

Joanna Suliburska

Katedra Higieny Żywności Człowieka,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Rola składników mineralnych w rozwoju i prewencji nadciśnienia tętniczego

The role of minerals in the development and prevention of hypertension

STRESZCZENIE

Istotną rolę w rozwoju i prewencji nadciśnienia tętniczego odgrywają sód, potas, magnez i wapń oraz mikroelementy, takie jak żelazo, miedź i cynk. W diecie osób zdrowych i chorych ważna jest właściwa podaż wspomnianych pierwiastków. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że zanieczyszczenie wody i żywności kadmem, ołowiem i arsenem może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 230–235)

słowa kluczowe: składniki mineralne, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Important role in the development and prevention of hypertension play sodium, potassium, magnesium and calcium and microelements such as iron, copper and zinc. The diet of healthy and hypertensive people should supply the correct amount of these elements. Epidemiological studies indicate that water and food contamination with cadmium, lead and arsenic can lead to the development of hypertension. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 4, 230–235)

key words: minerals, hypertension

WSTĘP

Wiele czynników endo- i egzogennych wpływa na wartość ciśnienia tętniczego w organizmie. Obejmują one czynniki genetyczne, środowiskowe i żywieniowe. Prawidłowe żywienie odgrywa znaczącą rolę w prewencji i

leczeniu nadciśnienia tętniczego. Z żywniowego punktu widzenia w tej jednostce chorobowej szczególną uwagę zwraca się na prawidłowe spożycie tłuszczu, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT), błonnika i odpowiednich składników mineralnych.

Adres do korespondencji:

dr n. farm. Joanna Suliburska
Katedra Higieny Żywności Człowieka,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
ul. Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań
tel. (61) 848 73 34, faks (61) 848 73 32
email: jsulibur@up.poznan.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 2081-2450

Analizując wpływ składników mineralnych na wartość ciśnienia tętniczego, należy zwrócić uwagę zarówno na pierwiastki niezbędne dla organizmu (Na, Cl, K, Ca, Mg, Zn, Cu, Fe, Se), które w zależności od rodzaju i ilości spożycia mogą mieć pozytywne bądź negatywne działanie, oraz te, które zanieczyszczają środowisko życia człowieka (Cd, Pb, As).

SÓD

Wraz z rozwojem cywilizacji wzrastało spożycie sodu, podobnie jak wzrastał odsetek społeczeństwa z wysokim ciśnieniem tętniczym. Wyniki badań wskazują, że nasi przodkowie spożywali przeciętnie 690 mg chlorku sodu (NaCl) i 284 mmol potasu w ciągu dnia, a my spożywamy z całodzienną racją pokarmową 4000 mg NaCl i 64 mmol potasu [1]. Antropology twierdzą, że organizm człowieka jest genetycznie „zaprogramowany” na dietę paleolityczną, z względnie niską podażą sodu [2, 3].

Wiadomo, że duża dawka chlorku sodu w diecie może zwiększyć ciśnienie tętnicze u ludzi i zwierząt [4–6]. Reakcja organizmu zależy jednak od jego wrażliwości na sód oraz od proporcji w diecie między sodem, potasem, wapniem i magnezem [2, 6].

W badaniach epidemiologicznych stwierdzono zależność między zwiększonym spożyciem soli, wzrostem wydalania sodu z moczem i podwyższonym ciśnieniem tętniczym [7]. Takie powiązanie zwykle obserwuje się przy ilości powyżej 100 mmol sodu w całodziennym pożywieniu [8]. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego rekomenduje spożywanie do 6 g soli dziennie, co odpowiada około 2400 mg sodu (100 mmol), natomiast u chorych na nadciśnienie tętnicze z powikłaniami narządowymi zaleca zmniejszenie spożycia soli do 3 g [9].

Pobieranie wraz z dietą zbyt dużej ilości soli prowadzi do licznych zaburzeń metabolicznych, między innymi osłabienia aktywności syntetazy NO i zmniejszenia wrażliwości tka-

nek na insulinę [10, 11]. Jednocześnie wykazano, że zmniejszone spożycie sodu, szczególnie w połączeniu ze stosowaniem diety DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), wpływa korzystnie na ciśnienie tętnicze oraz gospodarkę lipidową organizmu [12].

W naszej diecie sód występuje głównie w postaci chlorku sodu, czyli soli kuchennej. Prawie każdy mieszkaniec krajów wysoko uprzemysłowionych spożywa nadmiar soli w diecie (w wyniku dosalania i spożywania żywności przetworzonej), lecz na rozwój nadciśnienia jest narażona „tylko” połowa tej populacji. Związane jest to prawdopodobnie ze wspomnianym wcześniej różnym stopniem wrażliwości organizmu na sód u poszczególnych osób. Zgodnie z badaniami Weinbergera, wrażliwość na sód wykazuje 51% osób z nadciśnieniem i 26% osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [13]. Za główną przyczynę zmiennej wrażliwości na sód uważa się stopień aktywności systemu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) [13]. Wysokie stężenie NaCl w diecie nie pozostaje także obojętne dla osób opornych na sód, mimo że nie wywołuje u nich nadciśnienia, to przyczynia się do innych zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym [11].

Istnieją przypuszczenia, że wpływ NaCl na wartości ciśnienia zależy od współistnienia sodu z chlorem. W wielu doświadczeniach modelowych i z udziałem ludzi nie zaobserwowano wzrostu ciśnienia tętniczego przy wysokim poborze soli sodowych bez chloru [14]. Chlor może oddziaływać na ciśnienie tętnicze przez wpływ na mózg, nerki, a także mięśnie gładkie. W erytrocytach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono niższy poziom jonów chloru oraz ich obniżoną aktywność, co może świadczyć o zaburzeniach metabolizmu tego pierwiastka w patologii nadciśnienia. Zaobserwowano także, że chlorek sodu powoduje wzmożone wydalanie wapnia, podczas gdy sód nie wykazuje takiej zależności [11].

►► PTNT rekomenduje spożywanie do 6 g soli dziennie, natomiast u chorych na nadciśnienie tętnicze z powikłaniami narządowymi zaleca zmniejszenie spożycia soli do 3 g ◀◀

» U osób z nadciśnieniem tętniczym często stwierdza się niskie stężenie potasu, magnezu i wapnia w organizmie «

POTAS, WAPŃ I MAGNEZ

W wielu przeprowadzonych badaniach stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem potasu, wapnia i magnezu w diecie a wartością ciśnienia tętniczego [15, 16]. Z badań żywieniowych wynika, że szczególnie ważne jest utrzymanie w pożywieniu właściwych proporcji między sodem, potasem, wapniem i magnezem. Zachwianie stosunku molowego między tymi pierwiastkami na korzyść sodu prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego [14]. Niedostateczne spożycie potasu, magnezu i wapnia powoduje obniżoną zawartość tych pierwiastków w organizmie. U pacjentów z nadciśnieniem obserwowano niskie stężenie potasu, magnezu i wapnia w surowicy krwi i tkankach [17, 18]. Witteman i wsp. [19] stwierdzili, że ryzyko nadciśnienia u kobiet wzrasta, gdy spożywają one mniej niż 400 mg wapnia na dzień i mniej niż 200 mg magnezu w ciągu dnia.

W związku z tym, że u osób z nadciśnieniem tętniczym często stwierdza się niskie stężenie potasu, magnezu i wapnia w organizmie, uzasadnione wydaje się stosowanie w tej grupie pacjentów suplementów wyżej wymienionymi pierwiastkami. Potrzebę suplementacji potasem i wapniem, oprócz ograniczeń spożycia sodu u pacjentów z nadciśnieniem, stwierdzili Coruzzi i wsp. [20]. Przez 10 dni podawali oni chorym dietę o niskim (18 mmol/d.) i wysokim (80 mmol/d.) stężeniu potasu. Stwierdzono, że niska podaż potasu powoduje wzrost ciśnienia skurczowego rzędu 5 mm Hg oraz zwiększa wydalanie wapnia z moczem. W innych badaniach klinicznych i eksperymentalnych zażywanie zwiększonej ilości potasu, magnezu i wapnia w postaci suplementów również wywoływało spadek ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego osób i zwierząt z nadciśnieniem [21–23].

Na podstawie wyników badań klinicznych i eksperymentalnych wydaje się, że metabolizm wapnia odgrywa szczególną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego. Mechanizm

oddziaływania wapnia na ciśnienie tętnicze wiąże się z jego wpływem na mięśnie gładkie naczyń, hormony Ca-zależne (PTH, 1,25-dwuhydroksywitamina D₃, kalcytonina), aktywność systemu RA, aktywność sympatycznego systemu nerwowego, metabolizm innych elektrolitów, białka przyłączające wapń, stężenie wolnego wapnia wewnątrzkomórkowego. Można również przypuszczać, że rola innych pierwiastków w regulowaniu wartości ciśnienia tętniczego może być w dużej mierze związana z ich wpływem na metabolizm wapnia [20, 24].

Mimo że zwiększone spożycie potasu, magnezu i wapnia pozytywnie oddziałuje na prawidłowy poziom ciśnienia, należy jednak pamiętać, że nadmiar tych pierwiastków w diecie również może być szkodliwy. Osoby dotknięte cukrzycą i chorobami nerek oraz przyjmujące inhibitory konwertazy angiotensyny, leki przeciwzapalne i diuretyki oszczędzające potas nie powinny stosować suplementów potasu bez zgody lekarza. Natomiast osoby cierpiące na choroby serca i/lub nerek nie powinny stosować preparatów magnezu bez kontroli [25].

CYNK, MIEDŹ I ŻELAZO

W regulacji ciśnienia tętniczego mogą uczestniczyć także cynk, miedź i żelazo. Biorąc pod uwagę fakt, że są to pierwiastki wchodzące w skład enzymów antyoksydacyjnych, ich wpływ na ciśnienie tętnicze ma prawdopodobnie związek z zaburzeniami stanu antyoksydacyjnego.

Wyniki wielu badań klinicznych i eksperymentalnych potwierdzają zaburzenia gospodarki cynku i miedzi towarzyszące nadciśnieniu [26–28]. Vivoli i wsp. [29] u osób z nadciśnieniem tętniczym stwierdzili odwrotną korelację między ciśnieniem skurczowym a aktywnością fosfatazy alkalicznej (Zn-zależnej) i dysmutazy ponadtlenkowej (Cu- i Zn-zależnej) oraz między ciśnieniem rozkurczowym a aktywnością oksydazy lizylowej (Cu-zależnej). W najnowszych bada-

niach stwierdza się wpływ niskiego stężenia cynku w diecie ciężarnych samic szczurów na podwyższone ciśnienie tętnicze u potomstwa [30]. W innych badaniach wykazano pozytywny wpływ podwyższonej podaży cynku na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową szczurów z nadciśnieniem [31]. Z kolei Taneja i Mandal [32] zaobserwowali wyższą koncentrację cynku i miedzi w moczu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niż u osób zdrowych. Wspomniani autorzy stwierdzili również istotną, dodatnią korelację między stężeniem cynku w surowicy a ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym badanych osób.

Wpływ cynku na ciśnienie tętnicze może wynikać z jego oddziaływania na gospodarkę wapniową organizmu oraz z faktu, że jest on kofaktorem enzymów biorących udział w regulacji ciśnienia tętniczego, między innymi konwertazy angiotensyny [27, 33].

W przypadku żelaza obserwowano występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego zarówno przy deficytowym, jak i nadmiernym stężeniem tego pierwiastka w organizmie [34]. Związek pomiędzy stężeniem cynku, miedzi i żelaza w organizmie a nadciśnieniem tętniczym może wynikać z ich wielokierunkowej, biologicznej aktywności. Pierwiastki te są między innymi kofaktorami enzymów, składnikami hormonów i białek, których udział w licznych przemianach metabolicznych może wpływać pośrednio na regulację ciśnienia tętniczego [11]. Ponadto wykazano, że zaburzenia w metabolizmie miedzi i żelaza w organizmie sprzyjały rozwojowi hiperlipidemii [35, 36]. Potwierdzono również wpływ miedzi na prawidłowe funkcjonowanie naczyń krwionośnych poprzez jej udział w syntezie elastyny i kolagenu [36].

KADM, OŁÓW I ARSEN

Negatywny wpływ kadmu, ołowiu i arsenu na zdrowie ludzkie jest powszechnie znany. Zwiększone stężenie tych pierwiastków w organizmie prowadzi do wzrostu ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe [37].

Kadm i ołów mogą wywoływać nadciśnienie tętnicze, wpływając na naczynia krwionośne i nerki, co szczególnie ma związek ze wzrostem stresu oksydacyjnego w organizmie [38, 39]. Pierwiastki te przyspieszają również rozwój miażdżycy [38].

Wiadomo, że akumulacja kadmu w tkankach zależy od stanu odżywienia organizmu, szczególnie wapniem. Zmniejszone pobranie wapnia z pożywieniem powoduje wzrost absorpcji kadmu, co ma to związek z interakcjami, jakie zachodzą między tymi pierwiastkami na poziomie absorpcji, dystrybucji i wydalania [40].

Wysokie stężenie ołowiu w tkankach i surowicy krwi koreluje ze wzrostem ciśnienia tętniczego w organizmie. Jest to prawdopodobnie związane ze stresem oksydacyjnym i inaktywacją syntetazy NO w śródbłonku naczyń krwionośnych [41]. Te przypuszczenia wydają się potwierdzać wyniki doświadczenia wykonanego przez Vaziri i wsp. [42]. Wspomniani autorzy podawali szczurom octan ołowiu, ołów oraz octan ołowiu z witaminą E przez 12 tygodni. Wzrost ołowiu w diecie był skorelowany dodatnio z wartością ciśnienia tętniczego oraz stężeniem ołowiu w surowicy, nerkach, sercu, wątrobie i mózgu, natomiast ujemnie ze stężeniem metabolitów NO w moczu. Witamina E jako naturalny przeciwutleniacz normalizowała zmiany wywołane przez Pb, powodując między innymi mniejszy wzrost ciśnienia.

Arsen może być również czynnikiem rozwoju nadciśnienia u osób narażonych na jego długookresowe działanie. Chen i wsp. [43] wykazali związek między występowaniem nadciśnienia tętniczego i wieloletnią ekspozycją na nieorganiczny arsen. W badaniach przeprowadzonych w Chinach stwierdzono częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u osób zamieszkujących rejony o wyższym stężeniu arsenu w wodzie pitnej. Mechanizm działania nieorganicznego arsenu na organizm może się wiązać z jego wpływem na funkcje i strukturę białek biorących

▶▶ W celu prewencji i leczenia nefarmakologicznego nadciśnienia ważna jest właściwa podaż sodu, potasu, wapnia, magnezu, żelaza, cynku i miedzi oraz zachowanie prawidłowych proporcji spożycia wymienionych pierwiastków ◀◀

udział w kontroli ciśnienia tętniczego oraz przez wzrost stresu oksydacyjnego w komórkach organizmu [44, 45]. Poza tym możliwy jest wpływ arsenu na strukturę i ekspresję genów odpowiedzialnych za regulację ciśnienia tętniczego. Ponadto wiadomo, że z uwagi na podobne właściwości chemiczne arsenu do azotu i fosforu, które są ważnymi elementami RNA, DNA i białek, może on zastępować te pierwiastki w cyklach metabolicznych, doprowadzając do zaburzeń fizjologicznych, w tym nadciśnienia tętniczego [43, 44].

Zarówno makro-, jak i mikrośladniki mineralne odgrywają znaczącą rolę w regulacji ciśnienia tętniczego. W celu prewencji i leczenia nefarmakologicznego nadciśnienia ważna jest właściwa podaż sodu, potasu, wapnia, magnezu, żelaza, cynku i miedzi oraz zachowanie prawidłowych proporcji spożycia wymienionych pierwiastków. Poza tym należy unikać zanieczyszczenia wody oraz żywności kadmem, ołowiem i arsenem, które mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

PIŚMIENNICTWO

- Jew S., AbuMweis S.S., Jones P.J. Evolution of the human diet: linking our ancestral diet to modern functional foods as a means of chronic disease prevention. *J. Med. Food.* 2009; 12 (5): 925–934.
- Morris R.C., Schmidlin O., Frassetto L.A., Sebastian A. Relationship and interaction between sodium and potassium. *J. Am. Coll. Nutr.* 2006; 25 (3 suppl.): 262S–270S.
- Frassetto L.A., Schloetter M., Mietus-Synder M., Morris R.C., Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63 (8): 947–955.
- Kanbay M., Chen Y., Solak Y., Sanders P.W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print]
- Drenjančević-Perić I., Jelaković B., Lombard J.H., Kunert M.P., Kibel A., Gros M. High-Salt diet and hypertension: Focus on the renin-angiotensin system. *Kidney Blood Press. Res.* 2011; 34 (1): 1–11.
- Miura K., Okuda N., Turin T.C. i wsp. Dietary salt intake and blood pressure in a representative Japanese population: baseline analyses of NIPPON DATA80. *J. Epidemiol.* 2010; 20 (supl. 3): S524–S530.
- Erdem Y., Arici M., Altun B. i wsp. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. *Blood Press.* 2010; 19 (5): 313–318.
- Kucharska A., Jeznach-Steinhagen A., Sińska B. Znaczenie diety w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Kardiologia na co Dzień* 2010; 5: 29–32.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Stosowanie produktów o ograniczonej zawartości sodu. *Czyn. Ryz.* 2007; 2: 3.
- Yatabe M.S., Yatabe J., Yoneda M. i wsp. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92 (1): 77–82.
- Suliburska J., Duda G. Żywieniowe czynniki ryzyka rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2006; 3: 205–210.
- Blumenthal J.A., Babyak M.A., Hinderliter A. i wsp. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (2): 126–135.
- Weinberger M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27: 481–490.
- Głuszek J. Wpływ soli kuchennej w diecie na ciśnienie tętnicze i stan zdrowia. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6 (1): 45–51.
- Houston M.C., Harper K.J. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2008; 10: 3–11.
- Myers V.H., Champagne C.M. Nutritional effects on blood pressure. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18 (1): 20–24.
- Fu Y., Wang S., Lu Z., Li S. Erythrocyte and plasma Ca²⁺, Mg²⁺ and cell membrane adenosine triphosphatase activity in patients with essential hypertension. *Chin. Med. J.* 1998; 111 (2): 147–149.
- Rubenowitz E., Landin K., Wilhelmsen L. Skeletal muscle magnesium and potassium by gender and hypertensive status. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1998; 58 (1): 47–54.
- Witteaman J.C.M., Willett W.C., Stampfer M.J. i wsp. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation* 1989; 80 (5): 1320–1327.
- Coruzzi P., Brambilla L., Brambilla V. i wsp. Potassium depletion and salt sensitivity in essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (6): 2857–2862.
- Kapoor R., Kapoor J.R. Blood pressure reduction with potassium supplementation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (13): 1164–1165.
- Wu G., Tian H., Han K., Xi Y., Yao Y., Ma A. Potassium magnesium supplementation for four weeks improves small distal artery compliance and redu-

- ces blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006; 28 (5): 489–497.
23. Oladipo C.O., Egbe P.E., Ibu J.O., Pamson G. Interactions between sodium intake, calcium supplement, renal excretion and blood pressure in Sprague-Dawley rats. *Niger. Postgrad. Med. J.* 2006; 13 (4): 282–290.
24. Gums J.G. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2004; 61 (15): 1569–1576.
25. Suliburska J. Ocena występowania interakcji pomiędzy lekami hipotensyjnymi a składnikami pożywienia i suplementami diety. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2010; 1: 35–40.
26. Clegg M.S., Ferrell F., Keen C.L. Hypertension — induced alternations in copper and zinc metabolism in Dahl rats. *Hypertens.* 1987; 9: 624–628.
27. Pęczkowska M., Kabat M., Janaszek-Sitkowska A., Puławska M. Ocena wybranych parametrów gospodarki cynkowej u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996; 95: 198–204.
28. Senturk U.L., Kaputlu I., Gunduz F., Kuru O., Gokalp O. Tissue and blood levels of zinc, copper and magnesium in nitric oxide synthase blockade-induced hypertension. *Biol. Trace Elem. Res.* 2000; 77: 97–106.
29. Vivoli G., Brgomi M., Rovesti S., Pinotti M., Caselgrandi E. Zinc, copper and zinc or copper-dependent enzymes in human hypertension. *Biol. Trace Element. Res.* 1995; 49: 97–106.
30. Tomat A., Elesgaray R., Zago V. i wsp. Exposure to zinc deficiency in fetal and postnatal life determines nitric oxide system activity and arterial blood pressure levels in adult rats. *Br. J. Nutr.* 2010; 104 (3): 382–389.
31. Dimitrova A.A., Strashimirov D.S., Russeva A.L., Betova T.M., Tzachev K.N. Changes in the activity of Cu/Zn superoxide dismutase, lipid profile and aorta morphology of spontaneously hypertensive rats on zinc diet. *Folia Med (Plovdiv).* 2007; 49 (3–4): 52–57.
32. Taneja S.K., Mandal R. Mineral factors controlling essential hypertension — a study in the Chandigarh, India population. *Biol. Trace Elem. Res.* 2007; 120 (1–3): 61–73.
33. Spyroulias G.A., Galanis A.S., Pairas G., Manessi-Zoupa E., Cordopatis P. Structural features of angiotensin I converting enzyme catalytic sites: conformational studies in solution, homology models and comparison with other zinc metallo-peptidases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4 (4): 403–429.
34. Lewis R.M., Petry C.J., Ozanne S.E., Hales C.N. Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance and serum lipids in the 3-month-old offspring. *Metabolism* 2001; 50 (5): 562–567.
35. Choi J.W., Kim S.K., Pai S.H. Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation. *Ann. Clin. Labor. Sci.* 2001; 31 (2): 151–155.
36. Klevay L.M. Cardiovascular disease from copper deficiency — a history. *J. Nutr.* 2000; 130: 489S–492S.
37. Andrzejczak R., Poręba R., Derkacz A. Wpływ przewlekłego zatrucia ołowiem na parametry zmienności rytmu serca. *Medycyna Pracy* 2004; 55 (2): 139–144.
38. Goch A., Goch J.H. Rola kadmu w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8 (1): 41–44.
39. Ostrowska-Nawarycz L., Rutkowski M., Fijałkowski P., Błaszczak J., Majczyk M., Nawarycz T. Status antyoksydacyjny a stężenie pierwiastków śladowych u młodzieży z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. *Pol. Merk. Lek.* 2007; XXIII, 136: 255–258.
40. Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. The influence of calcium content in diet on cumulation and toxicity of cadmium in the organism. *Arch. Toxicol.* 1998; 72 (2): 63–73.
41. Poreba R., Poreba M., Gac P., Andrzejak R. Ambulatory blood pressure monitoring and structural changes in carotid arteries in normotensive workers occupationally exposed to lead. *Hum. Exp. Toxicol.* 2010 Dec 9. [Epub ahead of print]
42. Vaziri N.D., Ding Y., Ni Z. Nitric oxide synthase expression in the course of lead-induced hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 558–562.
43. Chen C.J., Wang S.L., Chiou J.M. i wsp. Arsenic and diabetes and hypertension in human populations: a review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007; 222 (3): 298–304.
44. Guha Mazumder D.N. Chronic arsenic toxicity & human health. 2008; 128 (4): 436–447.
45. Ghatak S., Biswas A., Dhali G.K., Chowdhury A., Boyer J.L., Santra A. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010 Dec 4. [Epub ahead of print]