

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Усманова З.А.¹, Розиходжаева Г.А.², Арипов А.Н.¹

СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ ЦИНКА В РАЗЛИЧНЫХ БИОСУБСТРАТАХ БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНЫМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ БЛЯШКАМИ

¹ Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Минздрава Республики Узбекистан, 100007, Ташкент, Узбекистан;

² Центральная клиническая больница №1 Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан, 100143, Ташкент, Узбекистан

В статье рассмотрены содержание и сравнительная характеристика уровня цинка в волосах, биоптатах каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) и сыворотке крови у больных с атеросклерозом сонных артерий. Самая высокая концентрация цинка обнаружена в волосах, по сравнению с АСБ и сывороткой крови. Уровень цинка выше в АСБ, чем в сыворотке. Заслуживает внимания тот факт, что уровень ионов цинка в биоптатах нестабильных АСБ был ниже, по сравнению с уровнем ионов цинка в волосах.

Ключевые слова: цинк; сыворотка крови; волосы; атеросклеротические бляшки сонной артерии; каротидный атеросклероз.

Для цитирования: Усманова З.А., Розиходжаева Г.А., Арипов А.Н. Сравнение уровня цинка в различных биосубстратах больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (5): 271-276. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-271-276>

Для корреспонденции: Усманова Захро Абдувалиевна, PhD, ассистент каф. клин. лаб. диагностики; e-mail: zahro.usmanova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 05.12.2021

Принята к печати 25.01.2022

Опубликовано 21.05.2022

Usmanova Z.A.¹, Rozikhodjaeva G.A.², Aripov A.N.¹

COMPARISON OF ZINC LEVELS IN THE VARIOUS BIOSUBSTRATES OF PATIENTS WITH UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

¹ Center for the development of professional qualifications of medical workers, 100007, Tashkent, Uzbekistan;

² Clinical Hospital №1 of the Head Medical Department under the Administration of the of the President of the Republic of Uzbekistan, 100143, Tashkent, Uzbekistan

The article describes the content and comparative characteristics of zinc level in the hair, biopsies of carotid atherosclerotic plaques (AP) and serum in patients with carotid atherosclerosis. The highest concentration of zinc is found in hair compared to the AP and serum. Zinc levels is higher in AP than in the serum. It is noteworthy that the level of zinc in biopsies of unstable AP was lower compared to the level of zinc in hair.

Key words: zinc of the serum; hair; atherosclerotic plaques of carotid artery; carotid atherosclerosis.

For citation: Usmanova Z.A., Rozikhodjaeva G.A., Aripov A.N. Comparison of zinc levels in the various biosubstrates of patients with unstable atherosclerotic plaque. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (5): 271-276 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-271-276>

For correspondence: Usmanova Z.A., PhD, assistant of department of Clinical laboratory diagnostics; e-mail: zahro.usmanova@yandex.ru

Information about authors:

Usmanova Z.A., <https://orcid.org/0000-0002-2701-5398>;

Rozikhodjaeva G.A., <https://orcid.org/0000-0003-1291-9375>;

Aripov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-5058-0918>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 05.12.2021

Accepted 25.01.2022

Published 21.05.2022

Важнейшим микроэлементом, необходимым для активации более 300 металлосодержащих ферментов, является цинк (Zn) [13]. Он входит в состав многих белков, регулирующих уровень транскрипции и биосинтеза нуклеиновых кислот и протеинов, обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе пролиферации и дифференцировки клеток. По данным многих

авторов установлена взаимосвязь между содержанием цинка в организме и развитием ожирения, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца (ИБС) [24]. При этих заболеваниях дефицит Zn отмечен в различных биосубстратах: сыворотке крови, эритроцитах, волосах [2]. Одновременное изучение концентрации

цинка в волосах, биоптатах каротидных атеросклеротических бляшек и сыворотке у больных ишемической болезнью сердца с каротидным стенозом до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования - сравнить содержание цинка в волосах, биоптатах атеросклеротических бляшек сонной артерии и сыворотке крови у пациентов с выраженным стенозом сонных артерий.

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных ИБС, имеющих выраженные нестабильные атеросклеротические поражения сонных артерий в возрасте от 47 до 76 лет (27 мужчин и 3 женщины) (средний возраст $62,23 \pm 1,18$ лет). Критериями исключения из исследования явились острый инфаркт миокарда, кардиомиопатии, острый миокардит, перикардит, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные опухоли, диффузные заболевания соединительной ткани, острые инфекционные заболевания, пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких.

Всем пациентам проведено цветное дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере HD3 (Phillips, Нидерланды) по стандартной методике при помощи линейного датчика частотой 5,0-10,0 МГц. Расчет степени стенозирования сонных артерий (СССА) определялся в зоне максимального сужения просвета артерии. Нами изучены скорость кровотока, характер, тип, эмбологенность, поверхность, длина и расположение атеросклеротической бляшки (АСБ). Показания к хирургическому лечению получены в соответствии с клиническими проявлениями и диагностическим протоколом.

Все пациенты осмотрены невропатологом, кардиологом, сосудистым хирургом. У всех больных с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, поступившими в клинику Ташкентской медицинской академии (ТМА) после их письменного информированного согласия выполнена каротидная эндартерэктомия с использованием стандартных хирургических методов [1]. Образцы АСБ были получены сразу после каротидной эндартерэктомии и доставлены в лабораторию для определения цинка. У этих же отобранных больных за 1 день до операции однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи.

Все образцы венозной крови немедленно центрифугировались, сыворотки замораживались при температуре -20 градусов. В сыворотке крови определены липидный профиль: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) с помощью набора реагентов Human (Германия) на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-200 (Китай). Вычислялись индекс (ИА) и коэффициент атерогенности (КА) по формуле:

$$\text{ИА} = \text{ХС ЛПНП} / \text{ХС ЛПВП} \text{ и } \text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Уровень цинка определен с помощью набора реагентов «Zinc-Vital» (Vital Development Corporation,

Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-200 (Китай). Количественное определение уровня цинка в волосах и в АСБ осуществлялось методом оптико-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой (ОЭС-ИСП) на анализаторе Optima 2100 DV (Perkin Elmer, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили, вычисляя среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У 90% больных с каротидным атеросклерозом выявлена артериальная гипертония, у 57% больных обнаружена гиперлипидемия. 23% больных имели ожирение, а 50% - сахарный диабет 2 типа. 93% больных поставлен диагноз ИБС, стенокардия напряжения. В анамнезе 13% больных перенесли инфаркт миокарда, а 60% больных инсульт (табл. 1)

При определении биохимических показателей в сыворотке крови среднее значение глюкозы, триглицеридов, индекса и коэффициента атерогенности было выше референсных пределов (табл. 2)

Результаты одновременного изучения концентрации цинка в волосах, биоптатах каротидных атеросклеротических бляшек и сыворотке крови у больных с каротидным атеросклерозом представлены на рис. 1, 2.

Как видно из рис. 2, самая высокая концентрация цинка находится в волосах ($208,41 \pm 16,21$ мкг/г), по сравнению с АСБ ($81,72 \pm 15,73$ мкг/г) и сыворотке крови ($10,42 \pm 0,41$ мкг/г), а уровень цинка выше в АСБ, чем в сыворотке крови. Заслуживает внимания тот, что развитые нестабильные атеросклеротические бляшки содержат более низкие уровни ионов цинка по сравнению с волосами. Эти данные не подтверждают гипотезу о том, что повышенные уровни ионов металлов могут быть основным причинным фактором, отягчающим течение атеросклероза [14, 21, 23].

При проведении корреляционного анализа данных выявлена положительная слабая взаимосвязь уровня цинка в сыворотке крови с его концентрацией в АСБ ($r = 0,29$; $p < 0,05$). Определение концентрации цинка в волосах обычно является хорошим способом для оценки обеспечения организма цинком. Наши результаты показывают, что с возрастом цинк в сыворотке крови и в АСБ снижается. Представляет интерес выявленная корреляционная связь между уровнем цинка в сыворотке и триглицеридами (табл. 3).

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, и в 2016 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерли 17,9 миллионов человек, что составляет 31% всех смертей в мире [25]. Прогнозируется, что к 2030 г. количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний достигнет 23,6 млн ежегодно. Три четверти этих смертей происходят в странах с низкими и средними доходами. Дефицит цинка наблюдается у

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Значение (n=30)
Возраст, годы (M±m)	62,23±1,18
Мужчины, n (%)	27 (90)
Женщины, n (%)	3 (10)
Артериальная гипертония, n (%)	27 (90)
Гиперлипидемия, n (%)	17 (57)
Ожирение, n (%)	7 (23)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (50)
Стенокардия напряжения, n (%):	
ФК II	25 (83)
ФК III	3 (10)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (13)
Перенесенный инсульт, n (%)	18 (60)
Индекс массы тела, кг/м ² (M±m)	26,86±0,74
СССА, % (M±m)	75,23±2,84

Примечание. n – абсолютное число больных, ФК – функциональный класс.

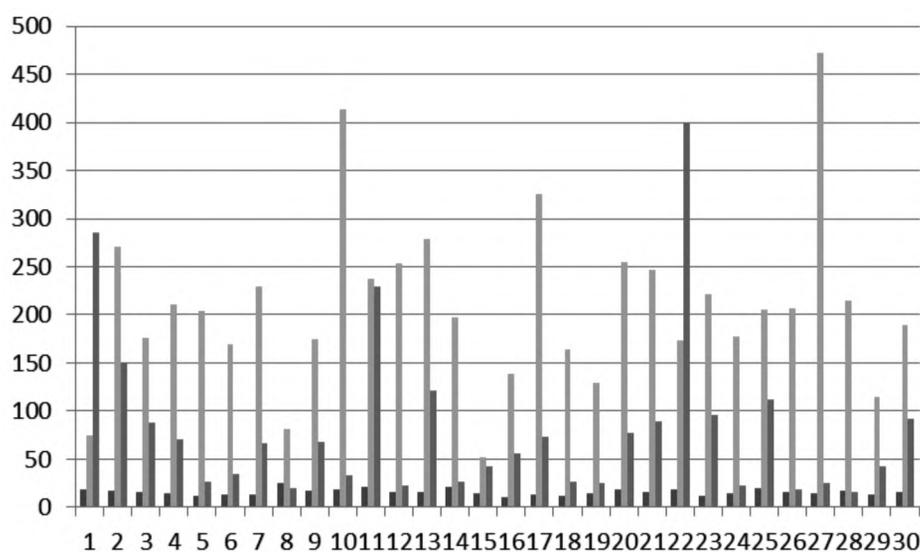


Рис. 1. Уровни цинка в волосах, АСБ и сыворотке крови всех пациентов.

По оси абсцисс – 1-й ряд – цинк в сыворотке (мкмоль/л), 2-й ряд – цинк в волосах (мкг/г), 3-й ряд – цинк в атеросклеротических бляшках (мкг/г), по оси ординат – концентрация цинка (мкг/г).

17% населения мира, до 35% у населения с низкими доходами, то есть в Южной Азии и Африке [16].

Цинк (Zn) является одним из важнейших микроэлементов, участвующих в многочисленных биологических функциях, например, дифференцировке и пролиферации клеток, клеточном транспорте, синтезе ДНК, функционировании эндокринной, иммунной и центральной нервной системы, воспроизводстве, экспрессии генов и гомеостазе. Обладая способностью связывать более 300 ферментов и более 2000 факторов транскрипции, он часто рассматривается как многоцелевой микроэлемент [6].

Связь между потреблением Zn и статусом Zn с патогенезом ССЗ продемонстрирована несколькими экспериментальными и клиническими исследовани-

ями. Дисбаланс гомеостаза Zn в значительной степени способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как ИБС, застойная сердечная недостаточность (СН), ишемическая кардиомиопатия, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Антиоксидантная и прооксидантная функции Zn могут иметь различные положительные эффекты в снижении сердечно-сосудистых заболеваний и могут предотвращать развитие ССЗ [11, 7].

Адекватные уровни цинка являются критическим компонентом передачи сигналов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом при атеросклерозе [22]. Кроме того, у пациентов с ИБС наблюдается низкий уровень цинка, что полностью соответствует

Таблица 2

Характеристика биохимических показателей липидного профиля и концентрации глюкозы в сыворотке больных

Показатели	Значение (M±m)
Глюкоза, ммоль/л	6,59±0,44
ОХС, ммоль/л	4,65±0,18
ТГ, ммоль/л	2,37±0,28
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,32±0,15
Индекс атерогенности (ИА)	3,32±0,17
Коэффициент атерогенности (КА)	3,60±0,17

Таблица 3

Корреляционные связи концентрации цинка в различных биологических субстратах пациентов

Показатели	Zn в крови (мкмоль/л)	Zn в волосах (мкг/г)	Zn в АСБ (мкг/г)
Глюкоза, ммоль/л	r=-0,04	r=0,12	r=-0,24
ОХС, ммоль/л	r=-0,03	r=-0,08	r=0,24
ТГ, ммоль/л	r=0,39*	r=-0,11	r=-0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	r=-0,19	r=-0,09	r=0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	r=0,15	r=0,05	r=0,29
ИА	r=0,26	r=0,03	r=0,14
КА	r=0,17	r=-0,05	r=0,12
Возраст, годы	r=-0,40*	r=-0,06	r=-0,45*

Примечание. *- p<0,05.

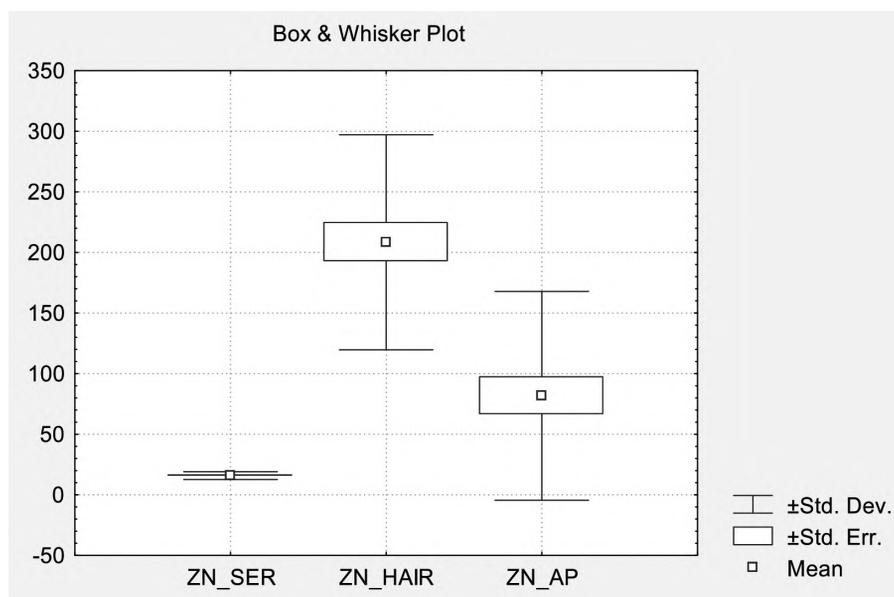


Рис. 2. Среднее содержание цинка в различных биосубстратах (волосах, биоптатах АСБ и сыворотке крови) у больных с каротидным атеросклерозом.

полученным нами данным [10]. Дефицит цинка способствует утолщению сосудистой стенки из-за повышенной пролиферации и гипертрофии [3].

Низкие уровни цинка в сыворотке крови выявляются у людей с сердечной недостаточностью [8, 26]. Zn также играет роль в окислительно-восстанови-

тельных сигнальных путях и улучшает антиапоптотическую, противовоспалительную и антиоксидантную активность [17, 18].

Дефицит Zn может приводить к деградации важных белков, таких, как протеин-креатинкиназа, стимулировать выработку воспалительных цитокинов и

C-реактивных белков и может задерживать составляющие в моноцитах и макрофагах [5].

Уровни Zn в сыворотке крови значительно снижаются у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), и наблюдается значительная обратная связь между статусом Zn и ГЛЖ [12]. У пациентов с ишемическим инсультом уровень цинка в сыворотке крови ниже, чем у здоровых людей [19].

Точно также более низкие уровни Zn в сыворотке крови наблюдаются у пациентов с сердечной недостаточностью и у пациентов с диастолической функцией левого желудочка [4]. Кроме того, уровни цинка в сыворотке крови обратно пропорциональны снижению гомеостаза глюкозы и инсулинорезистентности [9].

Низкая концентрация Zn в сыворотке крови предсказывает смертность у пациентов, нуждающихся в коронарной ангиографии [20]. Более того, уровни цинка в сыворотке крови могут быть достоверным диагностическим индикатором острого инфаркта миокарда (ИМ) [15]. Согласно данным метаанализа, повышенная распространенность ИБС связана с более низким потреблением цинка с пищей, с прямой связью между статусом цинка и ИМ.

Механизмы действия белков-переносчиков Zn требуют дополнительных исследований. Для улучшения наших знаний о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний требуется подробный и тщательный анализ деятельности этих переносчиков.

Можно сформулировать несколько важных направлений для изучения биологической роли цинка. Так, требуются дополнительные исследования, чтобы объяснить взаимосвязь между конкретными генетическими профилями и статусом цинка. Дальнейшие исследования должны прояснить взаимодействие генов с питательными веществами и их связь со статусом Zn и ССЗ. Было бы полезно разработать подходящие методы для измерения эндотелиального Zn как биомаркера сосудистой недостаточности Zn. Взаимодействие между уровнями Zn и NO также требует дальнейшего изучения. Экспрессия и функции/дисфункции транспортеров Zn в тканях сосудов и генетические факторы риска, связанные с транспортерами Zn, должны быть дополнительно исследованы.

Гомеостаз цинка нарушается на ранних стадиях ССЗ, поэтому вмешательство с помощью терапии, связанной с цинком, может дать значительные преимущества. Роль добавок Zn при ССЗ должна быть более интенсивно исследована, чтобы найти безопасные и желательные уровни добавок Zn и, кроме того, определить дозу и продолжительность, которые были бы наиболее полезными, в первую очередь, для предотвращения и, если необходимо, для лечения различных патологий, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Считаем, что проведенное исследование дает четкое представление о концентрации цинка в различных биосубстратах больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками и углубляет наши знания в области патогенеза атеросклероза и понимания той роли, которую играет в нем данный микроэлемент.

Выводы

1. Снижение концентрации цинка в сыворотке крови сопровождается снижением уровня цинка в атеросклеротических бляшках.

2. С возрастом уровень цинка в сыворотке крови и в биоптатах атеросклеротических бляшек снижается.

3. Изучение концентрации цинка в различных биосубстратах больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками открывает новые грани в понимании роли цинка в патогенезе атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3–26 с.м. REFERENCES)

1. Каримов Ш.И., Суннатов Р.Д., Ирнazarов А.А., Юлбарисов А.А., Муминов Р.Т., Алиджанов Х.К. Хирургические аспекты лечения двухстороннего атеросклеротического поражения сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014; 2: 118-23.
2. Скальная М.Г. Обоснование коррекции элементного дисбаланса у женщин перименопаузального возраста, страдающих обменными заболеваниями. *Эстетическая медицина*. 2010; 2: 164-9.

REFERENCES

1. Karimov Sh.I., Sunnatov R.D., Irnazarov A.A., Yulbarisov A.A., Muminov R.T., Alidzhanov Kh.K. Surgical aspects of the treatment of bilateral atherosclerotic lesions of the carotid arteries. *Angiologiya I sosudistaya khirurgiya*. 2014; 2: 118-23. (in Russian)
2. Skal'naya M.G. Substantiation of correction of elemental imbalance in women of perimenopausal age suffering from metabolic diseases. *Esteticheskaya meditsina*. 2010; 2: 164-9. (in Russian)
3. Alcantara E.H., Shin M.Y., Feldmann J., Nixon G.F., Beattie J.H., Kwun I.S. Long-term zinc deprivation accelerates rat vascular smooth muscle cell proliferation involving the down-regulation of JNK1/2 expression in MAPK signaling. *Atherosclerosis*. 2013; 228:46–52.
4. Alexanian I., Parissis J., Farmakis D., Athanaselis S., Pappas L., Gavrielatos G. et al. Clinical and echocardiographic correlates of serum copper and zinc in acute and chronic heart failure. *Clin. Res. Cardiol*. 2014; 103:938–49.
5. Bao B., Prasad A.S., Beck F.W., Fitzgerald J.T., Snell D., Bao G.W. et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am. J. Clin. Nutr*. 2010; 91:1634–41.
6. Chasapis C.T., Loutsidou A.C., Spiliopoulou C.A., Stefanidou M.E. Zinc and human health: an update. *Arch. Toxicol*. 2012; 86:521–34. DOI: 10.1007/s00204-011-0775-1.
7. Choi S., Liu X., Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol. Sin*. 2018; 39:1120–32.
8. Cohen N., Golik A. Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2006; 11:19–24.
9. Giannoglou G.D., Konstantinou D.M., Kovatsi L., Chatzizisis Y.S., Mikhailidis D.P. Association of reduced zinc status with angiographically severe coronary atherosclerosis: a pilot study. *Angiology*. 2010; 61:449–55.
10. Hashemian M., Poustchi H., Mohammadi-Nasrabadi F., Hekmatdoust A. Systematic review of zinc biochemical indicators and risk of coronary heart disease. *ARYA Arther*. 2015; 11:357–65.
11. Huang L., Teng T., Bian B., Yao W., Yu X., Wang Z. et al. Zinc levels in left ventricular hypertrophy. *Biol. Trace Elem. Res*. 2017; 176:48–55.
12. Huang L., Teng T., Bian B., Yao W., Yu X., Wang Z., et al. Zinc levels in left ventricular hypertrophy. *Biol. Trace Elem. Res*. 2017; 176:48–55.
13. Jayawardena R., Ranasinghe P., Galappaththy P., Malkanthi Rldk., Constantine Gr., Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2012; 4: 13.

BIOCHEMISTRY

14. Kazi T.G., Afridi H.I., Kazi N., Jamali M.K., Arain M.B., Jalbani N. et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2008; 122: 1-18.
15. Liu B., Cai Z-Q., Zhou Y-M. Deficient zinc levels and myocardial infarction. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 165:41–50.
16. Maxfield L., Crane J.S. Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals/NBK493231/> (accessed March 20, 2021).
17. Mohammadifard N., Humphries K.H., Gotay C., Mena-Sanchez G., Salas-Salvado J., Esmailzadeh A. et al. Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019; 59:1334–46.
18. Mohammadifard N., Humphries K.H., Gotay C., Mena-Sanchez G., Salas-Salvado J., Esmailzadeh A., et al. Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019; 59:1334–46.
19. Munshi A., Babu S., Kaul S., Shafi G., Rajeshwar K., Alladi S. et al. Depletion of serum zinc in ischemic stroke patients. *Methods and Findings in Exp. and Clin. Pharm.* 2010; 32:433.
20. Pilz S., Dobnig H., Winklhofer-Roob B.M., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B. et al. Low serum zinc concentrations predict mortality in patients referred to coronary angiography. *Br. J. Nutr.* 2009; 101:1534–40.
21. Radak D., Cvetković Z., Tasić N. et al. The content of copper and zinc in human ulcerated carotid plaque. *Srp. Arh. Celok Lek.* 2004; 132: 80–4.
22. Reiterer G., MacDonald R., Browning J.D., Morrow J., Matveev S.V., Daugherty A. et al. Zinc deficiency increases plasma lipids and atherosclerotic markers in LDL-receptor-deficient mice. *J. Nutr.* 2005; 135:2114–8.
23. Su Kyoung Jung, Mi-Kyung Kim, Young-Hoon Lee, Dong Hoon Shin, Min-Ho Shin, Byung-Yeol Chun et al. Lower Zinc Bioavailability May Be Related to Higher Risk of Subclinical Atherosclerosis in Korean Adults. *Plos One.* 2013; 6: 8(11):e80115.
24. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021 Jun 19. DOI: 10.5551/jat.RV17057.
25. WHO. Available Online at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed February 18, 2021).
26. Yu X., Huang L., Zhao J., Wang Z., Yao W., Wu X., et al. The relationship between serum zinc level and heart failure: a meta-analysis. *Biol. Med. Res. Int.* 2018; 2018:2739014.