

[J Diabetes Res.](#) 2018; 2018: 5391014.

Published online 2018 Sep 10. doi: [10.1155/2018/5391014](https://doi.org/10.1155/2018/5391014)

On this page

[Abstract](#)[Introduction](#)[Conclusions](#)[Conflicts of Interest](#)[Acknowledgments](#)[References](#)[Copyright](#)

Review Article | Open Access

Volume 2018 | Article ID 5391014 | <https://doi.org/10.1155/2018/5391014>

[Therapeutic Potential of Fulvic Acid in Chronic Inflammatory Diseases and Diabetes](#)
(hindawi.com)

PMCID: PMC6151376

PMID: [30276216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276216/)

Therapeutic Potential of Fulvic Acid in Chronic Inflammatory Diseases and Diabetes

フルボ酸の慢性炎症性疾患および糖尿病における治療可能性

[John Winkler](#) and [Sanjoy Ghosh](#)✉

John Winkler

Department of Biology, IKBSAS, University of British Columbia-Okanagan, Canada

Find articles by [John Winkler](#)

Sanjoy Ghosh

Department of Biology, IKBSAS, University of British Columbia-Okanagan, Canada

Find articles by [Sanjoy Ghosh](#)

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Department of Biology, IKBSAS, University of British Columbia-Okanagan, Canada

✉Corresponding author.

Sanjoy Ghosh: ac.cbu@hsogh.yojnas

Academic Editor: Craig S. Nunemaker

Received 2018 Jun 14; Accepted 2018 Aug 27.

[Copyright](#) © 2018 John Winkler and Sanjoy Ghosh.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Chronic inflammatory diseases like diabetes are on a rise in the Western world. Based on the tsunami of new cases every year, new therapeutic measures must be considered. A promising avenue might involve the attenuation of underlying inflammation through natural health products (NHPs). This is because most NHPs have a rich history in traditional medicine and might be considered safer under appropriate doses and conditions. However, the biggest impediment in NHP research is that rarely do these products come with verified health benefits or dosing schedules established through modern scientific research.

欧米では、糖尿病などの慢性炎症性疾患が増加傾向にある。毎年の新規患者発生の波を踏まえ、新たな治療法を検討する必要がある。有望な手段は、天然健康食品（NHPs）による基礎的な炎症抑制を含むかもしれない。なぜなら、ほとんどのNHPsは伝統医学において豊かな歴史を持ち、適切な投与量と条件下においてはより安全であると考えられるからである。しかし、NHP研究の最大の障害は、これらの製品が、現代の科学的研究によって確立された健康上の利点や投与スケジュールなどをほとんど備えていないことである。

Fulvic acid (FvA), one such NHP, comes from humic substances produced by microorganisms in soil. Traditional medicine and modern research claim FvA can modulate the immune system, influence the oxidative state of cells, and improve gastrointestinal function; all of which are hallmarks of diabetes. This minireview outlines the available peer-reviewed research on FvA and examines its anecdotal health claims. We show that although available research has been minimal, there is substantial evidence to pursue FvA research in preventing chronic inflammatory diseases, including diabetes.

フルボ酸 (FvA) は、土壌中の微生物が生成する腐植物質から作られる NHP の一つである。伝統医学や現代研究では、フルボ酸は免疫系の調節、細胞の酸化状態への影響、胃腸機能の改善など、糖尿病の特徴的な症状を改善するとされている。このミニレビューでは、FvA に関する研究を概説し、その健康に対する逸話的な主張について検討する。我々は、利用可能な研究はわずかであるが、糖尿病を含む慢性炎症性疾患を予防するために FvA 研究を追求する実質的な証拠が存在することを示す。

1. Introduction

イントロダクション

Diseases associated with chronic inflammation such as diabetes, cardiovascular disease, and colitis have been increasing. For example, the number of people living with diabetes in Canada in 2015 was 3.4 million and is predicted to reach 5 million by 2025 [1]. Millions of dollars have been poured into the development of drugs to treat these diseases with little success [2]. Thus, it is time to explore new avenues in treating and preventing chronic inflammatory diseases. Natural health products (NHPs) may provide a promising route in this quest for alternatives. First, they require little to no development, and second, they are often accompanied by a history rich in traditional medicine [3]. Fulvic acid (FvA) is a publically available NHP that combines those two facts and may provide promising outcomes for chronic inflammatory diseases.

糖尿病、心血管疾患、大腸炎など慢性炎症に関連する疾患は増加の一途をたどっている。例えば、2015年のカナダにおける糖尿病患者数は340万人であり、2025年には500万人に達すると予測されている[1]。これらの疾患を治療するための薬剤の開発には何百万ドルも注ぎ込まれているが、ほとんど成功していない[2]。したがって、慢性炎症性疾患の治療と予防における新たな道を模索する時期に来ている。天然健康食品 (NHPs) は、この代替品の探求において有望なルートを提供することができるかもしれない。第一に、それらはほとんど開発を必要とせず、第二に、しばしば伝統医学の豊かな歴史を伴っている[3]。フルボ酸 (FvA) は、これら2つの事実を組み合わせた一般に入手可能な NHP であり、慢性炎症性疾患に対して有望な結果をもたらす可能性がある。

FvA is a subclass of diverse compounds known as humic substances, which are by-products of organic degradation from microorganisms [4]. What separates FvA from other humic substances (HS) is a set of physical and chemical properties shown in [Figure 1\(a\)](#), indicated by Stevenson [5] and followed by the International Humic Substance Society (IHSS; St. Paul, Minnesota, USA) [4, 6]. By definition, FvAs consist in small molecular weight, hydrophilic, carboxylic-containing molecules.

FvA は、微生物による有機物分解の副産物である腐植物質として知られる多様な化合物のサブクラス (一群) である[4]。FvA と他の腐植物質 (HS) を区別するものは、図 1 (a) に示す一連の物理的および化学的特性であり、Stevenson [5] によって示され、国際腐植物質協会 (IHSS; 米国ミネソタ州セントポール) [4, 6] によって追認されている。定義によれば、FvA は低分子量、親水性、カルボキシル基含有分子から構成されている。

The other HS have higher molecular weight and different solubility and oxygen content. The structure of FvA has been proposed by many authors to be a mixture of covalently linked phenolic, quinoid, and benzene carboxylic acid compounds [6]. It is important to note that FvA can change with geographic location. The parent material from which FvA originates influences oxygen, nitrogen, aromatic ring, and carbon content [7]. For example, in Israel, FvA isolated from clay contains ~2.0% (m/m) nitrogen, and FvA isolated from sand contains ~4.4% (m/m) nitrogen [7]. In addition, FvA isolated from Israel has ~49% (m/m) carbon whereas FvA from Italy has ~39% carbon content [7]. Health Canada indicates that FvA is consistent with the structure shown in [Figure 1\(b\)](#) [8].

他の HS は分子量が大きく、溶解度や酸素含有量が異なる。FvA の構造は、多くの著者によって、フェノール、キノイド、ベンゼンカルボン酸化合物が共有結合した混合物であることが提唱されている [6]。FvA は地理的な場所によって変化する可能性があることに注意することが重要である。FvA の起源となる母材は、酸素、窒素、芳香環、炭素の含有量に影響を与える [7]。例えば、イスラエルでは、粘土から分離した FvA は窒素を ~2.0% (m/m) 含んでおり、砂から分離した FvA は窒素を ~4.4% (m/m) 含んでいる [7]。

また、イスラエルで分離された FvA の炭素含有量は ~49% (m/m)、イタリアで分離された FvA の炭素含有量は ~39% である [7]。カナダ保健省は、FvA が図 1(b) に示す構造に一致することを示している [8]。



Figure 1

The characterization and classification of humic substances. Adapted from [5]. (a) Humic substances are isolated from various parent material like peat, coal, water, and soil through a series of precipitation/dissolution steps; their general characteristics are highlighted in each box [9, 10]. (b) Proposed composition of fulvic acid by Health Canada.

図 1

[5]より引用した腐植物質の特徴および分類。(a) 腐植物質は、泥炭、石炭、水、土壌などのさまざまな母体から、一連の沈殿・溶解工程を経て単離される。その一般的な特徴は、各ボックスで強調されている [9, 10]。(b) カナダ保健省が提案するフルボ酸の組成。

FvA has been indirectly utilized in traditional Indian medicine (“Ayurveda”) for roughly 3000 years [3]. The substance called Shilajit, a tar-like exudate from the Himalayas, contains about 15-20% FvA and is used for medicinal purposes. As per ancient texts, Shilajit can have immune-modulation, antioxidant, diuretic, antihypertensive, and hypoglycaemic effects [3]. In addition, when applied externally, it is claimed to be an antiseptic and analgesic [11]. Reviews on Shilajit indicate that the intake is safe; however, the pharmacological dosing of such molecules remain unknown [3]. Despite such lack of information, Shilajit/FvA is currently available as a nutraceutical to the public [12]. The purpose of this review is to investigate and highlight the current knowledge base regarding FvA and its effects on animals and animal cells.

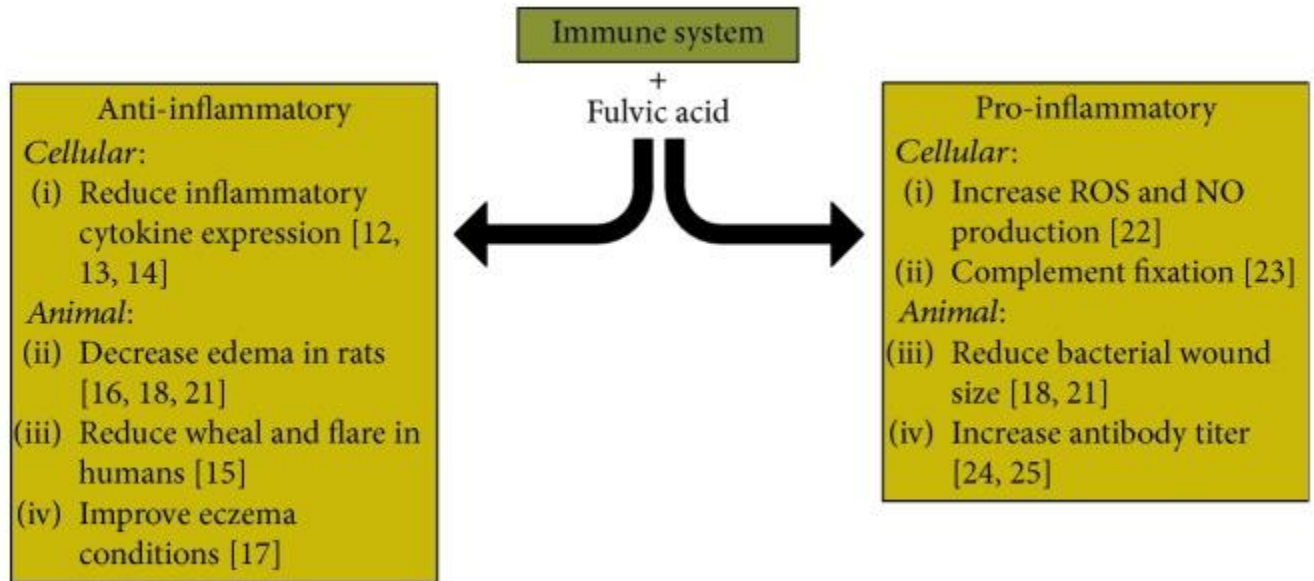
FvA は、約 3000 年前からインドの伝統医学（「アーユルヴェーダ」）で間接的に利用されてきた [3]。ヒマラヤ山脈のタール状の滲出物であるシラジットという物質は、FvA を 15～20% 程度含み、薬用として利用されている。古代の文献によると、シラジットは免疫調節、抗酸化、利尿、降圧、血糖降下作用があるとされている [3]。さらに、外用した場合、防腐剤と鎮痛剤であると主張されている [11]。シラジットに関するレビューでは、摂取は安全であることが示されているが、そのような分子の薬理的な投与は依然として不明である [3]。このような情報不足にもかかわらず、シラジット/FvA は現在、栄養補助食品として一般に入手可能である [12]。このレビューの目的は、FvA とその動物および動物細胞への影響に関する現在の知識ベースを調査し、強調することである。

2. Immunomodulation by FvA

FvA による免疫調節

The most adequately researched claim of FvA is its ability to modulate the immune system. However, the outcomes of such studies remain controversial. FvA can be both proinflammatory and anti-inflammatory in animal systems. The available literature regarding the effects of FvA on the immune system is summarized in [Figure 2](#).

FvA の最も十分に研究されている主張は、免疫系を調節する能力である。しかし、そのような研究の結果は、依然として議論の余地がある。FvA は動物実験において、炎症促進作用と抗炎症作用の両方を示すことがある。FvA の免疫系への影響に関する利用可能な文献を Figure 2 にまとめた。



[Figure 2](#)

Known literature for the effects of fulvic acid on the immune system. Fulvic acid is shown to induce as well as reduce inflammation.

図 2

フルボ酸の免疫系への影響に関する既知の文献。フルボ酸は炎症を抑制するだけでなく、誘発することも示されている。

2.1. Anti-inflammatory Effects of FvA

FvA の抗炎症効果

Asthma, allergies, and eczema, along with many other disorders, can be associated with overactive immune cells [13]. In these cases, anti-inflammatory drugs are critical for reducing symptoms. Several studies indicate that FvA can act as an anti-inflammatory by reducing the release of proinflammatory mediators from cells. First, Junek et al. show that FvA at 200 μ g/mL can reduce tumour necrosis factor alpha (TNF- α) expression after exposure to the endotoxin Lipopolysaccharide (LPS) in differentiated human monocytes (U937) [14].

喘息、アレルギー、湿疹は、他の多くの疾患とともに、免疫細胞の過剰な活性化に関連している可能性がある[13]。このような場合、症状を軽減するために抗炎症剤が重要になる。いくつかの研究は、FvAが細胞からの炎症性メディエーターの放出を減少させることによって、抗炎症剤として作用することができることを示している。まず、Junekらは、200 μ g/mLのFvAが、分化したヒト単球（U937）においてエンドトキシンのリポポリサッカライド（LPS）に曝露した後、腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）の発現を低減できることを示している[14]。

FvA also is shown to reduce cyclooxygenase 2 (COX2) and prostaglandin E2 (PGE2) secretion after homocysteine stimulation in primary human monocytes [15]. FvA from solubilized sludge (SS-FA) is shown to reduce B-hexosaminidase and histamine release in immunoglobulin-E-sensitized mast cells and basophil cells [16]. This information suggests that FvA can have anti-inflammatory and anti-allergy effects. Yamada et al. also show SS-FA decreases TNF- α , interleukin-4 (IL-4), and IL-13 from mast cells.

また、FvAは、ヒト初代単球のホモシステイン刺激後のシクロオキシゲナーゼ2(COX2)およびプロスタグランジンE2(PGE2)分泌を減少させることが示されている[15]。可溶性汚泥由来のFvA(SS-FA)は、免疫グロブリンEに感作されたマスト細胞および好塩基球において、B-ヘキソサミニダーゼおよびヒスタミン放出を減少させることが示されている[16]。これらの情報は、FvAが抗炎症および抗アレルギー効果を発揮できることを示唆している。また、Yamadaらは、SS-FAがマスト細胞からのTNF- α 、インターロイキン-4(IL-4)、IL-13を減少させることも示している。

Unfortunately, in vivo studies into the effects of FvA have been too few and sporadic. A pilot clinical study shows coal-derived FvA (oxifulvic acid) at 4.5% (w/w) reduces wheal and flare size after allergen challenge in humans [17]. The reduction by FvA shows similar results to 1% hydrocortisone. The anti-inflammatory properties of oxifulvic acid are also shown in mice [18]. In the study, mice sensitized with dinitrofluorobenzene on the ear and then again challenged 6 days later see a reduction in swelling with FvA treatment comparable to steroid medication.

残念ながら、FvAの効果に関するin vivo研究はあまりに少なく、散発的なものであった。パイロット臨床研究では、石炭由来のFvA(オキシフルボ酸)4.5%(w/w)は、ヒトでアレルギー負荷後の膨疹とフレアのサイズを縮小することが示されている[17]。FvAによる軽減は、1%のヒドロコルチゾンと同様の結果を示している。オキシフルボ酸の抗炎症作用は、マウスでも示されている[18]。この研究では、ジニトロフルオロベンゼンを耳に塗布して感作し、6日後に再度チャレンジしたマウスでは、FvA処理によりステロイド薬と同等の腫れの減少が確認されています。

A patented isolation procedure yielding carbohydrate-derived fulvic acid (CHD-FvA) mimics the above information almost entirely. In a randomized clinical trial, topical administration of CHD-FvA is shown to significantly reduce eczema rash in humans [19]. However, a burning sensation was also reported in this study. In addition, oral ingestion of CHD-FvA isolated from South Africa at 100 mg/kg can reduce paw edema in rats at levels similar to nonsteroidal anti-inflammatory drugs [20]. Overall, the above studies promise the potential of FvA to treat overactive immune disorders, specifically eczema.

糖質由来のフルボ酸（CHD-FvA）を得る特許取得済みの単離手順は、上記の情報をほぼ完全に模倣している。無作為化臨床試験において、CHD-FvA の局所投与は、ヒトの湿疹のかぶれを有意に減少させることが示されている [19]。しかし、この試験では灼熱感も報告されている。さらに、南アフリカから分離された CHD-FvA を 100 mg/kg で経口摂取すると、非ステロイド性抗炎症薬と同様のレベルでラットの足浮腫を軽減することができる [20]。全体として、上記の研究は、過活動免疫疾患、特に湿疹を治療するための FvA の可能性を約束するものである。

2.2. Proinflammatory Effects of FvA

FvA の炎症促進作用

The immune system is an integral part of human health and has evolved to be a complex organization in which we rely. It provides protection against pathogens and stops tumour growth by initiating the inflammatory response [21, 22]. Interestingly, FvA has been shown to enhance inflammation in animals too. In the same study by Sabi et al. [20], topically applied CHD-FvA can reduce the size of wounds infected with *Staphylococcus aureus*, thus stopping the progression of the infection. CHD-FvA is also suggested to reduce the size of wounds infected with antibiotic-resistant pathogens [23].

免疫系は、人間の健康にとって不可欠なものであり、私たちが依存する複雑な組織として進化してきた。免疫系は、病原体から身を守り、炎症反応を起こすことで腫瘍の成長を止めている [21, 22]。興味深いことに、FvA は動物においても炎症を促進することが示されている。Sabi らによる同じ研究 [20] では、局所的に塗布した CHD-FvA が、黄色ブドウ球菌に感染した傷口を小さくし、感染の進行を止めることができるとされている。CHD-FvA はまた、抗生物質耐性病原体に感染した創傷を小さくすることが示唆されています [23]。

This suggests a bimodal effect of FvA that not only suppresses immune function but also stimulates it. Essentially, it provides evidence that FvA ensures proper immune function. Schepetkin et al. show that FvA can activate isolated murine macrophages from the peritoneal cavity. Nitric oxide (NO) and reactive oxygen species (ROS) important for killing bacteria and intracellular signalling increase in FvA-treated peritoneal macrophages [24]. They do however indicate cell viability is reduced with 100 μ g/mL of FvA, questioning studies by Junek et al. [14]. In addition, Schepetkin et al. also show that IHSS FvA standards and low molecular-weight extracts from Nepal Shilajit can fix the complement system [25]. This gives rise to the thought that FvA can activate the immune system when needed to protect against infection and foreign pathogens.

これは、FvA が免疫機能を抑制するだけでなく、刺激する二重の効果を持つことを示唆している。本質的に、FvA が適切な免疫機能を確保することを示す証拠となる。Schepetkinらは、FvA が腹膜腔から分離したマウスマクロファージを活性化できることを示す。FvA で処理した腹腔マクロファージでは、細菌の殺傷と細胞内シグナル伝達に重要な一酸化窒素 (NO) と活性酸素種 (ROS) が増加する [24]。しかし、100 μ g/mL の FvA で細胞生存率が低下することを示し、Junek らによる研究 [14] に疑問を呈している。さらに、Schepetkinらは、IHSS の FvA 標準とネパールシラジットの低分子抽出物が補体系を固定することも示している [25]。このことから、FvA は感染症や外来病原体から身を守るために必要な時に免疫系を活性化することができると考えられている。

2.3. Detrimental Immune Effects of FvA FvA の有害な免疫効果

Several studies indicate that FvA may be harmful too. FvA derived from Hungarian lignite can activate humoral immunity and reduce thyroid function in rats [26]. In this study, FvA increases antibody titre against ovalbumin 14 days and 26 days after challenge. They also indicate that lymphocyte diameter increases in rats, a sign of cellular activation [26]. These results are not isolated; Kunavue and Lien show increases in IgG antibodies in weanling pigs after FvA treatment [27]. No significant increase is found in lymphocyte, monocyte, or granulocyte numbers in the blood however. Unfortunately, Kunavue and Lien do not mention the location and isolation procedure of the FvA used.

Such discordant effects seem to result from variances in therapeutic dosages and/or the origin of FvA in the study. Thereby, it is an absolute must to establish safe dosing for FvA depending on its source in order to treat/prevent immune-modulatory disorders.

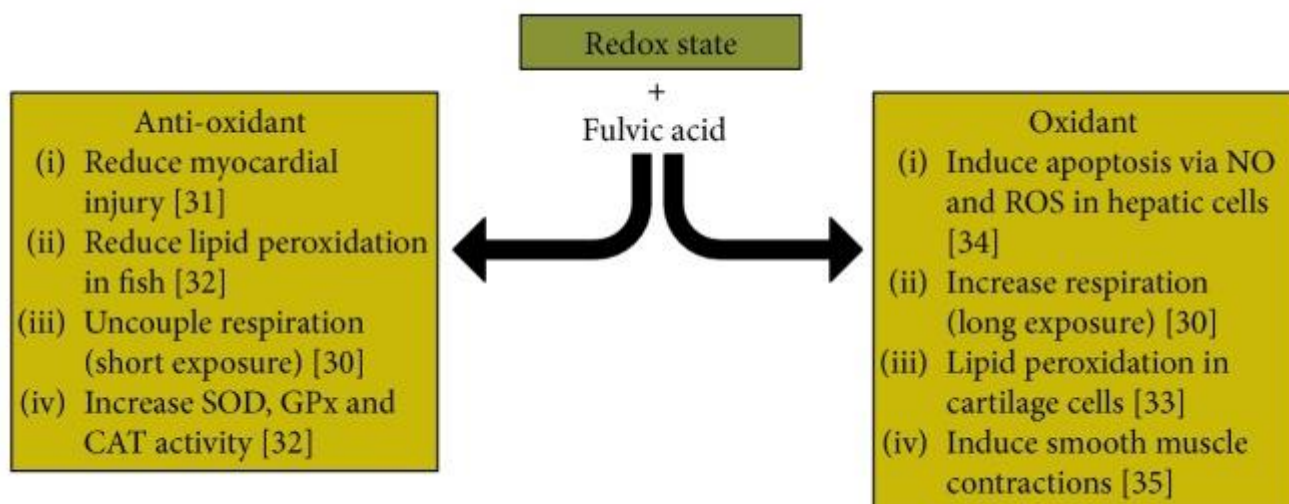
いくつかの研究は、FvA が有害である可能性も示している。ハンガリーの垂炭由来の FvA は、ラットの体液性免疫を活性化し、甲状腺機能を低下させることがある [26]。この研究では、FvA はチャレンジの 14 日後と 26 日後にオバルブミンに対する抗体価を上昇させる。また、ラットのリンパ球の直径が増加し、細胞の活性化の兆候であることも示している [26]。これらの結果は孤立したものではなく、Kunavue と Lien は、FvA 処理後の離乳ブタの IgG 抗体の増加を示している [27]。しかし、血液中のリンパ球、単球、顆粒球の数には有意な増加は見られない。残念ながら、Kunavue と Lien は、使用した FvA の場所と分離方法について言及していない。このような矛盾した効果は、治療投与量および/または研究における FvA の由来が異なることに起因していると思われる。したがって、免疫調節障害の治療や予防のためには、FvA の由来に応じた安全な用量を設定することが絶対条件である。

3. Oxidative Stress

酸化ストレス

Oxidative stress is closely linked to chronic inflammatory diseases [28]. Oxidative stress is described as an imbalance of highly reactive oxygen species (ROS) compared to antioxidants [29]. When the cellular equilibrium shifts towards higher ROS, endogenous antioxidants like glutathione (GSH) and superoxide dismutase (SOD) are outmatched. This leads to cellular dysfunction, lipid peroxidation, and possible cell death [30]. The effects of FvA on the oxidative state in cells and animals are summarized in [Figure 3](#).

酸化ストレスは、慢性炎症性疾患と密接な関係がある[28]。酸化ストレスは、抗酸化物質と比較して、高活性酸素種（ROS）のバランスが崩れた状態として説明されます[29]。細胞の平衡がより高い活性酸素の方にシフトすると、グルタチオン（GSH）やスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）のような内因性抗酸化物質が劣勢となる。これは、細胞機能障害、脂質過酸化、および細胞死の可能性をもたらす[30]。細胞および動物における酸化状態に対する FvA の効果を図 3 にまとめた。



[Figure 3](#)

Known literature for the effects of fulvic acid on the redox state of cells. Fulvic acid is shown to have various effects which include increasing oxidative stress but also reducing it.

図 3

フルボ酸の細胞の酸化還元状態への影響に関する既知の文献。フルボ酸は、酸化ストレスを増加させるだけでなく、減少させるなど、さまざまな効果があることが示されている。

3.1. Antioxidant Capabilities of FvA

FvA の抗酸化能

FvA has been shown to sequester superoxide radicals and other ROS outside of the cell [31]. Inside the cell though, FvA can uncouple the electron transport chain in liver mitochondria, which is associated with lowering ROS production [32]. In addition, the most promising in vivo study regarding the antioxidant ability of FvA is the reduction of oxidative stress markers after isoproterenol (ISO) induced myocardial damage in rats. Shikalgar and Naikwade show that FvA at 300 mg/kg/day for 4 weeks decreases lipid peroxidation and myocardial damage markers after ISO and significantly increases GSH, SOD, and catalase (CAT) levels [33]. Another study confirms this information in fish. After feeding FvA for 60 days, a decrease in lipid peroxidation and an increase in the expression of SOD, CAT, and glutathione peroxidase (GPx) are seen [34].

FvA は、スーパーオキシドラジカルやその他の活性酸素を細胞外に隔離することが示されている [31]。しかし、細胞内では、FvA は肝臓のミトコンドリアにおける電子輸送連鎖の連結を解除することができ、これは活性酸素の生成を低下させることに関連している [32]。さらに、FvA の抗酸化能力に関する最も有望な in vivo 研究は、ラットの isoproterenol (ISO) 誘発心筋障害後の酸化ストレスマーカーの減少である。Shikalgar と Naikwade は、FvA を 300 mg/kg/日、4 週間投与すると、ISO 後の脂質過酸化と心筋損傷マーカーが減少し、GSH、SOD、カタラーゼ (CAT) レベルが有意に増加することを示している [33]。別の研究では、魚でこの情報を確認しています。FvA を 60 日間与えた後、過酸化脂質の減少、SOD、CAT、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) の発現の増加が見られる [34]。

3.2. Oxidant Capabilities of FvA

FvA の酸化剤能力

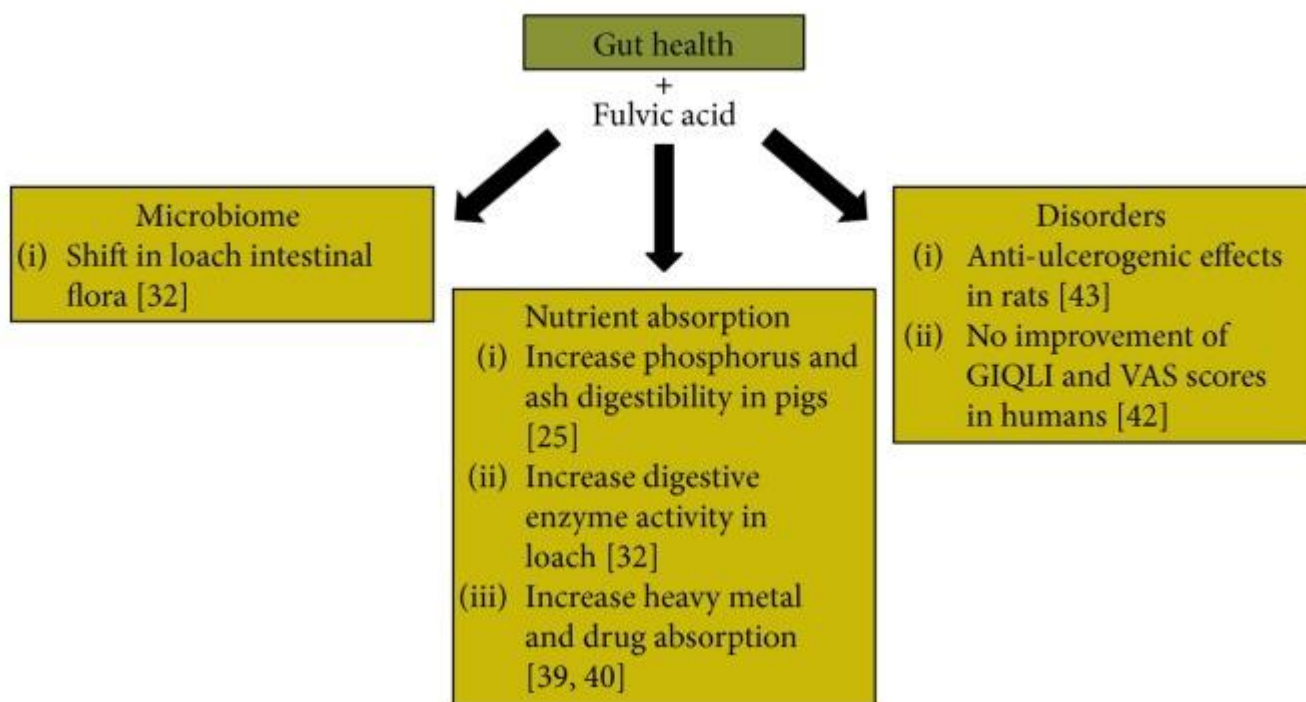
Just like in inflammation, FvA can also cause oxidative damage instead of preventing it. FvA increases oxidative stress when exposed to isolated cartilage cells from 12-day-old embryonic chicks [35]. This study contrasts ones showing a decrease in lipid peroxidation and further suggests FvA as a causative factor in Kashin-Beck disease. An underlying factor for elevated oxidative stress is that FvA can increase cellular respiration rates at extended exposure in rat mitochondria, which may lead to the production of more oxygen radicals [30]. FvA has been shown to increase oxidative markers like hydrogen peroxide and nitric oxide and induce apoptosis in hepatic cancer cell lines [36]. Similarly, FvA can increase smooth muscle contractions, which can be linked to oxidative damage [37].

炎症と同じように、FvA もまた、酸化的障害を防ぐのではなく、引き起こす可能性があります。FvA は、12 日齢の胚性ニワトリの単離軟骨細胞に曝露すると、酸化ストレスを増加させる [35]。この研究は、過酸化脂質の減少を示すものと対照的であり、FvA が Kashin-Beck 病の原因因子であることをさらに示唆するものである。酸化ストレスの上昇の根本的な要因として、FvA はラットのミトコンドリアにおける長時間の曝露により細胞呼吸速度を増加させ、より多くの酸素ラジカルの産生につながる可能性がある [30]。FvA は、過酸化水素や一酸化窒素のような酸化的マーカーを増加させ、肝癌細胞株においてアポトーシスを誘導することが示されている [36]。同様に、FvA は平滑筋の収縮を増加させ、酸化的損傷と関連する可能性がある [37]。

4. Gut Health 腸の健康

The gut forms the interphase of the outside world, the microbiome, and the host. Sufficient evidence shows that poor gut health can lead to inflammation and disease [38]. In agriculture, FvA has been shown to influence the soil microbe composition and be able to conjugate itself to various minerals, aiding in the uptake in plants [39, 40]. As a result, FvA is suggested to improve the gut flora, nutrient absorption, and heal adverse disorders related to the gut. Below is the available content regarding FvA effects on gut health and summarized in [Figure 4](#).

腸は、外界、マイクロバイオーム、宿主の間隙を形成しています。腸の健康状態が悪いと、炎症や病気につながる可能性があることを示す十分な証拠がある[38]。農業においては、FvAは土壌微生物組成に影響を与え、様々なミネラルと共役することができ、植物への取り込みを助けることが示されている[39, 40]。その結果、FvAは、腸内細菌叢、栄養吸収を改善し、腸に関連する有害な障害を治癒することが示唆されている。以下は、腸の健康に対するFvAの効果に関する利用可能なコンテンツで、図4に要約されている。



[Figure 4](#)

Known literature for the effects of fulvic acid on gut health. Fulvic acid has been shown to influence the microbiome, nutrient absorption, and gut disorders.

図 4

フルボ酸の腸内環境に対する効果に関する既知の文献。フルボ酸は、マイクロバイオーム、栄養吸収、腸内障害に影響を与えることが示されている。

4.1. Shifting the Microbiota

微生物叢をシフトする

In regard to the microbiota, very little information is available in animals. A study by Gao et al. show that FvA at 1.5% (w/w) can modulate the gut microflora in loach (*Paramisgurnus dabryanus*) fish [34]. After 60 days of feeding, the abundance of Proteobacteria phyla decreases and Firmicute levels increase in the intestine. In addition, 10 bacteria genera were influenced by FvA treatment. Bacteria of note include an increase in *Variovorax*, *Lactococcus*, and *Lactobacillus* and a decrease in *Serratia* and *Acinetobacter*. This is the only study investigating the effect of FvA on the microbiome.

微生物叢に関しては、動物ではほとんど情報がない。Gaoらの研究では、1.5%(w/w)のFvAがドジョウ (*Paramisgurnus dabryanus*) 魚の腸内細菌叢を調節することが示されている[34]。60日間の給餌により、腸内では Proteobacteria 属の菌相が減少し、Firmicute 属の菌相が増加した。また、10種類の細菌属が FvA 処理の影響を受けた。注目すべき細菌は、*Variovorax*、*Lactococcus*、*Lactobacillus* の増加、*Serratia*、*Acinetobacter* の減少である。FvA のマイクロバイオームへの影響を調査した研究は今回が初めてである。

4.2. Enhancing Nutrient Absorption

栄養素の吸収を高める

Gao et al. [34] also show FvA increases the activity of digestive enzymes like lysozyme, proteases, and acid/alkaline phosphatases in fish. This is strengthened in part by an intensive study investigating nutrient digestibility in pigs [27]. FvA supplemented at 200 ppm in fed improved phosphorus and ash digestion but interestingly had no effect on fat and protein digestibility, contrasting data found in loach.

Gaoら [34] も、FvA が魚類のリゾチーム、プロテアーゼ、酸性／アルカリ性ホスファターゼなどの消化酵素の活性を高めることを示している。このことは、豚の栄養消化率を調査した集中的な研究 [27]によっても一部補強されている。200ppm の FvA を給餌すると、リンと灰分の消化が改善されたが、興味深いことに、脂肪とタンパク質の消化率には効果がなく、ドジョウで見つかったデータとは対照的であった。

FvA is shown to influence the bioavailability of heavy metals in animal models as well. FvA can increase the absorption of copper in porcine oviductal epithelial cells and simultaneously reduces its toxicity [41]. In addition to nutrients, FvA has been shown to mediate drug delivery in rats too [42]. Carbamazepine (CBZ) a common anticonvulsant has a low bioavailability, but when conjugated to FvA, absorption across an everted rat intestinal sac increases along with concentrations of CBZ in the blood plasma. FvA has been shown to increase absorption of nutrients and drugs; thus, a concern is the absorption of pollutants and toxins into the blood. However, in a study by Qiang et al., FvA does not increase the absorption of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in carp, a conclusion based on the amount of PFOS in the feces of fish compared to controls [43].

FvA は、動物モデルにおいても重金属の生物学的利用能に影響を与えることが示されている。FvA はブタの卵管上皮細胞における銅の吸収を増加させ、同時に銅の毒性を低下させることができる [41]。栄養素に加えて、FvA はラットにおけるドラッグデリバリーも媒介することが示されている [42]。一般的な抗けいれん薬であるカルバマゼピン (CBZ) はバイオアベイラビリティが低いですが、FvA に結合させると、ラット摘出腸囊での吸収が増加し、血漿中の CBZ の濃度が上昇した。FvA は栄養素や薬物の吸収を高めることが知られており、汚染物質や毒素の血液中への吸収が懸念される。しかし、Qiang らの研究では、FvA はコイにおけるペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の吸収を増加させない。これは、魚の糞便中の PFOS の量が対照と比較して多いことに基づく結論である [43]。

4.3. Improve Gut Disorders 腸の不調を改善する

A preliminary clinical study exists which investigates the efficacy of probiotics in combination with FvA in gastrointestinal (GI) disorders [44]. Unfortunately though, all groups including ones with FvA see no improvement in Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) and Visual Analogue Scale (VAS) scores for GI symptoms. This study does showcase the safety of FvA intake over a 12-week period. Even though FvA is not shown to have an effect in the previous study, FvA isolated from Shilajit shows promise to be antiulcerogenic during several battery tests in albino rats [45].

胃腸障害におけるプロバイオティクスと FvA の併用効果を調べた予備的な臨床研究が存在する [44]。しかし、残念ながら、FvA を含むすべてのグループで、胃腸症状の Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) および Visual Analogue Scale (VAS) スコアに改善がみられなかった。この研究は、12 週間にわたる FvA 摂取の安全性を示している。FvA が以前の研究で効果を持つことが示されていないにもかかわらず、シラジットから分離された FvA は、アルビノラットでいくつかのバッテリーテスト中に抗潰瘍性の可能性を示しています [45]。

5. Potential of FvA in Diabetes

糖尿病における FvA の可能性

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is characterized by improper insulin signalling and attenuated glucose uptake into cells [46]. This can lead to prolonged hyperglycaemia after feeding and adverse symptoms [46]. The cause of diabetes remains a mystery, but research associates inflammation, oxidative stress, and changes in the gut microbiome among the many causative factors [47]. Shilajit, which contains FvA, has been shown to reduce hyperglycaemia in diabetic rats and increase SOD activity in pancreatic beta cells [48, 49]. Unfortunately though, there is no direct evidence in the English language showing only FvA in preventing T2DM symptoms. However, the accumulative effects highlighted in this review and the last two studies suggest its therapeutic potential.

2型糖尿病 (T2DM) は、不適切なインスリンシグナル伝達と細胞へのグルコース取り込みの減衰が特徴である [46]。このため、摂食後の高血糖が長引き、有害な症状を引き起こすことがあります [46]。糖尿病の原因は謎のままですが、研究では多くの原因因子のうち、炎症、酸化ストレス、腸内細菌叢の変化と関連付けられている [47]。FvA を含むシラジットは、糖尿病ラットの高血糖を抑制し、膵臓のベータ細胞の SOD 活性を高めることが示されている [48, 49]。しかし、残念ながら、T2DM 症状の予防に FvA のみを示す直接的なエビデンスは存在しない。しかし、このレビューと最後の 2 つの研究で強調された累積的な効果は、その治療の可能性を示唆している。

Those with T2DM show signs of chronic inflammation and elevated proinflammatory cytokines in serum like TNF- α , IL-1, and IL-6 [47]. FvA is shown to reduce these types of cytokines and proinflammatory markers in animal models [14, 16]. In addition, a proposed treatment regime for T2DM involves nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to alleviate symptoms [50]. FvA might fit as an adjunct treatment to reduce markers of oxidative stress and inflammation as FvA can act in a similar manner to NSAIDs [20]. FvA might also reduce oxidative damage and increase antioxidant enzymes like SOD, CAT, and GPx [33]. Beta cells, which are responsible for insulin production, undergo oxidative damage during T2DM [51]. Protecting the redox state of beta cells may prove beneficial in preventing T2DM. Lastly, patients with T2DM are found with a change in gut microbial composition, and FvA may influence the bacterial community [34].

T2DM の患者は、慢性炎症の兆候を示し、TNF- α 、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインが血清中で上昇する [47]。FvA は、動物モデルにおいて、これらのタイプのサイトカインと炎症性マーカーを減少させることが示されている [14, 16]。さらに、T2DM の治療方針として、症状を緩和するために非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を使用することが提案されている [50]。FvA は、NSAIDs と同様に作用することができるため、酸化ストレスや炎症のマーカーを減少させるための補助的な治療として適合する可能性がある [20]。また、FvA は酸化的ダメージを軽減し、SOD、CAT、GPx などの抗酸化酵素を増加させる可能性がある [33]。インスリン産生を担う β 細胞は、T2DM の期間中に酸化的な損傷を受ける [51]。ベータ細胞のレドックス状態を保護することは、T2DM の予防に有益であることが証明されるかもしれない。最後に、T2DM の患者は、腸内細菌組成の変化を認められ、FvA は細菌群に影響を与える可能性がある [34]。

6. Conclusions

結論

The information gathered in this review indicate that FvA can act as an immune modulator, influence the redox state, and potentially affect gut health. FvA is shown to decrease proinflammatory markers but also activate the immune system to kill bacteria. It is shown to reduce oxidative stress and even induce apoptosis in hepatic cancer lines. FvA is shown to also influence the microbiome and possibly improve gut function. FvA appears to have a yin-yang effect when it comes to these physiological states. This trend can be seen with most drugs and NHPs; however, toxicity may manifest itself at high intake and poor administration [52, 53].

このレビューで集められた情報は、FvAが免疫調節因子として作用し、酸化還元状態に影響を与え、腸の健康に影響を与える可能性があることを示している。FvAは、炎症性マーカーを減少させるだけでなく、細菌を殺すために免疫系を活性化させることが示されている。また、酸化ストレスを軽減し、さらに肝癌株においてアポトーシスを誘導することが示されている。FvAは、マイクロバイオーームにも影響を与え、腸の機能を改善する可能性があることが示されている。FvAは、これらの生理学的状態に関して、陰陽の効果があるように見える。この傾向は、ほとんどの薬物とNHPで見ることができる。しかし、毒性は、高い摂取量と不十分な投与で現れるかもしれない[52, 53]。

Although the supporting literature is minimal, if considered in combination, the potential for FvA to be a candidate in preventing inflammatory diseases like diabetes arises. This is promising as our current approach to these kinds of diseases is lacking. It is important to note that FvA research in some cases is conflicting, which is thought to be a result of variance in dosage, parent material, and isolation procedure. In addition, there is no consensus on the structure of FvA, a standard isolation, or parent material. Thus, it is of paramount concern to reconcile these factors and establish dosing for age groups and differing FvA. This will help make conclusive statements regarding FvA function and its influence on immune-related diseases.

裏付けとなる文献は少ないが、組み合わせて考えれば、FvAが糖尿病などの炎症性疾患を予防する候補となる可能性が出てくる。この種の疾患に対する現在のアプローチは不足しているので、これは期待できる。なお、FvAの研究は、投与量や母体、分離方法などにばらつきがあるためと思われ、矛盾しているケースもある。また、FvAの構造、標準的な分離方法、母材についてもコンセンサスが得られていない。したがって、これらの要因を調整し、年齢層や異なるFvAに対する投与量を確立することが最も重要な関心事である。これにより、FvAの機能および免疫関連疾患への影響について、決定的な見解が得られると思われる。

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the members of the Ghosh lab and Gibson lab from the University of British Columbia for their advice and continued support.

Conflicts of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

References

1. Canadian Diabetes Association. Diabetes statistics in Canada. June 2018, <http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/why-federal-leadership-is-essential/diabetes-statistics-in-canada>.
2. Tabas I., Glass C. K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013;339(6116):166-172. doi: 10.1126/science.1230720. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Wilson E., Rajamanickam G. V., Dubey G. P., et al. Review on shilajit used in traditional Indian medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;136(1):1-9. doi: 10.1016/j.jep.2011.04.033. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Senesi N., Loffredo E. *Soil Physical Chemistry*. 2nd. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 1999. The chemistry of soil organic matter; pp. 239-370. [[Google Scholar](#)]
5. Stevenson F. J. *Humus Chemistry: Genesis, Composition, Reactions*. John Wiley & Sons; 1994. [[Google Scholar](#)]
6. Wershaw R. L., Pinckney D. J., Booker S. E. Chemical structure of humic acids-part 1, a generalized structural model. *Journal of Research of the US Geological Survey*. 1977;5(5):565-569. [[Google Scholar](#)]
7. Chen Y., Senesi N., Schnitzer M. Chemical and physical characteristics of humic and fulvic acids extracted from soils of the Mediterranean region. *Geoderma*. 1978;20(2):87-104. doi: 10.1016/0016-7061(78)90037-X. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Health Canada - Government of Canada. Chemical substance-fulvic acid. July 2004, June 2018, <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd/bdipsn/ingredReq.do?id=3223&lang=eng>.
9. Senesi N., Miano T. M., Provenzano M. R., Brunetti G. Characterization, differentiation, and classification of humic substances by fluorescence spectroscopy. *Soil Science*. 1991;152(4):259-271. doi: 10.1097/00010694-199110000-00004. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Ertel J. R., Hedges J. I. The lignin component of humic substances: distribution among soil and sedimentary humic, fulvic, and base-insoluble fractions. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 1984;48(10):2065-2074. doi: 10.1016/0016-7037(84)90387-9. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Meena H., Pandey H. K., Arya M. C., Ahmed Z. Shilajit: a panacea for high-altitude problems. *International Journal of Ayurveda Research*. 2010;1(1):37-40. doi: 10.4103/0974-7788.59942. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Peña-Méndez E. M., Havel J., Patočka J. Humic substances - compounds of still unknown structure: applications in agriculture, industry, environment, and biomedicine. *Journal of Applied Biomedicine*. 2005;3:13-24. [[Google Scholar](#)]
13. Ngoc L. P., Gold D. R., Tzianabos A. O., Weiss S. T., Celedón J. C. Cytokines, allergy, and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2005;5(2):161-166. doi: 10.1097/01.all.0000162309.97480.45. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Junek R., Morrow R., Schoenherr J. I., et al. Bimodal effect of humic acids on the LPS-induced TNF- α release from differentiated U937 cells. *Phytomedicine*. 2009;16(5):470-476. doi: 10.1016/j.phymed.2008.10.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Chien S.-J., Chen T.-C., Kuo H.-C., Chen C.-N., Chang S.-F. Fulvic acid attenuates homocysteine-induced cyclooxygenase-2 expression in human monocytes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015;15(1):p. 61. doi: 10.1186/s12906-015-0583-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Yamada P., Isoda H., Han J. K., Talorete T. P. N., Yamaguchi T., Abe Y. Inhibitory effect of fulvic acid extracted from Canadian sphagnum peat on chemical mediator release by RBL-2H3 and KU812 cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2007;71(5):1294-1305. doi: 10.1271/bbb.60702. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Snyman J. R., Dekker J., Malfeld S. C. K., van Rensburg C. E. J. Pilot study to evaluate the safety and therapeutic efficacy of topical oxifulvic acid in atopic volunteers. *Drug Development Research*. 2002;57(1):40-43. doi: 10.1002/ddr.10116. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Van Rensburg C. E. J., Malfeld S. C. K., Dekker J. Topical application of oxifulvic acid suppresses the cutaneous immune response in mice. *Drug Development Research*. 2001;53(1):29-32. doi: 10.1002/ddr.1166. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Gandy J. J., Snyman J. R., van Rensburg C. E. J. Randomized, parallel-group, double-blind, controlled study to evaluate the efficacy and safety of carbohydrate-derived fulvic acid in topical treatment of eczema. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2011;4:145-148. doi: 10.2147/CCID.S23110. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Sabi R., Vrey P., van Rensburg C. E. J. Carbohydrate-derived fulvic acid (CHD-FA) inhibits carrageenan-induced inflammation and enhances wound healing: efficacy and

- toxicity study in rats. *Drug Development Research*. 2012;73(1):18-23. doi: 10.1002/ddr.20445. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. de Visser K. E., Eichten A., Coussens L. M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(1):24-37. doi: 10.1038/nrc1782. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 22. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010;327(5963):291-295. doi: 10.1126/science.1183021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 23. Zhao Y., Paderu P., Delmas G., et al. Carbohydrate-derived fulvic acid is a highly promising topical agent to enhance healing of wounds infected with drug-resistant pathogens. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015;79(4):S121-S129. doi: 10.1097/TA.0000000000000737. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 24. Schepetkin I. A., Khlebnikov A. I., Ah S. Y., et al. Characterization and biological activities of humic substances from mumie. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003;51(18):5245-5254. doi: 10.1021/jf021101e. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 25. Schepetkin I. A., Xie G., Jutila M. A., Quinn M. T. Complement-fixing activity of fulvic acid from shilajit and other natural sources. *Phytotherapy Research*. 2009;23(3):373-384. doi: 10.1002/ptr.2635. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 26. Vucskits A. V., Hullár I., Bersényi A., Andrásófszky E., Kulcsár M., Szabó J. Effect of fulvic and humic acids on performance, immune response and thyroid function in rats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2010;94(6):721-728. doi: 10.1111/j.1439-0396.2010.01023.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 27. Kunavue N., Lien T. F. Effects of fulvic acid and probiotic on growth performance, nutrient digestibility, blood parameters and immunity of pigs. *Journal of Animal Science Advances*. 2012;2(8):711-721. [[Google Scholar](#)]
 28. Baynes J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40(4):405-412. doi: 10.2337/diab.40.4.405. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 29. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*. 1997;82(2):291-295. doi: 10.1113/expphysiol.1997.sp004024. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 30. Dotan Y., Lichtenberg D., Pinchuk I. Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Progress in Lipid Research*. 2004;43(3):200-227. doi: 10.1016/j.plipres.2003.10.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 31. Rodríguez N. C., Urrutia E. C., Gertrudis B. H., Chaverri J. P., Mejía G. B. Antioxidant activity of fulvic acid: a living matter-derived bioactive compound. *Journal of Food, Agriculture & Environment*. 2011;9:123-127. [[Google Scholar](#)]
 32. Visser S. A. Effect of humic substances on mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation. *Science of the Total Environment*. 1987;62:347-354. doi: 10.1016/0048-9697(87)90521-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 33. Shikalgar T. S., Naikwade N. S. Evaluation of cardioprotective activity of fulvic acid against isoproterenol induced oxidative damage in rat myocardium. *International Research Journal of Pharmacy*. 2018;9(1):71-80. doi: 10.7897/2230-8407.09111. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 34. Gao Y., He J., He Z., et al. Effects of fulvic acid on growth performance and intestinal health of juvenile loach *Paramisgurnus dabryanus* (Sauvage) Fish & Shellfish Immunology. 2017;62:47-56. doi: 10.1016/j.fsi.2017.01.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 35. Peng A., Wang W. H., Wang C. X., et al. The role of humic substances in drinking water in Kashin-Beck disease in China. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107(4):293-296. doi: 10.1289/ehp.99107293. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 36. Pant K., Gupta A., Gupta P., Ashraf A., Yadav A., Venugopal S. Anti-proliferative and anticancer properties of fulvic acid on hepatic cancer cells. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015;5, article S2 doi: 10.1016/j.jceh.2015.07.005. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 37. Beer A. M., Lukanov J., Sagorchev P. The influence of fulvic and ulmic acids from peat, on the spontaneous contractile activity of smooth muscles. *Phytomedicine*. 2000;7(5):407-415. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80062-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 38. Round J. L., Mazmanian S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(5):313-323. doi: 10.1038/nri2515. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 39. Petrovic M., Kastelan-Macan M. The uptake of inorganic phosphorus by insoluble metal-humic complexes. *Water Science & Technology*. 1996;34(7-8):253-258. doi: 10.2166/wst.1996.0629. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 40. Priya B. N. V., Mahavishnan K., Gurumurthy D. S., Bindumadhava H., Upadhyay A. P., Sharma N. K. Fulvic acid (FA) for enhanced nutrient uptake and growth: insights from biochemical and genomic studies. *Journal of Crop Improvement*. 2014;28(6):740-757. doi: 10.1080/15427528.2014.923084. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 41. Sanmanee N., Areekijseree M. The effects of fulvic acid on copper bioavailability to porcine oviductal epithelial cells. *Biological Trace Element Research*. 2010;135(1-3):162-173. doi: 10.1007/s12011-009-8508-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 42. Mirza M. A., Ahmad N., Agarwal S. P., Mahmood D., Khalid Anwer M., Iqbal Z. Comparative evaluation of humic substances in oral drug delivery. *Results in Pharma Sciences*. 2011;1(1):16-26. doi: 10.1016/j.rinphs.2011.06.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 43. Qiang L., Chen M., Zhu L., Wu W., Wang Q. Facilitated bioaccumulation of

- perfluorooctanesulfonate in common carp (*Cyprinus carpio*) by graphene oxide and remission mechanism of fulvic acid. *Environmental Science & Technology*. 2016;50(21):11627-11636. doi: 10.1021/acs.est.6b02100. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Kim L. S., Hilli L., Orłowski J., Kupperman J. L., Baral M., Waters R. F. Efficacy of probiotics and nutrients in functional gastrointestinal disorders: a preliminary clinical trial. *Digestive Diseases and Sciences*. 2006;51(12):2134-2144. doi: 10.1007/s10620-006-9297-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Ghosal S., Singh S. K., Kumar Y., et al. Anti-ulcerogenic activity of fulvic acids and 4'-methoxy-6-carbomethoxybiphenyl isolated from shilajit. *Phytotherapy Research*. 1988;2(4):187-191. doi: 10.1002/ptr.2650020408. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Martin B. C., Warram J. H., Krolewski A. S., et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *The Lancet*. 1992;340(8825):925-929. doi: 10.1016/0140-6736(92)92814-V. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Donath M. Y., Shoelson S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(2):98-107. doi: 10.1038/nri2925. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Bhattacharya S. K. Shilajit attenuates streptozotocin induced diabetes mellitus and decrease in pancreatic islet superoxide dismutase activity in rats. *Phytotherapy Research*. 1995;9(1):41-44. doi: 10.1002/ptr.2650090110. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Trivedi N. A., Mazumdar B., Bhatt J. D., Hemavathi K. G. Effect of shilajit on blood glucose and lipid profile in alloxan-induced diabetic rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2004;36(6):p. 373. [[Google Scholar](#)]
50. Bellucci P. N., González Bagnes M. F., Di Girolamo G., González C. D. Potential effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy Practice*. 2017;30(5):549-556. doi: 10.1177/0897190016649551. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Robertson R. P., Harmon J., Tran P. O. T., Poitout V. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(Supplement 1):S119-S124. doi: 10.2337/diabetes.53.2007.S119. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Wolfe M. M., Lichtenstein D. R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(24):1888-1899. doi: 10.1056/NEJM199906173402407. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Scott C. S., Retsch-Bogart G. Z., Henry M. M. Renal failure and vestibular toxicity in an adolescent with cystic fibrosis receiving gentamicin and standard-dose ibuprofen. *Pediatric Pulmonology*. 2001;31(4):314-316. doi: 10.1002/ppul.1047. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]