

УДК [616.379-008.64-06:616.61-008.64]-053.2

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСКРЕЦІЇ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ІЗ СЕЧЕЮ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ

В.Е.Маркевич, Н.В. Глущенко, І.П. Радченко*

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

*Сумська обласна дитяча клінічна лікарня

Ключові слова: мікроелементи, цукровий діабет 1-го типу, діти, сеча

ВСТУП

Дезорганізація метаболічних процесів, що виникає при цукровому діабеті 1-го типу (ЦД-1), значно ускладнює роботу систем гомеостазу, особливо нирок. Одним із ускладнень, що лімітує якість життя дітей із ЦД-1, є діабетична нефропатія, котра досить швидко призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності [1]. Анатомо-фізіологічні особливості нирки роблять її особливо чутливою до дії несприятливих екологічних факторів. Існують літературні дані про негативний вплив токсичних металів на будову та функцію нирок в експерименті на тваринах [2]. Відсутня інформація про особливості ниркової регуляції мікроелементного забезпечення та впливу токсичних мікроелементів (МЕ) у разі цукрового діабету у дітей. Саме тому, вивчення цих питань дозволить визначити роль нирок у підтриманні мікроелементного гомеостазу у даної категорії хворих та розробити рекомендації щодо корекції у випадку дефіциту та дисбалансу МЕ.

МЕТА РОБОТИ

За показниками концентрації у сечі та добової екскреції дослідити стан ниркової регуляції мікроелементного забезпечення дітей хворих на ЦД-1 залежно від рівня глікемічного контролю та розробити рекомендації щодо корекції мікроелементного балансу у них.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Концентрацію есенційних МЕ (заліза, цинку, міді, хрому, кобальту, нікелю) та токсичного МЕ (свинцю) визначали у сечі 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 використовували метод атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1, виробництва НВО «Selmi» (Україна), оснащеному комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислювання вмісту МЕ. Визначали загальну концентрацію МЕ (мкмоль/л) у ранковій порції сечі та добову екскрецію (мкмоль/л/добу).

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 зміни вмісту МЕ у сечі дітей хворих на ЦД-1 у переважній більшості були однонаправленими. У випадках погіршення рівня контролю глікемії – збільшувалась втрата МЕ із сечею (табл. 1).

Зокрема, вміст цинку (Zn) у дітей I групи практично не відрізнявся, у пацієнтів групи II був на 25%, а у дітей III групи на 42% більшим порівняно зі здоровими дітьми. За літературними даними, в експерименті на тваринах, встановлено, що реабсорбція цинку здійснюється у всіх відділах нефрону за допомогою білка-транспортера двовалентного металу [3]. Таким чином, підвищена концентрація Zn у сечі може бути однією з ознак ураження ниркових каналців, зумовлених глюкозурією та гіперглікемією у разі цукрового діабета.

Звертає увагу той факт, що екскреція заліза (Fe), навпаки, виявилась зниженою. У разі оптимального рівня ГК вона була на 51,8%, а у випадку субоптимального рівня ГК на 14% меншою відносно групи порівняння. Посилена втрата заліза із сечею спостерігалась лише у дітей із ГКВР. Виділення заліза у даної категорії було на 42% більшим, ніж у здорових.

Вміст кобальта (Co) в сечі дітей з оптимальним рівнем ГК не відрізнявся від групи порівняння. У пацієнтів із субоптимальним рівнем ГК він був на 6% більшим порівняно зі здоровими дітьми. В обстежених дітей III групи, навпаки, мало місце зниження вмісту Co на 25% відносно групи порівняння. Одночасна втрата заліза та кобальта із сечею може сприяти порушенню процесів кровотворення та розвитку залізодефіцитної анемії [4].

Вміст нікелю (Ni) у сечі виявився низьким у всіх обстежених дітей. Причому, він не мав чіткої залежності від рівня глікемічного контролю та був на 27-34,6% меншим порівняно зі здоровими дітьми.

Концентрація хрому (Cr) в сечі у дітей I групи не відрізнялася від здорових. У дітей II групи вона була на 32,5%, у III групи - на 48% більшою відносно групи порівняння. Хром стимулює формування дисульфідних зв'язків між дисульфідними містками інсуліну і сульфідними групами мітохондріальної мембрани шляхом утворення потрійного комплексу. Завдяки цьому інсулін збільшує потік глюкози, що проходить через мембрани. Тому, дефіцит Cr в організмі може негативно впливати на трансмембранний транспорт глюкози [5].

Слід зауважити, що вміст міді (Cu) в сечі всіх дітей з ЦД-1 значно перевищував показники здорових дітей. Найбільш виражену купрумурію знаходили у пацієнтів III групи. Вміст Cu у них був на 86,3% більшим, ніж у дітей групи порівняння. У хворих I та II групи вміст міді у сечі на 43% та 80,9% відповідно перевищував показники здорових дітей.

Для дітей хворих на ЦД-1 характерною була підвищена концентрація свинцю (Pb) в сечі. У дітей III групи вона була на 55% більшою відносно групи порівняння. Лише на 15,4% більшою порівняно зі здоровими дітьми

була концентрація Pb у дітей групи II. Слід зазначити, що у дітей I групи вміст свинцю був, навпаки, на 54,5% нижчим порівняно зі здоровими.

Таким чином, найбільша концентрація в сечі Cu, Zn, Fe, Cr та Pb властива для дітей із субоптимальним рівнем ГК та ГКВР. Знайдені особливості вмісту мікроелементів у сечі сприяють виникненню дефіциту та дисбалансу МЕ у цієї категорії хворих.

Таблиця 1

Вміст мікроелементів у сечі дітей хворих на ЦД-1

МЕ(мкмоль/л)	Група порівняння	I група	II група	III група
Zn	8,84±0,861 n=30	7,52±0,75 n=10	11,8±1,039 n=28 P1<0,05 P2<0,01	12,67±1,242 n=22 P1<0,05 P2<0,01
Fe	4,34±0,105 n=30	2,09±0,164 n=10	3,73±0,437 n=30 P2<0,01 P3<0,001	7,49±0,779 n=24 P1<0,05 P2<0,001
Cu	0,92±0,171 n=30	1,62±0,154 n=10 P1<0,05	4,81±0,439 n=30 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,05	6,72±0,704 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Cr	0,25±0,023 n=30	0,25±0,026 n=10	0,37±0,033 n=30 P1<0,01 P2<0,01	0,48±0,049 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Co	0,68±0,065 n=20	0,67±0,075 n=9	0,72±0,057 n=30 P3<0,01	0,51±0,047 n=20 P1<0,05
Ni	3,04±0,264 n=20	2,01±0,196 n=10	1,99±0,187 n=30	2,22±0,22 n=21
Pb	0,11±0,012 n=20	0,05±0,004 n=10 P1<0,001	0,13±0,012 n=20 P2<0,001 P3<0,01	0,2±0,021 n=14 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.

З метою поглибленого аналізу порушень мікроелементного складу досліджувались коефіцієнти співвідношень окремих МЕ у сечі (табл. 2).

Встановлено, що у разі ЦД-1 рано виникає дисбаланс МЕ у сечі. У дітей із оптимальним рівнем ГК більшими, відносно групи порівняння, виявились коефіцієнти співвідношення Cu/Pb - у 6 разів, у 3 рази - Cu/Ni, Cr/Pb і Co/Pb, у 2 рази - Zn/Pb і Zn/Ni, у 1,7 разу - Zn/Fe. Зменшувались у 3 рази - Fe/Cu, вдвічі - показники Zn/Cu, Fe/Cr та Fe/Co, у 1,5разу - Fe/Ni, Ni/Cr та Co/Cr порівняно зі здоровими дітьми.

Ще більший мікроелементний дисбаланс виникав у разі субоптимального рівня ГК. Так, у обстежених дітей II групи збільшувались показники співвідношень Cu/Ni – у 13 разів, Cu/Pb – у 6 разів, Cu/Co і Cu/Cr – у 5 разів, Zn/Ni, Zn/Fe та Zn/Co – у 2 рази, Cr/Pb – у 1,5 разу відносно здорових дітей. Меншими були коефіцієнти співвідношень Fe/Cu – у 18 разів, Zn/Cu – у 4 рази, вдвічі Ni/Cr, Ni/Pb та Fe/Cr, у 1,5 разу - Fe/Pb та Co/Cr відносно групи порівняння.

У разі показника глікемічного контролю високого ризику встановлений значний дисбаланс МЕ. Зокрема, більшими відносно групи порівняння виявились показники Cu/Ni - у 15 разів, у 7 разів - Cu/Co, у 5 разів - Cu/Pb та Cu/Cr, у 3 рази - Fe/Ni, у 2 рази - Zn/Ni, Fe/Co та Zn/Co. Меншими, навпаки, виявились показники Zn/Cu – у 6,4 разу, Fe/Cu - у 5 разів, Ni/Cr і Ni/Pb - у 3 рази, Co/Pb та Co/Cr - у 2 рази, у 1,4 разу - Fe/Pb, Zn/Pb, Zn/Fe та Fe/Cr.

Таким чином, результати дослідження показників співвідношення МЕ у сечі свідчать про наявність суттєвого дисбалансу їх вмісту. Особливо значущим дисбаланс у всіх хворих на ЦД-1 спостерігався у парах Cu/Ni, Cu/Pb, Fe/Cu, Zn/Cu, Fe/Co та Zn/Co, що може впливати на розвиток хронічних діабетичних ускладнень.

Таблиця 2

Коефіцієнти співвідношень мікроелементів у сечі дітей хворих на ЦД-1

Співвідношення	Група порівняння	I група	II група	III група
Fe/Cu	6,08±0,68 n=30	2,08±0,175 n=10 P1<0,001	0,33±0,022 n=30 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001	1,27±0,152 n=24 P1<0,001 P2<0,01
Zn/Fe	2,07±0,197 n=30	3,43±0,343 n=10 P1<0,01	4,02±0,332 n=30 P1<0,001 P3<0,001	1,54±0,157 n=22 P1<0,05 P2<0,001
Zn/Cu	9,3±0,85 n=30	4,09±0,429 n=10 P1<0,001	2,31±0,244 n=30 P1<0,001 P2<0,01 P3<0,01	1,45±0,132 n=22 P1<0,001 P2<0,001
Cu/Cr	2,25±0,26 n=30	4,65±0,394 n=10 P1<0,001	12,33±1,21 n=30 P1<0,001 P2<0,001	11,15±1,129 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Cr	19,61±1,722 n=30	7,89±0,643 n=10 P1<0,001	9,73±0,902 n=30 P1<0,001 P3<0,01	16,17±1,619 n=22 P2<0,001
Zn/Cr	35,08±3,571 n=30	29,25±2,621 n=10	34,63±3,434 n=30	29,4±2,793 n=22
Fe/Co	5,82±0,467 n=20	3,07±0,274 n=9 P1<0,001	5,16±0,451 n=30 P2<0,001 P3<0,001	13,9±1,328 n=22 P1<0,001 P2<0,001
Zn/Co	10,19±0,958 n=20	11,13±1,079 n=9	19,08±1,962 n=30 P1<0,001 P2<0,01	23,36±2,238 n=22 P1<0,001 P2<0,001
Cu/Co	1,29±0,128	2,11±0,152	6,31±0,637	9,46±0,979

	n=20	n=9 P1<0,001	n=24 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,01	n=22 P1<0,001 P2<0,001
Co/Cr	3,14±0,394 n=20	2,49±0,241 n=9	2,16±0,158 n=30 P1<0,05 P3<0,001	1,27±0,101 n=22 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Pb	37,16±2,967 n=20	39,47±3,467 n=10	23,91±2,152 n=20 P1<0,01 P2<0,001	26,94±2,165 n=14 P1<0,01 P2<0,01
Cu/Pb	5,27± 0,589 n=20	31,59±3,218 n=10 P1<0,001	32,31±3,016 n=20 P1<0,001 P3<0,05	24,34±2,479 n=14 P1<0,001
Zn/Pb	80,28± 6,425 n=20	160,29±16,796 n=10 P1<0,001	92,44±8,017 n=20 P2<0,01 P3<0,01	58,39±5,694 n=14 P1<0,05 P2<0,001
Cr/Pb	2,08±0,188 n=20	5,47±0,463 n=10 P1<0,001	2,93±0,189 n=20 P1<0,01 P2<0,001 P3<0,05	2,38± 0,173 n=14 P2<0,001
Co/Pb	5,87±0,465 n=20	14,01±1,569 n=10 P1<0,001	4,91±0,407 n=20 P2<0,001 P3<0,001	2,74± 0,167 n=14 P1<0,001 P2<0,001
Fe/Ni	1,05±0,088 n=20	0,85±0,086 n=10 P3<0,001	1,15± 0,118 n=30 P2<0,05 P3<0,001	2,72±0,252 n=24 P1<0,001
Cu/Ni	0,16±0,015 n=20	0,55±0,047 n=10 P1<0,001	2,03±0,203 n=24 P1<0,001 P2<0,001	2,38±0,229 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Zn/Ni	2,32±0,223	3,66±0,343	4,69± 0,425	5,26±0,501

	n=20	n=10 P1<0,01	n=30 P1<0,001	n=20 P1<0,001 P2<0,05
Ni/Cr	11,14±0,901 n=20	7,66±0,505 n=10 P1<0,01	5,21±0,467 n=27 P1<0,001 P2<0,01	4,26±0,399 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Ni/Co	3,83±0,373 n=20	3,52±0,288 n=10	3,09±0,292 n=27	3,77±0,366 n=24
Ni/Pb	30,62±2,811 n=20	48,65±4,812 n=10 P1<0,01	14,24±1,124 n=26 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,01	9,89±0,923 n=24 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.

У результаті дослідження добової екскреції МЕ встановлено, що діти I групи за добу втрачають заліза на 75%, кобальту на 47,6% та цинку на 34,5% менше, а кобальту на 6% більше порівняно зі здоровими (табл. 3). Виділення міді та хрому не відрізнялось від групи порівняння. Добова екскреція свинцю у дітей I групи була на 68,2% меншою відносно групи порівняння та на 87,7% нижчою, ніж у дітей із ГКВР.

У разі субоптимального рівня ГК добова екскреція МЕ збільшувалася. Зокрема, Cu - на 90%, Cr – на 66%, кобальту - на 44%, Zn – на 23% та Pb - на 7% відносно здорових дітей. Виділення Ni та Fe за добу, навпаки, було зниженим. Так, у дітей II групи добова екскреція нікелю була меншою на 53%, а заліза – на 34% ніж у групі порівняння (табл. 3), що підтверджує літературні данні про їх синергізм [4].

У дітей III групи стабільно високою була втрата МЕ. Так, для міді вона була у 10 разів, хрому – на 63%, цинку – на 52% та кобальту - на 39% більшою відносно групи порівняння (табл. 3). Добова екскреція нікелю та заліза практично не відрізнялась від здорових дітей. Слід зауважити, що

виділення свинцю у даної категорії обстежених було найвищим, причому на 61,4% більшим ніж у групі порівняння та на 87,7% вищим відносно І групи.

Таблиця 3

Добова екскреція мікроелементів із сечею у дітей хворих на ЦД-1

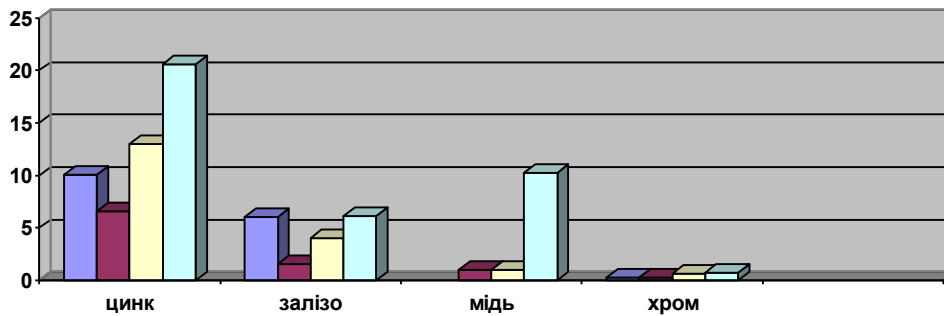
МЕ(мкмоль/л/добу)	Група порівняння	І група	ІІ група	ІІІ група
Zn	10,11±1,11 n=30	6,62±0,646 n=10 P1<0,05	13,04±0,945 n=30 P2<0,001 P3<0,05	20,64±2,082 n=24 P1<0,01 P2<0,001
Fe	6,06±0,386 n=30	1,54±0,199 n=10 P1<0,001	4,02±0,445 n=30 P1<0,01 P2<0,001 P3<0,05	6,1±0,693 n=24 P2<0,001
Cu	1,03±0,182 n=30	1,03±0,194 n=10	10,22±1,337 n=30 P1<0,001 P2<0,001	10,21±0,914 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Cr	0,28±0,028 n=30	0,28±0,029 n=10	0,63±0,047 n=30 P1<0,001 P2<0,001	0,75±0,075 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Co	0,67±0,054 n=20	0,71±0,072 n=9	1,2±0,105 n=24 P1<0,001 P2<0,001	1,09±0,114 n=24 P1<0,001 P2<0,001
Ni	4,52±0,396 n=20	2,37±0,224 n=10 P1<0,001 P3<0,001	2,12±0,17 n=21 P1<0,001 P3<0,001	4,21±0,429 n=17
Pb	0,17±0,014 n=20	0,054±0,004 n=10 P1<0,001	0,19±0,019 n=20 P2<0,001 P3<0,001	0,44±0,043 n=14 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.



Таким чином, знайдена значна добова втрата есенційних МЕ з сечею в обстежених II-ї та III-ї групи, що може бути однією з причин їх сироваткового та клітинного дефіциту. З іншого боку, існує гіпотеза щодо нефротоксичності металів із перемінною валентністю (Co, Cu, Fe, Cr, Ni) у великих концентраціях. Внутрішньоклітинна токсичність зазначених МЕ зумовлена активацією процесів перекисного окислення ліпідів у реакціях Фентона і Вейса-Габера та виснаженням глутатіону [6, 7]. Причому, найбільш чутливим до оксидативного стресу є нефротелії проксимальних каналців, оскільки тут інтенсивно відбуваються процеси реабсорбції та секреції.

Найвищий рівень екскреції свинцю встановлений у дітей із субоптимальним рівнем ГК та ГКВР. Через властивість поглинати та накопичувати двовалентні метали, нирки являються першим органом-мішенню токсичної дії важких металів. Причому, ступінь ураження нирок залежить від дози та тривалості дії токсичного МЕ [2]. Під дією хронічної свинцевої інтоксикації в структурах нирок відбувається морфологічна перебудова. В експериментах на тваринах встановлено, що високі концентрації свинцю в сечі викликають втрату мікрворсинок нефротелію проксимальних ниркових каналців, що призводить до зменшення загальної реабсорбційної поверхні [8].

Існують літературні дані, що гіпертрофія та гіперфункція клубочків у разі діабетичної нефропатії можуть бути вторинними, викликаними підвищеним осмолярним навантаженням на тубулярні клітини при гіперглікемії за механізмом тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку [9].

Таким чином, підвищена концентрація МЕ у сечі в поєднанні з неферментативним глікозилюванням білків ниркових мембран може бути одним із факторів ураження каналців, сприяти розвитку та прогресуванню діабетичної нефропатії. В свою чергу, посилене виведення МЕ із сечею може призводити до мікроелементозу.

ВИСНОВКИ

1. У разі ЦД-1 у дітей дуже рано, навіть у випадку оптимального рівня глікемічного контролю, виникає підвищена втрата мікроелементів із сечею.
2. Екскреція мікроелементів та їх дисбаланс суттєво зростають у дітей у міру погіршення рівня глікемічного контролю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Диагностика диабетической нефропатии у детей и подростков / М. В. Пермитина, В.А.Воробьева, Г.В. Бабаш [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2005. - № 6. - С.44 - 47.
2. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney / O. Barbier, G. Jacquillet, M. Tauc [et al.] // *Nephron Physiol.* - 2005. - Vol. 99(4). - P.105 - 110.
3. Acute study of interaction among cadmium, calcium, and zinc transport along the rat nephron in vivo / O. Barbier, G. Jacquillet, M. Tauc [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2004. - Vol. 287(5). - P. 1067 - 1075.
4. Лобода А.М. Мікроелементні порушення у дітей / А.М. Лобода. // Современная педиатрия. - 2009. - №1(23). - С.89 - 92.
5. Смоляр В.І. Аліментарні гіпо - та гіпермікроелементози / В.І. Смоляр, Г.І. Петрашенко. // Проблеми харчування. - 2005. - №4. - С.40 - 42.
6. Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals / I. Sabolic. // *Nephron. Physiol.* - 2006. - Vol. 104(3). - P. 107 - 114.
7. Valko M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M.T. Cronin // *Cur. Med. Chem.* - 2005. – Vol. 12(10). - P.1161 - 1208.
8. Herak-Kramberger SM. The integrity of renal cortical brush-border and basolateral membrane vesicles is damaged in vitro by nephrotoxic heavy metals / SM. Herak-Kramberger, I. Sabolic. // *Toxicology.* – 2001. – Vol. 2. P. 139 - 47.
9. Красовська К.О. Канальцеві дисфункції при діабетичній нефропатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 “Внутрішні хвороби” / К.О. Красовська. - Харків, 2005. - 19С.