 111(3):411-417.
- Wells P.G., Lee G.J., McCallum G.P., Perstin J., Harper P.A., 2010: Receptor and reactive intermediate-mediated mechanisms of teratogenesis. *Handbook Exp. Pharmacol.* 196, 131-162.
- WHO http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/en/
- WHO http://www.who.int/ceh/capacity/heavy_metals.pdf
- Wikipedia

<http://www.wikipedia.gr/w/index.php?title=%CE%95%CE%B9%CE%B4%CE%B9%CE%BA%CF%8C:%CE%91%CE%BD%CE%B1%CE%B6%CE%AE%CF%84%CE%B>

7%CF%83%CE%B7&search=%CE%B2%CE%B1%CF%81%CE%AD%CE%B1+%CE%BC%CE%AD%CF%84%CE%B1%CE%BB%CE%BB%CE%B1&profile=default&wprov=cirrusDYM-rewritten

- WHO 2006 Who child growth standards: Length/ height- for- age, weight- for – age, weight-for-length, weight- for- height and body mass index –for- age: Methods and development. Geneva.
- Wilson R., Grieger J., Bianco- Miotto T., Roberts C. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A systematic Review. Nutrients 2016, 8,641.
- Wood R.J. Manganese and birth outcome. Nutr. Rev. 2009 Jul; 67(7):416-20.
- Zubero M.B., Aurrekoetxea J.J., Ibarluzea J.M., Arenaza M.j., Rodriguez C., Saenz J.R., (2010). Heavy metal levels (Pb, Cd and Hg) in the adult general population near an urban solid waste incinerator. Sci. Total Environ. 408 (20): 4468-4474.
- Περιβάλλον και υγεία του Παιδιού: <http://www.child-environment.gr/%CE%BC%CE%B5-%CF%84%CE%BF%CF%85%CF%82-%CF%81%CF%8D%CF%80%CE%BF%CF%85%CF%82/>