



## Expert Article

# สรุปความคิดรวบยอดเรื่องแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อย Concept of Trace Elements

สรวิเชษฐ์ รัตนชัยวงศ์

สาขาวิชาโภชนาการคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## ABSTRACT

แร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อย (Trace Elements, TE) คือแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในระดับไมโครกรัมถึง มิลลิกรัมและมีบทบาทหน้าที่สำคัญในการดำรงอยู่ของสิ่งมีชีวิต ปัจจุบันมี TE อยู่ทั้งหมด 14 ตัว แร่ธาตุต่างๆเหล่านี้ล้วนพบในดิน TE ถูกดูดซึมและสะสมโดยพืชที่เจริญเติบโตในพื้นที่นั้น ๆ เราจึงได้รับ TE โดยตรงเมื่อรับประทานพืชเหล่านี้เป็นอาหาร หรือโดยทางอ้อมคือเมื่อพืชเหล่านี้เป็นอาหารตามธรรมชาติของสัตว์ แล้วเรารับประทานเนื้อสัตว์นั้นๆเป็นอาหารอีกต่อหนึ่ง ปริมาณ TE ในดินจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดปริมาณ TE ในอาหารของมนุษย์ TE ที่มีความสำคัญในมนุษย์หมายถึง TE ที่ได้รับการยืนยันแล้วว่าเมื่อเกิดภาวะขาด TE นั้น ๆ แล้วจะก่อให้เกิดโรคหรือผลเสียต่อสุขภาพ โดยปกติร่างกายจะควบคุมสมดุลปริมาณของ TE โดยการปรับเปลี่ยนอัตราการดูดซึม TE จากทางเดินอาหาร และการขับ TE ที่จากร่างกายผ่านทางไตหรือตับ หากร่างกายมีความผิดปกติของการควบคุมการดูดซึม หรือการขับ TE ออก หรือได้รับ TE ในปริมาณสูงเกินกว่าที่ร่างกายจะปรับตัวได้ทันทีอาจเกิดภาวะเป็นพิษจาก TE ได้

**คำสำคัญ:** แร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อย, แร่ธาตุที่จำเป็นต่อร่างกาย, ภาวะขาดแร่ธาตุ, ภาวะเป็นพิษจากแร่ธาตุ

Trace elements (TE) are the elements that are required in minimal amount, range from microgram to milligram, to maintain healthy being. To date, 14 TE have been identified to have impact on health. Most of the TE are found in earth crust and soil. They are taken up by plants growing in the soil, transferred to herbivores, then to carnivores as well as human. Therefore, the amount of TE in the land is the major determinant of trace elements content in the foods. Essentiality of TE is based on the concordant evidences of disease encountering individual proven to be in the TE deficient state. Physiologically, homeostasis of body's TE contents is tightly regulated by adjustment of the absorption rate of TE from foods and the excretion of TE via kidney or hepatobiliary system. Toxicity of TE may occur when the absorption or excretion mechanisms alter pathologically or the intake amount of TE overwhelms the adaptation's ability of the body.

**Keywords:** trace elements, essential trace elements, deficiency, toxicity

## บทนำ

แร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อย (Trace Elements, TE) คือแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการเพียงระดับไมโครกรัมถึงมิลลิกรัมต่อวัน แต่มีบทบาทในการทำงานของเซลล์ร่างกาย ร่างกายได้รับ TE เหล่านี้จากการรับประทานอาหาร การดื่มน้ำ การหายใจ ตลอดจนจนถึงการสัมผัสทางผิวหนัง ร่างกายมีกลไกในการควบคุมปริมาณ TE ในร่างกายให้อยู่ในสมดุลโดยการปรับเพิ่มหรือลดอัตราการดูดซึมและการขับออกจากร่างกายให้เหมาะสม

TE ในปัจจุบันมีทั้งหมด 14 ตัว ได้แก่ ธาตุเหล็ก (iron, Fe) สังกะสี (zinc, Zn) ทองแดง (copper, Cu) ซีลีเนียม (selenium, Se) ไอโอดีน (iodine, I) แมงกานีส (manganese, Mn) โครเมียม (chromium, Cr) โมลิบดีนัม (molybdenum, Mo) โบรอน (boron, B) ฟลูออไรด์ (fluoride, F) วาเนเดียม (vanadium, Va) นิกเกิล (nickel, Ni) ซิลิคอน (silicon, Si) และสารหนูหรืออาร์เซนิก (arsenic, As)<sup>1,2</sup> หน้าที่หลักของ TE แต่ละตัวสรุปดังตารางที่ 1 แม้ทุกตัวจะจัดเป็นแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณเพียงเล็กน้อยเหมือนกัน แต่ในความเป็นจริงแล้ว พิสัย (range) ของความต้องการ TE แต่ละตัวของร่างกายนั้นกว้างมาก ปริมาณของ TE ตัวที่

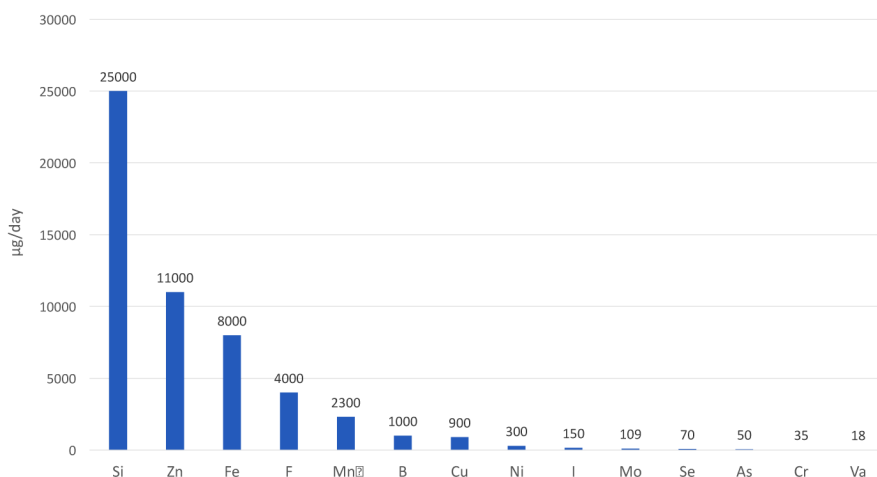
ร่างกายต้องการมากที่สุดนั้นมีค่ามากกว่าปริมาณของ TE ตัวที่ร่างกายต้องการน้อยที่สุดอยู่ถึง 1,000 เท่า รูปที่ 1 เปรียบเทียบปริมาณความต้องการของ TE ทั้ง 14 ตัวในแต่ละวัน เนื้อหาเรื่อง TE นั้นมีรายละเอียดค่อนข้างมาก เนื่องจากมี TE อยู่ถึง 14 ตัว โดยแต่ละตัวก็มีรายละเอียดปลีกย่อยที่แตกต่างกันออกไป และยังเป็นเนื้อหาส่วนที่ไม่ค่อยได้ใช้ในเวชปฏิบัติ ทำให้จดจำได้ยาก จุดประสงค์ของบทความนี้ได้เรียบเรียงขึ้นเพื่อสรุปความคิดรวบยอดในเรื่อง TE ให้เกิดความเข้าใจหลักการที่สำคัญ เห็นภาพรวม และง่ายต่อการทบทวน ผู้อ่านที่ต้องการรายละเอียดของ TE แต่ละตัวควรศึกษาด้วยตนเองเพิ่มเติม

## ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณของ TE ในอาหารและน้ำดื่ม

ร่างกายได้รับ TE จากอาหารและน้ำดื่มเป็นหลัก ความเข้าใจถึงวงจรของ TE ในห่วงโซ่อาหาร และเหตุผลที่อาหารแต่ละชนิดในแต่ละท้องถิ่นที่มีปริมาณ TE ต่างกันจะช่วยให้เรามีความเข้าใจใน TE มากขึ้น ปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณของ TE ในอาหารและน้ำดื่มมีดังนี้

1. ปริมาณของ TE ในดินและสิ่งแวดล้อมตามธรรมชาติ

TE เกือบทั้งหมดนั้นพบในดิน และเข้าสู่ห่วงโซ่



**รูปที่ 1** เปรียบเทียบปริมาณ TE แต่ละชนิดที่ร่างกายต้องการ หรือได้รับในแต่ละวัน (เป็นค่า adequate intake สำหรับ Si, Mn, B, Se, Cr ค่า recommended dietary allowance สำหรับ Zn, Fe, F, Cu, I และค่า average daily intake สำหรับ Ni, Mo, As, Va ในเพศชายอายุมากกว่า 19 ปี) (ดัดแปลงจาก Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001)

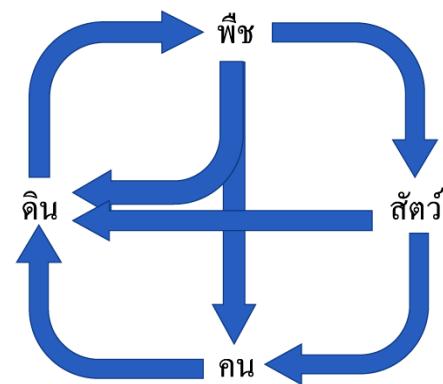
**ตารางที่ 1** ตัวอย่างหน้าที่ที่สำคัญของ TE แต่ละตัวในมนุษย์

แร่ธาตุ	ตัวอย่างหน้าที่ที่สำคัญในมนุษย์
Fe	เป็นส่วนประกอบของฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ซึ่งทำหน้าที่ในการขนส่งออกซิเจน
Zn	เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ต่าง ๆ ในร่างกายมากกว่า 2,700 ชนิด
Cu	เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ต่าง ๆ ในร่างกาย มีบทบาทในการสร้างคอลลาเจนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน
Se	เป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต้านอนุมูลอิสระ
I	เป็นส่วนประกอบของฮอร์โมนไทรอยด์
Mn	เป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) ของเอนไซม์หลายชนิด และเป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ต่าง ๆ ในร่างกาย
Cr	เป็นส่วนประกอบของ chromodulin ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งอินซูลิน
Mo	เป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) ของเอนไซม์หลายชนิด และเป็นส่วนประกอบของเอนไซม์ต่าง ๆ ในร่างกาย
F	เกี่ยวข้องกับการสร้างผิวเคลือบฟัน (enamel) ป้องกันฟันผุ
Va	กระตุ้นการทำงานของ insulin receptor
Si	เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน คอลลาเจน และกระดูก

**หมายเหตุ** ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่า B, Ni, และ As มีหน้าที่ในมนุษย์หรือไม่ แต่ได้รับความสนใจในเชิงสุขภาพเนื่องจากพบว่า มีบทบาทหน้าที่ในสิ่งมีชีวิตอื่น เช่น เชื้อรา แบคทีเรีย พืช เป็นต้น

อาหารโดยการที่ TE ถูกดูดซึมและสะสมโดยพืชที่เจริญเติบโตในพื้นที่นั้น ๆ เราจึงได้รับ TE โดยตรงเมื่อรับประทานพืชเหล่านั้นเป็นอาหาร หรือโดยทางอ้อมคือเมื่อพืชเหล่านั้นเป็นอาหารตามธรรมชาติของสัตว์ หรือถูกใช้เป็นอาหารสัตว์ในการปศุสัตว์ แล้วเรารับประทานเนื้อสัตว์เหล่านั้นอีกต่อหนึ่ง วงจรการถ่ายทอด TE ในห่วงโซ่อาหารแสดงดังรูปที่ 2 ดังนั้นปริมาณของ TE ในดินของแต่ละพื้นที่จึงส่งผลต่อปริมาณของ TE ในอาหาร และอาจส่งผลต่อสุขภาพของประชากรในท้องที่หากดินในบริเวณนั้น ๆ มีปริมาณ TE ต่ำกว่าปกติ ตัวอย่างเช่น ในปี 1935 ได้มีการรายงานภาวะขาด Se ในเขตมณฑล Keshan จังหวัด Heilongjiang ประเทศจีน จากการตรวจสอบพบว่าดินในท้องที่มีปริมาณ Se ต่ำกว่าปกติ โดยอาหารหลักของประชากรในท้องที่นั้นคือข้าวและข้าวโพดซึ่งปลูกเองในพื้นที่นั้น<sup>3</sup> I เป็นแร่ธาตุที่พบมากในเปลือกโลก บริเวณพื้นที่ชายฝั่งทะเลและมหาสมุทร I ถูกดูดซึมและสะสมไว้ในพืชและสาหร่ายทะเลซึ่งเป็นอาหารของสัตว์ทะเล อาหารทะเลจึงเป็นแหล่ง I ที่ดีสำหรับมนุษย์ ในทางกลับกัน พื้นที่ดินบริเวณที่ห่างจากชายฝั่งทะเลจะมีปริมาณ I น้อยทำให้ประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ใจกลางทวีปมีความชุกของภาวะขาด I มากขึ้น

ในพื้นที่ที่มีปริมาณ TE บางตัวสูงโดยธรรมชาติ ซึ่งส่งผลให้ปริมาณ TE นั้น ๆ ในห่วงโซ่อาหารสูงผิดปกติ อาจไม่ได้ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก TE เสมอไป



**รูปที่ 2** แสดงวงจรการถ่ายทอด TE จากดินสู่สิ่งมีชีวิต

รายงานจากประชากร 142 รายในรัฐเซาธ์ดาโกต้าและไวโอมิง ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นท้องที่ที่มีปริมาณ Se ในดินสูงกว่าปกติ พบว่าประชากรในท้องที่บริโภค Se สูงกว่าค่า adequate intake ถึง 3 เท่า มีบางรายบริโภค Se สูงถึง 1.8 เท่าของ tolerable upper intake แต่พบว่าประชากรในท้องที่ที่ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะ Se เป็นพิษ<sup>4</sup> ในขณะที่ประเทศจีนมีรายงานผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ในบริเวณที่มี Se ในดินสูงและรับประทาน Se สูงกว่า tolerable upper intake ถึง 2.3 เท่า พบว่าเกิดความผิดปกติของเล็บจากภาวะ Se เป็นพิษ<sup>5</sup> ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีวัฒนธรรมการรับประทานอาหารทะเลและสาหร่ายทะเลพบว่าประชากรบางส่วนบริโภค I สูงกว่า tolerable

upper intake โดยไม่มีอาการผิดปกติ<sup>6,7</sup> (อนึ่งการรับประทาน I ในปริมาณสูงอาจทำให้เกิดความผิดปกติได้ในรายที่มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์อยู่เดิม<sup>8</sup>)

2. ความสำคัญของ TE นั้น ๆ ต่อการเจริญเติบโตของพืช หรือสัตว์ที่เป็นอาหารของมนุษย์

หาก TE ตัวใดมีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของพืชหรือสัตว์ พืชหรือสัตว์เหล่านั้นมักมีกลไกในการเก็บสะสม TE นั้น ๆ ไว้ใช้เองตามธรรมชาติแม้ว่าในพื้นที่ที่พืชหรือสัตว์เหล่านั้นอาศัยอยู่จะมีปริมาณ TE นั้น ๆ ต่ำก็ตาม เมื่อเรารับประทานพืชหรือเนื้อสัตว์เหล่านั้น เราก็จะได้รับ TE ที่สะสมอยู่ในพืชหรือเนื้อสัตว์ ซึ่งอาจทำให้เราได้รับ TE อย่างเพียงพอแม้จะอาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มี TE นั้น ๆ ต่ำกว่าปกติ พืชและสัตว์แต่ละชนิดที่มนุษย์นำมาใช้เป็นอาหารก็มีความต้องการ TE เพื่อการเจริญเติบโตที่แตกต่างกันออกไป ปริมาณ TE ในพืชและสัตว์แต่ละชนิดจึงมีความแตกต่างกันออกไป ดังนั้นการรับประทานอาหารที่มีความหลากหลายจะทำให้เราได้รับ TE ที่มีความหลากหลายมากขึ้น และลดโอกาสที่จะเกิดภาวะขาด TE จะสังเกตได้ว่ารายงานการเกิดภาวะขาด TE ในประชากรทั่วไป มักมีสองปัจจัยที่เกื้อหนุนให้เกิดภาวะขาด TE คือ การอาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีปริมาณ TE นั้น ๆ ในดินต่ำ ร่วมกับมีตัวเลือกของอาหารที่จำกัดด้วยเหตุผลบางอย่าง เช่น ประชากรมีความยากจน หรือไม่มีระบบขนส่งอาหารจากต่างพื้นที่เข้ามาขาย ทำให้ต้องรับประทานแต่อาหารซ้ำ ๆ ที่ผลิตเองในท้องที่ เป็นต้น

นอกจากกลไกตามธรรมชาติที่ทำให้พืชและสัตว์บางชนิดมีการสะสม TE ที่จำเป็นไว้ใช้เองเพื่อการเจริญเติบโตแล้ว ความรู้ทางการเกษตรและปศุสัตว์ทำให้มนุษย์ทราบว่า TE บางตัวมีความจำเป็นในการเจริญเติบโตของพืชหรือสัตว์ จึงมีการเติม TE บางตัวลงในปุ๋ยของพืช หรือในอาหารของสัตว์เพื่อช่วยให้พืชหรือสัตว์เจริญเติบโตได้ดีขึ้นและเพิ่มผลผลิตเพื่อการค้า ในขณะที่เดียวกันก็เป็นการเติม TE เข้ามาในห่วงโซ่อาหาร ทำให้ผู้บริโภคได้รับ TE เหล่านั้นมากขึ้นตามไปด้วย ตัวอย่างเช่น การทำฟาร์มโคนมในพื้นที่ที่มี I ในดินต่ำ จะมีการเติม I ในอาหารสัตว์เพื่อให้โคนมได้รับ I อย่างเพียงพอ ส่งผลให้นมวัวที่อยู่ในท้องตลาดมีปริมาณ I เพิ่มขึ้น จนทำให้นมวัวกลายเป็นแหล่ง I หลักของประชากรในหลายประเทศโดยเฉพาะกลุ่มประเทศทางยุโรปที่นิยมบริโภคนมวัว<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามการเติม I ลงในอาหารสัตว์ไม่ถือเป็น

มาตรการที่ทำเพื่อเพิ่มปริมาณ I ในอาหารเพื่อสุขภาพของประชากรโดยตรง เนื่องจากยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อปริมาณ I ในนมวัวด้วย เช่น ปริมาณและชนิดของเกลือไอโอดีน (iodide salt) ที่ใช้เติมในอาหารสัตว์ ปริมาณของสารก่อโรคคอพอก (goitrogens) ในอาหารสัตว์ การทำความสะอาดเต้านมวัวก่อนการรีดนมด้วยสารฆ่าเชื้อที่มี I เป็นส่วนประกอบ การฆ่าเชื้อในนมวัวโดยวิธีพาสเตอร์ (pasteurization) เป็นต้น<sup>9,10</sup> ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้ปริมาณ I ในนมวัวมีความไม่แน่นอนและแตกต่างกันออกไปในแต่ละผู้ผลิต และไม่อาจกล่าวได้ว่าเป็นการเติมเพื่อจุดมุ่งหมายให้ผู้บริโภคได้รับ I อย่างเพียงพอ

3. การเติม TE ในอาหาร และการปนเปื้อน

ในพื้นที่ที่ประชากรมีปัญหภาวะขาด TE บางอย่าง เนื่องจากปริมาณ TE ในอาหารของท้องที่นั้น ๆ ไม่เพียงพอต่อความต้องการ จึงมีนโยบายในการเติม TE ลงในอาหารเพื่อแก้ไขปัญหาสุขภาพของประชากรในวงกว้าง ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดคือการเติม I ลงในเกลือหรือน้ำปลาที่ใช้ในการประกอบอาหารเพื่อแก้ปัญหาโรคคอพอก<sup>11</sup> และการเติม F ลงในน้ำประปาและยาสีฟันเพื่อลดปัญหาฟันผุในประชากร

TE บางตัวพบน้อยมากในอาหารตามธรรมชาติแต่มีการปนเปื้อนจากกระบวนการปรุงอาหารโดยไม่ได้ตั้งใจ ตัวอย่างเช่นการใช้ภาชนะหรือเครื่องครัวที่เป็นเหล็กกล้าไร้สนิม (stainless steel) ในการประกอบอาหาร ทำให้มี Cr ปนเปื้อนเข้ามาในอาหารเพิ่มขึ้นจนกลายเป็นแหล่งที่มาหลักของ Cr ในอาหารทั่ว ๆ ไป<sup>12</sup> (การปนเปื้อนของ TE ในอาหารที่มีสาเหตุจากมลภาวะของสิ่งแวดล้อมเป็นพิษจะกล่าวในหัวข้อภาวะเป็นพิษจาก TE)

### การดูดซึมแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อยเข้าสู่ร่างกาย (Absorption of trace elements)

TE ส่วนใหญ่มีการดูดซึมได้ตลอดทุกส่วนของทางเดินอาหารโดยเฉพาะบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น เนื่องจากร่างกายต้องการ TE เหล่านี้ในปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น แม้ในผู้ป่วยที่มีการดูดซึมของทางเดินอาหารผิดปกติก็ยังสามารถดูดซึม TE หลาย ๆ ตัวได้อย่างเพียงพอ (ยกเว้นเพียง Fe, Zn และ Cu ที่มีรายงานภาวะขาดเนื่องจาก การดูดซึมของทางเดินอาหารผิดปกติ<sup>13-15</sup>) TE ที่มีการดูดซึมทางทางเดินอาหารต่ำมากได้แก่ Mn, Cr และ Ni

TE ที่สามารถปนเปื้อนในอากาศและเข้าสู่ร่างกายทางทางเดินหายใจได้ในปริมาณมาก ได้แก่ Mn, Ni, Va, และ B TE ที่มีรายงานว่าเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังหรือบาดแผลได้ ได้แก่ I<sup>16</sup> และ Ni<sup>17</sup>

**ความจำเป็นของแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อย ในมนุษย์ (Essentiality of trace elements)**

การตัดสินว่า TE ตัวใดจะมีความจำเป็นในมนุษย์หรือไม่นั้น ขึ้นอยู่กับว่ามีหลักฐานว่าการขาด TE ตัวนั้น ๆ ทำให้เกิดความผิดปกติในมนุษย์หรือไม่ และความผิดปกติที่นั่นดีขึ้นเมื่อให้การรักษาด้วยการให้ TE ในขนาดปกติจนระดับ TE ของผู้ป่วยกลับสู่ระดับปกติ<sup>1</sup> ส่วนใหญ่แล้วหลักฐานดังกล่าวมักจะมาจากรอคหรือภาวะบางอย่างซึ่งทำให้ร่างกายสูญเสีย TE เพิ่มขึ้น หรือมีความผิดปกติของการดูดซึมจนเกิดภาวะขาด TE หรือมีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของ TE นั้นจนทำให้ร่างกายไม่สามารถนำ TE นั้น ๆ ไปใช้ได้ ส่วนการวินิจฉัยภาวะขาด TE ที่เกิดในประชากรทั่วไปนั้นทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากมีอุปสรรคสำคัญ ได้แก่

1. สามารถพิสูจน์ได้หรือไม่ว่าสิ่งแวดล้อมนั้นมีปริมาณ TE ต่ำมากจนมีโอกาสก่อให้เกิดภาวะขาด TE
2. สามารถตรวจยืนยันได้หรือไม่ว่าผู้ป่วยมีระดับ TE ต่ำกว่าปกติจริง

3. สามารถแสดงให้เห็นได้หรือไม่ว่าอาการผิดปกติที่สงสัยว่าเป็นภาวะขาด TE นั้นตอบสนองต่อการรักษาที่เป็นการให้ TE ในขนาดสำหรับทดแทนภาวะขาด มีใช่เป็นการให้ในขนาดที่สูงมากจนเข้าข่ายการใช้เป็นยา (pharmacological dose)

ในอดีตการตรวจวัดระดับ TE จากตัวอย่างต่าง ๆ มีข้อจำกัดทางเทคนิคค่อนข้างมาก เนื่องจากเป็นการตรวจวัดในระดับไมโครกรัม ซึ่งต้องทำภายในเงื่อนไซท์ที่ไม่มีกรปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อม เพราะ TE นั้นมีอยู่ในสิ่งแวดล้อมทั่วไป การปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมในกระบวนการเก็บรักษาตัวอย่างเพียงเล็กน้อยอาจมีปริมาณ TE ปนเปื้อนมากกว่าปริมาณ TE ที่มีอยู่ในตัวอย่างเอง ทำให้โอกาสในการตรวจพบภาวะขาด TE ค่อนข้างยาก ตารางที่ 2 สรุปรายชื่อ TE แยกตามความจำเป็นในมนุษย์พร้อมหลักฐานการรายงานภาวะขาด TE นั้น ๆ ตามหลักฐานปัจจุบัน อย่างไรก็ตามด้วยเทคโนโลยีที่ก้าวหน้าทำให้เราสามารถตรวจวิเคราะห์และวัดระดับของ TE ในตัวอย่างต่าง ๆ ได้แม่นยำมากขึ้นรวมทั้งนวัตกรรมในการสร้างสิ่งแวดล้อมที่ปราศจากการปนเปื้อน TE เพื่อการศึกษาวิจัย สิ่งเหล่านี้ต่างช่วยให้เรามีหลักฐานเพิ่มขึ้นว่า TE ตัวใดมีหรือไม่มีมีความจำเป็นในมนุษย์ ดังนั้น ความจำเป็นของ TE ในมนุษย์นั้นยังเป็นที่รู้ที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามหลักฐานการศึกษา

**ตารางที่ 2** สรุปรายชื่อของ TE แยกตามความจำเป็นในมนุษย์และภาวะขาด TE ที่มีรายงานในมนุษย์

แร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อยที่มีความจำเป็นในมนุษย์	ภาวะขาด TE ที่มีรายงานในมนุษย์
Fe	ภาวะโลหิตจางเนื่องจากขาดธาตุเหล็ก
Zn	ภาวะขาดสังกะสี, acrodermatitis enteropathica
Cu	ภาวะโลหิตจางเนื่องจากขาดธาตุทองแดง
Se	โรค Keshan, โรค Kashin-Beck
I	โรคคอพอกจากการขาดไอโอดีน
Mn	รายงานเกิดผื่นชนิด Miliaria crystallina*
Mo	โรค Molybdenum cofactor deficiency**

แร่ธาตุที่ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีความจำเป็นในมนุษย์ หรือไม่เคยมีรายงานภาวะขาดในมนุษย์

Cr, F, Va, Ni, Bo, Si, As

\* มีรายงานเฉพาะจากการศึกษาที่จำกัด Mn ในอาหารเท่านั้น ยังไม่เคยมีรายงานภาวะขาด Mn ที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ<sup>19</sup>

\*\*เป็นความผิดปกติโดยกำเนิดของเมตาบอลิซึมที่ทำให้ผู้ป่วยขาด cofactor ที่ใช้จับกับ Mo จึงสูญเสียการทำงานของเอนไซม์หลายตัวที่มี Mo เป็นส่วนประกอบ (molyboenzymes) จนเกิดโรคขึ้นโดยที่ผู้ป่วยไม่ได้มีภาวะขาด Mo แต่ถือว่าเป็นหลักฐานโดยอ้อมที่แสดงว่า Mo มีความจำเป็นในมนุษย์

ใหม่ ๆ ที่เพิ่มขึ้น ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ. 2014 ได้มีการทบทวนหลักฐานความจำเป็นของ Cr โดย European Food Safety Authority (EFSA) ซึ่งได้ข้อสรุปว่า Cr ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีความจำเป็นในมนุษย์และเสนอให้มีการยกเลิกการกำหนดค่า adequate intake ของ Cr ด้วย<sup>18</sup>

## สาเหตุของภาวะเป็นพิษจากแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อย (Toxicity of trace elements)

สาเหตุของภาวะเป็นพิษจาก TE ที่มีรายงานในมนุษย์มีอยู่หลายรูปแบบ สามารถจัดเป็นกลุ่มได้ดังนี้

1. ได้รับ TE ในปริมาณเท่ากับคนทั่วไป แต่เกิดภาวะเป็นพิษจาก TE

โดยทั่วไปร่างกายมีกลไกในการควบคุมสมดุลปริมาณของ TE ในร่างกายเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเป็นพิษจาก TE โดยการลดการดูดซึม หรือ เพิ่มอัตราการขับทิ้งเมื่อร่างกายมีปริมาณ TE มากเกินไป เท่าที่ผู้ค้นพบหรือพบไม่มีรายงานภาวะเป็นพิษจาก TE ที่เกิดจากการรับประทานอาหารตามปกติในคนปกติเลย อย่างไรก็ตามหากกลไกการควบคุมสมดุลปริมาณ TE ของร่างกายเสียไปด้วยสาเหตุบางอย่าง การรับประทานอาหารปกติก็อาจก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก TE ได้

1.1 มีการดูดซึม TE เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติจนเกิดภาวะเป็นพิษ

คือผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีปริมาณ TE ปกติแต่ร่างกายมีการดูดซึม TE มากผิดปกติ ซึ่งอาจมีสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรม เช่น โรค hereditary hemochromatosis หรือเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired disease) ก็ได้ เช่น ภาวะ secondary hemochromatosis ในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย ที่ภาวะโลหิตจางเรื้อรังทำให้ร่างกายมีการดูดซึม Fe จากลำไส้เพิ่มมากขึ้นจนทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก Fe ได้

1.2 มีความผิดปกติในการขับ TE ออกจากเซลล์และร่างกายทำให้เกิดการสะสมจนเกิดภาวะเป็นพิษ

ผู้ที่มีความบกพร่องของกลไกการขับ TE ออกจากร่างกายย่อมเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเป็นพิษจาก TE ตัวอย่างเช่น Mn ถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางตับและน้ำดี ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานตับผิดปกติก็จะมีโอกาสเกิดภาวะ TE สะสมมากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานตับเป็นปกติ<sup>20,21</sup> โรควิลสัน (Wilson's disease) ซึ่งเป็น

โรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติในการสร้าง copper-transporting protein ทำให้เกิด Cu คั่งตามอวัยวะสำคัญต่าง ๆ

2. ได้รับ TE ในปริมาณสูงกว่าคนทั่วไปจนเกิดภาวะเป็นพิษจาก TE

2.1 การรับประทานอาหารทั่วไป หรือดื่มน้ำที่มีปริมาณ TE สูงตามธรรมชาติ

ในพื้นที่ที่มีปริมาณ TE บางตัวสูงโดยธรรมชาติซึ่งส่งผลให้ปริมาณ TE นั้น ๆ ในห่วงโซ่อาหารสูงผิดปกติหากก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษย่อมส่งผลต่อประชากรในวงกว้างในช่วงเวลาเดียวกัน เช่น ในประเทศจีนมีรายงานการเกิดภาวะเป็นพิษจาก Se จากอาหารในประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีปริมาณ Se ในดินสูงผิดปกติ<sup>5</sup> ในประเทศอินเดียและบังคลาเทศมีรายงานภาวะ As เป็นพิษเรื้อรังจากการใช้น้ำบาดาลที่มี As สูงในการอุปโภคบริโภค<sup>22</sup> มีรายงานการเกิดฟันตกกระ (dental fluorosis) จากการดื่มน้ำบาดาลที่มีปริมาณ F สูงกว่าปกติในประเทศอินเดีย<sup>23</sup>

อย่างไรก็ตามการรับประทานอาหารที่มีปริมาณ TE สูงกว่าปกติตามธรรมชาติอาจไม่ได้ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก TE เสมอไป เช่น การศึกษาในประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีปริมาณ Se สูงผิดปกติในประเทศสหรัฐอเมริกา ไม่พบว่าประชากรมีอาการของภาวะเป็นพิษจาก Se<sup>4</sup> วัฒนธรรมการรับประทานสาหร่ายทะเลและอาหารทะเลเป็นประจำในชาวญี่ปุ่นจนทำให้ประชากรส่วนหนึ่งได้รับ I เกินก็ไม่ได้ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก I ในประชากรส่วนใหญ่<sup>6</sup> เป็นต้น

2.2 การรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หรือยาบางตัวที่มี TE ปริมาณสูง

เป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก TE โดยเหตุผลในการรับประทานแร่ธาตุเสริมนั้นทั้งการใช้แร่ธาตุเสริมเป็นยาตามแพทย์สั่งและการซื้อมารับประทานเอง เช่น การรับประทาน Zn เสริมติดต่อกันเป็นเวลานานจนเกิดภาวะเป็นพิษจาก Zn (กล่าวคือ เกิดอาการแสดงของภาวะขาด Cu เนื่องจาก การรับประทาน Zn เสริมเป็นเวลานานส่งผลให้การดูดซึม Cu จากลำไส้ลดลง) การเกิดนิ้วของ Si จากการรับประทานยาลดกรดที่ใช้ magnesium trisilicate เป็นตัวยาดูดต่อกันเป็นเวลานาน<sup>24-26</sup> มีรายงานการระบาดของภาวะ Se เป็นพิษในประเทศออสเตรเลียเมื่อปี ค.ศ. 2008

เนื่องจากมีผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีการใส่ปริมาณ Se เกินขนาดขายในท้องตลาด<sup>27,28</sup>

2.3 การได้รับ TE ปริมาณสูงกว่าปกติเนื่องจากการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม

นอกจากการรับประทานอาหารหรือดื่มน้ำที่มี TE ปนเปื้อนทั้งที่เกิดขึ้นจากโรงงานอุตสาหกรรม การหายใจเอาฝุ่นละอองที่มี TE ปนเปื้อนเข้าสู่ร่างกายก็สามารถทำให้เกิดภาวะเป็นพิษจาก TE ได้ เช่น การเกิดโรคฝุ่นจับปอด (pneumoconiosis) จาก Ni จากการทำงานในโรงงานหริยญุษาปณ์ โรงงานทำเหล็กกล้าไร้สนิม (stainless steel)<sup>29-31</sup> มีรายงานการเกิดภาวะ Mn เป็นพิษจากการหายใจเอาฝุ่นละออง Mn ในคนงานเหมือง โรงถลุงแร่ โรงงานหลอมโลหะ<sup>32,33</sup> มีรายงานการเกิดความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจแบบไม่จำเพาะเจาะจงในกลุ่มคนงานที่ทำงานในเหมืองที่มี Va ในอากาศสูง<sup>34</sup> อนึ่ง B เป็น TE อีกตัวหนึ่งที่มีรายงานปนเปื้อนในอากาศในบริเวณที่มีการทำเหมือง B แต่ยังไม่มียางานภาวะเป็นพิษจาก B ในมนุษย์<sup>35,36</sup>

2.4 การรับประทานสารเคมีที่มี TE ในปริมาณสูง มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะ B เป็นพิษเฉียบพลันจากการรับประทานยาฆ่าแมลงที่ใช้กรดบอริก (boric acid) เป็นสารออกฤทธิ์<sup>37</sup> และภาวะ Va เป็นพิษเฉียบพลันจากการรับประทาน ammonium vanadate ซึ่งเป็นสารเคมีที่ใช้สำหรับการทดสอบคุณภาพน้ำ<sup>38</sup> ทั้งสองรายงานเป็นการจงใจรับประทานเพื่อฆ่าตัวตาย

2.5 การได้รับ TE ในปริมาณสูงทางหลอดเลือด การควบคุมการดูดซึม TE จากทางเดินอาหารเป็นหนึ่งในกลไกสำคัญที่ร่างกายใช้ในการควบคุมสมดุลของปริมาณ TE ในร่างกาย ดังนั้นการได้รับ TE ทางหลอดเลือดจึงเป็นการลดกระบวนการที่ธรรมชาติสร้างไว้เพื่อความปลอดภัย และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ TE สะสมจนเกิดภาวะเป็นพิษได้ ตัวอย่างเช่น มีรายงานภาวะ Mn เป็นพิษในผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดระยะยาว เนื่องจากมีการปนเปื้อนของ Mn ในสารอาหารทางหลอดเลือดร่วมกับการเติม TE ลงในสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือด<sup>39</sup>

ภาวะเป็นพิษจาก I จากการได้รับ I ในขนาดสูงทางหลอดเลือด เช่น การได้รับสารทึบรังสีที่มี I เป็นส่วนประกอบนั้นต้องการเงื่อนไขที่มีความจำเพาะโดยทั่วไปแล้ว การได้รับสารทึบรังสีที่มี I เป็นส่วนประกอบจะไม่ทำให้

เกิดภาวะเป็นพิษจาก I ในคนปกติแม้ว่าขนาดของ I ที่ได้รับจะสูงมากกว่า tolerable upper intake ถึง 10 เท่า<sup>8</sup> แต่อาจกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติได้ในรายที่มีการทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติอยู่เดิม เช่น อาจทำให้เกิดภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism) ได้ในคนที่รับประทานอาหารที่มีปริมาณ I ต่ำติดต่อกันเป็นเวลานานจนต่อมไทรอยด์มีการปรับตัวโดยการเพิ่มการจับ I (iodine uptake) มากกว่าปกติ หรือทำให้เกิดภาวะขาดไทรอยด์ (hypothyroidism) ได้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์บางชนิดอยู่เดิม เช่น ภาวะไทรอยด์อักเสบหลังคลอด (postpartum thyroiditis) ภาวะต่อมไทรอยด์อักเสบจากอโตอิมมูน (auto-immune thyroiditis) เป็นต้น<sup>40</sup>

อนึ่งจากรูปแบบการเกิดภาวะเป็นพิษจาก TE ทั้งหมดที่กล่าวไป จะเห็นได้ว่าสาเหตุข้อ 2.3 และ 2.4 นั้นเป็นส่วนของอาชีวเวชศาสตร์ และพิษวิทยาตามลำดับ ไม่ได้เกี่ยวข้องกับ การดูแลผู้ป่วยทางโภชนาการโดยตรง

### การขับแร่ธาตุที่ร่างกายต้องการในปริมาณน้อยออกจากร่างกาย (Excretion of trace elements)

การทราบกลไกหลักที่ร่างกายใช้ในการขับ TE ออกจากร่างกายมีความสำคัญในการประเมินความเสี่ยงว่าผู้ป่วยรายใดมีโอกาสเกิด TE สะสมมากกว่าปกติและสมควรติดตามตรวจวัดระดับ TE อย่างสม่ำเสมอเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะเป็นพิษจาก TE สรุปกลไกการขับ TE ต่าง ๆ ออกจากร่างกายดังตารางที่ 3

จุดที่น่าสังเกตคือ Fe เป็น TE เพียงตัวเดียวที่เมื่อผ่านการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะไม่มีกลไกในการขับทิ้งตามธรรมชาติ ซ้ำยังมีกระบวนการนำกลับมาใช้ใหม่และ

ตารางที่ 3 สรุปรายชื่อของ TE แยกตามกลไกหลักที่ร่างกายใช้ในการขับ TE ออกจากร่างกาย

กลไกหลักที่ใช้ในการขับ TE ออกจากร่างกาย	แร่ธาตุ
ไต	Se, I, Cr, Mo, Va, Ni, F, B, Si, As
ตับและน้ำดี	Cu, Mn
อุจจาระ	Zn

การเก็บสำรองไว้ในร่างกายเพื่อดึงมาใช้ได้ในอนาคต ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงความจำเป็นของ Fe ในมนุษย์ สมดุลการเข้าออกจากร่างกายของ Fe จึงสามารถควบคุมได้ โดยการปรับเพิ่ม หรือลดอัตราการดูดซึม Fe จากทางเดินอาหารให้เหมาะสมกับความต้องการ Fe เท่านั้น<sup>41</sup> (กล่าวคือ ร่างกายสามารถเพิ่มการดูดซึม Fe จากทางเดินอาหารได้ในภาวะที่ร่างกายมี Fe ต่ำ และสามารถปรับลดการดูดซึมได้หากร่างกายมี Fe เกิน) หากกลไกการควบคุมการดูดซึมนี้นี้เสียไป จึงก่อให้เกิดโรคจากภาวะ Fe เป็นพิษได้

## unashu

ในปัจจุบันมีแร่ธาตุที่จัดเป็น TE ทั้งหมด 14 ตัว เกือบทั้งหมดพบในดินและเข้าสู่ห่วงโซ่อาหารโดยการที่แร่ธาตุเหล่านี้ถูกดูดซึมโดยพืช มนุษย์ได้รับแร่ธาตุโดยการรับประทานพืช หรือรับประทานเนื้อสัตว์ที่รับประทานพืชเหล่านี้เป็นอาหาร หรือการดื่มน้ำจากแหล่งน้ำธรรมชาติที่มี TE ละลายอยู่ การตัดสินใจว่า TE ตัวใดมีความสำคัญในมนุษย์หรือไม่นั้นดูจากหลักฐานว่ามีการยืนยันการเกิดความผิดปกติจากการขาด TE ตัวนั้น ๆ ในมนุษย์หรือไม่ กลไกสำคัญที่ร่างกายใช้ในการควบคุมสมดุลของปริมาณ TE ในร่างกายคือ การปรับอัตราการดูดซึม TE จากทางเดินอาหาร และการขับ TE ออกจากร่างกายทางไตและตับ หากร่างกายมีความผิดปกติของการควบคุมการดูดซึม หรือการขับ TE ออก หรือได้รับ TE ในปริมาณสูงเกินกว่าที่ร่างกายจะปรับตัวได้ทันก็อาจเกิดภาวะเป็นพิษจาก TE ได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Mertz W. The essential trace elements. Science 1981; 213:1332-8.
2. Mertz W. The newer essential trace elements, chromium, tin, nickel, vanadium and silicon. Proc Nutr Soc 1974;33:307-13.
3. Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). Asia Pac J Clin Nutr 2012;21:320-6.
4. Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. Am J Clin Nutr 1991; 53:1288-94.

5. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, et al. Modern Nutrition in Health and Disease. Eleventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
6. Nagataki S. The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweeds is 1.2 mg/day in Japan. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc 2008;18:667-8.
7. Bürgi H. Iodine excess. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:107-15.
8. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. Nat Rev Endocrinol 2014;10:136-42.
9. van der Reijden OL, Zimmermann MB, Galetti V. Iodine in dairy milk: Sources, concentrations and importance to human health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2017;31:385-95.
10. Flachowsky G, Franke K, Meyer U, et al. Influencing factors on iodine content of cow milk. Eur J Nutr 2014;53:351-65.
11. Knowles JM, Garrett GS, Gorstein J, et al. Household Coverage with Adequately Iodized Salt Varies Greatly between Countries and by Residence Type and Socioeconomic Status within Countries: Results from 10 National Coverage Surveys. J Nutr 2017;147:1004S.
12. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM. Dietary chromium intake. Freely chosen diets, institutional diet, and individual foods. Biol Trace Elem Res 1992;32: 117-21.
13. Khera D, Sharma B, Singh K. Copper deficiency as a cause of neutropenia in a case of coeliac disease. BMJ Case Rep; 2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-214874.
14. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. Adv Nutr Bethesda Md 2013;4:176-90.
15. Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, et al. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg 2014;10:589-97.
16. Vermeulen H, Westerbos SJ, Ubbink DT. Benefit and harm of iodine in wound care: a systematic review. J Hosp Infect 2010;76:191-9.
17. Schmidt M, Goebeler M. Nickel allergies: paying the Toll for innate immunity. J Mol Med Berl Ger 2011; 89:961-70.
18. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for chro-



- mium. *EFSA J*; 12. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3845.
19. Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW, et al. Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr* 1987;117:133-43.
  20. Dastyk M, Dastyk M, Senkyřík M. Manganese in whole blood and hair in patients with long-term home parenteral nutrition. *Clin Lab* 2016;62:173-7.
  21. Reimund JM, Dietemann JL, Warter JM, et al. Factors associated to hypermanganesemia in patients receiving home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000; 19:343-8.
  22. Bhowmick S, Pramanik S, Singh P, et al. Arsenic in groundwater of West Bengal, India: A review of human health risks and assessment of possible intervention options. *Sci Total Environ* 2018;612:148-69.
  23. Viswanathan G, Jaswanth A, Gopalakrishnan S, et al. Determining the optimal fluoride concentration in drinking water for fluoride endemic regions in South India. *Sci Total Environ* 2009;407:5298-307.
  24. Levison DA, Crocker PR, Banim S, et al. Silica stones in the urinary bladder. *Lancet* 1982;1:704-5.
  25. Lee MH, Lee YH, Hsu TH, et al. Silica stone-development due to long time oral trisilicate intake. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:267-9.
  26. Farrer JH, Rajfer J. Silicate urolithiasis. *J Urol* 1984; 132:739-40.
  27. Morris JS, Crane SB. Selenium toxicity from a misformulated dietary supplement, adverse health effects, and the temporal response in the nail biologic monitor. *Nutrients* 2013;5:1024-57.
  28. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med* 2010;170:256-61.
  29. Evans RM, Davies PJ, Costa M. Video time-lapse microscopy of phagocytosis and intracellular fate of crystalline nickel sulfide particles in cultured mammalian cells. *Cancer Res* 1982;42:2729-35.
  30. Zhao J, Shi X, Castranova V, et al. Occupational toxicology of nickel and nickel compounds. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*; 28. DOI: 10.1615/JEnvironPathol ToxicolOncol.v28.i3.10.
  31. Schaumlöffel D. Nickel species: analysis and toxic effects. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS* 2012;26:1-6.
  32. Korczynski RE. Occupational health concerns in the welding industry. *Appl Occup Environ Hyg* 2000;15: 936-45.
  33. Jiang Y-M, Mo X-A, Du F-Q, et al. Effective treatment of manganese-induced occupational Parkinsonism with p-aminosalicylic acid: a case of 17-year follow-up study. *J Occup Environ Med* 2006;48:644-9.
  34. Fortoul TI, Rojas-Lemus M, Rodriguez-Lara V, et al. Overview of environmental and occupational vanadium exposure and associated health outcomes: An article based on a presentation at the 8th International Symposium on Vanadium Chemistry, Biological Chemistry, and Toxicology, Washington DC, August 15-18, 2012. *J Immunotoxicol* 2014;11:13-8.
  35. Sayli BS. Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish subpopulations: 3. Evaluation of fertility among sibs and in 'borate families'. *Biol Trace Elem Res* 2001;81:255-67.
  36. Robbins WA, Wei F, Elashoff DA, et al. Y:X sperm ratio in boron-exposed men. *J Androl* 2008;29:115-21.
  37. Restuccio A, Mortensen ME, Kelley MT. Fatal ingestion of boric acid in an adult. *Am J Emerg Med* 1992; 10:545-7.
  38. Boulassel B, Sadeg N, Roussel O, et al. Fatal poisoning by vanadium. *Forensic Sci Int* 2011;206:e79-81.
  39. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med* 2005;26:353-62.
  40. Pennington JA. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc* 1990;90:1571-81.
  41. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS* 2012;26:115-9.