

## 微量ミネラルに対する目標量設定の可能性

研究協力者 岩井美幸<sup>1</sup>，中西由季子<sup>2</sup>，橋本彩子<sup>3</sup>，高橋一聡<sup>4</sup>

研究分担者 吉田宗弘<sup>5</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>6</sup>

<sup>1</sup> 国立研究開発法人国立環境研究所，<sup>2</sup> 人間総合科学大学，<sup>3</sup> 京都女子大学家政学部，

<sup>4</sup> 千葉大学大学院園芸学研究院

<sup>5</sup> 関西大学化学生命工学部（現在，関西大学先端科学技術推進機構）

<sup>6</sup> 東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

### 【研究要旨】

微量ミネラルの摂取量と生活習慣病の発症リスク，症状改善，重症化予防に関する疫学的な報告を収集し，生活習慣病等の発症予防を目的とした目標量（DG），および生活習慣病等の重症化予防につながる量の設定の可能性を探った。

鉄と亜鉛について，必要量未満の摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが，欠乏予防の指標である EAR で十分対応可能と判断した。

亜鉛，マンガン，クロムについて，摂取量を増やすことが一部の生活習慣病の発症予防，もしくは症状緩和につながる可能性が示唆されたが，効果を出現させるのに必要な摂取量は UL に近接，もしくは上回るものであることから，生活習慣病等予防のための DG（下限値）の設定はできないと判断した。

亜鉛，銅，マンガンについて，過剰な摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが，過剰摂取による健康障害を予防するための指標である UL で十分対応できると判断した。

鉄の慢性的な過剰摂取が，臓器への鉄蓄積を介して，一部の生活習慣病の発症リスクの増大や重症化につながる可能性があることが判断された。現状では，定量的な情報が少ないため DG（上限値）の設定はできないが，今後の検討が望まれると判断した。

セレンについて，セレノプロテイン類の合成が飽和していない約 50 µg/日未満の摂取において，一部の生活習慣病の発症リスクが高まっている可能性が大きいと判断できた。したがって，生活習慣病等の発症予防のための DG（下限値）を 50 µg/日に設定できる可能性があると考えた。また，セレン摂取量が増加すると UL 未満であっても糖尿病発症リスクが高まることから，UL をある程度下回る値を DG（上限値），もしくは重症化予防のための量として設定できる可能性があることが判断した。

### A. 背景と目的

食事摂取基準 2025 年版では，いくつかの栄養素に関して，「生活習慣病の発症予防のために現在の日本人が当面の目標とすべき摂取量」として「目標量」（tentative dietary

goal for preventing life-style related diseases : DG）を設定することになっている。対象となった疾患は，高血圧，脂質異常症，糖尿病，慢性腎臓病，骨粗鬆症である。また，これとは別に，生活習慣病の重症化予防及

びフレイル予防を目的として摂取量の基準を設定できる栄養素については、発症予防を目的とした量 (DG) とは区別してこれを示すこととなった。

近年、微量ミネラルの摂取量とこれら生活習慣病発症リスク、あるいは生活習慣病の症状改善 (臨床における数値的改善を含む) を論じた報告は著しく増加している。しかし、それらの報告の中で論じられている微量ミネラルの摂取量は推定平均必要量 (EAR) 未満であったり、耐容上限量 (UL) を超えるものであったりすることが多い。

DG の値は、推奨量 (RDA) と UL の間の値で、かつ現実の食生活において容易に達成できるものでなければ意味がなく、DG の設定が微量ミネラルサプリメントや強化食品の利用を勧奨することにつながることは避けなければならない。

本研究では上記の視点に立って、微量ミネラル摂取量と生活習慣病との関連を論じる報告を収集・解説し、鉄、亜鉛、銅、マンガン、セレン、及びクロムの DG 設定の可能性を検討した。

## B. 方法

Pubmed, 又は CiNii を検索エンジンとして、各微量ミネラル×各生活習慣病をキーワードとし、原則として過去 5 年間の文献を検索した。また、5 年以上前の文献についても、必要な場合は内容を再吟味した。

## C. 結果及び考察

### C-1. 鉄

2020 年版食事摂取基準においては、若年女性を対象としたスペインの研究が<sup>7)</sup>、カルシウム摂取量が適正であっても鉄欠乏が骨吸収を高めるとしていることを紹介した。この研究グループは、さらなる報告を発表しており、慢性的な鉄欠乏が骨粗鬆症のリスクを高める可能性を指摘している<sup>2)</sup>。し

かし、この影響は鉄欠乏がもたらすものであり、EAR と RDA で十分に対応できるものである。他の生活習慣病等に関して、鉄の摂取不足が生活習慣病等の発症リスクを高める、あるいは RDA を超える鉄の摂取が生活習慣病等の予防につながるという報告は見当たらなかった。したがって、生活習慣病等の発症予防のための DG (下限値) を設定する必要はないと判断した。

過剰な鉄の摂取に関して、血清フェリチン濃度を指標にした研究は、健康な集団において、総体的な鉄貯蔵量の増加が骨量減少を加速させる独立した危険因子となることを示していた<sup>3)</sup>。また、特にヘム鉄については、その過剰摂取がメタボリックシンドロームや心血管系疾患のリスクを上昇させるという報告や<sup>4,5)</sup>、総鉄摂取量と非ヘム鉄摂取量は 2 型糖尿病発症に影響しないが、ヘム鉄の摂取量の増加が 2 型糖尿病の発症リスクを高めるとするメタ・アナリシスが存在した<sup>6)</sup>。さらに、高齢女性を対象にした研究では、鉄サプリメントを 50 mg/日以上使用している者では全死亡率が上昇することが報告されていた<sup>7)</sup>。

病理学的には、体内に蓄積した鉄は、酸化促進剤として作用して組織や器官を損傷し、肝臓がん等の発症リスクを高めることが定説となっている<sup>8,9)</sup>。鉄に関しては耐容上限量 (UL) の設定を見合わせざるを得なかったが、食塩と同様に生活習慣病予防のための DG (上限値) を、たとえば鉄サプリメント利用者の全死亡率に関する研究<sup>7)</sup>に基づいて 50 mg/日に設定できる可能性がある。ただし、この研究におけるサプリメント使用量の調査は、複数回ではあるが、継続使用であるかどうかの確認はされておらず、信頼性に乏しい。したがって、今回は、定量的な情報が不十分であるため、DG (上限値) を設定できないが、次回の食事摂取基準の策定に向けて、鉄の長期的な過剰摂

取の定量的影響を検討すべきであると結論した。

慢性腎臓病（CKD）患者においては、腎性貧血と呼ばれる貧血が高頻度に認められる。腎性貧血の進行は、慢性虚血による腎機能あるいは心機能の低下等を起こすことから、CKD 患者では貧血の管理が重要である。日本腎臓病学会による「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023」は、貧血を有する CKD 患者に対して、血清フェリチン濃度とトランスフェリン飽和率に基づいて鉄欠乏状態と判断できる場合には、鉄剤を投与することを推奨している<sup>10)</sup>。以上より、CKD 患者の重症化予防に関する鉄投与については事例ごとの対応が必要であり、摂取基準で数値を定めるべきものではないと判断した。

## C-2. 亜鉛

亜鉛摂取量又は血清亜鉛濃度を指標にして対象者を分割し、糖尿病又は心血管疾患の発症リスクを比較している多数のコホート研究をレビューした報告では<sup>11)</sup>、高亜鉛状態が心血管疾患発症リスクを低下させるのは、糖尿病を有するか、心血管造影において高リスクと診断されている集団のみであり、一般には亜鉛状態とこれらの疾患の発症リスクとの関連は明確でないとしている。また、亜鉛摂取量又は血清亜鉛濃度によって定義される亜鉛状態と糖尿病発症リスクとの関連を調べた研究をレビューした別の報告では<sup>12)</sup>、亜鉛摂取量の増加は、糖尿病発症リスクを低下させるが、発症リスクが高いのは、亜鉛の必要量が充足されていない場合であり、必要量を超える亜鉛摂取が糖尿病の発症リスクを低下させることの明確なエビデンスは存在しないと結論している。一方、亜鉛サプリメント投与と血清脂質との関連についてのメタ・アナリシスでは、亜鉛サプリメント投与が健康な人

の血清総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪を有意に減少させるとしている<sup>13)</sup>。しかし、このアナリシスにおいてレビューの対象となった研究では、亜鉛サプリメントの投与量が 15～240 mg/日の範囲であり、UL を上回る投与量も散見される。さらに、高血圧症患者において血清亜鉛濃度が対照群よりも有意に低いという報告があるが、亜鉛摂取による発症予防効果は明らかではない<sup>14)</sup>。

以上より、生活習慣病予防を目的とした亜鉛の摂取量については、欠乏症予防の指標である EAR と RDA で十分であり、DG（下限値）を設定する必要はないと判断した。

糖尿病又は糖・脂質代謝異常者に対する亜鉛サプリメント投与効果を検討した複数のメタ・アナリシスが存在する<sup>15-19)</sup>。これらのアナリシスは、亜鉛サプリメント投与が糖尿病患者らの血清生化学検査値を改善させるとしており、低用量（20～25 mg/日）の亜鉛投与でも効果を認めるものも含まれている<sup>15)</sup>。しかし、日本人の成人に 20～25 mg/日の亜鉛補給を行うと亜鉛の総摂取量は約 30 mg/日に達し、UL に近接することになる。亜鉛の過剰摂取が糖尿病発症リスクを高める可能性及び血清亜鉛濃度と糖尿病発症リスクに正の相関のあるという報告もあることから<sup>11,12)</sup>、糖尿病や糖代謝異常の悪化防止や改善のために、亜鉛摂取量を意図的に増やすことは推奨できない。

慢性腎臓病（CKD）から維持血液透析となった患者を対象に、栄養状態、脂質プロファイル、抗酸化療法及び抗炎症療法に対する亜鉛補給の効果を調べたメタ・アナリシスでは、亜鉛サプリメント投与により血清亜鉛濃度とスーパーオキシドジスムターゼ活性が上昇し、C 反応性たんぱく質濃度が低下を示している<sup>20)</sup>。このように、亜鉛の補給が抗炎症作用と抗酸化作用に効果があることが示唆されたが、対象とされた研

究における亜鉛投与量は 11~100 mg/日であり、その多くが 45 mg/日以上であった。

以上より、糖尿病、脂質異常症、CKD に対する亜鉛の効果は薬理的なものと考えられることから、重症化予防のための量（下限値）も設定する必要はないと判断した。

### C-3. 銅

銅の摂取と糖尿病発症リスクの関連を検討した疫学研究の結果は一致していない<sup>21,22)</sup>。また、銅の摂取量と高血圧症発症の関連を検討した研究では、高血圧症のリスクは、銅摂取量<1.57 mg/日では、食事性銅摂取量の増加とともに減少し、銅摂取量 $\geq$  1.57 mg/日では、食事性銅摂取量の増加とともに増加するとしている<sup>23)</sup>。一方、高齢女性を対象に、様々なサプリメントの使用と全死亡率との関連を検討した疫学研究において、銅サプリメントの使用が全死亡率を上昇させることが認められている<sup>7)</sup>。このことは、サプリメントの使用が、推奨量を大きく超える量の銅の摂取につながり、健康に悪影響を及ぼすことを意味している。

以上より、糖尿病や高血圧症の発症に銅の摂取量が関連する可能性はあるが、RDA を超える銅の意図的な摂取は、UL（7 mg/日）未満であっても健康に悪影響を及ぼす可能性は否定できないと判断し、生活習慣病予防のための DG（下限値）を定めることは妥当でないと判断した。

糖尿病の患者では血清中の銅濃度が上昇しているという報告がある<sup>21)</sup>。また、冠動脈造影を受けている患者について、血清銅濃度を指標にして群分けし、追跡した研究では、血清銅濃度の高い集団において、全死亡率と冠動脈疾患の死亡率が上昇している<sup>24)</sup>。このように、血清銅濃度の上昇は生活習慣病を重症化させる可能性があるが、UL である 7 mg/日未満の摂取であれば、血漿・血清銅濃度の上昇は生じないと考え

られることから、重症化予防のための量（上限値）も設定する必要はないと判断した。

### C-4. マンガン

40~79 歳の日本人男女 58,782 人を対象にして、心血管系疾患死亡率とマンガン摂取量との関連を検討した追跡研究は、マンガン摂取量が最も多い群（摂取量中央値 10 mg/日）は、最も摂取量が少ない群（中央値 3.0 mg/日）に比較して、心血管系疾患による死亡リスクが低いと報告している<sup>25)</sup>。この研究は、女性においてマンガン摂取量が多いほど、2 型糖尿病発症が少ないともしている<sup>26)</sup>。しかし、このコホート研究における高マンガン摂取群のマンガン摂取量中央値 10 mg/日はマンガンの UL である 11 mg/日に近接している。一方、血漿マンガン濃度と 2 型糖尿病発症リスクとの関連を検討した別の研究では、血漿マンガン濃度の低下と上昇のいずれもが糖尿病発症リスクを増加させており、両者の関連は U 字型であるとしている<sup>27)</sup>。以上より、マンガンが生活習慣病の発症に影響を与える可能性はあるが、DG（下限値及び上限値）を設定するには情報が不足していると判断した。

### C-5. セレン

セレンと心血管系疾患に関するコホート研究と介入研究をまとめたメタ・アナリシスは、コホート研究において対象者全体の平均血清セレン濃度が 106  $\mu$ g/L 未満の場合、血清セレン濃度の高い群において心血管系疾患発症リスクが低下するが、対象者全体の平均血清セレン濃度が 106  $\mu$ g/L 以上の場合のコホート研究、及びセレンサプリメント（投与量の中央値 200  $\mu$ g/日）を投与する介入研究においては、セレンと心血管系疾患発症との間の関連を認めないとしている<sup>28)</sup>。また、セレンと高血圧症に関する疫学的観察研究をまとめた論文は、セレン状態

と高血圧症との間に関連はないと結論している<sup>29)</sup>。他方、アメリカとイギリスでの大規模な横断研究は、血清のセレン濃度と脂質成分値（コレステロールと中性脂肪）の関連がU字型であることを示している<sup>30,31)</sup>。

以上のことは、セレン摂取が少なく、セレノプロテイン類の合成が飽和していない集団においては、セレン状態が低い場合に心血管疾患や脂質異常症の発症リスクが高まるが、セレノプロテイン合成が飽和している場合には、セレン状態とこれらの疾患との間に関連がないことを示している。中国のセレン欠乏症が発生している地域の健康な住民（平均体重 58 kg）に、0～125 µg/日のセレンをセレノメチオニンとして投与した研究では、セレン投与量が 35 µg/日以上で血漿セレノプロテイン P 量が飽和している<sup>32)</sup>。この研究での対象者の平均セレン摂取量が 14 µg/日であったことから、セレン摂取量が 49 µg/日以上で血漿セレノプロテイン P 量が飽和するといえる。以上より、セレン摂取量が約 50 µg/日未満の場合に、生活習慣病の発症リスクが高まると考えられることから、50 µg/日を生活習慣病の発症予防のための DG（下限値）として設定できる可能性は高いと判断する。

一方、皮膚がん既往者に 200 µg/日のセレンサプリメントを平均 4.5 年間投与したアメリカの介入研究において、対象者を血清セレン濃度に基づいて 3 群に分けて検討すると、セレン濃度が最も高い（121.6 µg/L 以上）群において 2 型糖尿病発症率の有意な増加が認められている<sup>33)</sup>。観察研究においても、血清セレン濃度の上昇が糖尿病発症リスクの増加に関連することが認められている<sup>34-36)</sup>。34 の観察研究をレビューしたメタ・アナリシスでは、血中セレン濃度及びセレン摂取量に対して糖尿病発症のリスクが正に相関することが示され、セレン摂取量 55 µg/日に比べ、80 及び 120 µg/日ではリ

スク比が摂取量に応じて有意に増大している<sup>37)</sup>。このように、2 型糖尿病発症リスクとセレン摂取との関連については、摂取量に依存してリスクが増大することが諸外国の疫学研究から示されている。血漿セレノプロテイン P 量が約 50 µg/日のセレンの摂取により飽和することを踏まえると、セレノプロテイン類生合成に必要な量を超えるセレンの摂取は UL 未満であっても糖尿病発症リスクを高める可能性がある。したがって、欠乏症を回避する目的以外にサプリメントを摂取して日常的なセレンの摂取量を意図的に高めることは、糖尿病発症リスクを高める可能性があるので控えるべきである。セレンの UL は健康障害非発現量

（13.3 µg/日/kg）に不確実性因子 2 を適用した 6.7 µg/日/kg であるが、不確実性因子 3 を適用した 4.4 µg/日/kg（体重 60 kg の場合 267 µg/日）を丸めた 250 µg/日を糖尿病発症リスクをできるだけ高くしないという観点に立った DG（上限値）として設定できる可能性がある。

なお、臨床研究において、セレノプロテイン P の過剰な生産は、インスリンの分泌を抑制して血糖値を上昇させることから、糖尿病の症状を悪化させる要因であることが明らかにされている<sup>38,39)</sup>。セレノプロテイン P の合成は一定のセレン 摂取量を超えると飽和することから、セレノプロテイン P の合成量が過剰となる事例では、セレノプロテイン P 合成の制御因子に異常が生じていると判断できる。したがって、上で述べたセレンの DG（上限値）は、糖尿病の重症化予防のための量に相当するのかもしれない。

#### C-6. クロム

3 価クロムのサプリメントと糖代謝の関連を検討した 41 の疫学研究を、対象者を 2 型糖尿病患者、耐糖能低下者、耐糖能非低

下者に分けて比較したメタ・アナリシスは、糖尿病患者へのクロムサプリメント投与は血糖値とヘモグロビン A1c 濃度の改善をもたらす場合が多いが、非糖尿病の人への投与は耐糖能低下がある場合を含めて、血糖値とヘモグロビン A1c 濃度に何ら影響を与えないとしている<sup>40)</sup>。ここで検討の対象となった疫学研究で用いられているクロムは、塩化クロム、ピコリン酸クロム、クロム酵母であり、糖尿病患者に対して効果のあった投与量は、塩化クロムとピコリン酸クロムが 200~1,000 µg/日、クロム酵母が 10~400 µg/日である。一方、肥満の非糖尿病患者へのクロムサプリメント (500 µg/日、ピコリン酸クロム) の効果を調べた無作為化比較試験は、クロムのメタボリックシンドロームに対する効果を認めていない<sup>41)</sup>。さらに、耐糖能低下、空腹時血糖値の上昇、メタボリックシンドロームのいずれかの状態にあって、糖尿病発症リスクが高いと考えられる人にクロム (ピコリン酸クロム) を 500 又は 1,000 µg/日を投与した研究でも、クロムの効果を全く認めていない<sup>42)</sup>。以上の報告は、3 価クロム投与が糖尿病やメタボリックシンドロームの予防に効果がないことを示している。したがって、生活習慣病の発症予防のための DG (下限値) を設定する必要はないと判断できる。

上で述べたように、3 価クロムは糖尿病患者に対して薬理的効果を示す可能性がある。しかし、糖尿病患者に対するクロム補給に関してごく最近に報告されたメタ・アナリシスでは、200~1,000 µg/日のクロム補給の効果はヘモグロビン A1c 値の改善のみであるとしている<sup>43)</sup>。このように糖尿病患者へのクロム補給の効果が限定的であること、補給されているクロム量が UL を上回る場合もあることから、重症化予防のための量 (下限値) も設定すべきではないと判断した。

#### D. 結論

微量ミネラルの摂取量と生活習慣病の発症リスク、症状改善、重症化予防に関する疫学的な報告を収集し、生活習慣病等の発症予防を目的とした DG, および生活習慣病等の重症化予防につながる量の設定の可能性を探った。

鉄と亜鉛について、必要量未満の摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが、欠乏予防の指標である EAR で十分対応可能と判断した。

亜鉛、マンガン、クロムについて、摂取量を増やすことが、一部の生活習慣病の発症予防、もしくは症状緩和につながる可能性が示唆されたが、効果を出現させるのに必要な摂取量は UL に近接、もしくは上回るものであることから、生活習慣病等予防のための DG (下限値) の設定はできないと判断した。

亜鉛、銅、マンガンについて、過剰な摂取が一部の生活習慣病の発症リスクを高める可能性が示唆されたが、過剰摂取による健康障害を予防するための指標である UL で十分対応できると判断した。

鉄の慢性的な過剰摂取が、臓器への鉄蓄積を介して、一部の生活習慣病の発症リスクの増大や重症化につながる可能性があることが判断された。現状では、定量的な情報が少ないため DG (上限値) の設定はできないが、今後の検討が望まれると判断した。

セレンについては、セレノプロテイン類の合成が飽和していない約 50 µg/日未満の摂取において、一部の生活習慣病の発症リスクが高まっている可能性が大きいと判断できた。したがって、生活習慣病等の発症予防のための DG (下限値) を 50 µg/日に設定できる可能性があると考えた。また、セレン摂取量が増加すると UL 未満であっても糖尿病発症リスクが高まることから、UL より小さな値でもって DG (上限値) も設定

できる可能性がある」と判断した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

1) Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, et al. Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodeling in young Spanish women. *Eur J Nutr* 2014; 53: 441-8.

2) Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis. *Nutrients* 2015; 7: 2324-44.

3) Kim BJ, Ahn SH, Bae SJ, et al. Iron overload accelerates bone loss in healthy postmenopausal women and middle-aged men: A 3-year retrospective longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2279-2290.

4) Otto MCO, Alonso A, Lee DH, et al. Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Nutr* 2012; 142:

526-33.

5) Yang W, Li B, Dong X, et al. Is heme iron intake associated with risk of coronary heart disease? A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2014; 53: 395-400.

6) Bao W, Rong Y, Rong S, et al. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2012; 10: 119.

7) Mursu J, Robien K, Harnack LJ, et al. Dietary supplements and mortality rate in older women. The Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1625-33.

8) 鈴木隆浩. 鉄過剰症の病態と治療. *日本内科学会雑誌* 2022; 111: 2305-10.

9) Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al. Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. *Liver Int* 2007; 27: 1394-401.

10) 日本腎臓病学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023, 東京医学社, 2023: 96-102.

11) Chu A, Foster M, Samman S. Zinc status and risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus-a systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2016; 8: 707.

12) Fernández-Cao JC, Warthon-Medina M, Moran VH, et al. Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019; 11(5):1027.

13) Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Ishara MH, et al. Effects of zinc supplementation on serum lipids: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab* 2015; 12: 26.

14) Li Z, Wang W, Liu H, et al. The association

- of serum zinc and copper with hypertension: A meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2019; 53; 41-8.
- 15) Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappathth P, et al. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 16)
- 16) Capdora J, Foster M, Petocz P, et al. Zinc and glycemic control: A meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 137-42.
- 17) Jafarnejad S, Mahboobi S, McFarland LV, et al. Meta-analysis: Effects of zinc supplementation alone or with multi-nutrients, on glucose control and lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Prev Nutr Food Sci* 2019; 24(1): 8-23.
- 18) Wang X, Wu W, Zheng W, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2019; 110(1): 76-90.
- 19) Pompano LM, 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; 12(1): 141-60.
- 20) Wang LJ, Wang MQ, Hu R, et al. Effect of zinc supplementation on maintenance hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2017;1024769.
- 21) Qiu Q, Zhang F, Zhu W, et al. Copper in diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review of plasma and serum studies. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177; 53–63.
- 22) Eljazzar S, Abu-Hijleh H, Alkhatib D, et al. The role of copper intake in the development and management of type 2 diabetes: A systematic review. *Nutrients* 2023; 15; 1655.
- 23) He P, Li H, Liu C, et al. U-shaped association between dietary copper intake and new-onset hypertension. *Clinical Nutrition* 2022; 41: 536-42.
- 24) Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, et al. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total mortality (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Free Radic Res* 2014; 48: 706-15.
- 25) Meishuo O, Eshak ES, Muraki I, Cui R, et al. Association between dietary manganese intake and mortality from cardiovascular disease in Japanese population: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 1432-47.
- 26) Eshak ES, Muraki I, Imano H, et al. Manganese intake from foods and beverages is associated with a reduced risk of type 2 diabetes. *Maturitas.* 2021; 143: 127-31.
- 27) Shan Z, Chen S, Sun T, et al. U-shaped association between plasma manganese levels and type 2 diabetes. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1876-81.
- 28) Zhang X, Liu C, Guo J, et al. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 162-9.
- 29) Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, et al. Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1342-52.
- 30) Stranges S, Laclaustra M, Ji C, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr* 2010; 140; 81-7.
- 31) Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, et al. Serum selenium and serum lipids in US



- adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Atherosclerosis* 2010; 210: 643-8.
- 32) Xia Y, Hill KE, Li P, et al. Optimization of selenoprotein P and other plasma selenium biomarkers for the assessment of the selenium nutritional requirement: a placebo-controlled, double-blind study of selenomethionine supplementation in selenium-deficient Chinese subjects. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 525-31.
- 33) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 217-23.
- 34) Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, et al. Serum selenium concentrations and diabetes in U. S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1409-13.
- 35) Stranges S, Sieri S, Vinceti M, et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health* 2010; 10: 564.
- 36) Kohler LN, Florea A, Kelley CP, et al. Higher plasma selenium concentrations are associated with increased odds of prevalent type 2 diabetes. *J Nutr*, 2018; 148: 1333-1340.
- 37) Vinceti M, Filippini T, Wise LA, et al. A systematic review and dose-response meta-analysis of exposure to environmental selenium and the risk of type 2 diabetes in nonexperimental studies. *Environ Res*, 2021; 197: 111210.
- 38) Misu H, Takamura T, Takayama H, et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010; 12: 483-95.
- 39) Mita Y, Nakayama K, Inari S, et al. Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nature Commun* 2017; 8: 1658.
- 40) Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, et al. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007; 30: 2134-63.
- 41) Iqbal N, Cardillo S, Volger S, et al. Chromium picolinate does not improve key features of metabolic syndrome in obese nondiabetic adults. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 143-50.
- 42) Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 292-306.
- 43) Zhao FZ, Pan D, Wang N, et al. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200: 516–25.

