

Revista Médica del IMSS

Volumen **42**
Volume

Número **4**
Number




Julio-Agosto **2004**
July-August

Artículo:




Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina

¹Maestra en Farmacología Básica, Centro de Investigación Biomédica de Michoacán, CIBIMI
²Hospital General Regional 1, División de Posgrado, Facultad de Medicina "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con:
Anel Gómez García.
Tel.: 01 (443) 316 5739.
Fax: 01 (443) 324 1610.
Dirección electrónica:
gaviota_50@hotmail.com

RESUMEN

Los elementos traza se definen como los nutrientes que el cuerpo necesita en concentraciones de una parte por millón y comprenden menos de 0.01 % del peso corporal total. Un elemento se considera esencial si su deficiencia en la dieta resulta en una función biológica anormal que se puede prevenir o revertir con la ingesta de dicho elemento. Por ello se describen las características químicas, el papel biológico y el mecanismo de acción del cromo y el cinc sobre la regulación de la secreción de la insulina y en la expresión o actividad del receptor de insulina. Su función es contribuir para una mayor efectividad en la molécula de insulina para el transporte de glucosa. El cromo y el cinc tienen acción sobre las reacciones celulares básicas para mantener la homeostasis en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, así como en la producción de energía. También se informa que tienen cierta influencia para el desarrollo y progresión de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial. Esta breve revisión muestra la evidencia y la asociación de estos dos elementos traza sobre la acción de la insulina.

SUMMARY

Trace elements are defined as nutrients that the human body needs in concentrations of one part per 1 000 000 and comprise < 0.01 % of total body weight. An element is considered essential if a dietary deficiency of that element results in suboptimal biological function that is preventable or reversible by ingestion of this element. Certain alterations in insulin secretion and actions can be related with a decrease in chromium (Cr) or zinc (Zn) levels. In this paper, we described chemical characteristics, biological role, and mechanism of action of both elements for regulation of insulin secretion and expression, or activity of insulin receptor for better efficacy of insulin. Cr and Zn demonstrate action on basic cellular reactions of carbohydrates, lipids, protein metabolism, and energy production. These elements influence development and progression of diabetes mellitus and high blood pressure. This review highlights the evidence and the association that both trace elements have on insulin action.

Introducción

Los microminerales esenciales, llamados también elementos traza, comprenden menos de 0.01 % del peso corporal total; son los nutrientes que el cuerpo necesita en concentraciones de una parte por millón o menos.¹

Un elemento se considera esencial si de su deficiencia resulta una función biológica subóptima que puede prevenirse o es reversible con la ingesta de cantidades pequeñas de dicho elemento para compensar la deficiencia, que puede deberse a alteraciones en la absorción y al aumento en la utilización del elemento por el organismo.²

Cada elemento traza esencial es necesario para una o más funciones en el organismo. Ante concentraciones muy bajas o muy altas, estas fun-

ciones se alteran debido a que se deben tener concentraciones óptimas para el funcionamiento apropiado del organismo.

Las interacciones entre los elementos traza también son de gran importancia pues una ingesta excesiva de alguno, especialmente de los que son iones divalentes como el cinc, magnesio, calcio y el hierro, puede inhibir la absorción y causar la deficiencia de otro. Por el contrario, la deficiencia de algún elemento puede permitir la absorción de otro.³

Algunas de las alteraciones en la secreción y en la acción de la insulina se pueden relacionar con la disminución en las concentraciones del cromo o cinc. Estudios *in vitro*⁴⁻⁷ e *in vivo*⁸⁻¹² indican que la deficiencia de estos elementos predispone a alteraciones en el metabolismo de la

Palabras clave

- ✓ cromo
- ✓ cinc
- ✓ insulina

Key words

- ✓ chromium
- ✓ zinc
- ✓ insulin

glucosa e insulina, y a futuro pueden provocar resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

En esta revisión se muestra la participación de estos elementos traza sobre la acción de la insulina.

Cromo

El cromo (Cr) es un elemento mineral esencial que ha recibido atención considerable ya que se le atribuyen algunos efectos benéficos sobre la función biológica del ser humano. El cromo químicamente existe en varios estados de oxidación desde -2 hasta +6. Los estados de oxidación más estables son el trivalente (+3) y el hexavalente (+6). El Cr⁺³ es la forma con más estabilidad química y se enlaza a ligandos que contienen nitrógeno, oxígeno o radicales sulfuro, formando complejos octaédricos; por su parte, el Cr⁺⁶ es tóxico para el organismo.¹³

La cantidad de ingesta del cromo es de 50 a 200 µg/día y su contenido en los alimentos es variable (cuadro I). Se absorbe en el intestino delgado, especialmente en el yeyuno. El mecanismo de absorción no se conoce con precisión, se cree que es por difusión o por una proteína transportadora. Aminoácidos como la metionina y la histidina, así como la vitamina C, favorecen la absorción del cromo, en tanto los fitatos y los antiácidos la inhiben.^{14,15}

En el cuerpo humano los órganos que almacenan altas cantidades de cromo son el riñón, hígado, músculo, bazo, corazón, páncreas y hueso. Se excreta principalmente por el riñón y en menor cantidad en el sudor, heces y en el cabello.¹⁶ En 1993, Striffer y colaboradores demostraron experimentalmente que el cromo ejerce acción en la expresión o actividad del receptor de insulina.¹⁷ Posteriormente, Lukaski describió la acción biológica del cromo en la regulación de la secreción de la insulina, con la finalidad de tener una mayor efectividad de la molécula de insulina.¹²

Mertz propuso que la acción biológica del cromo se debe a la unión de éste en un complejo con el ácido nicotínico y los aminoácidos, al cual denominó *factor de tolerancia a la glucosa* (FTG).¹⁶ En la década de los ochenta del siglo pasado, Wada y Yamamoto¹⁸ aislaron y caracte-

rizaron un oligopéptido que une al cromo; lo denominaron *sustancia que une al cromo de bajo peso molecular* (LMWCr, por sus siglas en inglés) o *cromodulina*, como se conoce actualmente.¹⁹ El oligopéptido tiene un peso molecular aproximado de 1500 Da y está constituido por cuatro tipos de aminoácidos: glicina, cisteína, glutamato, aspartato y enlaza a cuatro iones de cromo.²⁰ La liberación de la cromodulina se parece a la secreción hormonal ya que se libera en la circulación sanguínea en respuesta a un estímulo que puede ser la hiperglucemia.^{20,21}

Cuadro I
Contenido de cromo por grupo de alimentos

Grupos de alimentos	Cromo (µg/100 mg)
Pescado	< 2
Aves	< 2
Carne roja	< 2
Frutas	20
Vegetales	> 20
Granos	> 20
Harina integral	1.75
Harina blanca	0.60

El transporte de los iones de cromo se lleva a cabo mediante la proteína transferrina como respuesta a incrementos en las concentraciones de insulina plasmática.¹⁹ La acción primaria del cromo como complejo cromo-cromodulina es mediante un sistema de autoamplificación de la señal de la insulina por la activación de la región tirosinacinas en la subunidad beta del receptor de insulina,²²⁻²⁴ la cual modifica la captura de la glucosa y el metabolismo de los lípidos.

El mecanismo de acción propuesto por Vincent¹⁹ para la activación de la región tirosinacinas en el receptor de insulina como respuesta a la insulina, comienza con la unión de la insulina a su receptor que permite la entrada del cromo existente en la sangre a las células dependientes de insulina; dentro de la célula, el cromo se une a la apocromodulina (forma inactiva de la cromodulina porque no tiene iones cromo) y se convierte en cromodulina, la cual se une al receptor de insulina y activa la cascada de las cinasas. Cuando la concentración de insulina disminuye,

la cromodulina se libera del receptor y se re-
vierten sus efectos (figura 1).¹⁹

No existe evidencia de que el cromo sea
componente de las subunidades del receptor,
que actúe como un accesorio para el enlace de
la insulina con su receptor o se desempeñe como
un segundo mensajero en la mediación del efecto
de la insulina.^{22,24}

El cromo desempeña papeles adicionales par-
ticularmente en el metabolismo de la glucosa y
los lípidos. Así mismo, tiene acción sobre la acti-
vidad de la lipoproteína lipasa y existen reportes
de su acción en el metabolismo del colesterol.
Algunos estudios demuestran que con un suple-
mento de cromo se incrementan las lipoproteínas
de alta densidad (HDL), con una disminución
de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) sin
un mecanismo de acción bien definido.²⁵⁻²⁷

Se reportan deficiencias de este elemento en
personas ancianas; aparentemente las concen-
traciones de cromo disminuyen con la edad²⁸
y en ciertas enfermedades como las cardio-
vasculares y la diabetes mellitus.¹⁸ Aunque el
cromo es esencial para la acción de la insulina,
existen limitaciones en la estimación del cromo
nutricional en cada individuo.

Deben realizarse estudios adicionales con
el cromo respecto a la insulina, la glucosa y los
lípidos, ya que existe controversia en cuanto a
la relación entre hiperinsulinemia, resistencia a
la insulina, alteraciones en el metabolismo de
la glucosa y la deficiencia de este elemento.

Cinc

El cinc (Zn) es un metal que se encuentra en
diferentes valencias, pero la forma químicamente
combinable es el estado de oxidación +2 (Zn^{+2});
no existe evidencia de que este metal sufra oxi-
dación o reducción en reacciones biológicas, lo
que permite que este elemento se transporte y
utilice más fácilmente. El cuerpo humano con-
tiene aproximadamente 1.5 a 2.5 g de cinc. La can-
tidad de ingesta de cinc es de 12 a 16 mg/día y
el contenido en los alimentos es variable (cua-
dro II).²⁹ Se encuentra en algunos órganos (hígado,
riñón), tejidos (óseo, piel) y fluidos corporales.
Fácilmente forma complejos tetraédricos con
compuestos nitrogenados ricos en electrones,
como aminoácidos, péptidos, proteínas y

nucleótidos; además, tiene afinidad por los radi-
cales tioles e hidroxilos.^{29,30}

Es necesario mantener un estado constante de
cinc celular (homeostasis del cinc), incluso con
variaciones en la ingesta de este elemento, para
desarrollar las funciones fisiológicas. De tal for-
ma, la absorción del cinc no sólo depende de la
solubilidad de los ligandos que lo contienen, sino
del elemento mismo.³¹ La deficiencia de los mine-
rales traza en el ser humano puede ser el resulta-
do de una ingesta inadecuada del mineral en la
alimentación o de una alteración en la absorción
en presencia de ingestas adecuadas en las comi-
das.²⁹⁻³¹ Los ligandos con peso molecular bajo
como los aminoácidos (histidina y cisteína), áci-
dos orgánicos (ácido cítrico) y algunas prosta-
glandinas, pueden incrementar la solubilidad y
facilitar la absorción.²⁹

Los factores que disminuyen o dañan la ab-
sorción incluyen constituyentes alimenticios tales
como las fibras o fitatos, fármacos y otros com-

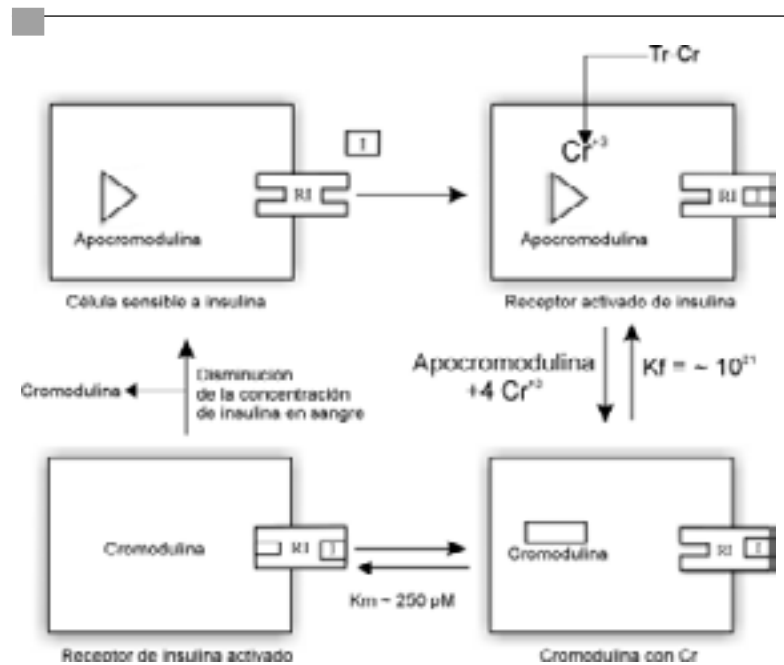


Figura 1. Activación de la región cinasa del receptor de insulina (RI) por la cromodulina en respuesta a insulina (I). La forma inactiva del RI se convierte a la forma activa por el enlace de I. Esto desencadena un movimiento de cromo (presumiblemente en la forma de Cr-transferrina, Tr-Cr) de la sangre al interior de la célula sensible a insulina, la cual a su vez resulta en el enlace del cromo a la apocromodulina (triángulo). Finalmente, la cromodulina (cuadrado) se enlaza al RI activando la región de las cinasas. La apocromodulina es incapaz de enlazar al RI y activar la región de las cinasas. Cuando las concentraciones de I disminuyen, la holocromodulina es liberada de la célula. Referencia 19

puestos químicos que pueden interactuar con el cinc.³⁰⁻³² Algunos elementos químicamente similares como el cobre, hierro o calcio, muestran una vía igual que la del cinc para su absorción; las células mucosas del intestino compiten por su captura.²⁹

El cinc es uno de los oligoelementos más importantes en la nutrición y la salud en el hombre, pues desempeña un papel importante en una serie de procesos metabólicos: participa en el sitio catalítico de varios sistemas enzimáticos como las metaloenzimas,^{33,34} como ion estructural en membranas biológicas,³⁵ en el crecimiento y diferenciación celular,³⁶ en el sistema inmunológico,³⁷ en la regulación del ADN y la apoptosis,³⁸ además, guarda una relación estrecha con la síntesis de ciertas proteínas como la insulina.³⁹

Se conoce desde hace décadas que existe una relación entre la insulina y el cinc en la célula beta,⁴⁰ donde desempeña un claro papel en la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina, así como en la estructura hexamérica de esta hormona; aproximadamente 0.5% de la insulina cristalina es cinc.³⁹

Estudios *in vitro* muestran la presencia de formas diméricas de la insulina en presencia de cinc a un pH neutro que favorece la formación de un hexámero que se conforma de tres dímeros, el cual es relativamente estable.³⁹

Cambios en la conformación terciaria producen alteraciones en la actividad biológica de esta hormona. Existen datos que sugieren modificaciones conformacionales de la insulina que afectan el enlace con su receptor y las propiedades antigénicas de ella.⁴⁰

El papel del cinc en el metabolismo de los carbohidratos es de gran interés por la acción de este elemento sobre la insulina. Estudios realizados en animales y humanos indican que la deficiencia de cinc se asocia con la reducción en la secreción de insulina, resistencia tisular a la acción de esta hormona y aumento en las concentraciones séricas de glucosa.^{36,41-44}

El efecto predominante sobre la homeostasis del cinc en un estado de hiperglucemia es la hipocincemia, que puede ser el resultado de hipercincuria o de la disminución en la absorción gastrointestinal del cinc.⁴⁵

En 1966, Quaterman y colaboradores demostraron que la deficiencia de cinc en las ratas —inducida por la dieta— producía una disminución en la capacidad del páncreas para secretar insulina en respuesta a una carga de glucosa.⁴⁶ Pocos años después, Boquist y colaboradores realizaron un estudio en hamsters que alimentaron con una dieta deficiente de cinc; demostraron que los animales cursaban con hiperglucemia.⁴⁷ Esto sugiere que la deficiencia de cinc reduce la capacidad del páncreas para responder apropiadamente, además, existe una disminución en la granulación de la célula beta pancreática.⁴⁷

Por otra parte, a fin de localizar los puntos por los cuales el cinc actúa en el metabolismo de los carbohidratos, Brand y Kleineke realizaron experimentos *in vitro* con hepatocitos de ratas alimentadas con cinc y observaron que a bajas concentraciones de éste hubo inhibición de la gluconeogénesis y una estimulación significativa de la glucólisis.⁴⁸ Con ello demostraron que el cinc ejerce su acción en tres enzimas reguladoras clave de la glucólisis y gluconeogénesis: inhibe la fosforilasa, activa a la piruvatoquinasa y a la fructosa 2,6 bifosfatasa/fosfofructocinasa-2.

El cinc inhibe a la fosforilasa dependiente de AMPc y fosforila a la glucógeno fosforilasa (en-

Cuadro II
Contenido de cinc por grupo de alimentos

Grupos de alimentos	Cinc (mg/100 g)
Mariscos	
Ostiones	17 a 91
Cangrejo	3.8 a 4.3
Camarón	1.1
Atún	0.5 a 0.8
Carnes y aves	
Hígado	3.1 a 3.9
Pollo	1.0 a 2.0
Res	3.9 a 4.1
Ternera	3.1 a 3.2
Cerdo	1.6 a 2.1
Huevos y productos lácteos	
Huevo	1.1
Leche	0.4
Queso	2.8 a 3.2
Leguminosas	0.6 a 1.0
Granos y cereales	
Arroz y pastas	0.3 a 0.8
Pan de trigo	1.0
Pan blanco	0.6 a 0.8
Vegetales	0.1 a 0.7
Frutas	< 0.1

zima que rompe el glucógeno en glucosa e introduce un grupo fosfato a cada molécula de glucosa proveniente de glucógeno);⁴⁹ este paso da lugar a un incremento en la glucosa 1-fosfato que se convierte en glucosa 6-fosfato y se transforma en glucosa y continúa a la vía de la glucólisis.

La activación de la piruvatoquinasa por el Zn^{+2} cataliza la reacción del fosfoenolpiruvato a piruvato, último paso de la glucólisis. El piruvato se convierte a acetil coenzima A y continúa por la vía del ciclo de Krebs.⁴⁸ Cuando la piruvatoquinasa se inactiva, el fosfoenolpiruvato se utiliza en la gluconeogénesis.⁴⁹

La fructosa 2,6 bifosfatasa/fosfofructocinasa-2 regula la gluconeogénesis y la glucólisis mediante el efector alostérico fructosa 2,6-bifosfato.⁴⁸ El efector activa la fosfofructocinasa (enzima que produce fructosa 1,6-bifosfato) e inhibe la fructosa 1,6-bifosfatasa (enzima regulatoria en la gluconeogénesis) promoviendo la glucólisis e inhibiendo la gluconeogénesis.⁴⁹ Por otra parte, el cinc es un factor necesario para una gran cantidad de enzimas, particularmente la superoxidodismutasa, catalasa y peroxidasa. Las alteraciones en el metabolismo del cinc contribuyen al daño tisular de las células beta pancreáticas.⁵⁰

Un mecanismo propuesto mediante el cual el proceso inmune daña las células beta es a través de la inducción mediada por citocinas de agentes oxidantes. Estos agentes oxidantes incluyen radicales libres, los cuales tienen electrones no apareados, como los radicales superóxido (O^{-2}), alcoxilo (RO^{-}) y radicales peroxilo (ROO^{-}), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y peróxidos de lípidos ($LOOH$).⁵¹ La distribución y la función del cinc son de vital importancia ya que existen cambios en la actividad de estas enzimas con la administración del cinc.⁵²

Se conoce que el cinc es un elemento importante en la síntesis, secreción y almacenamiento de la insulina y desempeña un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos; al igual que en el cromo, la evaluación del cinc nutricional⁵³ es difícil debido al control homeostático del cinc.³¹ Para estimar si existe deficiencia de cinc se ha cuantificado en varios elementos como eritrocitos, leucocitos, neutrófilos y, más comúnmente, en plasma. Dicha cuantificación tiene sus limitaciones pues depende de la ingesta de alimentos ricos en cinc, el estrés, algunas infecciones y medicación con anticonceptivos orales.⁵⁰

Conclusiones

El cromo y el cinc tienen acción sobre las reacciones celulares básicas que se requieren tanto para mantener la homeostasis en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, como la producción de energía, y así tener cierta influencia quizá como prevención para el desarrollo y progresión de enfermedades crónicas degenerativas, como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. Se debe dar importancia a la utilización de estos elementos esenciales para el tratamiento individual o en combinación con algunos tratamientos farmacológicos antihiper-glucémicos que pudieran tener un efecto sinérgico con base en los mecanismos de acción propuestos para ambos elementos traza.

Referencias

1. Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. *Ann Clin Biochem* 1996;33: 486-510.
2. Nielsen FH. Ultratrace elements in nutrition. *Ann Rev Nutr* 1984;4:21-41.
3. Greger JL. Mineral bioavailability/new concepts. *Nutr Today* 1987;22:4-9.
4. Kahn CR. Current concepts of the molecular mechanism of insulin action. *Ann Rev Med* 1985;36:429-451.
5. Roth RA, Lui F, Chin JE. Biochemical mechanism of insulin resistance. *Hormone Res* 1994;41(Suppl 2): 51-55.
6. Davis CM, Sumall KH, Vincent JB. A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry* 1996;35:12963-12969.
7. Ping L, Elmendorf J. Changes in plasma membrane architecture as a basis for chromium-activated GLUT traslocation. *Diabetes* 2003;52(S1):A532.
8. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17(6):548-555.
9. Baumgartner TG. Trace elements in clinical nutrition. *NCP* 1993;8(6):251-263.
10. O'Connell BS. Selected vitamins and minerals in the management of diabetes. *Diabetes Spectrum* 2001;14(3):133-148.
11. Sing RB, Niaz MA, Rastogi SS, Bajaj S, Gaoli Z, Shoumin Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr* 1998;17(6): 564-570.
12. Lukaski HC. Chromium as a supplement. *Annu Rev Nutr* 1999;19:279-302.
13. Jeejeebhoy KN. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. *Nutr Rev* 1999;57(11):329-335.

14. Dowling H, Offenbacher E, Pi-Sunyer X. Effects of aminoacids on the absorption of trivalent chromium and its retention by regions of the rat small intestine. *Nutr Res* 1990;10:1261-1271.
15. Seaborn C, Stoecker B. Effects of antacid ascorbic acid on tissue accumulation and urinary excretion of Cr51 chromium. *Nutr Res* 1990;10:1401-1407.
16. Mertz W. Is chromium essential for humans? *Nutr Rev* 1988;46:17-20
17. Striffler J, Polansky M, Anderson R. Dietary chromium enhances insulin secretion in perfused rat pancreas. *J Trace Elem Exper Med* 1993;6:75-81.
18. Yamamoto A, Wada O, Suzuki H. Purification and properties of biological active chromium complex from bovine colostrum. *J Nutr* 1988;118:39-45.
19. Vincent JB. The biochemistry of chromium. *J Nutr* 2000;130:715-718.
20. Vincent JB. Mechanism of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *J Am Coll Nutr* 1999;18(1):6-12.
21. Mertz W. Effects and metabolism of glucose tolerance factor. *Nutr Rev* 1975;33:129-135.
22. Davis C, Vincent J. Chromium oligopeptide activates insulin receptor kinase activity. *Biochemistry* 1997; 36:4382-4385.
23. Roth R, Lui F, Chin J. Biochemical mechanism of insulin resistance. *Hormone Res* 1994;41(Suppl 2):51-55.
24. Anderson R. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium. *J Am Coll Nutr* 1997;16:404-410.
25. Thomas V, Gropper S. Effect of chromium nicotinic acid supplementation on selected cardiovascular disease risk factors. *Biol Trace Elem Res* 1996;55:297-305.
26. Anderson R, Polasky M, Bryden N, Canary J. Supplemental chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low chromium diets. *Am J Clin Nutr* 1991;54:909-916.
27. Juturu V, Komorowski JR. Chromium: a systematic overview and metaanalysis. *Diabetes* 2002;51(S2):A488.
28. Mertz W. Chromium levels in serum, hair, and sweat decline with age. *Nutr Rev* 1997;55:373-375.
29. Groff JL, Gropper SS. Microminerals. En: Groff JL, Gropper SS, editors. *Advanced nutrition and human metabolism*. Third edition. Belmont CA: Wadsworth/Thomson Learning; 2000. p. 401-469.
30. Hunt J, Matthys L, Johnson L. Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovogetarian and omnivorous diets for 8 week. *Am J Clin Nutr* 1998;67:421-430.
31. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000;130:1360S-1366S.
32. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000;130:1378S-1383S.
33. McCall KA, Huang Ch, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* 2000; 130:1437S-1446S.
34. Black RE. Zinc deficiency, infections disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003;133: 1485S-1489S.
35. O'Dell BL. Role of zinc in plasma membrane function. *J Nutr* 2000;130:1432S-1436S.
36. Chen MD, Chen MD, Lin PY, Chen PS, Cheng V, Lin WH. Zinc attenuation of GDP binding to brown adipocytes mitochondria is genetically obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res* 1997;57(2):139-145.
37. Klaus-Helge I, Lothar R. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003;133:1452S-1456S.
38. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000;1500S-1508S.
39. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17(2):109-115.
40. Arquilla ER, Thiene P, Brugman T, Ruess T, Sugiyama R. Effects of zinc ion on the conformation of antigenic determinants on insulin. *Biochem J* 1978; 178:289-297.
41. Hendricks DG, Mahoney AW. Glucose tolerance in zinc deficient rats. *J Nutr* 1972;102:1079-1084.
42. Huber AM, Gershoff SN. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 1973;103:1739-1744.
43. Chen MD, Lin WH, Lin PY, Wang JJ, Tsou CT. Investigation on the relationships among blood zinc, copper, insulin and thyroid hormones in non-insulin diabetes mellitus and obesity. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1991;48(6):431-438.
44. 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(2):179-84.
45. El-Yazigi A, Hannan N, Raines D. Effect of diabetic state and related disorders on the urinary excretion of magnesium and zinc in patients. *Diabetes Res* 1993;22:67-75.
46. Quaterman J, Mills C, Humphries W. The reduced secretion of sensitivity to insulin in zinc deficient rats. *BBRC* 1966;25:354-358.
47. Boquist L, Falkmer S, Havu N, Pihl E. Insulin biosynthesis, storage and secretion: pancreatic islet cells and islet cells. *Lakartidningen* 1968;35:3603-3607.
48. Brand IA, Kleineke J. Intracellular zinc movement and its effect on the carbohydrate metabolism of isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1996;271(4): 1941-1949.
49. Díaz-Zagoya J, Hicks-Gómez JJ. *Bioquímica*. Segunda edición. México: Interamericana-McGraw-Hill; 1995. p. 203-253.
50. Strain J. Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. *Proc Nutr Soc* 1991;50:591-604.
51. Faure P, Benhamou PY, Perard A, Halimi S, Roussel AM. Lipidperoxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:282-288.
52. Szaaleczky E, Prechl J, Fehér J, Somogyi A. Alterations in enzymatic antioxidant defence in diabetes mellitus a rational approach. *Postgrad Med J* 1999; 75:13-17.
53. Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 2000;130:1350S-1354S. **tm**