

Diabetes és a nyomelemek

Szentmihályi Klára dr.¹ ■ Klébert Szilvia dr.¹ ■ Somogyi Anikó dr.²

¹Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környeztkémiai Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Bizonyos nyomelemek ionos, illetve komplexen kötött vegyületei nélkülözhetetlenek számtalan biokémiai folyamatban, a humán szervezet megfelelő működéséhez. Hiányuk vagy akkumulációjuk számos egészségügyi problémát, betegséget okoz. Korábban az inzulinrezisztencia és a cukorbetegség kezelésében a nyomelemeket kulcsfontosságú faktornak gondolták, azonban a diabetes kialakulásában a nyomelemek hiánya, fontossága vagy a szövődmények kialakulásában és kezelésében a nyomelemstatus megítélése, a pótlás fontossága még ma is ellentmondásos. A szerzők ezért áttekintik a nyomelemek szerepét a diabetes kialakulásában, patogenezisében és progressziójában. Röviden beszámolnak a cink(II), a mangán(II, III), a réz(I, II), a króm(III), a vas(II, III), a kobalt(II), a vanádium(III, IV, V), a molibdén(IV, VI), a jód(I), a szelén(II, IV, VI) és a lítium(I) humán szervezetben ismert legfontosabb folyamatiról és a diabetezzel összefüggő biokémiai változásokról. Részletezik a nyomelemstatus eltéréseit diabetesben, kapcsolatukat a szabad gyökökkel és az antioxidáns védelmi rendszerrel. Rátérnek néhány rizikófaktor tárgyalására, amely súlyosabb mikroelemhiányhoz és szövődmények kialakulásához vezet.

Orv Hetil. 2022; 163(33): 1303–1310.

Kulcsszavak: diabetes, cink, réz, mangán, króm, szelén

Diabetes and trace elements

Ionic or complex compounds of certain trace elements are essential for the proper functioning of the human body in numerous biochemical processes. Their absence or accumulation causes many health problems and diseases. In the past, trace elements have been thought to be a key factor in the treatment of insulin resistance and diabetes, however, the importance and lack of trace elements in the development of diabetes or the assessment of trace element status in the development and treatment of complications are still controversial. Therefore, the authors summarize the role of trace elements in the development, pathogenesis, and progression of diabetes. They briefly report on the most important known processes of zinc(II), manganese(II, III), copper(I, II), chromium(III), iron(II, III), cobalt(II), vanadium(III, IV, V), molybdenum(IV, VI), iodine(I), selenium(II, IV, VI), and lithium(I) in the human body and the biochemical changes associated with diabetes. Differences in trace element status in diabetes, their relationship to free radicals, and the antioxidant defense system are detailed. Some risk factors that lead to more severe micronutrient deficiencies and complications are also discussed.

Keywords: diabetes, zinc, copper, manganese, chromium, selenium

Szentmihályi K, Klébert Sz, Somogyi A. [Diabetes and trace elements]. Orv Hetil. 2022; 163(33): 1303–1310.

(Beérkezett: 2022. április 6.; elfogadva: 2022. május 5.)

Rövidítések

Akt = sejten belüli jelátviteli enzim; ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; CuZnSOD = Cu-Zn-szuperoxid-dizmutáz; DNS = dezoxiribonukleinsav; EPO = eritropoetin; GLUT = glükóztranszporter; GSH-Px = glutationperoxidáz; GSK3 = glikogénszintáz-kináz-3; GTF = glükóztolerancia-faktor; HbA1c = hemoglobin-A-1c; IFN = interferon; IL = interleukin; LMWCr = (low-molecular-weight chromium-binding substance) kis molekulatömegű krómköti anyag; MnSOD = Mn-szuperoxid-dizmutáz; NEFA = (non-esterified fatty acid) nem észteressített zsírsav; NFκB = nukleárisfaktor-

kappa-B; PI3-kináz = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfati-dilinozitol-3-kináz; STZ = sztreptozotocin; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; TNFα = tumornekrózisfaktor-alfa

Számos nyomelem (mikroelem), köztük a fémek ionos, illetve komplexen kötött formái, nélkülözhetetlenek a legtöbb biokémiai folyamatban a humán szervezet megfelelő működéséhez. Korábban nagy reményeket fűztek

a nyomelemekhez az inzulinrezisztencia és a cukorbetegség terápiájában, azonban a diabetes kialakulásában a nyomelemek hiánya, fontossága vagy a szövődmények kialakulásában és kezelésében a nyomelemstatus megítélése, a pótlás fontossága még ma is több szempontból ellentmondásos. Ennek elsődleges oka hiányos ismereteinkben rejlik. A nagyszámú, diabetezzel kapcsolatos tudományos közlemény csupán töredéke foglalkozik a témával, sokszor egymásnak ellentmondó eredményeket és következtetéseket közölnek, és nincs konszenzus az ok-okozati összefüggésekről sem. Bár vannak nagy esetszámra vagy elemszámra történt vizsgálatok is, a legtöbb közlemény néhány betegre és elemre, ionra fókuszál, keverve a makroelem (például K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) és a mikroelem vagy nyomelem (például Fe^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Mo^{4+} , Mn^{6+} , Se^{2+} , Se^{4+}) fogalmát [1]. Szervezetünkben ezek a fontos alkotók nem elemi állapotban, hanem ionosan vagy komplexen kötött formában fordulnak elő, ahol az oxidációs állapot és a ligandum minősége, a kémiai szerkezet is meghatározóan fontos. A tudományos szakirodalom azonban e téren sem egységes, mivel jelenleg nincs más, összefoglaló és releváns kifejezés a nyomelem helyettesítésére [2]. A következő sarkalatos kérdést az analitikai vizsgálatok jelentik, mert jelenleg nincs olyan egységes rutin laboratóriumi módszer az elemek, fémionok gyors, egyszerű és olcsó meghatározására, mely tükrözné egy páciens nyomelemstatusát. Néhány elemre (elsősorban makroelemre) létezik plazmából vagy szérumból történő rutin laboratóriumi meghatározási módszer, az alacsony elemszintből azonban csak találgatni lehet például a nyomelemhiányra, mivel a mikroelemek intracelluláris alkotók. Az anyagcsere-állapotra vonatkozó egyértelműbb eredményt, klinikai információt valamilyen szövetből, erythrocytából vagy teljes vérből lehetne nyerni [3], ebben az esetben azonban a ma ismert minta-előkészítési és mérési módszerek mellett a vizsgálat hosszú időt igényel.

A 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kialakulásában a genetikai okok mellett a környezeti tényezők kombinációja is szerepet játszik. A környezeti tényezők közé sorolják az egészségtelen táplálkozási szokásokat, az ülő életmódot és a szennyező anyagokat, mint a „toxikus” elemek hatását és a normál esszenciális fémion-homeosztázis befolyásolását, megzavarását [4]. Nem megfelelő táplálkozásból eredő esszenciális elemhiány alakulhat ki például Zn^{2+} -re, Cr^{3+} -ra, de más okokból is megváltozhat a fémion-homeosztázis, ami például magas Ca^{2+} -szinttel vagy alacsony Mg^{2+} -szinttel társul, és befolyással lehet a diabetes mellitus patogenezisére és progressziójára [5]. Bizonyos mikroelemek hiánya a szervezetben és az oxidatív stressz összefüggést mutat, ami inzulinrezisztenciához, majd cukorbetegség kialakulásához vezethet [4].

A terápiában használt orális gyógyszerek egy része a glükózsztátcsökkentő hatáson túl a cukorbetegséggel összefüggő érrendszeri kockázatot is csökkenti, így például az antidiabetikum metformin is [6], amely kelátképző tulajdonságú, és szintén befolyással lehet a fém-

ion-homeosztázisra. Bár a metformin több átmeneti fémion (például Ni^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+}) liganduma is lehet, a legnagyobb affinitással a Cu^{2+} -hez kötődik.

A nyomelemstatus eltérései diabetesben

T1DM és T2DM esetében számos tanulmány közöl alacsonyabb Zn^{2+} -, Cr^{3+} -, Mn^{2+} - és Mn^{3+} -, Se^{2+} -koncentrációt szérumban és plazmában a kontrollhoz képest, míg magasabbat Cu^+ -re és Cu^{2+} -re, Fe^{2+} -re és Fe^{3+} -ra, Al^{3+} -ra, Cd^{2+} -ra, Ni^{2+} -re [7–9]. *Kruse-Jarres és mtsai* eredményei azonban azt mutatják, hogy ezen elemek koncentrációja éppen fordítottan változik, vagy szignifikáns különbség nem található a kontrollértékhez viszonyítva [10].

Döntő többségben a legtöbb publikáció a cukorbetegség szérumban magasabb Cu^{2+} -, Pb^{2+} -, As^{3+} -, Cd^{2+} -, Ni^{2+} -, Al^{3+} -, míg alacsonyabb Se^{2+} -, Cr^{3+} -, Mn^{2+} - és Mn^{3+} -, valamint Zn^{2+} -koncentrációról számol be [1, 11].

Néhány adat található csupán az erythrocyta és a teljes vér nyomelem-koncentrációjára, ahol magasabb Cu^{2+} -, Zn^{2+} - és alacsonyabb Se^{2+} -szinteket közöltek T1DM-betegeknél. Még kevesebb adat áll rendelkezésre a vizelet, a haj és a köröm nyomelemtartalmára vonatkozóan és csak T2DM-betegek vizsgálata kapcsán. A vizeletben csökken a Cd^{2+} -, nő a Mn^{2+} - és Mn^{3+} -, Zn^{2+} -koncentráció a kontrollhoz képest, de nincs eltérés a Cr^{3+} , valamint a Cu^+ és a Cu^{2+} esetében. A haj Cr^{3+} -, Mn^{2+} - és Zn^{2+} -koncentrációja csökken, a Cu^{2+} és a Se^{2+} esetében nincs szignifikáns eltérés. A körömben a Cr^{3+} -, Se^{2+} -, Zn^{2+} -koncentráció csökken, míg a Cu^{2+} -, valamint Mn^{2+} - és Mn^{3+} -szintekben nincs eltérés [7, 9, 12]. Az ellentmondásos eredményeknek több okuk is lehet, részben az, hogy a betegek nem voltak külön csoportosítva például a nem, a kor, a diabetes progressziója, a társult betegségek vagy a szövődmények szerint. Az irodalmi adatok nem egységes eredményeinek dacára a vizsgálatok döntő többsége hasonló nyomelemszint-eltéréseket vagy tendenciát közöl, a cukorbeteg nyomelem-koncentrációi jellemzően szignifikáns különbségeket mutatnak az egészséges kontrollokhoz képest egyes nyomelemekre [11].

Fémionok és a szabad gyökök

Ismert, hogy diabetesben az oxigén-szabadgyökök aktivitása megemelkedik, és a nyomelemek koncentrációja is megváltozik, valamint az, hogy a szabadgyök-képződés és a fémion-homeosztázis összefügg. Az oxidatív stressz a fémion-homeosztázis megváltozását okozza, míg a redoxiaktív átmenetifém-ionok (Cu^+ , Cr^{3+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+}) szabad gyököket gerjesztenek a Fenton- és Fenton-típusú reakciókban [13]. A fémionhiány az antioxidáns védekezés gátlását okozza, ami oxidatív stresszt vált ki, és ez közvetlenül vagy közvetetten glükóztoleranciához, inzulinrezisztenciához vezet, míg a fémion-akkumuláció oxidatív stresszt idéz elő [14], mely bonyolult kapcsolatrendszert az *1. ábra* szemlélteti. A nem esszenciális ionok

(például As^{3+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) a glutation szulfhidrilcsoportjához kötődve kimerítik az antioxidáns védekezőrendszer fontos komponensét [15]. Az extra- és intracelluláris térben a szabad átmenetifém-ionok koncentrációja megnövekedhet táplálkozási zavar miatt vagy táplálkozással bevitt nagyobb mennyiségű ásványi elem következtében, pótlókezeléssel, tumor-kemoterápia során vagy anyagcsere-betegségben akkumulált fémion felszabadulásakor, például haemochromatosisban szuperoxid hatására a ferritinből vas szabadul fel.

Nyomelemek és a diabetes

Cink (Zn^{2+})

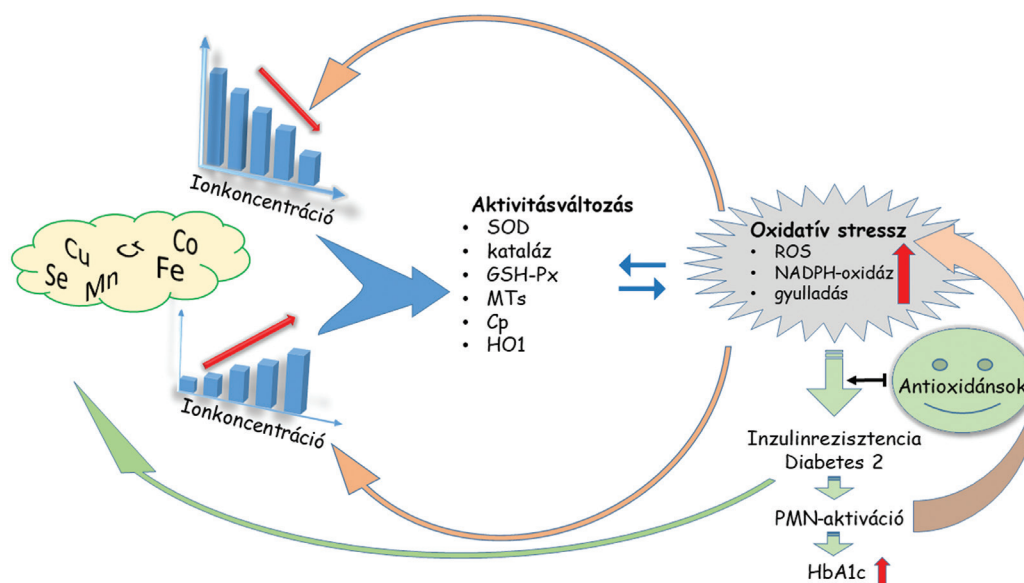
Az esszenciális cink(II) több mint 300 enzim fontos komponense. Nélkülözhetetlen az immunrendszer működésében, a fehérjeszintézisben és a sejtosztódásban, a sebgyógyulásban, a sejtek antioxidáns védelmében. Kulcsszerepet játszik a központi idegrendszer működésében, a szinaptikus plaszticitásban és a tanulásban. Másodlagos „messenger”-ként több szervben (például immunrendszer, nyálmirigy, prosztata, bél) a sejtek közötti kommunikáció eszköze a Zn-jelátvitel. A szervezetben a Zn^{2+} mennyiségének nagyobb része fehérjékhez kötött, és csupán kis része fordul elő szabad, ionos (Zn^{2+}) formában akvakomplekként [16].

A Zn^{2+} nélkülözhetetlen a glükózanyagcserében, az inzulin szintézisében, szekréciójában, tárolásában, kiválasztásában és konformációs integritásának kialakításában, stabilizálásában. A Zn^{2+} önmaga is inzulinszerű hatással rendelkezik, illetve az inzulin hatását növeli az Akt és a PI3-kináz (foszfatidilinozitol-3-kináz) aktivitásának fokozásával és a GSK3 (glikogénszintáz-kináz-3)

gátlásával. A Zn^{2+} csökkenti az oxidatív stresszt, a citokintermelődést (például $IL1\beta$, $NF\kappa B$), és indukálja a metallothionein szintézisét, amivel részt vesz a sejtek redoxi-állapotának szabályozásában [17].

T1DM és T2DM esetén is csökkent szérumszinteket találtak a kontrollokhoz képest. Ennek több oka is lehet, például a polyuria általi fokozott Zn^{2+} -vesztés vizelettel vagy fokozott Zn^{2+} -kiválasztás, gastrointestinális malabszorpció, esetleg a diabetes okozta cinkanyagcsere-zavar, e téren azonban még nincs egységes álláspont, további kutatásokra van szükség. Az alacsony szérumszint T1DM-gyerekeknél negatívan korrelál a HbA1c-vel. Zn^{2+} -hiányban a CuZnSOD enzim szintézise csökken, és fokozódik az oxidatív stressz. A Zn^{2+} -hiány továbbá glükóztoleranciát és fokozott inzulinrezisztenciát okoz, rontja az inzulin felszabadulását, és fokozhatja a T2DM súlyosságát. T1DM-ben a Zn^{2+} -hiány növeli a gyulladásos citokinek szintjét [8], és fokozza a szigetsejtpusztulást a citokin okozta autoimmun támadás miatt [18]. A szérumszint koncentráció csökkenésével párhuzamosan a teljes vérben és az erythrocytában koncentrációnövekedés tapasztalható, amit *Kruse-Jarres és Rüdiger* a Zn^{2+} -hiány okozta intracelluláris Zn^{2+} -beáramlásként értelmezték [10].

Állatkísérletekben a Zn^{2+} -pótlás kedvező hatását bizonyították a cukorbetegség megelőzésében, megakadályozta az alloxán vagy streptozotocin (STZ) által indukált diabetes kialakulását. Egy hónapig tartó cink-klorid-kiegészítés (5 mg/kg) kedvező hatással volt a szérumszint glükózkoncentrációra és az oxidatív markerekre. A Zn^{2+} -glikoprotein ob/ob egerekben csökkentette a testsúlyt, a glykaemiát, a trigliceridek és a NEFA-k (nem észteressített zsírsavak) szintjét, növelte a hasnyálmirigy inzulin tartalmát, és javította a glükóztoleranciát [15].



1. ábra

A fémionkoncentráció-változások, az oxidatív stressz és a diabetes kapcsolatának sematikus ábrázolása

Cp = cöruoplazmin; Co = kobalt; Cr = króm; Cu = réz; Fe = vas; GSH-Px = glutation-peroxidáz; HbA1c = hemoglobin-A-1c; HO1 = hemoxigenáz-1; Mn = mangán; MTs = metallothioneinek; NADPH-oxidáz = redukált nikotinamid-dinukleotid-foszfát-oxidáz; PMN = polimorfonukleáris leukocytá; ROS = reaktívoxigén-származékok; Se = szelén; SOD = szuperoxid-dizmutáz; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

Mangán (Mn^{2+} , Mn^{3+})

A Mn^{2+} , Mn^{3+} mint esszenciális tápanyag nélkülözhetetlen az aminosav-, lipid-, fehérje- és szénhidrát-metabolizmusban. Számos enzim (hidroxilázok, transzferázok, karboxilázok), valamint az antioxidáns védekezőrendszer részét képező MnSOD kofaktoraként fontos szerepet játszik. Felszívódása főleg Mn^{2+} formában aktív transzporttal történik. A vérben vagy szabad akvakomplekként, vagy fehérjéhez kötötten található. A Mn^{2+} -t a réztartalmú cöruoplazmin oxidálja Mn^{3+} -má, és az apotranszferrinnel transzmanganint képezve szállítódik a sejtekhez, ahol főleg redukált állapotban jut át a membránokon [19].

Mangán(II) szükséges a normál-inzulinszintézishez és -szekrécióhoz, a vér cukorszintjének szabályozásához. A táplálkozással bevitt Mn^{2+} -mennyiség és a T2DM között fordított összefüggést találtak. A Mn^{2+} -hiány glükóztoleranciát okozhat [20].

Klinikai vizsgálatok alapján a Mn^{2+} - és Mn^{3+} -koncentráció a teljes vérben kisebb, míg a vizeletben nagyobb értéket mutat [9, 12], a szérumban Mn^{2+} - és Mn^{3+} -szint elhízott cukorbetegekben és T1DM-gyerekek esetében alacsonyabb a kontrollokénál [8, 21]. A plazma- Mn^{2+} - és Mn^{3+} -koncentrációkban viszont több vizsgálat nem talált szignifikáns eltérést a kontrollokhoz viszonyítva sem T1DM-ben, sem T2DM-ben [9].

Réz (Cu^+ , Cu^{2+})

A réz(I, II) nélkülözhetetlen az anyagcserében (például vasmetabolizmus), az energiatermelésben (ATP-szintézis – mitokondriális citokrom oxidatív foszforilációs rendszer). Számos enzim (például CuZnSOD, aminoszintáz, tirozináz) működésében fontos szerepet tölt be, elengedhetetlen a bőr és az erek megfelelő szerkezetének, szilárdságának biztosításában, az elasztin- és kollagénrostok szintéziséhez [22]. A réz(I és II) ionok a szervezetben fehérjékhez kötötten fordulnak elő. A vérben főleg cöruoplazminhoz, albuminhoz, transzkupreinhez és más, kis molekulatömegű kelátorokhoz kötődnek. A Cu^+ és Cu^{2+} szabad formában szinte alig található meg, mivel ezek a vegyületek rendkívül reakcióképesek, és szabad gyököket generálnak.

A Cu^{2+} inzulinserú aktivitással rendelkezik, elősegíti a lipogenezist, javítja a glükóztoleranciát. A réz(I, II) hiánya csökkent inzulinválaszt és fokozott glükózválaszt okoz. A Cu^{2+} -ellátottság fontos faktor egy cukorbeteg oxidatívstressz-állapotában, a betegekben bizonyítottan csökken a CuZnSOD aktivitása. Klinikai vizsgálatok alátámasztották, hogy a cukorbeteg Cu⁺- és Cu²⁺-metabolizmusa az egészséges egyénétől eltérő, a magas vércukorszint károsítja a cöruoplazmin és az albumin rézkötő tulajdonságát. Cukorbetegségben a összes rézkoncentráció (Cu^+ - és Cu^{2+} -szint) szérumban és vizeletben korrelál a HbA1c-vel, a betegség súlyosságával, a retinopathiás és érrendszeri szövődmények kialakulásával [22, 23].

Patkánykísérletekben STZ-vel kiváltott cukorbetegségben megnövekedett a szérumban, a vese és a máj réz(I és II)szintje. Inzulínadagolással a vese Cu^+ - és Cu^{2+} -tartalmát normalizálni lehetett, és javult a réz(I és II) vizelettel történő kiválasztása, valamint a réz(II) bélben történő abszorpciója. A Cu^+ - és Cu^{2+} -akkumuláció a májban és a vesében valószínűleg másodlagos folyamat, amely hozzájárul a veseelégtelenség gyakoribb incidenciájához T1DM-ben [24].

Króm (Cr^{3+})

A biológiailag aktív, esszenciális króm a Cr^{3+} , míg a Cr^{6+} -vegyületek toxikusak. A Cr^{3+} kismértékben (0,4–2,5%) passzív diffúzió útján szívódik fel, a vérben a króm(III) jelentős része transzferrinhez (80%) és a vas metabolizmusában részt vevő proteinekhez kötődik. A króm(III)–transzferrin komplex a Cr^{3+} transzportjának lényeges eleme. A sejtmembránon történő átjutás hatékonysága az inzulinkoncentráció függvénye. A Cr^{3+} jelentős része vizelettel ürül, és nagy mennyiségű szénhidrát fogyasztása vagy terhesség, nagyobb fizikai igénybevétel esetén a króm(III)kiürülés fokozódik. De hasonló kiürülést figyeltek meg patkányoknál inzulininjekció beadását követően.

A króm(III) kritikus kofaktor a lipid- és szénhidrátanyagcserében, valamint szükséges az inzulinsekrecióhoz és az inzulinreceptor foszforilálásához. A glükózmétabolizmusban sokáig a glükóztolerancia-faktor (GTF) komponenseként emlegették. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok alátámasztják, hogy a króm az immunrendszer működésében is fontos alkotó, módosítja bizonyos citokinek (IL1, IL6, IFN és TNF α) aktiválódását. A krómmal kapcsolatos nagyszámú kísérlet és irodalmi adatok ellenére egyértelmű magyarázat a szénhidrát- és lipidanyagcserében tapasztalt hatásaira a jelen pillanatig nincs, csak hipotézisek léteznek. Ezek közül az egyik szerint a kromodulin nevű oligopeptid – amely kis molekulatömegű krómkötő anyag (LMWCr) – biológiai aktivitásának eléréséhez négy Cr^{3+} -t köt meg a transzferrinhez kötött krómkomplexből. A kromodulin az inzulinérzékeny sejtek citoplazmájában és a nucleusban inaktív formában (apokromodulin) található. Inzulin hatására a transzferrinreceptor és az ATP-függő protonpumpa aktiválódása után a felszabadult és sejtbe jutott krómionokkal létrejön az aktív holokromodulin, amely aztán az inzulinreceptor béta-alegységéhez kötődik, és az inzulin-jelátviteli rendszer aktiválását eredményezi [25]. Egy másik elmélet szerint a króm közvetlenül aktiválja az inzulinreceptort szabad gyökök indukciója által [26].

A táplálkozással nem megfelelő Cr^{3+} -bevitel glükóztoleranciához, cukorbetegséghez, valamint szív- és érrendszeri betegségekhez vezet, és növeli a diabeteses szövődmények kockázatát. A Cr^{3+} -kiegészítés javítja a vér lipidprofilját, növeli az inzulinérzékenységet, és feltehetőleg részt vesz az inzulin-jelátvitelben [7]. A króm(III) kapcsolódhat az inzulinhoz, ami által stabili-

zálhatja szerkezetét, esetleg módosíthatja a receptorhoz való kötődését.

T2DM-betegek vizeletében a Cr^{3+} -koncentrációt nagyobbak, míg a teljes vérben kisebbnek találták az egészségesekéhez képest, amit az oxidatív stresszre adott válaszként értelmeztek [27]. A plazma-Cr-szintek és a HbA1c között fordított korrelációt, míg a vizelet Cr^{3+} -koncentrációja, valamint a testtömeg, a szérumglükóz és a HbA1c között pozitív korrelációt mutattak ki [12].

A Cr^{3+} -pótlás T2DM-ben dózisfüggő módon javítja a vércukor-, inzulin-, koleszterin-, HbA1c-szintet, és befolyással van az inzulinreceptorok számára, míg egészségeseknél nincs hatással a lipid- és glükózsintekre. Ezért terápiás fontossága egyelőre csak a Cr^{3+} -hiányos egyénekre korlátozódik [28].

Diabeteses patkánymodell-kísérletben megállapították, hogy a hyperglykaemia által okozott oxidatív stressz csökken orális Cr-pikolinát adásával, míg a D-fenilalanin krómkomplexe javítja a glükóztoleranciát és az inzulinrezisztenciát. T1DM-patkányokban a Cr-pikolinát csökkentette a koleszterin, a glükóz és a triglicerid értékét [29].

Vas (Fe^{2+} , Fe^{3+})

Az esszenciális elemek közül a vas a legrégebben ismert elem. Elengedhetetlen az elektronátviteli reakciókban, a génszabályozásban, a sejtnövekedésben és -differenciálódásban, az immunrendszer működésében, a vérképzésben, az oxigén megkötésében és szállításában, az izmok munkavégző képességének és az agy szellemi teljesítő-képességének biztosításában. Hemvas és nemhemvas formájában számos enzim, szállító- és raktárfehérje, valamint a hemoglobin és a mioglobulin fontos alkotója. A vasionok redoxiállapotának (Fe^{2+} , Fe^{3+}) kialakításában főként a xantin-oxidáz, a citokromok, a cöruoplazmin, a ferroxidáz és az apoferritin vesz részt [30]. Az endogén antioxidáns védekezőrendszer részét képezi a vastartalmú kataláz enzim, ugyanakkor a vas(II) a szabad gyökök képzésében is szerepet játszik a Fenton-reakció révén, ami oxidatív stresszhez és lipidperoxidációhoz vezet [13].

Számos tanulmány beszámol arról, hogy a vas(II és III) akkumulációja, a vasraktárakban tárolt vas(II, III) magas szintje, a ferritinszint befolyásolja az inzulinérzékenységet és a glükózanyagcserét, növeli a T2DM kockázatát. Haemosiderosisban a vér vas(II, III)szintje emelkedik meg, míg haemochromatosis esetében a szövetekben is vas(II, III)felhalmozódás következik be. A szöveti vasfelesleg növeli a szabad gyökök képződését, és ezáltal fokozza a gyulladós folyamatokat. Ez okozhatja a hasnyálmirigy β -sejtjeinek oxidatív károsodását, a máj glükózmétabolizmusának sérülését vagy inzulinlábontó képességének károsodását is [31].

Cukorbetegségben az anaemia kockázata is fokozott lehet, ami más tápanyagok, mikroelemek, a hematiniksek (folsav, B_6 - és C-vitamin, Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}) hiányából is következhet [32].

Összességében úgy tűnik, hogy a vasszintek szignifikáns eltérései inkább T2DM-ben jellemzőek. A magas vasszint következményeként alakulhat ki diabetes, sokszor társult betegséggként, míg az alacsony vasszint vagy anaemia tünetként jelentkezik T2DM-ben táplálkozási probléma vagy más hiányos állapot fennállásakor.

Kobalt (Co^{2+})

A humán szervezetben csekély mennyiségű kobalt van, nagyjából 10%-a B_{12} -vitamin formájában. A többi Co^{2+} nagy része porfirinkomplekként, kisebb része pedig fehérjékhez kötve található. A kobalt nélkülözhetetlen a hem és hemoglobin szintézisében, a vörösvérsejtek képzésében és védelmében. Kobalt szükséges a vér oxigéntartalmát szabályozó eritropoetin (EPO) hormon termeléséhez, az EPO- és a hemoxigenáz gén transzkripciójához. A kobalt(II) nem vesz részt Fenton-típusú reakcióban, és többféleképpen hozzájárul a membránok lipidperoxidációjának csökkentéséhez. Stabil komplexet képez a membrán-foszfatidil-szerinrel, indukálja a glutation és metallotionein képződését, a glutation-peroxidáz (GSH-Px) és a glutation-S-transzferáz enzim aktivitását [32].

Kevés tanulmány foglalkozik diabeteses betegek Co^{2+} -homeosztázisával, és a rendelkezésre álló eredmények is ellentmondásosak. A szérum Co^{2+} -szintjének szignifikáns csökkenéséről, de emelkedéséről is találunk irodalmi közleményt [7, 33].

Ez idáig a kobaltra vonatkozó legtöbb információt diabeteses patkánykísérletekből nyerhettük. A Co^{2+} -pótlás önmagában vagy C-vitaminnal együtt csökkenti a lipidperoxidációt T2DM-patkányok különböző szerveiben, például a májban, vesében, szívben, aortában. A CoCl_2 -kiegészítés csökkenti a glykaemiát azáltal, hogy csökkenti a szisztémás glükóztermelést, fokozza a glükózfelvételt a szövetekben. A kobalt fokozza a glükóztranszporter-1 (GLUT1) expresszióját, és gátolja a glükoneogenezist diabeteses patkányokban [34].

Vanádium (V^{3+} , V^{4+} , V^{5+})

A vanádiumot(III, IV, V) nem sorolják az esszenciális elemek közé, azonban számos biológiai funkciójáról számoltak be az utóbbi három évtizedben, így például növeli a glükóztranszportot és -metabolizmust, a glikogénszintézist és a lipogenezist, gátolja a lipolízist és a proteinmetabolizmust. A vanádium(III, IV, V)-vegyületek inzulinomimetikus hatása régóta ismert, már az inzulin felfedezése előtt használták a vércukorszint csökkentésére. A vegyületek a szervezetbe bekerülve disszociálnak, elbomlanak, és a legstabilabb, V^{4+} -formában szállítódhatnak, bár V^{3+} és V^{5+} oxidációs állapotban is jelen lehetnek. T2DM-ben a V^{3+} , V^{4+} - és V^{5+} -vegyületek fokozzák az inzulinérzékenységet, a glükóz oxidációját és a glikogénszintézist, és a máj glükózkibocsátását elnyomták. A V^{3+} , V^{4+} és V^{5+} az inzulin-jelátviteli útvona-

lon több ponton hatnak, mindegyik egy kicsit más mechanizmus szerint az eltérő oxidációs állapot miatt, de növelik az enzimaktivitást, közvetlen hatásuk van a GLUT4 expressziójának szabályozására [35].

Állatkísérletekben a vanádium mind T1DM-ben, mind T2DM-ben hatásosnak bizonyult a vércukorszint csökkentésére, elősegíti a glükóz felvételét és anyagcseréjét, megkönnyíti a lipid- és aminosav-anyagcserét, javítja a pajzsmirigy működését, fokozza az inzulinérzékenységet [36].

Molibdén (Mo^{4+} , Mo^{6+})

Az esszenciális molibdén(IV) kofaktor négy, humán szervezetben lévő enzimben, melyek mind pterinhez kötődnek, és redoxireakciókat katalizálnak, például nitritet nitrogén-monoxiddá [37]. A molibdén(IV, VI) közvetlenül nem kapcsolható a diabeteshez, azonban nagyobb Mo^{6+} -terhelés következtében, például Wilson-kórban szenvedőknél a Cu^{+} - és Cu^{2+} -felesleg kiküszöbölésére alkalmazott $Mo(VI)$ -vegyületek hatására tapasztalták a diabetes megjelenését [38]. A Mo^{6+} -indukált Cu -anyagcsere-zavar a réz(I és II) másodlagos hiányát okozza, ami a Cu^{+} - és Cu^{2+} -tartalmú enzimek (cöroloplazmin, SOD, szívizom-citokrom-oxidáz) csökkent aktivitásához, oxidatív károsodáshoz és a szénhidrát-anyagcsere megzavarásához vezet. Az emelkedett szérumbelát Mo^{4+} -szint T2DM-ben korrelál a HbA1c-szinttel, különösen súlyos szövödmények megléte esetén, valamint számos paraméterrel, ami a T2DM előrehaladását jellemzi, mint a szérumkreatininnel és a vizelet fehérjetartalmával. Arra azonban a jelen pillanatban még nincs magyarázat, hogy nem Wilson-kórban szenvedő és Mo^{6+} -terápiában nem részesülő diabetesesek szérumbelát Mo^{4+} -szintje miért magasabb a normálértéknél [7].

Jód (I^{-})

A jód(I) mint esszenciális mikroelem elengedhetetlen a pajzsmirigy megfelelő működéséhez. A jód(I)ellátottságnak közvetett kapcsolata van a diabetezzel, mert a pajzsmirigyhormon szabályozza az inzulin szekrécióját, ezért cukorbetegéknél gyakori a pajzsmirigy-megbetegedés is. A pajzsmirigy nem megfelelő működése befolyásolja a glükózindukált inzulinszekréciót és a β -sejtek glükózra vagy katecholaminra adott válaszát [39].

T2DM-ben szignifikánsan alacsonyabb I^{-} -koncentrációt mértek az egészséges kontrollokhöz képest.

Szelén (Se^{2+} , Se^{4+} , Se^{6+})

A szelén(II, IV, VI) nem vesz részt közvetlenül intra- vagy extracelluláris anyagcsere-szabályozásban, azonban alapvetően fontos aminosavakhoz (metionin, cisztein) kötötten, szelenoproteinek formájában az agy, a nemi szervek, az immunrendszer és a pajzsmirigy működésében. Szerepe van a jód(I)-anyagcserében a tiroxin (T_4)

trijód-trioninná (T_3) történő visszaalakításában, a citokrom P450 enzimrendszer fenntartásában, a DNS-javításban, enzimaktiválásban és az antioxidáns védekezőrendszer működésében. Az antioxidáns szelén(II)-t tartalmazó GSH-Px támogatja a sejtmembránok szabad gyökökkel szembeni védelmét. A szelén(II) koncentrációja megnövekszik egészséges embereknél stresszes körülmények között [40].

A szelén(II) az antioxidáns tulajdonsága miatt különösen jelentős a T2DM prevenciójában. A Se^{2+} hyperglykaemiát gátló hatása a gyulladáscsökkentésen keresztül hat, a p38MAP kináz és a NF κ B expresszióját csökkentve.

Csökkent GSH-Px-aktivitást és Se^{2+} -szinteket figyeltek meg cukorbeteg plazmájában fokozott stressz mellett [41]. A Se^{2+} -szint emelkedése azonban nem egyértelműen kedvező. A magasabb szérumbelát Se^{2+} -szintek növelik a cukorbetegség prevalenciáját (USA, 8876 eset) [42], míg a köröm- Se^{2+} -szint negatív korrelációt mutat a cukorbetegség kialakulásával (USA, 7000 eset) [43]. Előrehaladott vagy kevésbé kontrollált állapotú cukorbetegéknél nagyobb az oxidatív stressz, ezért gyakoribb a Se^{2+} -szint emelkedése.

Az STZ-vel kiváltott cukorbetegségben szenvedő patkányok szelénáttal történő kezelésével a lipidanyagcsere javulását tapasztalták, valamint a szelénnek inzulinmimetikus és glükózsztintcsökkentő hatását bizonyították [44].

Lítium (Li^{+})

A lítium(I) jelen tudásunk szerint nem esszenciális nyomelem, azonban neurológiai rendellenességekben, elsősorban depresszió és bipoláris zavarok esetén alkalmazzzák a klinikai gyakorlatban. Bipoláris zavarokban jelentős mértékben megnő a metabolikus rendellenességek és a cukorbetegség gyakorisága. A Li^{+} hatásmechanizmusa azon alapul, hogy gátolja a GSK3 működését, ami több endogén folyamatra is kedvező hatással van, így például gátolja az öregedést, a rák, az Alzheimer-kór, a diabetes kialakulását. A Li^{+} -pótlás mégsem ajánlott diabetesben, mert intravénásan és orálisan alkalmazott lítium(I) patkánykísérletekben ellentmondásos eredményekhez vezetett, növelve a glykaemiát és a GSK3 aktiválását [45].

Rizikófaktorok súlyosabb mikroelemhiány és a szövödmények kialakulására

A cukorbetegség számos szövet és szerv károsodását okozza, amelyek előfordulása és súlyossága a betegség időtartamával növekedhet. A késői szövödmények (például a retinopathia, nephropathia, szív- és érrendszeri betegségek) kialakulásában számos molekuláris, illetve sejtszintű mechanizmus szerepet játszik, amelyek közül a hyperglykaemia során felerősödő alternatív anyagcsereutak és az ezekkel szoros kapcsolatban álló oxidatív stressz, valamint a cukorbetegséghez gyakran társuló

dyslipidaemia szerepét lehet kiemelni. Ezeket összefüggésbe hozták bizonyos nyomelemek, mint például Co^{2+} , Cr^{3+} , Zn^{2+} hiányával [14].

Gyakori cukorbetegségben a károsodott Zn^{2+} -reabszorpció és a fokozott Zn^{2+} -kiválasztás következtében létrejövő Zn^{2+} -hiány, amely lassú sebgyógyuláshoz vezet. Ez a folyamat fontos a szövődmények patogenezisében, T2DM-ben növeli a microangiopathiás szövődmények, valamint a nephropathia és a diabeteses retinopathia kockázatát.

Zn^{2+} -hiány mellett különösen nagy fokú Cu^{+} - és Cu^{2+} -szintet detektáltak retinopathiában, microvascularis betegségekben és magas vérnyomásban is szenvedő cukorbetegben. Viszont a réz eltávolítására alkalmazott Mo-vegyületek, például Wilson-kórban, a szérumban és a vizeletben a Cu/Mo arány emelkedését és szöveti Cu(I, II)-hiányt okoznak, amit összefüggésbe hoztak a nephropathiával [7].

Cukorbetegben a Fe^{2+} - és Fe^{3+} -szint szignifikáns eltérései növelik a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát, a magas Fe^{2+} -szint a szabad gyökök képződésének fokozásával, ugyanakkor a vashiányos vérszegénység a lipidperoxidok szintjének növekedésével HbA1c-szint-emelkedést okoz [46].

A mikroelemplátás szerepe a szövődmények kialakulásának gátlásában

Számos tanulmány közöl kedvező eredményeket bizonyos elemek, fémvegyületek pótlására diabetesben. A cink(II)-pótlás potenciális hypoglykaemiás hatású, kedvezően modulálja a kísérő anyagcsere-rendellenességeket és a károsodott antioxidáns statust, enyhíti a veseelváltozásokat, a szürke hályogot és a cukorbetegséget kísérő szív- és érrendszeri betegségek kockázatát, segít helyreállítani a gyomor-bél rendszer egészségét. Mivel diabetesben az endogén cink(II) bélben történő reabszorpciója csökken, valamint a cink(II) bélben történő felszívódása károsodik, a mikrobélbolyhok ultraszerkezete, a kefeszegélymembrán folyékonyága és a motilitás változik. Zn^{2+} -pótlással az endogén antioxidáns rendszer működése javul, az oxidatív stressz és a gyulladási károsodások csökkennek, a bél károsodott ultrastruktúrája javul. A cink(II) által közvetített mechanizmusok a diabeteses hyperglykaemia és a kapcsolódó anyagcsere-rendellenességek kezelése, valamint a diabeteses oxidatív stresszből eredő másodlagos szövődmények enyhítése [47]. A szelénkiegészítés a Se^{2+} antioxidáns tulajdonsága miatt késlelteti a szövődmények kialakulását cukorbetegknél [41], míg Mn^{2+} -kiegészítéssel késleltethető az endotheldiszfunkció és az érlemezés kialakulása [48].

Következtetés

A nyomelemek szerepe a diabetes kóros folyamataiban kétségtelen. Számos vizsgálat támasztja alá bizonyos elemek hiányát, és ezt követő pótlásuk kedvező hatását,

különösen antioxidánsokkal kombinálva, a nyomelemplátás mégsem képezi részét az általános orvosi gyakorlatnak a megfelelő klinikai vizsgálatok és ajánlások hiánya miatt. Monoterápiaként a legtöbb esetben nem vált be még praediabeteses állapotban sem, azonban orális anti-diabetikum mellett alkalmazva (például metformin és Zn^{2+}) jelentősebben csökkentette az éhomi cukorszintet [6]. Nehezíti a nyomelem-kiegészítést és a dózisok megadását, hogy a nyomelemekre kicsi a napi szükségleti, valamint a tolerálható beviteli érték [49]. Jelenleg csak egyedi esetekben történik mikroelemplátás bizonyított hiánybetegségek megléte esetén.

Anyagi támogatás: A szerzők a dolgozat elkészítéséhez nem kaptak anyagi támogatást.

Szerzői munkamegosztás: Sz. K.: Irodalomkutatás, a cikk összeállítása, megírása. K. Sz.: Ábrakészítés, a cikk átnézése. S. A.: Ötlet, irodalomkutatás, a cikk átnézése. A dolgozat végleges változatát az összes szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A dolgozatban foglaltakkal kapcsolatban a szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Afridi HI, Kazi TG, Kazi N, et al. Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates. Arch Gynecol Obstet. 2009; 280: 415–423.
- [2] Kabata-Pendias A, Mukherjee AB. Trace elements from soil to human. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2007.
- [3] Sukumar A, Subramanian R. Relative element levels in the paired samples of scalp hair and fingernails of patients from New Delhi. Sci Total Environ. 2007; 372: 474–479.
- [4] Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Arch Med Res. 2005; 36: 197–209.
- [5] Zheng Y, Li XK, Wang Y, et al. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. Hemoglobin 2008; 32: 135–145.
- [6] Moreno RC, Navas-Acien A, Escolar E, et al. Potential role of metal chelation to prevent the cardiovascular complications of diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104: 2931–2941.
- [7] Flores CR, Puga MP, Wrobel K, et al. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 91: 333–341.
- [8] Yerlikaya FH, Toker A, Arıbaş A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. Indian J Med Res. 2013; 137: 339–345.
- [9] Nasli-Esfahani E, Faridbod F, Larijani B, et al. Trace element analysis of hair, nail, serum and urine of diabetes mellitus patients by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. Iranian J Diab Lipid Disord. 2011; 10: 1–9.
- [10] Kruse-Jarres JD, Rügauer M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. J Trace Elem Med Biol. 2000; 14: 21–27.
- [11] Aguilar MV, Saavedra P, Arrieta FJ, et al. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome. Ann Nutr Metab. 2007; 51: 402–406.

- [12] Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Boil Trace Elem Res.* 2008; 122: 1–18.
- [13] Szentmihályi K. Metal element homeostasis and oxidative stress in pathological processes. [Fémelem-homeosztázis és oxidatív stressz patológiás folyamatokban.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1407–1416. [Hungarian]
- [14] Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients* 2020; 12: 1864.
- [15] Meyer JA, Spence DM. A perspective on the role of metals in diabetes: past findings and possible future directions. *Metalomics* 2009; 1: 32–49.
- [16] Szentmihályi K, Vinkler P, Fodor J, et al. The role of zinc in the homeostasis of human organism. [A cink szerepe az emberi szervezet homeosztázisában.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 681–687. [Hungarian]
- [17] Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, et al. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med.* 1983; 75: 273–277.
- [18] Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2004; 346: 161–170.
- [19] Szentmihályi K, Vinkler P, Fodor J, et al. The role of manganese in the human organism. [A mangán szerepe az emberi szervezet működésében.] *Orv Hetil.* 2006; 147: 2027–2030. [Hungarian]
- [20] Du S, Wu X, Han T, et al. Dietary manganese and type 2 diabetes mellitus: two prospective cohort studies in China. *Diabetologia* 2018; 61: 1985–1995.
- [21] Nicoloff G, Mutaftchiev K, Strashimirov D, et al. Serum manganese in children with diabetes mellitus type 1. *Diabetol Croat.* 2004; 33: 47–51.
- [22] Osredkar J, Sustar N. Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clin Toxicol.* 2011; S3: 0495.
- [23] 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.
- [24] Failla ML, Kiser RA. Hepatic and renal metabolism of copper and zinc in the diabetic rat. *Am J Physiol.* 1983; 244: E115–E121.
- [25] Vincent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18: 6–12.
- [26] Balamurugan K, Rajaram R, Ramasami T, et al. Chromium(III)-induced apoptosis of lymphocytes: death decision by ROS and Src-family tyrosine kinases. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 1622–1640.
- [27] Rajendran K, Manikandan S, Nair L. Serum chromium levels in type 2 diabetic patients and its association with glycaemic control. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: OC05–OC08.
- [28] Wang ZQ, Qin J, Martin J, et al. Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation. *Metabolism* 2007; 56: 1652–1655.
- [29] Sundaram B, Aggarwal A, Sandhir R. Chromium picolinate attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2013; 27: 117–121.
- [30] Lakatos B, Szentmihályi K, Vinkler P, et al. Physiologic and pathologic role of iron in the human body. Iron deficiency anemia in newborn babies. [A vas fiziológiás és patológiás szerepe az emberi szervezet működésében. Az újszülöttek vashiányos anémiája.] *Orv Hetil.* 2004; 145: 1853–1859. [Hungarian]
- [31] Montonen J, Boeing H, Steffen A, et al. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia* 2012; 55: 2613–2621. Erratum: *Diabetologia* 2012; 55: 3144.
- [32] Lakatos B, Szentmihályi K, Sándor Z, et al. Role of trace elements in erythropoiesis and iron metabolism. [A nyomelemek szerepe az erythropoiesisben és a vas metabolizmusában.] *Gyógyszerészet* 1997; 41: 424–430. [Hungarian]
- [33] Anjum A, Yousaf M, Zuber M, et al. Comparative study on calcium, magnesium and cobalt in diabetic and non diabetic patients (males) in Punjab, Pakistan. *Afr J Biotechnol.* 2012; 11: 7258–7262.
- [34] Yildirim O, Büyükbingöl Z. Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21: 27–33.
- [35] Mohammad A, Sharma V, McNeill JH. Vanadium increases GLUT4 in diabetic rat skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 2002; 233: 139–143.
- [36] Refat MS, El-Shazly SA. Identification of a new antidiabetic agent by combining VOSO₄ and vitamin E in a single molecule: studies on its spectral, thermal and pharmacological properties. *Eur J Med Chem.* 2010; 45: 3070–3079.
- [37] Mendel RR. The molybdenum cofactor. *J Biol Chem.* 2013; 288: 13165–13172.
- [38] Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease – a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis.* 2007; 39: 601–609.
- [39] Chen G, Wu J, Lin Y, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, β -cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in the ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 775–782.
- [40] Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379: 1256–1268.
- [41] Priya K, Dhas TK, Sylvia J, et al. Selenium and glutathione peroxidase in diabetes mellitus. *Int J Pharma Biosci.* 2015; 6: 496–501.
- [42] Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 829–834.
- [43] Park K, Rimm EB, Siscovick DS, et al. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. *Diabetes Care* 2012; 35: 1544–1551.
- [44] McNeill JH, Delgatty HL, Battell ML. Insulinlike effects of sodium selenate in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1991; 40: 1675–1678.
- [45] Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, et al. Clinical and biological effect of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2019; 215: 668–674.
- [46] Liu Q, Sun L, Tan Y, et al. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. *Curr Med Chem.* 2009; 16: 113–129.
- [47] Al-Marouf RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med J.* 2006; 27: 344–350.
- [48] Burlet E, Jain SK. Manganese supplementation reduces high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. *J Biol Chem.* 2013; 288: 6409–6416.
- [49] Yates AA. Establishing new principles for nutrient reference values (NRVs) for food labeling purposes. *Nutr Res Pract.* 2007; 1: 89–93.

(Szentmihályi Klára dr.,

Budapest, Magyar tudósok körútja 2., 1117
e-mail: szentmihalyi.klara@ttk.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)