



Mineraller ve Diabetes Mellitus

Minerals and Diabetes Mellitus

 Murat GÜRBÜZ^a,
 Menşure Nur ÇELİK^b

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Kırklareli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Kırklareli, TÜRKİYE
^bBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Gazi Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Ankara, TÜRKİYE

Received: 22.12.2018
Received in revised form: 22.02.2019
Accepted: 23.02.2019
Available online: 27.02.2019

Correspondence:
Murat GÜRBÜZ
Kırklareli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırklareli,
TÜRKİYE/TURKEY
muratgurbuz@klu.edu.tr

ÖZET Mineraller, metabolizmada çeşitli fizyolojik reaksiyonlarda enzim kofaktörü olarak rol almasının yanında; elektrolit dengesinde, kemik dokunun korunması ve sürdürülmesinde, kan pıhtılaşmasında, sinir iletilerinin düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmektedir. Çinko, krom, magnezyum, mangan, selenyum gibi birtakım minerallerin dolaşımdaki seviyeleri diyabet için önemli bir prediktör olabilmekte ve suplementasyonları diyabetik bireylerin sağlık durumlarında yararlı etkiler oluşturabilmektedir. Glukoz homeostazi pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun kontrolü ve koordinasyonu ile sağlanmaktadır. Vücuttaki insülinin üretilmemesi veya kullanılmaması durumunda kan glukoz homeostazında bozulmalar meydana gelmekte ve vücuttan bazı minerallerin aşırı atılımı gerçekleşebilmektedir. Aşırı atılım ile gereksinimin artması sonucu glukoz metabolizma yolağında, beta hücre fonksiyonunda ve insülin sinyalizasyon kaskadında bozulmalar meydana gelebilmekte ve bu durum diyabet ve komplikasyonlarının patogenezine katkı sağlayabilmektedir. Bu çalışmada, bazı minerallerin vücuttaki seviyelerinin ve yapılan suplementasyonların diyabet ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu noktada, odaklandığımız mineraller; çinko, bakır, krom, magnezyum, mangan, bakır, demir, selenyum ve vanadyumdur. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, vücut mineral düzeyinin diyabet ile ilişkisinde bazı farklılıklar ortaya koymaktadır. Ayrıca, diyabetin önlenmesi veya yönetiminde mineral suplementasyonunun yeterli kanıtlar sağlayamadığını göstermektedir. Diyabet ve komplikasyonları açısından risk altında olan bireylerde dolaşımdaki mineral düzeyinin ve mineral suplementasyonunun gerekliliğinin saptanması oldukça önemlidir ve bu noktada daha büyük örnekli ve daha uzun süreli takip gerektiren çalışmalarla desteklenen kanıtlara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mineraller; diabetes mellitus; kan glukozu

ABSTRACT Minerals take an important role in electrolyte balance, preservation and maintenance of bone tissue, blood clotting, and regulation of nerve conduction as well as role as enzyme cofactor in various physiological reactions in metabolism. Circulating levels of a number of minerals, such as zinc, chromium, magnesium, manganese, selenium, may be an important predictor for diabetes, and their supplementation may have beneficial effects on the health status of diabetic individuals. Glucose homeostasis is provided by the control and coordination of insulin hormone secreted from beta cells of the pancreas. In the event that the insulin in the body cannot be produced or used, disruption of blood glucose homeostasis occurs and excessive excretion of some minerals from the body may occur. As a result of increased requirement with excessive excretion, in the glucose metabolism pathway, in beta-cell function and insulin signaling cascade may occur impairments and this occasion may contribute to the pathogenesis of diabetes and its complications. The aim of this review evaluate the relationship between levels and/or supplement of minerals and diabetes mellitus. At this point we focus on zinc, copper, chromium, magnesium, manganese, copper, iron, selenium and vanadium. The results obtained from the studies show some differences in the relationship of body mineral level and diabetes mellitus. It also shows that mineral supplementation in the prevention or management of diabetes cannot provide sufficient evidence. In individuals who are at risk for diabetes and its complications, it is important to determine the level of mineral in circulation and the need for mineral supplements. Therefore, there is need for evidence supported by studies that require larger sample size and longer follow-up.

Keywords: Minerals; diabetes mellitus; blood glucose

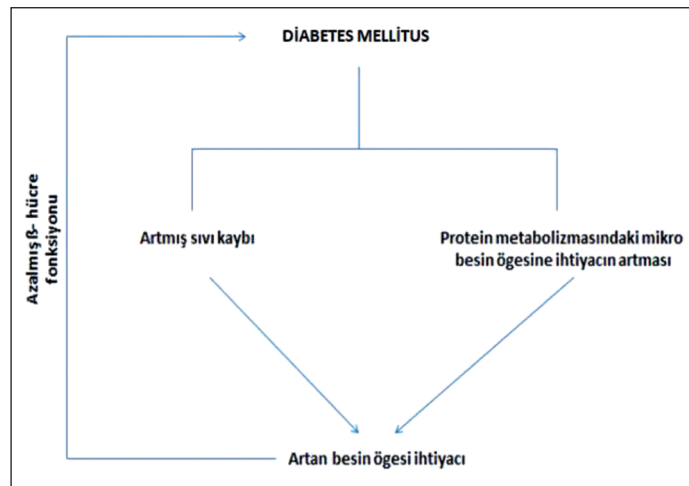
Glukoz homeostazı insülin hormonunun kontrolü ve koordinasyonu ile sağlanmaktadır. Vücuttaki insülinin üretilmemesi veya kullanılamaması durumunda kan glukoz homeostazında bozulmalar meydana gelmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu bu durumu “diyabet” olarak tanımlamaktadır.¹ T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tanımına göre ise pankreas insülin sekresyonunda tamamen veya kısmi yetersizlik sonucu veya insülinin etki göstermemesi ya da insülindeki yapısal bozukluklar sonucu meydana gelen, hiperglisemi ile karakterize, anormal karbonhidrat, protein ve lipit metabolizması ile seyreden heterojen bir sendrom grubu olarak ifade edilmektedir.²

Dünyada diyabet ve prediyabet prevalansı nüfusun ve kentselleşmenin artması, yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve fiziksel aktivitenin azalması sebebiyle gün geçtikçe artmaktadır.³ Tip 2 diyabet; dünyada diyabetin en sık görülen tipi olarak bilinmektedir. Obezite ve insülin direnci ekseninde gözlenen bu sendrom, zaman geçtikçe pankreasın beta hücre fonksiyonunun etkinliğinin yetersiz olması ile sonuçlanmaktadır.⁴ Tip 1 diyabette ise otoimmün veya otoimmün olmayan bir sebepten dolayı pankreas beta hücre yapısındaki hasara bağlı olarak insülinin tamamen yokluğu söz konusudur.⁵ Bu iki diyabet türü de sonuçları bakımından oldukça benzer özellikler göstermektedir.

Diyabette beslenme yönetimi, genellikle makro besin ögesi alımı üzerine odaklanmaktadır. Ancak, yapılan çalışmalar, diyabet yönetiminde mikro besin öğelerinin de oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle bu mikro besin öğeleri, glukoz metabolizması yolağında, beta hücre fonksiyonunda ve insülin sinyal kaskadında görevli ise glisemik kontrol açısından daha büyük öneme sahip olmaktadır. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bazı mikro besin öğelerinin diyabetik hastaların sağlık durumlarının geliştirilmesine önemli katkılar sağladığını bildirmektedir.⁶ Bu bağlamda daha çok üzerinde durulan kısım ise özellikle Tip 2 diyabettir.

Diyabetlilerde bazı mikro besin öğelerinin serum düzeylerinde azalma ve idrarla atımında artma gözlenmektedir.⁷ Bu durum, diyabetiklerin glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını olumsuz etkileyerek diyabet komplikasyonlarının artmasına zemin hazırlamaktadır. Bu yüzden birçok araştırmacı, mikro besinlerin diyabet üzerine etkisini araştırmış ve araştırmaya devam etmektedir. Birçok çalışmada, mikro besin öğeleri ve diyabet arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Mikro besin öğeleri ile diyabet arasındaki ilişki Şekil 1’de görülmektedir.

Vücutta bazı işlevler için mikro besin öğeleri gerekmektedir. Bu besin öğeleri insülin reseptör bölgelerini aktive ederek insülin etkinliğini artırır.



ŞEKİL 1: Diyabet ve mikro besin öğeleri ilişkisi.

makta, glukoz metabolizmasında rol alan enzim sistemleri için kofaktörler veya bileşenler olarak görev yapmakta, insülin duyarlılığını artırmakta ve doku oksidasyonunu önlemek için antioksidanlar olarak görev yapmaktadırlar.⁸ Kronik hiperglisemi, vücutta mikro besin öğelerinin durumunda ciddi değişiklikler oluşturmaktadır. Diyabette mikro besin öğeleri ile ilişkili bu bozukluk ve artmış oksidatif stres, insülin direncine ve diyabetik komplikasyonların artmasına katkıda bulunabilmektedir.⁹ Literatür incelendiğinde, birçok çalışma, diyabet ile bazı mikro besin öğelerinin metabolizmasındaki değişiklikler arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. İlişkili bazı mikro besin öğeleri Şekil 2’de görülmektedir.

ÇİNKO VE DİABETES MELLİTUS

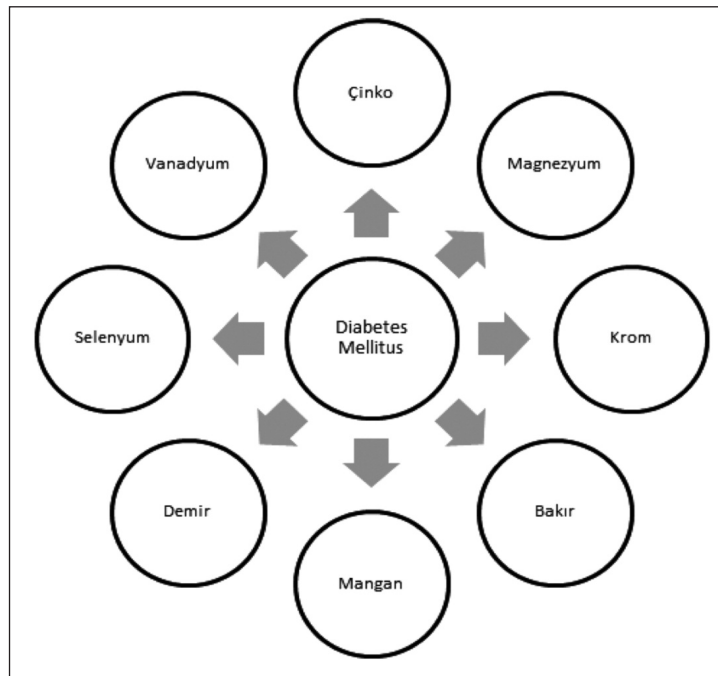
Çinko, büyüme ve vücutta biyolojik sistemin sürdürülmesi için esansiyel bir mikro besin ögesidir. Çinko, başta pankreas olmak üzere çoğu dokuda bulunmaktadır. Bu besin ögesi 300 enzimatik reaksiyon, 2.000 çinko bağımlı transkripsiyon faktörü ve metaloenzimler gibi diğer protein yapılarının önemli bir parçasıdır.^{10,11}

Çinko metabolizması pankreasta düzenlenmektedir. Burada herhangi bir çinko metabolizması

disregülasyonu gözlenirse insülinin sentezi, depolanması ve salgılanması dolayısıyla glisemik kontrol bozulmaktadır.¹² Çinko homeostazı ayrıca karaciğer, böbrek, intestinal mukoza ve pankreasta bulunan metallothioneinler tarafından kontrol edilmektedir. Metallothioneinler, oksidatif strese karşı ve oksidatif stresin oluşturduğu metal ile çinko metalloproteinlerinin yer değiştirme reaksiyonlarına karşı hücre ve dokuları korumaktadır. Böylece lipogenez ve glukoneogenezde önemli rol oynamaktadır.¹³

Ayrıca, Zn taşıyıcısının (ZnT8) pankreas β -hücrelerinde insülin sekresyonunun düzenlenmesi için anahtar bir protein olduğu bilinmektedir. ZnT8 taşıyıcısında meydana gelen bir mutasyonun Tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁴

Önceki yapılan insan çalışmalarında, idrarla yüksek miktarda çinko atımı ile birlikte düşük plazma çinko düzeylerine rastlanmış, ancak kas ve eritrosit çinko düzeyinde değişim saptanamamıştır.^{15,16} Bununla birlikte, diyabetik hayvan modellerinde pankreasta düşük çinko seviyesi ve idrarla artan çinko miktarı gösterilmiştir.^{17,18} Ayrıca, birçok insan çalışması da idrarla fazla çinko atımının daha düşük serum çinko düzeyleri ile ilişkili olduğunu belirtmektedir.¹⁹⁻²¹



ŞEKİL 2: Diabetes mellitus ve ilişkili mineraller.

Çinko seviyesini değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem ise saç çinko düzeyinin saptanmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, diyabetik bireylerin saç çinko düzeylerinin sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.^{19,22} Diyabetiklerde muhtemelen aşırı terleme, aşırı idrara çıkma ve aşırı intestinal sekresyon ile çinko kayıpları yaşanmaktadır. Bu sebeplerden ötürü, diyabetiklere potansiyel terapi olarak çinko desteğinin verilmesi diyabetin yönetimi açısından gerekli olabilmektedir.

Çinko desteğinin yararlı etkileri diyabetik hayvan çalışmaları ile desteklenmektedir. Yapılan bir çalışmada, streptozotosin kullanılarak erkek Wistar cinsi ratlarda diyabet modeli oluşturulmuş ve 6 hafta boyunca ratlara gastrik gavaj yöntemi ile günde 30 mg/kg çinko desteği verilmiştir. Çalışma sonunda, çinko desteği diyabetik ratlarda metallothionein seviyesini artırarak, apoptotik hücre ölümü ve oksidatif stresi azaltarak diyabetik karaciğer hasarına karşı koruma sağlamıştır.²³ Yine başka bir diyabetik rat modelinde ise günde 5 mg/kg çinkonun diyabetin oluşturduğu renal kortikal değişikliklere etkisi araştırılmış ve çinko desteği almayan diyabetik ratlarda kaspaz-3 aktivitesinde anlamlı bir artış ile birlikte renal kortekste histolojik değişiklikler gözlenmiştir.²⁴

İnsan çalışmaları da diyabette çinko desteğinin yararlı etkileri olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, çinko desteğinin antioksidan özelliğinden dolayı glukoz homeostazını düzelttiğini ve lipit peroksidasyonunu azalttığını bildirmektedir.^{25,26} Heidarian ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 3 ay boyunca günde 30 mg çinko desteğinin mikroalbuminürlü Tip 2 diyabetik hastalarda plazma homosistein düzeyini ve idrarla albumin atımını azalttığı belirtilmiştir.²⁷ Jawayerdena ve ark.nın yaptığı sistematik derleme sonuçları, çinko desteğinin diyabetik hastalarda glisemik kontrolü geliştirdiğini ve lipit profilini iyileştirdiğini göstermiştir.²⁸

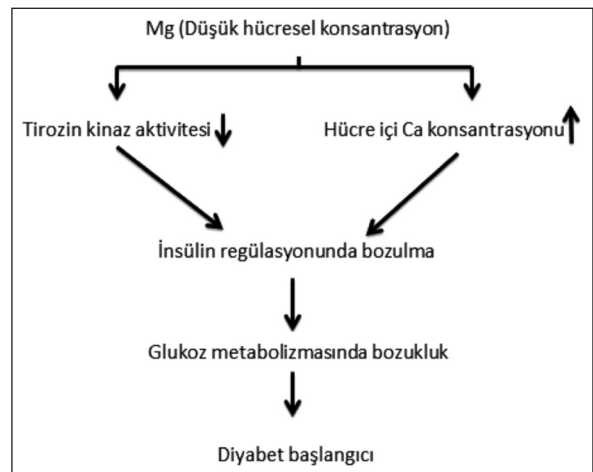
Bu çalışmaların aksine bazı çalışmalarda, diyabette çinko desteğinin pozitif etkisi gösterilmemiştir. Anderson ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, günlük 30 mg çinko desteği Tip 2 diyabetik bireylerde hemoglobin A1c (HbA1c) üzerinde pozitif bir

etki oluşturmamıştır.²⁹ Seet ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise Tip 2 diyabetik erkek hastalarda 3 aylık günlük 240 mg çinko desteğinin oksidatif stres markerları ve vasküler belirteçler üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir.³⁰

Bütün bu çalışmalar göz önünde bulundurulacak olursa, çinko desteği bazı çalışmalarda diyabetik bireyler üzerinde olumlu etkiler gösteriyor olsa da bu bulguların aksini gösteren çalışmaların da mevcut olması sebebiyle, hâlen daha somut ve kesin bilgiler sağlayabilecek daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmakta olduğu aşikârdır.

MAGNEZYUM VE DİABETES MELLİTUS

Magnezyum, intraselüler alanda en fazla düzeyde bulunan ikinci mineraldir. Magnezyum glikolitik yolakta 300'den fazla metabolik reaksiyonda rol alan enzimlerin önemli kofaktörü olarak işlev görmektedir.³¹ İnsülin magnezyum metabolizmasını düzenleyen önemli hormonlardan biridir.³² Magnezyum, insülinin glukoz metabolizmasında tirozin kinazı aktive etme yeteneğini artırmaktadır.³³ İntraselüler magnezyumun kullanılabilirliğinin azalması tirozin kinaz aktivitesini azaltmakta ve kalsiyumun neden olduğu kas kontraksiyonunu artırmaktadır. Ayrıca, kalp kasında ve düz kaslarda relaksasyonu azalttığından glukoz kullanımını etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır.³⁴ Bu yüzden, ekstraselüler veya intraselüler alanda magnezyum azalması diyabet ile önemli ölçüde ilişkilidir (Şekil 3).³⁵



ŞEKİL 3: Düşük magnezyum konsantrasyonu ve diyabet gelişimi arasındaki ilişki.³⁵

Hipomagnezemi, hiperglisemi sonucu oluşmakta ve insülin direncine neden olmaktadır.³⁶ Bu durum, glisemik kontrolü iyi olmayan diyabetik hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Hipomagnezeminin diyabetik bireylerde yüksek prevalansta görüldüğüne dair birçok epidemiyolojik çalışma mevcuttur.^{37,38} Diyabetiklerde magnezyum seviyesinin azalmasının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Azalan intestinal emilimin magnezyum eksikliğine bir sebep olarak gösterilebileceği düşünülmektedir.

Kesitsel bir çalışmada, sağlıklı obez ve normal kilolu insanlar arasında glisemik kontrol ve insülin direnci karşılaştırılmış ve normal kilolu grupta magnezyum düzeyi daha düşük olduğundan hiperglisemi ve insülin direnci gözlenmiştir.³⁹ Yapılan başka bir çalışmada, hipomagnezemi ile böbrek fonksiyonlarının azalması arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır.⁴⁰ Bir diğer çalışmada ise böbrek fonksiyonları kötü olan diyabetiklerde serum magnezyum seviyesinin azaldığı ortaya konmuştur.⁴¹ Ayrıca, Tip 2 diyabetli bireylerde, idrarla magnezyum atımının sağlıklı bireylere göre çok daha fazla olduğu bildirilmektedir.⁴² Diyabetik bireylerde idrarla magnezyum atımının fazla olmasının muhtemel sebepleri; yetersiz renal emilim, metabolik kontrolün iyi olmaması ve diüretik kullanımı olabilmektedir.

Magnezyumun, glisemik kontrol üzerine etkileri en çok çalışılan konulardan biridir. Magnezyum süplementasyonu diyabetik bireylerde insülin sekresyonuna ve etkisine olumlu etkiler gösterebilmektedir.³³ Bazı çalışmalar magnezyum eksikliği olan bireylerde oral magnezyum desteğinin glukoz kontrolünü ve insülin direncini iyileştirdiğini bildirirken, bazı çalışmalar ise herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmektedir.⁴³⁻⁴⁶

Guerrero-Romero ve Rodriguez-Morán tarafından yapılan randomize çift kör çalışmada, hipomagnezemili diyabetiklerde 3 ay boyunca günlük 2,5 g magnezyum klorit desteğinin insülin duyarlılığını ve pankreatik beta hücre fonksiyonlarını geliştirdiği bildirilmiştir.⁴⁷ Mooren ve ark. tarafından, randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada, 6 aylık 365 mg magnezyum hidroklorit desteğinin normomagnezemik bireylerde insülin duyarlılığını

artırdığı belirtilmiştir.⁴³ Bu durum, prediyabetiklerde de diyabetten korunmak için magnezyum desteğine ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Verma ve Garg tarafından hazırlanan bir meta-analizde, magnezyum süplementasyonunun açlık kan glukozu, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)], trigliserid ve sistolik kan basıncı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, magnezyum desteğinin diyabete bağlı kardiyovasküler hastalıklardan koruma açısından faydalı etkiler oluşturacağı belirtilmiştir.⁴⁸ Song ve ark. tarafından hazırlanan başka bir meta-analiz çalışmasında ise 4-16 haftalık magnezyum desteğinin açlık kan glukozu düzeylerini azalttığı, HDL kolesterolü artırdığı, fakat uzun dönemde glisemik kontrol üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir.⁴⁴

Çalışmalar, magnezyum takviyesinin insülin direnci üzerinde olumlu etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Özellikle daha yüksek dozlarda verildiği zaman diyabetik bireylerde faydalı etkiler oluşturabileceği görülmektedir. Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıkları, magnezyum desteği sırasında kullanılan supleman tuz çeşidinden kaynaklanıyor olabilmektedir. Bu yüzden bu konuda daha kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KROM VE DİABETES MELLİTUS

Krom; 1959 yılında krom eksikliği olan rodentlerde insülin duyarlılığını artırdığı ve glukoz toleransınınu iyileştirdiği için önerilen ilk esansiyel mikro besin ögesidir.⁴⁹ Kesitsel bir çalışmada, diyabetik bireylerde uzamış hiperglisemi durumunda idrarla krom atımının yüksek olduğu belirtilmiştir.²⁰ Elli kişi üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, normal grupla karşılaştırıldığında diyabetik bireylerde serum krom düzeyinin daha az olduğu belirtilmiştir.⁵⁰ İnsülin direnci glomerüler filtrasyon hızında artışa bağlı olarak idrarla krom atımını artırmaktadır. Hayvan çalışmalarında diyabette idrarla krom atımının arttığı belirtilmektedir.⁵¹ Krom, diyabetik bireylerde böbreklerden iyi emilememekte ve böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi için süplementasyonu önerilmektedir. Serum, saç ve ayak tırnağında krom eksikliği diyabet ile yakından ilişkilidir ve krom seviyesi diyabet duru-

munun değerlendirmesinde önemli bir biyobelirteç olabilmektedir.^{20,52,53}

Krom süplemantasyonu plazma glukoz düzeyini düzenlediğinden, plazma krom düzeyini restore etmek diyabetik hastalarda oksidatif stresi azaltabilmekte ve diyabetin komplikasyonlarını önleyebilmektedir. Tip 2 diyabet riskinin yüksek olduğu bireylerde, 8 aylık 1 mg krom pikolat ile yapılan çalışmada, krom desteğinin insülin duyarlılığını artırdığı bulunmuştur.⁵⁴ Kleefstra ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise oral hipoglisemik ajan alan diyabetik hastalarda, 6 aylık 250 µg/gün krom maya desteğinin glisemik kontrolü iyileştirmediği saptanmıştır.⁵⁵ Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmasının sebepleri; doz farklılıkları, hedef alınan populasyon, çalışma süreleri ve kullanılan süpleman çeşitleri olabilmektedir.

Chen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, erkek Sprague-Dawley cinsi ratlarda iskemik inme modeli oluşturulmuş ve model oluşturulmadan önce 3 haftalık 80 µg/kg krom desteği sağlanmıştır. Krom desteğinin iskemi sonrası kontr-regülatör hormon düzeyini azaltarak hiperglisemiye önlediği bildirilmiştir.⁵⁶ Ulaş ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise diyabetik erkek Long-Evans ratlarda 110 µg/kg krom histidinatın oral olarak 12 hafta alımı ile glukoz, HbA1c, malonaldehit seviyesinin azaldığı ve glukoz taşıyıcı-1 (GLUT-1), GLUT-3 ve insülin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır.⁵⁷

San Mauro-Martin ve ark.nın hazırladığı bir meta-analiz çalışmasında, 30-120 gün arası 42-1.000 µg/gün krom desteğinin diyabetik bireylerde açlık kan glukozu ve total kolesterol üzerine anlamlı ölçüde etkili olduğu belirtilmiştir.⁵⁸ Abdollahi ve ark. tarafından hazırlanan başka bir meta-analizde ise en az 3 aylık ve en az 250 µg/gün krom desteğinin diyabetik bireylerde açlık kan glukozunu azalttığı; fakat HbA1c, lipitler ve beden kitle indeksini etkilemediği belirtilmiştir.⁵⁹

Özetle, literatür taraması bize krom desteğinin glisemik kontrolde etkilerinin yönü konusunda zıt bilgiler sunmaktadır. Bu noktada hedef alınan populasyon, kullanılan süpleman dozları ve çalışma süreleri, kullanılan süpleman türleri önemli olabilmektedir. Bu nedenle, krom takviyelerinin diya-

betli bireylerde kullanılması hususu rutin öneri hâlini almamıştır. Kromun glisemik kontrol üzerine etkisi konusunda daha kapsamlı ve daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

BAKIR VE DİABETES MELLİTUS

Diyabetin patogeneğinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Diyabette adacık hücrelerinde reaktif oksijen türleri artmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır. Çinko ile birlikte bakır, oksidan-antioksidan sistemin önemli bir parçasıdır.⁶⁰ Bakır, süperoksit radikallerine karşı süperoksit dismutaz enziminin katalitik aktivitesi için gereklidir.⁶¹ Redoks mekanizmasında bir dengesizlik oluşumu, diyabetin ve komplikasyonlarının patogeneğine katkıda bulunabilmektedir.⁶²

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, diyabetli bireylerde plazma bakır seviyesinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu belirtmektedir.^{20,22,63} Viktorinova ve ark.nın çalışmasında, diyabetik hastalarda bakır seviyesinin ve bakır/çinko oranının arttığı, bakır seviyesi ve bakır/çinko oranı arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.⁶⁴ Bakır ve çinko arasındaki dengenin bozulması, oksidatif strese karşı dokuların duyarlılığının azalmasına sebep olabilmekte ve diyabetin patogeneğine ve komplikasyonlarına katkı sağlayabilmektedir.

MANGAN VE DİABETES MELLİTUS

Mangan, bazı enzimatik sistemler için kofaktör işlevi görmektedir. Manganın, normal insülin sentezi ve sekresyonunda gerekli olduğu saptanmıştır.⁶⁵ Magnezyum metabolizmasının değişmesi, gine domuzlarında bozulmuş glukoz kullanımı ve diyabetik ratlarda artmış hepatik mangan ile ilişkilendirilmiştir.^{66,67} Yapılan çalışmalarda, mangan seviyesinin diyabetik bireylerde arttığına veya azaldığına dair sonuçlar mevcuttur.

Gouaref ve ark.nın, yaş aralığı 40-60 yıl olan 400 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, diyabetik bireylerde serum mangan düzeyinin arttığı bulunmuştur.⁶⁸ Hajra ve ark.nın ise 200 kişi ile yaptıkları bir çalışmada, diyabetiklerin sağlıklı bireylere göre daha düşük serum mangan düzeyine sahip

olduğu belirtilmiştir.⁶⁹ Kazi ve ark.nın yaptığı ke-sitsel bir çalışmada, diyabetiklerde normal birey-lere göre daha düşük kan ve saç mangan düzeyine rastlanmış ve diyabetik bireylerde idrarla mangan atımının arttığı bildirilmiştir.²⁰

Mangan süplementasyonunun diyabet ile iliş-kisini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Burlet ve Jain tarafından yapılan bir çalışmada, Zucker tipi ratlara 7 hafta boyunca 16 mg/kg man-gan desteği verilmiş ve antidiyabetik özellik gösteren adiponektin düzeyinin arttığı ve reaktif oksijen türlerinin azaldığı saptanmıştır.⁷⁰ Lee ve ark.nın, C57BL/6J tipi ratlarda yaptığı bir çalışmada ise yük-sek yağlı diyet ile indüklenmiş diyabet üzerine 8 haftalık 4 mg/kg mangan desteğinin insülin sekres-yonunu artırdığı saptanmıştır.⁷¹

Konu üzerinde yapılan çalışmalar oldukça sı-nırlıdır. Diyabetik bireylerde mangan düzeyinin azaldığına dair çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışma sayısının az olmasının yanında, elde edilen sonuçlar da birbiriyle uyumlu değildir. Manganın glukoz metabolizmasında düzenleyici bir rolü olduğu öne sürülmekle birlikte, bu konuda yapılacak daha fazla sayıda ve daha kapsamlı çalışmalara ge-reksinim duyulmaktadır.

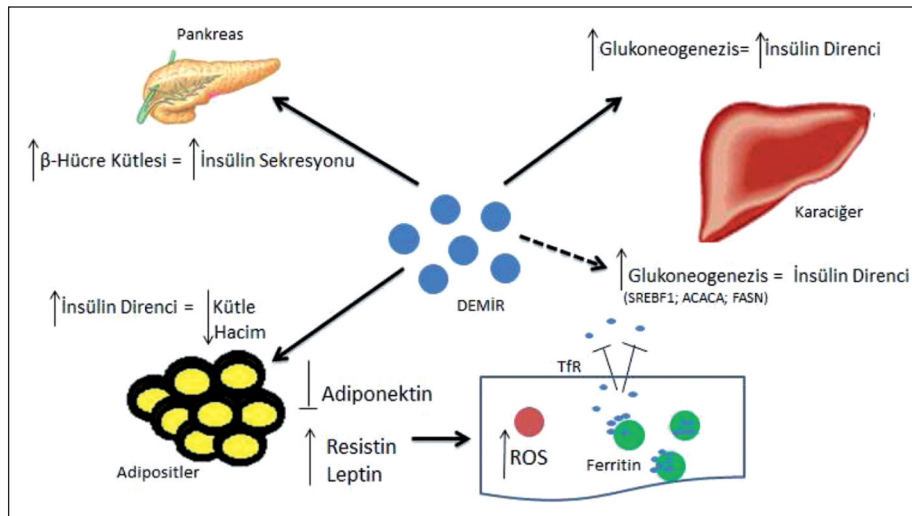
DEMİR VE DİABETES MELLİTUS

Demir; hemoglobin, miyoglobin ve bazı enzimle-rin bileşenidir. Demir, oksidatif stresi şiddetlendi-

ren reaktif oksijen türlerinin üretimini artıran bazı selüler reaksiyonları katalize eden güçlü bir prook-sidandır.⁷² Demir, insülin duyarlılığını etkilemek-tedir ve hemokromatoziste yüksek olan demir sıklıkla glukoz intoleransı ile ilişkilendirilmekte-dir.⁷³ Diyabetiklerde iki kat daha yaygın olan ane-minin, oksidatif strese ve mikrovasküler komplikasyonların ilerlemesine bağımsız olarak katkıda bulunduğu bildirilmektedir.⁷⁴

Demirin glukoz homeostazını etkilemesine ilişkin bazı mekanizmalar bildirilmiştir. Aşırı demir yükü (keskin çizgili oklar); hepatik ve adipoz do-kuda insülin direncine neden olmaktadır. Bununla birlikte, artmış demir seviyesi adiponektinin bas-kılanmasına ve resistin ile leptin ekspresyonunda artışa neden olarak oksidatif stresi artırmakta ve transferrin reseptörlerinin hücre yüzeyinde dağı-lımını etkilemektedir. Ayrıca, pankreas β-hücre kütlelerinin artmasına neden olarak insülin sekres-yonunu artırmaktadır. Demir eksikliği (kesikli çiz-giler) ise sterol düzenleyici eleman bağlama faktörü, asetil-CoA karboksilaz-alfa ve yağ asidi sentaz ekspresyonunun artmasının bir sonucu ola-rak, artmış hepatik glukoz üretimiyle ilişkili bu-lunmaktadır (Şekil 4).⁷⁵

Diyabetik bireylerin demir depolarında önemli değişimler olabilmektedir. Diyabetik birey-lerde dolaşımda yüksek miktarda ferritin seviye-sine rastlandığı bildirilmektedir.^{76,77} Diyabetik



ŞEKİL 4: Demir eksikliği ve aşırı demir yüküne bağlı glukoz metabolizması.⁷⁵

SREBF1: Sterol düzenleyici eleman bağlama faktörü; ACACA: Asetil-CoA karboksilaz-alfa; FASN: Yağ asidi sentaz; TFR: Transferin reseptörleri; ROS: reaktif oksijen türleri.

böbrek hastalığında demirin idrarla atımı artmakta ve proteinüri ile birlikte demir atılımı giderek ciddileşmektedir.^{77,78} Diyabetiklerde demir seviyesinin azaltılması ile glisemik kontrolde iyileşme gözlenmediği belirtilmektedir.⁷⁹

Aşırı demir artışının diyabetin ve komplikasyonlarının patogenezinde potansiyel olarak rol oynadığı düşünülecek olursa, demir seviyelerinin düşürülmesinin glisemik kontrolde etkili olup olmadığı hususunda daha kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

SELENYUM VE DİABETES MELLİTUS

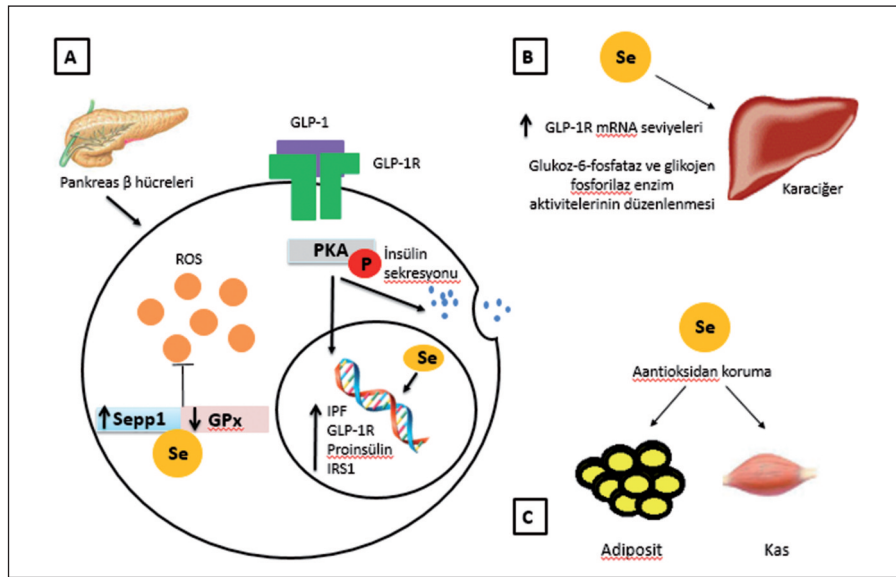
Esansiyel mikro besin ögesi olan selenyum, doku ve membranları oksidatif hasara karşı koruyan selenoproteinlerin anahtar bileşenidir.⁸⁰ Selenyumun in vivo ve in vitro çalışmalarda insülin duyarlılığını artırdığı saptanmıştır.⁸¹ Ayrıca, birçok çalışmada selenyumun insülin benzeri etki gösterdiği bildirilmiştir.⁸²⁻⁸⁴ Ancak, uzun süreli gereksinimin üzerinde (0,4-3,0 mg/diyet kg) selenyum desteği, selenoproteinlerin aşırı üretimini ve aktivitesini artırdığından insülin direncine sebep olduğu bildirilmiştir.⁸⁴ Selenyumun spesifik olarak pankreas beta hücrelerini hedef aldığı ve adacık fonksiyonunu artırdığı belirtilmektedir.⁸⁵ Bununla birlikte, selen-

yumun glukoz metabolizmasındaki rolü halen tartışmalıdır. İnsülin direnci üzerine selenyumun etkisi için önerilen mekanizmalar Şekil 5'te görülmektedir.⁸⁶

Selenyumun insülin direnci üzerine etkisi için üç mekanizma önerilmektedir.

İlk olarak, pankreasın β hücrelerinde antioksidan etki gösteren selenoprotein P1 (Sepp1) ve glutatyon peroksidaz (Gpx) gibi selenoproteinler insülin sinyal yolunu bozabilecek reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini engellemektedirler. Ayrıca selenyum, proinsülin, insülin promotör faktör 1 ve glukagon benzeri peptid-1 reseptörü [glucagon like peptide-1 (GLP-1R)]'nin transkripsiyonunu ve sentezini artırarak insülin sekresyonu ve sentezinin düzenlenmesinde GLP-1 ile aktive olan protein kinaz A yolunu etkilemektedir (Şekil 5A). İkinci olarak; selenyum karaciğerde, glukoz-6-fosfataz ve glikojen fosforilaz enzim aktivitesini düzenleyerek ve GLP-1R ekspresyonunu artırarak hepatik glukoz üretimini etkilemektedir (Şekil 5B). Üçüncü olarak, periferik organlarda selenyum, antioksidan etkisinden dolayı insülin duyarlılığını artırmaktadır (Şekil 5C).⁸⁶

Rayman ve ark. tarafından, 500 yaşlı katılımcının olduğu çift kör plasebo kontrollü randomize



ŞEKİL 5: Selenyumun insülin direncinden korunmadaki rolü.⁸⁶

GLP-1: Glukagon benzeri peptid 1; GLP-1R: GLP-1 reseptörü; Gpx: Glutatyon peroksidaz; IPF1: İnsülin promotör faktörü 1; IRS-1: İnsülin reseptör substratı 1; P: Fosforilasyon; PKA: Protein kinaz A; ROS: Reaktif oksijen türleri; Se: Selenyum; Sepp1: Selenoprotein P1.

çalışma yapılmış ve çalışmada tedavi grubundaki bireylere 6 ay boyunca 100, 200 ve 300 mg selenyum desteği verilmiştir. Çalışmada, selenyum desteği ile yaşlı bireylerde düşük olan serum selenyum seviyesinin anlamlı ölçüde yükseldiği gözlenmiş ve yüksek selenyum düzeylerinin herhangi bir diyabetojenik etki göstermediği bildirilmiştir.⁸⁷ Laclaustra ve ark.nın 917 kişi üzerinde yaptığı kesitsel çalışmada ise yüksek selenyum seviyesi ile birlikte yüksek açlık plazma glukozu ve yüksek HbA1c değerlerinin saptandığı kaydedilmiştir.⁸⁸ Akbaraly ve ark., 1.162 katılımcının 9 yıl takip edildiği kohort çalışmasında erkeklerde yüksek selenyum seviyelerinin düşük disglisemi riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.⁸⁹ Wang ve ark. tarafından hazırlanan bir metaanalizde ise yüksek serum selenyum seviyesinin yüksek Tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁹⁰

Bireylerde diyetle selenyum alımını besin tüketim anketleri ile elde etmek oldukça zahmetlidir. Bu noktada, bireylerin selenyum alımını değerlendirmek açısından serum ve ayak tırnağı selenyum değerleri incelenilmektedir. Ancak, ayak tırnağı selenyum seviyesi yaklaşık 1 yıllık selenyum alımını yansıtabildiğinden bu bakımdan serum selenyum düzeyinin incelenmesinden daha değerlidir. Park ve ark. tarafından, 3.630 kadın ve 3.535 erkek katılımcı ile yapılan prospektif kohort çalışmada, ayak tırnağı selenyum seviyesi yüksek olan bireylerde Tip 2 diyabet riskinin azaldığı saptanmıştır.⁹¹ Vinceti ve ark. tarafından yapılan 16 yıllık vaka kontrol çalışmasında ise ayak tırnağı selenyum seviyesi ile diyabet riski arasında herhangi bir ilişki olmadığı belirlenmiştir.⁹²

Selenyum süplementasyonu ile diyabet riskinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, selenyum süplementasyonunun Tip 2 diyabeti engellemede etkili olmadığı vurgulanmıştır.⁹³ Hayvan çalışmaları ise düşük doz selenyum süplementasyonunun insülin benzeri etkiler göstererek glukoz metabolizması üzerine olumlu etkiler gösterdiğini ve diyabet komplikasyonlarını ertelediğini göstermektedir.^{81,94} Ancak, yüksek doz selenyumun glukoz metabolizması üzerinde etkileri, düşük doz selenyum uygulamalarının sonuçları ile paralel değildir.^{95,96}

Selenyum seviyesi düşük olan diyabetik bireylerde daha çok klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu durumdaki hastalarda süplement veya selenyumla zenginleştirilmiş besin desteği olarak takviye yapılması yararlı etkiler gösterebilmektedir. Ancak, selenyum seviyesi normal veya yüksek olan bireylerde selenyum takviyesi önerilmemelidir.

VANADYUM VE DİABETES MELLİTUS

Vanadyum, doğada yaygın olarak bulunan bir iz elementtir. Canlılarda hücre dışı vücut sıvılarında metavanadat (VO_3^{-1}), hücre içi sıvılarında ise vanadil (VO^{+2}) hâlinde bulunmaktadır. Yiyecekler düşük düzeyde vanadyum içermesine rağmen, besinler canlılar için önemli vanadyum kaynağıdır.⁹⁷

Vanadyum süplementasyonunun antidiyabetik özellik gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Bazı hayvan çalışmalarında, insülin benzeri etkiler göstererek hiperglisemi ve hiperinsülinemiye önlediği gösterilmiştir.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Missaoui ve ark., erkek Wistar cinsi ratlarda streptozotosin ile diyabet modeli oluşturmuş ve 30 gün boyunca diyabetik ve diyabetik olmayan ratlara 5 ve 10 mg/kg vanadil sülfat tedavisi uygulamıştır. Diyabetik ratlarda 10 mg/kg vanadil sülfatın kan glukoz seviyesini, insülinemiye ve insülin direncini düzelttiği belirtilmiştir. Ayrıca, diyabetik olmayan ratlarda doza bağımlı olarak pankreas beta hücre proliferasyonunun ve/veya rejenerasyonunun arttığı bildirilmiştir.¹⁰¹

Wang ve ark., 1.598 Tip 2 diyabetik katılımcının olduğu bir vaka-kontrol çalışmasında, diyabetik bireylerin kontrol grubundaki bireylere göre plazma vanadyum seviyesinin daha az olduğunu saptamışlardır.¹⁰² Cusi ve ark. tarafından, Tip 2 diyabeti olan 11 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, 150 mg/gün vanadil sülfatın karaciğer ve kas dokuda insülin duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir.¹⁰³ Smith ve ark. tarafından yapılan sistematik bir derlemede, vanadyum süplementasyonu çalışmalarının çoğunun Tip 2 diyabette glisemik kontrol adına vanadyum kullanımını desteklemek için yeterli kanıt gösteremediği belirtilmiştir.¹⁰⁴

Vanadyum, glukoz metabolizmasında faydalı etkilere sahip olabilecek bir elementtir. Ancak, di-

yabetteki faydalı etkisini gösteren çalışmalar küçük ölçeklidir. Diyabette vanadyum desteğinin kullanılabilceğini kanıtlamak için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

SONUÇ

Mineraller, vücudumuzda gerçekleşen reaksiyonlarda anahtar rol oynayarak canlı hücre ve dokularda birçok işin aksamadan yerine getirilmesini sağlayan besin öğeleridir. Yapılan çalışmaların sonucundan elde edilen bilgiler, bazı minerallerin glikemik kontrolde önemli etkilerinin olduğunu göstermektedir. Diyabetik bireylerde aşırı sıvı kaybı ile birlikte vücut mineral düzeylerinde de azalma gözlenebilmektedir. Ancak bu eksikliğin, diyabetin progresyonuna etkisinin nasıl olduğu konusunda yorum yapmak oldukça zordur. Günümüzde, diyabetik bireylerin tedavisinde oral hipoglisemik ajanlar veya insülinler kullanılmaktadır. Ancak, tedavide alternatif kaynakların da değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Çinko, magnezyum, krom, selenyum gibi mikro besin öğelerinin diyabetin yönetiminde yararlı etkilere sahip olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak, kullanılacak dozun ve süpleman çeşidinin bilinmemesi, etkili tedavi süresinin belirsizliği ve çalışmalardan elde edilen sonuçların birbiriyle paralel olmaması bu minerallerin diyabetin tedavisi veya yönetiminde kullanılması açısından sıkıntılar oluşturmaktadır.

Diyabetik bireylerde mikro besin öğelerinin atılımının fazla olması nedeni ile gereksinimin art-

tığı düşünülürse, gereksinimin karşılanmasının diyabet ve komplikasyonlarının iyileşmesine katkı sağlayabileceği görüşünden yola çıkarak, mikro besin öğelerinin süplemantasyonunun sağlığın gelişimindeki rolünü araştırmak diyabette önemli çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır. Diyabetin önlenmesinde, hastaların prediyabetik süreçteki mineral eksikliklerinin saptanması ve artan gereksinimin karşılanması yararlı etkiler sağlayabilmektedir. Ancak, bu mikro besin öğelerinin diyabette yararlı etkiler sağladığına dair kesin sonuçlara ulaşmak için konu ile ilgili daha kapsamlı ve daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Bu konuda yapılan ve yapılacak olan çalışmalar, mikro besin öğelerinin diyabet ile ilişkisini daha iyi anlamada bizlere ışık tutacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Cavan D, Fernandes Jda R, Makaroff L, Ogurtsova K, Webber S. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015. p.136. [Link]
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2014. p.9.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047-53. [Crossref] [PubMed]
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
5. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ve Tedavi İzlem Kılavuzu. 10. Baskı. Ankara: Bayt Matbaası; 2018. p.245.
6. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature. 2010;464(7293):1293-300. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Bhanot S, Thompson K, McNeill J. Essential trace elements of potential importance in nutritional management of diabetes mellitus. Nutrition Research. 1994;14(4):593-604. [Crossref]
8. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. J Clin Epidemiol. 1995;48(7):927-40. [Crossref]
9. O'Connell BS. Select vitamins and minerals in the management of diabetes. Diabetes Spectrum. 2001;14(3):133-48. [Crossref]
10. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev. 2004;25(4):612-28. [Crossref] [PubMed]

10. Meunier N, O'Connor J, Maiani G, Cashman K, Secker D, Ferry M, et al. Importance of zinc in the elderly: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59 Suppl 2:S1-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Song Y, Wang J, Li XK, Cai L. Zinc and the diabetic heart. *Biometals.* 2005;18(4):325-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Kelleher SL, McCormick NH, Velasquez V, Lopez V. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv Nutr.* 2011;2(2):101-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. *J Inorg Biochem.* 2013;120:8-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Wijesekara N, Dai FF, Hardy AB, Giglou PR, Bhattacharjee A, Koshkin V, et al. Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. *Diabetologia.* 2010;53(8):1656-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Pidduck HG, Wren PJ, Evans DA. Hyperzincuria of diabetes mellitus and possible genetic implications of this observation. *Diabetes.* 1970;19(4):240-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Sjögren A, Florén CH, Nilsson Å. Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. *Acta Med Scand.* 1988;224(5):461-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Bègin-Heick N, Dalpè-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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Lau AL, Failla ML. Urinary excretion of zinc, copper and iron in the streptozotocin-diabetic rat. *J Nutr.* 1984;114(1):224-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem.* 2009;20(6):399-417. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res.* 2008;122(1):1-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. El-Yazigi A, Legayada E. Urinary selenium in healthy and diabetic Saudi Arabians. *Biol Trace Elem Res.* 1996;52(1):55-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Nasli-Esfahani E, Faridbod F, Larijani B, Ganjali MR, Norouzi P. Trace element analysis of hair, nail, serum and urine of diabetes mellitus patients by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2011;10:1.
23. Tunçdemir M, Ertürkün SP, Özçelik D. Investigation of lipid peroxidation and antiapoptotic effects of zinc against liver damage in diabetic rats. *Hum Exp Toxicol.* 2017;36(8):813-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Elsaed WM, Mohamed HA. Dietary zinc modifies diabetic-induced renal pathology in rats. *Ren Fail.* 2017;39(1):246-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Al-Marouf RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med J.* 2006;27(3):344-50.
26. Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Anderson RA. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(4):316-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Heidarian E, Amini M, Parham M, Aminoroaya A. Effect of zinc supplementation on serum homocysteine in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Rev Diabet Stud.* 2009;6(1):64-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappathy P, Malkanthi R, Constantine G, Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(1):13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 2001;20(3):212-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Seet RC, Lee CY, Lim EC, Quek AM, Huang H, Huang SH, et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. *Atherosclerosis.* 2011;219(1):231-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Sales CH, Pedrosa Lde F. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr.* 2006;25(4):554-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardiometabolic syndrome X. *Mol Aspects Med.* 2003;24(1-3):39-52. [[Crossref](#)]
33. Suárez A, Pulido N, Casla A, Casanova B, Arieta F, Rovira A. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia.* 1995;38(11):1262-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens.* 1997;10(3):346-55. [[Crossref](#)]
35. Ghose B, Ide S. Hypomagnesemia and type 2 diabetes mellitus: a review of the literature. *Austin J Nutri Food Sci.* 2014;2(4):1025.
36. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus: a review of clinical implications. *Arch Intern Med.* 1996;156(11):1143-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Schnack C, Bauer I, Pregant P, Hopmeier P, Scherthaner G. Hypomagnesaemia in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of long-term metabolic control. *Diabetologia.* 1992;35(1):77-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Wälti MK, Zimmermann MB, Walczyk T, Spinass 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(3):448-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(6):471-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Sales CH, Pedrosa LF, Lima JG, Lemos TM, Colli C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr.* 2011;30(3):359-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Prabodh S, Prakash D, Sudhakar G, Chowdary N, Desai V, Shekhar R. Status of copper and magnesium levels in diabetic nephropathy cases: a case-control study from South India. *Biol Trace Elem Res.* 2011;142(1):29-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Nsonwu AC, Usoro CAO, Etukudo MH, Usoro IN. Serum and urine levels of chromium and magnesium in type 2 diabetics in Calabar, Nigeria. *Malays J Nutr.* 2005;11(2):133-42.
43. Mooren FC, Krüger K, Völker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects—a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):281-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med.* 2006;23(10):1050-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. de Valk HW, Verkaar R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 1998;15(6):503-7. [[Crossref](#)]
46. de Lourdes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(5):682-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

47. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(4):405-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(5):621-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys.* 1959;85:292-5. [[Crossref](#)]
50. Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, et al. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem.* 2002;13(11):690-7. [[Crossref](#)]
51. Mita Y, Ishihara K, Ishiguro M, Takeda M, Hattori R, Murakami K, et al. Elevated urinary Cr loss induces a reduction in renal Cr concentration and the negative Cr balance in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008;54(4):303-8. [[Crossref](#)]
52. Doddigarla Z, Parwez I, Ahmad J. Correlation of serum chromium, zinc, magnesium and SOD levels with HbA1c in type 2 diabetes: a cross sectional analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(1 Suppl 1):S126-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Rajpathak S, Rimm EB, Li T, Morris JS, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2211-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Cefalu WT, Bell-Farrow AD, Stegner J, Wang ZQ, King T, Morgan T, et al. Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine.* 1999;12(2):71-83. [[Crossref](#)]
55. Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ, Verhoeven S, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1092-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Chen WY, Mao FC, Liu CH, Kuan YH, Lai NW, Wu CC, et al. Chromium supplementation improved post-stroke brain infarction and hyperglycemia. *Metab Brain Dis.* 2016;31(2):289-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Ulas M, Orhan C, Tuzcu M, Ozercan IH, Sahin N, Gencoglu H, et al. Anti-diabetic potential of chromium histidinate in diabetic retinopathy rats. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. San Mauro-Martin I, Ruiz-León AM, Camina-Martín M, Garicano-Vilar E, Collado-Yurrita L, Mateo-Silleras B, et al. [Chromium supplementation in patients with type 2 diabetes and high risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials]. *Nutr Hosp.* 2016;33(1):27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M. Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(1):99-114. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI Jr. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J.* 2016;473(24):4527-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Liochev SI, Fridovich I. Mechanism of the peroxidase activity of Cu, Zn superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(12):1565-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012;12(1):5-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Savu O, Ionescu-Tirgoviste C, Atanasiu V, Gaman L, Papacocea R, Stoian I. Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2012;40(2):709-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Viktorínová A, Tošerová E, Křížko M, Ďuračková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009;58(10):1477-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Korc M. Manganese action on pancreatic protein synthesis in normal and diabetic rats. *Am J Physiol.* 1983;245(5 Pt 1):G628-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Everson GJ, Shrader RE. Abnormal glucose tolerance in manganese-deficient guinea pigs. *J Nutr.* 1968;94(1):89-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Failla ML, Kiser RA. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metals in experimental diabetes. *J Nutr.* 1981;111(11):1900-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Gouaref I, Bellahsene Z, Zekri S, Alamir B, Koceir EA. [The link between trace elements and metabolic syndrome/oxidative stress in essential hypertension with or without type 2 diabetes]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2016;74(2):233-43.
69. Hajra B, Orakzai BA, Faryal U, Hassan M, Rasheed S, Wazir S. Insulin sensitivity to trace metals (chromium, manganese) in type 2 diabetic patients and non diabetic individuals. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(3):534-6.
70. Bulet E, Jain SK. Manganese supplementation increases adiponectin and lowers ICAM-1 and creatinine blood levels in Zucker type 2 diabetic rats, and downregulates ICAM-1 by upregulating adiponectin multimerization protein (DsbA-L) in endothelial cells. *Mol Cell Biochem.* 2017;429(1-2):1-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Lee SH, Jouihan HA, Cooksey RC, Jones D, Kim HJ, Winge DR, et al. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion. *Endocrinology.* 2013;154(3):1029-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Farina M, Avila DS, da Rocha JB, Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem Int.* 2013;62(5):575-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
73. Hatunic M, Finucane FM, Brennan AM, Norris S, Pacini G, Nolan JJ. Effect of iron overload on glucose metabolism in patients with hereditary hemochromatosis. *Metabolism.* 2010;59(3):380-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Sahay M, Kalra S, Badani R, Bantwal G, Bhaskar A, Das AK, et al. Diabetes and anemia: International Diabetes Federation (IDF)-Southeast Asian Region (SEAR) position statement. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 2:S685-S95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Fernández-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(11):2169-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Canturk NZ. Serum ferritin levels in poorly- and well-controlled diabetes mellitus. *Endocr Res.* 2003;29(3):299-306. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(7):671-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
78. Howard RL, Buddington B, Alfrey AC. Urinary albumin, transferrin and iron excretion in diabetic patients. *Kidney Int.* 1991;40(5):923-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
79. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes.* 2002;51(8):2348-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
80. Wang N, Tan HY, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:747523. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
81. Mueller AS, Pallauf J. Compendium of the anti-diabetic effects of supranutritional selenate doses. In vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice. *J Nutr Biochem.* 2006;17(8):548-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

82. Becker D, Reul B, Özcelikay AT, Buchet JP, Henquin JC, Brichard SM. Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats. *Diabetologia*. 1996;39(1):3-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
83. Kimura K. [Role of essential trace elements in the disturbance of carbohydrate metabolism]. *Nihon Rinsho*. 1996;54(1):79-84.
84. Zhou J, Huang K, Lei XG. Selenium and diabetes—evidence from animal studies. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1548-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
85. Campbell SC, Aldibbiat A, Marriott CE, Landy C, Ali T, Ferris WF, et al. Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function. *FEBS Lett*. 2008;582(15):2333-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
86. Fontenelle LC, Feitosa MM, Morais JBS, Severo JS, Freitas TEC, Beserra JB, et al. The role of selenium in insulin resistance. *Braz J Pharm Sci*. 2018;54(1):e00139. [[Crossref](#)]
87. Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S. A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One*. 2012;7(9):e45269. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
88. Laclaustra M, Stranges S, Navas-Acien A, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect*. 2009;117(9):1409-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
89. Akbaraly TN, Arnaud J, Rayman MP, Hininger-Favier I, Roussel AM, Berr C, et al. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7(1):21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
90. Wang XL, Yang TB, Wei J, Lei GH, Zeng C. Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose–response meta-analysis of observational studies. *Nutr J*. 2015;15(1):48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
91. Park K, Rimm EB, Siscovick DS, Spiegelman D, Manson JE, Morris JS, et al. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes mellitus in US men and women. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1544-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
92. Vinceti M, Griioni S, Alber D, Consonni D, Malagoli C, Agnoli C, et al. Toenail selenium and risk of type 2 diabetes: the ORDET cohort study. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;29:145-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
93. Mao S, Zhang A, Huang S. Selenium supplementation and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2014;47(3):758-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
94. Öztürk Z, Gürpınar T, Vural K, Boyacıoğlu S, Korkmaz M, Var A. Effects of selenium on endothelial dysfunction and metabolic profile in low dose streptozotocin induced diabetic rats fed a high fat diet. *Biotech Histochem*. 2015;90(7):506-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
95. Sheng XQ, Huang KX, Xu HB. New experimental observation on the relationship of selenium and diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2004;99(1-3):241-53. [[Crossref](#)]
96. Satyanarayana S, Sekhar JR, Kumar KE, Shannika LB, Rajanna B, Rajanna S. Influence of selenium (antioxidant) on gliclazide induced hypoglycaemia/anti hyperglycaemia in normal/alloxan-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;283(1-2):123-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
97. Zhang G, Zhao Y, Liu F, Ling J, Lin J, Zhang C. Determination of essential and toxic elements in *Cordyceps kyushuensis* Kawam by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;72:172-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
98. Ramanadham S, Cros GH, Mongold JJ, Serano JJ, McNeill JH. Enhanced in vivo sensitivity of vanadyl-treated diabetic rats to insulin. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68(4):486-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
99. Brichard SM, Bailey CJ, Henquin JC. Marked improvement of glucose homeostasis in diabetic ob/ob mice given oral vanadate. *Diabetes*. 1990;39(11):1326-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
100. Orvig C, Thompson KH, Battell M, McNeill JH. Vanadium compounds as insulin mimics. *Met Ions Biol Syst*. 1995;31:575-94.
101. Missaoui S, Ben Rhouma K, Yacoubi MT, Sakly M, Tebourbi O. Vanadyl sulfate treatment stimulates proliferation and regeneration of beta cells in pancreatic islets. *J Diabetes Res*. 2014;2014:540242. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
102. Wang X, Sun T, Liu J, Shan Z, Jin Y, Chen S, et al. Inverse association of plasma vanadium levels with newly diagnosed type 2 diabetes in a Chinese population. *Am J Epidemiol*. 2014;180(4):378-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
103. Cusi K, Cukier S, DeFronzo R, Torres M, Puchulu FM, Redondo JC. Vanadyl sulfate improves hepatic and muscle insulin sensitivity in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1410-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
104. Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM*. 2008;101(5):351-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]