



Micronutrientes y diabetes, el caso de los minerales

RESUMEN

Los minerales son nutrientes esenciales para el organismo, de naturaleza inorgánica que les confiere, entre otras características, ser resistentes al calor, participan en diversas reacciones químicas del metabolismo en donde regulan el equilibrio hidroelectrolítico, el mantenimiento óseo, en la transmisión de los impulsos nerviosos, y durante el proceso de coagulación sanguínea, particularmente por su función como cofactores enzimáticos, tienen un papel clave en varios procesos fisiológicos. La homeostasis de la glucosa involucra una fina coordinación de eventos en donde el control hormonal por la insulina tiene un papel primordial. Sin embargo, la función de los minerales, como el magnesio, el zinc, el cromo, el hierro y el selenio en la diabetes es menos evidente y puede ser, en algún caso, controversial. Esta revisión muestra el conocimiento acerca de estos cinco elementos y su correlación con la diabetes.

Palabras clave: minerales y diabetes, magnesio, zinc, selenio, hierro, cromo.

María de los Ángeles Granados-Silvestre¹
María Guadalupe Ortiz-López¹
Isela Montúfar-Robles¹
Marta Menjivar-Iraheta²

¹Unidad de Investigación, Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México DF.

²Laboratorio de diabetes, Departamento de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF.

Micronutrients and diabetes, the case of minerals

ABSTRACT

Minerals are essential nutrients for the body, are of inorganic nature which gives them the characteristic of being resistant to heat, are involved in a lot of chemical reactions in metabolism, regulating electrolyte balance, in maintaining bone, in the process of blood clotting and the transmission of nerve impulses, particularly its role as enzyme cofactors confers a key role in various physiological processes. Glucose homeostasis involves a fine coordination of events where hormonal control by insulin plays a key role. However, the role of minerals like magnesium, zinc, chromium, iron and selenium in the diabetes is less obvious and in some cases may be controversial. This review shows the knowledge of these five elements and their correlation with diabetes.

Key words: Minerals and diabetes, magnesium, zinc, selenium, iron, chromium.

Recibido: 21 de febrero 2013

Aceptado: 12 de septiembre 2013

Correspondencia

Dra. María de los Ángeles Granados Silvestre
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160,
07760 México DF
Tel.: (55) 5747784
francisella@hotmail.com

ANTECEDENTES

Entre los micronutrientes se encuentran los minerales, que son requeridos por los organismos en concentraciones traza suficientes para mantener la correcta homeostasia. La deficiencia de estos elementos puede originar diversos trastornos en la salud. La diabetes y sus complicaciones crónicas pueden estar asociadas con alteraciones de algunos minerales en el plasma, tejidos y orina.

Funciones bioquímicas de los micronutrientes

Los elementos traza participan en varios procesos fisiológicos, particularmente en la inmunidad y el metabolismo; como cofactores participan en la modulación de actividades enzimáticas o son parte integral en las enzimas, como grupos prostéticos. El zinc (Zn) es un cofactor de alrededor de 100 enzimas,¹ mientras que el selenio (Se) es requerido en la forma de selenocisteína para la enzima glutatión peroxidasa.² Los minerales son importantes en el control genético, como el zinc en los “dedos de zinc”, motivo presente en un factor de transcripción que se une al ADN para regular la transcripción génica de innumerables proteínas necesarias para la vida celular.³

También forman parte del complejo de los antioxidantes. A través de su metabolismo el organismo es capaz de generar especies reactivas de oxígeno que dañan, en particular, la membrana celular y los ácidos nucleicos. Este daño potencial es limitado por mecanismos que interactúan directamente con las especies reactivas de oxígeno, como los sistemas enzimáticos que transforman los productos de oxidación: la enzima superóxido dismutasa (dependiente de Zn/Cu o Mn),⁴ glutatión peroxidasa (dependiente de selenio)⁵ y catalasa (dependiente de hierro).⁶ Así mismo, el cromo (Cr) participa en la regulación de la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de las grasas y el magnesio (Mg), el segundo catión intracelular más abundante está involucrado

en el metabolismo energético, en la síntesis de proteínas y en la modulación del transporte de glucosa a través de la membrana celular.⁷

En la enfermedad, el estado nutricional se afecta sobre todo por la combinación de una demanda incrementada debida a pérdidas de nutrientes y al mismo tiempo coexiste un consumo disminuido, lo que afecta de manera particular el estado de los micronutrientes.

Estatus mineral y diabetes

Diversos estudios relacionan a las alteraciones de la homeostasis mineral con la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares.⁸ En ratas con diabetes experimental inducida por estrep-tozotocina el equilibrio mineral se altera como resultado del daño en la función pancreática.⁹

Magnesio

La disminución en la ingesta de magnesio se ha relacionado con aumento del riesgo de padecer síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Se estima que las personas con diabetes tienen mayor riesgo de tener bajas concentraciones de magnesio por lo que los estudios clínicos sugieren que los complementos con magnesio pueden mejorar el control glucémico.^{8,10}

El magnesio es el segundo catión más importante después del potasio, se absorbe a través del intestino delgado y se excreta por la orina. Las concentraciones plasmáticas de magnesio en adultos sanos son constantes y se encuentran entre 0.75-0.96 mmol/L, con una media de 0.85 mmol/L. El magnesio es un cofactor necesario para efectuar más de 300 reacciones enzimáticas, específicamente en los procesos de fosforilación y en general en aquellas en donde sea necesaria la utilización o transferencia de ATP. El magnesio intracelular regula la acción de la insulina; la deficiencia de este catión inhibe la



fase aguda de la insulina en respuesta a una carga oral de glucosa, está asociada con resistencia a la insulina, favorece la captación de glucosa por las células y mantiene el tono vascular.¹¹ La disminución de magnesio intracelular puede causar deficiencia en la actividad de tirosina cinasa, lo que altera la sensibilidad a la insulina, al controlar la actividad del receptor después de su unión, también se sugiere que puede dañar la señalización intracelular.¹²

La diabetes se asocia con pérdida extra e intracelular de magnesio; en sujetos diabéticos las concentraciones plasmáticas de magnesio están inversamente correlacionadas con el control metabólico.¹³ A nivel celular, el magnesio libre citosólico está reducido en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. La asociación entre deficiencia de magnesio, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 está fuertemente sustentada en la observación de varios tratamientos para diabetes que parecen aumentar las concentraciones de magnesio. Así, la metformina eleva las concentraciones de magnesio en el hígado,¹⁴ la pioglitazona puede incrementar la sensibilidad a la insulina con un efecto positivo en el metabolismo del magnesio *in vitro* e *in vivo* estimulando la concentración de magnesio en adipocitos,¹⁵ e incrementa el magnesio sérico en sujetos que recibieron el fármaco.¹⁶

También se ha propuesto que la deficiencia de magnesio juega un papel muy importante en la aparición de las complicaciones diabéticas porque los cambios iónicos intracelulares están relacionados con alteraciones estructurales cardiovasculares, que muchas veces coexisten en individuos diabéticos. Se ha sugerido que este daño se relaciona con el transporte de inositol, porque cuando hay pérdida de magnesio este mecanismo se afecta.¹⁷ Entre los mecanismos más importantes relacionados con la pérdida de magnesio en la diabetes están el bajo consumo e incremento en la pérdida urinaria, porque la

absorción y retención de magnesio no están dañadas en pacientes con diabetes tipo 2.¹⁸

Zinc

El zinc es uno de los elementos traza más importantes en el cuerpo, su deficiencia se asocia con una variedad de defectos, incluidas la anorexia, lesiones en la piel y retraso en el desarrollo. Los estudios moleculares han demostrado que la deficiencia de zinc afecta los genes involucrados en múltiples funciones celulares. En particular, disminuye la expresión de metalotioneína, factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1, la proteína transportadora del factor de crecimiento semejante a la insulina y la ciclina D1, involucrada en la proliferación celular.¹⁹

Las deficiencias de zinc también se han correlacionado en personas con diabetes.²⁰ Este mineral juega múltiples papeles en la homeostasis de la insulina, y su deficiencia se ha asociado con resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.²¹ La relación entre insulina y zinc se descubrió a principio del decenio de 1930, justo cuando se dispuso comercialmente de ella. La adición *in vitro* de zinc (protamina) prolonga la acción y la vida media de la insulina y retarda su absorción desde su sitio de inyección hasta el sitio donde ejercerá su efecto. Cuando hay zinc dentro de la célula, el monómero de la insulina se ensambla para formar un dímero, que es su forma de almacenamiento y secreción. A un pH neutro, los dímeros de insulina se ensamblan para formar un hexámero. Esta conformación es muy estable y es la que comúnmente se usa farmacológicamente. La hiperglucemia debida a diabetes tipo 1 o 2 causa una importante pérdida de zinc, que puede agravar el estado del diabético en complicaciones secundarias, mediadas en parte por el estrés oxidativo porque este mineral es un factor decisivo en la defensa antioxidante de la célula y que al ser insuficiente el daño celular puede ser irreversible.²² Prost y

colaboradores²³ sugieren que el zinc tiene un papel predominante en la secreción de insulina al regular los canales de potasio. Bancila y su equipo²⁴ proponen que al unirse el zinc a dos residuos de histidina (H326 y H332) en la subunidad SUR1 activa los canales K_{ATP} . Los efectos protectores del zinc se han demostrado en modelos animales de diabetes tipo 2. Una dieta alta en zinc (1000 mg Zn/kg de dieta) durante cuatro semanas en ratones ob/ob disminuyó la hiperglucemia e hiperinsulinemia, y elevó la insulina en los islotes pancreáticos.²⁵ Wolman y su grupo²⁶ encontraron que muchos pacientes pierden cantidades importantes de zinc por el tubo gastrointestinal, pérdida que puede subsanarse con los complementos que contienen al mineral. El equilibrio positivo de zinc se asocia con incremento de insulina plasmática; por eso la adecuada administración del mineral es necesaria para estimular la síntesis de esta hormona, que incrementa la actividad de muchas enzimas zinc-dependientes en las vías de síntesis de proteínas, y estimula la respuesta adecuada de la insulina para la utilización de la glucosa.

Cromo

El cromo es un elemento traza que se encuentra en bajas concentraciones en individuos diabéticos, por eso su administración puede ayudar a mejorar el control glucémico. Los complementos con cromo trivalente como parte del tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 y otras enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina, comenzaron a indicarse en 1975, enseguida del descubrimiento de una sustancia que se encuentra en la levadura de cerveza que ayudaba a disminuir la intolerancia a la glucosa relacionada con la edad (el ensayo se efectuó en ratas de edad avanzada).

Esta sustancia activa se identificó como CR^{3+} . En 1977 el CR^{3+} se declaró un nutriente esencial, después de observar que los pacientes hos-

pitalizados que recibían nutrición parenteral deficiente en CR^{3+} experimentaban significativas elevaciones de la glucosa plasmática y que sus concentraciones de glucosa se normalizaban luego de agregar CR^{3+} a su dieta.²⁷

La adición de cromo a la dieta mantiene la tolerancia a la glucosa, reduce la grasa corporal, incrementa la masa muscular magra y la sensibilidad a la insulina.²⁸ En este contexto existen controversias en cuanto a la efectividad del cromo; sin embargo, las discrepancias pueden ser por la dosis indicada en cada estudio. Se reporta que una dosis de 100 mg/día de cromo no es efectiva,²⁹ pero sí lo es de 200 y 1000 mg diariamente.³⁰ Para clarificar si las discrepancias en los efectos benéficos se deben a la dosis o a factores genéticos poblacionales que pueden modificar la respuesta hacen falta más estudios en poblaciones específicas.

Las bases moleculares de la acción del Cr^{3+} se han estudiado durante años. Hace poco se describió un octapéptido intracelular de bajo peso molecular conocido como cromomodulina, que incrementa la respuesta de los receptores de insulina.³¹ Chen y su grupo³² informaron que el tratamiento con $CrCl_3$ moviliza el transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática en los adipocitos. Concomitantemente con este hallazgo también aumentó el transporte de glucosa estimulado por la insulina, lo que sugiere que el cromo actúa, además, por otros mecanismos, como el aumento en la fluidez de la membrana al disminuir el colesterol ahí existente.

Selenio

El selenio (Se) es un elemento traza esencial, participa en el complejo sistema enzimático de defensa del organismo contra el estrés oxidativo. En este contexto las selenoenzimas mejor caracterizadas son las familias de la glutatión



peroxidasa, iodotironin deiodinasa y tioredoxin reductasa. Estas selenoenzimas, además de actuar como antioxidantes que modifican el estado redox, participan en el desarrollo celular, en los procesos de apoptosis, en las vías de señalización celular y son parte de los factores de transcripción. También modifican el metabolismo de las hormonas tiroideas y son las responsables del transporte del selenio a los tejidos. Las selenoproteínas incorporan selenio en forma de selenocisteína y está totalmente ionizada a pH fisiológico, por eso actúa eficientemente en la catálisis redox.³³

El papel del selenio en la diabetes es motivo de controversia. Existen evidencias en modelos animales de diabetes inducida por estreptozotocina en donde el selenio normaliza las concentraciones de glucosa y modifica los sistemas enzimáticos que participan en la glicólisis hepática y gluconeogénesis, sin que esté involucrada la regulación por la insulina.³⁴ Se sugiere que el selenio ejerce efectos semejantes a la insulina en el metabolismo de la glucosa por estimulación de las tirosinas cinasas involucradas en la cascada de señalización de la insulina.³³ Los estudios en humanos han demostrado que una concentración en suero alta en selenio se asocia positivamente con la prevalencia de diabetes.³⁵ Los posibles efectos diabetogénicos de un exceso de selenio pueden ser eventos paradójicos debido a que algunos compuestos de este mineral son capaces de generar especies reactivas de oxígeno y acumularse en el tejido pancreático de varios animales. En condiciones de estrés oxidativo las especies reactivas de oxígeno pueden incrementar la resistencia a la insulina y afectar la función de la célula beta pancreática.^{36,37}

Hierro

El hierro (Fe) tiene varias funciones vitales dentro del organismo: transporte de oxígeno por los

eritrocitos, transporte de electrones dentro de la célula y como parte integral del sistema enzimático en varios tejidos. El hierro se almacena en el hígado como ferritina y hemosiderina, y se transporta a los diferentes compartimentos en el cuerpo en la proteína transferrina. Se sugiere que la acumulación de hierro contribuye a la formación de radicales libres y al estrés oxidativo. Por esta razón, el cuidadoso control de la disponibilidad de hierro es fundamental para el mantenimiento de la función normal de las células.³⁸ La generación de especies reactivas de oxígeno por metales oxidantes, como el hierro, puede estar involucrada en la patogenénesis de ciertas enfermedades, como esteatohepatitis y la enfermedad de Alzheimer.^{39,40} La hemostasia alterada del hierro también se asocia con la diabetes; el incremento de hierro en el organismo se ha reportado como factor de riesgo para diabetes.⁴¹ La transferrina y el hierro inducen resistencia a la insulina y alteran el transporte de glucosa en adipocitos a través de mecanismos independientes de ácidos grasos.⁴²

En estudios realizados en hepatocitos *in vitro* e *in vivo* la pérdida de hierro por la deferoxamina sobrerregula la captación de glucosa, aumenta la actividad y la señalización del receptor de insulina y estabiliza la expresión del factor HIF-1 α .⁴³ Minamiyama y colaboradores⁴⁴ informaron que en un modelo animal de diabetes la pérdida de hierro moduló las concentraciones de insulina, el estrés oxidativo y la expresión pancreática de PPAR γ ; por eso este tratamiento puede ofrecer una alternativa para disminuir las complicaciones de la diabetes.

CONCLUSIONES

Los micronutrientes, como los minerales, juegan un papel importante en los procesos metabólicos y celulares. Su deficiencia por aumento en su depuración o déficit en su ingesta pueden contribuir a las complicaciones secundarias en

algunas enfermedades. Su administración como complemento puede ser benéfica en ciertas etapas de la vida, como en la niñez o durante el embarazo. En algunas enfermedades, como la diabetes, estos minerales, con excepción del hierro, son una buena opción para indicarlos junto con los antidiabéticos orales y antioxidantes para el control glucémico, porque participan en las etapas decisivas del control y regulación de la glucosa e insulina. Su administración, sin embargo, deberá ser cuidadosamente prescrita para alcanzar las dosis adecuadas y lograr los efectos esperados, y evitar así llegar a concentraciones donde sobrevienen eventos adversos.

Referencias

- Saper RB, Rash R. Zinc: An Essential Micronutrient. *Am Fam Physician* 2009;79:768-772.
- Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1478-1485.
- Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. *Q Rev Biophys* 2010;43:1-21.
- Liochev SI, Fridovich I. Mechanism of the peroxidase activity of Cu, Zn superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med* 2010;48:1565-1569.
- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science* 1973;179:588-1590.
- Zamocky M, Furtmüller P, Obinger C. Evolution of Catalases from Bacteria to Humans, Antioxid Redox Signal 2008;10:1527-1548.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium and antioxidants. *Arch Med Res* 2005;36:250-257.
- Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998;136:480-490.
- Craft NE, Failla ML. Zinc, Iron, and Copper absorption in the streptozotocin-diabetic rat. *Am J Physiol* 1983;244:122-128.
- Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero E. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomised double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:1147-1152.
- Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev* 2003;24:47-66.
- Takaya J, Higashino H, Kobayashi Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res* 2004;17:126-136.
- Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, Laragh JH, Alderman MH. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus *Diabetologia* 1993;36:767-770.
- Ewis SA, Abdel-Rahman MS. Effect of metformin on glutathione and magnesium in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Appl Toxicol* 1995;15:387-390.
- Nadler J, Scott S. Evidence that pioglitazone increases intracellular free magnesium concentration in freshly isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res* 1994;201:416-21.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M. Pioglitazone increases serum magnesium levels in glucose-intolerant subjects. A randomized, controlled trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:91-96.
- Grafton G, Bunce CM, Sheppard MC, Brown G, Baxter MA. Effect of Mg²⁺ on Na(+)-dependent inositol transport. Role for Mg²⁺ in etiology of diabetic complications. *Diabetes* 1992;41:35-39.
- Wälti MK, Zimmermann MB, Walczyk T, Spinaz GA, Hurrell RF. Measurement of magnesium absorption and retention in type 2 diabetic patients with the use of stable isotopes *Am J Clin Nutr* 2003;78:448-453.
- McNall AD, Etherton TD, Fosmire GJ. The impaired growth induced by zinc deficiency in rats is associated with decreased expression of the hepatic insulin-like growth factor I and growth hormone receptor genes. *J Nutr* 1995;125:874-879.
- Schmidt LE, Arfken CL, Heins JM. Evaluation of nutrient intake in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1994;94:773-774.
- Arquilla ER, Packer S, Tarmas W, Miyamoto S. The effect of zinc on insulin metabolism. *Endocrinology* 1978;103:1440-1449.
- Chausmer AB. Zinc, Insulin and Diabetes. *J Am Coll Nutrition* 1998;17:109-115.
- Prost AL, Bloc A, Hussy N, Derand R, Vivaudou M. Zinc is both an intracellular and extracellular regulator of K_{ATP} channel function. *J Physiol* 2004;559:157-167.
- Bancila V, Cens T, Monnier D, Chanson F, Faure C, Dunant Y, et al. Two SUR1-specific histidine residues mandatory for zinc-induced activation of the rat K_{ATP} channel. *J Biol Chem* 2005;280:8793-8799.
- Begin-Heick N, Dalpe-Scott M, Rowe J, Heick HM. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes* 1985;34:179-184.
- Wolman SL, Andreson GH, Marliss EB, Jeejeebhoy N. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-467.
- Mertz W. Chromium research from a distance: from 1959 to 1980. *J Am Coll Nutr* 1998;17:544-547.



28. Martin J, Wang ZQ, Zhang X, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 Diabetes. *Diab Care* 2006;29:1826-1832.
29. Trow LG, Lewis J, Greenwood RH, Sampson MJ, Self KA, Crews HM, et al. Lack of effect of dietary chromium supplementation on glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Int J Vitam Nutr Res* 2000;70:14-18.
30. Kalman DS. Chromium picolinate and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;78:192-193.
31. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004;63:41-47.
32. Chen G, Liu P, Pattar GR, Tackett L, Bhonagiri P, Strawbridge AB, et al. Chromium activates GLUT4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol* 2006;20:857-870.33. McKenzie RC, Arthur JR, Becket GJ. Selenium and the regulation of Cell Signaling, Growth, and Survival: Molecular and Mechanistic Aspects. *Antioxid Redox Signal* 2002;4:339-351.
34. Battell ML, Delgatty HL, McNeill JH. Sodium selenate corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 1998;179:27-34.
35. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in US adults. *Diabetes Care* 2007;30:829-834.
36. Drake EN. Cancer chemoprevention: Selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Med Hypotheses* 2006;67:318-322.
37. Fridlyan LE, Philipson LH. Oxidative reactive species in cell injury: mechanism in diabetes mellitus and therapeutic approach. *Ann NY Acad Sci* 2005;1006:136-151.
38. Gkouvatso K, Papanikolaou G, Pantopoulou K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* 2011 doi:10.1016/j.bbagen.2011.10.013.
39. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.
40. Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768:1976-1990.
41. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004;291:711-717.
42. Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism* 2006;55:1042-1045.
43. Dongiovanni P, Valenti L, Ludovica FA, Gatti S, Cairo G, Fargion S. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol* 2008;172:738-747.
44. Minamiyama Y, Takemura S, Kodai S, Shinkawa H, Tsukioka T, Ichikawa H, et al. Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E1140-E1149.