STANISŁAWA SKOWRON-SZLÓSARCZYK, JOLANTA STACHERZAK-PAWLIK, LUDMIŁA WÓDKIEWICZ, ANNA GOŁUCH

STĘŻENIE MIEDZI, CYNKU, MANGANU, CHROMU I RUBIDU W SUROWICY KRWI CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Z Zakładu Analityki Medycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu i Chemii Analitycznej Instytutu Badań Jądrowych w Świerku koło Warszawy

Oznaczono Cu, Zn, Mn, Cr i Rb metodą neutronowej analizy aktywacyjnej u chorych na cukrzycę typu dorosłych. Chorych podzielono na grupy wg płci i wieku. Wymienione pierwiastki oznaczono w liofilizatach surowicy krwi. Ogółem przebadano 157 osób w tym 62 osoby chore i 95 z grupy kontrolnej. U chorych na cukrzycę za wyjątkiem mężczyzn powyżej 60 lat stwierdzono wyższe stężenie miedzi w porównaniu do grup kontrolnych. Również poziom manganu był wyższy u osób chorych. Stężenie cynku i rubidu u ludzi chorych kształtowało się na poziomie grup kontrolnych. Zawartość chromu była równa: u kobiet chorych do 60 lat wyższa, a powyżej 60 lat niższa niż w grupach kontrolnych. U mężczyzn takich różnic nie stwierdzono.

Mikroelementy są niezbędne dla życia i prawidłowego funkcjonowania organizmu. Są one zarówno składnikami elementów budulcowych jak i modyfikatorami wielu układów enzymatycznych, również enzymów wchodzących w skład układów oksydacyjno-redukcyjnych, produkujących energię.

Wykazano, że zawartość pierwiastków śladowych u ludzi jest różna w zależności od wielu czynników np.: żywienia, wieku, zamieszkania, uprzemysłowienia terenu, rasy itp. (5, 18, 20, 26).

Niektórzy autorzy (1, 51) podają, że podczas podawania siarczanu miedzi w ilości 6 mg na dobę w przeliczeniu na czystą miedź normalizuje się przemiana węglowodanowa przy średniej ciężkości cukrzycy co pozwala na 3–4 krotne zmniejszenie dawki wprowadzanej insuliny.

Cynk jest metalem konkurencyjnym w stosunku do miedzi. Wykazano, że stosunek Cu/Zn koreluje ze stężeniem cholesterolu, glicerydów i fosfolipidów we krwi (25, 33, 34, 35, 40). Cynk bierze udział w metabolizmie białek i węglowodanów, gromadzi się w gruczołach dokrewnych głównie w trzustce i przysadce mózgowej co może wskazywać na związek tego pierwiastka z ich funkcją. Dotyczy to zwłaszcza czynności wewnątrz i zewnątrz wydzielniczej trzustki (2, 9, 49).

Mangan podobnie jak Zn jest aktywatorem enzymów biorących udział w metabolizmie glukozy (10, 37, 41). Występuje on we wszystkich tkankach i płynach organizmu człowieka ale najwięcej znajduje się go w trzustce i wątrobie (7, 18, 20, 47).

Przewlekły brak manganu ogranicza syntezę glikoprotein, obniża stężenie fosfolipidów i glicerydów w surowicy, a podwyższa stężenie cholesterolu we krwi (10, 27).

Hermansen i Iversen (22) w doświadczeniach na izolowanej trzustce psa wykazali, że mangan w pierwszych 3–4 minutach infuzji hamuje wydzielanie insuliny i glukagonu, po czym zwiększa ich wydzielanie. Hamujące działanie Mn na uwalnianie obu tych hormonów maleje gdy w perfuzacie wzrasta stężenie Ca.

Mechanizm tego działania jest niewyjaśniony. Są różne hipotezy. Mangan może przechodzić przez błony komórkowe i działać na poziomie błony komórkowej przez hamowanie przepływu jonów Ca, albo na poziomie wewnątrzkomórkowym przez uwalnianie Ca z puli wewnątrzkomórkowej.

Chrom również odgrywa ważną rolę w metabolizmie glukozy poprzez jak się przyjmuje współdziałanie z insuliną. Niedobór chromu osłabia rolę insuliny, a nadmierne spożywanie cukrów przyspiesza wydalanie tego pierwiastka z organizmu (23, 48). Zwierzęta żywione dietą o małej zawartości chromu wykazują zmniejszoną tolerancję na glukozę. Uzupełnienie diety chromem przywraca normalną jej tolerancję (19). Nadmiar chromu, ostre zatrucie chlorkiem chromu wywołuje hiperglikemię u szczurów (11).

Glinsmann i wsp. (13) donoszą, że wprowadzenie chromu do diety chorych na cukrzycę może mieć wpływ na poziom glukozy we krwi. Autorzy Ci po podaniu 6 chorym na cukrzycę soli chromu stwierdzili u trzech osób spadek glukozy we krwi. Po wyłączeniu podawania chromu stężenie glukozy we krwi powracało do stanu pierwotnego.

Rubid jest chemicznym homologiem potasu i może współuczestniczyć z nim w procesach fizjologicznych, nie może jednak przez dłuższy okres zastępować potasu (12). Mierząc przepływ znakowanego rubidu przez wysepki trzustkowe myszy cukrzycowych i kontrolnych stwierdzono kumulację tego pierwiastka w wysepkach trzustkowych z tym, że wysepki trzustkowe myszy cukrzycowych wykazywały większą kumulację (3, 4).

Stwierdza się na całym świecie stały wzrost zachorowalności na cukrzycę. Częstość występowania dziedzicznej predyspozycji do cukrzycy ocenia się na 10–25% ogółu ludności. Stały wzrost industrializacji jest przyczyną wzrostu zanieczyszczeń środowiska naturalnego człowieka, a w tym również metalami, które stały się przedmiotem naszych badań w chorobie cukrzycowej typu dorosłych.

Celem pracy było zbadanie jak przedstawiają się stężenia oznaczanych pierwiastków w surowicy krwi u chorych na cukrzycę. Każdy z badanych pierwiastków w pewnym stopniu ma wpływ na przemianę glukozy bądź hormonów i enzymów w niej uczestniczących.

MATERIAŁ I METODY

Materiałem do badań była liofilizowana surowica krwi. Krew do badań pobierano na czczo z żyły łokciowej bez dodatku antykoagulantów. Badaniem objęto 157 osób w tym 62 osoby chore na cukrzycę dorosłych typ II (27 kobiet i 35 mężczyzn). Czas trwania choroby wynosi 3–15 lat. Badane osoby leczone były diabetolem, phenforminą, chlorpropamidem i dietą. W badaniach posłużono się liczną grupą kontrolną (55 kobiet i 40 mężczyzn) celem ewentualnego ustalenia prawidłowych wartości stężeń oznaczanych mikroelementów dla populacji dolnośląskiej. Przebadane osoby podzielono na grupy wg. płci i wieku. Jako granicę wieku starczego przyjmuje się wiek 65 lat, zakładając jednak, że w cukrzycy organizm szybciej się starzeje uznano za stosowne przyjąć podział do 60 lat i powyżej.

I grupę stanowiły kobiety chore na cukrzycę do lat 60 n = 15 w przedziale wiekowym od 40 do 59 lat średnia wieku 50,9. II grupę stanowiły kobiety chore na cukrzycę powyżej 60 lat n = 12 w przedziale wiekowym 61–86 lat średnia wieku 72,1. III grupę stanowili mężczyźni chorzy na cukrzycę do lat 60 n = 21 w przedziale wiekowym od 30–60 lat, średnia wieku 49,4. IV grupę stanowili mężczyźni chorzy na cukrzycę powyżej 60 lat n = 14 w przedziale wiekowym od 62 do 74 lat, średnia wieku 65,9 lat.

Odpowiednio do tych grup utworzono grupy kontrolne. I tak: **I a-grupę** stanowiły kobiety zdrowe do lat 60 n = 31 w przedziale wiekowym 20 do 58 lat średnia wieku 33,2. **II a-grupę** stanowiły kobiety zdrowe powyżej 60 lat n = 24 w przedziale wiekowym od 61 do 91 lat średnia wieku 77,6. **III a-grupę** stanowili mężczyźni zdrowi do lat 60 n = 20 w przedziale wiekowym od 20 do 58 lat średnia wieku 29,5. **IV a-grupę** stanowili mężczyźni zdrowi powyżej 60 lat n = 20 w przedziale wiekowym 62–89 lat średnia wieku 77,0.

Stężenie Cu, Zn, Mn, Cr i Rb oznaczono metodą neutronowej analizy aktywacyjnej w Instytucie Badań Jądrowych w Świerku koło Warszawy. Cynk, chrom i rubid tworzą radioizotopy długożyciowe i oznaczanie ich przeprowadzono met. niedestrukcyjną — bez rozdzielania radiochemicznego (53).

Miedź i mangan tworzą radioizotopy krótkożyciowe, zastosowanie niedestrukcyjnej metody do oznaczania Cu i Mn było niemożliwe ze względu na dużą zawartość sodu tworzącego promieniotwórczy izotop ^{24}Na.

Glukozę we krwi oznaczono metodą enzymatyczną GOD-POD (51).

WYNIKI I OMÓWIENIE

Uzyskane wartości stężeń badanych pierwiastków w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Zestawienie wyników oznaczeń Cu, Zn, Rb, Mn i Cr w surowicy krwi ludzkiej (μg/100 ml surowicy)

Grupa	glukoza mg/100 ml	Cu $\bar{X} \pm S$	Zn $X \pm S$	Rb $X \pm S$	Mn zakres wartości	Cr zakres wartości
I	76–420	131,3 ± 22,0	113,7 ± 22,3	15,9 ± 5,1	0,1–1,03	< 1,1–3,49
I a	60–98	109,3 ± 10,0	107,0 ± 13,0	18,2 ± 4,0	< 0,1–2,18	< 1,1–2,80
II	83–275	149,1 ± 19,0	111,2 ± 16,0	15,0 ± 2,9	< 0,1–0,76	< 1,1–2,57
II a	63–95	129,4 ± 18,1	105,5 ± 13,0	13,1 ± 4,0	< 0,1–0,47	< 1,1–3,03
III	76–542	117,4 ± 14,0	121,2 ± 20,0	18,4 ± 4,3	0,1–1,29	< 1,1–2,79
III a	62–100	100,6 ± 8,0	114,3 ± 22,7	17,0 ± 4,4	< 0,1–0,63	< 1,1–3,43
IV	88–241	125,9 ± 18,8	127,7 ± 26,0	16,9 ± 4,2	< 0,1–1,03	1,18–3,55
IV a	67–100	122,9 ± 8,0	115,4 ± 20,5	16,4 ± 4,3	< 0,1–0,91	< 1,1–3,49

I — kobiety chore do 60 lat.
II — kobiety chore powyżej 60 lat.
III — mężczyźni chorzy do 60 lat.
IV — mężczyźni chorzy powyżej 60 lat.
I a — kobiety zdrowe do 60 lat.
II a — kobiety zdrowe powyżej 60 lat.
III a — mężczyźni zdrowi do 60 lat.
IV a — mężczyźni zdrowi powyżej 60 lat.

Dla pierwiastków o rozkładzie wartości symetrycznym podano wartość średnią i odchylenie standardowe, a dla pierwiastków o rozkładzie asymetrycznym zakres wartości.

Otrzymane wyniki oznaczeń poddano analizie matematyczno-statystycznej stosując testy istotności:

a) test istotności dla średnich — test t-Studenta:
   — dla pierwiastków o rozkładzie wartości symetrycznym (Cu, Zn, Rb);
b) test istotności Kołmogorowa-Smirnowa:
   — dla pierwiastków o rozkładzie wartości asymetrycznym (Mn i Cr), test ten jest najbardziej zbliżony w wartościach krytycznych do testu t-Studenta.

Analizując zawartość Cu w badanych grupach stwierdzono, że kobiety z hiperglikemią mają średnią zawartość Cu statystycznie istotnie wyższą niż kobiety zdrowe. Różnice te występują w obu klasach wiekowych z tym, że w klasie wiekowej do 60 lat na poziomie istotności $p < 0,01$, a w klasie wiekowej

powyżej 60 lat na poziomie $p < 0,05$. Stwierdzono również, że kobiety w grupie kontrolnej powyżej 60 lat mają statystycznie istotnie wyższą ($p < 0,001$) zawartość Cu niż kobiety zdrowe do lat 60.

Podobnie w grupie mężczyzn chorzy na cukrzycę mają wyższe stężenie Cu w surowicy krwi niż zdrowi za wyjątkiem grupy wiekowej powyżej 60 lat, w której średnie stężenie Cu jest takie jak u mężczyzn zdrowych.

M. Mateo i wsp. (36) także donoszą o podwyższonych stężeniach miedzi w surowicy krwi u chorych na cukrzycę.

Otrzymane przez nas wartości stężeń miedzi są nieco wyższe od wyników jakie uzyskali Versieck i wsp. (50) posługując się metodą neutronowej analizy aktywacyjnej. Uzyskane przez nich wartości stężeń miedzi wynosiły dla kobiet 113 ± 29 i dla mężczyzn 103 ± 18 μg/100 ml surowicy.

Na temat znaczenia cynku w przemianie węglowodanowej i chorobie cukrzycowej istnieje wiele doniesień, lecz jego rola nie jest jeszcze ostatecznie wyjaśniona (15, 17, 39, 49).

A. Guja (14, 15) donosi, że u osób narażonych na działanie cynku jak również u zwierząt zatruwanych octanem cynku dochodzi do występowania hiperglikemii. W naszych badaniach stężeń cynku w surowicy krwi nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ludźmi zdrowymi i chorymi zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów (24, 46), którzy również nie stwierdzili statystycznie istotnych różnic. Lewandowicz (25) donosi natomiast o niedoborze cynku w cukrzycy.

Mało jest danych dotyczących stężenia Mn w surowicy krwi ludzi chorych na cukrzycę. Burch (6) donosi, że u ludzi z nieleczoną cukrzycą występuje obniżone stężenie manganu we krwi i że podawanie soli manganu pacjentom z cukrzycą wywołuje hipoglikemiczny efekt. Analizując otrzymane wyniki zawartości manganu u ludzi chorych na cukrzycę stwierdzono, że mają oni statystycznie istotnie wyższe stężenie manganu (dla kobiet $p < 0,001$, dla mężczyzn $p < 0,01$) w surowicy krwi niż ludzie zdrowi. Różnice te są statystycznie istotne we wszystkich grupach wiekowych.

Otrzymane przez nas wartości Mn dla ludzi zdrowych podobne są do wyników jakie uzyskali Hagenfeld i wsp. (16) 0,18–0,23 μg/100 ml, a wyższe od uzyskanych przez Mantheya i wsp. (28) $0,105 \pm 0,04$ μg/100 ml.

Oznaczając stężenie chromu w surowicy krwi u 157 osób stwierdzono, że w 19 przypadkach stężenie chromu było na granicy wykrywalności (9 przypadków osób zdrowych i 10 osób z hiperglikemią). W sześciu przypadkach stężenie Cr w surowicy krwi było wysokie i wynosiło odpowiednio 5,15; 6,68; 17,7 μg/100 ml — osoby z hiperglikemią oraz 5,11; 15,43 i 15,99 μg/100 ml — osoby kontrolne. W pozostałych przypadkach zawartość chromu w surowicy krwi kształtowała się w zakresie od 1,1 do 3,5 μg/100 ml.

Porównując zawartość chromu u chorych na cukrzycę z grupą kontrolną stwierdzono, że kobiety w klasie wiekowej do lat 60 mają istotnie wyższe stężenie ($p < 0,01$) tego pierwiastka niż w analogicznej grupie kontrolnej natomiast w klasie wiekowej powyżej 60 lat jest odwrotnie.

W grupie mężczyzn nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zawartości chromu pomiędzy zdrowymi i chorymi.

Podobne wartości stężeń chromu u ludzi zdrowych uzyskał Christian i wsp. (8) oznaczając chrom metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej, natomiast Midermeller i wsp. (38) stosując metodę spektrografii emisyjnej uzyskali wyższe stężenia średnio 5,4 μg/100 g surowicy w zakresie od 1–38 μg/100 g surowicy.

W dostępnym nam piśmiennictwie brak jest dotychczas danych dotyczących rubidu w surowicy krwi u ludzi z hiperglikemią. Opublikowane prace dotyczą raczej prac eksperymentalnych na zwierzętach, gdzie badano na wyizo-

lowanych trzustkach myszy i psów wpływ glukozy na przepuszczalność przez błony komórkowe wysepek Langerhansa znakowanego rubidu (3, 4, 21, 43, 44).

W przeprowadzonych badaniach stężenie Rb w surowicy krwi chorych z hiperglikemią wynosiło: u kobiet do lat 60 15,9 ± 5,1 μg/100 ml w zakresie od 8,8 do 25,8, a u kobiet powyżej 60 lat 15,0 ± 2,9 w zakresie od 11,2 do 20,5 oraz u mężczyzn odpowiednio 18,4 ± 4,3 w zakresie od 12,7 do 26,2 i 16,9 ± 4,2 w zakresie od 9,2 do 25,2 μg/100 ml. Wartości stężeń Rb w surowicy krwi ludzi z hiperglikemią nie różnią się istotnie od zawartości tego pierwiastka w surowicy krwi ludzi zdrowych.

Otrzymane wyniki poddano analizie korelacji zupełnej. W grupie kobiet z hiperglikemią do lat 60 stwierdzono najwyższe skorelowanie glukozy z wiekiem (r = —0,697), mangan z wiekiem (r = —0,635) glukozy z manganem (r = 0,614) oraz cynku z rubidem (r = 0,605). W grupie kobiet z hiperglikemią powyżej lat 60 nie stwierdzono korelacji pomiędzy tymi parametrami za wyjątkiem glukozy i manganu gdzie występuje zależność ujemna (r = —0.652).

W grupie mężczyzn z hiperglikemią w klasie wiekowej do 60 lat współczyn. korelacji pomiędzy glukozą a miedzią wynosił 0,593, natomiast w klasie wiekowej powyżej 60 lat pomiędzy rubidem a cynkiem 0,662. Jakkolwiek wartość współczynników korelacji przekracza 0,5 to jest jednak odległa od jedności i nie pozwala wyciągnąć za daleko idących wniosków.

Przedstawione w tej pracy stężenia pierwiastków u ludzi zdrowych są opublikowane w Acta Physiologica Polonica (29, 31, 32).

С. Сковрон-Шлюсарчык, Й. Стахежак-Павлик, Л. Вудкевич, А. Голух

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕДИ, ЦИНКА, МАРГАНЦА, ХРОМА И РУБИДА В СЫВОРОТКЕ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ

Резюме

Определено медь, цинк, марганец, хром и рубид методом нейтронного активационного анализа у больных лиабетом взрослых. Больных разделено на две группы учитыва пол и возраст. Исследованные элементы определяно в лиофилизатах сыворотки крови. Вообще исследовано 157 человек: 62 больных и 95 из контрольной группы.

У больных диабетом, с исключением мужчин выше 60 лет, констатировано высшую концентрацию меди в сравнении с контрольной группой. Тоже уровень марганца был высший у больных. Концентрация цинка и рубида у больных была сходная с результатами полученными в контроле.

Содержание хрома было разное: у больных женщин ниже 60 лет было высшее а выше 60 лет — низшее чем в контрольных группах. У мужчин таких разниц не обнаружено.

S. Skowron-Szlósarczyk, J. Stacherzak-Pawlik, L. Wódkiewicz, A. Gołuch

COPPER, ZINC, MANGANESE, CHROMIUM AND RUBIDIUM CONCENTRATION IN THE BLOOD SERUM OF THE SICK WITH DIABETES

Summary

Cu, Zn, Mn, Cr and Rb concentrations have been determined by means of neutron activation analysis in the sick with adult-type diabetes. The sick have been devided into groups according to the sex and age. The elements mentioned above have been designated in the lyophilizytes of the blood serum. Altogether 157 persons have been examined; in this 62 sick persons and 95 persons from the control group. In the sick with diabetes higher copper concentration has been found in comparison with the persons from the control groups excluding men at the age of more than sixty. Also the manganese level was higher in the sick. Zinc and rubidium concentrations in the sick were on the same level as in the control group. Chromium content was various: it was higher

in the sick women at the age of less than sixty and it was lower in the sick women at the age of more than sixty in comparison with the control groups. Such differences have not been found in the men.

PIŚMIENNICTWO

1. *Babjenko G. A.:* Obmien i rol miedi w organizmie cziełowieka. Biołogiczeskaja rol miedi, Akademia Nauk CCCR, Moskwa 1970, 239.
2. *Barrow J. A., Bonnet R., Bray P. J.:* Biliary excretion of zinc in rats. Biochem. Soc. Trans., 1973, 4, 988.
3. *Berglund O., Sehlin J. and Täljedal J. B.:* Influence of the murine Diabetes Gene on Rubidium Ion Efflux from Perifused Islets. Diabetologia, 1980, 19, 1, 45.
4. *Berglund O., Sehlin J., Täljedal I. B.:* ^{86}Rb Fluxes and K^+ Stimulated Nitrophenyl Phosphatase Activity in the Pancreatic Islets of Genetically Diabetic Mice. Diabetologia, 1978, 15, 3, 191.
5. *Bernstein D. M., Kneip T. J., Kleinman M. T.:* Uptake and distribution of airborne trace metals in man. Trace Subst. Env. Health, 1974, 8, 329.
6. *Burch R. E., Hahn H. J. K., Sullivan J. F.:* Newer aspects of the roles of Zinc, manganese and copper in human nutrition. Clin. Chem., 1975, 21, 501.
7. *Byczkowski S., Hać E., Kosińska H., Bakalarska-Helak H.:* Zawartość manganu we krwi i w moczu spawaczy. Bromat. Chem. Toksykol., 1971, 4, 275.
8. *Christian G. D.:* Medicine trace elements and atomic absorption spectroscopy. Anal. Chem., 1969, 41, 1, 25.
9. *Elbowicz-Waniewska Z.:* Rola cynku w metaboliźmie. Pol. Tyg. Lek., 1968, 23, 20.
10. *Frieden E.:* The evolution of metals as essential elements. Adv. Exp. Med., 1974, 48, 1.
11. *Ghafghazi T., Maglibaren A. and Barnett R.:* Chromium-induced hyperglykemia in the rat. Toxicology, 1979, 12, 47.
12. *Glendening B. L., Parrish D. B., Schrenk W. G.:* Spectrographic determination of rubidium in plant and animal tissues. Anal. Chem., 1955, 27, 1554.
13. *Glinsmann W. H. and Mertz W.:* Effect of trivalent chromium on glucose tolerance. Metabolism, 1966, 15, 510.
14. *Guja A.:* Cynk jako czynnik fizjologiczny i patogenny. Probl. Lek., 1976, 15, 1, 89.
15. *Guja A.:* Cynk w biologii i medycynie. Wiad. Lek., 1977, 30, 10, 787.
16. *Hagenfeldt K., Plantin L. O. and Diczfalusy E.:* Trace elements in the human endometrium. Zinc, copper and manganese levels in the endometrium, cervical mucus and plasma. Acta Endocr. 1973, 72, 115.
17. *Halstead J. A., Smith J. C.:* Plasma-zinc in health and disease. Lancet, 1970, 1, 322.
18. *Hambidge K. M., Walravens P., Kumar V., Tuchinda C.:* Chromium, zinc, manganese, copper, nickel, iron and cadmium concentrations in the hair of residents of Chandigarh, India and Bangkok, Thailand. Trace Subst. Env. Health, 1974, 8, 39.
19. *Harper H. A.:* Przemiana wody i związków Mineralnych. Chrom. Zàrys chemii fizjologicznej, PZWL, Warszawa 1972, 521.
20. *Hennig A.:* Mineralstoffe Vitamine Ergotropika, DDR-VEB, Berlin 1972, 263.
21. *Henquin J. C., Malvaux P. and Lambert A. E.:* Alloxan — Indeced Alteration of Insulin Release Rubidium Effluc and Glusoce Metabolism in Rat Islets Stimulated by Various Secretagoques. Diabetologia, 1979, 16, 4, 253.
22. *Hermansen K., Iversen J.:* Dual Action of Mn^{+2} upon the secretion of Insulin and Glucagon the Isolated Perfused Canine Pancreas Possible Interactions with Ca^{+2}. Diabetologia, 1978, 15, 6, 475.
23. *Hopkins L. L.:* Chromium nutrition in man. Trace subst. Env. Health, 1970, 4, 285.
24. *Khattab M., Danasoury M., Sharaf M. and Sherbeny A. E.:* Zinc in serum and urine of diabetics. Egypt Med. Assoc., 1976, 59, 597.
25. *Lewandowicz J.:* Cynk i jego znaczenie w organiźmie człowieka. Wiad. Lek., 1974, XXVII, 16, 1489.
26. *Losee F., Cutress T. W., Brown R.:* Trace elements in human dental enamel. Trace Subst. Env. Health, 1973, 7, 19.
27. *Magee O. F., Sulivan J. F., Burek R. F.:* Pancreatic secretion in pigs fed a low manganese diet. Trace Subst. Env. Health, 1974, 8, 341.
28. *Manthey J., Stoppler M., Morgenstern W., Nüssel E., Opherk D., Weintrant A., Wesch H. and Kübler W.:* Circulation Vol. 64, No 4, 1981, 722.
29. *Masiak M., Owczarek H., Skowron S. and Żmijewska W.:* Serum levels of certain trace elements (Ag, Co, Cr) in healthy Subjects (Part II). Acta Physiol. Pol. 1982, 33, 1–2, 65.
30. *Masiak M., Skowron S., Dominiuk G., Stacherzak J.:* Badania wpływu mikrointoksykacji miedzią na gospodarkę węglowodanową u pracowników zatrudnionych w ZNTK Lubań Śląski. Medycyna Komunikacyjna, 1978, 4, 111.

31. *Masiak M., Skowron S., Maleszewska H., Koziorowski L. and Herzy D.:* Serum levels of certain trace elements (Fe, Rb, Se, Zn) in healthy humans. (part III). Acta Physiol. Pol., 1982, 33, 75.

32. *Masiak M., Skowron S., Owczarek H., Wódkiewicz L. and Stacherzak J.:* Serum levels of certain trace elements (Cu, Au, Mn) in healthy subjects (part I). Acta Physiol. Pol., 1981, 32, 5, 537.

33. *Masiak M., Skowron S., Twardzicki J., Stacherzak J.:* Trójglicerydy i elektrolity u chorych na cukrzycę. Medycyna Komunikacyjna, 1979, 2, 58.

34. *Masiak M., Twardzicki J., Skowron S., Stacherzak J., Dominiuk G.:* Stężenie całkowite miedzi i cynku w surowicy krwi u chorych na cukrzycę. Medycyna Komunikacyjna, 1978, 3, 70.

35. *Masironi R.:* Trace elements in relation to cardiovascular deseases. WHO Publ., 1974, 5, 45.

36. *Mateo M. C. M., Bustamonte J. B., Cantalapiedra M. A. G.:* Serum zinc, copper and insulin in diabetes mellitus. Biomedicine, 1978, 29, 56.

37. *Mertz W.:* Trace elements in glukose metabolism. Inter. Congress of Nutr. Kyoto, Japonia 1975, 10.

38. *Niedermeler W., Creitz E. E. and Holley H. L.:* Trace Metal Composition of synovial Fluid from Patients with Rheumatoid Arthritis. Arthritis and Rheumatism, Vol. V, No 5, 1962. 439.

39. *Prasad S. S.:* Trace elements; biochemical and clinical effects of zinc and copper. Am. J. Hematol., 1979, 6, 77.

40. Rap WHO, Water quality, trace elements and cardiovascular disease WHO Chronicle. 1973b, 27, 534.

41. *Rioudan J. F., Vallee B. L.:* The functional roles of metals in metalloenzymes. Adv. Exp. Med. Biol., 1974, 48, 33.

42. *Schroeder H. A., Nason A. P., Tipton I. H., Balassa J. J.:* Essential trace metals in man: zinc. J. Chron. Dis., 1967b, 20, 179.

43. *Sehlin J., Täljedal J. B.:* Transport of rubidium and sodium in pancreatic islets. J. Physiol., 1974, 242, 505.

44. *Sehlin J., Täljedal J. B.:* Glucose induced decrease in Rb^{++} permeability in pancreatic β cells. Nature, 1975, 253, 20.

45. *Sherman L., Glennon J. A., Brech J. A., Klomberg G. H., Gordon F. S.:* Failure of Trivalent Chromium to Improve Hyperglycemia in Diabetes mellitus. Metabolism, 1968, 17, 439.

46. *Svoboda P., Palicka V.:* Sledovâni hladiny zinku v seru a moci pri cukrovce. Vnitrni lekarstvi, 1978, 24, c, 1, 79.

47. *Underwood E. J.:* Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press, New York 1971, 543.

48. *Underwood E. J.:* Trace elements and their physiological roles in the animal. Trace elements in Soil — Plant — Animal systems. Academic Press, New York 1975, 227.

49. *Vallee B. L.:* Biochemistry, physiology and pathology of zinc. Physiological Review, 1959, 39, 443.

50. *Versieck J., Barbier F., Speecke A. and Hoste J.:* Influence of myocardial on serum manganese, copper and zinc concentrations. Clin. Chem. 1975, 21, 4, 578.

51. *Werner W., Rey H. G., Wielinger H.:* Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD — Methode. Z. Analyt. Chem., 1970, 252, 224.

52. *Wojnar A. J.:* Biołogiczeskaja rol mikroelementow w organizmie żywotnych. Znanije. Moskwa 1960.

53. *Żmijewska W., Wódkiewicz L., Masiak M.:* Oznaczanie pierwiastków śladowych w surowicy krwi ludzkiej metodą aktywacji neutronowej. Chem. Analit., 1980, 25, 531.

Adres autorów: Katedra i Zakład Analityki Medycznej, Akademia Medyczna, ul. Szewska 38/39, 50-139 Wrocław.