



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-
ΔΙΑΤΡΟΦΗ»**

Μεταπτυχιακή Διατριβή με τίτλο:

**«Διατροφικές συνήθειες και δείκτες κατάστασης θρέψης σε παιδιά
9-13 ετών»**

Ζάνα Αντέλα

A.M. 4421404

Αθήνα 2016

Επιβλέπων Καθηγητής

Ιωάννης Μανιός: *Αναπληρωτής Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης*

Μέλη Τριμελούς Επιτροπής:

Τζώρτζης Νομικός: *Επίκουρος καθηγητής Βιοχημείας*

Βασιλική Κωσταρέλλη: *Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφικής Συμπεριφοράς και Υγείας*

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά το Γδρυμα Μποδοσάκη, για την υλική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχε, και οι οποίες ήταν απαραίτητες για την ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ιωάννη Μανιό, για την ανάθεση της συγκεκριμένης μεταπτυχιακής διατριβής, καθώς και τον κ. Γεώργιο Μοσχώνη για τις καταλυτικές του παρατηρήσεις και συμβουλές, κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια μου, και τους φίλους μου για τη στήριξη και την αγάπη που μου έχουν δείξει όλα αυτά τα χρόνια.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	7
Summary	9
1. Εισαγωγή.....	11
1.1 Ορισμός Παχυσαρκίας.....	11
1.2 Παιδική Παχυσαρκία.....	11
1.2.1 Επιπολασμός παιδικής παχυσαρκίας.....	12
1.2.2 Ασυμφωνία μεταξύ θερμιδικού περιεχομένου και διατροφικής αξίας στη διατροφή .	13
1.3 Διαιτητική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών σε παιδιά και εφήβους στην	
Ευρώπη	14
1.3.1 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Α	15
1.3.2 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Ε	15
1.3.3 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης ψευδαργύρου.....	16
1.3.4 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης χαλκού	16
1.4 Επιπολασμός ανεπαρκειών σε μικροθρεπτικά συστατικά σε παιδιά και εφήβους,	
στην Ευρώπη (επίπεδα στο αίμα).....	17
1.4.1 Επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης Α	17
1.4.2 Επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης Ε	19
1.4.3 Επιπολασμός ανεπάρκειας ψευδαργύρου.....	20
1.4.4 Επιπολασμός ανεπάρκειας χαλκού	22
1.5 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα της	
βιταμίνης Α	23
1.6 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα της	
βιταμίνης Ε	27
1.7 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα	
του ψευδαργύρου	31
1.8 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα	
του χαλκού	36
1.9 Αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα βιταμινών και μετάλλων σε	
παιδιά και εφήβους	40
1.9.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	40
1.9.2 Διερεύνηση της συσχέτισης των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και Ε με την	
παχυσαρκία.....	43

1.9.3 Διερεύνηση της συσχέτισης των μετάλλων ψευδαργύρου και χαλκού με την παχυσαρκία.....	45
1.9.4 Διερεύνηση της συσχέτισης της διαιτητικής πρόσληψης με τα επίπεδα των βιταμινών Α και Ε	46
1.9.5 Διερεύνηση της συσχέτισης της διαιτητικής πρόσληψης με τα επίπεδα του ψευδαργύρου και του χαλκού.....	47
1.9.6 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ θρεπτικών συστατικών	48
2. Σκοπός.....	50
3. Μεθοδολογία	51
3.1 Πληθυσμός της μελέτης	51
3.1.1 Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση.....	51
3.1.2 Στάδια της μελέτης.....	52
3.1.3 Δείγμα παρούσας μελέτης	53
3.2 Διατροφική αξιολόγηση	53
3.2.1 Ανακλήσεις 24ώρου.....	53
3.3 Ερωτηματολόγιο γονέων.....	54
3.3.1 Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά & κοινωνικό- οικονομικά στοιχεία της οικογένειας	54
3.4 Ανθρωπομετρήσεις.....	54
3.4.1 Ύψος- Βάρος	54
3.4.2 Περίμετρος μέσης	55
3.4.3 Δερματικές πτυχές.....	55
3.4.4 Σύσταση σώματος.....	55
3.5 Κλινική εξέταση παιδιών.....	56
3.5.1 Στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner (ή στάδιο κατά Tanner).....	56
3.6 Βιοχημικές εξετάσεις	56
3.6.1 Ρετινόλη και α-τοκοφερόλη.....	57
3.6.2 Χαλκός και ψευδάργυρος	58
3.7 Ορισμοί- Κατηγοριοποιήσεις	58
3.7.1 Κατηγοριοποίηση Σωματικού Βάρους.....	58
3.7.2 Ορισμός ανεπάρκειας βιταμίνης Α	58
3.7.3 Ορισμός ανεπάρκειας βιταμίνης Ε.....	59
3.7.4 Ορισμός ανεπάρκειας ψευδαργύρου	59
3.7.5 Ορισμός ανεπάρκειας χαλκού.....	59

3.8 Στατιστική ανάλυση	59
4. Αποτελέσματα	61
5. Συζήτηση.....	73
6. Συμπεράσματα	80
7. Βιβλιογραφία.....	81

Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης των βιταμινών Α και Ε, του χαλκού, και του ψευδαργύρου, και των επιπέδων τους στο αίμα, σε παιδιά από την Ελλάδα, διερευνώντας παράλληλα την επίδραση των διατροφικών συνθηκών και των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών.

Μεθοδολογία: Η μελέτη 'Healthy Growth' αποτελεί μια συγχρονική επιδημιολογική έρευνα στην οποία συμμετείχαν παιδιά 9-13 ετών. Στα πλαίσια αυτής της μελέτης, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης των ιχνοστοιχείων του χαλκού και του ψευδαργύρου, και μέτρηση των επιπέδων τους στο αίμα, σε ένα σύνολο 586 παιδιών. Αντίστοιχα, σε ένα μικρότερο δείγμα 299 παιδιών, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και Ε, και μέτρηση των επιπέδων τους στο αίμα. Η έρευνα περιελάμβανε διατροφική αξιολόγηση, ανθρωπομετρήσεις, κλινική εξέταση και αιμοληψίες για βιοχημικές αναλύσεις. Μεταξύ άλλων, μετρήθηκαν στο πλάσμα του αίματος, η ρετινόλη, η α-τοκοφερόλη, τα επίπεδα χαλκού και ψευδαργύρου. Τα παιδιά ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες σωματικού βάρους, σύμφωνα με τις κατωφλικές τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) της Παγκόσμιας Ομάδας Δράσης για την Παχυσαρκία (IOTF). Η ανεπάρκεια χαλκού ορίστηκε ως τιμή συγκέντρωσης του στο πλάσμα $<0,90 \text{ mg/L}$ ($<90 \text{ μg/dL}$). Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου ορίστηκε ως τιμή συγκέντρωσης του στο πλάσμα $<0,70 \text{ mg/L}$ ($<70 \text{ μg/dL}$). Οι ανεπάρκειες βιταμίνης Α και βιταμίνης Ε, ορίστηκαν ως συγκεντρώσεις ρετινόλης πλάσματος $<0,2 \text{ mg/L}$, και α-τοκοφερόλης πλάσματος $<5 \text{ mg/L}$, αντίστοιχα. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών εξετάστηκαν με τον έλεγχο χ^2 , ενώ για τη συσχέτιση μιας ποσοτικής μεταβλητής, που ακολουθεί την κανονική κατανομή, με μια κατηγορική μεταβλητή με δύο κατηγορίες χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο t-test του Student. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές γραμμικές παλινδρομήσεις για τη συσχέτιση των μικροθρεπτικών συστατικών που μελετήθηκαν, από τις διάφορες ομάδες τροφίμων, με τα επίπεδά τους στο αίμα. Όλες οι αναλύσεις εκτιμήθηκαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p=0,05$.

Αποτελέσματα: Το συνολικό ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών, αντιπροσωπεύει το 41,8% του δείγματος, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Τα αγόρια είχαν υψηλότερη συνολική ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ($p<0,001$). Η μέση διαιτητική πρόσληψη χαλκού, και βιταμίνης Ε ήταν υψηλότερη στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια ($p=0,013$), και ($p=0,002$), αντίστοιχα. Τα ποσοστά των παιδιών με ανεπαρκείς

διαιτητικές προσλήψεις ήταν 7,9% για το χαλκό, 15,4% για τον ψευδάργυρο, 28,1% για τη βιταμίνη Α, και 77,3% για τη βιταμίνη Ε. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά κοριτσιών με ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη τόσο χαλκού ($p=0,001$), όσο και ψευδαργύρου ($p=0,009$), σε σχέση με τα αγόρια, ενώ για τις λιποδιαλυτές βιταμίνες δεν εντοπίστηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Σχετικά με τα επίπεδα των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα των παιδιών, ανεπαρκή επίπεδα χαλκού εντοπίστηκαν στο 24,7% του δείγματος, ψευδαργύρου στο 16,9%, ρετινόλης στο 8%, και α-τοκοφερόλης στο 31,8%. Και σε αυτή την περίπτωση παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά κοριτσιών με ανεπαρκή επίπεδα χαλκού ($p=0,003$), και ψευδαργύρου ($p=0,003$) στο αίμα. Για κανένα από τα μικροθρεπτικά συστατικά που μελετήθηκαν, δε βρέθηκαν συσχετίσεις της διαιτητικής τους πρόσληψη και των παραγόντων που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητά τους, με τα επίπεδα τους στο αίμα.

Συμπεράσματα: Οι ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, όπως είναι η βιταμίνη Α, η βιταμίνη Ε, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος, είναι υπαρκτές σε παιδιά από τη Ελλάδα, παρά τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας που παρατηρούνται σε αυτόν τον πληθυσμό, αφού η εύκολη πρόσβαση σε διαθέσιμη τροφή δεν σημαίνει απαραίτητα και υγιεινές διατροφικές επιλογές. Οι ανεπάρκειες εντοπίστηκαν τόσο μέσω αξιολόγησης της διαιτητικής πρόσληψης, όσο και μέσω εκτίμησης των επιπέδων των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τη συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών με τα επίπεδα τους στο αίμα. Πάντως, η παρέμβαση στην παιδική ηλικία με σκοπό την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών με σκοπό τη διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους, και την κάλυψη των αναγκών σε μικροθρεπτικά συστατικά, είναι επιτακτική ανάγκη, καθώς οι συνήθειες του τρόπου ζωής της παιδικής ηλικίας μεταφέρονται και στην ενήλικη ζωή.

Λέξεις κλειδιά: χαλκός, ψευδάργυρος, βιταμίνη Α, βιταμίνη Ε, διαιτητική πρόσληψη, επίπεδα στο αίμα

Summary

Objectives: To examine copper, zinc, vitamin A, and vitamin E intake and status and associated dietary, and socio-demographic factors in Greek children and adolescents.

Methods: The 'Healthy Growth' study is a cross-sectional epidemiological survey conducted on children 9-13 years old. Copper and zinc intake and status were evaluated on a sample of 586 children. While, vitamin A and E intake and status, were evaluated on a smaller sample of 299 children. The research included nutritional assessment, anthropometric measurements, clinical examination and blood sampling for biochemical tests. Among others, plasma retinol, plasma alpha-tocopherol, plasma copper and plasma zinc levels were measured. The International Obesity Task Force (IOTF) cut off values were used in order to classify children in body weight categories. Copper deficiency was defined as plasma copper <0.90 mg/L (<90 mg/dL). Zinc deficiency was defined as plasma zinc <0.70 mg/L (<70 mg/dL). Vitamin A deficiency was defined as plasma retinol <0.2 mg/L. Vitamin E deficiency was defined as plasma a-tocopherol <5 mg/L. For the statistical analysis were used Pearson's χ^2 , Student's t-test, and were performed multiple linear regressions for the correlation of micronutrient intakes with their status, and the factors affecting their bioavailability. The level of statistical significance for all the analyses was $p=0.05$.

Results: The total percentage of overweight and obese children, was 41.8%, no difference between sexes was observed. Boys had a higher total daily energy intake ($p<001$). The average dietary intakes of copper, and vitamin E were higher in boys than in girls ($p=0.013$), and ($p=0.002$), respectively. The percentage of children with inadequate dietary intake of copper was 7.9%, of zinc 15.4%, of vitamin A 28.1%, and of vitamin E 77.3%. There were higher rates of girls with inadequate dietary intake of both copper ($p=0,001$), and zinc ($p=0,009$), compared to boys, while no differences between sexes were identified for fat soluble vitamins. Insufficient levels of copper and zinc were detected on 24.7% and 16.9% of the children, respectively. Insufficient levels of retinol, and alpha-tocopherol were detected on 8%, and 31.8% of the sample, respectively. A higher percentage of girls compared to boys was found with inadequate blood levels of copper ($p=0,003$), and zinc ($p=0,003$). No correlations were found between the dietary intake of any of the studied micronutrient, factors that affect their bioavailability, and their blood levels.

Conclusions: Deficiencies in micronutrients being necessary for growth and normal body function, such as vitamin A, vitamin E, copper and zinc, were identified for Greek children, despite the high obesity rates among this population, indicating that easy access to available food does not necessarily mean healthy food choices. Micronutrient deficiencies were identified both through assessment of dietary intake, and through assessment of their blood levels. However, so far there is insufficient data to determine the relationship between micronutrient dietary intake and their blood levels. However, interventions in childhood in order to adopt healthy eating habits for maintaining a normal body weight, and meeting the micronutrients needs of the body, are imperative, as lifestyle habits are installed early in life and are being transported into adulthood.

Keywords: copper, zinc, vitamin A, vitamin E, dietary intake, blood levels, status

1. Εισαγωγή

1.1 Ορισμός Παχυσαρκίας

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, σύμφωνα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ορίζονται ως "η μη φυσιολογική ή υπέρμετρη συσσώρευση λίπους στον ανθρώπινο οργανισμό που είναι δυνητικά επικίνδυνη για την υγεία του". Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας παγκοσμίως υπερδιπλασιάστηκε από το 1980 έως το 2014, ενώ, υπολογίζεται πως το αυξημένο σωματικό βάρος ήταν υπεύθυνο για συνολικά 3,4 εκατομμύρια θανάτους το 2010 [1, 2].

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο, για να κατηγοριοποιηθεί ένα άτομο ως υπέρβαρο ή παχύσαρκο, είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), που αποτελεί ένα μέτρο του βάρους του σώματος προσαρμοσμένο για το ύψος. Πιο συγκεκριμένα, ορίζεται ως το βάρος (σε κιλά), προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα), και οι τιμές του συσχετίζονται τόσο με το συνολικό σωματικό λίπος [3], όσο και με άλλους παράγοντες κινδύνου για την υγεία, ιδιαίτερα με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [4]. Για τους ενήλικες, υπέρβαρο ορίζεται ένα άτομο με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 25\text{kg/m}^2$, ενώ παχύσαρκο ορίζεται ένα άτομο με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30\text{kg/m}^2$ [5].

1.2 Παιδική Παχυσαρκία

Η παιδική παχυσαρκία έχει αποκτήσει τον 21^ο αιώνα, διαστάσεις επιδημίας, αποτελώντας μια από τις σοβαρότερες απειλές της δημόσιας υγείας, παγκοσμίως [2]. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή της είναι τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί. Ωστόσο, η αύξηση του επιπολασμού της είναι πολύ ραγδαία για να εξηγηθεί από μια γενετική μετατόπιση, και θα πρέπει να έχει προκύψει από τις αλλαγές στη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα που οδήγησαν σε μεταβολή της ισορροπίας μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής δαπάνης [6].

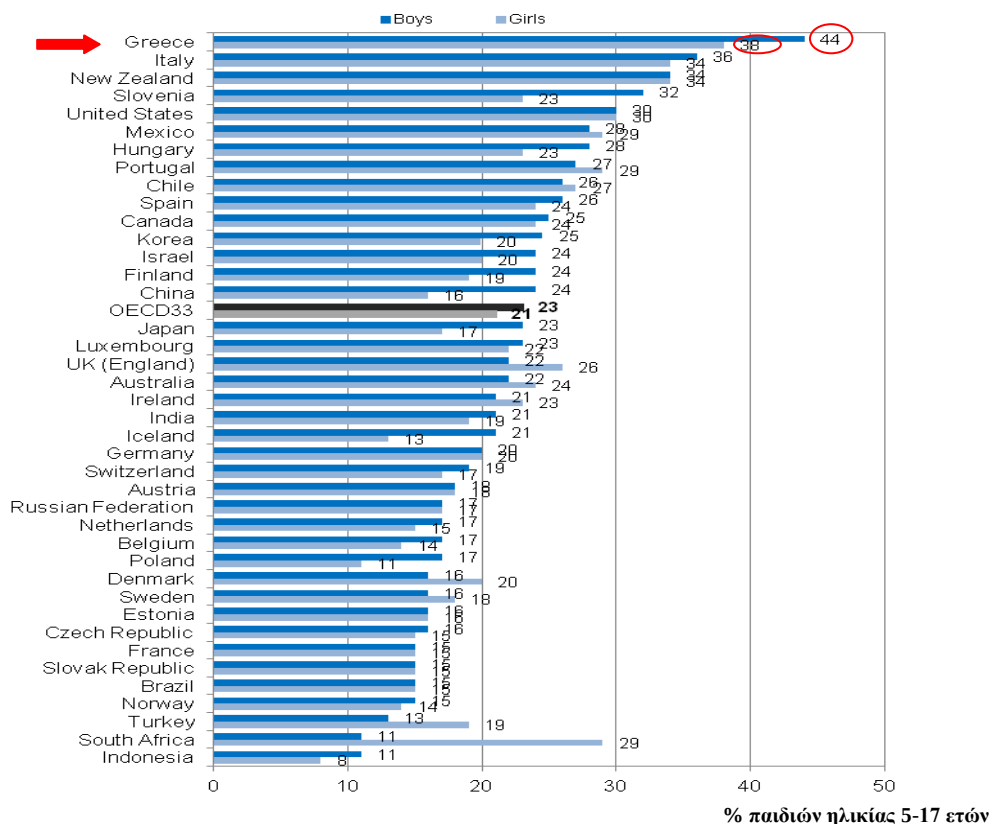
Ο ΔΜΣ συνίσταται ως εργαλείο εκτίμησης της παχυσαρκίας τόσο στην κλινική πρακτική, όσο και στην επιδημιολογική έρευνα, από την Παγκόσμια Ομάδα Δράσης για την Παχυσαρκία (International Obesity Task Force-IOTF) [7], και από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Η.Π.Α (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) [8]. Ωστόσο, αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει παγκόσμια αποδεκτός ορισμός της παχυσαρκίας με βάση το ΔΜΣ, για τα παιδιά και τους εφήβους, αφού για τα παιδιά, η απόλυτη τιμή του ΔΜΣ δεν είναι ικανή να καθορίσει την κατηγορία του σωματικού τους βάρους, δεδομένου πως η κατανομή του ΔΜΣ

αλλάζει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο τους. Η ομάδα εργασίας του IOTF, στηριζόμενη σε δεδομένα 6 χωρών, έχει αναπτύξει ειδικά για την ηλικία και το φύλο, οριακά σημεία του ΔΜΣ για τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά, χρησιμοποιώντας ειδικές εκατοστιαίες θέσεις, που συνδέονται με τα οριακά σημεία των ενηλίκων [9]. Ο CDC, χρησιμοποιεί ως οριακά σημεία την 85^η και την 95^η εκατοστιαία θέση του ΔΜΣ, σε ειδικές για το φύλο και την ηλικία καμπύλες αναφοράς, όπου υπέρβαρο παιδί είναι αυτό με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 85^{\text{η}}$ εκατοστιαίας θέσης, και παχύσαρκο παιδί είναι αυτό με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 95^{\text{η}}$ εκατοστιαίας θέσης [10]. Τέλος, οι καμπύλες ανάπτυξης που προτάθηκαν από τον ΠΟΥ για παιδιά 5-19 ετών, κάνουν χρήση του z-score, όπου υπέρβαρο παιδί είναι αυτό που με $\Delta\text{ΜΣ} > +1$ T.A (+1 τυπική απόκλιση πάνω από τη μέση τιμή), και παχύσαρκο παιδί είναι αυτό με $\Delta\text{ΜΣ} > +2$ T.A [11].

1.2.1 Επιπολασμός παιδικής παχυσαρκίας

Τα ποσοστά των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών και εφήβων είναι ιδιαίτερα υψηλά στην Ευρώπη, αφού φαίνεται πως 1 στα 3 παιδιά, ηλικίας 11 ετών είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Το γεγονός παίρνει ανησυχητικές διαστάσεις, δεδομένου πως το 60% των παιδιών που είναι υπέρβαρα πριν από την εφηβεία, θα συνεχίσουν να είναι υπέρβαρα στην πρώιμη ενήλικη ζωή τους [12]. Ωστόσο, παρά το γεγονός πως το φαινόμενο της παιδικής παχυσαρκίας είναι πολύ έντονο τόσο στις αναπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες [13], υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι τα τελευταία περίπου 15 χρόνια, η αύξηση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας είτε γίνεται με πιο αργούς ρυθμούς είτε έχει σταθεροποιηθεί σε αρκετές χώρες της Ευρώπης (Αγγλία, Γαλλία, Σουηδία, Ελβετία) [14, 15].

Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η εικόνα στην Ελλάδα, αφού οι εκτιμήσεις της Διεθνούς Ένωσης για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας (International Association for the Study of Obesity), δείχνουν τη χώρα μας να καταλαμβάνει την πρώτη θέση στα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας, σε παιδιά 5 έως 17 ετών, σε παγκόσμιο επίπεδο, τόσο στα αγόρια (44%), όσο και στα κορίτσια (38%) (Εικόνα 1.1) [16]. Ωστόσο, όπως και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες, τη ραγδαία αύξηση των περιστατικών παχυσαρκίας, φαίνεται πως ακολούθησε μια σταθεροποίηση από το έτος 2003 και έπειτα [17, 18].



Εικόνα 1.1: Ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ηλικίας 5-17 ετών παγκοσμίως, για το έτος 2010 ή νωρίτερα [16]

1.2.2 Ασυμφωνία μεταξύ θερμιδικού περιεχομένου και διατροφικής αξίας στη διατροφή

Η παιδική παχυσαρκία πιθανόν να υποεκτιμάται ως πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού πολιτιστικά, ένα υπέρβαρο παιδί συχνά θεωρείται και υγιές [19]. Δεδομένα μελετών δείχνουν ότι οι διατροφικές συμπεριφορές που σχετίζονται με την παχυσαρκία στα παιδιά και στους εφήβους είναι η υψηλή πρόσληψη ζάχαρης και ζαχαρούχων ποτών, η υψηλή πρόσληψη ενεργειακά πυκνών τροφίμων, η αυξημένη κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού, και η παράλειψη του πρωινού γεύματος [20-23]. Όσον αφορά την ποιότητα διατροφής των παιδιών δημοτικών σχολείων από την Κρήτη, οι Angelopoulos και συν. [24], αποκάλυψαν ότι περισσότερο από το 96% των παιδιών είχε συνολική ποιότητα διατροφής που βαθμολογήθηκε ως «κακή» ή «χρειάζεται βελτιώσεις». Επιπλέον, στη χώρα μας, περίπου 1 στα 2 παιδιά, ηλικίας 11 ετών, φαίνεται να καταναλώνει φρούτα σε καθημερινή βάση, ενώ, μόνο το 26% των παιδιών αυτής της ηλικίας καλύπτουν τη σύσταση του ΠΟΥ για κατανάλωση ≥ 400 γρ φρούτων και λαχανικών [25, 26]. Δεδομένου ότι πολλά επεξεργασμένα τρόφιμα είναι χαμηλά σε θρεπτική αξία, τέτοιες δίαιτες μπορεί να είναι ανεπαρκείς σε ιχνοστοιχεία, αλλά με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο,

ζάχαρη, κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα, η υπέρμετρη κατανάλωση των οποίων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μη μεταδοτικών ασθενειών [27]. Στο πλαίσιο αυτό, ένας αριθμός εθνικών επιδημιολογικών ερευνών που έχουν διεξαχθεί σε αρκετές ανεπτυγμένες χώρες έχουν αναφέρει τη συνύπαρξη της παχυσαρκίας με ανεπαρκή πρόσληψη ορισμένων βιταμινών και ανόργανων συστατικών, κυρίως ασβεστίου, σιδήρου, ψευδαργύρου, βιταμινών B1, B2, B6, D και φυλλικού οξέος [28-30]. Επομένως, είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι η συσσώρευση σωματικού λίπους αντανακλά την υπερβολική πρόσληψη ενέργειας, όχι την υπερβολική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, δηλαδή βιταμινών και ιχνοστοιχείων, τα επίπεδα των οποίων συνδέονται κυρίως με την ποιότητα και όχι τόσο με την ποσότητα της διατροφής. Ως εκ τούτου, η συνύπαρξη της παιδικής παχυσαρκίας με ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών δεν θα πρέπει να είναι ένα παράδοξο, αφού η εύκολη πρόσβαση σε διαθέσιμη τροφή δεν σημαίνει και υγιεινές επιλογές τροφίμων [31].

1.3 Διαιτητική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών σε παιδιά και εφήβους στην Ευρώπη

Η πολιτική δημόσιας υγείας και η διατροφική πολιτική στην Ευρώπη, είναι κυρίως εστιασμένες στην αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν από την υπέρμετρη κατανάλωση φαγητού. Ωστόσο, όπως έγινε σαφές παραπάνω, παρά την αφθονία της διαθέσιμης τροφής, σημαντικά ερωτήματα προκύπτουν σχετικά με την επάρκεια της διατροφικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών, στα παιδιά των ευρωπαϊκών χωρών [32]. Σε αυτή την ενότητα θα γίνει μια αναφορά στα ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης, που έχουν βρεθεί στα παιδιά και τους εφήβους από άλλους μελέτες, για τα μικροθρεπτικά συστατικά που μελετώνται στην εν λόγω μεταπτυχιακή διατριβή. Η εκτιμώμενη μέση απαίτηση (Estimated Average Requirement-EAR), αποτελεί τη στατιστική μέθοδο που χρησιμοποιείται με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης ενός μικροθρεπτικού συστατικού σε μια ομάδα, όπου υπολογίζεται το ποσοστό των ατόμων με διαιτητικές προσλήψεις μικρότερες του EAR, εντός μιας ομάδας. Το EAR ορίζεται ως η ημερήσια διαιτητική πρόσληψη του μικροθρεπτικού συστατικού, που καλύπτει τις διατροφικές ανάγκες του 50% των υγιών ατόμων μιας ομάδας του πληθυσμού [33, 34]. Οι τιμές του EAR που έχουν προταθεί από τον Ινστιτούτο Ιατρικής των Η.Π.Α (Institute of Medicine-IOM), για τη βιταμίνη Α, τη βιταμίνη Ε, τον ψευδάργυρο και τον χαλκό στα παιδιά 9-13 ετών, αναφέρονται στον Πίνακα 1.1.

Πίνακας 1.1: Προτεινόμενες οριακές τιμές του EAR, ειδικές για την ηλικία και το φύλο, με σκοπό την αξιολόγηση της επάρκειας των μικροθρεπτικών συστατικών, σε ομάδες [34]

	EAR			
Μικροθρεπτικό συστατικό	9-10 ετών		11-13 ετών	
	Αγόρια	Κορίτσια	Αγόρια	Κορίτσια
Βιταμίνη Α (mg/ημέρα)	445	420	445	420
Βιταμίνη Ε (μg/ημέρα)	9	9	9	9
Ψευδάργυρος (mg/ημέρα)	7	7	7	7
Χαλκός (μg/ημέρα)	540	540	540	540

1.3.1 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Α

Σχετικά με τον επιπολασμό της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης Α, σε παιδιά και εφήβους στην Ευρώπη, ο Mensink και οι συνεργάτες του [32] χρησιμοποιώντας πρόσφατα, αντιπροσωπευτικά, εθνικά δεδομένα από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες (Βέλγιο, Δανία, Γαλλία, Γερμανία, Πολωνία, Ην. Βασίλειο, Ολλανδία, Ισπανία), βρήκαν ποσοστά ανεπάρκειας για τα αγόρια 4 έως 10 ετών, που κυμαίνονταν από 1,2% (Γαλλία) έως 19,9% (Βέλγιο), και για τα κορίτσια της ίδιας ηλικιακής ομάδας τα ποσοστά ανεπάρκειας κυμαινόταν από 1,4% (Γαλλία) έως 30,2% (Βέλγιο). Σχετικά με τα ποσοστά των παιδιών ηλικίας 11 έως 17 ετών με ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη, αυτά κυμαίνονταν για τα αγόρια από 2,1% (Γερμανία) έως 29,9% (Ην. Βασίλειο), και για τα κορίτσια από 1,2% (Γερμανία) έως 39% (Ισπανία) [32]. Σύμφωνα με μια μελέτη του 2014, από τον Μανιό και τους συνεργάτες του [35], φάνηκε πως το 24,2% των αγοριών και το 26,9% των κοριτσιών ηλικίας 9-10 ετών, καθώς και το 26% των αγοριών και το 22,7% των κοριτσιών ηλικίας 11-13 ετών, είχαν ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης Α.

1.3.2 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Ε

Όσον αφορά τον επιπολασμό της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης Ε, σε παιδιά και εφήβους στην Ευρώπη, ο Mensink και οι συνεργάτες του [32], βρήκαν ποσοστά ανεπάρκειας για τα αγόρια 4 έως 10 ετών, που κυμαίνονταν από 0,3% (Γαλλία) έως 40,7% (Βέλγιο), και για τα κορίτσια της ίδιας ηλικιακής ομάδας τα ποσοστά ανεπάρκειας κυμαινόταν από 1,5% (Γαλλία)

έως 35,1% (Βέλγιο). Σχετικά με τα ποσοστά των παιδιών ηλικίας 11 έως 17 ετών με ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη, αυτά βρέθηκαν για τα αγόρια από 1,8% (Γερμανία) έως 38% (Δανία), και για τα κορίτσια, από 1,6% (Γερμανία) έως 37,2% (Δανία) [32]. Πρόσφατα δεδομένα από την Ελλάδα, έδειξαν πως το 69,3% των αγοριών και το 77,7% των κοριτσιών ηλικίας 9-10 ετών, όπως και το 74,4% των αγοριών και το 76,3% των κοριτσιών ηλικίας 11-13 ετών, είχαν ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης E [35].

1.3.3 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης ψευδαργύρου

Εκτιμάται ότι 17,3% του παγκόσμιου πληθυσμού βρίσκεται σε κίνδυνο ανεπαρκούς πρόσληψης ψευδαργύρου [36]. Αναφορικά με τον επιπολασμό της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης του ψευδαργύρου, σε παιδιά και εφήβους ευρωπαϊκών χωρών, ο Mensink και οι συνεργάτες του [32], βρήκαν ποσοστά ανεπάρκειας για τα αγόρια 4 έως 10 ετών, που κυμαίνονταν από 1,5% (Δανία) έως 17,6% (Ην. Βασίλειο), και για τα κορίτσια της ίδιας ηλικιακής ομάδας τα ποσοστά ανεπάρκειας κυμαινόταν από 4,6% (Γαλλία) έως 27,1% (Ην. Βασίλειο). Σχετικά με τα ποσοστά των παιδιών ηλικίας 11 έως 17 ετών με ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη, αυτά κυμαίνονταν για τα αγόρια από 3% (Γερμανία) έως 39,2% (Ην. Βασίλειο), και για τα κορίτσια, από 2,3% (Δανία) έως 19,2% (Πολωνία) [32]. Ο Μανιός και οι συνεργάτες του [35], από μελέτη που διεξήγαγαν στην Ελλάδα, έδειξαν πως το 4,2% των αγοριών και το 13,5% των κοριτσιών ηλικίας 9-10 ετών, όπως και το 6,9% των αγοριών και το 13,7% των κοριτσιών ηλικίας 11-13 ετών, είχαν ανεπαρκή πρόσληψη ψευδαργύρου.

1.3.4 Ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης χαλκού

Τέλος, σχετικά με τον επιπολασμό της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης του χαλκού, σε παιδιά και εφήβους ευρωπαϊκών χωρών, ο Mensink και οι συνεργάτες του [32], βρήκαν ποσοστά ανεπάρκειας για τα αγόρια 4 έως 10 ετών, που κυμαίνονταν από 0% (Γερμανία) έως 6,8% (Πολωνία), και για τα κορίτσια της ίδιας ηλικιακής ομάδας τα ποσοστά ανεπάρκειας κυμαίνονταν από 0% (Γερμανία) έως 9,4% (Πολωνία). Σχετικά με τα ποσοστά των παιδιών ηλικίας 11 έως 17 ετών με ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη, αυτά βρέθηκαν για τα αγόρια από 0% (Γερμανία) έως 10,9% (Ην. Βασίλειο), και για τα κορίτσια, από 0,4% (Γερμανία) έως 24,1% (Ην. Βασίλειο) [32]. Πρόσφατα δεδομένα από την Ελλάδα, έδειξαν πως το 1,9% των αγοριών και το 7,7% των κοριτσιών ηλικίας 9-10 ετών, καθώς και το 2,9% των αγοριών και το 8,4% των κοριτσιών ηλικίας 11-13 ετών, είχαν ανεπαρκή πρόσληψη χαλκού [35].

1.4 Επιπολασμός ανεπαρκειών σε μικροθρεπτικά συστατικά σε παιδιά και εφήβους, στην Ευρώπη (επίπεδα στο αίμα)

Τα παιδιά και οι έφηβοι, στις αναπτυγμένες χώρες, όπως είναι οι ευρωπαϊκές χώρες και μεταξύ αυτών και η Ελλάδα, πιθανόν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ελλείψεων σε μικροθρεπτικά συστατικά, λόγω:

- των αυξημένων ποσοστών υπερβαρότητας και παχυσαρκίας που έχουν παρατηρηθεί [16], που συχνά συνυπάρχουν με διατροφικές επιλογές χαμηλής θρεπτικής αξίας [26] (εκτενέστερα στο 1.3.1 κεφάλαιο),
- των ποσοστών ανεπαρκών διαιτητικών προσλήψεων των μικροθρεπτικών συστατικών, που δεν είναι αμελητέα [32, 35],
- της ταχείας ανάπτυξης που πραγματοποιείται σε αυτή την περίοδο της ζωής, που οδηγεί σε υψηλότερες φυσιολογικές απαιτήσεις σε μικροθρεπτικά συστατικά, όπως για παράδειγμα βιταμίνης A, και ο ψευδαργύρου που είναι απαραίτητα στην ανάπτυξη [37].

Παρακάτω, θα γίνει μια αναφορά στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται με σκοπό την εκτίμηση των επιπέδων του εκάστοτε μικροθρεπτικού συστατικού, στο αίμα των παιδιών και των εφήβων. Επιπλέον, θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί στην Ευρώπη, στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε, σχετικά με τα επίπεδα των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα των παιδιών, καθώς και με τα ποσοστά της ανεπάρκειας τους.

1.4.1 Επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης A

Είναι ευρέως αποδεκτό, πως η έλλειψη της βιταμίνης A στους ενήλικες, ξεκινά όταν οι αποθήκες της στο ήπαρ πέσουν κάτω από την τιμή των 20μg ρετινόλης/g ήπατος (0,07μmol/g). Ωστόσο, η μέτρηση των αποθεμάτων της βιταμίνης στο ήπαρ θα απαιτούσε τη διενέργεια βιοψίας, και αυτό για προφανείς λόγους δεν είναι πρακτικό, και δε θα μπορούσε να εφαρμοστεί καθολικά [38]. Η μόνη έγκυρη και πρακτική βιοχημική παράμετρος, για συστηματική χρήση στην έρευνα, είναι η συγκέντρωση της ρετινόλης ορού [39]. Τα επίπεδα της ρετινόλης ορού αντανακλούν τα ηπατικά αποθέματα της βιταμίνης A, όταν οι αποθήκες της στο ήπαρ έχουν εξαντληθεί (<0,07 μmol ρετινόλης/g ήπατος) ή όταν είναι εξαιρετικά υψηλές (>1,05 μmol ρετινόλης/g ήπατος). Μεταξύ αυτών των άκρων, η ρετινόλη ορού ελέγχεται με τη βοήθεια ομοιοστατικών μηχανισμών ρύθμισης, και ως εκ τούτου δε συσχετίζεται πάντοτε με τη διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης A [40]. Κατά σύμβαση των τιμών για τους ενήλικες, οι

κατωφλικές τιμές της συγκέντρωσης της ρετινόλης ορού για τις οποίες ορίζεται η έλλειψη στον παιδικό πληθυσμό, είναι τιμές $<20 \mu\text{g/dL}$ ($0,70 \mu\text{mol/L}$) [39, 41, 42], ενώ τιμές $<10 \mu\text{g/dL}$ ($0,35 \mu\text{mol/L}$), αντιπροσωπεύουν σοβαρή έλλειψη της βιταμίνης, η οποία μπορεί να προσδιοριστεί και με κλινική εκτίμηση των οφθαλμικών συμπτωμάτων, για τιμές μεταξύ $10\text{-}20 \mu\text{g/dL}$ ($0,35\text{-}0,70 \mu\text{mol/L}$) αναφερόμαστε στο στάδιο της αρχόμενης ανεπάρκειας [39, 43]. Αξίζει να αναφερθεί πως στους περισσότερους καλοθρεμένους πληθυσμούς, με επαρκή επίπεδα αποθηκών, τα επίπεδα της ρετινόλης ορού είναι συνήθως $>30 \mu\text{g/dL}$ ($1,05 \mu\text{mol/L}$) [39].

Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπολογίζεται ότι περίπου 163 εκατομμύρια παιδιά στις αναπτυσσόμενες χώρες, έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης Α (μέσω μέτρησης ρετινόλης ορού), με τον επιπολασμό της κατάστασης να είναι της τάξης του 30% [44]. Ωστόσο, στις αναπτυγμένες χώρες, όπως στις Η.Π.Α και στην Ευρώπη, όπου το πρόβλημα του υποσιτισμού είναι πολύ περιορισμένο, τα ποσοστά της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α, είναι σχεδόν αμελητέα [45]. Στην Ευρώπη, τα αποτελέσματα μιας ανασκόπησης, που συμπεριέλαβε δεδομένα από συνολικά 4.503 παιδιά και εφήβους, από διάφορες χώρες (Σουηδία, Γιουγκοσλαβία, Σλοβακία, Ουγγαρία, Γαλλία, Αυστρία, Μ. Βρετανία, και Ελλάδα), υπέδειξαν πως ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α ήταν της τάξης του 3% ή λιγότερο [46]. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence), που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ετών 2006-2008, και περιελάμβανε 3.528 εφήβους ηλικίας 12,5-17,5 ετών από 10 Ευρωπαϊκές πόλεις, μεταξύ των οποίων βρισκόταν η Αθήνα, και το Ηράκλειο Κρήτης, έδειξαν πως η μέση τιμή των επιπέδων της ρετινόλης πλάσματος ήταν της τάξης του $356 \pm 108 \mu\text{g/L}$, ενώ δεν ανευρέθηκαν ποσοστά ανεπάρκειας στη συγκεκριμένη μελέτη [47, 48]. Τέλος, πιο πρόσφατα δεδομένα από μια αντιπροσωπευτική εθνική μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου (National Diet and Nutrition Survey-NDNS), για τα έτη 2008-2009 και 2011-2012, έδειξαν πως η μέση συγκέντρωση ρετινόλης πλάσματος για τα αγόρια ηλικίας 4 έως 10 ετών, και 11 έως 18 ετών, ήταν $392 \mu\text{g/L}$ και $478 \mu\text{g/L}$, αντίστοιχα. Για τα κορίτσια ηλικίας 4 έως 10 ετών, και 11 έως 18 ετών η μέση συγκέντρωση ρετινόλης πλάσματος, ήταν $383 \mu\text{g/L}$ και $463 \mu\text{g/L}$, αντίστοιχα. Ενώ, όσον αφορά την ανεπάρκεια, για τα παιδιά ηλικίας 4 έως 10 ετών, και 11 έως 18 ετών, το ποσοστό των παιδιών με αρχόμενη ανεπάρκεια βιταμίνης Α, ήταν της τάξης του 0,1% και 0,3% αντίστοιχα, ενώ, δε βρέθηκε κάποιο περιστατικό με επίπεδα ρετινόλης ορού $<0,1 \text{ mg/L}$, στο σύνολο του παιδικού πληθυσμού της μελέτης [49].

Ανεπάρκεια β-καροτενίου

Για τα επίπεδα του β-καροτενίου στο αίμα, τιμές μεγαλύτερες από 0,3 $\mu\text{mol/L}$ θεωρούνται αποδεκτές στους ενήλικες, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 0,5 $\mu\text{mol/L}$ θεωρείται ότι ασκούν προστατευτική δράση στην εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων [50]. Δεδομένα από μια ανασκόπηση σε Ευρωπαίους εφήβους, δείχνουν πως το 14-19% των εφήβων που μελετήθηκαν, είχαν ανεπαρκή επίπεδα β-καροτενίου πλάσματος [46]. Αντίστοιχα, ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης HELENA όπου η μέση τιμή των επιπέδων του β-καροτενίου πλάσματος, στο σύνολο των εφήβων του δείγματος, ήταν $245 \pm 170 \mu\text{g/L}$ ($0,46 \pm 0,32 \mu\text{mol/L}$), και ανεπαρκή επίπεδα β-καροτενίου πλάσματος βρέθηκαν στο 25% των εθελοντών [47].

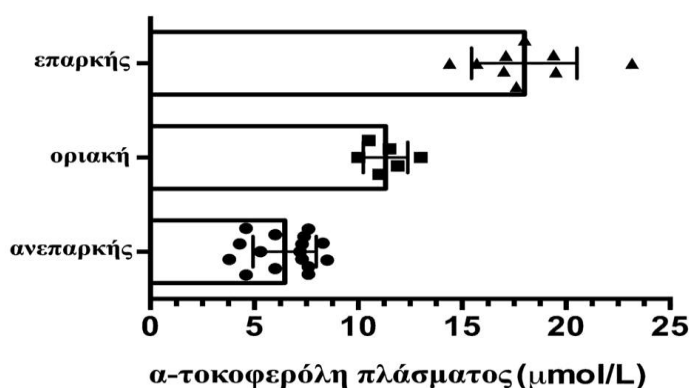
1.4.2 Επιπολασμός ανεπάρκειας βιταμίνης E

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την εκτίμηση των επιπέδων της βιταμίνης E στον οργανισμό, εκ των οποίων οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι η μέτρηση της συγκέντρωσης της α -τοκοφερόλης στο λιπώδη ιστό, που αντικατοπτρίζει κυρίως τη μακροπρόθεσμη πρόσληψη της βιταμίνης [51], και η μέτρηση των επιπέδων της α -τοκοφερόλης στο πλάσμα ή στον ορό [52]. Η επάρκεια των επιπέδων της βιταμίνης E, δεν μπορεί να αξιολογηθεί από τις συγκεντρώσεις της κυκλοφορούσας α -τοκοφερόλης, αλλά η ανεπάρκεια είναι ικανή να προσδιοριστεί από τις χαμηλές τιμές της [53]. Επιπλέον, δεδομένου πως η α -τοκοφερόλη μεταφέρεται στην κυκλοφορία του αίματος συνδεδεμένη με τις λιποπρωτεΐνες, σε περιπτώσεις αύξησης των λιπιδίων του αίματος (π.χ. παχυσαρκία, αύξηση της ηλικίας), φαίνεται πως απαιτείται διόρθωση των επιπέδων της α -τοκοφερόλης για τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων, αφού η αύξηση της κυκλοφορούσας α -τοκοφερόλης δεν οδηγεί σε αυξημένη μεταφορά της στους ιστούς [52-55]. Τέλος, πολλά υποσχόμενος δείκτης των επιπέδων της βιταμίνης E στο σώμα, φαίνεται να είναι η μέτρηση ενός μεταβολίτη της βιταμίνης E που απεκκρίνεται μέσω των ούρων, της α -καρβοξυ-εθυλο υδροξυ-χρωμανόλης (α -carboxy-ethyl-hydroxychromanol, α -CEHC), ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την ευρεία χρήση του [56].

Για τους ενήλικες, όταν η συγκέντρωση των τοκοφερολών του πλάσματος είναι χαμηλότερη από 11,6 $\mu\text{mol/L}$ (όπου το 93% είναι α -τοκοφερόλη), είτε όταν ο λόγος τοκοφερόλης προς χοληστερόλη πλάσματος είναι μικρότερος από 2,25 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$, υπάρχει η τάση να προκαλούνται συμπτώματα έλλειψης της βιταμίνης E [49]. Οι φυσιολογικές τιμές της α -τοκοφερόλης στον ορό, για τους ενήλικες είναι 12-46 $\mu\text{mol/L}$ (5,2-19,8 mg/L), ενώ για την πρόληψη των καρδιαγγειακών και του καρκίνου είναι προτιμότερες οι τιμές μεγαλύτερες από 30

μmol/L (12,9 mg/L) [57]. Για τους εφήβους δεν έχουν οριστεί αντίστοιχες φυσιολογικές τιμές [46], ωστόσο πρόσφατα έγινε μια προσπάθεια από την Traber, για διάκριση των τιμών της α-τοκοφερόλης σε 3 κατηγορίες, με σκοπό να καθοριστούν τα επαρκή επίπεδά της στο αίμα (Εικόνα 1.2) [53].

Όσον αφορά τα επίπεδα της κυκλοφορούσας α-τοκοφερόλης σε παιδιά, τα αποτελέσματα μιας μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην Κρήτη, σε 12 εφήβους 13-14 ετών, πριν από 20 χρόνια, έδειξαν ότι η τιμή των επιπέδων της α-τοκοφερόλης ορού κυμαινόταν από 16,3 έως 23,3 μmol/L (7-10 mg/L), και η μέση τιμή των επιπέδων της στον ορό ήταν 18,37 μmol/L (7,9 mg/L) [58]. Αντίστοιχα, η ευρωπαϊκή μελέτη HELENA, έδειξε πως η μέση τιμή των επιπέδων της α-τοκοφερόλης ορού ήταν $23 \pm 4,9$ μmol/L ($9,9 \pm 2,1$ mg/L) [47, 48].



Εικόνα 1.2: Διάκριση των επιπέδων της α-τοκοφερόλης πλάσματος σε 3 κατηγορίες: α) ανεπάρκεια, για συγκεντρώσεις α-τοκοφερόλης πλάσματος <9 μmol/L ($<3,9$ mg/L), β) οριακή ανεπάρκεια, για συγκεντρώσεις α-τοκοφερόλης πλάσματος, 9-12 μmol/L (3,9-5,2 mg/L), και γ) επαρκή επίπεδα, για συγκεντρώσεις α-τοκοφερόλης >12 μmol/L (5,2 mg/L) [53].

Επιπλέον, σχετικά με τα ποσοστά της ανεπάρκειας στην Ευρώπη, από τη μελέτη HELENA ανεπαρκή επίπεδα α-τοκοφερόλης, εντοπίστηκαν στο 5% των εφήβων [47], ενώ από μια ανασκόπηση ευρωπαϊκών μελετών σε παιδιά και εφήβους, ανεπάρκεια είχαν το 25% των συμμετεχόντων [46]. Από την εθνική μελέτη NDNS, του Ην. Βασιλείου, τα ποσοστά ανεπάρκειας της α-τοκοφερόλης όπως αξιολογήθηκαν από το λόγο α-τοκοφερόλης προς τη συνολική χοληστερόλη, ήταν 0,9%, 2,5%, 2,7% και 0,7% για τα αγόρια ηλικίας 4 έως 10 ετών, και 11 έως 18 ετών και για τα κορίτσια ηλικίας 4-10 ετών και 11 έως 18 ετών, αντίστοιχα [49].

1.4.3 Επιπολασμός ανεπάρκειας ψευδαργύρου

Η εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης του ψευδαργύρου στο σώμα, είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω των πολύ αποτελεσματικών ομοιοστατικών μηχανισμών ρύθμισης των επιπέδων του στο

σώμα. Αυτή η πολύ ισχυρή ομοιοστατική ρύθμιση παρεμποδίζει την ταυτοποίηση ενός συγκεκριμένου, αξιόπιστου βιολογικού δείκτη της κατάστασης του ψευδαργύρου στο ανθρώπινο σώμα [59]. Μια ποικιλία βιολογικών δεικτών έχουν χρησιμοποιηθεί, και περιλαμβάνουν τη μέτρηση του ψευδαργύρου στα λευκά αιμοσφαίρια, στα ερυθρά αιμοσφαίρια, στον όρο ή στο πλάσμα του αίματος, στα μαλλιά, στα ούρα, και στο σάλιο, ακόμα τη μέτρηση της ενεργότητας των μεταλλοενζύμων που εξαρτώνται από τον ψευδάργυρο, και τέλος τη μέτρηση πρωτεϊνών που δεσμεύουν τον ψευδάργυρο, όπως η μεταλλοθειονίνη [60, 61]. Η συγκέντρωση του ψευδαργύρου πλάσματος και ορού, είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος βιολογικός δείκτης της αξιολόγησης της κατάστασης του ψευδαργύρου στο σώμα [62], αφού φαίνεται πως σχετίζεται ισχυρά με τα επίπεδα του ολικού ψευδαργύρου του σώματος [63], και ανταποκρίνεται στη διατροφική πρόσληψη του ψευδαργύρου με δόσοεξαρτώμενο τρόπο [60]. Ωστόσο, η ερμηνεία των επιπέδων του ψευδαργύρου στο σώμα, πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, διότι ο ψευδάργυρος που βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος, κινητοποιείται ταχέως προκειμένου να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις των ιστών, και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η κατανάλωση ενός γεύματος, η ημερήσια διακύμανση, το στρες, οι λοιμώξεις, τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης, η χρήση στεροειδών, και η χρήση αντισυλληπτικών [64, 65]. Τα προτεινόμενα όρια, από τη Διεθνή Συμβουλευτική Ομάδα για τη Διατροφή και τον Ψευδάργυρο (International Zinc Nutrition Consultative Group-IZiNCG), για την εκτίμηση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ορού σε πληθυσμιακές έρευνες, παρατίθενται στον Πίνακα 1.2 [65].

Πίνακας 1.2: Προτεινόμενες οριακές τιμές (2,5^ο εκατοστημόριο), για την εκτίμηση της συγκέντρωσης του ψευδαργύρου ορού σε πληθυσμιακές έρευνες, δεδομένα προερχόμενα από τη μελέτη NHANES II (1976-1980) [65].

	Τιμές ψευδαργύρου ορού μg/dL (μmol/L) ^a			
Ηλικιακή ομάδα	<10 ετών	≥10 ετών		
	Παιδιά	Γυναίκες		Άνδρες
		Μη έγκυες	Έγκυες ^b	
Πρωινή μέτρηση νηστείας ^c	ΜΔ ^d	70 (10.7)	1 ^ο τρίμηνο: 56 (8.6)	74 (11.3)
Πρωινή μέτρηση	65 (9.9)	66 (10.1)		70 (10.7)
Απογευματινή μέτρηση	57 (8.7)	59 (9.0)	2 ^ο /3 ^ο τρίμηνο: 50 (7.6)	61 (9.3) ¹

a. Παράγοντας μετατροπής μmol/L = μg/dl ÷ 6.54

b. Κατώτερα όρια ελέγχοντας για την ώρα της ημέρας/την κατάσταση νηστείας

c. Βασισμένο σε δεδομένα από άτομα ≥20 ετών

d. ΜΔ = μη διαθέσιμα

Όσον αφορά τον επιπολασμό της ανεπάρκειας του ψευδαργύρου σε παιδιά και εφήβους, στην Ευρώπη, βρέθηκε μόνο μια μελέτη που αξιολόγησε τα επίπεδα του ψευδαργύρου στο αίμα και

βάσει αυτών, τα ποσοστά της ανεπάρκειας, και αυτή ήταν η βρετανική μελέτη των Thane και συνεργατών [37]. Σχετικά με τα επίπεδα του ψευδαργύρου στο αίμα των παιδιών, αυτά βρέθηκαν να είναι: $15,1 \pm 1,8$ $\mu\text{mol/L}$ και $14,6 \pm 1,7$ $\mu\text{mol/L}$, για τα αγόρια 7-10 ετών, και 11-14 ετών, αντίστοιχα, και $14,7 \pm 1,9$ $\mu\text{mol/L}$, και $14,9 \pm 2,0$ $\mu\text{mol/L}$, για τα κορίτσια 7-10 ετών, και 11-14 ετών, αντίστοιχα. Και τα ποσοστά ανεπάρκειας, βρέθηκαν να είναι 1%, 0%, 1%, 2%, για τα αγόρια 7-10 ετών, και 11-14 ετών, και για τα κορίτσια 7-10 ετών, και 11-14 ετών, αντίστοιχα [37]. Αναφορικά με τα επίπεδα του ψευδαργύρου σε παιδιά και εφήβους από την Ελλάδα, η Arvantidou με τους συνεργάτες της [66], μελετώντας παιδιά από τη Θράκη, βρήκαν για τα αγόρια 6-10 ετών και 11-14 ετών, οι τιμές ψευδαργύρου ορού να είναι $13,91 \pm 2,09$ $\mu\text{mol/L}$ και $19,21 \pm 2,3$ $\mu\text{mol/L}$, αντίστοιχα, και για τα κορίτσια 6-10 ετών και 11-14 ετών $15,33 \pm 2,85$ $\mu\text{mol/L}$ και $15,86 \pm 2,66$ $\mu\text{mol/L}$ αντίστοιχα.

1.4.4 Επιπολασμός ανεπάρκειας χαλκού

Έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια για την εύρεση αξιόπιστων βιολογικών δεικτών, με σκοπό την αξιολόγηση των επιπέδων του χαλκού στο σώμα. Οι πιο κοινές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η μέτρηση των επιπέδων χαλκού στο αίμα, η μέτρηση της συγκέντρωσης και της ενεργότητας της σερουλοπλασμίνης, η μέτρηση της ενεργότητας της δισμουτάσης του υπεروπεροξειδίου (SOD) στα ερυθρά αιμοσφαίρια, και η μέτρηση της ενεργότητας της οξειδάσης του κυτοχρώματος c, των αιμοπεταλίων, και των λευκών αιμοσφαιρίων. Ωστόσο, φαίνεται πως η αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης του χαλκού, είναι καλύτερα να γίνεται με τη χρήση πολλαπλών δεικτών [64, 67]. Η ανεπάρκεια χαλκού ορίζεται για τιμές επιπέδων χαλκού στο αίμα <10 $\mu\text{mol/L}$, και τιμές σερουλοπλασμίνης <180 mg/L , ωστόσο σε σοβαρή ανεπάρκεια χαλκού, τα επίπεδα χαλκού και σερουλοπλασμίνης ορού είναι ιδιαίτερα χαμηλά, παίρνοντας τιμές της τάξης των 0,5 $\mu\text{mol/L}$ και 35 mg/L αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις φυσιολογικές τιμές της τάξης των 10–25 $\mu\text{mol/L}$ για τον χαλκό, και 180–400 mg/L για τη σερουλοπλασμίνη [68, 69]. Αντιθέτως, σε οριακή ανεπάρκεια οι παράμετροι αυτές είναι συνήθως φυσιολογικές [68]. Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί, πως η ερμηνεία των παρατηρούμενων μειώσεων στα επίπεδα του χαλκού και στην ενεργότητα της σερουλοπλασμίνης είναι περίπλοκη, αφού κάποιες καταστάσεις όπως είναι η φλεγμονή, οι λοιμώξεις, κάποιοι καρκινογόνοι φαινότυποι, η εγκυμοσύνη και άλλες ορμονικές διαταραχές, μπορεί να προκαλέσουν αυξήσεις στα επίπεδα των προαναφερθέντων δεικτών [67].

Στην Ευρώπη, δε βρέθηκαν μελέτες, οι οποίες να αξιολογούν βάσει των επιπέδων του χαλκού στο αίμα, τα ποσοστά της ανεπάρκειας του μετάλλου, σε παιδιά και εφήβους. Σχετικά με τη

μέτρηση των επιπέδων του χαλκού στον ορό, βρέθηκαν μελέτες σε τρεις ευρωπαϊκές χώρες. Στη Γερμανία, τα επίπεδα χαλκού στον ορό των παιδιών βρέθηκαν να είναι $23,4 \pm 2,5 \mu\text{mol/L}$, και $21,1 \pm 3,7 \mu\text{mol/L}$, για τα παιδιά 6-10 ετών, και 10-14 ετών, αντίστοιχα [70]. Στην Ελλάδα, τα επίπεδα του χαλκού ορού στα αγόρια ηλικίας 6-10 ετών, και 11-14 ετών, ήταν $23,71 \pm 5,14 \mu\text{mol/L}$, και $14,65 \pm 5,09 \mu\text{mol/L}$, αντίστοιχα, και στα κορίτσια 6-10 ετών, και 11-14 ετών, ήταν $25,75 \pm 5,14 \mu\text{mol/L}$, και $23,04 \pm 6,46 \mu\text{mol/L}$ αντίστοιχα [66]. Τέλος, στην Πολωνία σε εφήβους 12-18 ετών, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το σωματικό τους βάρος, φάνηκε πως στην κατηγορία των παχύσαρκων εφήβων, τα επίπεδα του μετάλλου, ήταν $15,7 \pm 2,8 \mu\text{mol/L}$, και στην κατηγορία των νορμοβαρών εφήβων ήταν $17 \pm 3,1 \mu\text{mol/L}$ [71].

Στη συνέχεια θα γίνει μια σχετικά σύντομη παρουσίαση, σχετικά με τη δομή, το μεταβολισμό, τις λειτουργίες, τις διαιτητικές πηγές και τους παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των μικροθρεπτικών συστατικών που έχουν μελετηθεί. Ακόμα θα αναφερθούν οι ομάδες του πληθυσμού που είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ανεπάρκειας, οι δυσμενείς επιπτώσεις της ανεπάρκειας, καθώς και της τοξικότητας από το εκάστοτε θρεπτικό συστατικό.

1.5 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα της βιταμίνης Α

Ο όρος βιταμίνη Α αναφέρεται σε μια ομάδα συστατικών τα οποία εμφανίζουν τη βιολογική δράση της ρετινόλης [72]. Τα συστατικά αυτά περιλαμβάνουν τόσο τη ρετινόλη (προσχηματισμένη βιταμίνη Α), τη ρετινάλη, το ρετινοϊκό οξύ και τους εστέρες ρετινόλης, όσο και τα καροτενοειδή της προβιταμίνη Α, δηλαδή το β-καροτένιο, το α-καροτένιο, και τη β-κρυπτοξανθίνη, που μετατρέπονται σε βιταμίνη Α στον εντερικό σωλήνα και σε άλλους ιστούς [73, 74]. Από τα 600 καροτενοειδή που υπάρχουν, ποσοστό μικρότερο από 10%, αποτελούν πρόδρομες ενώσεις της βιταμίνης Α [73].

Δομικά το κάθε μόριο της βιταμίνης Α, αποτελείται από τρία μέρη: ένα τριμεθυλιωμένο δακτύλιο κυκλοεξενίου (δακτύλιος β-ιονόνης), μια πολυακόρεστη πλευρική αλυσίδα αποτελούμενη από τέσσερις ομάδες ισοπρενίου, και μία πολική λειτουργική ομάδα άνθρακα-οξυγόνου [72].

Η απορρόφηση τόσο της προσχηματισμένης βιταμίνης Α, όσο και των καροτενοειδών πραγματοποιείται στο λεπτό έντερο, ύστερα από την υδρόλυση τους από τα άλλα συστατικά των τροφίμων, και την επακόλουθη ενσωμάτωσή τους στα μικύλλια [64]. Η προσχηματισμένη βιταμίνη Α, απορροφάται ως μη εστεροποιημένη ρετινόλη με τη χρήση πρωτεϊνικών

μεταφορέων, διαδικασία που ακολουθεί κινητική κορεσμού, ενώ σε υψηλές φαρμακολογικές δόσεις η διαδικασία απορρόφησης είναι ακόρεστη. Παλαιότερα, θεωρούνταν ότι τα καροτενοειδή απορροφώνται με παθητική διάχυση [75], ωστόσο, τελευταία δεδομένα δείχνουν την εμπλοκή μιας ενεργητικής διαδικασίας, η οποία πραγματοποιείται μέσω ενός πρωτεϊνικού μεταφορέα, γνωστού ως SR-BI (Scavenger Receptor class B type I) [76]. Το ήπαρ, οι πνεύμονες, ο λιπώδης ιστός και άλλοι ιστοί θεωρείται ότι έχουν την ικανότητα μέσω ειδικών ενζύμων να παραλαμβάνουν τα καροτενοειδή και να τα μετατρέπουν σε βιταμίνη Α [69]. Σε επαρκή επίπεδα βιταμίνης Α, περισσότερο από 90% των συνολικών αποθεμάτων της βιταμίνης Α, βρίσκονται στο ήπαρ. Σε κατάσταση νηστείας, περίπου το 95% της βιταμίνης Α που κυκλοφορεί στο πλάσμα, είναι προσδεμένο στην πρωτεΐνη πρόσδεσης της ρετινόλης (Retinol Binding Protein, RBP), η οποία σχηματίζει ένα τριμοριακό σύμπλοκο με τη μεταφορική πρωτεΐνη, την τρανσθυρετίνη (Transferrin-TTR) [42, 77]. Οι μεταβολίτες της βιταμίνης Α απεκκρίνονται στα ούρα, και σε κάποιο βαθμό στη χολή. Η απέκκριση μέσω της χολής αυξάνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης Α στο ήπαρ, λειτουργώντας έτσι σαν προστατευτικός μηχανισμός, για αποφυγή της αποθήκευσης υπερβολικών ποσοτήτων της βιταμίνης [64].

Διαιτητικές πηγές, και παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του β-καροτενίου

Οι απαιτήσεις σε βιταμίνη Α εκφράζονται με ισοδύναμα δραστηριότητας ρετινόλης (RAES), έτσι ώστε 1 μg RAE=1μg all-trans-ρετινόλης, 12 μg β-καροτενίου, και 24 μg α-καροτενίου ή β-κρυπτοξανθίνης. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA-Recommended Dietary Allowance) για αγόρια και κορίτσια 9-13 ετών ορίζεται στα 600 μg RAE [69]. Η βιταμίνη Α είναι απαραίτητη σε όλα σπονδυλωτά, ωστόσο κανένα από αυτά δεν έχει τη δυνατότητα για *de novo* σύνθεση της [78]. Η προσχηματισμένη βιταμίνη Α, βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, ειδικότερα στο συκώτι, στον κρόκο του αυγού, στο πλήρες γάλα, και σε άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το τυρί, και το βούτυρο, και τέλος σε ιχθυέλαια και ηπατέλαια, και απορροφάται στο λεπτό έντερο, σε ποσοστό 70-90%, εφ' όσον το γεύμα περιέχει κάποια ποσότητα λίπους (~10gr ή παραπάνω) [64, 75]. Σε αντίθεση με τα σπονδυλωτά, τα φυτά και κάποιοι μικροοργανισμοί όπως ορισμένα βακτήρια, άλγη, και μύκητες μπορούν να συνθέτουν καροτενοειδή, μερικά από τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε βιταμίνη Α στα ζώα [75]. Τα καροτενοειδή βρίσκονται σε πολλά πράσινα φυλλώδη λαχανικά (π.χ. σπανάκι), σε κίτρινα (π.χ. καλαμπόκι), πορτοκαλί (π.χ. καρότο), κόκκινα (π.χ. τομάτα), και μωβ (π.χ. παντζάρι) φρούτα και λαχανικά, και σε μικρότερο ποσοστό σε ψάρια, ζωικά έλαια και ιχθυέλαια, σε πουλερικά, στο γάλα, και στα αυγά [79]. Η απορρόφησή των καροτενοειδών

πραγματοποιείται στο λεπτό έντερο και παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση [80]. Από το σύνολο των καροτενοειδών, το β-καροτένιο είναι το πιο αποτελεσματικό πρόδρομο μόριο βιταμίνης Α, και η απορρόφηση του από φυτικές πηγές κυμαίνεται από 5%-65% στους ανθρώπους [81]. Επιπλέον, η βιομετατροπή των καροτενοειδών σε βιταμίνη Α, εμφανίζει μεγάλη διακύμανση μεταξύ των διαφορετικών ατόμων [82].

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του β-καροτενίου, είναι:

- Το δομικό πλέγμα του τροφίμου.

Η βιοδιαθεσιμότητα του β-καροτενίου τείνει να είναι χαμηλότερη σε τρόφιμα, με σύνθετα πλέγματα, όπως τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, όπου τα καροτενοειδή βρίσκονται μέσα στους χλωροπλάστες ως σύμπλοκα με πρωτεΐνες, ενώ είναι υψηλότερη σε τρόφιμα με απλούστερα δομικά πλέγματα, όπως τα φρούτα και το κόκκινο φοινικέλαιο [83].

- Οι τεχνικές προετοιμασίας του τροφίμου.

Το β-καροτένιο πρέπει να απελευθερωθεί από το δομικό πλέγμα του τροφίμου για να απορροφηθεί. Επομένως, τεχνικές επεξεργασίας των τροφίμων που διαταράσσουν το πλέγμα τους, όπως το ήπιο μαγείρεμα και η ομογενοποίηση αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του [84, 85].

- Η ποσότητα του β-καροτενίου που περιέχει το τρόφιμο.

Αποτελέσματα μελέτης σε Αμερικανούς ενήλικες, έδειξε πως η αποδοτικότητα της μετατροπής του β-καροτενίου σε βιταμίνη Α, μειώνεται με την αύξηση του προσλαμβανόμενου β-καροτενίου, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται η αποδοτικότητα της απορρόφησής του [86].

- Η διαιτητική πρόσληψη λίπους.

Το διαιτητικό λίπος απαιτείται για την εντερική απορρόφηση του β-καροτενίου και διευκολύνει την ενσωμάτωση του στα μικκύλια [87]. Η ποσότητα του λίπους που απαιτείται για τη βέλτιστη απορρόφηση του β-καροτενίου έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 2,4 έως 5 g/γεύμα για τα μαγειρεμένα λαχανικά [88].

- Η διαιτητική πρόσληψη διαιτητικών ινών.

Η κατανάλωση υδατοδιαλυτών διαιτητικών ινών, όπως η πηκτίνη, οδήγησαν σε μείωση της απορρόφησης των καροτενοειδών κατά 33-43% σε Γερμανίδες γυναίκες, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε για το πítουρο σιταριού και την κυτταρίνη [89].

- Η διαιτητική πρόσληψη προσχηματισμένης βιταμίνης Α.

Η συμπληρωματική χορήγηση προσχηματισμένης βιταμίνης Α (3 mg/ημέρα), οδήγησε σε μειωμένη εντερική μετατροπή του β-καροτενίου σε βιταμίνη Α, σε γυναίκες από τις ΗΠΑ [90].

Λειτουργίες της βιταμίνης Α

Η βιταμίνη Α είναι σημαντική σε πολλές βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Οι λειτουργίες αυτές διακρίνονται σε δύο επίπεδα:

Το πρώτο επίπεδο, αφορά τη συμμετοχή της στον οπτικό κύκλο που πραγματοποιείται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού. Η βιταμίνη Α αποτελεί συστατικό της ροδοψίνης, που είναι μια οπτική χρωστική απαραίτητη για την όραση σε αμυδρό φως [91].

Το δεύτερο επίπεδο αφορά συνολικά όλους τους ιστούς του σώματος, αφού είναι απαραίτητη για την αύξηση των κυττάρων και την ανάπτυξη. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται πως είναι απαραίτητη για την κυτταρική διαφοροποίηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τη διατήρηση της ακεραιότητας των επιθηλιακών κυττάρων, την αναπαραγωγή, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και το μεταβολισμό [92, 93]

Ανεπάρκεια της βιταμίνης Α

Η έλλειψη της βιταμίνης Α είναι λιγότερο συχνή στις αναπτυγμένες απ' ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου είναι αποτέλεσμα του υποσιτισμού. Καταστάσεις και πληθυσμοί που σχετίζονται με ανεπάρκεια της βιταμίνης, είναι άτομα με διαταραγμένη απορρόφηση των λιπιδίων, όπως τα άτομα με νοσήματα του παγκρέατος, του ήπατος, ή της χοληδόχου κύστης, άτομα με νόσο του Crohn, κοιλιοκάκη, ακτινική εντερίτιδα, εκτομή του ειλεού, και με ποικιλία λοιμώξεων [78].

Οι επιπτώσεις της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α, συμπεριλαμβάνουν:

- Την ξηροφθαλμία, που αναφέρεται σε όλο το φάσμα των οφθαλμικών εκδηλώσεων, από τα πιο ήπια στάδια της νυκταλωπίας και τις κηλίδες Bitot, έως τα πιο σοβαρά στάδια, που μπορεί να οδηγήσουν έως και σε μη αναστρέψιμη τύφλωση όπως είναι η εξέλκωση και η νέκρωση του κερατοειδούς χιτώνα (κερατομαλακία) [94].
- Τα μη ειδικά συμπτώματα, όπως η αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, η μη φυσιολογική λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, ο αυξημένος κίνδυνος αναιμίας, η επιβάρυνση του ανοσοποιητικού συστήματος, και η επιβράδυνση της ανάπτυξης [43].

Τοξικότητα-υπερβιταμίνωση Α

Η τοξικότητα από τη βιταμίνη Α, είναι αποτέλεσμα υψηλής πρόσληψης προσχηματισμένης βιταμίνης Α, ενώ δεν έχει συσχετιστεί αντίστοιχα με υψηλή πρόσληψη β-καροτενίου. Το

ανώτατο όριο (UL) για την πρόσληψη βιταμίνης Α για παιδιά 9-13 ετών, ορίστηκε στα 1700 μg/ημέρα προσχηματισμένης βιταμίνης Α [69]. Η πρόσληψη μιας πολύ μεγάλης δόσης της βιταμίνης Α μπορεί να οδηγήσει σε οξεία υπερβιταμίνωση Α. Ωστόσο, η υπερβιταμίνωση Α είναι συνήθως το αποτέλεσμα μιας μακροχρόνιας υψηλής πρόσληψης της βιταμίνης Α, είτε μέσω συμπληρωμάτων διατροφής, είτε μέσω της υπερβολικής πρόσληψης συκωτιού. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων εξαρτάται από το μέγεθος της προσλαμβανόμενης δόσης, και αυτά συμπεριλαμβάνουν την αύξηση της πίεσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (που σχετίζεται με ναυτία, εμετό, πονοκέφαλο, ίλιγγο, ευερεθιστότητα, θολή όραση, διόγκωση του κρανίου σε βρέφη), τον πυρετό, τον ερεθισμό του δέρματος, την αλωπεκία, την τερατογένεση, την έλλειψη μυϊκού συντονισμού, τον πόνο στα οστά και στις αρθρώσεις, την ηπατική βλάβη, το κώμα, ακόμα και το θάνατο [78].

1.6 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα της βιταμίνης Ε

Η βιταμίνη Ε περιλαμβάνει 8 λιποδιαλυτές ισομορφές, που μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες, τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες. Κάθε κατηγορία περαιτέρω διακρίνεται στις μορφές α, β, γ, και δ [95, 96]. Η πιο άφθονη και βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης Ε στο ανθρώπινο σώμα είναι η α-τοκοφερόλη, και είναι και η μοναδική που συναντάται στο πλάσμα και η οποία καλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη Ε [52, 96].

Δομικά, κάθε ισομορφή της βιταμίνης Ε, αποτελείται από την κεφαλή του μορίου, που είναι ένας χρωμανολικός δακτύλιος, και από μια υδρόφοβη πλευρική αλυσίδα με 16 άτομα άνθρακα. Οι τοκοφερόλες έχουν μια κορεσμένη πλευρική αλυσίδα, ενώ οι τοκοτριενόλες έχουν μια ακόρεστη πλευρική αλυσίδα με τρεις διπλούς δεσμούς [95, 96].

Η απορρόφηση της βιταμίνης Ε, πραγματοποιείται κυρίως στη νήστιδα, με μη κορεσμένη, παθητική διάχυση, και εξαρτάται από τις διαδικασίες που απαιτούνται για την πέψη και την πρόσληψη του λίπους από τα εντεροκύτταρα [52, 97]. Η απορροφούμενη βιταμίνη Ε παραλαμβάνεται από το ήπαρ με τη μορφή υπολειμμάτων χυλομικρών, και στη συνέχεια, μόνο μία μορφή της βιταμίνης Ε, η α-τοκοφερόλη ενσωματώνεται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες και επανεκκρίνεται στους ιστούς. Μια ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς, που παράγεται στο ήπαρ, και ονομάζεται μεταφορική πρωτεΐνη της α-τοκοφερόλης (α-Tocopherol Transfer Protein, αTTP), είναι αναγκαία για τη μεταφορά της τοκοφερόλης στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες. Έτσι, το ήπαρ και όχι το έντερο, κάνει τη διάκριση μεταξύ των

διαφορετικών ειδών των τοκοφερολών. Οι ιστοί παραλαμβάνουν τη βιταμίνη E από το πλάσμα αίματος, η οποία μεταφέρεται γρήγορα μεταξύ των διαφόρων λιποπρωτεϊνών, αλλά και μεταξύ λιποπρωτεϊνών και μεμβρανών, με αποτέλεσμα να γίνεται εμπλουτισμός των μεμβρανών με τη βιταμίνη. [64, 97]. Περισσότερο από το 90% της α-τοκοφερόλης του ανθρώπινου σώματος είναι συγκεντρωμένο στο λιπώδη ιστό, ενώ έχει υπολογιστεί ότι απαιτούνται περισσότερα από δύο έτη για να φανούν οι αλλαγές της διαιτητικής πρόσληψης, στα επίπεδα της βιταμίνης E του οργανισμού [74]. Η κύρια οδός απέκκρισης της α-τοκοφερόλης είναι γίνεται μέσω των κοπράνων [52].

Διαιτητικές πηγές και παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης E

Η βιταμίνη E είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη, που συντίθεται σε φυτικούς οργανισμούς, και βρίσκεται τόσο σε φυτικά, όσο και σε ζωικά τρόφιμα [64, 97]. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA) για αγόρια και κορίτσια 9-13 ετών, ορίζεται στα 11 mg α-τοκοφερόλης [69]. Μπορεί να αποθηκευτεί στο σώμα, επομένως δε χρειάζεται να καταναλώνεται καθημερινά [96]. Οι καλύτερες πηγές της είναι τα αμύγδαλα, ο ηλιόσπορος, και όλα τα βρώσιμα φυτικά έλαια [52]. Καλές πηγές της είναι επίσης οι ξηροί καρποί, τα τρόφιμα που παρασκευάζονται από ξηρούς καρπούς, όπως το φυστικοβούτυρο, τα τρόφιμα που παρασκευάζονται από φυτικά έλαια, όπως η μαγιονέζα, και η μαργαρίνη, οι ελιές, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα όσπρια, οι σπόροι δημητριακών, όπως το σιτάρι, το κριθάρι, το ρύζι, και η βρώμη κ.λπ. [64] Η α-τοκοφερόλη, βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο έλαιο από πίτουρο σιταριού, στο έλαιο καρθάμου, και στη ηλιέλαιο, ενώ, το σογιέλαιο και τα αραβοσιτέλαια περιέχουν κυρίως γ-τοκοφερόλη και ορισμένες τοκοτριενόλες [52]. Στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, η βιταμίνη E, κυρίως με τη μορφή της α-τοκοφερόλης, βρίσκεται συγκεντρωμένη στο λιπώδη ιστό των ζώων, όμως αποτελεί μια κατώτερη πηγή βιταμίνης E συγκριτικά με τα φυτικά προϊόντα [64]. Η αποτελεσματικότητα της απορρόφησης της βιταμίνης E από τον εντερικό αυλό, με βάση τις διαθέσιμες μελέτες κυμαίνεται από 10-79%, και παρόμοια με τις υπόλοιπες λιποδιαλυτές βιταμίνες, συνδέεται με την απορρόφηση του διαιτητικού λίπους, όπως και οι διαδικασίες της μεταφοράς, και της κατανομής στις στους ιστούς [98, 99]. Σε μια πρόσφατη μελέτη, που χρησιμοποιήθηκε επισημασμένη με δευτέριο βιταμίνη E, η απορρόφηση της βρέθηκε να είναι 10-33%, ανάλογα με την ποσότητα του λίπους του γεύματος [100], ωστόσο η μελέτη αυτή είχε αρκετούς περιορισμούς σχετικά με την καταλληλότητα της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε [98].

Τα δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης E, είναι ακόμη περιορισμένα [98, 101], ωστόσο κάποιοι από τους παράγοντες αυτούς, είναι:

- Το δομικό πλέγμα του τροφίμου.

Αυτός ο παράγοντας φαίνεται να είναι ένας από τους πιο σημαντικούς, επειδή η εκχύλιση της βιταμίνης E, που αποτελεί απαραίτητο βήμα για τη βιοπροσβασιμότητα της βιταμίνης, δεν είναι πολύ αποτελεσματική σε κάποια δομικά πλέγματα τροφίμων [98]. Μια *in vitro* μελέτη, έδειξε ότι η βιοπρασβασιμότητα των α- και γ-τοκοφερολίων, σε διαφορετικά τροφικά πλέγματα, είχε μια διακύμανση από 0,5% στα μήλα, έως σε περίπου 100% στη μπανάνα, στο ψωμί, και στο μαρούλι [102]. Ακόμα, η βιοπροσβασιμότητα της α-τοκοφερόλης στα αμύγδαλα και στα φουντούκια, ήταν της τάξης του 10-15% [102], ενώ στα ψιλοαλεσμένα αμύγδαλα ήταν 45% [103]. Ωστόσο, τα στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, είναι ελάχιστα για την ταξινόμηση των τροφίμων, με βάση την αποτελεσματικότητα της απορρόφησης της βιταμίνης E από αυτά [98].

- Η διαιτητική πρόσληψη λίπους.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι το διαιτητικό λίπος απαιτείται για την απορρόφηση της βιταμίνης E. Ωστόσο, η ποσότητα του λίπους που οδηγεί στη μέγιστη απορρόφηση της βιταμίνης E στους ανθρώπους, δεν έχει προσδιοριστεί μέχρι τώρα [98]. Σε μια τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη, όπου δόθηκε σε εθελοντές μια κάψουλα με ένα σταθερό ισότοπο επισημασμένης βιταμίνης E (150mg), σε συνδυασμό με γεύματα διαφορετικού περιεχομένου σε λίπος, συγκρίθηκε η απορρόφηση της βιταμίνης E, από τα εξής γεύματα: τοστ με βούτυρο (17,5γρ λίπος), δημητριακά με πλήρες γάλα (17,5γρ λίπος), δημητριακά με ημι-αποβουτυρωμένο γάλα (2,7γρ λίπος), και νερό (0γρ λίπος). Η πρόσληψη της βιταμίνης E, ήταν υψηλότερη μετά την κατανάλωση των γευμάτων που περιείχαν 17,5γρ λίπους, σε σύγκριση με το γεύμα που περιείχε 2,7γρ λίπους ($p < 0,05$) [104]. Δε βρέθηκαν διαφορές στην πρόσληψη της βιταμίνης, μεταξύ του γεύματος που περιείχε 2,7γρ λίπους σε σύγκριση με το νερό [104], υποδεικνύοντας πως τα 2,7γρ λίπους, δεν ήταν αρκετά για να προωθήσουν την απορρόφηση της βιταμίνης E, από μια κάψουλα που περιέχει 150 mg της βιταμίνης.

- Η διαιτητική πρόσληψη διαιτητικών ινών.

Υπάρχει η υποψία, ότι μια πολύ υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών, μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση της βιταμίνης E, επηρεάζοντας το σχηματισμό μικκυλίων, και αναστέλλοντας τις λιπάσες, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την απελευθέρωση της βιταμίνης E, που είναι ενσωματωμένη στα σταγονίδια λίπους. Ακόμα με την αύξηση του ιξώδους περιορίζουν την απορρόφηση της βιταμίνης E από τα τοιχώματα του εντέρου [98].

- Η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης A.

Η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης A, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα τοκοφερόλης πλάσματος, γεγονός που εξηγείται από τη μείωση που προκαλεί το ρετινοϊκό οξύ (μεταβολίτης της βιταμίνης A), στην εντερική απορρόφηση της α-τοκοφερόλης, πιθανόν προωθώντας την

οξειδωση της κατά τη διάρκεια της απορρόφησης, είτε μέσω της ρύθμισης στην έκφραση του πρωτεϊνικού μεταφορέα SR-BI, ο οποίος εμπλέκεται στην πρόσληψη της βιταμίνης E [98].

Λειτουργίες της βιταμίνης E

Η βιταμίνη E είναι η πιο άφθονη και η πιο σημαντική λιπόφιλη αντιοξειδωτική ουσία στον ανθρώπινο οργανισμό, εξουδετερώνοντας ελεύθερες ρίζες και κυρίως λιποϋπεροξειδικές ρίζες [105], αν και έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει και προ-οξειδωτική δραστηριότητα [106]. Η βιταμίνη E είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, έχει φανεί ότι ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη γονιδιακή έκφραση [107], και προστατεύει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των μεμβρανών και των λιποπρωτεϊνών από την οξειδωση. [108].

Ανεπάρκεια της βιταμίνης E

Η εκδήλωση των συμπτωμάτων έλλειψης της βιταμίνης E είναι σπάνια στους ενήλικες, γεγονός που υποδηλώνει ότι μέσω της δίαιτας παρέχονται επαρκείς ποσότητες της βιταμίνης, για την κάλυψη των διατροφικών τους αναγκών. Ωστόσο, η εκδήλωση της ανεπάρκειας είναι πιο συχνή στα παιδιά, και σε πρόωρα βρέφη, αφού ο περιορισμένος αριθμός των αποθηκών της βιταμίνης στο σώμα τους, και οι γρήγοροι ρυθμοί ανάπτυξής τους, επιτρέπουν στα συμπτώματα της ανεπάρκειας να είναι άμεσα εμφανή [53].

Η σοβαρή ανεπάρκεια της βιταμίνης E, είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της μεταφορικής πρωτεΐνης α-TTP, με αποτέλεσμα να μην παράγεται λειτουργική πρωτεΐνη, προκαλώντας μια ασθένεια γνωστή ως αταξία με έλλειψη βιταμίνης E (ataxia with vitamin E deficiency-AVED), που χαρακτηρίζεται από προοδευτική περιφερειακή νευροπάθεια [109].

Η δυσαπορρόφηση του λίπους, επίσης οδηγεί σε ανεπάρκεια της βιταμίνης E. Παραδείγματα καταστάσεων δυσαπορρόφησης λίπους είναι γενετικές ανωμαλίες στην απολιποπρωτεΐνη B ή στην μικροσωμική μεταφορική πρωτεΐνη τριγλυκεριδίων, που προκαλούν την ομόζυγη υποβητα-λιποπρωτεΐναιμία, και την αβητα-λιποπρωτεΐναιμία, αντίστοιχα [52]. Επιπλέον, έλλειψη της βιταμίνης μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά με ποικίλες διαταραχές του ηπατοχολικού συστήματος, όπως το χρόνια χολοστατικό ηπατικό σύνδρομο, όπου υπάρχει σοβαρή δυσαπορρόφηση λίπους. Σε αυτή την περίπτωση τα νευρολογικά συμπτώματα της έλλειψης μπορεί να εμφανιστούν από τον 2^ο χρόνο ζωής κιόλας, και είναι μη αναστρέψιμα αν δε

διορθωθεί η ανεπάρκεια της βιταμίνης [52]. Τέλος, όλες οι διαταραχές που οδηγούν σε δυσαπορρόφηση λίπους, μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια βιταμίνης E, παραδείγματα είναι η κυστική ίνωση, η νόσος Crohn, το σύνδρομο βραχέος εντέρου, η χρόνια παγκρεατίτιδα κ.α. [110].

Σε γενικές γραμμές τιμές α -τοκοφερόλης $<12 \mu\text{mol/L}$, σχετίζονται με αύξηση των λοιμώξεων, αιμολυτική αναιμία, καθυστέρηση της ανάπτυξης, και κακή έκβαση μιας εγκυμοσύνης τόσο για τη μητέρα, όσο και για το βρέφος. Τα πιο ειδικά συμπτώματα της ανεπάρκειας περιλαμβάνουν τις χρόνιες νευρολογικές εκδηλώσεις, οι οποίες αρχικά παρουσιάζονται με τη μείωση των αντανακλαστικών, και στη συνέχεια εμφανίζεται νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία, ως αποτέλεσμα της απόπτωσης των ειδικών αισθητήριων νευρών, καθώς και οπτικές βλάβες όπως η μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η παράταση της ανεπάρκειας έχει σαν αποτέλεσμα τόσο σοβαρές νευρολογικές βλάβες, όπως είναι η αταξία, καθώς και η επιδείνωση της λειτουργίας των μυών, συμπεριλαμβανομένου του καρδιακού μυ, οδηγώντας σε καρδιομυοπάθεια, και τελικά ακόμα και στο θάνατο [52, 53, 107, 111].

Τοξικότητα

Η τοξικότητα από υψηλές προσλήψεις βιταμίνης E είναι σπάνια. Ωστόσο, λόγω μιας αυξημένης τάσης για αιμορραγία, το ανώτατο όριο πρόσληψης (UL) ως συμπλήρωμα για στους ενήλικες, έχει οριστεί στα 1000 mg [64, 107]. Το ανώτατο όριο (UL), για παιδιά 9-13 ετών, ορίστηκε στα 600 mg/ημέρα α -τοκοφερόλης [69]. Τα συμπτώματα της τοξικότητας περιλαμβάνουν κόπωση, αλλαγές στην πήξη του αίματος, αυξημένη τάση για αιμορραγία, γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, διάρροια, μετεωρισμός [64].

1.7 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα του ψευδαργύρου

Ο ψευδάργυρος είναι ένα απαραίτητο μεταλλικό στοιχείο που συνήθως απαντάται με τη μορφή δισθενούς ιόντος. Η απορρόφησή του πραγματοποιείται καθ' όλο το μήκος του λεπτού εντέρου, αλλά κυρίως στη νήστιδα, με τη χρήση πρωτεϊνικών μεταφορέων που υφίστανται κορεσμό. Η συνολική ποσότητα του ενήλικου σώματος σε ψευδάργυρο υπολογίζεται ότι είναι περίπου 1,5-2,5 γραμμάρια, και βρίσκεται κυρίως ενδοκυτταρικά, στους σκελετικούς μύες (63%), στα οστά (20%), καθώς και σε όργανα όπως το ήπαρ, τους πνεύμονες, τους νεφρούς, και το δέρμα, ενώ μόνο μικρό ποσοστό (0,1%) κυκλοφορεί στο αίμα προσδεμένο στη λευκωματίνη. [65, 112-114]. Η απέκκρισή του από το σώμα γίνεται κυρίως μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα με τα κόπρανα

[115]. Οι απώλειες του μπορεί να κυμαίνεται από <1 mg/ημέρα, σε δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε ψευδάργυρο, έως >5 mg/ημέρα σε δίαιτες πλούσιες σε ψευδάργυρο [69].

Διαιτητικές πηγές, και παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA) για αγόρια και κορίτσια ηλικίας 9-13 ετών, ορίζεται στα 8 mg ψευδαργύρου [69]. Ο ψευδάργυρος απαντάται σε μεγάλη ποικιλία τροφίμων, αλλά σε υψηλότερες συγκεντρώσεις και περισσότερο απορροφήσιμος βρίσκεται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως το άπαχο κόκκινο κρέας, τα εντόσθια, κάποια θαλασσινά, τα οστρακοειδή, τα πουλερικά, και σε μικρότερο βαθμό στα αυγά, και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σχετικά υψηλό περιεχόμενο ψευδαργύρου έχουν οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, ενώ χαμηλότερο περιεχόμενο έχουν οι βολβοί, τα επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα, και τα λαχανικά. [59, 112, 114]. Τα δημητριακά ολικής αλέσεως τείνουν να είναι πιο πλούσια σε ψευδάργυρο σε σύγκριση με τα επεξεργασμένα δημητριακά, αφού ο ψευδάργυρος βρίσκεται κυρίως στο φύτρο και στο πίτουρο του σιταριού, με αποτέλεσμα κατά τη διαδικασία της άλεσης να χάνεται έως και 80% του συνολικού ψευδαργύρου. [69].

Η αποτελεσματικότητα της απορρόφησης του ψευδαργύρου, εξαρτάται τόσο από το συνολικό περιεχόμενο της δίαιτας σε ψευδάργυρο, όσο και από τη βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου από τα τρόφιμα [114]. Η απορρόφηση του ψευδαργύρου από υδατικά διαλύματα είναι πιο αποτελεσματική, αφού σε κατάσταση νηστείας και απουσία τροφής, μπορεί να φτάσει έως και το 100% [59]. Από την άλλη, η απορρόφηση του από τα τρόφιμα κυμαίνεται από 5% έως 50%, και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διαλυτότητά του στο γαστρεντερικό αυλό, η οποία επηρεάζεται από τη χημική μορφή του ψευδαργύρου, που με τη σειρά της σχετίζεται με την παρουσία ειδικών αναστολέων και ενισχυτών της απορρόφησής του [59, 114].

Κύριοι διαιτητικοί παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του ψευδαργύρου:

- Διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου

Το περιεχόμενο ενός γεύματος σε ψευδάργυρο, φαίνεται να επηρεάζει την απορρόφηση του από αυτό [116]. Γενικά, όσο αυξάνεται η διαιτητική πρόσληψη του ψευδαργύρου, μειώνεται το ποσοστό της απορρόφησης του, ενώ αυξάνεται η συνολική ποσότητα του ψευδαργύρου που απορροφάται [117].

- Συνολική ποσότητα και ποιότητα της διαιτητικής πρωτεΐνης

Η ποσότητα της πρωτεΐνης σε ένα γεύμα σχετίζεται θετικά με την απορρόφηση του ψευδαργύρου από το συγκεκριμένο γεύμα [118]. Σε γενικές γραμμές, η αυξημένη διαιτητική

πρόσληψη πρωτεΐνης, οδηγεί σε αυξημένη διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου, και σε υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα του παρεχόμενου ψευδαργύρου [117].

Επιπλέον, η πρωτεΐνη που προέρχεται από ζωικές πηγές, έχει φανεί πως αντισταθμίζει την ανασταλτική δράση του φυτικού οξέος στην απορρόφηση του ψευδαργύρου από ένα ενιαίο γεύμα [116], αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται στα αμινοξέα που απελευθερώνονται από τις πρωτεΐνες, τα οποία αυξάνουν τη διαλυτότητα του ψευδαργύρου. Τέλος, η καζεΐνη του γάλακτος έχει αποδειχθεί ότι έχει αρνητική επίδραση στην απορρόφηση του ψευδαργύρου [117].

- Φυτικό οξύ και διαιτητικές ίνες

Ο κύριος αναστολέας της απορρόφησής του ψευδαργύρου, είναι το φυτικό οξύ (εξαφωσφορικός ινοσίτης) και τα άλατα του φυτικού οξέος, που περιέχονται σε πολλά φυτικά τρόφιμα, κυρίως στα σιτηρά, στους ξηρούς καρπούς και στα όσπρια, και δεσμεύουν μη αντιστρεπτά τον ψευδάργυρο. Το φυτικό οξύ, καθώς και τα αδιάλυτα σύμπλοκα που σχηματίζει με τον ψευδάργυρο και άλλα μέταλλα, δεν υφίστανται πέψη και δεν απορροφώνται κατά τη δίοδο τους από το γαστρεντερικό σωλήνα [65]. Μάλιστα, φαίνεται πως περισσότερο από 80% της διακύμανσης στην απορροφούμενη ποσότητα του ψευδαργύρου στο σώμα θα μπορούσε να εξηγηθεί από το συνολικό περιεχόμενο της δίαιτας σε ψευδάργυρο και σε φυτικό οξύ [119]. Η ανασταλτική δράση του φυτικού οξέος στην απορρόφηση του ψευδαργύρου είναι δοσοεξαρτώμενη, και η γραμμομοριακή αναλογία φυτικού οξέος:ψευδαργύρου της δίαιτας [(mg φυτικού οξέος/660)/(mg ψευδαργύρου/65,4), όπου 660 το μοριακό βάρος του φυτικού οξέος, και 65,4 το μοριακό βάρος του ψευδαργύρου], έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ποσοστού του ψευδαργύρου που απορροφάται. Θεωρείται γενικά πως όταν η γραμμομοριακή αναλογία φυτικού οξέος:ψευδαργύρου της δίαιτας είναι :

- μεγαλύτερη από 15, η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου είναι σχετικά μικρή,
- μεταξύ 5 και 15, η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου είναι μέτρια,
- μικρότερη από 5, η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου είναι σχετικά καλή [114].

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για τη μείωση του φυτικού οξέος των τροφίμων, όπως για παράδειγμα η ζύμωση του ψωμιού, κατά την οποία παράγονται φυτάσες (ένζυμα που διασπούν το φυτικό οξύ) [114], η βλάστηση των οσπρίων, το μούλιασμα, και η άλεση των δημητριακών [120].

Συχνά, υπάρχει η υπόνοια πως οι διαιτητικές ίνες έχουν αρνητική επίδραση στην απορρόφηση του ψευδαργύρου. Ωστόσο, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες τροφές που έχουν πλούσιο περιεχόμενο διαιτητικών ινών, περιέχουν φυτικό οξύ [121].

- Ασβέστιο

Το ασβέστιο πιθανόν να έχει ανασταλτική δράση στην απορρόφηση του ψευδαργύρου. Ωστόσο φαίνεται πως αυτό συμβαίνει μόνο παρουσία φυτικού οξέος στη δίαιτα, επειδή έχει την τάση να σχηματίζει αδιάλυτα σύμπλοκα με το φυτικό οξύ και τον ψευδάργυρο που δεν απορροφώνται. Τα συμπληρώματα ασβεστίου δεν επηρεάζουν την απορρόφηση του ψευδαργύρου [117].

- Σίδηρος

Όταν ο σίδηρος λαμβάνεται σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις σε υδατικό διάλυμα, επηρεάζει δυσμενώς την απορρόφηση του ψευδαργύρου, σχέση που δε φαίνεται να επαληθεύεται με τη λήψη του σιδήρου σε γεύμα. Ακόμα, ο εμπλουτισμός των τροφίμων με σίδηρο, και η μακροπρόθεσμη χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου δε βλάπτει την απορρόφηση ψευδαργύρου ή την κατάσταση του ψευδαργύρου στο σώμα [117].

- Χαλκός

Μια μικρή αύξηση στην πρόσληψη του χαλκού δε φαίνεται να παρεμβαίνει στην απορρόφηση του ψευδαργύρου όταν αυτός προσλαμβάνεται σε ικανοποιητικές ποσότητες. Ωστόσο, δεν είναι σαφής αυτή η σχέση σε ανεπαρκείς προσλήψεις ψευδαργύρου [117].

- Κάδμιο

Είναι γνωστό πως τοξικά επίπεδα καδμίου μπορούν να εμποδίσουν την απορρόφηση του ψευδαργύρου. Η επίδραση μη τοξικών επιπέδων καδμίου δεν είναι γνωστή [117].

- Χαμηλού μοριακού βάρους υποκαταστάτες και χηλικές ενώσεις

Όταν ο ψευδάργυρος σχηματίζει σύμπλοκα με υποκαταστάτες χαμηλού μοριακού βάρους ή χηλικές ενώσεις, που μπορούν να απορροφηθούν, λόγω της αυξημένης διαλυτότητας, η επίδραση στην απορρόφηση του ψευδαργύρου είναι θετική. Τέτοιες ενώσεις είναι το EDTA, κάποια αμινοξέα (π.χ., ιστιδίνη, μεθειονίνη) και κάποια οργανικά οξέα (π.χ. κιτρικό οξύ) [117].

Λειτουργίες ψευδαργύρου

Ο ψευδάργυρος είναι ένα ιχνοστοιχείο που απαιτείται για τη δραστηριότητα πάνω από 100 ενζύμων που εμπλέκονται σε πολλές μεταβολικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων και ειδικών πρωτεϊνών, όπως είναι οι ορμόνες και οι υποδοχείς τους. Είναι αναγκαίος για ένα ευρύ φάσμα βιοχημικών, ανοσολογικών, και κλινικών λειτουργιών, και είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την κυτταρική ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια περιόδων ταχείας ανάπτυξης, τόσο πριν όσο και μετά τη γέννηση [36, 114, 122]. Ως εκ τούτου, σημαντικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος που επηρεάζονται από τον ψευδάργυρο, περιλαμβάνουν την έκβαση μιας κύησης [123], τη σωματική ανάπτυξη [124], την ευαισθησία σε λοιμώξεις [125], και τη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη [126].

Ανεπάρκεια ψευδαργύρου

Η έλλειψη ψευδαργύρου σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με ανεπαρκή πρόσληψη ή απορρόφηση του ψευδαργύρου από τη διατροφή, ενώ μπορεί να συνεισφέρουν και οι απώλειες ψευδαργύρου σε περίπτωση διάρροιας [127]. Τα παιδιά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα στην έλλειψη ψευδαργύρου κατά τη διάρκεια περιόδων ταχείας ανάπτυξης, που οι απαιτήσεις του ψευδαργύρου αυξάνονται [128]. Επιπλέον, αυξημένος κίνδυνος ανεπάρκειας παρατηρείται σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης όπως η στεατόρροια, σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου όπως η νόσος του Crohn και η τοπική εντερίτιδα, σε άτομα με σύνδρομο βραχέος εντέρου, σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη, σε αλκοολικούς, και σε άτομα με διάφορες λοιμώξεις [59]. Επιπρόσθετα, η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, που είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή, οδηγεί σε δυσαπορρόφηση ψευδαργύρου, και κάποιοι φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως η πενικιλλαμίνη, που χορηγείται μακροχρόνια σε άτομα με νόσο Wilson, και δημιουργεί χηλικά σύμπλοκα με τον ψευδάργυρο [114]. Σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, η σοβαρή ανεπάρκεια ψευδαργύρου είναι σπάνια, αλλά η οριακή ανεπάρκεια είναι πιο συχνή [129], και σχετίζεται με δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και περιορισμό της ανάπτυξης [130]. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας ψευδαργύρου στον άνθρωπο είναι η καθυστέρηση της ανάπτυξης και της σεξουαλικής ωρίμανσης, ο υπογοναδισμός, η καθυστερημένη ανάπτυξη των οστών, οι δερματικές αλλοιώσεις, η διάρροια, η αλωπεκία, οι διαταραχές της όρεξης, η αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, και οι αλλαγές της συμπεριφοράς [131].

Τοξικότητα

Η έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου, είτε μέσω συμπληρωματικής χορήγησης, είτε μέσω περιβαλλοντικής έκθεσης, μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα οξείας τοξικότητας όπως η ναυτία, ο έμετος, το επιγαστρικό άλγος, η διάρροια, ο πυρετός, ο λήθαργος και η κόπωση [132]. Περίπου 225-450 mg ψευδαργύρου είναι γνωστό πως προκαλούν άμεσα εμετό σε ενήλικες [65]. Η χρόνια υπερβολική πρόσληψη ψευδαργύρου, σε ποσότητες της τάξης των 100-300 mg ψευδαργύρου/ημέρα για τους ενήλικες, μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια χαλκού [133], μεταβολές στην ανοσολογική απόκριση και στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο αίμα [134]. Το ανώτατο όριο (UL) για την πρόσληψη του ψευδαργύρου για τους ενήλικες ορίστηκε στα 40 mg/ημέρα, κυρίως λόγω της αρνητικής αλληλεπίδρασης με την απορρόφηση του χαλκού, ενώ δυστυχώς, υπάρχει έλλειψη επαρκών δεδομένων για να καθοριστούν καλύτερα τα ανώτατα όρια για τα παιδιά. Σύμφωνα με τη Διεθνή Συμβουλευτική Ομάδα για τη Διατροφή και τον

Ψευδάργυρο (International Zinc Nutrition Consultative Group-IZiNCG), για τα παιδιά 9-13 ετών το όριο για το οποίο δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιδράσεις στα παιδιά (no observed adverse effects levels-NOAEL) ορίστηκε στα 26 mg/ημέρα [65].

1.8 Δομή, μεταβολισμός, διαιτητικές πηγές, λειτουργίες, ανεπάρκεια και τοξικότητα του χαλκού

Ο χαλκός είναι ένα απαραίτητο μεταλλικό στοιχείο, που βρίσκεται είτε σε μονοσθενή (Cu^+), είτε σε δισθενή (Cu^{2+}) κατάσταση, σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του σώματος [67]. Συνήθως, στα βιολογικά συστήματα συναντάται με τη δισθενή μορφή του [68]. Η απορρόφηση του χαλκού πραγματοποιείται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο, ωστόσο ικανότητα απορρόφησης έχει και ο στόμαχος και το λεπτό έντερο καθ' όλο το μήκος του [135], και πραγματοποιείται τόσο με μηχανισμούς διαμεσολαβούμενης μεταφοράς που υφίστανται κορεσμό, όσο και με παθητική διάχυση [136]. Η περιεκτικότητα του ενήλικου σώματος σε χαλκό εκτιμάται να κυμαίνεται μεταξύ 50 και 120 mg [67]. Περισσότερο από το 90% του χαλκού στο αίμα είναι συνδεδεμένο με την πρωτεΐνη σερουλοπλασμίνη, ενώ το υπόλοιπο είναι δεσμευμένο με τη λευκωματίνη, την τρανσκουπρεΐνη και κάποια αμινοξέα (π.χ. ιστιδίνη) [68, 136, 137]. Η απέκκριση του χαλκού γίνεται κυρίως από τη γαστρεντερική οδό, μέσω των χολικών εκκρίσεων [138].

Διαιτητικές πηγές, και παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του χαλκού

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για αγόρια και κορίτσια 9-13 ετών (RDA), ορίζεται στα 700 μg χαλκού [69]. Ο χαλκός είναι ευρέως διαδεδομένος στις τροφές. Τα οστρακοειδή και τα εντόσθια είναι οι πλουσιότερες πηγές του χαλκού, ενώ τα κρέατα από μύες περιέχουν πολύ μικρότερες ποσότητες. Οι κυριότερες φυτικές πηγές του χαλκού είναι οι σπόροι, οι ξηροί καρποί, τα προϊόντα ολικής άλεσης, τα αποξηραμένα φρούτα, τα όσπρια, και τα προϊόντα σοκολάτας, ενώ πιο φτωχές πηγές τείνουν να είναι τα φρούτα και τα λαχανικά. Χαλκό προσλαμβάνουμε και μέσω του νερού. Αντίστοιχα με τον ψευδάργυρο, η διαδικασία της άλεσης του σιταριού μειώνει σημαντικά την περιεκτικότητα των προϊόντων που προκύπτουν (π.χ. αλεύρι) σε χαλκό [67, 137].

Η περιεκτικότητα της δίαιτας σε χαλκό ποικίλλει, επειδή τα τρόφιμα διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό στη φυσική περιεκτικότητά τους σε χαλκό [138]. Παράγοντες όπως η εποχικότητα, η ποιότητα του εδάφους, η γεωγραφική περιοχή, η προέλευση του νερού και η χρήση των λιπασμάτων μπορεί να επηρεάσει το τελικό περιεχόμενο των τροφίμων [139]. Εκτιμάται ότι η αποδοτικότητα της απορρόφησης του χαλκού, σε μια φυσιολογική διατροφική πρόσληψη (0.6–

1.6 mg ημερησίως) κυμαίνεται από 55% έως 75% στον άνθρωπο [140], και εξαρτάται από τα προσλαμβανόμενα επίπεδα του, την παρουσία διαιτητικών παραγόντων που μπορεί να προάγουν ή να αναστείλουν την απορρόφηση του, καθώς και από την κατάσταση του χαλκού στο σώμα [138].

Κύριοι διαιτητικοί παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση του χαλκού:

- Διαιτητική πρόσληψη χαλκού

Η χαμηλή πρόσληψη διαιτητικού χαλκού, φαίνεται να αυξάνει την αποδοτικότητα της απορρόφησης του [141, 142].

- Διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης

Η ποσότητα του χαλκού που απορροφάται φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε υψηλές διαιτητικές προσλήψεις πρωτεΐνης (150 g/ημέρα) σε σχέση με χαμηλότερες προσλήψεις (51 g/ημέρα) [143, 144]. Μάλιστα επιπρόσθετο όφελος φαίνεται να έχει η πρόσληψη πρωτεΐνης από ζωικές πηγές, αφού σε σχέση με την πρόσληψη από φυτικές πηγές, οι ενδογενείς απώλειες χαλκού είναι χαμηλότερες [145].

- Διαιτητικές ίνες, φυτικό οξύ, λιγνίνη

Ο χαλκός μπορεί να σχηματίσει *in vitro* σύμπλοκα με το φυτικό οξύ και με κλάσματα διαιτητικών ινών, όπως οι ημικυτταρίνες και οι λιγνίνες, όμως δεν έχει αποδειχθεί να επηρεάζουν την απορρόφηση του χαλκού στον άνθρωπο [146]. Ωστόσο, η κυτταρίνη και το φυτικό οξύ φαίνεται πως μπορούν να επηρεάζουν τη χρήση του χαλκού στο σώμα και τις ενδογενείς απώλειες του [142].

- Ορισμένα πρεβιοτικά

Οι φρουτο-ολιγο-σακχαρίτες μικρής αλύσου [147] και η ινουλίνη [148], έχουν θετική επίδραση στην απορρόφηση του.

- Ασκορβικό οξύ

Η συμπληρωματική χορήγηση 1500 mg/ημέρα ασκορβικού οξέος, για διάστημα 2 μηνών, φαίνεται να προκαλεί σημαντική πτώση στη δραστηριότητα της σερουλοπλασμίνης ορού [146]. Η συμπληρωματική χορήγηση 600 mg/ημέρα ασκορβικού οξέος, δεν καταστέλλει την εντερική απορρόφηση του χαλκού αλλά μειώνει τη δραστηριότητα της οξειδάσης της σερουλοπλασμίνης [149].

- Ψευδάργυρος

Η υψηλή διαιτητική πρόσληψη του ψευδαργύρου έχει αρνητική επίδραση στην απορρόφηση του χαλκού. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την επαγωγή από τον ψευδάργυρο, της σύνθεσης μεταλλοθειονίνης στα εντεροκύτταρα, η οποία ρυθμίζει αρνητικά την απορρόφηση του χαλκού.

Μάλιστα, με βάση αυτή την αλληλεπίδραση καθορίστηκε το ανώτατο όριο (UL) της πρόσληψης ψευδαργύρου [67].

- Σίδηρος

Τα δύο μέταλλα αλληλεπιδρούν με διάφορους τρόπους. Η σχετικά υψηλή πρόσληψη του σιδήρου, μειώνει την απορρόφηση του χαλκού. Η απορρόφηση του χαλκού σε νεογνά που τρεφόταν με βρεφικό γάλα εμπλουτισμένο με σίδηρο, το οποίο παρείχε 10,8 mg/L, ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με νεογνά στα οποία το βρεφικό γάλα παρείχε μόνο 1,8 mg/L [64].

- Ασβέστιο, φώσφορος

Η πρόσληψη των ανόργανων αυτών συστατικών σε ποσότητες μεγαλύτερες των 2g την ημέρα, αυξάνει τις απώλειες του χαλκού μέσω των κοπράνων [150].

- Κάδμιο

Μπορεί να μειώσει την απορρόφηση του χαλκού, με παρόμοιο τρόπο με τον ψευδάργυρο, μέσω της σύνθεσης μεταλλοθειονίνης. Ωστόσο στις συνήθεις προσλήψεις για τον άνθρωπο δε φαίνεται να έχει κάποια επίδραση στην απορρόφηση του χαλκού [144].

- Ορισμένα αμινοξέα

Ορισμένα αμινοξέα όπως η ιστιδίνη, η μεθειονίνη, η κυστεΐνη και η γλουταθειονή διευκολύνουν την απορρόφηση του χαλκού [64].

- Ορισμένα οργανικά οξέα

Ορισμένα οργανικά οξέα, όπως το κιτρικό, το γλυκονικό, το γαλακτικό, το οξικό, και το μηλικό οξύ βελτιώνουν τη διαλυτότητα του χαλκού, και συνεπώς την απορρόφηση του [64].

Λειτουργίες χαλκού

Ο χαλκός είναι ένα ιχνοστοιχείο, η αναγκαιότητα του οποίου οφείλεται στη συμμετοχή του στη δράση τουλάχιστον 12 μεταλλοενζύμων ενζύμων, απαραίτητων για την καλή λειτουργία των θηλαστικών. Μερικά από αυτά τα ένζυμα είναι η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η οξειδάση του κυτοχρώματος c, η λυσυλοξειδάση, η τυροσινάση, η σερούλοπλασμίνη, οι αμινοξειδάσες, η μονοξυγονάση ντοπαμίνης [135, 137]. Οι κύριες φυσιολογικές διεργασίες που επηρεάζουν τα ένζυμα που εξαρτώνται από το χαλκό, είναι η απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών, η δημιουργία διασταυρωτών δικτυώσεων του κολλαγόνου και της ελαστίνης, η χρώση του δέρματος, η μεταφορά ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια κατά τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, η οξείδωση των αμινών, η βιοσύνθεση των κατεχολαμινών, η ενεργοποίηση των νευροπεπτιδίων [67, 151] η ομοιόσταση του σιδήρου [152] κ.α.

Ανεπάρκεια χαλκού

Οι περισσότερες δίαιτες ικανοποιούν τις απαιτήσεις του οργανισμού σε χαλκό, λόγω της παρουσίας του στα περισσότερα τρόφιμα [151]. Δεδομένα από την εθνική μελέτη NHANES III (National Health and Nutrition Survey III), έδειξαν πως η μέση πρόσληψη χαλκού μέσω της διατροφής, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ήταν κατά προσέγγιση 1,0 ως 1,6 mg/ημέρα για ενήλικες άνδρες και γυναίκες, όταν η εκτιμώμενη μέση απαίτηση σε αυτή την ομάδα του πληθυσμού (Estimated Average Requirement-EAR), είναι 0,7 mg/ημέρα [42], και 0,54 mg/ημέρα για τα παιδιά 9-13 ετών [69]. Η ανεπάρκεια στους ανθρώπους, η οποία είναι σπάνια, παρ' όλα αυτά είναι υπαρκτή, και μπορεί να προκύψει είτε λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης του διαιτητικού χαλκού, είτε από εκτεταμένη απώλεια χαλκού μέσω του συστήματος των χοληφόρων [67]. Άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας, είναι ασθενείς που λαμβάνουν σε χρόνια βάση ολική παρεντερική διατροφή χωρίς συμπληρωματική χορήγηση χαλκού, πρόωρα βρέφη που λαμβάνουν μη εμπλουτισμένο σε χαλκό γάλα, πρόωρα νεογνά που είναι υποσιτισμένα ή έχουν χρόνια διάρροια, ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα, ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση, και άτομα που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ψευδαργύρου ή χηλικούς παράγοντες [67, 153]. Επιπλέον, η νόσος του Menke είναι μια κληρονομική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ανισορροπία της συγκέντρωσης του χαλκού στους διάφορους ιστούς, και εκδηλώνεται με συμπτώματα ανεπάρκειας χαλκού [67]. Στις κλινικές εκδηλώσεις της ανεπάρκειας του χαλκού συμπεριλαμβάνονται η υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, η λευκοπενία, η ουδετεροπενία, οι ανωμαλίες των οστών (π.χ. οστεοπόρωση), οι διαταραχές του συνδετικού ιστού, ο αποχρωματισμός των μαλλιών και του δέρματος, ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων, τα νευρολογικά συμπτώματα, οι διαταραχές της ανάπτυξης, η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος, και η μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού [68, 138, 140, 151, 154, 155].

Τοξικότητα

Η τοξικότητα από χαλκό είναι σπάνια σε ανθρώπους, επειδή τα θηλαστικά έχουν αναπτύξει αυστηρούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο των επιπέδων του στο σώμα, λόγω της υψηλής τάσης του να σχηματίζει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου [140]. Ο κίνδυνος τοξικότητας από χαλκό είναι υψηλότερος σε νεογνά και βρέφη, λόγω του ανώριμου απεκκριτικού συστήματος των χοληφόρων, και της αυξημένης εντερικής απορρόφησης. Η υπερφόρτωση με χαλκό χαρακτηρίζει τη νόσο του Wilson, που αποτελεί γενετική διαταραχή, καθώς και άλλες διαταραχές στις οποίες η αποβολή του χαλκού μέσω της χολής είναι μειωμένη, όπως στην

χολική κίρρωση και στην ατρησία των χοληφόρων [67]. Ωστόσο, σε κάποιες περιπτώσεις που έγινε υψηλή πρόσληψη χαλκού, τα συμπτώματα ήταν κυρίως γαστρεντερικά και περιλάμβαναν κοιλιακό πόνο, διάρροια, ναυτία, και εμετό [138]. Εξαιτίας των πιθανών δυσμενών επιπτώσεων από την υπερβολική πρόσληψη χαλκού το ανώτατο όριο πρόσληψης για παιδιά 9-13 ετών ορίστηκε στα 5mg/ημέρα [69].

Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν οι κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα.

1.9 Αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα βιταμινών και μετάλλων σε παιδιά και εφήβους

1.9.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Φύλο

Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την επίδραση του φύλου στα επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και Ε, δε συγκλίνουν. Υπάρχει πλήθος μελετών σε παιδιά και εφήβους, που δε βρίσκουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ του φύλου των παιδιών και των επιπέδων της ρετινόλης, του β-καροτενίου [37, 46, 156], και της α-τοκοφερόλης στο αίμα [46, 157]. Στον αντίποδα, υπάρχουν άλλες μελέτες που αναφέρουν πως οι συγκεντρώσεις ρετινόλης πλάσματος είναι υψηλότερες στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια [158], αντίθετα οι συγκεντρώσεις του β-καροτενίου [158] και της α-τοκοφερόλης έχουν βρεθεί να είναι υψηλότερες στα κορίτσια [48] σε σχέση με τα αγόρια.

Αναφορικά με την επίδραση του φύλου στα επίπεδα των μετάλλων, τα δεδομένα των ερευνών συμφωνούν σχετικά με την μη ύπαρξη σχέσης μεταξύ τους. Το φύλο δε σχετίστηκε με τα επίπεδα του ψευδαργύρου, σε παιδιά ηλικίας 3-16 ετών από τη Γαλλία [159], σε παιδιά ηλικίας 1 μήνα-18 ετών από τη Γερμανία [70], και σε παιδιά ηλικίας 3-14 ετών από την Ελλάδα [66, 160]. Αντίστοιχα, το φύλο δε σχετίστηκε με τα επίπεδα του χαλκού των παιδιών [66, 70, 160].

Ηλικία

Μελετώντας τη σχέση της ηλικίας με τα επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και Ε, έχει φανεί σε αρκετές μελέτες, πως τα επίπεδα της βιταμίνης Α αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας, έως την περίοδο της εφηβείας, όπου φτάνουν τα επίπεδα των ενηλίκων [37, 48, 156,

158, 161-163]. Το γεγονός αυτό, πιθανόν να αντικατοπτρίζει τα υψηλότερα αποθέματα της βιταμίνης στο ήπαρ, που ανταποκρίνονται στις φυσιολογικές αλλαγές της ανάπτυξης. Μάλιστα, οι Thane και συν. [37], έδειξαν ότι το 18% της διακύμανσης των επιπέδων της ρετινόλης πλάσματος, εξηγείται από την ηλικία. Σχετικά με τα επίπεδα του β-καροτενίου και της α-τοκοφερόλης πλάσματος, τα ευρήματα από τις διάφορες μελέτες είναι αντικρουόμενα, αφού υπάρχουν έρευνες που δείχνουν πως τα επίπεδα του β-καροτενίου και της α-τοκοφερόλης πλάσματος δε μεταβάλλονται με το πέρασμα του χρόνου σε παιδιά και εφήβους από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες [158, 162, 163], ωστόσο, υπάρχουν άλλες μελέτες που αναδεικνύουν αύξηση των επιπέδων τόσο του β-καροτενίου [156, 161], όσο και της α-τοκοφερόλης [156], με την αύξηση της ηλικίας, και μάλιστα με γραμμικό τρόπο [156]. Τέλος, η αξιολόγηση του επιπέδου των βιταμινών, με βάση το στάδιο της σεξουαλικής ωρίμανσης, το οποίο είναι πιο ακριβές για τη μελέτη των εφήβων, έδειξε πως η αύξηση του σταδίου κατά Tanner, σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της ρετινόλης πλάσματος ($p < 0.001$), και αρνητικά με τα επίπεδα του β-καροτενίου και της α-τοκοφερόλης πλάσματος ($p < 0,05$) [164].

Η σχέση της ηλικίας με τα επίπεδα των μετάλλων στο αίμα παιδιών και εφήβων, είναι πιο ασαφής. Για τον ψευδάργυρο, τα δεδομένα από μια βρετανική μελέτη, έδειξαν πτώση των επιπέδων του ψευδαργύρου στο πλάσμα, με την αύξηση της ηλικίας, μόνο για τα κορίτσια, ενώ για τα αγόρια δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση [37]. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και από μια γαλλική μελέτη, η οποία παρ' όλο που δεν κατάφερε να δείξει στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων ψευδαργύρου με την ηλικία, έδειξε μια τάση για μείωση των επιπέδων ψευδαργύρου, με την αύξηση της ηλικίας [159]. Αντίθετα, ελληνικά δεδομένα δείχνουν θετική συσχέτιση της ηλικίας με τα επίπεδα του ψευδαργύρου στον ορό, και αρνητική συσχέτιση της με τα επίπεδα του χαλκού στον ορό [66, 160]. Επιπρόσθετα, μια γερμανική μελέτη δε φανερώνει συσχέτιση της ηλικίας με τα επίπεδα ψευδαργύρου πλάσματος, ενώ δείχνει μια αντίστροφη συσχέτιση της ηλικίας με τα επίπεδα χαλκού μετά την ηλικία των 10 ετών [70].

Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Οι Marktl και συν. [165], διερεύνησαν την επίδραση της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης, στα επίπεδα των βιταμινών Α και Ε, σε παιδιά της Κεντρικής Ευρώπης, και βρήκαν πως το υψηλότερο κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο των γονιών, σχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα β-καροτενίου, και βιταμίνης Ε στον ορό των παιδιών.

Οι Thane και συν. [37], δε βρήκαν κάποια συσχέτιση των επιπέδων της ρετινόλης και του ψευδαργύρου πλάσματος, με τους κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες που μελέτησαν (εποχή του χρόνου, ετήσιο εισόδημα νοικοκυριού, μορφωτικό επίπεδο της μητέρας, είδος εργασίας, περιοχή διαμονής, εθνικότητα), ωστόσο, αυτό μπορεί να οφείλεται στο πολύ μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων, που είχαν έλλειψη των συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών σε αυτή τη μελέτη.

Όσον αφορά την εποχιακές διακύμανση των θρεπτικών συστατικών στο αίμα, τα δεδομένα μιας ελβετικής μελέτης, έδειξαν πως οι συγκεντρώσεις της α-τοκοφερόλης και της ρετινόλης πλάσματος ήταν υψηλότερες το χειμώνα, ενώ οι συγκεντρώσεις του β-καροτενίου ήταν σταθερές κατά τη διάρκεια του χρόνου [156]. Όσον αφορά την εποχιακή διακύμανση για τα ιχνοστοιχεία, δε βρέθηκαν αντίστοιχες μελέτες στον Ευρωπαϊκό χώρο σε παιδιά.

Παθολογικές καταστάσεις

Όσον αφορά τις λιποδιαλυτές βιταμίνες Α και Ε, δεδομένου πως η απορρόφησή τους γίνεται παράλληλα με την απορρόφηση των λιπών, ασθένειες που σχετίζονται με μειωμένη απορρόφηση των λιπών, όπως είναι οι σπάνιες κληρονομικές διαταραχές της αβηταλιποπρωτεϊναιμίας, και της ομόζυγης οικογενούς υποβηταλιποπρωτεϊναιμίας, τα χρόνια χολοστατικά σύνδρομα, η παγκρεατική ανεπάρκεια, η ηπατική νόσος (ιδιαίτερα η κίρρωση), η νόσος του Crohn, η κοιλιοκάκη, η ακτινική εντερίτιδα, η κυστική ίνωση, το σύνδρομο βραχέος εντέρου, καθώς και ποικιλία λοιμώξεων, αυξάνουν τον κίνδυνο για ανεπάρκεια των βιταμινών αυτών [52, 78, 166-168].

Για τα μεταλλικά στοιχεία του χαλκού και του ψευδαργύρου, ισχύει πως σύνδρομα δυσαπορρόφησης, και οι φλεγμονώδεις νόσου του εντέρου, που μεταβάλλουν τη δομική ακεραιότητα, των κυττάρων του βλεννογόνου, μπορούν να μειώσουν την απορρόφησή τους, και να οδηγήσουν σε ανεπαρκή επίπεδά τους στο αίμα. Τέτοιες καταστάσεις συμπεριλαμβάνουν τη νόσο του Crohn, την κοιλιοκάκη, το σύνδρομο του βραχέος εντέρου [59, 69]. Επιπρόσθετα, η εντεροπαθητική ακροδερματίτιδα, που είναι μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή, οδηγεί σε δυσαπορρόφηση ψευδαργύρου, όπως και κάποιοι φαρμακευτικοί παράγοντες, για παράδειγμα η πενικιλλαμίνη, που χορηγείται μακροχρόνια σε άτομα με νόσο Wilson, και δημιουργεί χηλικά σύμπλοκα με τον ψευδάργυρο [114]. Όσον αφορά το χαλκό, άτομα που έχουν υψηλό κίνδυνο ανεπάρκειας, είναι ασθενείς που λαμβάνουν σε χρόνια βάση ολική παρεντερική διατροφή, πρόωρα βρέφη που λαμβάνουν μη εμπλουτισμένο σε χαλκό γάλα,

πρόωρα νεογνά που είναι υποσιτισμένα ή έχουν χρόνια διάρροια, και άτομα που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ψευδαργύρου [153]. Επιπλέον, η νόσος του Menke είναι μια κληρονομική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ανισορροπία της συγκέντρωσης του χαλκού στους διάφορους ιστούς, και εκδηλώνεται με συμπτώματα ανεπάρκειας χαλκού [67].

Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι, μερικές μελέτες έχουν δείξει πως τα ποσοστά της παχυσαρκίας αυξάνονται με ταχύτερους ρυθμούς σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, όπου οι ελλείψεις σε μικροθρεπτικά συστατικά είναι πιο διαδεδομένες [169, 170]. Αυτό το θα μπορούσε να σημαίνει πως είτε οι ελλείψεις των ατόμων σε μικροθρεπτικά συστατικά, συνεισφέρουν στην αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας, είτε θα μπορούσαν να είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας [171]. Παρακάτω θα γίνει μια διερεύνηση αυτής της σχέσης.

1.9.2 Διερεύνηση της συσχέτισης των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και Ε με την παχυσαρκία

Οι συνέπειες της παχυσαρκίας στα παιδιά είναι πολλαπλές, και συμπεριλαμβάνουν καταστάσεις που παλαιότερα εμφανιζόντουσαν κυρίως στους ενήλικες, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση [172], ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 [173], και τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα [174]. Επιπλέον, η παχυσαρκία στην παιδική και εφηβική ηλικία, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παχυσαρκίας κατά την ενήλικη ζωή [175].

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η περίσσεια σωματικού λίπους μπορεί να ενισχύσει το οξειδωτικό στρες (ανισορροπία μεταξύ αντιοξειδωτικών και προ-οξειδωτικών παραγόντων) [176], το οποίο σε μαζί με την αντίσταση στην ινσουλίνη [177], φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία [177-179]. Από την άλλη συγκεκριμένα μικροθρεπτικά συστατικά, που συμπεριλαμβάνουν τη βιταμίνη Α (ρετινόλη και καροτενοειδή), και τη βιταμίνη Ε, έχουν αντι-φλεγμονώδεις, και αντιοξειδωτικές δράσεις, χαρακτηριστικά που φαίνεται πως μειώνουν το οξειδωτικό στρες [179, 180], και κατ' επέκταση ασκούν προστατευτικές επιδράσεις στην εμφάνιση της συννοσηρότητας από την παχυσαρκία [181].

Τα αποτελέσματα των μελετών σε παιδιά και εφήβους παγκοσμίως, έχουν μια συνέπεια ως προς την εύρεση μειωμένων επιπέδων των αντιοξειδωτικών βιταμινών Α και Ε, στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους παιδιά [54, 182-186]. Στον ευρωπαϊκό χώρο, τα δεδομένα στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, είναι λίγα και δεν

έχουν ομοφωνία. Οι Marktl και συν. [165], σε μελέτη που συμμετείχαν 830 παιδιά από τη Βιέννη, ηλικίας 11-12 ετών, βρήκαν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης Α στα παχύσαρκα σε σχέση με τα νορμοβαρή παιδιά. Από την άλλη οι Decsi και συν. [187], σε μελέτη που διεξήγαγαν σε αγόρια από την Ουγγαρία, βρήκαν χαμηλότερα επίπεδα α-τοκοφερόλης και β-καροτενίου πλάσματος, στα παχύσαρκα αγόρια, σε σχέση με τα νορμοβαρή.

Όσον αφορά τη σχέση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών, με τις μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας, οι Molnar και συν. [55], βρήκαν χαμηλότερες τιμές α-τοκοφερόλης και β-καροτενίου πλάσματος στα παχύσαρκα παιδιά με μεταβολικό σύνδρομο, σε σχέση με τα παχύσαρκα παιδιά χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, και με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους ($p < 0,05$). Η ίδια ερευνητική ομάδα [188], βρήκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης πλάσματος και των συγκεντρώσεων της α-τοκοφερόλης πλάσματος. Ακόμα, από εθνικές έρευνες των Η.Π.Α. [180], αντίστροφη συσχέτιση αποκαλύφθηκε και μεταξύ των επιπέδων των καροτενοειδών, με το δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR. Επιπλέον, τελευταία, έχει δοθεί έμφαση στη σημασία της ρετινόλης, στο μεταβολισμό του λιπώδους ιστού και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες με πειραματόζωα έχουν δείξει πως τα χαμηλότερα επίπεδα της ρετινόλης στο αίμα, σχετίζονται με αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας, και με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [189, 190]. Ωστόσο, εξακολουθεί να μην υπάρχει ομοφωνία στα αποτελέσματα των μελετών που διεξήχθησαν σε ανθρώπους, ειδικά στα παιδιά [191-193].

Ο υποκείμενος μηχανισμός, για τα μειωμένα επίπεδα των αντιοξειδωτικών βιταμινών Α και Ε, στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά, είναι πιθανόν πολυπαραγοντικός. Δύο από τους παράγοντες που έχουν προταθεί, είναι ο εγκλωβισμός των λιποδιαλυτών βιταμινών στο λιπώδη ιστό [185, 194], και η αυξημένη χρήση τους στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες [55]. Έχει επαρκώς αποδειχθεί ότι μετά από την κατανάλωση φορτίου γλυκόζης, η αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών που παρατηρείται, συνδυάζεται με επακόλουθη μείωση της συγκέντρωσης της α-τοκοφερόλης [195]. Ακόμα, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερτριγλυκεριδαιμία, που συχνά συνυπάρχουν με την παχυσαρκία σε ορισμένα άτομα, προκαλούν αύξηση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων [196, 197]. Επομένως, πιθανόν να απαιτείται η κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων αντιοξειδωτικών θρεπτικών συστατικών μέσω της διατροφής από τα παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους, για την επίτευξη των ίδιων επιπέδων των αντιοξειδωτικών συστατικών στο αίμα [54, 198].

1.9.3 Διερεύνηση της συσχέτισης των μετάλλων ψευδαργύρου και χαλκού με την παχυσαρκία

Μόνο λίγες μελέτες σχετικά με την παιδική παχυσαρκία, έχουν μελετήσει τα ιχνοστοιχεία. Τα ιχνοστοιχεία, εμπλέκονται στην παραγωγή ή στην προστασία έναντι της φλεγμονής και της υπεροξειδωσης, που αποτελούν βασικούς παράγοντες για την ανάπτυξη των μεταβολικών επιπλοκών της παχυσαρκίας. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται πως ο ψευδάργυρος λειτουργεί προστατευτικά έναντι της υπεργλυκαιμίας, και της αντίστασης στην ινσουλίνη [199], ενώ στα παχύσαρκα άτομα παρατηρούνται συχνά χαμηλά επίπεδα του μετάλλου. Ο μηχανισμός με τον οποίο, ο ψευδάργυρος συνδέεται με το διαβήτη, δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί, αλλά φαίνεται πως τα ιόντα ψευδαργύρου, πιθανόν να έχουν μια ινσουλινο-μιμητική επίδραση, και παράλληλα εμπλέκονται στην έκκριση της ινσουλίνης [59]. Επιπλέον, πιθανόν ο ψευδάργυρος αποτελεί διαμεσολαβητή της δράσης της λεπτίνης, που αποτελεί ανορεξιογόνο ορμόνη και εμπλέκεται στη ρύθμιση του βάρους, ενώ στα παχύσαρκα άτομα παρατηρείται αντίσταση στη δράση της λεπτίνης [200].

Σχετικά με τα επίπεδα του ψευδαργύρου και την παχυσαρκία, οι Laitinen και συν. [201] βρήκαν θετική συσχέτιση των επιπέδων του ψευδαργύρου ορού τόσο με το ΔΜΣ, όσο και με το πάχος των δερματικών πτυχών, στα κορίτσια ηλικίας 9-12 ετών. Αντίθετα, οι Perrone και συν. [202], οι Arvanitidou και συν. [66], οι Błazewicz και συν. [203], οι Suliburska και συν. [71], βρήκαν πως τα επίπεδα του ψευδαργύρου στο αίμα των παχύσαρκων παιδιών, ήταν χαμηλότερα σε σχέση με αυτά των παιδιών φυσιολογικού βάρους.

Αναφορικά με τη σχέση των επιπέδων του χαλκού με την παχυσαρκία, οι Laitinen και συν. [201] βρήκαν θετική συσχέτιση των επιπέδων του χαλκού ορού, τόσο με το ΔΜΣ όσο και με το πάχος των δερματικών πτυχών, για τα παιδιά 9-18 ετών. Οι Perrone και συν. [202] βρήκαν πως ο χαλκός ορού σχετίστηκε θετικά με το πάχος των δερματικών πτυχών, ωστόσο δε βρέθηκαν διαφορές των επιπέδων του χαλκού μεταξύ των παχύσαρκων και μη παχύσαρκων παιδιών. Παρομοίως, οι Suliburska και συν. [71], βρήκαν πως τα επίπεδα του χαλκού δε διέφεραν μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών και των παιδιών φυσιολογικού βάρους. Αντίθετα, οι Arvanitidou και συν. [66], φανέρωσαν μια τάση για μείωση των επιπέδων χαλκού, με την αύξηση του ΔΜΣ, ωστόσο η σχέση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Παρεμφερή ήταν τα αποτελέσματα των Błazewicz και συν. [203], οι οποίοι βρήκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του ΔΜΣ και του χαλκού στο πλάσμα των κοριτσιών.

1.9.4 Διερεύνηση της συσχέτισης της διαιτητικής πρόσληψης με τα επίπεδα των βιταμινών A και E

Στην Ευρώπη, υπάρχει έλλειψη συγκρίσιμων δεδομένων σχετικά με τη διαιτητική πρόσληψη βιταμινών και τις συγκεντρώσεις τους στο αίμα [204, 205]. Ο Manios και συν. [35, 206], μελέτησαν παιδιά ηλικίας 9-13 ετών στην Ελλάδα, και έδειξαν πως για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, και τα λαχανικά αποτελούν τις κυριότερες διαιτητικές πηγές της βιταμίνης A, συνεισφέροντας σε ποσοστό 26,1% και 25,2%, αντίστοιχα, επί της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης. Αντίστοιχα, για τη βιταμίνη E, η κύρια διαιτητική πηγή της βιταμίνης βρέθηκε να είναι τα έλαια, συνεισφέροντας σε ποσοστό 43,2% επί της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης. Ωστόσο, αυτό που αξίζει να διερευνηθεί είναι κατά πόσο η διαιτητική πρόσληψη των υπό εξέταση βιταμινών, συσχετίζεται με τις συγκεντρώσεις τους στο αίμα των παιδιών.

Αποτελέσματα μιας βρετανικής μελέτης [37] σε παιδιά 4-18 ετών, έδειξαν πως τα επίπεδα της ρετινόλης πλάσματος σχετίστηκαν με τη διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης A, ύστερα από προσαρμογή για την ηλικία και τα επίπεδα της $\alpha 1$ -αντιχυμοθρυψίνης πλάσματος ($r=0.17$, $p<0,001$). Επιπλέον, δεδομένα από τη μελέτη HELENA [207], δείχνουν πως η διαιτητική πρόσληψη του β -καροτενίου σχετίζεται με τα επίπεδα του δείκτη στο αίμα των παιδιών ($r=0,23$, $p<0,001$), διότι φαίνεται πως τα επίπεδα του β -καροτενίου στο αίμα, αντιπροσωπεύουν τη βραχυπρόθεσμη πρόσληψη του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού. Αντίστοιχα, υπάρχουν και μελέτες σε παιδιά και εφήβους, που δείχνουν πως η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης A [186, 208], του β -καροτενίου [158, 186], και της βιταμίνης E [158, 186], είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης των επιπέδων των βιταμινών αυτών στο αίμα. Επίσης, οι Lambert και συν. [204], σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό ευρωπαϊκών χωρών κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων των βιταμινών στο αίμα και της διαιτητικής πρόσληψης δεν είναι ισχυρές, και ακόμα και στις περιπτώσεις που προκύπτουν, δεν είναι απαραίτητα αιτιολογικές. Επιπρόσθετα, παράγοντες όπως η υγεία του ατόμου κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των μελετών, πιθανόν να επηρεάζουν το βαθμό της συσχέτισης [204]. Για την υποστήριξη αυτής της άποψης, αρκεί να αναζητηθούν έρευνες σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους, που δείχνουν χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης A, και των καροτενοειδών στο αίμα, σε σχέση με τα νορμοβαρή παιδιά, χωρίς να υπάρχουν διαφορές στη διαιτητική τους πρόσληψη [54, 183, 186, 209]. Αντίστοιχα, για την α -τοκοφερόλη, όταν μελετήθηκε η επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης E, στα επίπεδα της α -τοκοφερόλης πλάσματος, σε

έφηβους και ενήλικες, παρατηρήθηκε υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Ε στους εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες, ωστόσο, τα επίπεδα της α-τοκοφερόλης πλάσματος ήταν υψηλότερα στους ενήλικες [53]. Επομένως, αξίζει να διερευνηθεί τελικά κατά πόσο τα επίπεδα των βιταμινών στο αίμα, σχετίζονται με τη διαιτητική τους πρόσληψη.

1.9.5 Διερεύνηση της συσχέτισης της διαιτητικής πρόσληψης με τα επίπεδα του ψευδαργύρου και του χαλκού

Οι Manios και συν. [35, 206], μελέτησαν παιδιά ηλικίας 9-13 ετών στην Ελλάδα, και έδειξαν πως για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, οι πρωτεϊνούχες τροφές (κρέας, πουλερικά, θαλασσινά, αυγά, ξηροί καρποί, σπόροι, και όσπρια), αποτελούν τις κυριότερες διαιτητικές πηγές του ψευδαργύρου, συνεισφέροντας σε ποσοστό 36,5% επί της διαιτητικής πρόσληψη του μετάλλου, ακολουθούν τα γαλακτοκομικά προϊόντα, και τα προϊόντα δημητριακών, συνεισφέροντας σε ποσοστά της τάξης του 28,1%, και 20,6%, αντίστοιχα. Σε μια ακόμα ελληνική μελέτη σε παιδιά 3-14 ετών, από τη Θράκη [66], βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της κατανάλωσης κρέατος ($p < 0,001$), γάλακτος ($p = 0,001$), και αυγών ($p = 0,003$) στα επίπεδα ψευδαργύρου στον ορό. Μάλιστα φάνηκε πως αύξηση της συχνότητας κατανάλωσης των συγκεκριμένων τροφίμων, σχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων του μετάλλου στον ορό, ενώ, η κατανάλωση κρέατος ήταν ο ισχυρότερος καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων του ψευδαργύρου στον ορό. Τέλος, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων του μετάλλου, και της κατανάλωσης λαχανικών, οσπρίων, και φρούτων.

Οι Thane και συν. [37] μελετώντας παιδιά 4-18 ετών από τη Μ. Βρετανία, βρήκαν πως δε σχετίζεται η διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου, με τα επίπεδά του μετάλλου στο πλάσμα του αίματος. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα και άλλων μελετών [210-212]. Αντίθετα, οι Moran και συν. [129] σε μια μετα-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων μελετών, βρήκαν την ύπαρξη δόσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης ψευδαργύρου, και των επιπέδων του στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, βρήκαν πως διπλασιάζοντας τη διαιτητική πρόσληψη του ψευδαργύρου, τα επίπεδα του ψευδαργύρου ορού/πλάσματος αυξάνονται κατά 9%.

Στη μελέτη των Manios και συν. [35, 206], σχετικά με την πρόσληψη χαλκού, σε παιδιά 9-13 ετών, βρέθηκε πως η κύρια διαιτητική του πηγή του, είναι τα προϊόντα δημητριακών, και οι πρωτεϊνούχες τροφές (κρέας, πουλερικά, θαλασσινά, αυγά, ξηροί καρποί, σπόροι, και όσπρια), συνεισφέροντας στη διαιτητική πρόσληψη του μετάλλου, σε ποσοστό της τάξης του 28,2% και 27%, αντίστοιχα. Η Arvanitidou και συν. [66], εντόπισαν ισχυρές θετικές συσχετίσεις μεταξύ

των επιπέδων του χαλκού, και της κατανάλωσης ψαριών ($p=0,002$), πράσινων λαχανικών ($p=0,033$), οσπρίων ($p=0,015$), και φρούτων ($p<0,001$). Ωστόσο, τα επίπεδα του χαλκού, δε συσχετίστηκαν με την κατανάλωση κρέατος, γάλακτος και αυγών.

Οι Urbano και συν. [212], μελετώντας εφήβους 11,1-16 ετών, δε βρήκαν συσχέτιση της διαιτητική πρόσληψη του χαλκού, με τα επίπεδά του μετάλλου στο αίμα.

1.9.6 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ θρεπτικών συστατικών

Βιταμίνη Α

Παράγοντες που έχουν θετική επίδραση στα επίπεδα της βιταμίνης Α στον οργανισμό:

- Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη λίπους [69].
- Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης [64].
- Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου [69].

Παράγοντες που επιδρούν αρνητικά στα επίπεδα της βιταμίνης Α στον οργανισμό:

- Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Ε [213].
- Η έλλειψη σιδήρου [69].
- Η διαιτητική πρόσληψη φωσφατιδυλο-χολίνης [214].
- Η πρόσληψη κάποιων διαιτητικών ινών π.χ. πηκτίνης [89].

Βιταμίνη Ε

Παράγοντες που έχουν θετική επίδραση στα επίπεδα της βιταμίνης Ε στον οργανισμό:

- Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη λίπους [98].

Παράγοντες που επιδρούν αρνητικά στα επίπεδα της βιταμίνης Ε στον οργανισμό:

- Η πρόσληψη βιταμίνης Α και καροτενοειδών [98].
- Η πρόσληψη διαιτητικών ινών [98].
- Η πρόσληψη φωσφατιδυλο-χολίνης [98].
- Η πρόσληψη των φαρμακευτικών παραγόντων: ορλιστάτη και ολέστρα [98].
- Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, οδηγεί σε αύξηση των απαιτήσεων του οργανισμού σε βιταμίνη Ε [108].

Παράγοντες που έχουν συμπληρωματική δράση με τη βιταμίνη Ε

- Το σελήνιο [64]
- Το ασκορβικό οξύ [64]
- Η κυστεΐνη [64]

Ψευδάργυρος

Παράγοντες που φαίνεται πως ενισχύουν την απορρόφηση του ψευδαργύρου είναι:

- Η πρωτεΐνη [116-118]
- Χαμηλού μοριακού βάρους υποκαταστάτες και χηλικές ενώσεις [117]

Παράγοντες που φαίνεται πως αναστέλλουν την απορρόφηση του ψευδαργύρου είναι:

- Το φυτικό οξύ [65, 119]
- Το ασβέστιο [117]
- Ο σίδηρος [117]
- Ο χαλκός [117]
- Το κάδμιο [117]

(Διεξοδικότερη αναφορά στο κεφάλαιο 1.7)

Χαλκός

Παράγοντες που φαίνεται πως ενισχύουν την απορρόφηση του χαλκού είναι:

- Η πρωτεΐνη [143, 144]
- Ορισμένα αμινοξέα (π.χ. ιστιδίνη, μεθειονίνη κ.α.) [64]
- Ορισμένα οργανικά οξέα (π.χ. κιτρικό οξύ, οξικό οξύ κ.α.) [64]
- Ορισμένα πρεβιοτικά (π.χ. φρουτο-ολιγοσακχαρίτες μικρής αλύσου, ινουλίνη) [147, 148]

Παράγοντες που φαίνεται πως αναστέλλουν την απορρόφηση του χαλκού είναι:

- Το φυτικό οξύ, οι ημικυτταρίνες, και οι λιγνίνες [142, 146]
- Το ασβέστιο, και ο φώσφορος [150]
- Ο σίδηρος [64]
- Ο ψευδάργυρος [67]
- Το κάδμιο, το μολυβδαίνιο [135, 144]
- Το ασκορβικό οξύ [67, 146]

(Διεξοδικότερη αναφορά στο κεφάλαιο 1.8)

2. Σκοπός

Σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες η έλλειψη τροφής οδηγεί σε πολύ αυξημένο επιπολασμό διατροφικών ανεπαρκειών, μεταξύ αυτών και ανεπαρκειών των βιταμινών Α και Ε, του χαλκού και του ψευδαργύρου [215, 216].

Από την άλλη μεριά σε αναπτυγμένες χώρες, χωρίς πρόβλημα έλλειψης τροφής ή πρόσβασης σε αυτήν, παρατηρείται το παράδοξο της παχυσαρκίας και των διατροφικών ανεπαρκειών. Ένα πολύ γνωστό παράδειγμα που αποδεικνύει αυτό το παράδοξο, είναι πως σε πολλές περιπτώσεις παχύσαρκα παιδιά διαγιγνώσκονται με αυξημένα ποσοστά ανεπάρκειας σιδήρου [217]. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα που να αποδεικνύουν την ύπαρξη αυτού του παραδόξου και για άλλα θρεπτικά συστατικά είναι περιορισμένα έως μηδενικά σε παιδιά αναπτυγμένων χωρών, καθώς θεωρητικά οι διατροφικές τους συνήθειες καλύπτουν τις ανάγκες τους σε θρεπτικά συστατικά.

Συνεπώς, στην Ελλάδα δε γνωρίζουμε ακόμα ούτε το μέγεθος των διατροφικών ανεπαρκειών σε βασικά θρεπτικά συστατικά, όπως είναι η βιταμίνη Α, η βιταμίνη Ε, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος, στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, ούτε με ποιον τρόπο οι διατροφικές συνήθειες των παιδιών συνδέονται με τα επίπεδα των μικροθρεπτικών αυτών συστατικών στο αίμα των παιδιών.

Επομένως, σκοπός της συγκεκριμένης μεταπτυχιακής διατριβής είναι να καλύψει το βιβλιογραφικό κενό που έχει εντοπιστεί και να αξιολογήσει τη διαιτητική πρόσληψη των βιταμινών Α και Ε, του χαλκού, και του ψευδαργύρου, και των επιπέδων τους στο αίμα, σε παιδιά 9 έως 13 ετών από την Ελλάδα. Επίσης, να διερευνήσει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών αυτών συστατικών, και των παραγόντων που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα τους, με τα επίπεδα τους στο αίμα.

3. Μεθοδολογία

3.1 Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη Healthy Growth είναι μια συγχρονική επιδημιολογική μελέτη που συνδυάζει, παράλληλα, την αναδρομική συλλογή πληροφοριών από παιδιά σχολικής- προεφηβικής ηλικίας (9-13 ετών) και τους γονείς τους. Η μελέτη ξεκίνησε το Μάιο του 2007 με την εφαρμογή ενός πρώτου πιλοτικού σταδίου, το οποίο ολοκληρώθηκε στα μέσα Ιουνίου του 2007 και είχε ως στόχο τον ποιοτικό έλεγχο των παρατηρήσεων και του τρόπου συλλογής τους. Από τα μέσα Σεπτεμβρίου του 2007, με την έναρξη της νέας σχολικής χρονιάς (2007-2008), ξεκίνησε το δεύτερο κυρίως στάδιο της μελέτης, το οποίο ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2009. Η επιλογή των υπό μελέτη σχολείων έγινε μετά από τη λήψη σχετικής έγκρισης από το Τμήμα Αγωγής Υγείας και Περιβαλλοντικής Αγωγής του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, μετά τη γνωμοδότηση του Τμήματος Ερευνών Τεκμηρίωσης και Εκπαιδευτικής Τεχνολογίας του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου. Επιπλέον, έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης ελήφθη από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Στη μελέτη κλήθηκε να συμμετάσχει ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός τυχαία επιλεγμένων δημόσιων και ιδιωτικών δημοτικών σχολείων από τέσσερις νομούς της ελληνικής επικράτειας (Αττικής, Αιτωλοακαρνανίας, Ηρακλείου Κρήτης και Θεσσαλονίκης). Μετά τη θετική ανταπόκριση των σχολείων που επιλέχθηκαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη, όλοι οι γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών που φοιτούσαν στις Ε' και ΣΤ' τάξεις των σχολείων αυτών έλαβαν ένα εκτενές ενημερωτικό γράμμα που περιέγραφε αναλυτικά τους σκοπούς, τα στάδια και τις μετρήσεις που θα λάμβαναν χώρα στα πλαίσια της μελέτης. Όσοι γονείς ή κηδεμόνες συναίνεσαν για την συμμετοχή του παιδιού τους στη μελέτη υπέγραψαν και επέστρεψαν στην ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου το σχετικό συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής, που υπήρχε στο τέλος του ενημερωτικού γράμματος. Υπογεγραμμένες δηλώσεις συμμετοχής συλλέχθηκαν από 2.660 παιδιά, από το σύνολο των 4.145 παιδιών (ποσοστό ανταπόκρισης: 64,2%).

3.1.1 Δειγματοληψία- Τυχαιοποίηση

Η δειγματοληψία των σχολείων ήταν τυχαία, πολυσταδιακή και διαστρωματοποιημένη, με βάση το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του ενήλικου πληθυσμού, ηλικίας 25-65 ετών, καθώς και το μέγεθος του μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9-13 ετών των αντίστοιχων δήμων των υπό μελέτη νομών. Συγκεκριμένα, η δειγματοληψία περιελάμβανε τα ακόλουθα βήματα [218]:

- Εύρεση και καταγραφή από τα πιο πρόσφατα αρχεία απογραφής του ελληνικού πληθυσμού της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας (ΕΣΥΕ, Απογραφή 2001) πληροφοριών σχετικά με το εκπαιδευτικό επίπεδο ατόμων ηλικίας 25 έως 65 ετών, καθώς και με το μέγεθος του προεφηβικού πληθυσμού ηλικίας 9-13 ετών ανά αστική/ ημι- αστική/ αγροτική περιοχή σε κάθε έναν από τους τέσσερις υπό- μελέτη νομούς.
- Υπολογισμός για κάθε δήμο των τεσσάρων νομών του μέσου επιπέδου εκπαίδευσης του ενήλικου πληθυσμού ηλικίας 25-55 ετών. Στο ηλικιακό αυτό εύρος εντάσσονται οι γονείς των παιδιών 9-13 ετών που απαρτίζουν το μαθητικό πληθυσμό του δείγματος της παρούσας μελέτης.
- Σύμφωνα με τα στοιχεία που προέκυψαν για το μέσο επίπεδο εκπαίδευσης του πληθυσμού των ενηλίκων δημοτών ηλικίας 25-65 ετών κάθε δήμου, οι δήμοι κάθε νομού κατανεμήθηκαν σε 3 κατηγορίες- στρώματα διαφορετικού επιπέδου εκπαίδευσης, και συγκεκριμένα, σε δήμους χαμηλότερου, μέσου και υψηλότερου εκπαιδευτικού επιπέδου γονέων.
- Στη συνέχεια, ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός δήμων επιλέχθηκε τυχαία από την κάθε κατηγορία- στρώμα των δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων, αναλογικά με την ποσοστιαία κατανομή του προεφηβικού μαθητικού πληθυσμού ηλικίας 9-13 ετών που κατοικούν στους εν λόγω δήμους, σύμφωνα πάντα με τα στοιχεία της ΕΣΥΕ.
- Εν συνεχεία, ένας αντιπροσωπευτικός αριθμός σχολείων επιλέχθηκε τυχαία από τον κάθε δήμο, αναλογικά με την ποσόστωση του μαθητικού πληθυσμού (9-13 ετών/ Ε' και ΣΤ' τάξεων) που είναι εγγεγραμμένος στα σχολεία των επιλεγμένων δήμων με διαφορετικό εκπαιδευτικό επίπεδο γονέων, σύμφωνα με τα στοιχεία από το Παιδαγωγικό Ινστιτούτο, καθώς και από τα κατά τόπους γραφεία Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης.
- Στην περίπτωση που ένα τυχαία επιλεγμένο σχολείο αρνήθηκε τη συμμετοχή του στη μελέτη ή απορρίφθηκε λόγω χαμηλής συμμετοχής (<70%), υπήρχαν εναλλακτικές επιλογές σχολείων, τέτοιες, ώστε να διατηρηθεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

3.1.2 Στάδια της μελέτης

Κατόπιν της τυχαίας επιλογής των σχολείων από τις διάφορες περιοχές της μελέτης και μετά τη λήψη τουλάχιστον 100 υπογεγραμμένων δελτίων έγγραφης γονικής συγκατάθεσης, πραγματοποιήθηκε ένα πιλοτικό στάδιο μετρήσεων διάρκειας ενός μηνός, με στόχο την αξιολόγηση και την εκτίμηση της εγκυρότητας των εργαλείων και των μεθόδων που θα χρησιμοποιούνταν στο πλαίσιο της μελέτης.

3.1.3 Δείγμα παρούσας μελέτης

Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης από το συνολικό δείγμα των 2.660 μαθητών:

- Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των επιπέδων του ψευδαργύρου και του χαλκού στον ορό του αίματος, σε τυχαίο και αντιπροσωπευτικό δείγμα 588 ατόμων της μελέτης. Η επιλογή του δείγματος, έγινε λαμβάνοντας υπόψη τη διακύμανση της εποχής, του φύλου και των περιοχών.
- Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των επιπέδων ρετινόλης και α-τοκοφερόλης, στο πλάσμα του αίματος, σε τυχαίο δείγμα 299 ατόμων της μελέτης.

3.2 Διατροφική αξιολόγηση

3.2.1 Ανακλήσεις 24ώρου

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών των εξεταζόμενων μαθητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της τεχνικής της ανάκλησης 24ώρου. Σε κάθε εξεταζόμενο παιδί πραγματοποιήθηκαν τρεις ανακλήσεις 24ώρου και συγκεκριμένα, δύο ανακλήσεις καθημερινής και μια Σαββατοκύριακου και ειδικότερα Κυριακής. Όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας που διεξήγαγαν τις συνεντεύξεις- ανακλήσεις ήταν κατάλληλα εκπαιδευμένα για να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα καταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης. Κατά τη διάρκεια των ανακλήσεων 24ώρου ζητήθηκε από τους εξεταζόμενους μαθητές να ανακαλέσουν τον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων και των ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα με χρονική διαδοχή, δηλαδή από τη στιγμή που ξύπνησαν το πρωί έως την ίδια χρονική στιγμή την επόμενη ημέρα. Για να βελτιωθεί η ακρίβεια της περιγραφής των καταναλισκόμενων τροφίμων, αλλά και της εκτίμησης της προσλαμβανόμενης ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων (Dairy Food Council, ΗΠΑ), καθώς και μεζούρες οικιακής χρήσης (κούπες, κουταλάκια του γλυκού, κουτάλια της σούπας, κτλ).

Η ανάλυση των στοιχείων που συλλέχθηκαν από τις ανακλήσεις 24ώρου έγινε με τη χρήση του λογισμικού διατροφικής ανάλυσης Nutritionist V (First Databank, San Bruno, CA), η βάση του οποίου εμπλουτίστηκε εκτενώς, ώστε να περιλαμβάνει την ακριβή συγκέντρωση σε μακρο- και μικρο- θρεπτικά συστατικά για μια ευρεία γκάμα σύνθετων επεξεργασμένων τροφίμων που είναι διαθέσιμα στην ελληνική αγορά, καθώς και ελληνικών συνταγών [219, 220], πληροφορίες οι οποίες στην πλειοψηφία τους έχουν προκύψει από χημικές αναλύσεις των εν λόγω τροφίμων και συνταγών.

3.3 Ερωτηματολόγιο γονέων

Σημαντικές πληροφορίες δόθηκαν και από τους γονείς- κηδεμόνες των παιδιών, που κατά προτεραιότητα έπρεπε να είναι η μητέρα του παιδιού, κατά τη διάρκεια προγραμματισμένης συνέντευξης στο σχολείο με τη χρήση κατάλληλα διαμορφωμένου ερωτηματολογίου. Σκοπός του ερωτηματολογίου ήταν η συλλογή πολλών δεδομένων, στα οποία συμπεριλαμβάνονταν:

3.3.1 Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά & κοινωνικό- οικονομικά στοιχεία της οικογένειας

Μεταξύ των στοιχείων που συλλέχθηκαν από τους γονείς ήταν: α) το βάρος, το ύψος και η ηλικία του πατέρα, της μητέρας και των αδελφών του παιδιού, η καταγωγή, τα χρόνια εκπαίδευσης και το επάγγελμα του πατέρα και της μητέρας, β) ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζει ο πατέρας ή/ και η μητέρα συνολικά και εντός σπιτιού, καθώς και το χρονικό διάστημα των καπνιστικών συνηθειών των δύο γονέων, γ) το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα τα τελευταία τρία χρόνια, δ) το είδος της κατοικίας (ιδιόκτητη ή μη), καθώς και το μέγεθος (σε τετραγωνικά μέτρα: m²) της κύριας κατοικίας της οικογένειας, ε) ο αριθμός των αυτοκινήτων που υπάρχουν στην οικογένεια, στ) η οικογενειακή κατάσταση του γονέα που παραχώρησε τη συνέντευξη (Άγαμη/ος, Παντρεμένη/ος, Διαζευγμένη/ος, Χήρα/ος) και ζ) ο συνολικός αριθμός και η ταυτότητα καθενός από τα μέλη της οικογένειας που κατοικούν εντός της κύριας κατοικίας.

3.4 Ανθρωπομετρήσεις

Σε όλες τις περιοχές που διεξήχθη η μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια ακριβή εξεταστικά όργανα και η ίδια μεθοδολογία μετρήσεων. Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν φορητά, για να μπορούν να μεταφερθούν εύκολα στα σχολεία, όπου διεξήχθησαν οι μετρήσεις. Η πραγματοποίηση των μετρήσεων και η καταγραφή των τιμών λάμβανε χώρα από δύο καλά εκπαιδευμένα μέλη της ερευνητικής ομάδας, που ήταν ο κύριος και ο βοηθός ερευνητή. Ο ρόλος του βοηθού ερευνητή ήταν να βοηθά στη σωστή τοποθέτηση των παιδιών στα όργανα μέτρησης, ενώ ο κύριος ερευνητής κατέγραφε τις μετρήσεις. Μεταξύ των ανθρωπομετρήσεων που έγιναν ανήκουν και οι ακόλουθες:

3.4.1 Ύψος- Βάρος

Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca, Hamburg, Germany), με ακρίβεια $\pm 100g$. Τα άτομα της μελέτης ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελαχίστη δυνατή ένδυση. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα, κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από

αυτούς και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane). Η μέτρηση του ύψους έγινε με τη χρήση αναστημόμετρου (Leicester Height Measure), με ακρίβεια $\pm 0,5\text{cm}$. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) των παιδιών, διαιρώντας το βάρος τους (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

3.4.2 Περίμετρος μέσης

Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με μια μη-εκτατή ταινία (Höchstmass, Germany), με ακρίβεια $\pm 0,1\text{cm}$. Το άτομο βρισκόταν σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους στο πλάι του σώματος και με τα πόδια ενωμένα. Στο τέλος μιας ελαφριάς εκπνοής και όντας η κοιλιά χαλαρή, τοποθετούνταν η ταινία σε οριζόντιο επίπεδο και παράλληλα με το δάπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης, στο επίπεδο του ομφαλού, καθώς και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγόνιας ακρολοφίας.

3.4.3 Δερματικές πτυχές

Στο πλαίσιο των ανθρωπομετρήσεων πραγματοποιήθηκε η μέτρηση του πάχους τεσσάρων δερματικών πτυχών και συγκεκριμένα, των δερματικών πτυχών του τρικεφάλου, του δικεφάλου, της υποωμοπλατιαίας και της υπερλαγόνιας. Οι μετρήσεις των δερματικών πτυχών έγιναν με τη χρήση του δερματοπτυχόμετρου Lange (Cambridge, Maryland) στη δεξιά πλευρά του σώματος, με ακρίβεια $\pm 0,1\text{ mm}$. Η μέτρηση των δερματικών πτυχών πραγματοποιήθηκε με τρόπο τέτοιο, ώστε να μην προκαλείται οποιαδήποτε δυσφορία ή πόνος στα άτομα της μελέτης. Το πάχος των δερματικών πτυχών τρικέφαλου και δικεφάλου μετρήθηκε στο μέσο σημείο του δεξιού βραχίονα, με το χέρι του παιδιού να κρέμεται ελεύθερα στο πλάι του σώματος. Η υποωμοπλατιαία δερματική πτυχή μετρήθηκε περίπου 1 cm κάτω από την κατώτερη γωνία της ωμοπλάτης με κλίση περίπου 45° σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο, ενώ το παιδί στεκόταν όρθιο με χαλαρούς τους ώμους. Τέλος, η υπερλαγόνια δερματική πτυχή μετρήθηκε περίπου 1 cm πάνω από την υπερλαγόνια ακρολοφία της λεκάνης με κλίση περίπου 45° σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο.

3.4.4 Σύσταση σώματος

Η αξιολόγηση της σύστασης του σώματος των μαθητών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης με τη χρήση της συσκευής Akern BIA 101 (Akern Srl, Florence, Italy). Για την ορθή διεξαγωγή της μέτρησης τα παιδιά έπρεπε να είναι νηστικά και συγκεκριμένα, να μην έχουν καταναλώσει φαγητό και υγρά για

τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη μέτρηση. Αφού απομακρυνόντουσαν όλα τα μεταλλικά αντικείμενα που ερχόντουσαν σε επαφή με το σώμα του, το παιδί έπρεπε να ξαπλώσει σε μια μη-αγώγιμη επιφάνεια με τέτοιο τρόπο, ώστε τα χέρια του να μην έρχονται σε επαφή με τον κορμό και οι μηροί του να μην ακουμπούν μεταξύ τους. Εν συνεχεία, οι περιοχές επικόλλησης των ηλεκτροδίων στις επιφάνειες του χεριού και του ποδιού της δεξιάς πλευράς του σώματος καθαριζόταν με οινόπνευμα για την απομάκρυνση της λιπαρότητας και τέσσερα αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια τοποθετούνταν στις κατάλληλες περιοχές στο δεξί χέρι και πόδι. Έπειτα, δύο μεταλλικά ηλεκτρόδια προσαρτούνταν μεταξύ των αυτοκόλλητων και της συσκευής. Με τη χρήση της αρχής της βιοηλεκτρικής εμπίδησης συλλέχθηκαν δεδομένα για την ωμική (R) και τη μη-ωμική αντίστασης (Xc). Οι τιμές των παραπάνω μετρήσεων που προέκυψαν για το κάθε παιδί χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της λιπώδους και της άλιπης μάζας σώματος, καθώς και των συνολικών επιπέδων νερού του σώματος με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων και αλγορίθμων που υπάρχουν διαθέσιμες στη βιβλιογραφία [221].

3.5 Κλινική εξέταση παιδιών

3.5.1 Στάδιο βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner (ή στάδιο κατά Tanner)

Το στάδιο της βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner είναι πολύ πιο ενδεικτικό της ωρίμανσης του παιδιού, σε σύγκριση με την ημερολογιακή του ηλικία. Καθώς το στάδιο της βιολογικής ωρίμανσης ενός παιδιού καθορίζει τις απαιτήσεις του σε θρεπτικά συστατικά και επηρεάζει σημαντικά ορμονικές και μεταβολικές πορείες, η αξιολόγησή του κρίνεται πολύ σημαντική, ιδιαίτερα σε μια μεταβατική ηλικία, όπως η προεφηβική. Η αξιολόγηση του σταδίου κατά Tanner έγινε σε πέντε στάδια (Tanner Stage: 1 έως 5), σύμφωνα με τη σχετική μεθοδολογία [222]. Πιο συγκεκριμένα, στα κορίτσια το στάδιο κατά Tanner εκτιμήθηκε ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του μαστού και την τριχοφυΐα του εφηβαίου, ενώ στα αγόρια ανάλογα με το βαθμό της ανάπτυξης του πέους και όρχεων και της σχετικής τριχοφυΐας. Η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε οπτικά από εξειδικευμένη και καλά εκπαιδευμένη παιδίατρο.

3.6 Βιοχημικές εξετάσεις

Μια ημέρα πριν τη διεξαγωγή των αιματολογικών εξετάσεων πραγματοποιήθηκε επίσκεψη στο κάθε σχολείο που συμμετείχε στη μελέτη, κατά την οποία οι συμμετέχοντες στη μελέτη μαθητές έλαβαν σαφείς οδηγίες, ώστε να τηρήσουν 12ωρη νηστεία από το βράδυ της προηγούμενης ημέρας έως το επόμενο πρωινό. Μετά από τη 12ωρη ολονύχτια νηστεία, ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους συμμετέχοντες μαθητές νωρίς το πρωί της επόμενης ημέρας (από 8:15 έως 10:00 π.μ.). Εκπαιδευμένο προσωπικό, πραγματοποίησε φλεβοκεντήσεις για τη

συλλογή συνολικά 23 mL αίματος. Το αίμα τοποθετήθηκε σε τέσσερα σωληνάρια διαφορετικού όγκου, δύο των 2,6 mL και δύο των 9 mL. Τα δύο σωληνάρια των 2,6 mL, καθώς και το ένα των 9 mL περιείχαν αντιπηκτικό και συγκεκριμένα, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), ενώ το δεύτερο σωληνάριο των 9 mL δεν περιείχε αντιπηκτικό. Τα δύο σωληνάρια EDTA των 2,6 mL χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή ολικού αίματος. Το δείγμα αίματος που συγκεντρώθηκε στο σωληνάριο των 9 mL με EDTA χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση του πλάσματος. Το εναπομένον αίμα που συγκεντρώθηκε στο σωληνάριο των 9 mL χωρίς αντιπηκτικό, διατηρήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για δύο ώρες, όπου αφέθηκε να πήξει, για να πραγματοποιηθεί διαχωρισμός και παραλαβή του ορού.

Η φυγοκέντρηση για το διαχωρισμό των δειγμάτων ορού και πλάσματος πραγματοποιήθηκε στο χώρο του σχολείου στις 4000 στροφές/ λεπτό για 10 λεπτά της ώρας με τη χρήση μιας φορητής φυγοκέντρου (Hermle Z200A, Wehingen, Germany). Ειδικά για τα δείγματα του πλάσματος, η φυγοκέντρηση των δειγμάτων του αίματος πραγματοποιήθηκε μέσα στα επόμενα 10 λεπτά από τη χρονική στιγμή της φλεβοκέντησης, με στόχο τη μείωση του χρόνου δράσης των πρωτεολυτικών και γλυκολυτικών ενζύμων. Ένα μέρος του ορού (1,5 mL) και του πλάσματος (0,5 mL) χρησιμοποιήθηκαν απευθείας για βιοχημικές αναλύσεις, ενώ τα εναπομένοντα δείγματα ορού και πλάσματος διαμοιράστηκαν σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorfs), σε ποσότητα 0,5 mL στο καθένα και αποθηκεύτηκαν στη βαθιά κατάψυξη σε θερμοκρασία -80°C . Η αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε στο «Εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

3.6.1 Ρετινόλη και α-τοκοφερόλη

Η αιθανόλη, η μεθανόλη, το ακετονιτρίλιο και το n-εξάνιο (κλίμακα βαθμού υγρής χρωματογραφίας) ελήφθησαν από την Merck Millipore. Η α-τοκοφερόλη και η ρετινόλη αγοράστηκαν από την εταιρεία Sigma Aldrich. Η ρετινόλη και η α-τοκοφερόλη προσδιορίστηκαν με μία μέθοδο που προηγουμένως είχε υιοθετηθεί από τον Λεοτσινίδη κ.ά (2000)[223], με μικρές τροποποιήσεις βασισμένες στον Khan κ.ά (2010)[224]. Εν συντομία, δείγματα πλάσματος, τα οποία αποθηκεύτηκαν στους -70°C , αποψύχθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου. Ένα κλάσμα ορού 100 μL μεταφέρθηκε σε ένα μικροσωληνάριο με εύκολο σφράγισμα των 1,5 ml και σε αυτό προστέθηκαν 100 μL αιθανολικού διαλύματος εσωτερικών προτύπων που περιείχε 0,5 $\mu\text{g/mL}$ οξικής ρετινόλης και 30 $\mu\text{g/mL}$ οξικής α-τοκοφερόλης. Πραγματοποιήθηκε vortex στο μίγμα και έπειτα προστέθηκαν 240 μL n-εξανίου. Μετά από φυγοκέντρηση στις 1000 rpm για 5 λεπτά, 150 μL του υπερκείμενου μεταφέρθηκαν σε

μικροσωλήνα και εξατμίστηκαν μέχρι ξηρού κάτω από ήπιο ρεύμα αζώτου. Το υπόλειμμα ανασυστάθηκε με 100 μL αιθανόλης. Η Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Πίεσης (HPLC) πραγματοποιήθηκε σε ένα σύστημα εξοπλισμένο με ένα ανιχνευτή σειράς διόδων, Shimadzu SPD-M20A, και ένα σύστημα παροχής διαλύτη Varian αστεριών 9010. Ένα κλάσμα δείγματος της τάξης των 50 μL εγχύθηκε στη στήλη Varian Pursuit 5 μ C18 (250 * 4,6 χιλιοστά). Η κινητή φάση ήταν μεθανόλη-ακετονιτρίλιο (95:5v/v) με ρυθμό ροής 1,22 mL/min. Καμπύλες βαθμονόμησης πέντε σημείων κατασκευάστηκαν με εύρος 0,25-1 $\mu\text{g/mL}$ για τη ρετινόλη και 5-30 $\mu\text{g/mL}$ για την α -τοκοφερόλη. Οι ανακτήσεις εμβολιασμένων ομαδοποιημένων δειγμάτων κυμάνθηκαν μεταξύ 80 και 105%, ενώ οι συντελεστές διακύμανσης των μετρήσεων εντός και μεταξύ ημερών ήταν λιγότερο από 10%.

3.6.2 Χαλκός και ψευδάργυρος

Για τον προσδιορισμό του χαλκού, το πλάσμα του δείγματος αραιώθηκε με ίσο όγκο απιονισμένου νερού, ενώ για τον ψευδάργυρο ο δείκτης αραιώσης ήταν 1:5. Πρότυπα διαλύματα εργασίας παρασκευάστηκαν με αραιώση των πρότυπων αποθεμάτων με 10% (v/v) και 5% (v/v) γλυκερόλη και ψευδάργυρο αντίστοιχα και ο προσδιορισμός τους εκτελέστηκε με φασματοφωτόμετρο ατομικής απορρόφησης (Shimadzu AA6300) σε τύπο φλόγα. Οι ανακτήσεις εμβολιασμένων δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 95-105%, ενώ η διακύμανση από μέρα σε μέρα, είτε εντός της ίδιας ημέρας ήταν μικρότερη από 10%. Το εργαστήριο της Δημόσιας Υγείας της Ιατρικής σχολής του πανεπιστημίου Πατρών, με το οποίο διεξήχθησαν οι αναλύσεις, είναι διαπιστευμένο σύμφωνα με το πρότυπο ISO 17025 από το Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης (ΕΣΥΔ) για αναλύσεις μετάλλων.

3.7 Ορισμοί- Κατηγοριοποιήσεις

3.7.1 Κατηγοριοποίηση Σωματικού Βάρους

Τα παιδιά που συμμετείχαν στη παρούσα μελέτη ταξινομήθηκαν ως λιποβαρή, φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, σύμφωνα με τις κατωφλικές τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI), τις σχετικές με την ηλικία και το φύλο τους, όπως ορίζονται από την Παγκόσμια Ομάδα Δράσης για την Παχυσαρκία (International Obesity Task Force, IOTF) [9, 225].

3.7.2 Ορισμός ανεπάρκειας βιταμίνης Α

Η «κατωφλική» τιμή που χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α στην παρούσα μελέτη ήταν η τιμή συγκέντρωσης της ρετινόλης στο πλάσμα $<0,2\text{mg/L}$ (0,70

μmol/L). Στα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν υπάρχει σαφής ορισμός της ανεπάρκειας βιταμίνης Α για το ηλικιακό εύρος που αφορά την εν λόγω πτυχιακή, αλλά οι ερευνητές στην πλειοψηφία τους χρησιμοποιούν για τον ορισμό της ανεπάρκειας της ρετινόλης την κατωφλική τιμή <0,2mg/L [226].

3.7.3 Ορισμός ανεπάρκειας βιταμίνης Ε

Η «κατωφλική» τιμή που χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης Ε στην παρούσα μελέτη ήταν η τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα της α-τοκοφερόλης <5mg/L (12 μmol/L). Στα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν υπάρχει σαφής ορισμός της ανεπάρκειας βιταμίνης Ε για παιδιά ηλικίας 9-13 ετών που αφορούν την εν λόγω πτυχιακή, αλλά οι ερευνητές στην πλειοψηφία τους χρησιμοποιούν για τον ορισμό της ανεπάρκειας της α-τοκοφερόλης την κατωφλική τιμή <5mg/L [227].

3.7.4 Ορισμός ανεπάρκειας ψευδαργύρου

Η «κατωφλική» τιμή που χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό της ανεπάρκειας του ψευδαργύρου στην παρούσα μελέτη ήταν η τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα <0,70 mg/L (<70 μg/dL), η οποία υποστηρίζεται και από βιβλιογραφικά δεδομένα [228].

3.7.5 Ορισμός ανεπάρκειας χαλκού

Η «κατωφλική» τιμή που χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό της ανεπάρκειας του χαλκού στην παρούσα μελέτη ήταν η τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα <0,90 mg/L (<90 μg/dL), η οποία υποστηρίζεται και από βιβλιογραφικά δεδομένα [154, 229].

3.8 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κατηγορικές ή συνεχείς. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά (%), ενώ οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση συνεχών μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov- Smirnov. Για τη συσχέτιση μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο χ^2 . Χρησιμοποιήθηκε, επίσης, το 2-sample z-test for proportions, για να διαπιστώσουμε τις διαφορές μεταξύ των ποσοστών δύο διαφορετικών υποομάδων του δείγματος, για παράδειγμα, μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Για τη συσχέτιση μιας ποσοτικής μεταβλητής, που ακολουθεί την κανονική κατανομή, με μια κατηγορική μεταβλητή με δύο κατηγορίες χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο T- Test. Στην περίπτωση

που η ποσοτική μεταβλητή δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή, το στατιστικό κριτήριο που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Mann-Whitney.

Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν απλές συσχετίσεις με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson(r) ή Spearman(ρ) όπου αυτό ήταν αναγκαίο. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές γραμμικές παλινδρομήσεις για τη διερεύνηση της ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ συνεχών μεταβλητών μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Σε όλες τις παραπάνω αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$.

4. Αποτελέσματα

Όπως προαναφέρθηκε, η μελέτη "Healthy Growth", είναι μια συγχρονική επιδημιολογική έρευνα, που ξεκίνησε το Μάιο του 2007, και περιλαμβάνει συνολικά 2.660 παιδιά ηλικίας 9-13 ετών. Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης από το συνολικό δείγμα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση των επιπέδων του ψευδαργύρου και του χαλκού στον ορό του αίματος, σε τυχαίο και αντιπροσωπευτικό δείγμα 586 παιδιών της μελέτης, 282 αγόρια (48,1%), και 304 κορίτσια (51,9%), καθώς και ανάλυση των επιπέδων ρετινόλης και α-τοκοφερόλης, στο πλάσμα του αίματος, σε τυχαίο δείγμα 299 παιδιών, 141 αγόρια (47,2%), και 158 κορίτσια (52,8%).

Ο Πίνακας 4.1 παρουσιάζει τα κυριότερα περιγραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο. Παρατηρούμε πως ο μέσος όρος της ηλικίας ($\pm$ τυπική απόκλιση) των παιδιών στο σύνολο του δείγματος ήταν $11,2 \pm 0,7$ έτη. Μεταξύ των δύο φύλων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,581$). Ακόμα, στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων δεν εντοπίστηκαν για τη μέση τιμή ($\pm$ τυπική απόκλιση) του σωματικού βάρους ($46,3 \pm 11,4$ kg, $p=0,962$), του ύψους ($149,5 \pm 7,8$ cm, $p=0,092$), του ΔΜΣ ($20,5 \pm 3,91$ kg/m², $p=0,298$).

Σχετικά με τις διαιτητικές προσλήψεις των μικροθρεπτικών συστατικών, αυτές δε διέφεραν μεταξύ των δύο φύλων για τον ψευδάργυρο ($p=0,073$), και τη βιταμίνη Α ($p=0,352$). Επομένως, για το σύνολο των παιδιών του δείγματος, η μέση διαιτητική πρόσληψη του ψευδαργύρου ($\pm$ τυπική απόκλιση) ήταν $11,1 \pm 22,8$ mg/ημέρα, και της βιταμίνης Α ήταν $681,99 \pm 530,11$ μg/ημέρα.

Όσον αφορά τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών στο αίμα, η μέση τιμή της ρετινόλης πλάσματος ($\pm$ τυπική απόκλιση) στο σύνολο του δείγματος ήταν $0,39 \pm 0,11$ mg/L, και της α-τοκοφερόλης πλάσματος $5,98 \pm 2,11$ mg/L. Μεταξύ των δύο φύλων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, στα επίπεδα της ρετινόλης ($p=0,472$), και της α-τοκοφερόλης πλάσματος ($p=0,494$).

Παρατηρούμε πως στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών, υπήρχαν:

- ❖ για τη συνολική ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια (kcal/ημέρα) ($p<0,001$), για την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη χαλκού (mg/ημέρα) ($p=0,013$), και για την ημερήσια διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης Ε (μg/ημέρα) ($p=0,002$), σε κάθε περίπτωση τα αγόρια είχαν υψηλότερες προσλήψεις σε σχέση με τα κορίτσια,

- ❖ για τα επίπεδα ψευδαργύρου πλάσματος (mg/L) ($p=0,001$), και χαλκού πλάσματος (mg/L) ($p<0,001$), τα επίπεδα των βιοχημικών δεικτών ήταν υψηλότερα στα αγόρια και στις δύο περιπτώσεις.

Πίνακας 4.1				
Περιγραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού για το συνολικό δείγμα και ανά φύλο.				
	Σύνολο (n=586)	Αγόρια (n= 282)	Κορίτσια (n= 304)	p-value[†]
	Μέσος όρος +ΤΑ			
Ηλικία	11,2 ± 0,7	11,2 ± 0,6	11,2 ± 0,7	0,581
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά				
Βάρος (kg)	46,3 ± 11,4	46, 4 ± 11,4	46, 3 ± 11,5	0,962
Ύψος (cm)	149,5 ± 7,8	149,0 ± 7,6	150,0 ± 7,9	0,092
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	20,5 ± 3,91	20,7 ± 3,99	20,4 ± 3,8	0,298
Διαιτητική πρόσληψη				
Συνολική Ενέργεια (kcal/ημέρα)	1.871, 6 ± 558,01	1.987,3 ± 563,7	1.764,1 ± 531,4	<0,001
Zn (mg/ημέρα)	11,1 ± 22,8	12,9 ± 32,4	9,5 ± 4,3	0,073
Cu (mg/ημέρα)	0,97 ± 0,8	1,1 ± 1,04	0,9 ± 0,4	0,013
Βιοχημικοί δείκτες				
Zn πλάσματος (mg/L)	0,86 ± 0,122	0,82 ± 0,125	0,79 ± 0,12	0,001
Cu πλάσματος (mg/L)	1,04 ± 0,21	1,09 ± 0,22	1,00 ± 0,19	<0,001
	Σύνολο (n=299)	Αγόρια (n= 141)	Κορίτσια (n= 158)	p-value[†]
Διαιτητική πρόσληψη				
Βιταμίνη Α (μg/ημέρα)	681,99±530,11	712,23±471,54	655,01±577,56	0,352
Βιταμίνη Ε (μg/ημέρα)	7,85±4,04	8,61±4,48	7,18±3,48	0,002
Βιοχημικοί δείκτες				
Ρετινόλη πλάσματος (mg/L)	0,39±0,11	0,39±0,10	0,38±0,11	0,472
α-τοκοφερόλη πλάσματος (mg/L)	5,98±2,11	6,06±2,09	5,89±2,13	0,494

[†]Το p-value έχει προκύψει από το στατιστικό κριτήριο T-test.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p<0,05$.

ΤΑ: Τυπική απόκλιση.

Στον **Πίνακα 4.2** παρουσιάζεται ο επιπολασμός των παιδιών στις διαφορετικές κατηγορίες σωματικού βάρους και σταδίων βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner στο συνολικό δείγμα και ανά φύλο. Παρατηρείται πως, το συνολικό ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών, αντιπροσωπεύει το 41,8% του δείγματος της μελέτης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κατηγορία σωματικού βάρους μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,152$).

Σχετικά με τα στάδια βιολογικής ωρίμανσης κατά Tanner παρατηρούμε πως το 41,8% των αγοριών έναντι του 9,2% των κοριτσιών κατατάχθηκαν στο στάδιο 1 κατά Tanner ($p<0,001$), το 46,5% των αγοριών έναντι του 28,9% των κοριτσιών κατατάχθηκαν στο στάδιο 2 κατά Tanner ($p<0,001$), το 11,3% των αγοριών έναντι του 36,8% των κοριτσιών κατατάχθηκαν στο στάδιο 3 κατά Tanner ($p<0,001$), το 0,4% των αγοριών έναντι του 19,7% των κοριτσιών κατατάχθηκαν στο στάδιο 4 κατά Tanner ($p<0,001$), ενώ για το στάδιο 5 κατά Tanner δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

Πίνακας 4.2

Επιπολασμός παιδιών σε διαφορετικές κατηγορίες σωματικού βάρους και στάδια κατά Tanner, στο συνολικό δείγμα και ανά φύλο.

	Σύνολο (n=586)	Αγόρια (n= 282)	Κορίτσια (n= 304)	p-value [†]
	Συχνότητα ν (%)			
Κατηγορία σωματικού βάρους				
Λιποβαρές & φυσιολογικό βάρος	341 (58,2)	153 (54,3)	188 (61,8)	0,152
Υπέρβαρο	169 (28,8)	91 (32,3)	78 (25,7)	
Παχυσαρκία	76 (13,0)	38 (13,5)	38 (12,5)	
Στάδια κατά Tanner				
Στάδιο 1	146 (24,9)	118 (41,8)	28 (9,2)*	<0,001
Στάδιο 2	219 (37,4)	131 (46,5)	88 (28,9)*	
Στάδιο 3	144 (24,6)	32 (11,3)	112 (36,8)*	
Στάδιο 4	61 (10,4)	1 (0,4)	60 (19,7)*	
Στάδιο 5	16 (2,7)	0 (0,0)	16 (5,3)	

[†]Το p-value έχει εξαχθεί από τον έλεγχο Pearson χ^2 . Για τις επιμέρους ανά ζεύγη συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος 2-sample z-test για ποσοστά. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p<0,05$.

Ο Πίνακας 4.3.1 παρουσιάζει τα ποσοστά των παιδιών με επαρκή ή μη επαρκή διαιτητική πρόσληψη χαλκού και ψευδαργύρου και το ποσοστό των παιδιών με επαρκή ή μη επαρκή επίπεδα χαλκού και ψευδαργύρου στο πλάσμα του αίματος, στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο. Στο σύνολο του δείγματος, ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη χαλκού είχε το 7,9% των παιδιών, και ανεπαρκή διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου είχε το 15,4% των παιδιών. Τα κορίτσια παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης χαλκού (11,6%), σε σχέση με τα αγόρια (3,9%), ($p=0,001$). Παρόμοια, τα ποσοστά της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης ψευδαργύρου ήταν υψηλότερα στα κορίτσια (19,1%), σε σχέση με τα αγόρια (11,3%), ($p=0,009$).

Αναφορικά με τα επίπεδα των μετάλλων στο αίμα, ανεπαρκή επίπεδα χαλκού πλάσματος είχε το 24,7% του συνόλου των παιδιών της μελέτης, και ανεπαρκή επίπεδα ψευδαργύρου πλάσματος το 16,9%. Τα ποσοστά ανεπάρκειας χαλκού ήταν υψηλότερα στα κορίτσια (29,9%) σε σχέση με τα αγόρια (19,1%), ($p=0,003$). Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τα ποσοστά ανεπάρκειας ψευδαργύρου, τα οποία ήταν υψηλότερα στα κορίτσια (21,4%) σε σχέση με τα αγόρια (12,1%), ($p = 0,003$).

Πίνακας 4.3.1

Ποσοστά παιδιών με επαρκή ή μη επαρκή πρόσληψη Χαλκού (Cu) και Ψευδαργύρου (Zn) από τη διατροφή, και με επαρκή ή μη επαρκή επίπεδα Χαλκού (Cu) και Ψευδαργύρου (Zn) στο πλάσμα του αίματος, στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (n=586)	Αγόρια (n= 282)	Κορίτσια (n= 304)	p-value [†]
	Συχνότητα ν (%)			
Διαιτητική πρόσληψη Cu				
≥ EAR	539 (92,1)	271 (96,1)	268 (88,4)	0,001
< EAR	46 (7,9)	11 (3,9)	35 (11,6)	
Διαιτητική Πρόσληψη Zn				
≥ EAR	495 (84,6)	250 (88,7)	245 (80,9)	0,009
< EAR	90 (15,4)	32 (11,3)	58 (19,1)	
Επίπεδα Cu στο πλάσμα				
Φυσιολογικά	441 (75,3)	228 (80,9)	213 (70,1)	

Ανεπαρκή	145 (24,7)	54 (19,1)	91 (29,9)	0,003
Επίπεδα Zn στο πλάσμα				
Φυσιολογικά	487 (83,1)	248 (87,9)	239 (78,6)	0,003
Ανεπαρκή	99 (16,9)	34 (12,1)	65 (21,4)	

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο Pearson χ^2 . Για τις επιμέρους ανά ζεύγη συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος 2-sample z-test για ποσοστά. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

Ο Πίνακας 4.3.2 παρουσιάζει τα ποσοστά παιδιών με επαρκή ή μη επαρκή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α και βιταμίνης Ε, και με επαρκή ή μη επαρκή επίπεδα βιταμίνης Α και βιταμίνης Ε στο πλάσμα του αίματος, στο δείγμα των 299 παιδιών, και ανά φύλο. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων δεν παρατηρήθηκαν για καμία από τις παραπάνω παραμέτρους. Αξίζει να αναφερθεί πως διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α μικρότερης του EAR είχε το 28,1% του συνόλου των παιδιών της μελέτης, και διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Ε μικρότερης του EAR είχε το 77,3% των παιδιών. Όσον αφορά τα επίπεδα των υπό εξέταση βιταμινών στο πλάσμα, ανεπαρκή επίπεδα ρετινόλης πλάσματος είχε το 8% των παιδιών της μελέτης, και ανεπαρκή επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος είχε το 31,8% των παιδιών της μελέτης.

Πίνακας 4.3.2

Ποσοστά παιδιών με επαρκή ή μη επαρκή πρόσληψη βιταμίνης Α και βιταμίνης Ε από τη διατροφή, και με επαρκή ή μη επαρκή επίπεδα Βιταμίνης Α και Βιταμίνης Ε στο πλάσμα του αίματος στο σύνολο του δείγματος και ανά φύλο.

	Σύνολο (n=299)	Αγόρια (n= 141)	Κορίτσια (n= 158)	p-value [†]
	Συχνότητα ν (%)			
Διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α				
≥ EAR	215(71,9)	102(72,3)	113(71,5)	0,875
< EAR	84(28,1)	39(27,7)	45(28,5)	
Διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Ε				
≥ EAR	68(22,7)	37(26,2)	31(19,6)	

< EAR	231(77,3)	104(73,8)	127(80,4)	0,173
Επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα				
Φυσιολογικά	275(92,0)	132(93,6)	143(90,5)	0,323
Ανεπαρκή	24(8,0)	9(6,4)	15(9,5)	
Επίπεδα α-τοκοφερόλης στο πλάσμα				
Φυσιολογικά	204(68,2)	98(69,5)	106(67,1)	0,654
Ανεπαρκή	95(31,8)	43(30,5)	52(32,9)	

†Τα p-values έχουν εξαχθεί από τον έλεγχο Pearson χ^2 . Για τις επιμέρους ανά ζεύγη συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος 2-sample z-test για ποσοστά. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

Στον **Πίνακα 4.4.1** παρουσιάζεται η συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης χαλκού και των παραγόντων που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του (βάσει βιβλιογραφίας), με τα επίπεδα του μετάλλου στο πλάσμα, για το σύνολο των παιδιών της μελέτης. Ωστόσο, δε παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του χαλκού στο πλάσμα, και της διαιτητικής πρόσληψης χαλκού ($p=0,361$). Ακόμα, τα επίπεδα του χαλκού στο πλάσμα δε φαίνεται να συσχετίζονται με τα επίπεδα της διαιτητικής πρόσληψης του σιδήρου ($p=0,655$), του ψευδαργύρου ($p=0,644$) και των φυτικών ινών ($p=0,459$).

Πίνακας 4.4.1 Συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης του Χαλκού (Cu) με τα επίπεδα του στο πλάσμα και με τους παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του, στο σύνολο του δείγματος.

	Διαιτητική πρόσληψη		
	Cu < EAR (n = 46)	Cu ≥ EAR (n = 539)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Cu πλάσματος (mg/L)	1,02 ± 0,18	1,04 ± 0,21	0,361
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Cu πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	35 (76,1)	405 (75,1)	0,886
Ανεπαρκή επίπεδα	11 (23,9)	134 (24,9)	
	Fe < EAR (n = 26)	Fe ≥ EAR (n = 558)	p-value[†]

	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Cu πλάσματος (mg/L)	1,1 ± 0,23	1,04 ± 0,21	0,655
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Cu πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	22 (84,6)	417 (74,7)	0,254
Ανεπαρκή επίπεδα	4 (15,4)	141 (25,3)	
	Zn < EAR (n = 90)	Zn ≥ EAR (n = 494)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Cu πλάσματος (mg/L)	1,03 ± 0,22	1,04 ± 0,21	0,644
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Cu πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	65 (72,2)	374 (75,7)	0,481
Ανεπαρκή επίπεδα	25 (27,8)	120 (24,3)	
	Φυτικές Ίνες < AI (n = 551)	Φυτικές Ίνες ≥ AI (n = 34)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Cu πλάσματος (mg/L)	1,04 ± 0,21	1,02 ± 0,17	0,459
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Cu πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	416 (75,5)	24 (70,6)	0,520
Ανεπαρκή επίπεδα	135 (24,5)	10 (29,4)	

†Τα p-values που αφορούν τη σύγκριση μέσων τιμών προέκυψαν από τον έλεγχο Student's T-test ενώ εκείνα που αφορούν τη σύγκριση ποσοστών προέκυψαν από τον έλεγχο Pearson χ^2 . Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

Στον **Πίνακα 4.4.2** παρουσιάζεται η συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης ψευδαργύρου και των παραγόντων που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του (βάσει βιβλιογραφίας), με τα επίπεδα του μετάλλου στο πλάσμα, για το σύνολο των παιδιών της μελέτης. Ωστόσο, δε παρατηρείται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ψευδαργύρου στο πλάσμα, και της διαιτητικής πρόσληψης ψευδαργύρου ($p=0,196$). Ακόμα, τα

επίπεδα του ψευδαργύρου στο πλάσμα δε φαίνεται να συσχετίζονται με τα επίπεδα της διαιτητικής πρόσληψης του ασβεστίου ($p=0,468$), του σιδήρου ($p=0,733$), του χαλκού ($p=0,530$), και των φυτικών ινών ($p=0,871$).

Πίνακας 4.4.2 Συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης του Ψευδαργύρου (Zn) με τα επίπεδα του στο πλάσμα και με τους παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του στο σύνολο του δείγματος.

	Διαιτητική πρόσληψη		
	Zn < EAR (n = 90)	Zn ≥ EAR (n = 495)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Zn πλάσματος (mg/L)	0,79 ± 0,11	0,81 ± 0,13	0,196
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Zn πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	78 (86,7)	408 (82,4)	0,323
Ανεπαρκή επίπεδα	12 (13,3)	87 (17,6)	
	Ca < EAR (n = 357)	Ca ≥ EAR (n = 227)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Zn πλάσματος (mg/L)	0,80 ± 0,12	0,81 ± 0,13	0,468
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Zn πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	296 (82,9)	189 (83,3)	0,913
Ανεπαρκή επίπεδα	61 (17,1)	38 (16,7)	
	Fe < EAR (n = 26)	Fe ≥ EAR (n = 558)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Zn πλάσματος (mg/L)	0,81 ± 0,10	0,805 ± 0,12	0,733
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Zn πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	24 (92,3)	461 (82,6)	0,198
Ανεπαρκή επίπεδα	2 (7,7)	97 (17,4)	

	Cu < EAR (n = 46)	Cu ≥ EAR (n = 538)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Zn πλάσματος (mg/L)	0,79 ± 0,11	0,81 ± 0,12	0,530
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Zn πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	38 (82,6)	447 (83,1)	0,934
Ανεπαρκή επίπεδα	8 (17,4)	91 (16,9)	
	Φυτικές Ίνες < AI (n = 551)	Φυτικές Ίνες ≥ AI (n = 34)	
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα Zn πλάσματος (mg/L)	0,81 ± 0,12	0,80 ± 0,10	0,871
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα Cu πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	456 (82,8)	30 (88,2)	0,408
Ανεπαρκή επίπεδα	95 (17,2)	4 (11,8)	

†Τα p-values που αφορούν τη σύγκριση μέσων τιμών προέκυψαν από τον έλεγχο Student's T-test ενώ εκείνα που αφορούν τη σύγκριση ποσοστών προέκυψαν από τον έλεγχο Pearson χ^2 . Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

Στον **Πίνακα 4.4.3** παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης των βιταμινών Α και Ε, και των επιπέδων των δεικτών τους στο πλάσμα, στο σύνολο του δείγματος. Ωστόσο, δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης Α και των επιπέδων ρετινόλης πλάσματος ($p=0,500$). Αντίστοιχα, δε παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης Ε, και των επιπέδων α-τοκοφερόλης πλάσματος ($p=0,707$).

Πίνακας 4.4.3 Συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης A και της βιταμίνης E, με τα επίπεδα τους στο πλάσμα, στο σύνολο του δείγματος.

	Διαιτητική πρόσληψη		
	Βιταμίνη A < EAR (n = 84)	Βιταμίνη A ≥ EAR (n = 215)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα ρετινόλης πλάσματος (mg/L)	0,39 ± 0,10	0,38 ± 0,11	0,500
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα ρετινόλης πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	79 (94)	196 (91,2)	0,409
Ανεπαρκή επίπεδα	5 (6,0)	19 (8,8)	
	Βιταμίνη E < EAR (n = 231)	Βιταμίνη E ≥ EAR (n = 68)	p-value[†]
	Μέσος όρος +TA		
Επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος (mg/L)	5,95 ± 2,11	6,06 ± 2,13	0,707
	Συχνότητα ν (%)		
Επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος			
Φυσιολογικά επίπεδα	155 (67,1)	49 (72,1)	0,440
Ανεπαρκή επίπεδα	76 (32,9)	19 (27,9)	

†Τα p-values που αφορούν τη σύγκριση μέσων τιμών προέκυψαν από τον έλεγχο Student's T-test ενώ εκείνα που αφορούν τη σύγκριση ποσοστών προέκυψαν από τον έλεγχο Pearson χ^2 . Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

Ο Πίνακας 4.5 παρουσιάζει τα ποσοστά συνεισφοράς επιλεγμένων ομάδων τροφίμων στη συνολική διαιτητική πρόσληψη χαλκού, ψευδαργύρου, βιταμίνης A, και βιταμίνης E σε παιδιά 9-13 ετών. Είναι προφανές πως τα δημητριακά (28,37%) είναι η κύρια διαιτητική πηγή χαλκού, και ακολουθούν με φθίνουσα σειρά, τα λαχανικά (18,34%), το κρέας (17,82%), και τα φρούτα (16,14%). Για τον ψευδάργυρο η κύρια διαιτητική πηγή του φαίνεται πως είναι το κρέας (31,21%), και ακολουθούν τα γαλακτοκομικά προϊόντα (29,64%), και τα δημητριακά (22,21%). Όσον αφορά τις λιποδιαλυτές βιταμίνες, αρχικά παρατηρούμε ότι όλες οι επιλεγμένες ομάδες τροφίμων συνεισφέρουν σε ποσοστό μεγαλύτερο από 5% στη διαιτητική πρόσληψη των

βιταμινών Α και Ε, για τα παιδιά 9-13 ετών. Τοποθετώντας τις διαιτητικές πηγές των βιταμινών αυτών με φθίνουσα σειρά, σύμφωνα με το ποσοστό της συμμετοχής τους, στη συνολική διαιτητική πρόσληψη των παιδιών προκύπτει πως:

- ❖ για τη βιταμίνη Α η μεγαλύτερη συνεισφορά προέρχεται από τα γαλακτοκομικά προϊόντα (28,01%), και ακολουθούν τα λαχανικά (27,08%), το κρέας (12,06%), τα δημητριακά (9,90%), οι φυτικές πηγές λιπαρών (8,94%), και τέλος τα φρούτα (6,85%),
- ❖ για τη βιταμίνη Ε η μεγαλύτερη συνεισφορά προέρχεται από τις φυτικές πηγές λιπαρών (49,07%), και ακολουθούν τα δημητριακά (12,12%), το κρέας (8,18%), τα λαχανικά (7,14%), τα γαλακτοκομικά (6,94%), και τέλος τα φρούτα (5,74%).

Πίνακας 4.5

Ποσοστά συνεισφοράς επιλεγμένων ομάδων τροφίμων στη συνολική διαιτητική πρόσληψη Χαλκού (Cu), Ψευδαργύρου (Zn), βιταμίνης Α, και βιταμίνης Ε, σε παιδιά ηλικίας 9-13 ετών.

Ομάδες τροφίμων	Χαλκός (%)	Ψευδάργυρος (%)	Βιταμίνη Α (%)	Βιταμίνη Ε (%)
Γαλακτοκομικά	3,22	29,64	28,01	6,94
Κρέας	17,82	31,21	12,06	8,18
Φρούτα	16,14	3,20	6,85	5,74
Λαχανικά	18,34	4,17	27,08	7,14
Λίπος, ελαιόλαδο, ξηροί καρποί	2,91	1,13	8,94	49,07
Δημητριακά	28,37	22,21	9,90	12,12

Τα ποσοστά με έντονο χρώμα αντιστοιχούν σε ομάδες τροφίμων που συνεισφέρουν σε ποσοστό μεγαλύτερο από 5% στη διαιτητική πρόσληψη της εκάστοτε βιταμίνης. Τα τρόφιμα κατηγοριοποιήθηκαν σε έξι ομάδες τροφίμων βάσει της αντίστοιχης κατηγοριοποίησης από το USDA(ChooseMyPlate.gov.)

Ο Πίνακας 4.6 παρουσιάζει τη σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης των μετάλλων χαλκού και ψευδαργύρου από τις ομάδες τροφίμων που αποτελούν τις κύριες διαιτητικές πηγές τους, και με των επιπέδων χαλκού και ψευδαργύρου πλάσματος, αντίστοιχα. Επιπλέον, παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και Ε, από διάφορες ομάδες τροφίμων με τα επίπεδα της ρετινόλης και της α-τοκοφερόλης πλάσματος, αντίστοιχα. Ωστόσο, δε παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των διαιτητικών προσλήψεων των προαναφερθέντων θρεπτικών συστατικών, από τις διάφορες ομάδες τροφίμων, με τα επίπεδα τους στο αίμα, για το σύνολο των παιδιών του δείγματος.

Πίνακας 4.6

Σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης Χαλκού (Cu), Ψευδαργύρου (Zn), Βιταμίνης Α, και Βιταμίνης Ε, από διάφορες ομάδες τροφίμων με τα επίπεδα Χαλκού (Cu) και Ψευδαργύρου (Zn), ρετινόλης, και α-τοκοφερόλης στο πλάσμα.

	Σύνολο (n=573)	
	β	p-value[†]
	Επίπεδα Cu πλάσματος (mg/L)	
Διαιτητική πρόσληψη Cu από:		
Κρέας	-0,010	0,816
Φρούτα	0,020	0,637
Λαχανικά	-0,026	0,530
Δημητριακά	-0,002	0,964
	Επίπεδα Zn πλάσματος (mg/L)	
Διαιτητική πρόσληψη Zn) από:		
Γαλακτοκομικά	0,010	0,816
Κρέας	0,064	0,126
Δημητριακά	0,002	0,958
	Σύνολο (n=297)	
	β	p-value[†]
	Επίπεδα ρετινόλης πλάσματος (mg/L)	
Διαιτητική πρόσληψη Βιταμίνης Α από:		
Γαλακτοκομικά	0,079	0,181
Φρούτα	0,006	0,920
Λαχανικά	-0,050	0,397
Δημητριακά	0,022	0,707
Λιπαρά	-0,049	0,401
Κρέας	0,034	0,568
	Επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος (mg/L)	
Διαιτητική πρόσληψη Βιταμίνης Ε από:		
Γαλακτοκομικά	-0,008	0,896
Φρούτα	-0,040	0,499
Λαχανικά	0,017	0,778
Δημητριακά	0,049	0,407

β: συντελεστής συσχέτισης β (unstandardized). Οι συντελεστές συσχέτισης προέκυψαν από αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p < 0,05$

5. Συζήτηση

Οι διατροφικές ανεπάρκειες στις αναπτυσσόμενες χώρες έχουν μελετηθεί σε αρκετά μεγάλο βαθμό, γεγονός που δεν προκαλεί έκπληξη αφού είναι πολύ διαδεδομένες στον παιδικό πληθυσμό, λόγω της έλλειψης διαθέσιμης τροφής [215, 216]. Ωστόσο, στις αναπτυγμένες χώρες μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και η Ελλάδα, όπου το ζήτημα έλλειψης τροφής έχει λυθεί σε αρκετά μεγάλο βαθμό, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει την προσοχή της κυρίως στην υπέρμετρη λήψη τροφής, και την παχυσαρκία. Πρόσφατες ελληνικές μελέτες αναδεικνύουν το παράδοξο της συνύπαρξης της παχυσαρκίας με τις διατροφικές ανεπάρκειες, όπως αυτή του σιδήρου [217].

Όμως, τα διαθέσιμα δεδομένα που να αποδεικνύουν την ύπαρξη αυτού του παραδόξου και για άλλα θρεπτικά συστατικά είναι περιορισμένα έως μηδενικά. Και για να γίνουμε πιο σαφείς, στην Ελλάδα δε γνωρίζουμε ακόμα ούτε το μέγεθος των διατροφικών ανεπαρειών σε βασικά θρεπτικά συστατικά, όπως είναι η βιταμίνη Α, η βιταμίνη Ε, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος, στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, ούτε με ποιον τρόπο οι διατροφικές συνήθειες των παιδιών συνδέονται με τα επίπεδα των μικροθρεπτικών αυτών συστατικών στο αίμα τους.

Αυτό ακριβώς το βιβλιογραφικό κενό προσπάθησε να καλύψει η εν λόγω μεταπτυχιακή διατριβή. Για το σκοπό αυτό, από το συνολικό δείγμα των 2.660 παιδιών της συγχρονικής επιδημιολογικής μελέτης "Healthy Growth", πραγματοποιήθηκε ανάλυση των επιπέδων ψευδαργύρου και χαλκού πλάσματος, σε τυχαίο και αντιπροσωπευτικό δείγμα 586 παιδιών, καθώς και ανάλυση των επιπέδων ρετινόλης και α-τοκοφερόλης πλάσματος, σε τυχαίο και αντιπροσωπευτικό δείγμα 299 παιδιών της μελέτης.

Διαιτητική πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν πως η μέση διαιτητική πρόσληψη του χαλκού στο σύνολο των παιδιών της μελέτης, ήταν $0,97 \pm 0,8$ mg/ημέρα, ενώ χαμηλότερες διαιτητικές προσλήψεις του μετάλλου παρατηρήθηκαν στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια ($\text{♂} 1,1 \pm 1,04$ mg/ημέρα έναντι $\text{♀} 0,9 \pm 0,4$ mg/ημέρα) και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,013$). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με πρόσφατα ελληνικά δεδομένα [35], και βρίσκονται μεταξύ του εύρους των διατροφικών προσλήψεων του χαλκού που έχουν βρεθεί σε παιδιά και εφήβους άλλων ευρωπαϊκών χωρών [30, 32, 204]. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί πως υψηλότερες προσλήψεις του μετάλλου (από 1,9 έως 2,2 mg/ημέρα) βρέθηκαν στην μελέτη

HELENA, στην οποία συμμετείχαν 3.528 έφηβοι ηλικίας 12,5-17,5 ετών από 10 Ευρωπαϊκές πόλεις, μεταξύ των οποίων βρισκόταν η Αθήνα, και το Ηράκλειο Κρήτης [230], γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στο μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος, και στις ηλικιακές ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας μέση που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη.

Αντίστοιχα η μέση διαιτητική πρόσληψη του ψευδαργύρου στο σύνολο των παιδιών της μελέτης, ήταν $11,1 \pm 22,8$ mg/ημέρα, και υπήρχε η τάση για χαμηλότερη πρόσληψη του μετάλλου στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια ($\text{♂}12,9 \pm 32,4$ έναντι $\text{♀}9,5 \pm 4,3$) ωστόσο η διαφορά αυτή δεν κατάφερε να φτάσει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,073$). Οι τιμές των προσλήψεων που βρέθηκαν, είναι ελαφρώς χαμηλότερες συγκριτικά με παλαιότερα δεδομένα από τις Hassapidou και Fotiadou (2001), που μελέτησαν 582 έφηβους από τη Βόρεια Ελλάδα, και έδειξαν πως η μέση πρόσληψη ψευδαργύρου ήταν 14,2 mg/ημέρα για τα αγόρια, και 11,5 mg/ημέρα για τα κορίτσια, ενώ και σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκαν χαμηλότερες προσλήψεις στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια [231]. Δεδομένου βέβαια πως τα στοιχεία αυτά είναι αρκετά παλαιότερα, πιθανόν να έχουν μεταβληθεί οι διατροφικές συνήθειες των παιδιών στον ελλαδικό χώρο μέσα σε αυτό το διάστημα. Μάλιστα πιο πρόσφατα δεδομένα από τους Papandreou και συνεργάτες (2016), σε παιδιά 9-12 ετών από τη Βόρεια Ελλάδα, έδειξαν πως η μέση πρόσληψη ψευδαργύρου ήταν 9 mg/ημέρα για τα αγόρια, και 8,1 mg/ημέρα για τα κορίτσια, και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διατροφική πρόσληψη του μετάλλου μεταξύ των δύο φύλων [232]. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, βρίσκονται σε συμφωνία με πρόσφατα ελληνικά δεδομένα, από τους Manios και συνεργάτες (2014) [35], και με τα αποτελέσματα της μελέτης HELENA [230], και βρίσκονται μεταξύ του εύρους των διατροφικών προσλήψεων του ψευδαργύρου που έχουν βρεθεί σε παιδιά και εφήβους άλλων ευρωπαϊκών χωρών [30, 32, 204].

Για τη μέση διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης Α, αυτή βρέθηκε να είναι $681,99 \pm 530,11$ μg/ημέρα, ενώ στατιστικά σημαντικές διαφορές δε βρέθηκαν μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,352$). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με πρόσφατα ελληνικά δεδομένα από τους Manios και συνεργάτες (2014) [35], ωστόσο η μέση πρόσληψη που αναφέρθηκε από τους Papandreou και συνεργάτες (2016) ήταν ελαφρώς υψηλότερη ($\text{♂}1063,5$ μg/ημέρα, $\text{♀}1077,3$ μg/ημέρα), ενώ και σε αυτή τη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην διαιτητική πρόσληψη μεταξύ των δύο φύλων [232]. Επιπλέον, η διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης Α που καταγράφηκε από τη μελέτη HELENA ήταν ελαφρώς υψηλότερη (900 έως 1000 μg/ημέρα) [230], ενώ τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται μεταξύ του εύρους των διατροφικών

προσλήψεων της βιταμίνης Α που έχουν βρεθεί σε παιδιά και εφήβους άλλων ευρωπαϊκών χωρών [30, 32, 204].

Για τη μέση διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης Ε, αυτή βρέθηκε να είναι $7,85 \pm 4,04$ mg/ημέρα, ενώ χαμηλότερες διαιτητικές προσλήψεις της βιταμίνης παρατηρήθηκαν στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια, και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,002$). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με άλλα πρόσφατα ελληνικά δεδομένα [35, 232], ωστόσο οι Parandreou και συνεργάτες (2016) δε βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων [232]. Σχετικά με τη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Ε στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό της Ευρώπης, ελαφρώς υψηλότερες προσλήψεις βρέθηκαν στη μελέτη HELENA (από 8,6 έως 9,5 mg/ημέρα) [230], ενώ τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται μεταξύ του εύρους των διατροφικών προσλήψεων της βιταμίνης Ε που έχουν βρεθεί σε παιδιά και εφήβους άλλων ευρωπαϊκών χωρών [30, 32, 204].

Επιπολασμός ανεπαρκών διαιτητικών προσλήψεων των μικροθρεπτικών συστατικών

Επιπλέον, σχετικά με τα ποσοστά των ανεπαρκών διαιτητικών προσλήψεων των υπό μελέτη μετάλλων, αυτά δεν ήταν αμελητέα. Πιο συγκεκριμένα, ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη χαλκού εντοπίστηκε στο 7,9% των συμμετεχόντων, και ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη ψευδαργύρου στο 15,4% των συμμετεχόντων. Η μοναδική μελέτη που βρέθηκε να αξιολογεί τον επιπολασμό της ανεπάρκειας των μετάλλων αυτών στα παιδιά στην Ελλάδα, ήταν η μελέτη των Manios και συνεργατών (2014) [35], όπου τα ποσοστά των ανεπαρκών διαιτητικών προσλήψεων του χαλκού κυμαίνονταν από 1,9% έως 2,9% στα αγόρια, και στα κορίτσια από 7,7% έως 8,4%, αντίστοιχα του ψευδαργύρου από 4,2% έως 6,9% στα αγόρια, και στα κορίτσια από 13,5% έως 13,7%. Σχετικά με τον επιπολασμό της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών στην Ευρώπη, ο Mensink με τους συνεργάτες του [32], έκαναν μια ανασκόπηση με σκοπό τη χαρτογράφηση της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών σε παιδιά 4-17 ετών στην Ευρώπη, και βρέθηκε πως ο επιπολασμός της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης για τον χαλκό ήταν από 0% στη Γερμανία έως 24,1% στο Ην. Βασίλειο, και για τον ψευδάργυρο από 1,5% στη Δανία έως 39,2% στο Ην. Βασίλειο [32].

Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί πως η μελέτη μας ανέδειξε υψηλότερα ποσοστά ανεπαρκών διαιτητικών προσλήψεων στα κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια, τόσο για τον χαλκό ($\text{♀} 11,6\%$ έναντι $\text{♂} 3,9\%$, $p=0,001$), όσο και για τον ψευδάργυρο ($\text{♀} 19,1\%$ έναντι $\text{♂} 11,3\%$, $p=0,009$). Ωστόσο, η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο φύλων, πιθανόν να οφείλεται στην υψηλότερη

ενεργειακή πρόσληψη που παρατηρήθηκε στα αγόρια έναντι των κοριτσιών που μελετήθηκαν ($p<0,001$). Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε μελέτες άλλων ευρωπαϊκών χωρών [32].

Όσον αφορά τα ποσοστά των ανεπαρκών διαιτητικών προσλήψεων των λιποδιαλυτών βιταμινών Α και Ε, αυτά βρέθηκαν ιδιαίτερα αυξημένα. Πιο συγκεκριμένα, ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α εντοπίστηκε στο 28,1% των συμμετεχόντων, και ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Ε στο 77,3% των συμμετεχόντων, ενώ δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων για καμία από τα προαναφερθείσες βιταμίνες. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα των Manios και συνεργατών (2014) [35], όπου τα ποσοστά των ανεπαρκών διαιτητικών προσλήψεων της βιταμίνης Α ήταν στα αγόρια από 24,2% έως 26%, και στα κορίτσια από 22,7% έως 26,9%, αντίστοιχα της βιταμίνης Ε ήταν στα αγόρια από 69,3% έως 74,4%, και στα κορίτσια από 76,3% έως 77,7%. Σχετικά με τον επιπολασμό της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών στην Ευρώπη από μια πρόσφατη ανασκόπηση, φάνηκε πως ο επιπολασμός της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης για τη βιταμίνη Α κυμαινόταν από 1,2% στη Γαλλία και στη Γερμανία, έως 39% στην Ισπανία, και για τη βιταμίνη Ε από 0,3% στη Γαλλία, έως 40,7% στο Βέλγιο [32].

Επομένως, βλέπουμε πως συγκριτικά με δεδομένα άλλων ευρωπαϊκών χωρών, ο επιπολασμός της ανεπαρκούς διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης Ε, στα παιδιά της μελέτης μας είναι ιδιαίτερα υψηλός, και αφορά περισσότερο από τα 3/4 των συμμετεχόντων.

Επίπεδα μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα

Η μέση τιμή των επιπέδων του χαλκού, στο πλάσμα για το σύνολο των παιδιών της μελέτης ήταν $1,04 \pm 0,21$ mg/L, αντίστοιχα η μέση τιμή του ψευδαργύρου ήταν $0,86 \pm 0,122$ mg/L. Τα επίπεδα των μετάλλων ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια ($p<0,001$ για το χαλκό, και $p=0,001$ για τον ψευδάργυρο). Η Voskaki με τους συνεργάτες της (2010), μελετώντας παιδιά από την Ελλάδα 3-14 ετών, βρήκαν υψηλότερες τιμές για το χαλκό ορού ($1,67 \pm 0,35$ mg/L), και υψηλότερες τιμές για τον ψευδάργυρο ορού ($0,99 \pm 0,19$ mg/L) στα παιδιά που μελέτησαν [160]. Οι Ruckgauer και συνεργάτες σε παιδιά 1 μήνα-18 ετών από τη Γερμανία βρήκαν υψηλότερες τιμές χαλκού ορού, και παρόμοιες τιμές ψευδαργύρου ορού συγκριτικά με τις τιμές που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη [70]. Οι Thane και συνεργάτες βρήκαν υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου πλάσματος, σε παιδιά 4-18 ετών από το Ην. Βασίλειο [37], αντίστοιχα υψηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου βρήκαν οι Malvy και συνεργάτες, σε παιδιά 3-16 ετών από τη Γαλλία [159]. Ωστόσο, σε καμία από τις αναφερόμενες

μελέτες δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των μετάλλων μεταξύ των δύο φύλων [37, 70, 159, 204]. Αξίζει όμως να αναφερθεί πως οι μελέτες που βρέθηκαν σχετικά με τα επίπεδα των μετάλλων στην Ευρώπη είναι αρκετά παλαιότερες, οπότε ενδεχομένως να έχουν μεταβληθεί και τα επίπεδα των δεικτών αυτών στο αίμα από τότε.

Η μέση τιμή των επιπέδων της ρετινόλης, στο πλάσμα για το σύνολο των παιδιών της μελέτης ήταν $0,39 \pm 0,11$ mg/L, αντίστοιχα η μέση τιμή της α-τοκοφερόλης ήταν $5,98 \pm 2,11$ mg/L. Ενώ, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φύλων. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα από τη μελέτη HELENA, σχετικά με τη μέση τιμή των επιπέδων ρετινόλης πλάσματος ($0,36 \pm 0,11$ mg/L), αντίθετα πολύ υψηλότερη ήταν η τιμή των επιπέδων της α-τοκοφερόλης πλάσματος ($9,9 \pm 2,1$ mg/L) [47]. Σχετικά με τα επίπεδα της α-τοκοφερόλης των παιδιών της παρούσας μελέτης, αυτά ήταν χαμηλότερα συγκριτικά με όλες τις άλλες ευρωπαϊκές μελέτες που βρέθηκαν σε παιδιά και εφήβους [55, 58, 158, 161-163, 233]. Ενώ αναφορικά με τα επίπεδα της ρετινόλης πλάσματος από δεδομένα άλλων ευρωπαϊκών χωρών, παρόμοια επίπεδα με της παρούσας μελέτης βρέθηκαν από τους Hercberg και συνεργάτες που μελέτησαν παιδιά από τη Γαλλία 10-13 ετών [158], από τους Buzina και συνεργάτες που μελέτησαν παιδιά από τη Γιουγκοσλαβία 12-15 ετών [234], από τους Gregory και συνεργάτες που μελέτησαν παιδιά από τη Μ. Βρετανία 11-14 ετών [161]. Από την άλλη υπήρχαν μελέτες στην Ευρώπη, που ανέδειξαν υψηλότερα επίπεδα ρετινόλης στο αίμα των παιδιών που μελετήθηκαν, συγκριτικά με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, όπως ήταν των Marktl και των συνεργατών, που μελέτησαν παιδιά 11-12 ετών από την Αυστρία [165], καθώς και άλλες μελέτες [55, 163, 235].

Επιπολασμός ανεπαρκών επιπέδων των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα

Σχετικά με τον επιπολασμό των ανεπαρκειών των μετάλλων, βρέθηκε πως για το σύνολο των παιδιών της μελέτης, το 24,7% των παιδιών είχαν ανεπαρκή επίπεδα χαλκού πλάσματος, και αντίστοιχα το 16,9% των παιδιών είχαν ανεπαρκή επίπεδα ψευδαργύρου πλάσματος. Ο επιπολασμός των ανεπαρκειών και για τα δύο μέταλλα, ήταν υψηλότερος στο κορίτσια σε σχέση με τα αγόρια. Στην Ευρώπη, βρέθηκε μόνο μια μελέτη που ανέφερε ποσοστά ανεπαρκών επιπέδων για τον ψευδάργυρο, και αυτή ήταν η βρετανική μελέτη των Thane και συνεργατών σε παιδιά 7-10 ετών [37], στην οποία τα ποσοστά ανεπάρκειας ήταν αρκετά χαμηλότερα από της δικής μας μελέτης (από 0% έως 5%), ενώ, για τον χαλκό δε βρέθηκε αντίστοιχη μελέτη που να αξιολόγησε τα επίπεδα της ανεπάρκειας στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό.

Αναφορικά με τον επιπολασμό των λιποδιαλυτών βιταμινών, βρέθηκε πως στο σύνολο της μελέτης το 8% των παιδιών είχε ανεπαρκή επίπεδα ρετινόλης πλάσματος, και αντίστοιχα το 31,8% των παιδιών είχε ανεπαρκή επίπεδα α-τοκοφερόλης πλάσματος. Ο επιπολασμός των ανεπαρκειών δε διέφερε μεταξύ των φυλών. Τα αποτελέσματα μιας ανασκόπησης ευρωπαϊκών μελετών που πραγματοποιήσαν οι Valtuena και συνεργάτες (2011), έδειξαν πως ανεπαρκή επίπεδα ρετινόλης είχε το 3% ή λιγότερο των παιδιών που μελετήθηκαν, ενώ ανεπαρκή επίπεδα α-τοκοφερόλης είχε το 14-19% των παιδιών [46]. Στη μελέτη HELENA δεν ανευρέθηκαν ποσοστά ανεπάρκειας για τη ρετινόλη πλάσματος, ενώ ανεπαρκή επίπεδα α-τοκοφερόλης εντοπίστηκαν στο 5% των εφήβων που συμμετείχαν [47]. Τέλος, δεδομένα από μια αντιπροσωπευτική εθνική μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου την NDNS, για τα έτη 2008-2009 και 2011-2012, έδειξαν πως για τα παιδιά ηλικίας 4 έως 10 ετών, και 11 έως 18 ετών, το ποσοστό αυτών με αρχόμενη ανεπάρκεια βιταμίνης Α, ήταν της τάξης του 0,1% και 0,3% αντίστοιχα, ενώ, δε βρέθηκε κάποιο περιστατικό με επίπεδα ρετινόλης ορού $<0,1$ mg/L, στο σύνολο του παιδικού πληθυσμού της μελέτης. Και αναφορικά με τα ποσοστά ανεπάρκειας για τη βιταμίνη Ε, όπως αυτά αξιολογήθηκαν από το λόγο α-τοκοφερόλης προς τη συνολική χοληστερόλη, και ήταν 0,9%, 2,5%, 2,7% και 0,7% για τα αγόρια ηλικίας 4 έως 10 ετών, και 11 έως 18 ετών και για τα κορίτσια ηλικίας 4-10 ετών και 11 έως 18 ετών, αντίστοιχα [49].

Ωστόσο, τα αποτελέσματα που προέρχονται από τις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες δεν είναι εύκολο να συγκριθούν με αυτά της παρούσας μελέτης, λόγω των διαφορετικών πληθυσμών που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη, τα ποικίλα ηλικιακά εύρη, και τη διαφοροποίηση στις διαιτητικές συνήθειες που εντοπίζονται μεταξύ των κατοίκων των διαφορετικών χωρών. Επιπλέον, πιθανόν να υπάρχουν διαφοροποιήσεις στις μεθόδους διατροφικής αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη, και ακόμα θα πρέπει να έχουμε υπόψη πως η αξιολόγηση της πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών βασίζεται σε αρκετές παραδοχές, και προϋποθέτει τη σωστή χρήση των βάσεων σύνθεσης τροφίμων, και τέλος υπάρχει ασυμφωνία στον καθορισμό των ορίων ανεπάρκειας, και των επιπέδων βέλτιστης πρόσληψης των εκάστοτε βιταμινών [46].

Συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών με τα επιπέδά τους στο αίμα

Από τα παραπάνω δεδομένα παρατηρούμε υψηλά ποσοστά ανεπαρκειών για τα μικροθρεπτικά συστατικά που μελετήθηκαν, επομένως θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνήσουμε την ύπαρξης ή μη συσχέτισης μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης των επιλεγμένων αυτών μικροθρεπτικών

συστατικών (βιταμίνη Α, βιταμίνη Ε, χαλκός, ψευδάργυρος) με τα επίπεδά τους στο αίμα, στα παιδιά της μελέτης. Ωστόσο, σε καμία από τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, δε βρέθηκε συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών που μελετήθηκαν με τα επίπεδά τους στο αίμα. Επιπλέον, οι ισχυρότεροι διαιτητικοί παράγοντες που ενισχύουν ή παρεμποδίζουν την απορρόφηση του χαλκού και του ψευδαργύρου (βάσει βιβλιογραφίας), δε φάνηκαν να συσχετίζονται με τα επίπεδά των μετάλλων στο αίμα.

Πιθανοί λόγοι στους οποίους μπορεί να οφείλεται η αδυναμία εύρεσης σχέσης μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης και των επιπέδων των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα είναι πως πιθανόν χρειάζεται η εύρεση καταλληλότερων και πιο ευαίσθητων βιολογικών δεικτών για την εκτίμηση των επιπέδων των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα με μικρότερα σφάλματα. Επιπλέον, ο πολύπλοκος μεταβολισμός τους στο σώμα και άλλοι διατροφικοί ή φυσιολογικοί παράγοντες που επεμβαίνουν σε αυτόν, και μεταβάλλουν τα επίπεδα τους στο αίμα. Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε στη βιοδιαθεσιμότητα των βιταμινών και των μετάλλων επιδρούν και παράγοντες όπως η επεξεργασία των τροφίμων (βρασμός, ξεφλούδισμα κλπ). Ακόμα, όσον αφορά τα μέταλλα, η περιεκτικότητα των τροφίμων σε αυτά πιθανόν να επηρεάζεται από παράγοντες όπως είναι οι γεωγραφικοί (κλιματικές συνθήκες, χαρακτηριστικά του εδάφους, προέλευση του νερού), από την εκάστοτε ποικιλία, το βαθμό ωρίμανσης, τη χρήση λιπασμάτων κλπ.

Περιορισμοί-Πλεονεκτήματα

Προκειμένου, να γίνει μια πιο ορθή ερμηνεία των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι περιορισμοί της και τα πλεονεκτήματά της. Αρχικά, όσον αφορά τους περιορισμούς, η μελέτη Healthy Growth αποτελεί μια συγχρονική μελέτη, γεγονός που δε μας επιτρέπει να εξάγουμε αιτιολογικές συσχετίσεις, μιας και δεν ικανοποιείται η βασική προϋπόθεση της χρονικής αλληλουχίας που απαιτείται για να οριστεί μια τέτοιου είδους σχέση. Επίσης, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς αυτά προκύπτουν από ένα υποσύνολο του συνολικού δείγματος της μελέτης Healthy Growth, το οποίο δεν ήταν ιδιαίτερος μεγάλος, το μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε διέφερε μεταξύ των βιταμινών και των μετάλλων. Ωστόσο, το γεγονός ότι το δείγμα της παρούσας μελέτης ήταν αντιπροσωπευτικό του συνολικού δείγματος της μελέτης Healthy Growth, και λήφθηκε υπόψη η διακύμανση της εποχής, του φύλου και των περιοχών, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα από τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, τα στοιχεία της διατροφικής αξιολόγησης προήλθαν από τις συνεντεύξεις των παιδιών με τους ερευνητές, και τα δεδομένα ήταν

αυτοδηλούμενα. Ακόμα, από τα ερωτηματολόγια που συμπλήρωσαν οι γονείς εκτιμήθηκαν τα αυτοδηλούμενα ανθρωπομετρικά, δημογραφικά και κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά της οικογένειας. Τέλος, τα μικροθρεπτικά συστατικά που μελετήθηκαν πέραν του πολύπλοκου μεταβολισμού τους στο σώμα, προσλαμβάνονται σε πολύ μικρές ποσότητες καθημερινά (μg/ημέρα ή mg/ημέρα), και αντίστοιχα τα επίπεδα τους στο αίμα μετρώνται σε (mg/L), γεγονός που αυξάνει το επίπεδο δυσκολίας της εκτίμησης τους.

6. Συμπεράσματα

Οι ανεπάρκειες σε μικροθρεπτικά συστατικά που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, όπως είναι η βιταμίνη Α, η βιταμίνη Ε, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος, είναι υπαρκτές σε παιδιά από τη Ελλάδα, παρά τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας που παρατηρούνται σε αυτόν τον πληθυσμό, αφού η εύκολη πρόσβαση σε διαθέσιμη τροφή δεν σημαίνει απαραίτητα και υγιεινές διατροφικές επιλογές. Οι ανεπάρκειες εντοπίστηκαν τόσο μέσω αξιολόγησης της διαιτητικής πρόσληψης, όσο και μέσω εκτίμησης των επιπέδων των μικροθρεπτικών συστατικών στο αίμα. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τη συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης των μικροθρεπτικών συστατικών με τα επίπεδα τους στο αίμα. Τέλος, οι δυσμενείς επιπτώσεις, που μπορεί να έχουν οι ανεπάρκειες των βιταμινών και των μετάλλων, κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, όπου οι ρυθμοί ανάπτυξης είναι ιδιαίτερα υψηλοί, οδηγεί στην ανάγκη σχεδιασμού κατάλληλων προγραμμάτων παρέμβασης με σκοπό την υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών για την πρόληψη των ελλείψεων στα παιδιά, και κατ' επέκταση την πρόληψη των αναπτυξιακών διαταραχών, καθώς και τη διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους, αφού οι συνήθειες του τρόπου ζωής της παιδικής ηλικίας μεταφέρονται και στην ενήλικη ζωή.

7. Βιβλιογραφία

1. WHO, *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. 2014.
2. WHO. *Obesity and overweight. facts sheets*. 2015 January 2015; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Mei, Z., et al., *Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(6): p. 978-85.
4. Freedman, D.S., et al., *Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study*. Pediatrics, 2001. **108**(3): p. 712-8.
5. WHO. *Global Database on Body Mass Index*. 14/9/2016; Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
6. Barlow, S.E., *Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report*. Pediatrics, 2007. **120 Suppl 4**: p. S164-92.
7. Dietz, W.H. and M.C. Bellizzi, *Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children*. Am J Clin Nutr, 1999. **70**(1): p. 123s-5s.
8. Krebs, N.F., et al., *Assessment of child and adolescent overweight and obesity*. Pediatrics, 2007. **120 Suppl 4**: p. S193-228.
9. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. Bmj, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
10. Kuczmarski, R.J., et al., *2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development*. Vital Health Stat 11, 2002(246): p. 1-190.
11. de Onis, M., et al., *Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents*. Bull World Health Organ, 2007. **85**(9): p. 660-7.
12. WHO. *Data and statistics*. 2014; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>.
13. Kelishadi, R., *Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries*. Epidemiol Rev, 2007. **29**: p. 62-76.
14. Wabitsch, M., A. Moss, and K. Kromeyer-Hauschild, *Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries*. BMC Med, 2014. **12**: p. 17.
15. Olds, T., et al., *Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries*. Int J Pediatr Obes, 2011. **6**(5-6): p. 342-60.
16. OECD. *Obesity update 2014*. Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf>.
17. Tambalis, K.D., et al., *Eleven-year prevalence trends of obesity in Greek children: first evidence that prevalence of obesity is leveling off*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(1): p. 161-6.
18. Kotanidou, E.P., et al., *Ten-year obesity and overweight prevalence in Greek children: a systematic review and meta-analysis of 2001-2010 data*. Hormones (Athens), 2013. **12**(4): p. 537-49.
19. WHO, *Report of the commission on ending childhood obesity*. 2016.
20. Harrington, S., *The role of sugar-sweetened beverage consumption in adolescent obesity: a review of the literature*. J Sch Nurs, 2008. **24**(1): p. 3-12.
21. Maffeis, C., *Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents*. Eur J Pediatr, 2000. **159 Suppl 1**: p. S35-44.
22. St-Onge, M.P., K.L. Keller, and S.B. Heymsfield, *Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights*. Am J Clin Nutr, 2003. **78**(6): p. 1068-73.
23. Rennie, K.L., L. Johnson, and S.A. Jebb, *Behavioural determinants of obesity*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. **19**(3): p. 343-58.
24. Angelopoulos, P., et al., *Assessing children's diet quality in Crete based on Healthy Eating Index: the Children Study*. Eur J Clin Nutr, 2009. **63**(8): p. 964-9.

25. WHO, *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Joint WHO/FAO Expert Consultation*. 2003.
 26. Lynch, C., et al., *Fruit and vegetable consumption in a sample of 11-year-old children in ten European countries--the PRO GREENS cross-sectional survey*. Public Health Nutr, 2014. **17**(11): p. 2436-44.
 27. Popkin, B.M., *The nutrition transition and obesity in the developing world*. J Nutr, 2001. **131**(3): p. 871s-873s.
 28. Brussaard, J.H., et al., *Approach of the US food and nutrition board to daily nutrient requirements: 'a useful basis for the European discussion on risk assessment of nutrients?' Report on a workshop organized by the European Academy of Nutritional Sciences (EANS) and TNO Food and Nutrition Research Institute, 11 December 1998, Brussels*. Eur J Clin Nutr, 1999. **53**(10): p. 786-91.
 29. Hallberg, L., *Results of surveys to assess iron status in Europe*. Nutr Rev, 1995. **53**(11): p. 314-22.
 30. Elmadfa, I., et al., *European Nutrition and Health Report 2009*. Ann Nutr Metab, 2009. **55 Suppl 2**: p. 1-40.
 31. Kaganov, B., et al., *Suboptimal Micronutrient Intake among Children in Europe*. Nutrients, 2015. **7**(5): p. 3524-35.
 32. Mensink, G.B., et al., *Mapping low intake of micronutrients across Europe*. Br J Nutr, 2013. **110**(4): p. 755-73.
 33. Carriquiry, A.L., *Assessing the prevalence of nutrient inadequacy*. Public Health Nutr, 1999. **2**(1): p. 23-33.
 34. Institute of Medicine Subcommittee on, I., I. Uses of Dietary Reference, and I. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference, in *DRI Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. 2000, National Academies Press (US)
- Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).
35. Manios, Y., et al., *Micronutrient intakes among children and adults in Greece: the role of age, sex and socio-economic status*. Nutrients, 2014. **6**(10): p. 4073-92.
 36. Wessells, K.R. and K.H. Brown, *Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e50568.
 37. Thane, C.W., C.J. Bates, and A. Prentice, *Zinc and vitamin A intake and status in a national sample of British young people aged 4-18 y*. Eur J Clin Nutr, 2004. **58**(2): p. 363-75.
 38. Tanumihardjo, S.A., *Vitamin A: biomarkers of nutrition for development*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(2): p. 658S-65S.
 39. Sommer, A. and F.R. Davidson, *Assessment and control of vitamin A deficiency: the Annecy Accords*. J Nutr, 2002. **132**(9 Suppl): p. 2845s-2850s.
 40. WHO. *Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. 2011 10/9/2016]; Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol.pdf>.
 41. WHO, *Comparative Quantification of Health Risks*. Vol. 1. 2004.
 42. Institute of Medicine (U.S.). Panel on Micronutrients., *DRI : dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc : a report of the Panel on Micronutrients ... and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine*. 2001, Washington, D.C.: National Academy Press. xxii, 773 p.
 43. WHO, *Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency*. 2009, Geneva: World Health Organization.
 44. (UNSCN), U.N.S.S.C.o.N., *Sixth report on the world nutrition situation, in Progress in nutrition*. 2010, World Health Organization.
 45. WHO, *World health report 2013*. 2013. p.168.
 46. Valtuena, J., et al., *Retinol, beta-carotene, alpha-tocopherol and vitamin D status in European adolescents; regional differences and variability: a review*. Nutr Hosp, 2011. **26**(2): p. 280-8.

47. Moreno, L.A., et al., *Nutrition and lifestyle in european adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) study*. Adv Nutr, 2014. **5**(5): p. 615s-623s.
48. Breidenassel, C., et al., *Antioxidant vitamin status (A, E, C, and beta-carotene) in European adolescents - the HELENA Study*. Int J Vitam Nutr Res, 2011. **81**(4): p. 245-55.
49. England, P.H., *National Diet and Nutrition Survey : results from years 1, 2, 3 and 4 (combined) of the rolling programme (2008/2009 - 2011/2012)*, ed. A.L. Beverley Bates, Ann Prentice, Chris Bates, Polly Page, Sonja Nicholson, Gillian Swan 2014.
50. Biesalski, H.-K. and O. Adam, *Ernährungsmedizin nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. 3., erw. Aufl ed. 2004, Stuttgart: Thieme. 734 S.
51. El-Sohemy, A., et al., *Population-based study of alpha- and gamma-tocopherol in plasma and adipose tissue as biomarkers of intake in Costa Rican adults*. Am J Clin Nutr, 2001. **74**(3): p. 356-63.
52. Traber, G.M., *Vitamin E*, in *Modern nutrition in health and disease*, A.C. Ross, et al., Editors. 2014, Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: United States. p. xxiv, 1616 p.
53. Traber, M.G., *Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences*. Adv Nutr, 2014. **5**(5): p. 503-14.
54. Strauss, R.S., *Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). National Health and Nutrition Examination Survey*. J Pediatr, 1999. **134**(2): p. 160-5.
55. Molnar, D., T. Decsi, and B. Koletzko, *Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(10): p. 1197-202.
56. Lebold, K.M., et al., *Urinary α -carboxyethyl hydroxychroman can be used as a predictor of α -tocopherol adequacy, as demonstrated in the Energetics Study*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2012. **96**(4): p. 801-809.
57. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. 2000, Frankfurt a/Main: Umschau/Braus. 240 S.
58. Hassapidou, M., A. Kafatos, and G. Manoukas, *Dietary vitamin E intake and plasma tocopherol levels of a group of adolescents from Spili, Crete*. Int J Food Sci Nutr, 1996. **47**(5): p. 365-8.
59. King, C.J. and J.R. Cousins, *Zinc*, in *Modern nutrition in health and disease*, A.C. Ross, et al., Editors. 2014, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. xxiv, 1616 p.
60. Lowe, N.M., K. Fekete, and T. Decsi, *Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(6): p. 2040s-2051s.
61. Gibson, R.S., et al., *Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence*. Br J Nutr, 2008. **99 Suppl 3**: p. S14-23.
62. Lowe, N.M., et al., *EURRECA-Estimating zinc requirements for deriving dietary reference values*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2013. **53**(10): p. 1110-23.
63. Lowe, N.M., et al., *Kinetic parameters and plasma zinc concentration correlate well with net loss and gain of zinc from men*. J Nutr, 2004. **134**(9): p. 2178-81.
64. Gropper, S.A.S., J.L. Smith, and J.L. Groff, *Advanced nutrition and human metabolism*. 4th ed. 2004, Belmont, CA: Thomson/Wadsworth. 600 p.
65. International Zinc Nutrition Consultative, G., et al., *International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control*. Food Nutr Bull, 2004. **25**(1 Suppl 2): p. S99-203.
66. Arvanitidou, V., et al., *Serum copper and zinc concentrations in healthy children aged 3-14 years in Greece*. Biol Trace Elem Res, 2007. **115**(1): p. 1-12.
67. Collins, F.J., *Copper* in *Modern nutrition in health and disease*, A.C. Ross, et al., Editors. 2014, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. xxiv, 1616 p.
68. Shike, M., *Copper in parenteral nutrition*. Gastroenterology, 2009. **137**(5 Suppl): p. S13-7.
69. Jennifer J. Otten, J.P.H., Linda D. Meyers,, *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. 2006.

70. Rukgauer, M., J. Klein, and J.D. Kruse-Jarres, *Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults*. J Trace Elem Med Biol, 1997. **11**(2): p. 92-8.
71. Suliburska, J., et al., *The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. **17**(17): p. 2396-400.
72. *Nomenclature of retinoids. Recommendations 1981*. Eur J Biochem, 1982. **129**(1): p. 1-5.
73. Bendich, A. and J.A. Olson, *Biological actions of carotenoids*. Faseb j, 1989. **3**(8): p. 1927-32.
74. Zemleni, J., et al., *Handbook of vitamins*. Fifth edition. ed. xii, 593 pages.
75. Blomhoff, R. and H.K. Blomhoff, *Overview of retinoid metabolism and function*. J Neurobiol, 2006. **66**(7): p. 606-30.
76. Harrison, E.H., *Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1821**(1): p. 70-7.
77. Harrison, A.C.R.a.E.H., *Vitamin A: Nutritional Aspects of Retinoids and Carotenoids*, in *Handbook of vitamins*, J. Zemleni, Editor. 2007, Taylor & Francis: Boca Raton. p. xii, 593 p.
78. Ross, A.C., *Vitamin A*, in *Modern nutrition in health and disease*, A.C. Ross, Editor. 2014, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. xxiv, 1616 p.
79. Fraser, P.D. and P.M. Bramley, *The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids*. Prog Lipid Res, 2004. **43**(3): p. 228-65.
80. Combs, G.F., *The vitamins : fundamental aspects in nutrition and health*. 3rd ed. 2008, Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press. xix, 583 p.
81. Haskell, M.J., *The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: beta-carotene bioavailability and conversion--evidence in humans*. Am J Clin Nutr, 2012. **96**(5): p. 1193s-203s.
82. Krinsky, N.I. and E.J. Johnson, *Carotenoid actions and their relation to health and disease*. Mol Aspects Med, 2005. **26**(6): p. 459-516.
83. Castenmiller, J.J. and C.E. West, *Bioavailability and bioconversion of carotenoids*. Annu Rev Nutr, 1998. **18**: p. 19-38.
84. Rock, C.L., et al., *Bioavailability of beta-carotene is lower in raw than in processed carrots and spinach in women*. J Nutr, 1998. **128**(5): p. 913-6.
85. Edwards, A.J., et al., *Alpha- and beta-carotene from a commercial puree are more bioavailable to humans than from boiled-mashed carrots, as determined using an extrinsic stable isotope reference method*. J Nutr, 2002. **132**(2): p. 159-67.
86. Novotny, J.A., et al., *Beta-carotene conversion to vitamin A decreases as the dietary dose increases in humans*. J Nutr, 2010. **140**(5): p. 915-8.
87. Yeum, K.J. and R.M. Russell, *Carotenoid bioavailability and bioconversion*. Annu Rev Nutr, 2002. **22**: p. 483-504.
88. Ribaya-Mercado, J.D., et al., *Carotene-rich plant foods ingested with minimal dietary fat enhance the total-body vitamin A pool size in Filipino schoolchildren as assessed by stable-isotope-dilution methodology*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(4): p. 1041-9.
89. Riedl, J., et al., *Some dietary fibers reduce the absorption of carotenoids in women*. J Nutr, 1999. **129**(12): p. 2170-6.
90. Lemke, S.L., et al., *Absorption and retinol equivalence of beta-carotene in humans is influenced by dietary vitamin A intake*. J Lipid Res, 2003. **44**(8): p. 1591-600.
91. Rando, R.R., *Retinoid isomerization reactions in the visual system*. Vitamin A in health and disease 1994.
92. Ross, S.A., et al., *Retinoids in embryonal development*. Physiol Rev, 2000. **80**(3): p. 1021-54.
93. Chen, W. and G. Chen, *The Roles of Vitamin A in the Regulation of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism*. J Clin Med, 2014. **3**(2): p. 453-79.
94. Sommer, A., *Vitamin A deficiency and its consequences: a field guide to detection and control*. 3d ed. 1995, Geneva: World Health Organization. p.69.
95. Hunter, S.C. and E.B. Cahoon, *Enhancing vitamin E in oilseeds: unraveling tocopherol and tocotrienol biosynthesis*. Lipids, 2007. **42**(2): p. 97-108.

96. Colombo, M.L., *An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol-perspectives*. Molecules, 2010. **15**(4): p. 2103-13.
97. Zempleni, J., *Handbook of vitamins*. 4th ed. 2007, Boca Raton: Taylor & Francis. xii, 593 p.
98. Borel, P., D. Preveraud, and C. Desmarchelier, *Bioavailability of vitamin E in humans: an update*. Nutr Rev, 2013. **71**(6): p. 319-31.
99. Kayden, H.J. and M.G. Traber, *Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans*. J Lipid Res, 1993. **34**(3): p. 343-58.
100. Bruno, R.S., et al., *Human vitamin E requirements assessed with the use of apples fortified with deuterium-labeled alpha-tocopheryl acetate*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(2): p. 299-304.
101. Lodge, J.K., et al., *Physiological factors influencing vitamin E biokinetics*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1031**: p. 60-73.
102. Reboul, E., et al., *Bioaccessibility of carotenoids and vitamin E from their main dietary sources*. J Agric Food Chem, 2006. **54**(23): p. 8749-55.
103. Mandalari, G., et al., *Release of protein, lipid, and vitamin E from almond seeds during digestion*. J Agric Food Chem, 2008. **56**(9): p. 3409-16.
104. Jeanes, Y.M., et al., *The absorption of vitamin E is influenced by the amount of fat in a meal and the food matrix*. Br J Nutr, 2004. **92**(4): p. 575-9.
105. Niki, E., *Evidence for beneficial effects of vitamin E*. Korean J Intern Med, 2015. **30**(5): p. 571-9.
106. Herrera, E. and C. Barbas, *Vitamin E: action, metabolism and perspectives*. J Physiol Biochem, 2001. **57**(2): p. 43-56.
107. Sathe, M.N. and A.S. Patel, *Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins*. Nutr Clin Pract, 2010. **25**(4): p. 340-6.
108. Raederstorff, D., et al., *Vitamin E function and requirements in relation to PUFA*. Br J Nutr, 2015. **114**(8): p. 1113-22.
109. Di Donato, I., S. Bianchi, and A. Federico, *Ataxia with vitamin E deficiency: update of molecular diagnosis*. Neurol Sci, 2010. **31**(4): p. 511-5.
110. Sokol, R.J., *Vitamin E deficiency and neurological disorders*, in *Vitamin E in health and disease*, L.F. Packer, Jürgen, Editor. 1993, Dekker: New York. p. xviii, 1000 p.
111. Tanyel, M.C. and L.D. Mancano, *Neurologic findings in vitamin E deficiency*. Am Fam Physician, 1997. **55**(1): p. 197-201.
112. Mills, C.F., *Zinc in human biology*. ILSI human nutrition reviews. 1988, London ; New York: Springer-Verlag. xix, 388 p.
113. Iyengar, G.V., *Reevaluation of the trace element content in Reference Man*. Radiation Physics and Chemistry, 1998. **51**(4-6): p. 545-560.
114. Brown, K.H.W., Sara E.; Peerson, Jan M., *The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency*. Food Nutr. Bull., 2001. **22**: p. 113-125.
115. King, J.C., D.M. Shames, and L.R. Woodhouse, *Zinc homeostasis in humans*. J Nutr, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1360s-6s.
116. Sandstrom, B. and A. Cederblad, *Zinc absorption from composite meals. II. Influence of the main protein source*. Am J Clin Nutr, 1980. **33**(8): p. 1778-83.
117. Lonnerdal, B., *Dietary factors influencing zinc absorption*. J Nutr, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1378s-83s.
118. Sandstrom, B., et al., *Zinc absorption from composite meals. I. The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread*. Am J Clin Nutr, 1980. **33**(4): p. 739-45.
119. Hambidge, K.M., et al., *Zinc bioavailability and homeostasis*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(5): p. 1478s-1483s.
120. Gibson, R.S., et al., *Dietary interventions to prevent zinc deficiency*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(2 Suppl): p. 484s-487s.
121. Knudsen, E., B. Sandstrom, and P. Solgaard, *Zinc, copper and magnesium absorption from a fibre-rich diet*. J Trace Elem Med Biol, 1996. **10**(2): p. 68-76.

122. MacDonald, R.S., *The role of zinc in growth and cell proliferation*. J Nutr, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1500S-8S.
123. Shah, D. and H.P. Sachdev, *Effect of gestational zinc deficiency on pregnancy outcomes: summary of observation studies and zinc supplementation trials*. Br J Nutr, 2001. **85 Suppl 2**: p. S101-8.
124. Ninh, N.X., et al., *Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded Vietnamese children*. Am J Clin Nutr, 1996. **63**(4): p. 514-9.
125. Black, R.E. and S. Sazawal, *Zinc and childhood infectious disease morbidity and mortality*. Br J Nutr, 2001. **85 Suppl 2**: p. S125-9.
126. Bhatnagar, S. and S. Taneja, *Zinc and cognitive development*. Br J Nutr, 2001. **85 Suppl 2**: p. S139-45.
127. LE Caufield, R.B., *Zinc deficiency*, in *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*, A.L. M Ezzati, A Rodgers, C Murray, Editor. 2004, World Health Organization: Geneva.
128. Gibson, R.S., *Zinc: the missing link in combating micronutrient malnutrition in developing countries*. Proc Nutr Soc, 2006. **65**(1): p. 51-60.
129. Moran, V.H., et al., *The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in children: a systematic review and dose-response meta-analysis*. Nutrients, 2012. **4**(8): p. 841-58.
130. Prasad, A.S., *Impact of the discovery of human zinc deficiency on health*. J Am Coll Nutr, 2009. **28**(3): p. 257-65.
131. Mertz, W. and E.J. Underwood, *Trace elements in human and animal nutrition*. 5th ed. 1986, Orlando: Academic Press.
132. Fosmire, G.J., *Zinc toxicity*. Am J Clin Nutr, 1990. **51**(2): p. 225-7.
133. Prasad, A.S., et al., *Hypocupremia induced by zinc therapy in adults*. Jama, 1978. **240**(20): p. 2166-8.
134. Chandra, R.K., *Excessive intake of zinc impairs immune responses*. Jama, 1984. **252**(11): p. 1443-6.
135. Mason, K.E., *A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man*. J Nutr, 1979. **109**(11): p. 1979-2066.
136. Tapiero, H., D.M. Townsend, and K.D. Tew, *Trace elements in human physiology and pathology. Copper*. Biomed Pharmacother, 2003. **57**(9): p. 386-98.
137. Linder, M.C. and M. Hazegh-Azam, *Copper biochemistry and molecular biology*. Am J Clin Nutr, 1996. **63**(5): p. 797S-811S.
138. de Romana, D.L., et al., *Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis*. J Trace Elem Med Biol, 2011. **25**(1): p. 3-13.
139. Pennington, J.T. and D.H. Calloway, *Copper content of foods. Factors affecting reported values*. J Am Diet Assoc, 1973. **63**(2): p. 143-53.
140. Collins, J.F. and L.M. Klevay, *Copper*. Adv Nutr, 2011. **2**(6): p. 520-2.
141. Turnlund, J.R., *Copper nutriture, bioavailability, and the influence of dietary factors*. J Am Diet Assoc, 1988. **88**(3): p. 303-8.
142. Turnlund, J.R., et al., *A stable isotope study of copper absorption in young men: effect of phytate and alpha-cellulose*. Am J Clin Nutr, 1985. **42**(1): p. 18-23.
143. Greger, J.L. and S.M. Snedeker, *Effect of dietary protein and phosphorus levels on the utilization of zinc, copper and manganese by adult males*. J Nutr, 1980. **110**(11): p. 2243-53.
144. Sandstead, H.H., *Copper bioavailability and requirements*. Am J Clin Nutr, 1982. **35**(4): p. 809-14.
145. Turnlund, J.R., et al., *A stable-isotope study of zinc, copper, and iron absorption and retention by young women fed vitamin B-6-deficient diets*. Am J Clin Nutr, 1991. **54**(6): p. 1059-64.
146. Fairweather-Tait, S. and R.F. Hurrell, *Bioavailability of minerals and trace elements*. Nutr Res Rev, 1996. **9**(1): p. 295-324.
147. Ducros, V., et al., *Influence of short-chain fructo-oligosaccharides (sc-FOS) on absorption of Cu, Zn, and Se in healthy postmenopausal women*. J Am Coll Nutr, 2005. **24**(1): p. 30-7.

148. Coudray, C., et al., *Dietary inulin intake and age can affect intestinal absorption of zinc and copper in rats*. J Nutr, 2006. **136**(1): p. 117-22.
149. Jacob, R.A., et al., *Effect of varying ascorbic acid intakes on copper absorption and ceruloplasmin levels of young men*. J Nutr, 1987. **117**(12): p. 2109-15.
150. WHO, *Trace elements in human nutrition and health*. 1996: Geneva.
151. Prohaska, J.R., *Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases)*. Adv Nutr, 2011. **2**(2): p. 89-95.
152. Hellman, N.E. and J.D. Gitlin, *Ceruloplasmin metabolism and function*. Annu Rev Nutr, 2002. **22**: p. 439-58.
153. Prohaska, J.R., *Copper*, in *Present Knowledge in Nutrition*. 2012, Wiley-Blackwell. p. 540-553.
154. Cordano, A., *Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(5 Suppl): p. 1012s-1016s.
155. Uriu-Adams, J.Y. and C.L. Keen, *Copper, oxidative stress, and human health*. Mol Aspects Med, 2005. **26**(4-5): p. 268-98.
156. Winklhofer-Roob, B.M., M.A. van't Hof, and D.H. Shmerling, *Reference values for plasma concentrations of vitamin E and A and carotenoids in a Swiss population from infancy to adulthood, adjusted for seasonal influences*. Clin Chem, 1997. **43**(1): p. 146-53.
157. Cuerq, C., et al., *Establishment of reference values of alpha-tocopherol in plasma, red blood cells and adipose tissue in healthy children to improve the management of chylomicron retention disease, a rare genetic hypocholesterolemia*. Orphanet J Rare Dis, 2016. **11**(1): p. 114.
158. Herberg, S., et al., *Vitamin status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers*. Int J Vitam Nutr Res, 1994. **64**(3): p. 220-32.
159. Malvy, D.J., et al., *Reference values for serum zinc and selenium of French healthy children*. Eur J Epidemiol, 1993. **9**(2): p. 155-61.
160. Voskaki, I., et al., *Serum copper and zinc levels in healthy greek children and their parents*. Biol Trace Elem Res, 2010. **134**(2): p. 136-45.
161. Gregory, J., S. Lowe, and C.J. Bates, *National Diet and Nutrition Survey : young people aged 4 to 18 years; volume 1: report of the diet and nutrition survey*. 2000: The Stationery Office.
162. Malvy, J.M., et al., *Retinol, beta-carotene and alpha-tocopherol status in a French population of healthy children*. Int J Vitam Nutr Res, 1989. **59**(1): p. 29-34.
163. Drott, P., S. Meurling, and M. Gebre-Medhin, *Interactions of vitamins A and E and retinol-binding protein in healthy Swedish children--evidence of thresholds of essentiality and toxicity*. Scand J Clin Lab Invest, 1993. **53**(3): p. 275-80.
164. Herbeth, B., Y. Spyckerelle, and J.P. Deschamps, *Determinants of plasma retinol, beta-carotene, and alpha-tocopherol during adolescence*. Am J Clin Nutr, 1991. **54**(5): p. 884-9.
165. Marktl, W., B. Rudas, and G. Brubacher, *The vitamin status of Viennese school children aged 11-12 years*. Int J Vitam Nutr Res, 1982. **52**(2): p. 198-206.
166. *SIGHT AND LIFE MANUAL ON VITAMIN A DEFICIENCY DISORDERS (VADD)*. Community Eye Health, 2000. **13**(34): p. 28-28.
167. Drevon, C.A., *Absorption, transport and metabolism of vitamin E*. Free Radic Res Commun, 1991. **14**(4): p. 229-46.
168. Ford, L., et al., *The value of measuring serum cholesterol-adjusted vitamin E in routine practice*. Ann Clin Biochem, 2006. **43**(Pt 2): p. 130-4.
169. Monteiro, C.A., et al., *Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review*. Bull World Health Organ, 2004. **82**(12): p. 940-6.
170. Monteiro, C.A., W.L. Conde, and B.M. Popkin, *Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975-2003*. Am J Public Health, 2007. **97**(10): p. 1808-12.
171. Garcia, O.P., K.Z. Long, and J.L. Rosado, *Impact of micronutrient deficiencies on obesity*. Nutr Rev, 2009. **67**(10): p. 559-72.
172. Steinberger, J. and S.R. Daniels, *Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the*

- Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*, 2003. **107**(10): p. 1448-53.
173. Springer, S.C., et al., *Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. *Pediatrics*, 2013. **131**(2): p. e648-64.
 174. Freedman, D.S., et al., *Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study*. *J Pediatr*, 2007. **150**(1): p. 12-17.e2.
 175. Freedman, D.S., et al., *The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study*. *Pediatrics*, 2005. **115**(1): p. 22-7.
 176. Suzuki, K., et al., *Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2003. **4**(3): p. 259-66.
 177. Vazzana, N., et al., *Determinants of increased cardiovascular disease in obesity and metabolic syndrome*. *Curr Med Chem*, 2011. **18**(34): p. 5267-80.
 178. Codoner-Franch, P., et al., *Is obesity associated with oxidative stress in children?* *Int J Pediatr Obes*, 2010. **5**(1): p. 56-63.
 179. Soory, M., *Relevance of nutritional antioxidants in metabolic syndrome, ageing and cancer: potential for therapeutic targeting*. *Infect Disord Drug Targets*, 2009. **9**(4): p. 400-14.
 180. Beydoun, M.A., et al., *Serum antioxidant concentrations and metabolic syndrome are associated among U.S. adolescents in recent national surveys*. *J Nutr*, 2012. **142**(9): p. 1693-704.
 181. Coyne, T., et al., *Metabolic syndrome and serum carotenoids: findings of a cross-sectional study in Queensland, Australia*. *Br J Nutr*, 2009. **102**(11): p. 1668-77.
 182. Kuno, T., et al., *Antioxidant vitamin levels in plasma and low density lipoprotein of obese girls*. *Free Radic Res*, 1998. **28**(1): p. 81-6.
 183. Sarni, R.O., et al., *Serum retinol and total carotene concentrations in obese pre-school children*. *Med Sci Monit*, 2005. **11**(11): p. Cr510-4.
 184. Gunanti, I.R., et al., *Low serum concentrations of carotenoids and vitamin E are associated with high adiposity in Mexican-American children*. *J Nutr*, 2014. **144**(4): p. 489-95.
 185. Morinobu, T., et al., *Nutritional status of beta-carotene, alpha-tocopherol and retinol in obese children*. *Int J Vitam Nutr Res*, 2002. **72**(3): p. 119-23.
 186. Neuhouwer, M.L., et al., *Serum concentrations of retinol, alpha-tocopherol and the carotenoids are influenced by diet, race and obesity in a sample of healthy adolescents*. *J Nutr*, 2001. **131**(8): p. 2184-91.
 187. Decsi, T., D. Molnar, and B. Koletzko, *Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys*. *J Pediatr*, 1997. **130**(4): p. 653-5.
 188. Decsi, T., D. Molnar, and B. Koletzko, *Lipid corrected plasma alpha-tocopherol values are inversely related to fasting insulinaemia in obese children*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1996. **20**(10): p. 970-2.
 189. Matthews, K.A., et al., *Vitamin A deficiency impairs fetal islet development and causes subsequent glucose intolerance in adult rats*. *J Nutr*, 2004. **134**(8): p. 1958-63.
 190. Hachisuka, H. and H. Uno, *Effects of retinoic acid on the epidermal Langerhans cells and beta-glucuronidase activity in macaque skin*. *Am J Dermatopathol*, 1987. **9**(4): p. 316-23.
 191. Tavridou, A., et al., *Serum concentrations of vitamins A and E in impaired glucose tolerance*. *Clin Chim Acta*, 1997. **266**(2): p. 129-40.
 192. Aasheim, E.T. and T. Bohmer, *Low preoperative vitamin levels in morbidly obese patients: a role of systemic inflammation?* *Surg Obes Relat Dis*, 2008. **4**(6): p. 779-80.
 193. Botella-Carretero, J.I., et al., *Retinol and alpha-tocopherol in morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease*. *Obes Surg*, 2010. **20**(1): p. 69-76.
 194. Bieri, J.G. and R.P. Evarts, *Effect of plasma lipid levels and obesity on tissue stores of alpha-tocopherol*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1975. **149**(2): p. 500-2.
 195. Mohanty, P., et al., *Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(8): p. 2970-3.
 196. Rifici, V.A., S.H. Schneider, and A.K. Khachadurian, *Stimulation of low-density lipoprotein oxidation by insulin and insulin like growth factor I*. *Atherosclerosis*, 1994. **107**(1): p. 99-108.

197. Efe, H., et al., *Decreased neutrophil antioxidative enzyme activities and increased lipid peroxidation in hyperlipoproteinemic human subjects*. Clin Chim Acta, 1999. **279**(1-2): p. 155-65.
198. Vioque, J., et al., *Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects*. Br J Nutr, 2007. **97**(5): p. 977-86.
199. Bouglé, D.L., F. Bureau, and D. Laroche, *Trace element status in obese children: Relationship with metabolic risk factors*. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2009. **4**(2): p. e98-e100.
200. Konukoglu, D., et al., *Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients*. J Nutr Biochem, 2004. **15**(12): p. 757-60.
201. Laitinen, R., et al., *Zinc, copper, and growth status in children and adolescents*. Pediatr Res, 1989. **25**(4): p. 323-6.
202. Perrone, L., et al., *Zinc, copper, and iron in obese children and adolescents*. Nutrition Research, 1998. **18**(2): p. 183-189.
203. Blazewicz, A., et al., *Differences in trace metal concentrations (Co, Cu, Fe, Mn, Zn, Cd, And Ni) in whole blood, plasma, and urine of obese and nonobese children*. Biol Trace Elem Res, 2013. **155**(2): p. 190-200.
204. Lambert, J., et al., *Dietary intake and nutritional status of children and adolescents in Europe*. Br J Nutr, 2004. **92 Suppl 2**: p. S147-211.
205. Al-Tahan, J., M. Gonzalez-Gross, and K. Pietrzik, *B-vitamin status and intake in European adolescents. A review of the literature*. Nutr Hosp, 2006. **21**(4): p. 452-65.
206. Manios, Y., et al., *Food group and micronutrient intake adequacy among children, adults and elderly women in Greece*. Nutrients, 2015. **7**(3): p. 1841-58.
207. Vandevijvere, S., et al., *Evaluation of food and nutrient intake assessment using concentration biomarkers in European adolescents from the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study*. Br J Nutr, 2013. **109**(4): p. 736-47.
208. Cao, J., et al., *Effects of egg and vitamin A supplementation on hemoglobin, retinol status and physical growth levels of primary and middle school students in Chongqing, China*. Asia Pac J Clin Nutr, 2013. **22**(2): p. 214-21.
209. Ford, E.S., et al., *Serum carotenoid concentrations in US children and adolescents*. Am J Clin Nutr, 2002. **76**(4): p. 818-27.
210. Alves, C.X., et al., *Serum zinc reference intervals and its relationship with dietary, functional, and biochemical indicators in 6- to 9-year-old healthy children*. Food Nutr Res, 2016. **60**: p. 30157.
211. Ghasemi, A., et al., *Pediatric reference values for serum zinc concentration in Iranian subjects and an assessment of their dietary zinc intakes*. Clin Biochem, 2012. **45**(15): p. 1254-6.
212. Urbano, M.R., et al., *[Iron, copper and zinc in adolescents during pubertal growth spurt]*. J Pediatr (Rio J), 2002. **78**(4): p. 327-34.
213. Garrett-Laster, M., et al., *A lowering effect of a pharmacological dose of vitamin E on serum vitamin a in normal adults*. Nutrition Research. **1**(6): p. 559-564.
214. Sugawara, T., et al., *Lysophosphatidylcholine enhances carotenoid uptake from mixed micelles by Caco-2 human intestinal cells*. J Nutr, 2001. **131**(11): p. 2921-7.
215. Bailey, R.L., K.P. West, Jr., and R.E. Black, *The epidemiology of global micronutrient deficiencies*. Ann Nutr Metab, 2015. **66 Suppl 2**: p. 22-33.
216. Black, R.E., et al., *Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries*. Lancet, 2013. **382**(9890): p. 427-51.
217. Manios, Y., et al., *The double burden of obesity and iron deficiency on children and adolescents in Greece: the Healthy Growth Study*. J Hum Nutr Diet, 2013. **26**(5): p. 470-8.
218. Moschonis, G., et al., *Social, economic and demographic correlates of overweight and obesity in primary-school children: preliminary data from the Healthy Growth Study*. Public Health Nutr, 2010. **13**(10A): p. 1693-700.
219. Crete, U.o., *Food Composition Tables nutrition.med.uoc.gr/GreekTables* 1991.

220. Trichopoulou, A., *Composition tables of foods and Greek dishes. School of Medicine: Department of Hygiene and Epidemiology*. 2004, Athens, Greece
221. Nielsen, B.M., et al., *Prediction of fat-free body mass from bioelectrical impedance among 9- to 11-year-old Swedish children*. *Diabetes Obes Metab*, 2007. **9**(4): p. 521-39.
222. Tanner, J.M., *Growth at Adolescence*. . 1955, Pp. xii. 212. pl. 11. Blackwell Scientific Publications: Oxford.
223. Leotsinidis, M., et al., *Plasma retinol and tocopherol levels in greek elderly population from an urban and a rural area: associations with the dietary habits*. *Eur J Epidemiol*, 2000. **16**(11): p. 1009-16.
224. Khan, A., et al., *An optimized and validated RP-HPLC/UV detection method for simultaneous determination of all-trans-retinol (vitamin A) and alpha-tocopherol (vitamin E) in human serum: comparison of different particulate reversed-phase HPLC columns*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010. **878**(25): p. 2339-47.
225. Cole, T.J., et al., *Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey*. *Bmj*, 2007. **335**(7612): p. 194.
226. Stephensen, C.B. and G. Gildengorin, *Serum retinol, the acute phase response, and the apparent misclassification of vitamin A status in the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **72**(5): p. 1170-8.
227. Dror, D.K. and L.H. Allen, *Vitamin E deficiency in developing countries*. *Food Nutr Bull*, 2011. **32**(2): p. 124-43.
228. Hotz, C., J.M. Pearson, and K.H. Brown, *Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980)*. *Am J Clin Nutr*, 2003. **78**(4): p. 756-64.
229. Bui, V.Q., et al., *Associations between serum C-reactive protein and serum zinc, ferritin, and copper in Guatemalan school children*. *Biol Trace Elem Res*, 2012. **148**(2): p. 154-60.
230. Diethelm, K., et al., *Nutrient intake of European adolescents: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study*. *Public Health Nutr*, 2014. **17**(3): p. 486-97.
231. Hassapidou, M.N. and E. Fotiadou, *Dietary intakes and food habits of adolescents in northern Greece*. *Int J Food Sci Nutr*, 2001. **52**(2): p. 109-16.
232. Papandreou, D., et al., *Are Dietary Intakes Related to Obesity in Children?* *Open Access Maced J Med Sci*, 2016. **4**(2): p. 194-9.
233. Elmadfa, I., et al., *Nutritional status and the immune system: fat-soluble vitamins and other nutrients*. *Bibl Nutr Dieta*, 1994(51): p. 136-41.
234. Buzina, R., et al., *Nutritional status and physical working capacity*. *Hum Nutr Clin Nutr*, 1982. **36**(6): p. 429-38.
235. Krajcovicova-Kudlackova, M., et al., *Influence of vegetarian and mixed nutrition on selected haematological and biochemical parameters in children*. *Nahrung*, 1997. **41**(5): p. 311-4.