

УДК 616.379-008.64-053.2:577.12

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ

В.Е. Маркевич, Н.В. Глущенко

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

ВСТУП

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1) відносять до мікроелементозів [1, 2]. Проте, одним із найменш вивчених аспектів хвороби є стан саме мікроелементного забезпечення. Незважаючи на високу біологічну активність та фундаментальне значення мікроелементів (МЕ), достовірних даних про їх вміст у сироватці та еритроцитах хворих на ЦД-1 дітей залежно від рівня глікемічного контролю не знайдено. Дослідження особливостей забезпечення МЕ сироватки крові, еритроцитів дітей хворих на ЦД-1 дозволить установити особливості мікроелементного забезпечення та розробити рекомендації щодо корекції у випадку їх дисбалансу та дефіциту.

МЕТА РОБОТИ

Дослідити мікроелементне забезпечення залізом (Fe), цинком (Zn), міддю (Cu), хромом (Cr), кобальтом (Co) дітей хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від рівня глікемічного контролю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення МЕ (заліза, міді, цинку, хрому, кобальту) проводилося у сироватці крові та еритроцитах 64 хворих на ЦД-1 дітей залежно від рівня глікемічного контролю (ГК). Стан компенсації ЦД-1 оцінювався згідно ISPAD (Consensus for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents 2000). Оптимальний рівень ГК мали 10 дітей (група I), субоптимальний – 30 (група II), рівень ГК із високим ризиком для життя – 24 хворих (група III). Групу порівняння склали 30 практично здорових дітей.

Для визначення МЕ у біосубстратах використовували метод атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1, виробництва НВО «Selmi» (Україна), оснащеному комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислювання вмісту МЕ.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми Excel. Використовували методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень. Для всіх показників визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Ст'юдента (t) визначали показник достовірності (P), різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що діти хворі на ЦД-1, мають у 2,7 разу порівняно зі здоровими дітьми менший вміст сироваткового заліза, котрий залежав від

рівня глікемічного контролю (рисунок 1). Зокрема, у дітей I групи він був у 1,9 разу, а у пацієнтів II та III групи в 2,3 разу достовірно нижчим ніж у групі порівняння (табл. 1).

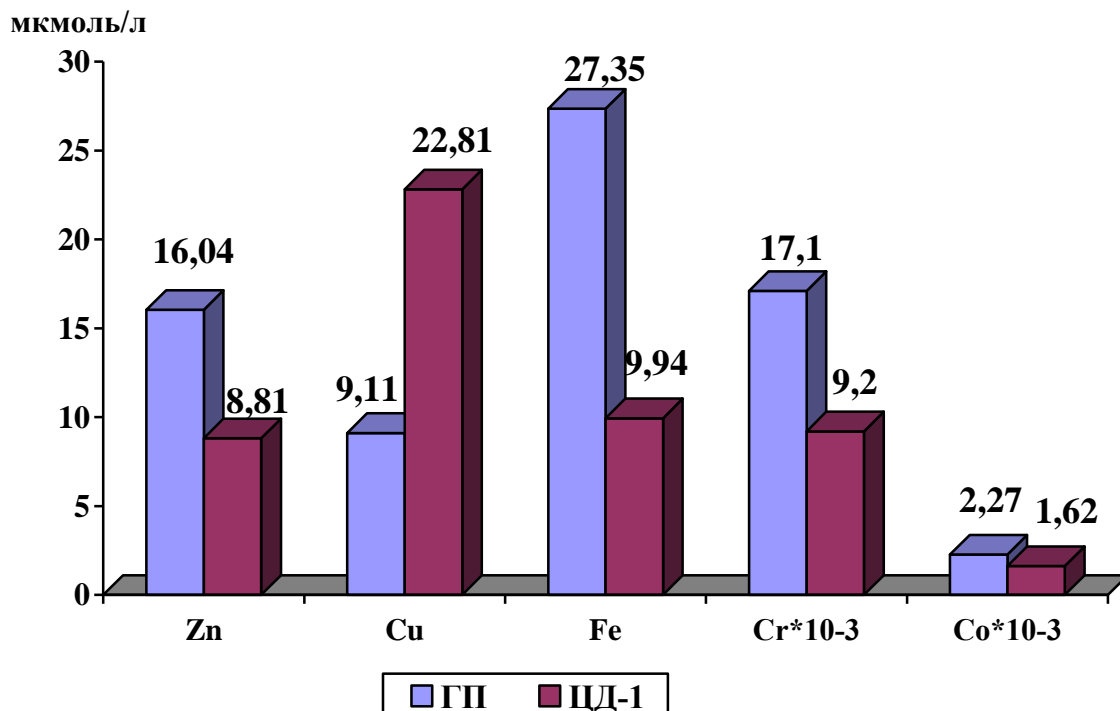
При дослідженні особливостей забезпечення цинком виявлено, що його вміст у сироватці крові знижувався майже вдвічі порівняно зі здоровими дітьми (рисунок 1). Причому, найбільший дефіцит мали пацієнти із рівнем глікемічного контролю високого ризику (ГКВР). У них вміст Zn зменшувався у 2,5 разу відносно групи порівняння та майже у 2 рази порівняно з дітьми, що мали оптимальний рівень ГК. У разі субоптимального рівня ГК вміст Zn був у 1,6 разу нижчим відносно групи порівняння. Слід зауважити, що у разі оптимального рівня ГК вміст цинку майже не відрізнявся від здорових дітей та складав $13,53 \pm 0,671$ мкмоль/л проти $16,04 \pm 1,263$ мкмоль/л (табл. 1).

Вміст міді був стабільно високим у всіх трьох групах дітей, причому він не залежав від рівня ГК (рисунок 1). Діапазон коливань Cu у сироватці крові становив від 20,95 до 25,11 мкмоль/л, що виявилось в 2,3 -2,8 разу вищим, ніж у групі порівняння. Найбільший показник вмісту міді мали діти із ГКВР, у яких концентрація міді була в 2,8 разу вищою, ніж у здорових дітей (табл. 1).

Вміст хрому виявився низьким у всіх дітей з ЦД-1, причому він мав залежність від рівня глікемічного контролю (табл. 1). Значний дефіцит хрому знаходили у разі показника ГК із високим ризиком для життя. Він

був у 2,5 разу меншим, ніж у здорових дітей. У випадку субоптимального рівня ГК зберігалась гіпохромемія - вміст Сг був нижчим у 2,1 разу відносно групи порівняння. У групі дітей з оптимальним рівнем ГК сироватковий вміст хрому достовірно не відрізнявся від вмісту у сироватці здорових дітей ($15,0 \cdot 10^{-3} \pm 1,5 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л та $17,0 \cdot 10^{-3} \pm 1,4 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л відповідно) (табл.1).

Рисунок 1



Вміст мікроелементів у сироватці крові дітей хворих на ЦД-1

Сироватковий вміст кобальту у разі ЦД-1 був у 1,4 разу меншим відносно групи порівняння. Причому, у дітей III групи був меншим у 1,7 разу, у хворих II групи – в 1,3 разу ніж у здорових, а у пацієнтів I групи практично не відрізнявся від групи порівняння.

Таблиця 1

Вміст мікроелементів у сироватці крові дітей хворих на ЦД-1

МЕ(мкмоль/л)	Група порівняння	I група	II група	III група
Zn	16,04±1,263 n=30	13,53±0,671 n=10	9,73±0,798 n=30 P1<0,001 P2<0,01	6,54±0,888 n=24 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,05
Fe	27,35±2,112 n=30	14,43±0,513 n=10 P1<0,001	11,03±1,14 n=30 P1<0,001	11,64±1,171 n=24 P2<0,05
Cu	9,11±0,882 n=30	20,95±2,073 n=9 P1<0,001	21,23±1,658 n=25 P1<0,01	25,11±1,337 n=24 P1<0,001
Cr*10⁻³	17,0±1,4 n=23	15,0±1,5 n=9 P3<0,05	8,0±0,8 n=19 P2<0,05	7,0±0,7 n=13 P1<0,05 P2<0,05
Co*10⁻³	2,27±0,239 n=20	2,05±0,231 n=10	1,73±0,151 n=19	1,37±0,144 n=19 P1<0,01

Примітки:

P1-достовірність показників відносно групи порівняння;

P2- достовірність показників відносно хворих із оптимальним рівнем ГК;

P3- достовірність показників відносно хворих із ГК високого ризику.

З метою поглибленого аналізу порушень мікроелементного складу досліджувались коефіцієнти співвідношень окремих МЕ у сироватці крові (таблиця 2). Встановлено, що у дітей із оптимальним рівнем ГК збільшувались порівняно зі здоровими сироваткові коефіцієнти співвідношень Cu/Fe у 3 рази, Cu/Zn та Cu/Cr - у 2,5 разу. Меншими у 1,7

разу у пацієнтів I групи виявилися коефіцієнти співвідношення Fe/Zn, Fe/Cr, Zn/Cr, Fe/Co та Zn/Co порівняно з дітьми групи порівняння.

У разі субоптимального рівня ГК мікроелементний дисбаланс був найбільш виражений у парах Cu/Cr (більше у 6,5 разу) та Cu/Zn, Cu/Fe, Cu/Co (більше у 4 рази) відносно групи порівняння за рахунок значного сироваткового підвищення вмісту міді. Майже вдвічі знижувались показники Fe/Zn, Fe/Cr, Fe/Co та Zn/Co. Практично не відрізнялись від співвідношень у здорових дітей показники Zn/Cr і Cr/Co.

При дослідженні особливостей коефіцієнтів співвідношення МЕ у разі показника глікемічного контролю високого ризику встановлено, що найбільші зміни відбувались у парах, пов'язаних із міддю. Зокрема, збільшувались у 8 разів показники співвідношення Cu/Cr, у 7 разів - Cu/Co, у 6 разів - Cu/Zn, у 5 - Cu/Fe. Гіперкупруемія у дітей даної групи виявилась найбільшою, а вміст хрому, цинку та кобальту - найнижчими.

Таблиця 2

**Коефіцієнти співвідношень мікроелементів у сироватці крові дітей
хворих на ЦД-1**

Співвідно- шення	Група порівняння	I група	II група	III група
Cu/Zn	0,66±0,067 n=30	1,65±0,112 n=9 P1<0,001 P3<0,001	2,47±0,256 n=25 P1<0,001 P2<0,01 P3<0,01	4,01±0,465 n=20 P1<0,001 P2<0,001

Fe/Zn	1,82±0,185 n=30	1,07±0,049 n=10 P1<0,001	1,26±0,112 n=25 P1<0,05 P3<0,01	2,37±0,285 n=19 P2<0,001
Cu/Fe	0,45±0,056 n=30	1,44±0,142 n=9 P1<0,001 P3<0,05	1,78±0,139 n=21 P1<0,001	2,37±0,316 n=19 P1<0,001
Cu/Cr *10³	0,47±0,052 n=23	1,36±0,147 n=9 P1<0,001	3,07±0,412 n=19 P1<0,001 P2<0,001	3,93±0,365 n=13 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Cr *10³	2,51±0,236 n=23	1,33±0,137 n=9 P1<0,001	1,84±0,172 n=19 P1<0,05 P2<0,05	1,71±0,184 n=13 P1<0,05
Zn/Cr*10³	1,43±0,114 n=20	0,90±0,044 n=9 P1<0,001	1,2±0,083 n=19 P2<0,01	0,93±0,119 n=13 P1<0,01
Cu/Co*10³	2,85±0,277 n=23	10,09±0,087 n=9 P1<0,001	11,63±0,973 n=19 P1<0,001 P3<0,001	20,72±1,861 n=13 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Co*10³	10,54±1,558 n=23	6,3±0,562 n=9 P1<0,05	6,66±0,671 n=19 P1<0,05	5,82±0,485 n=13 P1<0,01
Zn/Co*10³	10,58±1,215 n=23	6,02±0,678 n=9 P1<0,01	5,34±0,486 n=19 P1<0,001	4,44±0,487 n=13 P1<0,001
Cr/Co	5,33±0,525 n=23	5,25±0,123 n=9	4,48±0,489 n=19 P3<0,01	2,78±0,182 n=13 P1<0,001 P2<0,001

Примітки:

P1-відносно групи порівняння;

P2-відносно хворих із оптимальним рівнем ГК;

P3-відносно хворих із ГК високого ризику.

Отже, у дітей хворих на ЦД-1 рано виникає дефіцит та дисбаланс МЕ у сироватці крові. Знайдено зниження вмісту заліза, підвищення вмісту міді навіть при оптимальному рівні ГК та значний дефіцит вмісту хрому, цинку та кобальту у разі показника глікемічного контролю із високим ризиком для життя, що має значення для перебігу хвороби, розвитку та прогресування хронічних діабетичних ускладнень.

Дисбаланс МЕ спостерігався і в еритроцитах (табл. 3). Зокрема, у дітей I групи вміст цинку знижувався лише на 3,3%, а вміст заліза та кобальту не відрізнявся від здорових. У другій групі мало місце зниження вмісту цинку на 60,7%, заліза - на 6,8%, кобальту – на 22% відносно групи порівняння. У дітей із ГКВР спостерігалось зменшення еритроцитарного пулу цинку на 62,3%, кобальту на 44% та заліза на 21,3% порівняно зі здоровими. На відміну від підвищення сироваткового вмісту міді у всіх хворих на ЦД-1, збільшення в еритроцитах Cu виявили лише у дітей III групи, де концентрація міді перевищувала на 30,2% показник групи порівняння.

В еритроцитах дітей I та II групи забезпечення міддю було, навпаки, на 24,7% меншим порівняно зі здоровими дітьми. Еритроцитарна концентрація хрому мала тенденцію до зростання. У дітей із оптимальним рівнем ГК цей показник не відрізнявся від групи порівняння, а в обстежених II та III груп вміст Cr був однаковим і перевищував в 2,5 разу показник вмісту в еритроцитах здорових дітей.

Таблиця 3

Вміст мікроелементів у еритроцитах крові дітей хворих на ЦД-1

МЕ (мгк/мг золи)	Група порівняння	I група	II група	III група
Zn	0,61±0,065 n=30	0,59±0,031 n=10	0,24±0,026 n=30 P1<0,001 P2<0,001	0,23±0,026 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Fe	7,15±0,212 n=30	7,02±0,619 n=10	6,67±0,387 n=30	5,63±0,368 n=24 P1<0,001
Cu	0,65±0,044 n=30	0,49±0,048 n=10 P1<0,05	0,51±0,069 n=30 P3<0,01	0,93±0,113 n=24 P1<0,05 P2<0,01
Cr	0,02±0,002 n=16	0,02±0,003 n=9	0,05±0,004 n=20 P1<0,01 P2<0,001	0,05±0,005 n=14 P1<0,01 P2<0,001
Co*10⁻²	4,1±0,34 n=16	4,5±0,431 n=10	3,2±0,17 n=24 P2<0,01	2,7±0,278 n=20 P2<0,01

Примітки:

P1-відносно групи порівняння;

P2-відносно хворих із оптимальним рівнем ГК;

P3-відносно хворих із ГК високого ризику.

В еритроцитах дітей I та II групи коефіцієнти співвідношення Zn/Cr були меншими у 3 рази, а Fe/Cr та Cu/Cr - у 2 рази. Показники Fe/Zn та Cu/Zn, навпаки, вдвічі збільшувались порівняно зі здоровими. Показники співвідношень Zn/Co та Co/Cr у дітей I групи не відрізнялись від групи порівняння. У дітей III групи знайдено зниження показників Co/Cr у 4 рази, Zn/Cr – у 3 рази, Fe/Cr та Cu/Cr – у 2 рази порівняно зі здоровими. Це

свідчить, що у дітей із субоптимальним рівнем ГК та ГКВР виникав дисбаланс мікроелементів. Він був особливо значущим у парах Fe/Cr, Cu/Cr, Fe/Zn та Cu/Zn. Дисбаланс виникав переважно через зниження еритроцитарної концентрації заліза і цинку та підвищеного вмісту міді і хрому (табл. 4).

Таблиця 4

Показники співвідношень мікроелементів у еритроцитах крові дітей

хворих на ЦД-1

Співвідношення	Група порівняння	I група	II група	III група
Fe/Zn	11,9±1,2 n=20	12,12±1,243 n=10	22,44±2,407 n=30 P1<0,001 P2<0,001	23,89±2,469 n=29 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Cu	11,12±0,678 n=20	12,99±1,286 n=10 P1<0,05	16,71±1,634 n=30 P1<0,01 P2<0,05 P3<0,001	8,86±0,886 n=29 P1<0,05 P2<0,001
Cu/Zn	1,13±0,109 n=20	0,69±0,01 n=10 P1<0,001	2,07±0,251 n=30 P1<0,01 P2<0,001	2,07±0,299 n=29 P1<0,01 P2<0,001
Fe /Cr*10⁻²	2,64±0,144 n=16	3,19±0,275 n=9	1,56±0,147 n=20 P1<0,001 P2<0,001	1,19±0,092 n=14 P2<0,05
Zn/Cr	20,67±2,371 n=16	26,15±2,423 n=9	7,15±0,796 n=20 P1<0,001 P2<0,001	6,06±0,639 n=14 P1<0,001 P2<0,001
Cu/Cr	23,89±2,244 n=16	25,07±2,139 n=9	12,54±1,309 n=20 P1<0,001 P2<0,001	11,89±1,311 n=14 P1<0,001 P2<0,001

Fe/Co*10⁻²	1,74±0,05 n=16	1,22±0,11 n=10 P1<0,001	2,21±0,16 n=24 P1<0,01 P2<0,001	2,22±0,22 n=20 P1<0,05 P2<0,001
Zn/Co	12,14±1,841 n=16	11,62±1,001 n=10	9,76±0,999 n=24	11,25±1,147 n=20
Cu/Co	17,18±1,087 n=16	10,39±0,884 n=10 P1<0,001	12,116±1,216 n=24 P1<0,01 P3<0,001	26,37±2,652 n=20 P1<0,01 P2<0,001
Co/Cr	2,09±0,014 n=16	2,27±0,216 n=10	0,744±0,077 n=24 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,01	0,478±0,048 n=20 P1<0,001 P2<0,001

Примітки:

P1-відносно групи порівняння;

P2-відносно хворих із оптимальним рівнем ГК;

P3-відносно хворих із ГК високого ризику.

Отже, у випадку цукрового діабету 1-го типу рано виникає дефіцит та дисбаланс МЕ. Зокрема, навіть у дітей із оптимальним рівнем глікемічного контролю має місце зниження сироваткового та еритроцитарного пулу цинку, заліза та хрому. Поглиблюється дефіцит зазначених МЕ у разі субоптимального рівня ГК, причому у даних пацієнтів вже з'являється дефіцит кобальту. Найбільш виражені зміни в мікроелементному забезпеченні сироватки та еритроцитів мають діти із ГКВР. У даній категорії обстежених знайдено значний полідефіцит, зокрема, Zn, Fe, Cr та Co.

Оскільки іони цинку приймають участь у процесах синтезу, депонування, виділення інсуліну із β - клітин острівків Лангерганса, забезпечують його доставку до клітин, пригнічують дію інсулінази, зменшують продукцію запальних цитокінів, котрі призводять до апоптозу β -клітин підшлункової залози [3], то знайдений дефіцит цинку може бути однією із ланок патогенезу ЦД-1 та хронічних ускладнень.

Слід зазначити, що в плазмі та сироватці крові знаходиться трьохвалентна фракція хрому, а в еритроцитах – шестивалентна [4]. Хром у трьохвалентному стані справляє сильну фізіологічну дію. Встановлено, що дефіцит Cr проявляється зниженням толерантності до глюкози, гіперглікемією, зменшенням кількості інсулінових рецепторів, підвищенням концентрації холестерину та тригліцеридів в плазмі крові, що може погіршувати перебіг хвороби. Сполуки Cr (VI), навпаки, можуть викликати негативні процеси в печінці та нирках [5].

Зниження вмісту заліза та кобальту у всіх хворих на ЦД-1 дітей підтверджує літературні дані про їх синергічну участь у процесах кровотворення та розвитку залізодефіцитної анемії [6].

Звертає увагу той факт, що у всіх трьох групах обстежених дітей знайдено підвищення сироваткового вмісту міді, причому одночасне збільшення Cu і в еритроцитах мали лише пацієнти із ГКВР.

Мідь належить до металів із перемінною валентністю. У великих концентраціях іони Cu виступають в ролі каталізатора в реакціях Фентона і

Вейса-Габера, в ході яких утворюються високореакційні гідроксильні радикали, що вражають ліпідні мембрани клітин [7]. Таким чином, підвищена сироваткова та еритроцитарна концентрація міді призводить до активації процесів перекисного окислення ліпідів і, як наслідок, може сприяти прогресуванню цукрового діабету та пізніх діабетичних ускладнень [8, 9].

Таким чином, у дітей хворих на ЦД-1 рано виникає мікроелементний дефіцит та дисбаланс у сироватці та еритроцитах, що потребує подальшої розробки методів його корекції.

ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет супроводжується дефіцитом та дисбалансом МЕ, котрий може бути однією із ланок патогенезу захворювання, а також сприяти прогресуванню хвороби та хронічних ускладнень.

2. Ступінь дисбалансу МЕ у дітей залежить від рівня глікемічного контролю. Із підвищенням рівня глікемії зменшується сироватковий та еритроцитарний вміст заліза, цинку, хрому і кобальту та збільшується концентрація міді.

Список літератури

1. Viktorinova A. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients

- with diabetes mellitus / A. Viktorinova, E. Toserova, M. Krizko [et al.]
// *Metabolism*. - 2009. - Vol. 58(10).- P.1477 - 82.
2. Kasi TG. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients / TG. Kasi, HI. Afridi, N. Kas [et al.]// *Biol. Trace. Elem. Res.* - 2008. - Vol. 122(1). - P.1 - 18.
 3. Jansen J. Zinc and diabetes- clinical links and molecular mechanisms / J. Jansen, W. Karges, L. Rink // *J. Nutr. Biochem.* – 2009. – Vol.20 (6). P.399 - 417.
 4. Скальный А.В. Микроэлементы для вашего здоровья / А.В. Скальный -М.: Издательский дом "Оникс 21 век". - 2004. - 320С.
 5. Джукенова А. М. Содержание микроэлементов и состояние про – и антиоксидантной системы у больных сахарным диабетом в зависимости от длительности заболевания: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.16 – “Патологическая физиология” / А. М. Джукенова. - Новосибирск. - 2007. - 41С.
 6. Лобода А.М. Мікроелементні порушення у дітей / А.М. Лобода. // *Современная педиатрия*. - 2009. - №1(23). - С.89 - 92.

7. Tanaka A. Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. Tanaka, H. Kaneto, T. Miyatsuka [et al.] // Endocrine Journal.- 2009. – Vol. 56(5). - P. 699 - 706.
8. Gong D. A copper(II)-selective chelator ameliorates diabetes-evoked renal fibrosis and albuminuria, and suppresses pathogenic TGF-beta activation in the kidneys of rats used as a model of diabetes / D. Gong, J. Lu, X. Chen [et al.]// Diabetologia. - 2008. - Vol.18. – P. 1741 - 51.
9. Zheng Y. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators / Y.Zheng, XK. Li, Y.Wang [et al.] // Hemoglobin. - 2008. - Vol. 32(1-2). - P. 135 – 145.