

**特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬****糖尿病における微量栄養素「鉄」の役割**

池田 康 将

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

(平成30年3月1日受付) (平成30年3月7日受理)

## はじめに

糖尿病患者は全世界的に増加しており、わが国でもここ20年の間に患者数は急激に増加している。加えて、糖尿病が強く疑われる、もしくは糖尿病の可能性が否定できない糖尿病予備軍も増加しており、それらが加齢とともに増加することが明らかとなった<sup>1)</sup>。高齢化社会が急速に進行していることも患者数増加の一因と考えられ、加齢性疾患の一種ともいえる。肥満、インスリン抵抗性、高血圧、高脂血症というメタボリック症候群も糖尿病のハイリスク群であるが、これらの患者も増加している。また糖尿病を有した患者においては心腎脳血管疾患<sup>2)</sup>、癌<sup>3)</sup>のリスクも上昇することから、糖尿病の予防と克服は喫緊の課題である。糖尿病増加の原因として一般的によく知られているものに、カロリー摂取過多、運動不足、不規則な生活習慣がある。実際、糖尿病治療は、まず栄養指導・食事療法から開始されることから分かるように、栄養・食事の重要性は言うまでもない。

食事からは生命活動に必要な栄養素を摂取している。栄養素には、三大栄養素であるタンパク質、炭水化物、脂質を含む多量栄養素と、ビタミン・ミネラル類を含む微量栄養素に大別される。更にミネラルは、多量ミネラル7種類（カルシウム、リン、カリウム、硫黄、塩素、ナトリウム、マグネシウム）と微量ミネラル9種類（鉄、亜鉛、銅、マンガン、クロム、ヨウ素、セレン、モリブデン、コバルト）に分類される。微量ミネラル群は、抗酸化作用、ヘモグロビンなどのタンパク質合成、各種酵素構造や活性の維持、エネルギー代謝などさまざまな生理機能に関与することで生体内恒常性維持に寄与している。また必須微量栄養素には金属元素が含まれており、その中で鉄は生体内において最も多く存在する金属元素である。糖尿病の食事療法ではカロリー制限の範囲内で三大栄養素ならびに必要な微量栄養素中心にバランス良

く摂取することが重要であるが、近年、微量栄養素が糖尿病の病態に関与している<sup>4)</sup>ことが明らかとなり、それらの重要性が改めて注目されるようになってきている。鉄も例外ではなく、糖尿病との関連性が報告されている。本稿では、必須微量栄養素である鉄と糖尿病の関連について解説する。

## 生体内における鉄の動態とその役割

ヒトの体内鉄含有量は約3~5gであり、男性に比べて女性の方が少ないという性差がある。これは女性では月経による出血のために鉄を喪失しているためであるが、閉経後にはこの男女差は消失する<sup>5)</sup>。生体内の鉄の分布について、65%は赤血球のヘモグロビン鉄として、10%は骨格筋のミオグロビンとして存在しており、残りは肝臓、脾臓、骨髄などで貯蔵鉄として存在する。

生体内鉄量は過剰かつ不足にならないように厳密に制御されている。食事から摂取された鉄は十二指腸より吸収される一方、汗、尿、糞便、消化管粘膜脱落などにより鉄は排泄されるが、その量は吸収・排泄ともに1mg/日とわずかである。このように生体には積極的に鉄を吸収・排泄する機構がないために鉄はほとんど再利用されている。主には網内系において、マクロファージに貪食された老廃赤血球のヘモグロビン鉄がヘムオキシゲナーゼ-1により分解され遊離した鉄はトランスフェリンと結合して運搬されることによって再利用される。生体内鉄貯蔵で最も重要な役割を果たしている臓器は肝臓である。肝細胞内において鉄は大部分がフェリチンに格納され貯蔵される。また、細胞質で合成されたフェリチンの一部は血清中に分泌されることから、臨床において血清フェリチン濃度は生体内貯蔵鉄量のマーカーとして用いられている<sup>6)</sup>。

鉄は、ヘモグロビン合成、ミトコンドリアでのエネル

ギー産生、細胞増殖やアポトーシスに関与しており、また全ての細胞において抗酸化作用などを活性化させるヘム鉄として利用されるために、鉄は生命機能維持に重要である。また、細胞外ではトランスフェリンなどに結合して、細胞内ではフェリチンに格納されて存在することは前述のとおりである。しかしこれらの鉄結合タンパクに格納されない鉄は、遊離鉄イオンとして存在し、フェントン反応 ( $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$ ) による活性酸素種の産生を触媒するために酸化ストレスによって細胞傷害性に作用する<sup>7)</sup>。遺伝的鉄蓄積疾患であるヘモクロマトーシスや過剰輸血による鉄過剰に伴う心臓、肝臓、膵臓などの臓器障害は、この酸化ストレスが原因である。一方で正常ヒト集団において、血清フェリチンと酸化ストレスのマーカー8-OHdG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) が正相関する<sup>8)</sup>ことが明らかにされており、生体内鉄量が正常範囲内においても血清フェリチンは酸化ストレスを反映していると考えられる。

#### 日本における年齢別鉄摂取量

厚生労働省の国民健康・栄養調査の鉄摂取量について、14歳までは実際の摂取量は、至適摂取量をほぼ満たしているものの、15-19歳では男女ともに至適摂取量を下回っている。特に女性の15-49歳においては月経のために実際の摂取量は不足していると考えられ、鉄欠乏に陥りやすい。しかし、50歳以降は男女ともに至適摂取量を上回っている(図1)。よって、閉経後女性ならびに高齢男性では、生体内鉄量は十分であるため鉄を積極的に摂取する必要はないと考えられるが、普段の食事に加

えて、鉄サプリメント、鉄含有機能性食品を摂取すると鉄摂取が過剰となり生体内鉄量が増加する結果、酸化ストレス増加を助長する可能性がある。

#### 鉄と糖尿病の関連性

鉄と関連する疾患、特に鉄過剰については、ヘモクロマトーシスなど遺伝性鉄蓄積疾患や頻回な輸血に伴う二次性鉄過剰症がある。近年、これまで鉄蓄積と無関係と考えられていた肝疾患、神経変性疾患などにおいても、鉄が病態に関与していることが明らかにされ、その中の一つであるC型肝炎は肝臓に鉄が蓄積しており、瀉血療法による鉄除去が肝炎活動性抑制に効果的であるため、実臨床において治療応用されている。同様に、糖尿病においても鉄との関連が示唆されるようになっている。

正常集団と比較して2型糖尿病患者では血清フェリチン値で表される生体内鉄量が高値であること<sup>9)</sup>、赤身肉などヘム鉄を多く摂取するほど2型糖尿病の発症リスクが増加すること<sup>10)</sup>が報告されている。少数例での検討であるが、瀉血による生体内鉄量減少がインスリン感受性を改善させること<sup>11)</sup>や、動物を用いた検討では、瀉血や鉄摂取制限によって酸化ストレスを抑制してインスリン分泌能維持によって耐糖能が改善することも明らかにされている<sup>12-14)</sup>。よって、糖尿病の病態においても、鉄が重要な役割を果たしており、生体内鉄量を減少させることで糖尿病を改善できる可能性を示唆している。そこで次項では、糖尿病と関連した疾患である、1) 肥満、2) 糖尿病性腎症、3) 骨格筋萎縮、各々における鉄の役割について、われわれが明らかにした知見を概説する。

男性				女性				
年齢	必要摂取量	至適摂取量	実際の摂取量	年齢	必要摂取量	至適摂取量	月経時の必要摂取量	実際の摂取量
1-6	4.0	5.0	4.4	1-6	4.0	4.5	—	4.1
7-14	16	6.3	6.9	7-14	7.0	5.5	—	6.3
15-19	8.0	9.5	8.9	15-19	5.5	10.0	14.0	7.9
20-29	6.0	7.0	7.6	20-29	5.0	7.0	10.5	6.6
30-49	6.5	7.5	7.5	30-49	5.5	6.5	10.5	6.6
50-69	6.0	7.5	8.6	50-69	5.5	6.5	10.5	7.8
70-	6.0	7.0	8.7	70-	5.0	6.0	—	7.9

図1. 日本人の男女別鉄摂取量 (平成28年国民健康・栄養調査より)

1) 鉄除去による抗肥満効果

伊藤が提唱したメタボリックドミノ<sup>15)</sup>において、内臓脂肪蓄積、いわゆる肥満はドミノの最初に位置しており、糖尿病を含めた各種疾患発症の原因となる。肥満における鉄に関して、腹部CTで計測された内臓脂肪蓄積量と血清フェリチン値が正相関する<sup>16)</sup>こと、高脂肪飼料による肥満マウスでは正常マウスと比較して白色脂肪組織の鉄濃度が高値である<sup>17)</sup>ことが報告されている。これらは生体内鉄量増加と肥満が関連することを示唆しており、鉄除去によって肥満を改善できる可能性が考えられる。われわれは、その仮説を検証するために、肥満糖尿病モデル KKAY<sup>Ta/Jcl</sup> マウスに鉄キレート薬デフェロキサミン (Deferoxamine: DFO) を用いて検討した。

Vehicle 投与群と DFO 投与群の2群に分けて、8週齢より2週間 vehicle もしくは DFO の腹腔内投与を行った。DFO による鉄除去によって軽度のヘモグロビン値低下と体重減少の傾向を認め、血清フェリチン値、脂肪組織鉄量は DFO 群で有意に低下した。空腹時血糖値は2群間に差を認めなかったが、DFO 群でインスリン値は有意に低下しており、HOMA-IR (Homeostasis model assessment-Insulin Resistance) は低値を示した。腹腔内グルコース投与ならびにインスリン投与による耐糖能とインスリン感受性の評価では、DFO 群にて改善

が認められた。肥満について、脂肪組織重量ならびに脂肪組織径は DFO 群で有意に減少し、脂肪組織マクロファージ浸潤や TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor-alpha) ならびに MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) 炎症性サイトカイン発現の増加 DFO 群で抑制された。尿中 8-OHdG 排泄量は DFO 投与にて低下し、同様に DHE (Dihydroethidium) 染色による評価においてスーパーオキシド産生も減少した (図2)。以上より、肥満・糖尿病モデルマウスにおいて DFO を用いた鉄除去により白色脂肪の組織重量低下と細胞径縮小が認められ、肥満の進展は抑制された。その機序として、鉄除去による酸化ストレス、マクロファージ浸潤、炎症性サイトカインの抑制によるものと考えられた。肥満において、酸化ストレスや炎症性サイトカインの増悪はマクロファージ浸潤を亢進させ、さらなる脂肪組織肥大・肥満といった悪循環を促進するが、鉄除去はそれを抑制できると考えられ、鉄制御が肥満・糖尿病の病態改善につながることを示唆された<sup>18)</sup>。

2) 糖尿病性腎症進展に対する鉄摂取制限の抑制効果

糖尿病は、脳梗塞、狭心症・心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの大血管障害と腎障害・網膜症・神経障害などの小血管障害を合併する。なかでも糖尿病性腎症は進行

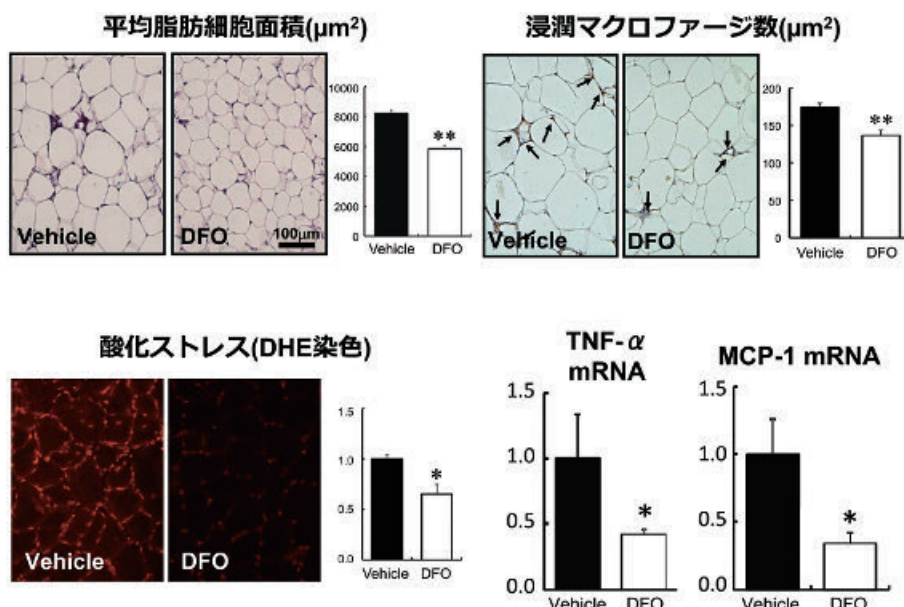


図2. 鉄除去薬デフェロキサミン(DFO)の肥満の抑制効果 (Tajima and Ikeda, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012から引用改変). 矢印: マクロファージ

すると末期腎不全に至り透析が必要となる。糖尿病患者の増加に伴って腎症の合併数も増加しており、1998年以降はわが国の透析導入原因疾患の第一位となっている<sup>19)</sup>。さらに近年、臓器連関の概念が確立され、腎機能悪化は脳心血管などの他臓器障害を合併する悪循環を形成して、予後を著しく悪化させることも明らかとなった。糖尿病性腎症の発症・進展にはさまざまな要因が複合的に関与すると推察されており、酸化ストレスもその一つである<sup>20)</sup>。鉄はフェントン反応により酸化ストレス産生を触媒するために、鉄は酸化ストレスのソースとして糖尿病性腎症の病態にも関与している可能性があり、鉄摂取制限により酸化ストレスを減少して、糖尿病性腎症の進展を抑制できる可能性がある。そこで糖尿病性腎症に対する鉄摂取制限の効果について、糖尿病性腎症発症モデルとして2型肥満糖尿病モデル *db/db* マウスを、対照マウスとしてヘテロ *db/m* マウスを用いて検討した。普通飼料 (ND) と組成が同じであり鉄含有量のみが10分の1である低鉄飼料 (LID) を作成して用いた。*db/db* マウスを ND 群, LID 群に分けて、*db/m* マウスに ND を与えたものと比較した。*db/m* マウスと比べて *db/db* マウスは実験開始時において、既に尿中アルブミン排泄

量は増加しており、4週、8週間経過後にはさらなる排泄量の増加を認めた。*db/db* マウス LID 群ではアルブミン排泄量の増加は抑制された。*db/db* マウス ND 群では、糸球体肥大、メサンギウム領域増加、コラーゲンIVやフィブロネクチンなど細胞外基質増生がみられたが、これらは LID によって抑制された。また、*db/db* マウス ND 群の腎臓組織では DHE 染色によるスーパーオキシド産生は増加していたが、LID 群ではその増加は抑制された (図3)。以上から、鉄摂取制限は酸化ストレスを減少でき、糖尿病性腎症の進展抑制に効果的であることが示唆された<sup>21)</sup>。しかし、腎臓鉄含有量は *db/db* マウスと *db/m* マウスと差がみられなかった一方、尿中鉄排泄量は *db/db* マウスで増加を認めたことから、糖尿病性腎症における腎臓鉄ハンドリングを含めた鉄動態とその意義についてはさらなる検討が必要である。

### 3) 骨格筋量維持における鉄の役割

近年、加齢に伴う骨格筋量減少 (サルコペニア) がトピックとなっている。筋力低下は歩行・嚥下などの日常動作低下につながり生活の質の悪化に大きく関与する。そのために健康寿命を維持するためにも骨格筋量の維持

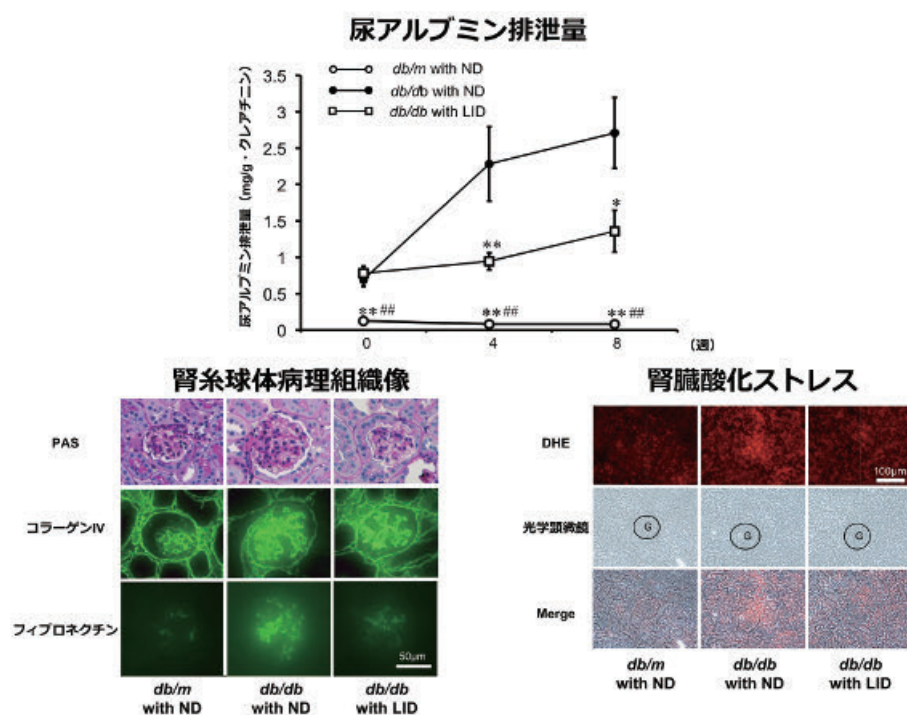


図3. 鉄摂取制限による糖尿病性腎症の抑制効果 (Ikeda and Enomoto, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2013から引用改変). G: 糸球体



は重要な治療標的である。糖尿病患者においては、非糖尿病患者と比較してサルコペニア率が高いこと<sup>22)</sup>、糖尿病性腎症患者でもサルコペニア合併率は高率であること<sup>23)</sup>が報告された。一方、肥満に合併する骨格筋量減少（肥満サルコペニア）は、肥満のみ、サルコペニアのみ、それぞれ単独で有するよりもインスリン抵抗性が増悪すること<sup>24)</sup>、加えて耐糖能異常、高血圧、高脂血症などメタボリック症候群の危険性が増加することが明らかにされた<sup>25)</sup>。糖代謝に関わる臓器には骨格筋、肝臓、脂肪組織などがあり、このうち骨格筋が最も糖取込み量が多いが、糖尿病では骨格筋への糖取込みが減少する。そのため、骨格筋量の低下は糖代謝を悪化させることで糖尿病につながるといえる。よって、高齢者における糖尿病とその予備軍を含めた増加には骨格筋量減少も一部関与していると考えられる。

骨格筋と鉄の関係について、生体内鉄量と骨格筋量は負の相関を有していることが報告されている<sup>26)</sup>。われわれも、2型糖尿病モデルマウス (*db/db* マウス) 骨格筋鉄濃度が対照マウスと比較して増加していることを確認している（未発表データ）。このことから、骨格筋量維持において鉄の何らかの関与が示唆されるも、その役割は不明であった。骨格筋は高代謝臓器であり、かつ分

解と合成のバランスによって骨格筋量は維持されている。加齢や糖尿病におけるサルコペニアの機序において、骨格筋分解促進が関与するといわれていることから、われわれは鉄蓄積によって骨格筋分解が促進されている仮説をたてて、骨格筋萎縮における鉄の役割を検討した。

8週齢のC57BL/6Jマウスにデキストラン鉄を連日投与して鉄過剰状態にした場合では、腓腹筋、ヒラメ筋、前脛骨筋の重量が低下し、骨格筋線維断面積も低値であった。タンパク分解に関与するユビキチンリガーゼとその上流の制御経路であるAkt-FOXO (forkhead box, subgroup O)シグナルについて、鉄過剰マウスにおいてAktとFOXO3aのリン酸化は抑制され、atrogin-1, MuRF1といったユビキチンリガーゼE3遺伝子発現の増加を認めた。これは鉄がAkt-FOXO3a抑制を介してユビキチンリガーゼE3活性化によるタンパク分解促進に寄与することを示している<sup>27)</sup>。鉄過剰マウスの骨格筋において酸化ストレス増加が認められたことから、抗酸化薬テンポールによって鉄による骨格筋萎縮が抑制できるかを検討した。テンポールにより鉄過剰による骨格筋量減少ならびにatrogin-1, MuRF1の遺伝子発現増加は抑制された（図4）。以上より、鉄蓄積は酸化ストレス-ユビキチンリガーゼ経路を介した骨格筋分解を促進することに

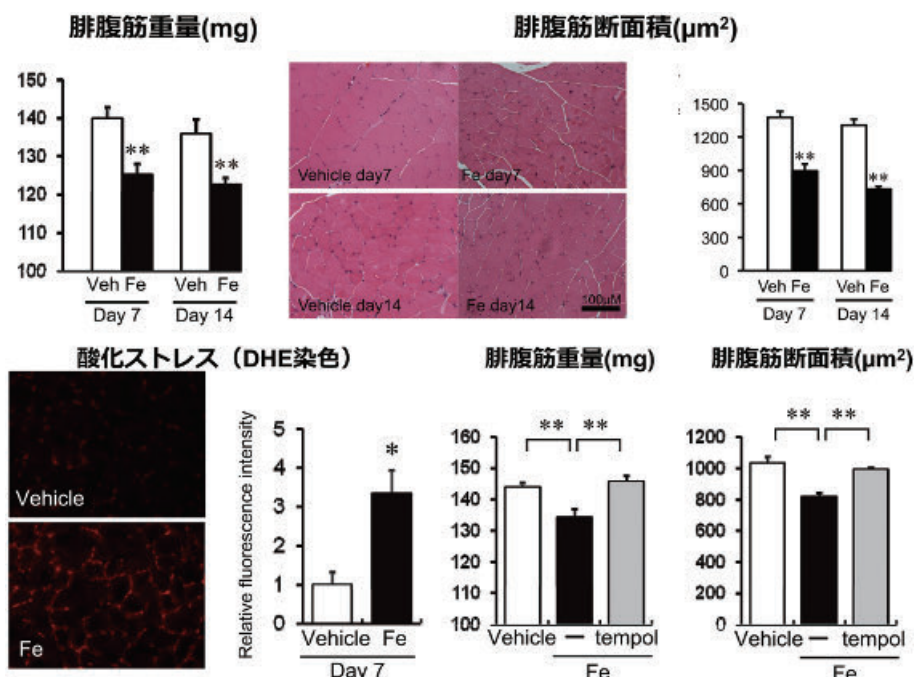


図4. 鉄による骨格筋萎縮と抗酸化薬による萎縮抑制効果 (Ikeda and Imao, et al. J Trace Elem Med Biol. 2016から引用改変)

よってサルコペニアを引き起こすと考えられ、糖尿病性サルコペニアの原因の一つに骨格筋への鉄蓄積の関与が示唆された。

#### おわりに

微量金属栄養素の鉄は、糖尿病やその合併症の病態に酸化ストレスを介して関与すると考えられる(図5)。通常、鉄に関連する疾患は鉄欠乏性貧血が多いことから「鉄欠乏」は注目されるものの、「鉄過剰」はあまり関心が持たれていない感がある。しかし、鉄はフェントン反応を触媒して酸化ストレスを産生することから鉄過剰についても留意する必要がある。実際に鉄除去や鉄摂取制限は生体内鉄量を減少させることで鉄由来の酸化ストレス抑制によって病態改善効果や糖尿病発症リスク低下が期待できるが、鉄欠乏性貧血を含めた副作用のため、鉄除去や鉄制限をどの程度行うかの問題があり、単純に治療へと適用するのは限界がある。糖尿病を含めた生活習慣病において、三大栄養素のみならず鉄を含めた微量栄養素の重要性について今後さらなる検討がすすみ役割が解明されることで、さらなる知見が集積され、新規の治療法への展開・応用につながることを期待される。

#### 文 献

- 1) 平成28年「国民健康・栄養調査」. 厚生労働省.
- 2) Grundy, S.M., Benjamin, I.J., Burke, G.L., Chait, A., Eckel, R.H., Howard, B.V., Mitch, W., Smith, S.C., Jr., Sowers, J.R.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100: 1134-1146, 1999
- 3) Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., Pollak, M., Regensteiner, J.G., Yee, D.: Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674-1685, 2010
- 4) 池田康将, 土屋浩一郎, 玉置俊晃: 糖尿病と食事由来金属元素. *糖尿病*, 56: 919-921, 2013
- 5) Zacharski, L.R., Ornstein, D.L., Woloshin, S., Schwartz, L.M.: Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am. Heart J.*, 140: 98-104, 2000
- 6) Torti, F.M., Torti, S.V.: Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 99, : 3505-3516, 2002
- 7) Kakhlon, O., Cabantchik, Z.I.: The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes(1). *Free Radic. Biol. Med.*, 33:

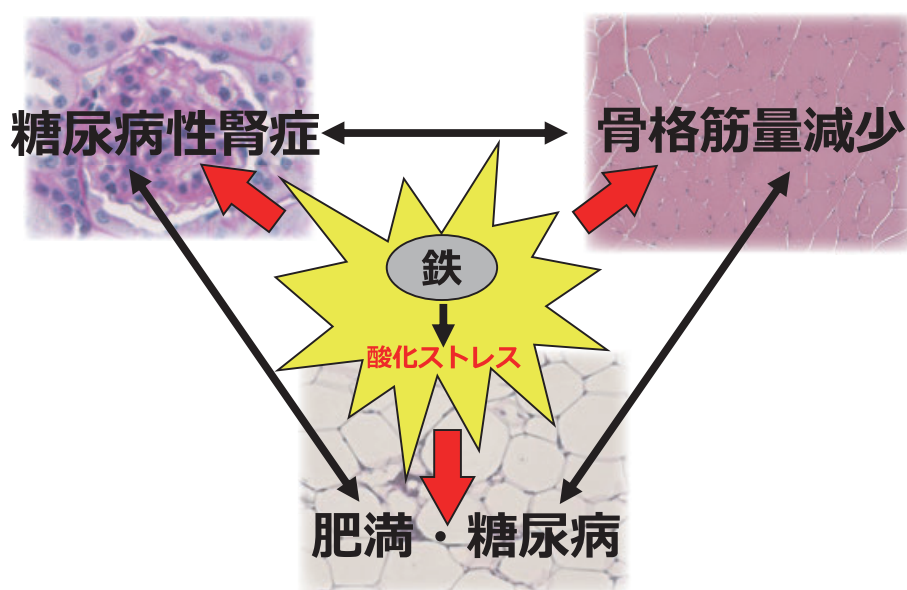


図5. 鉄による酸化ストレスが肥満・糖尿病, 糖尿病性腎症, 骨格筋量減少に関与する概念図

- 1037-1046, 2002
- 8) Nakano, M., Kawanishi, Y., Kamohara, S., Uchida, Y., Shiota, M., Inatomi, Y., Komori, T., Miyazawa, K., Gondo, K., Yamasawa, I.: Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: a study on 2507 healthy people. *Free Radic. Biol. Med.*, **35** : 826-832, 2003
  - 9) Ford, E.S., Cogswell, M.E. : Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes. Care*, **22** : 1978-1983, 1999
  - 10) Jiang, R., Ma, J., Ascherio, A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Hu, F.B. : Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men : a prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.*, **79** : 70-75, 2004
  - 11) Fernandez-Real, J.M., Lopez-Bermejo, A., Ricart, W. : Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin. Chem.*, **51** : 1201-1205, 2005
  - 12) Dongiovanni, P., Valenti, L., Ludovica Fracanzani, A., 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.*, **172** : 738-747, 2008
  - 13) Cooksey, R.C., Jones, D., Gabrielsen, S., Huang, J., Simcox, J.A., Luo, B., Soesanto, Y., Rienhoff, H., Abel, E.D., McClain, D.A. : Dietary iron restriction or iron chelation protects from diabetes and loss of beta-cell function in the obese (ob/ob lep<sup>-/-</sup>) mouse. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **298** : E1236-1243, 2010
  - 14) Minamiyama, Y., Takemura, S., Kodai, S., Shinkawa, H., Tsukioka, T., Ichikawa, H., Naito, Y., Yoshikawa, T., Okada, S. : Iron restriction improves type 2 diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **298** : E1140-1149, 2010
  - 15) 伊藤裕 : Clinical Trend メタボリックドミノとは--生活習慣病の新しいとらえ方. *日本臨床*, **61** : 1837-1843, 2003
  - 16) Iwasaki, T., Nakajima, A., Yoneda, M., Yamada, Y., Mukasa, K., Fujita, K., Fujisawa, N., Wada, K., Terauchi, Y. : Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes. Care*, **28** : 2486-2491, 2005
  - 17) Orr, J.S., Kennedy, A., Anderson-Baucum, E.K., Webb, C.D., Fordahl, S.C., Erikson, K.M., Zhang, Y., Etzerodt, A., Moestrup, S.K., Hasty, A.H. : Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution. *Diabetes*, **63** : 421-432, 2014
  - 18) Tajima, S., Ikeda, Y., Sawada, K., Yamano, N., Horinouchi, Y., Kihira, Y., Ishizawa, K., Izawa-Ishizawa, Y., Kawazoe, K., Tomita, S., Minakuchi, K., Tsuchiya, K., Tamaki, T. : Iron reduction by deferoxamine leads to amelioration of adiposity via the regulation of oxidative stress and inflammation in obese and type 2 diabetes KKAY mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **302** : E77-86, 2012
  - 19) わが国の慢性透析療法の現状. 一般社団法人 日本透析医学会 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>.
  - 20) Yiu, W.H., Wong, D.W., Wu, H.J., Li, R.X., Yam, I., Chan, L.Y., Leung, J.C., Lan, H.Y., Lai, K.N., Tang, S. C. : Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney Int.*, **89** : 386-398, 2016
  - 21) Ikeda, Y., Enomoto, H., Tajima, S., Izawa-Ishizawa, Y., Kihira, Y., Ishizawa, K., Tomita, S., Tsuchiya, K., Tamaki, T. : Dietary iron restriction inhibits progression of diabetic nephropathy in db/db mice. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **304** : F1028-1036, 2013
  - 22) Kim, T.N., Park, M.S., Yang, S.J., Yoo, H.J., Kang, H.J., Song, W., Seo, J.A., Kim, S.G., Kim, N.H., Baik, S.H., Choi, D.S., Choi, K.M. : Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes : the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes. Care*, **33** : 1497-1499, 2010
  - 23) Chung, H.S., Hwang, S.Y., Choi, J.H., Lee, H.J., Yoo, H. J., Seo, J.A., Kim, S.G., Kim, N.H., Choi, D.S., Baik, S.H., Choi, K.M. : Effects of Low Muscle Mass on Albuminuria and Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes : The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2017
  - 24) Srikanthan, P., Hevener, A.L., Karlamangla, A.S. : Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One*, **5** : e10805, 2010

- 25) Lim, S., Kim, J.H., Yoon, J.W., Kang, S.M., Choi, S.H., Park, Y.J., Kim, K.W., Lim, J.Y., Park, K.S., Jang, H. C.: Sarcopenic obesity : prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*, 33 : 1652-1654, 2010
- 26) Kim, T.H., Hwang, H.J., Kim, S.H. : Relationship between serum ferritin levels and sarcopenia in Korean females aged 60 years and older using the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV -2, 3), 2008-2009. *PLoS One* 9 : e90105, 2014
- 27) Ikeda, Y., Imao, M., Satoh, A., Watanabe, H., Hamano, H., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Kihira, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Tsuchiya, K., Tamaki, T.: Iron-induced skeletal muscle atrophy involves an Akt-forkhead box O3-E3 ubiquitin ligase-dependent pathway. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 35 : 66-76, 2016

## *The role of iron, a trace nutrient, on diabetes*

*Yasumasa Ikeda*

*Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The nutrient balance is an important factor to keep healthy state in the body. In various nutrients, iron is a most abundant trace metal element. Iron-deficient anemia is often seen in the iron-related disorders, therefore, lots of functional food, drink, and nutritional supplement are widely provided and used to prevent iron deficiency. On the other hand, over iron intake induces excess iron status, causing increased oxidative stress production via catalyzing Fenton reaction. Recent evidences suggest that iron involves the pathological conditions of non-iron accumulating diseases, and the role of iron is noticed again.

Diabetes is associated with poor prognosis to develop a variety of complications such as cardiovascular disease and diabetic kidney disease (DKD) in addition to diabetic retinopathy and neuropathy. Moreover, patients with diabetes often present reduced skeletal muscle mass, and it causes more impaired insulin resistance by diminishing glucose uptake. Recent studies have shown that iron content is associated with diabetic and obese condition, and high iron intake increases diabetes risk. We have clarified the favorable effect of iron reduction on obesity and DKD through diminishing oxidative stress. In addition, excess iron caused skeletal muscle atrophy and it was ameliorated by an anti-oxidant drug.

Thus, iron plays an important role in diabetes and its complication through oxidative stress production. Further studies are clarifying an important role of trace nutrient including iron and so on, contributing to the development of new therapeutic strategy.

Key words : Iron, Diabetes, Oxidative stress