

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЦИНКА И МЕДИ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)****С.В. Нотова<sup>1</sup>, Е.В. Кияева<sup>1\*</sup>, Т.В. Казакова<sup>1</sup>, О.В. Маршинская<sup>1</sup>, Д.В. Поляница<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии, Россия, 460018, г. Оренбург, просп. Победы, д. 13<sup>2</sup> АНО «Центр биотической медицины», Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 46

**РЕЗЮМЕ.** Сахарный диабет 2-го типа и сопутствующие ему заболевания достигли масштабов эпидемии. Прогнозируемое общее число взрослых с диабетом, по данным ряда авторов, возрастет до 592 миллионов в 2035 году. Сахарный диабет может привести к нефропатии, полинейропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистым заболеваниям, ампутациям конечностей и т.д. Имеющиеся в современной литературе данные демонстрируют взаимосвязь ряда химических элементов с особенностями течения сахарного диабета 2-го типа. Известно, что микроэлементы участвуют в многочисленных биохимических реакциях, в том числе связанных с метаболизмом инсулина и глюкозы. Нарушение статуса микроэлементов при сахарном диабете может способствовать развитию инсулинорезистентности и развитию диабетических осложнений. С другой стороны, прогрессирование диабета может привести к изменению метаболизма микроэлементов в тканях.

Цель работы – анализ имеющихся литературных данных об особенностях метаболизма цинка и меди у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Проведенный анализ литературных источников показал, что уровни цинка и меди, сахарный диабет и его осложнения не просто коррелируют, но имеют сложную взаимосвязь. Для адекватного изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, способные улучшить наше понимание роли этих микроэлементов в борьбе с окислительным стрессом и прогнозом сахарного диабета 2-го типа, так как результаты, доступные в литературе, все еще противоречивы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2-го типа, микроэлементы, цинк, медь.

**ВВЕДЕНИЕ**

В течение последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа по всему миру (Tinajero, Malik, 2021). Прогнозируемое общее число взрослых с диабетом, по данным ряда авторов, возрастет до 592 миллионов в 2035 году (Siddiqui et al., 2014).

Сахарный диабет характеризуется хроническим нарушением обмена веществ, возникающим вследствие абсолютного или относительно отсутствия продукции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, отсутствием действия инсулина или обоих этих факторов. Около 90–95% пациентов страдают диабетом 2-го типа, который характеризуется прежде всего резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и дисфункцией бета-клеток. Сахарный диабет может привести к нефропатии, полинейропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистым заболеваниям, ампутациям конечностей и т.д.

Имеющиеся в современной литературе данные демонстрируют взаимосвязь ряда химических элементов с особенностями течения сахарного диабета 2-го типа (Simić et al., 2017; Sanjeevi et al., 2018; Kim et al., 2019; Feng et al., 2020; Bjørklund et al., 2020; Skalny et al., 2021). Нарушение статуса микроэлементов при сахарном диабете может способствовать развитию инсулинорезистентности и развитию диабетических осложнений. С другой стороны, прогрессирование диабета может привести к изменению метаболизма микроэлементов в тканях (Viktorínová et al., 2009).

**ОБМЕН ЦИНКА  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го типа**

Известно, что микроэлементы участвуют в многочисленных биохимических реакциях, в том числе связанных с метаболизмом инсулина и

\* Адрес для переписки:  
**Кияева Елена Викторовна**  
E-mail: elena\_sap@mail.ru

глюкозы. Связь между  $Zn^{2+}$ , диабетом и инсулином установлена в 1930-х годах, когда было показано, что кристаллизованный инсулин содержит  $Zn^{2+}$  и что  $Zn^{2+}$  вместе с ионами других металлов может обратимо запускать кристаллизацию инсулина (Scott D.A., 1934). Эпидемиологические исследования также продемонстрировали взаимосвязь диабета и общего уровня цинка в организме (Bandeira et al., 2017). Так, у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов уровни цинка в сыворотке крови значительно снижены (Basaki et al., 2012), в то время как экскреция цинка с мочой повышена. Имеются данные о взаимосвязи низкого уровня Zn в сыворотке и резистентности к инсулину у женщин с преддиабетом (Skalnaya et al., 2018). Метаанализ, проведенный исследовательской группой (Fernández-Cao et al., 2019), выявил связь между концентрацией цинка в сыворотке/плазме и повышенным риском сахарного диабета 2-го типа у населения в целом. Более ранние исследования также показали прямую корреляцию между обменным пулом Zn и инсулином натощак и значениями индекса инсулинорезистентности (Perez et al., 2018).

Известно, что диабет связан с множеством потенциально инвалидирующих макро- и микрососудистых осложнений. Продемонстрировано, что добавки цинка предотвращают или уменьшают ассоциированные с диабетом заболевания, включая нефропатию (Barman et al., 2018), кардиомиопатию (Wang et al., 2017), дисфункцию легких (Sacan et al., 2016), катаракту (Barman, Srinivasan, 2019), остеопороз (Qi et al., 2020) и др.

Цинк, являясь кофактором фермента супероксиддисмутазы, регулирующего детоксикацию активных форм кислорода, обладает антиоксидантными свойствами и защищает от окислительного стресса, вызванного хронической гипергликемией (Cruz et al., 2015). Антигенные свойства цинка влияют на связывание инсулина с мембранами гепатоцитов, и его дефицит может привести к повышению резистентности к инсулину и гипергликемии. Повышенный уровень глюкозы, в свою очередь, вызывает гиперцинкурию (Siddiqui et al., 2014).

Известно, что  $\beta$ -клетки поджелудочной железы содержат очень высокие концентрации цинка по сравнению с другими клетками. В частности, показано, что секреторные гранулы инсулина имеют самое высокое содержание цинка в  $\beta$ -клетках (Foster et al., 1993). Цинк также

необходим для гексамеризации инсулина и его превращения из проинсулина в инсулин в аппарате Гольджи (Fukunaka, Fujitani, 2018). Цинк можно отнести к инсулиномиметикам, так как этот элемент стимулирует липогенез и поглощение глюкозы в изолированных адипоцитах, а ионы цинка действуют как инсулиномиметики посредством их прямого влияния на сигнальный путь инсулина (Maret, 2017).

Исследование Dhedhi M. Faroog с соавторами (Faroog et al., 2020) демонстрирует, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа средние уровни цинка значительно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Кроме того, выявлено, что уровень цинка в сыворотке крови отрицательно связан с уровнем сахара в крови натощак и гликированным гемоглобином ( $p < 0,001$ ). Это означает, что при более низких значениях гликированного гемоглобина концентрация цинка в сыворотке крови выше, и наоборот.

Показано, что влияние цинка на углеводный обмен при сахарном диабете 2-го типа зависит как от дозы, так и от продолжительности его применения. Так, краткосрочное (<12 недель) применение цинка снижало уровни глюкозы и триглицеридов, а также резистентность к инсулину, в то время как длительное применение (>12 недель) снижало уровень глюкозы в сыворотке, триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Применение цинка в низких дозах (<25 мг/день) значительно снижало уровень глюкозы в сыворотке, триглицериды, общий холестерин и липопротеины низкой плотности, а также снижалась резистентность к инсулину. Значительное снижение инсулинорезистентности и гликированного гемоглобина выявлено в случае приема высоких доз цинка ( $\geq 25$  мг/сут). Таким образом, авторы рекомендуют длительный прием цинка в низких дозах для значительного улучшения метаболических параметров у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Romano, Boy, 2021). В другом исследовании также было продемонстрировано значительное улучшение профиля липидов у пациентов с диабетом в ответ на прием цинка (Asbaghi et al., 2020).

Известно, что у лабораторных животных с инсулинорезистентностью добавки цинка повышают чувствительность к инсулину и благотворно влияют на некоторые компоненты системы антиоксидантной защиты (Faure et al., 2007). Другое исследование показало, что добавление

цинка в рацион животных с сахарным диабетом восстанавливало активность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы) и увеличивало синтез глутатиона (Bădescu et al., 1993). Индуцированное диабетом окислительное повреждение почек, воспаление и повышенная экспрессия медиаторов профиброза также были заметно ослаблены добавками цинка, которые опосредовали экспрессию металлотионеина (Tang et al., 2010; Zhang et al., 2015). Исследования *in vivo* на крысах с диабетом показали, что цинк облегчает диабетическую периферическую нейропатию путем ингибирования окислительного стресса и активизации металлотионеина в периферических нервах крыс (Liu et al., 2014).

Несмотря на довольно четкие указания на положительный эффект цинка при сахарном диабете 2-го типа, результаты эпидемиологических исследований, касающихся взаимосвязи между статусом цинка и добавками цинка при этом заболевании, все еще противоречивы (Ruz et al., 2016). Напротив, экспериментальные исследования *in vivo*, направленные на изучение противодиабетического потенциала цинка, менее противоречивы.

### **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МЕДИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА**

За последние несколько десятилетий проведен ряд исследований по изучению взаимосвязи между содержанием меди в организме и сахарным диабетом. Медь присутствует в организме в концентрациях от 50 мг до 120 мг. Этот микроэлемент обнаруживается в высоких концентрациях в печени, мозге и костях и в меньшей степени в сердце, поджелудочной железе и почках (Gembillo et al., 2022). Известно, что медь играет важную роль в регуляции активности многочисленных ферментов и синтезе структурных компонентов, а также участвует во многих физиологических и биологических процессах, включая ангиогенез, реакцию на гипоксию, нейромодуляцию и т.п. (Brewer, 2003). Как избыток, так и дефицит меди может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья. Влияние меди на окислительно-восстановительные процессы варьирует в зависимости от уровня потребления, поскольку она может действовать и как антиоксидант, и как прооксидант (Yin et al., 2012). Медь является важным компонентом медь-цинк-содержащей супероксиддисмутазы (Maritim et

al., 2003), которая обеспечивает выведение свободных радикалов во всех клетках организма, тем самым защищая от окислительного стресса (Fujii et al., 2022). Избыток меди способствует выработке активных форм кислорода, что увеличивает окислительный стресс и, в конечном итоге, приводит к диабету (Jomova, Valko, 2011).

Литературные данные о взаимосвязи между потреблением меди и риском развития сахарного диабета достаточно противоречивы. Несколько исследований показали, что концентрация меди в сыворотке выше у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми (Naka et al., 2013). Другое исследование продемонстрировало, что те, кто потреблял больше меди и железа с пищей, имели более высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа, причем риск был более выражен среди пожилых людей, людей с избыточным весом, курильщиков и тех, у кого в семейном анамнезе был диабет (Eshak et al., 2018). В свою очередь Cui Z. с соавторами не обнаружили значимой связи между потреблением меди с пищей и риском развития сахарного диабета 2-го типа у взрослых китайцев (Cui et al., 2022). Ailin Falkmo Hansen с учеными оценили содержание 26 микроэлементов в цельной крови у пациентов на ранней стадии диабета 2-го типа (Hansen et al., 2017). В исследовании также не выявлено взаимосвязи сахарного диабета 2-го типа с уровнем меди в крови. Подобное исследование проводили Anica Simić с соавторами – они оценивали содержание 25 химических элементов в крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Simić et al., 2017). Ученые также не выявили статистически значимой взаимосвязи уровня меди в крови с диабетом 2-го типа.

Philbert SA с соавторами оценивали содержание меди в гиппокампе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Philbert et al., 2022). Ученые обнаружили значительное повышение содержания уровня меди в гиппокампе. Такой уровень меди в гиппокампе характерен для пациентов с нелеченой болезнью Вильсона–Коновалова. Основываясь на этих результатах, исследователи предположили, что повышенный уровень меди в гиппокампе может способствовать его атрофии при сахарном диабете 2-го типа, вероятно, из-за окислительного стресса, вызванного дисгомеостазом меди в организме.

Проведен ряд исследований по изучению взаимосвязи между гликемическим контролем и уровнем меди в крови. Naka T. с соавторами вы-

явили корреляционную связь между содержанием меди в сыворотке и уровнем гликированного гемоглобина (Naka et al., 2013). После снижения уровня гликированного гемоглобина на фоне лечения отмечалась тенденция к снижению уровня меди. Из полученных результатов следует, что контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа может изменить уровень меди в сыворотке. Sonkar с коллегами также изучали влияние уровня глюкозы в крови на концентрации микроэлементов в сыворотке (Sonkar et al., 2021). Они получили другие данные. Так, в группе диабетиков с гликированным гемоглобином >7, с сопутствующей гипертензией и гипотиреозом, уровни цинка, меди, селена и магния в сыворотке были значительно ниже, чем в контрольной группе.

Согласно данным некоторых исследователей, наличие диабетических осложнений может сопровождаться дисбалансом ряда микроэлементов. Как продемонстрировали Chen с коллегами, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным ретинопатией и сосудистыми заболеваниями, уровни меди в плазме оказались выше, а уровни магния и цинка - немного ниже по сравнению с пациентами с диабетом без осложнений (Chen et al., 1995).

В другом исследовании ученые (Omidian et al., 2021) определяли уровни меди, магния и цинка в плазме и эритроцитах у пациентов, страдающих

сахарным диабетом 2-го типа с метаболическим синдромом. Проведенное исследование показало, что уровни меди, магния и цинка в плазме были значительно ниже в группе пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, тогда как в эритроцитах у этих пациентов наблюдалось значительное снижение только уровней меди.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в литературе представлены данные о связи сахарного диабета 2-го типа с изменениями статуса микроэлементов, хотя окончательно не определено, является ли какой-либо из двух факторов причинным для другого. Проведенный анализ литературных источников показал, что уровни цинка и меди, сахарный диабет и его осложнения не просто коррелируют, но имеют сложную взаимосвязь. Для адекватного изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, способные улучшить наше понимание роли этих микроэлементов в борьбе с окислительным стрессом и прогнозом сахарного диабета 2-го типа, так как доступные в литературе результаты все еще противоречивы.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00600).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Asbahi O, Sadeghian M, Fouladvand F, Panahande B, Nasiri M, Khodadost M, Shokri A, Pirouzi A, Sadeghi O. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jul 24; 30(8): 1260–1271. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.03.021. Epub. 2020 Mar. 28. PMID: 32451277.
- Bădescu M., Păduraru I., Colev V., Saramet A., Bohotin C., Bădescu L. The relation zinc-lipidic peroxidation in experimental diabetes mellitus. *Rom J Physiol.* 1993 Jul-Dec; 30(3–4): 167–171. PMID: 7582928.
- Bandeira V.D.S., Pires L.V., Hashimoto L.L., Alencar L.L., Almondes K.G.S., Lottenberg S.A., Cozzolino S.M.F. Association of reduced zinc status with poor glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017 Dec; 44:132–136. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.07.004. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28965568.
- Barman S., Pradeep S.R., Srinivasan K. Zinc supplementation alleviates the progression of diabetic nephropathy by inhibiting the overexpression of oxidative-stress-mediated molecular markers in streptozotocin-induced experimental rats. *J. Nutr. Biochem.* 2018 Apr; 54: 113–129. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.11.008. Epub. 2017 Dec. 11. PMID: 29331868.
- Barman S., Srinivasan K. Zinc Supplementation Ameliorates Diabetic Cataract Through Modulation of Crystallin Proteins and Polyol Pathway in Experimental Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2019 Jan; 187(1): 212–223. DOI: 10.1007/s12011-018-1373-3. Epub. 2018 May 13. PMID: 29756175.
- Basaki M., Saeb M., Nazifi S., Shamsaei H.A. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2012 Aug; 148(2): 161–164. doi: 10.1007/s12011-012-9360-6. Epub. 2012 Feb. 21. PMID: 22351156.
- Bjørklund G., Dadar M., Pivina L., Doşa M.D., Semenova Y., Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem.* 2020; 27(39): 6643–6657. DOI: 10.2174/0929867326666190902122155. PMID: 31475889.
- Brewer G.J. Copper in medicine. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003 Apr; 7(2): 207–212. DOI: 10.1016/s1367-5931(03)00018-8. PMID: 12714053.
- Chen M.D., Lin P.Y., Tsou C.T., Wang J.J., Lin W.H. Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 1995 Nov; 50(2): 119–124. DOI: 10.1007/BF02789414. PMID: 8605079.
- Cruz K.J., de Oliveira A.R., Marreiro Ddo N. Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 2015 Mar 15; 6(2): 333–337. DOI: 10.4239/wjd.v6.i2.333. PMID: 25789115; PMCID: PMC4360427.
- Cui Z., Zhou H., Liu K., Wu M., Li S., Meng S., Meng H. Dietary Copper and Selenium Intakes and the Risk of Type 2 Diabe-

- tes Mellitus: Findings from the China Health and Nutrition Survey. *Nutrients*. 2022 May 13; 14(10): 2055. DOI: 10.3390/nu14102055. PMID: 35631196; PMCID: PMC9142999.
- Eshak E.S., Iso H., Maruyama K., Muraki I., Tamakoshi A. Associations between dietary intakes of iron, copper and zinc with risk of type 2 diabetes mellitus: A large population-based prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2018 Apr; 37(2): 667–674. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.010. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28285974.
- Farooq D.M., Alamri A.F., Alwhahabi B.K., Metwally A.M., Kareem K.A. The status of zinc in type 2 diabetic patients and its association with glycemic control. *J. Family Community Med*. 2020 Jan-Apr; 27(1): 29–36. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM\_113\_19. Epub 2020 Jan 13. PMID: 32030076; PMCID: PMC6984028.
- Faure P., Barclay D., Joyeux-Faure M., Halimi S. Comparison of the effects of zinc alone and zinc associated with selenium and vitamin E on insulin sensitivity and oxidative stress in high-fructose-fed rats. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2007; 21(2): 113–119. DOI: 10.1016/j.jtemb.2006.12.005. Epub 2007 Mar 6. PMID: 17499151.
- Feng J., Wang H., Jing Z., Wang Y., Cheng Y., Wang W., Sun W. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Jul; 196(1): 74–85. DOI: 10.1007/s12011-019-01922-0. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31713111.
- Fernández-Cao J.C., Warthon-Medina M., Moran H.V, Arija V Doepking C., Serra-Majem L., Lowe N.M. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 May 8; 11(5): 1027. DOI: 10.3390/nu11051027. PMID: 31071930; PMCID: PMC6567047.
- Foster M.C., Leapman R.D., Li M.X., Atwater I. Elemental composition of secretory granules in pancreatic islets of Langerhans. *Biophys J*. 1993 Feb; 64(2): 525–532. DOI: 10.1016/S0006-3495(93)81397-3. PMID: 8457676; PMCID: PMC1262355.
- Fujii J., Homma T., Osaki T. Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Mar 4; 11(3): 501. doi: 10.3390/antiox11030501. PMID: 35326151; PMCID: PMC8944419.
- Fukunaka A., Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 6; 19(2): 476. doi: 10.3390/ijms19020476. PMID: 29415457; PMCID: PMC5855698.
- Gembillo G., Labbozzetta V., Giuffrida A.E., Peritore L., Calabrese V., Spinella C., Stancanelli M.R., Spallino E., Visconti L., Santoro D. Potential Role of Copper in Diabetes and Diabetic Kidney Disease. *Metabolites*. 2022 Dec 22; 13(1): 17. doi: 10.3390/metabo13010017. PMID: 36676942; PMCID: PMC9866181.
- Hansen A.F., Simić A., Åsvold B.O., Romundstad P.R., Midthjell K., Syversen T., Flaten T.P. Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus-A population-based study. The HUNT study in Norway. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2017 Mar; 40: 46–53. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.008. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28159221.
- Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011 May 10; 283(2-3): 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21414382.
- Kim J., Chung H.S., Choi M.K., Roh Y.K., Yoo H.J., Park J.H., Kim D.S., Yu J.M., Moon S. Association between Serum Selenium Level and the Presence of Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes Metab J*. 2019 Aug; 43(4): 447–460. DOI: 10.4093/dmj.2018.0123. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30688047; PMCID: PMC6712224.
- Liu F., Ma F., Kong G., Wu K., Deng Z., Wang H. Zinc supplementation alleviates diabetic peripheral neuropathy by inhibiting oxidative stress and upregulating metallothionein in peripheral nerves of diabetic rats. *Biol. Trace Elem. Res*. 2014 May; 158(2): 211–218. DOI: 10.1007/s12011-014-9923-9. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24615552.
- Maret W. Zinc in Pancreatic Islet Biology, Insulin Sensitivity, and Diabetes. *Prev Nutr Food Sci*. 2017 Mar; 22(1): 1–8. DOI: 10.3746/pnf.2017.22.1.1. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28401081; PMCID: PMC5383135.
- Maritim A.C., Sanders R.A., Watkins J.B. 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J. Biochem. Mol. Toxicol*. 2003; 17(1): 24–38. doi: 10.1002/jbt.10058. PMID: 12616644.
- Naka T., Kaneto H., Katakami N., Matsuoka T.A., Harada A., Yamasaki Y., Matsuhisa M., Shimomura I. Association of serum copper levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J*. 2013; 60(3): 393–396. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0342. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23197044.
- Omidian A., Pourfarzam M., Ghanadian S.M., Zadhoush F. Determination of plasma and erythrocyte levels of copper, magnesium and zinc by atomic absorption spectrometry in type-2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome. *Res. Pharm. Sci*. 2021 Nov 11; 17(1): 86–98. DOI: 10.4103/1735-5362.329929. PMID: 34909047; PMCID: PMC8621840.
- Perez A., Rojas P., Carrasco F., Basfi-Fer K., Perez-Bravo F., Codoceo J., Inostroza J., Galgani J.E., Gilmore L.A., Ruz M. Association between zinc nutritional status and glycemic control in individuals with well-controlled type-2 diabetes. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2018 Dec; 50: 560–565. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.03.019. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29631853.
- Philbert S.A., Schönberger S.J., Xu J., Church S.J., Unwin R.D., Cooper G.J.S. Elevated hippocampal copper in cases of type 2 diabetes. *EBioMedicine*. 2022 Dec; 86: 104317. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104317. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36335667; PMCID: PMC9646855.
- Pompano L.M., Boy E. Effects of Dose and Duration of Zinc Interventions on Risk Factors for Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2021 Feb 1; 12(1): 141–160. DOI: 10.1093/advances/nmaa087. Erratum in: *Adv Nutr*. 2021 Jun 1; 12(3): 1049. PMID: 32722790; PMCID: PMC7850144.
- Qi S., He J., Zheng H., Chen C., Jiang H., Lan S. Zinc Supplementation Increased Bone Mineral Density, Improves Bone Histomorphology, and Prevents Bone Loss in Diabetic Rat. *Biol. Trace Elem Res*. 2020 Apr; 194(2): 493–501. DOI: 10.1007/s12011-019-01810-7. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31363990.
- Ruz M., Carrasco F., Sánchez A., Perez A., Rojas P. Does Zinc Really "Metal" with Diabetes? The Epidemiologic Evidence. *Curr Diab Rep*. 2016 Nov; 16(11):111. DOI: 10.1007/s11892-016-0803-x. PMID: 27665301.
- Sacan O., Turkyilmaz I.B., Bayrak B.B., Mutlu O., Akev N., Yanardag R. Zinc supplementation ameliorates glycoprotein components and oxidative stress changes in the lung of streptozotocin diabetic rats. *Biometals*. 2016 Apr; 29(2): 239–248. DOI: 10.1007/s10534-016-9911-y. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26817646.
- Sanjeevi N., Freeland-Graves J., Beretvas S.N., Sachdev P.K. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2018 May; 12(5): OE01-OE08. DOI: 10.7860/JCDR/2018/35026.11541. PMID: 29911075; PMCID: PMC5998684.

Scott D.A. Crystalline insulin. *Biochem J.* 1934; 28(4): 1592–1602.1. DOI: 10.1042/bj0281592. PMID: 16745551; PMCID: PMC1253372.

Siddiqui K., Bawazeer N., Joy S.S. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 461591. doi: 10.1155/2014/461591. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25162051; PMCID: PMC4138889.

Simić A., Hansen A.F., Åsvold B.O., Romundstad P.R., Midthjell K., Syversen T., Flaten T.P. Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway: The HUNT3 Survey. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017 May; 41: 91–98. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.03.001. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28347468.

Skalnaya M.G., Skalny A.V., Serebryansky E.P., Yurasov V.V., Skalnaya A.A., Tinkov A.A. ICP-DRC-MS analysis of serum essential and toxic element levels in postmenopausal prediabetic women in relation to glycemic control markers. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018 Dec; 50: 430–434. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.09.008. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28941826.

Skalny A.V., Aschner M., Tinkov A.A. Zinc. *Adv Food Nutr Res.* 2021; 96: 251–310. DOI: 10.1016/bs.afnr.2021.01.003. Epub 2021 May 24. PMID: 34112355; PMCID: PMC8208231.

Sonkar S.K., Parmar K.S., Ahmad M.K., Sonkar G.K., Gautam M. An observational study to estimate the level of essential trace elements and its implications in type 2 diabetes mellitus patients. *J. Family Med Prim Care.* 2021 Jul; 10(7): 2594–2599. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_2395\_20. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34568141; PMCID: PMC8415681.

Tang Y., Yang Q., Lu J., Zhang X., Suen D., Tan Y., Jin L., Xiao J., Xie R., Rane M., Li X., Cai L. Zinc supplementation partially prevents renal pathological changes in diabetic rats. *J. Nutr. Biochem.* 2010 Mar; 21(3): 237–246. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2008.12.010. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19369054.

Tinajero M.G., Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Sep; 50(3): 337–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.013. PMID: 34399949.

Viktorínová A., Toserová E., Krizko M., Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009 Oct; 58(10): 1477–1482. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.04.035. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19592053.

Wang S., Wang B., Wang Y., Tong Q., Liu Q., Sun J., Zheng Y., Cai L. Zinc Prevents the Development of Diabetic Cardiomyopathy in db/db Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Mar 7; 18(3): 580. DOI: 10.3390/ijms18030580. PMID: 28272348; PMCID: PMC5372596.

Yin J.J., Fu P.P., Lutterodt H., Zhou Y.T., Antholine W.E., Wamer W. Dual role of selected antioxidants found in dietary supplements: crossover between anti- and pro-oxidant activities in the presence of copper. *J Agric Food Chem.* 2012 Mar 14; 60(10): 2554–2561. DOI: 10.1021/jf204724w. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22339379; PMCID: PMC3971523.

Zhang X., Liang D., Chi Z.H., Chu Q., Zhao C., Ma R.Z., Zhao Y., Li H. Effect of zinc on high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *Int. J. Mol. Med.* 2015 Jun; 35(6): 1747–1754. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2170. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25872526.

## ZINC AND COPPER METABOLIC DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES (REVIEW)

S.V. Notova<sup>1</sup>, E.V. Kiyayeva<sup>1</sup>, T.V. Kazakova<sup>1</sup>, O.V. Marshinskaia<sup>1</sup>, D.V. Polyanytsa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State University, Institute of Bioelementology, Prospect Pobedy, 13, Orenburg, 460018, Russia

<sup>2</sup>ANO "Center for Biotic Medicine", Zemlyanoy Val str., d. 46, Moscow, 105064, Russia

**ABSTRACT.** Type 2 diabetes and its associated diseases have reached epidemic proportions. The total number of adults with diabetes is projected to rise to 592 million in 2035, according to a number of authors. Diabetes mellitus can lead to nephropathy, polyneuropathy, retinopathy, cardiovascular disease, limb amputations, etc. The data available in modern literature demonstrate the relationship of a number of chemical elements with the characteristics of the course of type 2 diabetes mellitus. It is known that trace elements are involved in numerous biochemical reactions, including those associated with the metabolism of insulin and glucose. Violation of the status of trace elements in diabetes mellitus can contribute to the development of insulin resistance and the development of diabetic complications. On the other hand, the progression of diabetes can lead to changes in the metabolism of trace elements in tissues.

The purpose of this work is to analyze the available literature sources on the features of zinc and copper metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. The analysis of literature sources showed that the levels of zinc and copper, diabetes mellitus and its complications not only correlate, but have a complex relationship. To adequately address this issue, more research is needed to improve our understanding of the role of these micronutrients in combating oxidative stress and the prognosis of type 2 diabetes mellitus, as the results available in the literature are still inconsistent.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus, trace elements, zinc, copper.