

Artículo por Revisión

Zinc y diabetes: un nutriente importante en su prevención y tratamiento

Rodrigo Valenzuela B.¹, Francisco Pérez B.² y Manuel Ruz O.²

Zinc in the prevention and treatment of diabetes

¹Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
²Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Rodrigo Valenzuela B.
Casilla 1227. Independencia,
Santiago, Chile.
Fono: 56-2-9786014
Fax: 56-2-9786182
E-mail: rvalenzuelab@med.uchile.cl

Recibido: 13 de diciembre de 2012
Aceptado: 26 de marzo de 2012

Zinc (Zn) is an essential micronutrient for humans and other organisms. It participates in the activity of more than 300 enzymes and in important cellular processes such as cell division and apoptosis, as well as cellular signaling. The concentration of Zn in humans is highly regulated, and alterations in Zn homeostasis have been associated with several diseases including diabetes. Zn supplementation in humans and other mammals has been associated with improved glycemic control in both type 1 and type 2 diabetes mellitus, however the underlying molecular mechanisms involved in this process have not yet been fully elucidated. Zn appears to have a key role in insulin biosynthesis and activity, mainly by decreasing the production of certain cytokines such as IL-1 β and IL-6, associated with pancreatic β cell death during the inflammatory process characteristic of type 2 diabetes. It also improves insulin mediated signal transduction in target cells, improving metabolic control. Zn could play an important role in the development of diabetes mellitus, since a genetic polymorphism of the Zn transporter ZnT-8 may be associated with an increased risk of type 2 diabetes. In this article we analyze the available information supporting the therapeutic use of Zn as a coadjutant in the metabolic control of diabetes mellitus.

Key words: Zinc, Diabetes mellitus, insulin, pancreatic β cell, Zn transporters.

Introducción

El origen de la diabetes mellitus (DM) se debe a un defecto en la secreción de insulina por parte de la célula β (islotos de Langerhans) en el páncreas, una alteración en el receptor de insulina o alteraciones a nivel post-receptor en las células blanco de los diferentes tejidos donde esta actúa¹. En el desarrollo de la DM participan diversos factores de riesgo, tales como genéticos, metabólicos y/o ambientales². Por otro lado, el zinc (Zn) es un nutriente (micronutriente) de carácter esencial para el ser humano; el Zn tiene un rol clave en un importante número de procesos fisiológicos entre los que destacan; regulador y componente de más de 300 enzimas, división, proliferación, apoptosis y señalización celular. Esta situación determina que una alteración en el estado nutricional del Zn (homeostasis) puede contribuir al desarrollo de diversas patologías, especialmente las crónicas no transmisibles³. El Zn tiene una participación relevante en la fisiología de la célula β , regulando diversas vías metabólicas; entre las que destaca la expresión génica de la insulina⁴, siendo así que diversos investigadores plantean que el Zn tendría una participación significativa en la prevención de desarrollar DM2, mediante la regulación que este ejercería en el metabolismo de la insulina^{5,6}.

En el siglo pasado, desde finales de los años 30 varias investigaciones establecieron que en el páncreas de cadáveres de diabéticos los niveles de Zn eran un 50% menos en comparación con los niveles de Zn observados en cadáveres de sujetos no diabéticos⁷. Cuarenta años más tarde, se demostró en roedores que una dieta deficiente en Zn producía una disminución en la liberación de insulina frente a una carga de glucosa, y una disminución en el contenido de pro-insulina en las células- β ⁸. En la DM es posible observar una reducción en los niveles plasmáticos de Zn, donde una deficiencia importante de este nutriente podría inducir un agotamiento en la actividad de diversas células, entre ellas las células- β ^{5,6,8,9}.

En varios modelos genéticos (roedores) para DM2 se han evidenciado disminuciones en los niveles pancreáticas de Zn¹⁰, es así como la suplementación con Zn en ratones *db/db* (mutantes para el receptor de leptina) permite aumentar los niveles de insulina pancreática, y una disminución en la hiperglicemia e hiperinsulinemia, sugiriendo un rol del Zn en la función pancreática¹¹. En el caso de los ratones *ob/ob* (mutantes para el gen de leptina) la suplementación con Zn genera resultados similares a los observados en los ratones *db/db*⁶. Además, en los ratones *db/db* cuando la dieta es deficiente en Zn se observa hiperglicemia en ayunas con bajos niveles de insulina circulante⁶. Además, el Zn podría mejorar

la sensibilidad a insulina, actuando como potenciador de las vías de señalización insulínica para el transporte de glucosa¹². Específicamente mediante la inhibición de la fosforilación del receptor de insulina (fosforilación de los aminoácidos serina y treonina), lo cual permite mantener la actividad del receptor y la cascada de señales metabólicas necesarias para lograr una respuesta adecuada frente a un aumento en la glicemia¹³.

Metabolismo del Zinc y DM2

Desde que el Zn fue relacionado con la DM2 a raíz del descubrimiento, de que el este formaba parte del complejo insulínico¹⁴ se han realizado múltiples estudios tanto en animales como humanos DM2, con el fin de comprender mejor como el metabolismo del Zn interactúa con la DM2. El hallazgo más consistente, tanto en animales como humanos DM2 es el aumento de la excreción urinaria de zinc, fenómeno descrito como hiperzincuria¹⁵. En humanos, al parecer existen diferencias de género en el metabolismo de Zn, dado que las mujeres diabéticas presentan una mayor excreción urinaria de zinc que los hombres diabéticos¹⁶. Hasta ahora, la causa de la hiperzincuria en animales y humanos diabéticos no ha sido claramente identificada, pero varios estudios indican una correlación entre el aumento en la excreción urinaria de Zn con el aumento en el volumen de orina, poliuria y diuresis osmótica, todos síntomas de la DM2^{16,17}. La hiperglicemia, glucosuria y proteinuria son otros factores asociados al hecho de que la poliuria tenga una influencia directa en la excreción urinaria de Zn, todo generado a consecuencia de la diuresis osmótica gatillada por la hiperglicemia que se observa en los individuos DM2. Estos resultados se sustentan en que individuos DM2, frente a una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa presentan una disminución en la excreción urinaria de Zn¹⁸. Además de la hiperzincuria, otros mecanismos que podría explicar un menor contenido de Zn, corresponde a los cuadros inflamatorios crónicos a nivel intestinal, donde el Zn forma un complejo unido a proteínas, lo cual disminuye su absorción y aumenta su excreción intestinal¹⁹. Elementos como calcio, magnesio y otros cationes bivalentes, fitatos, fibra, fosfatos y otros agentes quelantes pueden interferir en la absorción de Zn y posteriormente llevar a un aumento en la excreción intestinal de Zn²⁰.

La pérdida urinaria de Zn en pacientes con DM2 sugiere que estas no pueden ser compensadas con un aumento en la absorción o una disminución en las pérdidas fecales, de hecho un estudio donde utilizaron los niveles de Zn plasmático como indicador del estado de Zn en animales y pacientes con DM2, se demuestra una disminución en su contenido²¹. Siendo posible establecer que el grado de disminución de los niveles de Zn en plasma, pueden ser utilizados como un indicador de la progresión en la enfermedad en pacientes DM1 y 2. La DM2 generalmente se asocia con una disminución en los niveles plasmáticos de Zn, mientras que en la DM1 se observan una situación distinta, donde los niveles plasmáticos están elevados²². Situación que podría ser explicada por la des-

trucción repentina de células pancreáticas β , lo cual provoca una liberación de Zn al plasma. La interpretación del aumento en los niveles plasmáticos de Zn en la DM1, a pesar de la hiperzincuria aún no esté totalmente aclarada, pero si se ha podido establecer que los niveles plasmáticos de Zn podrían depender de la duración de la DM1, observándose mayores niveles al inicio de la DM1, cuando ocurre la destrucción de las células β , y una disminución progresiva, hasta llegar a niveles donde la hiperzincuria supera la capacidad de liberación de Zn desde el páncreas, sugiriendo una pérdida de Zn desde otros tejidos²³. Esta hipótesis se apoya en el hallazgo de una correlación negativa entre la duración de la DM1 y los niveles plasmáticos de Zn²⁴. Además de tener en cuenta que los niveles de Zn plasmáticos no son un buen indicador de su estado nutricional. Sin embargo, la diferencia en los niveles plasmáticos de Zn entre la DM1 y DM2, no se observa al medir la concentración de Zn en leucocitos humanos, donde los niveles de Zn están disminuidos tanto en la DM1 como en la DM2^{22,23}. Esta diferencia en los niveles de Zn, queda demostrada no sólo a nivel plasmático, sino que también en otros tejidos, es así como un estudio en ratas, donde se indujo DM1, se observó una disminución en la concentración de Zn en hígado y riñón, pero un aumento en el tejido óseo²⁵. De acuerdo a estas diferencias, en un estudio realizado en ratones *db/db* se observó una disminución en los niveles de Zn en hueso. Estos datos fueron confirmados en otro estudio realizado en ratas (GK) donde se indujo DM2, donde además de una disminución en los niveles de Zn en hueso, se determinó esta misma situación en riñones, testículos y tejido adiposo, mientras que aumento el contenido de Zn en bazo, páncreas y próstata, lo cual indica que durante la diabetes y su evolución se produce una redistribución corporal de Zn²⁶. En todos estos modelos, la hiperzincuria disminuye cuando disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa. La elevada concentración de Zn en algunos tejidos que se observa en los distintos tipos de DM podría ser atenuada por la insulina, lo cual conduce a la hipótesis de que la hiperglicemia sumada a otros trastornos hormonales que ocurren durante el transcurso de la DM participan directamente en la hiperzincuria y los cambios en las concentraciones de Zn en distintos tejidos, esta hipótesis fue fortalecida en varios estudios, uno de ellos demostró que los niveles de Zn plasmáticos en sujetos diabéticos y controles disminuyeron tras la administración oral de glucosa²⁷, y otro estableció una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de Zn y la duración de la DM1 y 2. Estos datos demuestran claramente que el metabolismo del Zn se ve alterado en la DM1 y DM2, dejando como un posible blanco terapéutico la suplementación con Zn en la DM.

Rol del zinc en la fisiología de la célula β

El páncreas es un órgano que presenta un importante contenido de Zn, ubicándose en su mayoría en los islotes pancreáticos, y los cambios en los niveles intracelulares de Zn libre se producen en respuesta a estímulos externos, tales como un aumento en las concentraciones plasmáticas de

Artículo por Revisión

glucosa²⁸. Hace varias décadas se demostró que adicionar Zn en una solución intravenosa con insulina disminuía el tiempo necesario para ver el efecto de la insulina²⁹. En las células β , el Zn es esencial para el correcto procesamiento, almacenamiento y secreción de insulina³⁰. La concentración de Zn en el páncreas está considerablemente aumentada en los gránulos donde se almacena la insulina para su posterior secreción, permitiendo establecer que el Zn, está involucrado en el metabolismo de la insulina, almacenamiento y tiempo de acción³¹. Durante las primeras etapas de la DM2, el exceso de secreción de insulina, en combinación con la hiperzincuria puede agotar las reservas de Zn de la célula β ^{32,33}.

Aunque el Zn generalmente se conoce como un supresor fisiológicos de la apoptosis, un estudio realizado en células (MIN6) indicó que el Zn puede inducir apoptosis en de la célula β ³⁴. Sin embargo, en condiciones fisiológicas esta situación no ocurre, de hecho el Zn es un importante co-factor para enzimas antioxidantes (especialmente la SOD Cu/Zn), y es así como los niveles de enzimas antioxidantes están aumentados en la célula β ³⁵. Curiosamente estudios recientes en polimorfismos de metalotioneína (MT) han vinculado un inadecuado metabolismo del Zn y el desarrollo de DM2, lo que sugiere que el metabolismo adecuado de Zn es un mecanismo necesario para el control de la glicemia³⁶. Estudios realizados en ratas sugieren que complejos Zn-MT proporcionarían citoprotección a la célula β contra el daño oxidativo durante la deficiencia de Zn³⁷. Frente a estos antecedentes el Zn probablemente también regula la secreción de glucagón de las células α del páncreas, lo cual generalmente está inhibido durante la hiperglicemia y estimulado durante la hipoglicemia. El Zn inhibe la secreción de glucagón, de hecho la secreción de Zn durante la hiperglicemia, parece ser una señal para las células α para suprimir la secreción de glucagón³⁴.

Mecanismos celulares de transporte de Zinc

En las células, el contenido de Zn además de estar estrictamente regulado, sus concentraciones varían significativamente, es así como por lo general, la concentración intracelular de Zn libre es del orden pico a nano molar, mientras que en plasma el contenido de Zn total es del orden micro a molar. El contenido celular de Zn es regulado por proteínas de transporte, y hoy en día se sabe que existen diferentes proteínas involucradas en su transporte, siendo en la actualidad tema de particular interés³⁸. En bacterias y plantas en el transporte de Zn participan algunos transportadores dependientes de H^+ , Na^+ , Ca^{+2} , bomba $Na^+/K^+/ATP$ asa, pero en células de mamíferos esto aún no ha sido probado, por el contrario los antecedentes actuales sostiene la participación activa de un familia de transportadores específicos de Zn (³⁹).

Transportadores de la familia ZnT y ZIP

El nivel celular de Zn está estrictamente regulado por dos familias de transportadores. La familia ZnT (SCL30A), cuya función es exportar Zn al espacio extra celular o incorporar

Zn a determinados compartimentos celulares, lo cual reduce el contenido citoplasmático de Zn⁴⁰. La familia ZIP (SLC39A), cuya función es importar Zn al intracelular o sacar Zn de determinados compartimentos celulares, lo cual aumenta la concentración citoplasmática de Zn⁴¹. Hasta la fecha se han identificado 14 miembros en la familia de transportadores ZIP, mientras que para la familia ZnT se han identificado 10 miembros. Los transportadores ZIP presentan ocho dominios transmembrana, mientras que los transportadores ZnT tienen sólo seis. En ambos transportadores el Zn se une a la histidina, y algunas isoformas de estos transportadores también presentan afinidad por otros metales, como el cadmio, manganeso, cobre y hierro, lo cual puede inhibir el transporte de Zn³⁴. Tanto la expresión, como el traslado de estas proteínas de transporte es regulada por el propio Zn^{34,42}. La especificidad tisular de estos transportadores también varía, encontrándose algunos en más de un tejido (tanto ZIP como ZnT) y otros ubicados en tejidos específicos. Estos transportadores pueden residir tanto en la membrana plasmática, como en la membrana de distintos organelos⁴². La importancia fisiológica de estos transportadores se subraya en condiciones fisiopatológicas, tales como la acrodermatitis enteropática, trastorno autosómico recesivo, que produce una severa deficiencia en la absorción de Zn en el intestino a causa de múltiples mutaciones en el transportador ZIP4⁴³. Además, una mutación en el transportador ZnT2 ha sido relacionada con una deficiencia neonatal transitoria de Zn, caracterizada por un bajo contenido de Zn en la leche materna^{34,42,43}. En páncreas de roedores se han identificado los transportadores ZIP1-8 y ZIP14, en páncreas humano (mediante Northern blot) se ha detectado el RNAm de ZIP1 y ZIP5, en islotes de ratones se expresan ZIP1 y ZIP9, mientras que ZIP1, ZIP8, ZIP9 y ZIP14 se expresan en gran cantidad en línea celular pancreática MIN6 (ratones y humanos)⁴⁴. Del mismo modo, ZnT1 y ZnT4-9 se expresan en línea celular pancreática MIN6 (ratones y humanos), siendo ZnT5 y ZnT8 los más abundantes^{41,42}. El RNAm de ZnT1-4 se ha detectado en islotes de ratas, sin embargo, no se sabe mucho sobre su papel en el páncreas. ZnT5 se expresa ampliamente, pero es más abundante en las células β y se ha sugerido que tendría un potencial para el transporte bidireccional de Zn, y se expresa tanto en el aparato de Golgi como en los gránulos secretores de insulina⁴⁵. Hace sólo unos años atrás, se ha demostrado que una variante de empalme de ZnT5 se localiza en la membrana plasmática en células de ovario de hámster⁴⁶. Además de sugerir que ZnT5 sería importante en la maduración de osteoblastos y en la fisiología cardíaca. En contraste con ZnT5, ZnT8 tiene un perfil de expresión única que sugiere un papel fisiológico primario en las células β -pancreáticas⁴⁷.

Expresión, localización, estructura y variantes de ZnT8

SLC30A8 (ZnT8) se localiza en el cromosoma 8 en la posición q24.11. El gen contiene ocho exones, está formado por 37 kb y codifica una proteína de 369 aminoácidos. El ZnT8 de ratón y rata comparten el 80 y 76% de identidad con el ZnT8 humano respectivamente⁴⁸. ZnT8 está estrechamente relacio-

nado con ZnT2, ZnT3 y ZnT4, quienes están involucrados en el transporte vesicular de Zn. ZnT2 y ZnT8 tienen la homología más alta (53,5%). La expresión de ZnT8 se ha detectado en monocitos y páncreas, específicamente en los siendo reportada en líneas celulares de roedores y humanos mediante PCR⁴⁹, sin embargo, algunos estudios indican que ZnT8 podría ubicarse también en otros tejidos, tales como; adiposo, linfocitos, folículo de la tiroides y corteza suprarrenal⁵⁰, donde en el caso de la DM1 y 2 niveles elevados de citoquinas pueden alterar la expresión de ZnT8. Estudios recientes indican que ZnT8 es un dímero formado por dos monómeros (peso molecular aproximado de 40 y 90 kDa respectivamente), y que este transportador presentaría polimorfismos, modificando el orden aminoácido, siendo posible que triptofano (W) sea reemplazado por arginina (R) o ácido glutámico (Q), lo cual puede afectar la actividad del transportador. Donde el alelo que codifica para R325, es quien confiere mayor riesgo de desarrollar DM2, y el alelo que codifica W325 el de menor importancia. Al parecer ZnT8 se mayoritariamente se ubica en los gránulos donde se almacena insulina, pero esto aún está en discusión^{51,52}.

La DM2 es una enfermedad multifactorial, donde las variaciones genéticas juegan un papel importante. Recientemente, se identificó un polimorfismo de un solo nucleótido (Arg325Trp) en un estudio caso control realizado en pacientes DM2, donde identificaron cuatro loci que contienen variantes que confieren un alto riesgo de desarrollar DM2⁵³.

Rol de ZnT8 en las células β -pancreáticas

En un experimento, donde se utilizó una línea celular β -pancreática (MIN6) y suplementación de Zn se observó una sobreexpresión de ZnT8 y un mayor contenido celular de Zn, lo cual permite examinar el potencial uso de suplementos de Zn en enfermedades como la DM y revertir la disminución de Zn en la célula β ⁴⁵, otros autores demostraron que al interior de la célula β el Zn se encuentra en la vesículas donde se almacena la insulina, planteando una hipótesis sobre la relación entre el Zn y el almacenamiento de insulina. Además de demostrar que cuando disminuye el contenido de Zn en estas vesículas se altera negativamente la síntesis y secreción de insulina⁵⁴. Un estudio realizado en células α de ratones demostró que una sobre expresión de ZnT8 inhibe la secreción de glucagón en un 50%, mientras que una disminución en su RNAm, estimula la secreción de glucagón en un 70%⁵⁵. Por lo tanto, ZnT8 puede regular directamente la secreción de glucagón como de insulina, quedando pendiente su estudio en humanos, pasa así conocer con claridad el rol del Zn y ZnT8 en los cambios en secreción de glucagón, sensibilidad a insulina y la conversión de proinsulina en insulina. Un aspecto interesante de analizar es el papel de ZnT8 en la supervivencia de la célula β -pancreática durante la DM2, donde una sobreexpresión de ZnT8 no induce citotoxicidad adicional a este tipo de células. Sin embargo, la sobreexpresión de ZnT8 no protege a la célula β -pancreática de la muerte inducida por el agotamiento de Zn, principalmente frente a la presencia de interleuquinas inductoras de apoptosis, tales como IL-1 e IL-6.

Beneficios del zinc en la DM2

El Zn como suplemento nutricional podría tener efectos beneficiosos en la DM, teniendo en cuenta que este se encuentra disminuido a nivel plasmático^{5,6}. Donde la formación de complejos Zn-insulina, sería importante en el metabolismo de esta hormona y el posterior control de la glicemia^{4,8,9,22}. En ratas deficientes en Zn tanto la biosíntesis como la liberación están disminuidas, efecto que se puede revertir una vez corregido el déficit de Zn^{56,57}, donde además es posible observar una disminución tanto en el tiempo de respuesta como en los niveles plasmáticos de glucosa, luego de la administración oral de Zn en conjunto con glucosa⁵⁶. Un estudio realizado en modelo animal con DM2 indican un efecto positivo del Zn en el control de la glicemia, especialmente en indicadores como HbA1C, lo cual sugiere un efecto en el mediano y largo plazo del Zn en sujetos con DM2⁵⁷. Incluso la suplementación con Zn en modelos animales donde se induce DM2, permite retrasar la aparición de la enfermedad, donde se puede observar un efecto citoprotector de las células β -pancreáticas^{58,59}; otros estudios le otorgan un valor significativo a MT, pero estos resultados aún no son confiables en su totalidad. Un papel no menor del Zn en el desarrollo y transcurso de la DM2 es la protección que este ejerce a las células β -pancreáticas, siendo el Zn un componente fundamental en la citoprotección frente al estrés oxidativo que se genera en las células β -pancreáticas durante la DM2. Es así como algunos autores plantean que dentro de los factores genético ambientales una alteración en el metabolismo del Zn puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de DM1 y 2^{3,4,60}. Todos estos antecedentes se sostienen en una serie de evidencias que demuestran un importante papel del Zn en el metabolismo de la insulina, desde su biosíntesis, liberación y acción en receptores de células blanco. La suplementación con Zn también ha demostrado ser eficiente en la prevención del desarrollo de DM2 en ratones genéticamente predispuestos, incluso una vez desencadenada la enfermedad, la suplementación con Zn permite un mejor manejo de la hiperglicemia. Lo cual permite sugerir que el Zn podría ser considerado como un nutriente importante para la prevención y/o tratamiento de la DM⁶⁰⁻⁶². Sin embargo, en humanos aún es necesario realizar más estudios que permitan demostrar con claridad el posible efecto positivo de la suplementación con Zn en la DM, ya sea en su prevención o tratamiento, siendo una causa posible la dosis utilizada o el tiempo de suplementación. En conjunto, estos estudios indican efectos beneficiosos del Zn en el estado diabético, especialmente en humanos DM2, pero también hacen énfasis en la necesidad de considerar cuidadosamente los factores de riesgo y un control estricto sobre los parámetros de glicemia y el estado nutricional de Zn, cuando se contempla suplementar con Zn a individuos con alto riesgo de desarrollar o durante el transcurso de la enfermedad. Además de considerar los múltiples factores presentes en la diabetes que pueden alterar el efecto de la suplementación, destacando entre ellos inflamación elevada o el nivel de progresión de la enfermedad.

Artículo por Revisión

Conclusión

El Zn es un micronutriente que participa en múltiples e importantes procesos celulares, tales como la liberación y actividad de insulina y alteraciones en el metabolismo de este mineral se asocian con patologías tales como la diabetes. Es así como fallas en su regulación metabólica, probablemente en transportadores específicos como en el transportador ZnT8 se consideran como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad o una consecuencia de esta. Además la suplementación con Zn ha favorecido un mejor control glicémico en la DM, lo cual indica un rol no menor de este en el manejo de la enfermedad. Donde los mecanismos moleculares involucrados en este efecto benéfico atribuible al Zn aún no se conocen con claridad. Y es así como algunos investigadores plantean un rol citoprotector del Zn frente a la inflamación y el estrés oxidativo característico de la diabetes, lo cual entre otras acciones permite preservar la funcionalidad de la célula β pancreática durante el transcurso de la enfermedad. Al ser la diabetes una enfermedad con una importante prevalencia en el mundo, y especialmente en occidente el estudio del Zn como un potencial agente tanto preventivo como terapéutico resulta interesante, especialmente si se consideran los importantes costos económicos, sociales y familiares que implica esta enfermedad y sus complicaciones.

Agradecimientos

Esta revisión es parte de los productos generados con la adjudicación del Proyecto SOCHED 04-2010.

Referencias

- D'Alessio D. 2011. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab Suppl* 1: 126-132.
- Dabelea D, Crume T. 2011. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes* 60: 1849-1855.
- King JC. 2011. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr* 94: 679S-84S.
- Robertson RP, Zhou H, Slucca M. 2011. A role for zinc in pancreatic islet β -cell cross-talk with the α -cell during hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 1: 106-111.
- Jeffrey L, Clark JL, Donald F. 1969. Steiner. Insulin biosynthesis in the rats: demonstration of two proinsulins. *Proc Natl Acad Sci* 62: 278-285.
- Begin-Heick N, Dalpe-Scott M, Rowe J, Heick HM. 1958. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes* 34: 179-184.
- Scott DA, Fisher AM. 1938. The insulin and the zinc content of normal and diabetic pancreas. *J Clin Invest* 17: 725-728.
- Quanterman J, Mills CF, Humphries WR. 1966. The reduced secretion of and sensitivity to insulin in zinc-deficient rats. *Biochem Biophys Res Commun* 25: 354-358.
- Ripa S, Ripa R. 1965. Zinc and diabetes mellitus. *Minerva Med* 86: 415-421.
- Engelbart K, Kief H. 1970. The functional behavior of zinc and insulin contained in the pancreatic beta-cells of rats. *Virchows Arch B Cell Pathol* 4: 294-302.
- Simon SF, Taylor CG. 2001. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Exp Biol Med* 226: 43-51.
- Tang X, Shay NF. 2001. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. *J Nutr* 131: 1414-1420.
- Haase H, Maret W. 2003. Intracellular zinc fluctuations modulated protein tyrosine phosphatase activity in insulin/insulin-like growth factor-1 signaling. *Exp Cell Res* 291: 289-298.
- Scott DA. 1934. Crystalline insulin. *Biochem J* 28: 1592-1502.
- McNair P, Kiilerich S, Christiansen C, Christensen MS, Madsbad S, Transbol I. 1981. Hyperzincuria in insulin treated diabetes mellitus-its relation to glucose homeostasis and insulin administration. *Clin Chim Acta* 112: 343-348.
- Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. 1984. Zinc nutrition in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 3: 577-584.
- Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, Mc Clain CJ. 1983. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med* 75: 273-277.
- Lau AL, Failla ML. 1984. Urinary excretion of zinc, copper and iron in the streptozotocin-diabetic rat. *J Nutr* 114: 224-233.
- Overbeck S, Rink L, Haase H. 2008. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 56: 15-30.
- Prasad AS. 1979. Clinical, Biochemical, and Pharmacological Role of Zinc. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 19: 393-326.
- Wastney ME, House WA. 2002. Development of a compartmental model of zinc kinetics in mice. *J Nutr* 139: 2148-2155.
- Kruse-Jarres JD, Rügauer M. 2000. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elem Med Biol* 14: 21-27.
- Halim D, Khalifa K, Awadallah R, El-Hawary, El-Dessouky EA. 1979. Serum mineral changes in dithizone-induced diabetes before and after insulin treatment. *Z Ernährungswiss Suppl* 16: 22-26.
- Pedrosa LFC, Ferreira SRG, Casarini PR, Cozzolino SMF. 1999. Influence of glycemic control on zinc urinary excretion in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 22: 362-363.
- Rosholt MN, Hegarty PV. 1981. Mineralization of different bones in streptozotocin-diabetic rats: study on the concentration of eight minerals. *Am J Clin Nutr* 34: 1980-1985.
- Feng W, Qian Q, Ding W, Chaiz. 2001. Tissue contents and subcellular distribution of chromium and other trace metals in experimental diabetic rats after intravenous injection of Cr 50-enriched stable isotopic tracer solution. *Metabolism* 50: 1168-1174.
- Donaldson DL, Smith CC, Walker MS, Rennert OM. 1988. Tissue zinc and copper levels in diabetic C57BL/KsJ (db/db) mice fed a zinc-deficient diet: lack of evidence for specific depletion of tissue zinc stores. *J Nutr* 11: 1502-1508.
- Juan P, Liuzzi J, Robert J. 2004. Cousins. Mammalian zinc transporters. *Annual Rev of Nutrition* 24: 151-172.
- Sherrill JW. 1938. Clinical experiences and experiments with

Artículo por Revisión

- protainm-zinc insulin: The potential danger of hypoglycemia. *Cal West Med* 49: 13-20.
30. Emdin SO, Dodson GG, Cutfield JM, Cutfield SM. 1980. Role of zinc in insulin biosynthesis. *Diabetologia* 19: 174-182.
 31. Foster MC, Leapman RD, Li MX, Atwater I. 1993. Elemental composition of secretory granules in pancreatic islets of Langerhans. *Biophys J* 64: 525-532.
 32. Ishihara H, Maechler P, Gjinovci A, Herrera PL, Wollheim CB. 2003. Islet beta-cell secretion determines glucagon release from neighbouring alpha-cell. *Nat Cell Biol* 5: 330-335.
 33. Sprietsma JE, Schuitemaker GE. 1994. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med Hypotheses* 42: 15-23.
 34. Gyulkhandanyan AV, Lu H, Lee SC, Bhattacharjee A, Wijesekara N, Fox JE, et al. 2008. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn²⁺ in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem* 283: 10184-10187.
 35. Sharma R, Rensing C, Rosen BP, Mitra B. 2000. The ATP hydrolytic activity of purified ZntA, a Pb(II)/Cd(II)/Zn(II)-translocating ATPase from *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 275: 3873-3878.
 36. Mocchegiani E, Giacconi R, Malavolta M. 2008. Zinc signalling and subcellular distribution: emerging targets in type 2 diabetes. *Trend Mol Med* 14: 419-428.
 37. Taylor CG. 2005. Zinc, the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions. *Biometals* 18: 305-312.
 38. Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M. 2004. Overview of mammalian zinc transporter. *Cell Mol life Sci* 61: 49-68.
 39. Lichten LA, Cousins RJ. 2009. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Ann Rev Nutr* 29: 153-176.
 40. Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. 2002. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 71: 66-73.
 41. Liuzzi JP, Babo JA, Lichten LA, Samuelson DA, Cousins RJ. 2004. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci* 101: 14355-14360.
 42. Valentine RA, Jackson KA, Christie GR, Mathers JC, Taylor PM, Ford D. 2007. ZnT5 variant B is a bidirectional zinc transporter and mediates zinc uptake in human intestinal Caco-2 cells. *J Bio Chem* 282: 14389-14393.
 43. Inoue K, Matsuda K, Itoh M, Kawaguchi H, Tomoike H, Aoyagi T, et al. 2002. Osteopenia and male-specific sudden cardiac death in mice lacking a zinc transporter gene, *Znt5*. *Hum Mol Genet* 11: 1775-1784.
 44. Seve M, Chimienti F, Devergnas S, Favier A. 2004. In silico identification and expression of SLC30 family genes: an expressed sequence tag data mining strategy for the characterization of zinc transporters' tissue expression. *BMG Genomics* 5: 32-40.
 45. Chimienti F, Devergnas S, Pattou F, Schuit F, García-Cuena R, Vandewalle B, et al. 2006. In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. *J. Cell Sci* 119: 4199-4106.
 46. Jackson KA, Helston RM, McKay JA, O'Neill ED, Mathers JC, Ford D. 2007. Splice variants of the human zinc transporter ZnT5 (SLC30A5) are differentially localized and regulated by zinc through transcription and mRNA stability. *J Biol Chem* 282:1 0423-10431.
 47. Murgia C, Devirgillis C, Mancini E, Donadel G, Zalewsky P, Perozzi G. 2009. Diabetes-linked zinc transporter ZnT8 is a homodimeric protein expressed by distinct rodent endocrine cell types in the pancreas and other glands. *Nut Metab Cardiovasc Dis* 19: 431-439.
 48. Lu M, Fu D. 2007. Structure of the zinc transporter YiiP. *Science* 31: 1746-1748.
 49. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. 2007. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445: 881-885.
 50. Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ, Vohl MC, Weisnagel SJ, Rankinen T, et al. 2009. Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies. *Acta Diabetol* 46: 217-226.
 51. Brorsson C, Bergholdt R, Sjögren M, Eising S, Sørensen KM, Hougaard DM, et al. 2008. A non-synonymous variant in SLC30A8 is not associated with type 1 diabetes in the Danish population. *Mol Genet Metab* 94: 386-388.
 52. Qu HQ, Grant SF, Bradfield JP, Kim C, Frackelton E, Hakonarson H, et al. 2008. Association analysis of type 2 diabetes Loci in type 1 diabetes. *Diabetes* 57: 1983-1986.
 53. Pound LD, Sarkar SA, Benninger RK, Wang Y, Suwanichkul A, Shadoan MK, et al. 2009. Deletion of the mouse *Slc30a8* gene encoding zinc transporter-8 results in impaired insulin secretion. *Biochem J* 2009; 421: 371-376.
 54. Williams NR, Rajput-Williams J, West JA, Nigdikar SV, Foote JW, Howard AN. 1995. Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. *Analyst* 120: 887-890.
 55. Takita S, Wakamoto Y, Kunitsugu I, Sugiyama S, Okuda M, Houbara T. 2004. Altered tissue concentration of minerals in spontaneous diabetic rats (Goto-Kakizaki rats). *J Toxicol Sci* 29: 195-199.
 56. Huber AM, Gershoff SN. 1973. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 103: 1739-1744.
 57. Sprietsma JE, Schuitemaker GE. 1994. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med Hypotheses* 42: 15-23.
 58. Hollander PH, Asplin CM, Kniaz D, Hansen JA, Palmer JP. 1982. Beta-cell dysfunction in nondiabetic HLA identical siblings of insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 31: 149-153.
 59. Smidt K, Jessen N, Petersen AB, Larsen A, Magnusson N, Jeppesen JB, et al. 2009. SLC30A3 responds to glucose- and zinc variations in beta-cells and is critical for insulin production and in vivo glucose-metabolism during beta-cell stress. *PLoS One* 25: e5684.
 60. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SM. 2006. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res* 112: 109-118.
 61. Song Y, Wang J, Li XK, Cai L. 2005. Zinc and the diabetic heart. *Biometals* 18: 325-332.
 62. Gupa R, Garg VK, Mathur DK, Goyal RK. 1998. Oral zinc therapy in diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 46: 939-942.