

Mikołaj Gwardys¹, Ewelina Stępień², Joanna Jerzyńska¹, Ewa Mospinek¹,
Kamila Pawłowska-Iwanicka¹, Iwona Stelmach¹

Otrzymano: 12.04.2019
Zaakceptowano: 16.05.2019
Opublikowano: 20.05.2020

Ocena surowiczego stężenia cynku u często chorujących dzieci z regionu łódzkiego

Serum levels of zinc in children with recurrent infections from Lodz Province

¹ Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, Ośrodek Pediatryczny im. J. Korczaka, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

² Laboratorium Synevo, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Iwona Stelmach, Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii, Ośrodek Pediatryczny im. J. Korczaka, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Piłsudskiego 71, 90-329 Łódź, tel.: +48 42 207 47 26, faks: +48 42 677 63 58, e-mail: alergol@kopernik.lodz.pl

Streszczenie

Infekcje, szczególnie układu oddechowego, występują bardzo często u dzieci z terenów o wysokim współczynniku zanieczyszczenia powietrza, a przy niedojrzałym układzie odpornościowym częstość zakażeń jest jeszcze większa. Cynk pełni ważną funkcję w procesach regulacji wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Pierwiastek ten bierze udział w produkcji białek, gojeniu ran, syntezie DNA i podziałach komórkowych oraz jest niezbędny w procesie rozwoju i aktywacji limfocytów T. Niedobór cynku zaburza fagocytozę, zabijanie wewnątrzkomórkowe oraz produkcję cytokin przez makrofagi. **Celem pracy** była ocena surowiczego stężenia cynku u często chorujących dzieci z regionu łódzkiego, diagnozowanych na Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii Ośrodka Pediatrycznego im. J. Korczaka. **Materiał i metoda:** W badaniu wzięło udział 60 dzieci często chorujących (≥ 6 infekcji układu oddechowego/6 miesięcy) oraz 60 dzieci zdrowych w wieku 1–18 lat. U wszystkich pacjentów oznaczono surowicze stężenie cynku metodą spektrometrii płomieniowej. **Wyniki:** U blisko 40% dzieci z nawracającymi infekcjami stwierdzono niskie surowicze stężenia cynku ($<70 \mu\text{g/dl}$). Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w stężeniu badanego pierwiastka w zależności od płci. W analizie wieloczynnikowej wykazano istotne różnice w surowiczym stężeniu cynku między grupą kontrolną a grupą z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych ($p = 0,044$). **Wnioski:** Uzyskane wyniki wskazują, że niedobór cynku jest częsty u dzieci z nawracającymi infekcjami układu oddechowego z regionu łódzkiego.

Słowa kluczowe: cynk, dzieci, infekcja

Abstract

Infections, especially those of the respiratory system, are very common in children from areas with high air pollution, and the incidence of infections is even greater in the case of immature immune system. Zinc plays an important role in the regulation of innate and acquired immune response. This element is involved in the production of proteins, wound healing, DNA synthesis and cell division, and is essential in the development and activation of T cells. Zinc deficiency disrupts phagocytosis, intracellular killing and cytokine production by macrophages. **The aim of the study** was to assess serum zinc levels in children with recurrent respiratory infections from the Łódź region, diagnosed at the Department of Paediatrics and Allergy in Korczak Paediatric Centre. **Materials and methods:** The study included 60 children with recurrent infections (≥ 6 respiratory infections over 6 months) and 60 healthy children aged 1–18 years. Flame spectrometry was used to measure serum zinc levels in all patients. **Results:** Nearly 40% of children with recurrent infections had low serum zinc levels ($<70 \mu\text{g/dL}$). There were no statistically significant differences in zinc levels depending on sex. Multivariate analysis showed significant differences in serum zinc levels between the control group and the group with recurrent respiratory infections ($p = 0.044$). **Conclusions:** The obtained results indicate that zinc deficiency is frequent in children with recurrent respiratory infections from the region of Łódź.

Keywords: zinc, children, infection

WPROWADZENIE

Infekcje, szczególnie układu oddechowego, występują bardzo często u dzieci z powodu wysokiego ryzyka ekspozycji przy niedojrzałym układzie odporności. Szczególna wrażliwość na zakażenia wiąże się z niedojrzałością mechanizmów odpowiedzialnych zarówno za odporność nieswoistą, jak i swoistą⁽¹⁾. Średnia liczba infekcji układu oddechowego u zdrowych dzieci sięga 6–8 incydentów na rok i jest dużo wyższa u dzieci uczęszczających do żłobków i przedszkoli⁽²⁾. Cynk jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym dla ludzi w wielu procesach metabolizmu komórkowego, koniecznym dla katalitycznej aktywności ponad 100 enzymów. Odgrywa rolę w układzie odpornościowym, syntezie białek, gojeniu ran, syntezie DNA i podziałach komórkowych. Jego działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne zostało ocenione w licznych badaniach. Niedobór cynku hamuje zarówno odporność wrodzoną, jak i swoistą, zaburza fagocytozę, zabijanie wewnątrzkomórkowe oraz produkcję cytokin przez makrofagi. Nawet niewielkie niedobory cynku mogą upośledzać funkcje makrofagów i neutrofilii^(3–9). Pierwiastek ten jest też niezbędny w procesie rozwoju i aktywacji limfocytów T. Wykazano, że niedobór cynku zaburza równowagę funkcjonalną pomiędzy limfocytami Th1 i Th2, powoduje obniżenie produkcji interferonu γ (INF- γ), interleukiny 2 (IL-2) i czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* , TNF- α)^(10–12).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena surowiczego stężenia cynku u często chorujących dzieci z regionu łódzkiego, diagnozowanych na Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii Ośrodka Pediatrycznego im. J. Korczaka.

MATERIAŁ I METODA

W badaniu wzięło udział 60 dzieci często chorujących oraz 60 dzieci zdrowych (grupa kontrolna) w wieku od 1. do 18. roku życia, które były diagnozowane na Oddziale Klinicznym

Interny Dziecięcej i Alergologii od 1 października 2016 do 1 listopada 2018 roku. Jako definicję nawracających infekcji przyjęto liczbę 6 i więcej infekcji układu oddechowego w ciągu 6 miesięcy. Badanie przeprowadzono po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców/opiekunów prawnych oraz pacjentów. Z badania wyłączone zostały dzieci ze stwierdzonymi chorobami przewlekłymi, w tym zaburzeniami metabolicznymi, które mogłyby wpływać na wynik badania. W badanych surowicach oznaczano stężenie cynku. Pomiary stężenia cynku wykonano metodą spektrometrii płomieniowej na analizatorze Atomic Absorption Spectrometer PinAAcle 900T (PerkinElmer). Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi numer RNN/241/17/KE z dnia 11 lipca 2017 r.

Metody analizy statystycznej

Dane prezentowano w postaci liczb bezwzględnych oraz wartości odsetkowych (%). Cechy numeryczne opisywano za pomocą miar położenia – wartości średniej (M), mediany (Me), kwartyła dolnego (Q_1), kwartyła górnego (Q_3); miar dyspersji – rozstępu ćwiartkowego (*interquartile range*, IQR), odchylenia standardowego (*standard deviation*, SD), błędu standardowego (*standard error*, SE), 95-procentowego przedziału ufności (95% przedział ufności, *confidence interval*, CI) oraz wartości minimalnej i maksymalnej badanej zmiennej. Zastosowano regresję logistyczną oraz wieloczynnikową analizę wariancji (ANOVA) bez powtórzeń. Normalność rozkładu zmiennej weryfikowano przy użyciu testu W Shapiro–Wilka, a homogeniczność wariancji – za pomocą testu Levene’a. Za próg istotności statystycznej przyjęto $p = 0,05$. W analizie wykorzystano program Stata®/Special Edition w wersji 14.2 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

WYNIKI BADAŃ

Średnie surowicze stężenie cynku u badanych pacjentów wyniosło 77,97 $\mu\text{g/dl}$ ($\pm SD = 15,41 \mu\text{g/dl}$). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniu cynku w zależności

Grupa	Płeć	Parametr statystyczny						
		M	Me	Q_1-Q_3 (IQR)	SD	SE	95% CI	Min.–maks.
Nawracające infekcje ($n = 60$)	Dziewczynki	74,15	73,50	63,30–85,30 (22,00)	15,97	2,97	68,07–80,22	38,40–102,20
	Chłopcy	77,60	78,90	65,70–87,40 (21,70)	12,57	2,26	72,99–82,21	54,70–97,10
	Razem	75,93	76,85	64,90–86,55 (21,65)	14,30	1,85	72,24–79,63	38,40–102,20
Grupa kontrolna ($n = 60$)	Dziewczynki	76,60	77,00	63,90–88,60 (24,70)	16,45	3,11	70,22–82,98	49,20–115,60
	Chłopcy	83,00	82,60	75,95–92,50 (16,55)	15,85	2,80	77,28–88,71	40,00–120,20
	Razem	80,01	81,60	72,90–91,10 (18,20)	16,32	2,11	75,80–84,23	40,00–120,20
Ogółem ($n = 120$)	Dziewczynki	75,35	74,40	63,30–87,80 (24,50)	16,11	2,13	71,08–79,63	38,40–115,60
	Chłopcy	80,34	82,30	69,10–92,10 (23,00)	14,47	1,82	76,70–83,99	40,00–120,20
	Razem	77,97	79,55	66,10–90,05 (23,95)	15,41	1,41	75,19–80,76	38,40–120,20

M – średnia; Me – mediana; IQR – *interquartile range*, rozstęp ćwiartkowy; SD – *standard deviation*, odchylenie standardowe; SE – *standard error*, błąd standardowy; CI – *confidence interval*, przedział ufności.

Tab. 1. Statystyka opisowa dla stężenia cynku we krwi [$\mu\text{g/dl}$] u uczestników badania w podziale na badane grupy ($p = 0,183$) i według płci ($p = 0,082$)

Grupa	Grupa wieku [lata]	Parametr statystyczny						
		<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>Q₁–Q₃ (IQR)</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	95% CI	Min.–maks.
Nawracające infekcje (<i>n</i> = 60)	0–6	76,56	74,55	65,65–88,85 (13,20)	14,54	2,10	72,34–80,78	38,40–102,20
	7–18	73,42	81,05	59,70–83,75 (24,05)	13,59	3,92	64,79–82,06	53,80–92,20
	Razem	75,93	76,85	64,90–86,55 (21,65)	14,30	1,85	72,24–79,63	38,40–102,20
Grupa kontrolna (<i>n</i> = 60)	0–6	80,50	79,65	71,60–94,70 (23,10)	18,72	3,21	73,97–87,03	40,00–120,20
	7–18	79,38	82,10	73,00–90,30 (17,30)	12,85	2,52	74,19–84,56	49,20–94,80
	Razem	80,01	81,60	72,90–91,10 (18,20)	16,32	2,11	75,80–84,23	40,00–120,20
Ogółem (<i>n</i> = 120)	0–6	78,19	78,90	65,90–90,50 (24,60)	16,41	1,81	74,59–81,80	38,40–120,20
	7–18	77,50	78,90	65,90–90,50 (24,60)	13,20	2,14	73,16–81,84	38,40–120,20
	Razem	77,97	79,55	66,10–90,05 (23,95)	15,41	1,41	75,19–80,76	38,40–120,20

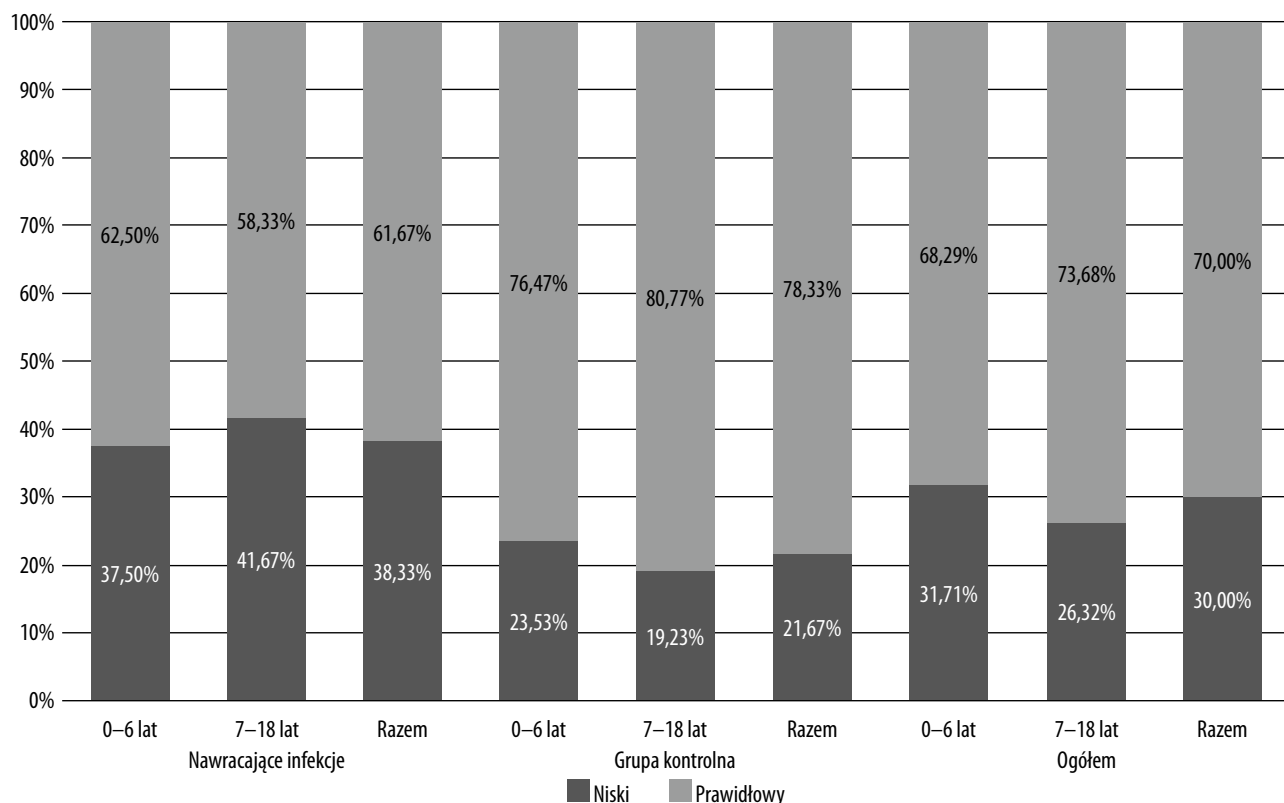
M – średnia; *Me* – mediana; *IQR* – interquartile range, rozstęp ćwiartkowy; *SD* – standard deviation, odchylenie standardowe; *SE* – standard error, błąd standardowy; *CI* – confidence interval, przedział ufności.

Tab. 2. Statystyka opisowa dla stężenia cynku we krwi [$\mu\text{g/dl}$] u uczestników badania w podziale na badane grupy ($p = 0,128$) i przedziały wieku ($p = 0,520$)

od płci ($p = 0,082$) oraz pomiędzy grupami badawczymi ($p = 0,183$). Średnie stężenie cynku u dziewcząt wyniosło $75,35 \mu\text{g/dl}$ ($\pm SD = 16,11 \mu\text{g/dl}$), u chłopców $80,34 \mu\text{g/dl}$ ($\pm SD = 14,47 \mu\text{g/dl}$). Średnie stężenie cynku w grupie kontrolnej wyniosło $80,01 \mu\text{g/dl}$ ($\pm SD = 16,32 \mu\text{g/dl}$), a w grupie pacjentów z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych $75,93 \mu\text{g/dl}$ ($\pm SD = 14,30 \mu\text{g/dl}$) (tab. 1).

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniu cynku we krwi badanych pacjentów w zależności od wieku ($p = 0,520$). Średnie surowicze stężenie cynku w grupie 0–6 lat wyniosło $78,19 \mu\text{g/dl}$ ($\pm SD = 16,41 \mu\text{g/dl}$), a w grupie pacjentów w wieku 7–18 lat wyniosło $77,50 \mu\text{g/dl}$ ($\pm SD = 13,20 \mu\text{g/dl}$) (tab. 2).

W analizie wieloczynnikowej, po uwzględnieniu płci i grup wiekowych, podział uczestników badania na grupę pacjentów ze stężeniem cynku w zakresie referencyjnym ($\geq 70 \mu\text{g/dl}$) versus poniżej normy ($< 70 \mu\text{g/dl}$) ujawnił różnice statystycznie istotne między grupą kontrolną a grupą z nawracającymi infekcjami dróg oddechowych ($p = 0,044$). Niskie stężenie cynku we krwi stwierdzono u 21,67% badanych z grupy kontrolnej i u 38,33% badanych z nawracającymi infekcjami; u 31,71% w grupie wieku 0–6 lat oraz 26,32% w grupie wieku 7–18 lat zaobserwowano surowicze stężenie cynku poniżej przyjętej normy (ryc. 1).



Ryc. 1. Odsetek dzieci w grupach badanych w odniesieniu do zakresu referencyjnego surowiczych stężeń cynku; różnice pomiędzy grupą kontrolną i grupą z nawracającymi infekcjami: $p = 0,044$ oraz pomiędzy grupami wiekowymi: $p = 0,960$

OMÓWIENIE

W badaniu zaobserwowano, że dzieci z regionu łódzkiego często zapadające na infekcje układu oddechowego w porównaniu z dziećmi zdrowymi częściej wykazują obniżone surowicze stężenia cynku. U blisko 40% dzieci z nawracającymi infekcjami stwierdzono niskie stężenia cynku w surowicy krwi ($<70 \mu\text{g/dl}$). Wiele badań potwierdziło powyższą zależność u dzieci często chorujących^(13–15). Dzieci z obniżonym surowiczym stężeniem cynku prawie dwukrotnie częściej chorowały na ostre infekcje górnych dróg oddechowych⁽¹⁴⁾. Suplementacja cynku może zmniejszać częstość występowania infekcji dolnych dróg oddechowych. Na podstawie metaanalizy badań w grupie dzieci poniżej 5. roku życia wskazano, że suplementacja cynku zmniejsza częstość infekcji dróg oddechowych, ale nie wpływa na czas ich trwania⁽¹⁶⁾. W metaanalizie Singh i Dasa suplementacja cynku przez co najmniej 5 miesięcy zmniejszyła ryzyko infekcji układu oddechowego, zredukowała absencję szkolną oraz potrzebę stosowania antybiotyków⁽¹⁷⁾. Można przypuszczać, że wynikiem niedoboru cynku jest obniżenie proporcji limfocytów $\text{CD4}^+\text{CD45RA}^+$ do limfocytów $\text{CD4}^+\text{CD45RO}^+$ oraz obniżenie odsetka limfocytów $\text{CD8}^+\text{CD73}^+$, które są prekursorami cytotoksycznych limfocytów $\text{T}^{(10–12)}$. W badaniu *in vitro* wykazano, że cynk hamuje proteazę 3C rinowirusa, a tym samym jego replikację⁽¹⁸⁾. Trwają też dyskusje nad wpływem tego mikroelementu na wiązanie rinowirusa z receptorem komórkowym, międzykomórkową molekułą adhezijną 1 (*intercellular adhesion molecule-1*) ICAM-1 lub interakcje z odpowiedzią immunologiczną gospodarza. Wyniki powyższych badań mogą być pomocne w wyjaśnieniu udziału niedoboru cynku w patogenie częstych infekcji u dzieci.

Metoda oznaczania cynku zastosowana w prezentowanym badaniu jest nowoczesna, wykazuje wysoką i porównywalną powtarzalność oraz odtwarzalność w materiale pediatricznym, charakteryzuje się niskim błędem oznaczeń, dlatego też należy przyjąć, że wyniki oznaczeń cynku uzyskane w niniejszej pracy są wiarygodne.

Biorąc pod uwagę częste występowanie zakażeń układu oddechowego u badanych pacjentów, należałoby odpowiedzieć na pytanie, czy obserwowany u nich niedobór cynku może być przyczyną licznych infekcji dróg oddechowych. Potrzebne są jednak kolejne badania potwierdzające i w pełni wyjaśniające rolę cynku i jego niedoboru w regulacji odpowiedzi immunologicznej.

WNIOSKI

1. U blisko 40% dzieci z nawracającymi infekcjami układu oddechowego z regionu łódzkiego stwierdzono niskie surowicze stężenia cynku ($<70 \mu\text{g/dl}$).
2. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że dzieci z regionu łódzkiego często chorujące na infekcje układu oddechowego w porównaniu z dziećmi zdrowymi częściej wykazują obniżone surowicze stężenia cynku ($p = 0,044$).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Praca została sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, granty nr 503/2-056-01/503-21-001-18 oraz 502-03/2-056-01/502-24-381-18.

Piśmiennictwo

1. Evans SE, Xu Y, Tuvim MJ et al.: Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 413–435.
2. Grüber C, Keil T, Kulig M et al.: History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 505–512.
3. Hojo S, Fukada T: Roles of zinc signaling in the immune system. *J Immunol Res* 2016; 2016: 6762343.
4. Hara T, Takeda TA, Takagishi T et al.: Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci* 2017; 67: 283–301.
5. Fukada T, Yamasaki S, Nishida K et al.: Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: zinc signaling. *J Biol Inorg Chem* 2011; 16: 1123–1134.
6. Nishida K: [New knowledge from past decade: role of zinc in immune system]. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2013; 68: 145–152.
7. Wessells KR, Brown KH: 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: e50568.
8. Shankar AH, Prasad AS: Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 447S–463S.
9. Hojo S, Miyai T, Fujishiro H et al.: Zinc transporter SLC39A10/ZIP10 controls humoral immunity by modulating B-cell receptor signal strength. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 11786–11791.
10. Prasad AS, Beck FW, Bao B et al.: Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 837–844.
11. Prasad AS, Bao B, Beck FW et al.: Zinc enhances the expression of interleukin-2 and interleukin-2 receptors in HUT-78 cells by way of NF- κ B activation. *J Lab Clin Med* 2002; 140: 272–289.
12. Prasad AS: Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis* 2000; 182 Suppl 1: S62–S68.
13. Saleh NY, Abo El Foteh WMM: Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. *Int J Clin Pract* 2018; 72: e13211.
14. Ahmed AMS, Ahmed T, Soares Magalhaes RJ et al.: Association between serum vitamin D, retinol and zinc status, and acute respiratory infections in underweight and normal-weight children aged 6–24 months living in an urban slum in Bangladesh. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 3494–3506.
15. Bailey RL, West KP Jr, Black RE: The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 Suppl 2: 22–33.
16. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA: Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics* 2007; 119: 1120–1130.
17. Singh M, Das RR: Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD001364.
18. Turner RB: The treatment of rhinovirus infections: progress and potential. *Antiviral Res* 2001; 49: 1–14.