

Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Çinko, Selenyum, Mangan, Demir, Bakır Element Düzeyleri ve Cu/Zn, Cu/Se, Cu/Mn, Fe/Zn, Fe/Se, Fe/Mn Oranlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Serum Zinc, Selenium, Manganese, Iron, Copper Element Levels, and Cu/Zn, Cu/Fe, Cu/Mn, Fe/Zn, Fe/Se, Fe/Mn Ratios in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Nurten Bahtiyar¹, Yalçın Hacıoğlu²

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İSTANBUL

² İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İSTANBUL

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nurten Bahtiyar

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

T: +90 212 414 30 00 E-mail: nurtenbahtiyar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.01.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 21.02.2019

Öz

Amaç	Çalışmamızda Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında serum çinko (Zn) ve bakır (Cu) selenyum (Se), mangan (Mn) ve demir (Fe) eser elementlerinin düzeyleri ve oranlarındaki olası değişimi ve hastalık patogenezindeki rolleri araştırılmıştır. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(1):38-45)
Gereç ve Yöntem	Çalışmaya 70 T2DM ve 40 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Tüm bireylere ait serum Zn, Cu, Se, Mn ve Fe düzeyleri induktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresi (ICP-OES) ile ölçülmüştür.
Bulgular	Serum Zn, Se, Mn düzeylerinin T2DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı belirlendi (sırasıyla p<0,01, p<0,001, p<0,01). Cu ve Fe değerlerinin ise T2DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlendi (sırasıyla p<0,001 p<0,05). T2DM grubunda Cu/Zn, Cu/Se, Cu/Mn oranları kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu (hepsi için p <0,001). Ayrıca, Fe/Zn, Fe/Se, Fe/Mn oranları kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (hepsi için p <0,01). T2DM grubunda Cu düzeyi ile Cu/Zn oranı arasında; Fe düzeyi ile Fe/Zn, Fe/Se ve Fe/Mn oranları arasında; Fe/Se ile Fe/Mn oranları arasında; Fe/Mn ile Cu/Mn oranları arasında yüksek derecede pozitif korelasyon olduğu belirlendi. Ayrıca Zn düzeyi ile Cu/Zn oranı arasında; Mn düzeyi ile Fe/Mn ve Cu/Mn oranları arasında; Se düzeyi ile Cu/Se oranı arasında ise yüksek derecede negatif bir korelasyon olduğu görüldü.
Sonuç	Çalışmamızın bulguları eser elementlerin T2DM patogenezinde yer aldığını göstermektedir. T2DM hastalığında eser element seviyelerinin ve oranlarının ilişkili mekanizmalarını belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
Anahtar kelimeler	Tip 2 Diabetes Mellitus; Çinko; Selenyum; Mangan; Bakır; Demir

ÖZ

Objective	The aim of this study was to investigate the role of serum zinc (Zn) and copper (Cu) selenium (Se), manganese (Mn) and iron (Fe) levels and ratios, and their role in the pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(1):38-45)
Materials and Methods	70 T2DM and 40 healthy subjects were included in the study. Serum Zn, Cu, Se, Mn and Fe levels of all individuals were measured by inductively coupled plasma optical emission spectrophotometry (ICP-OES).
Results	Serum Zn, Se, Mn levels were significantly decreased in T2DM group compared to the control group (p<0.01, p<0.001, p<0.01, respectively). Cu and Fe values were significantly increased in T2DM group compared to the control group (p<0.001 p<0.05, respectively). In the T2DM group, Cu/Zn, Cu/Se, Cu/Mn ratios were found to be statistically higher than the control group (p<0.001 for all). Also, Fe/Zn, Fe/Se, Fe/Mn ratios were found to be statistically higher than the control group (p<0.01 for all). There were the highest positive correlations between Cu and Cu/Zn; Fe and Fe/Zn; Fe/Se and Fe/Mn; Fe/Se and Fe/Mn; Fe/Mn and Cu/Mn in T2DM group. Also, there were the highest negative correlations between Zn and Cu/Zn; Mn and Fe/Mn, and Cu/Mn; Se and Cu/Se.
Conclusion	When we examine the findings of our study, it shows that trace elements are involved in the pathogenesis of T2DM. Further studies are needed to determine the associated mechanisms of trace element levels and ratios in T2DM disease.
Key words	Type 2 Diabetes Mellitus; Zinc; Selenium; Manganese; Copper; Iron

GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direncinin meydana geldiği, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile karakterize kronik progresif metabolik bir hastalıktır.^{1,2} Hastalığın görülme sıklığındaki artış sebebiyle, önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir.³ T2DM gelişiminde etkili olan etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar, otoimmünite ve obezite bulunmaktadır.⁴ Kronik hiperglisemiye bağlı kan damarları ve sinir hücrelerindeki hasar sonucunda retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra kardiyovasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlar da T2DM hastalığında görülmektedir.^{5,6} Vücuttaki yaşamsal pek çok mekanizmada yer alan eser elementler, organizmanın gelişimi, büyümesi ve fizyolojisi için gereklidir.⁷ Eser elementlerin çeşitli metabolik süreçlerde insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde birçok önemli rolleri bulunmaktadır.⁶ Biyokimyasal reaksiyonda rol alan bu elementlerden bazıları insülin ve glukoz metabolizması ile de ilgilidir.⁸ Eser elementlerden biri olan çinko (Zn)'nun pankreasın beta hücrelerine taşınması insülin üretimi ve verimli bir şekilde veziküllerin içine paketlenmesi için gereklidir. Ayrıca adipozitlerde ve iskelet kaslarında çinko parmak proteini 407 ve çinko-alfa-2-glikoproteininin glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT 4) proteininin ekspresyonunu artırarak, bu hücelere insülin ile indüklenen glukoz alınmasına aracılık etmektedir.⁶ Bakır (Cu) elementinin ise mitokondriyal elektron taşıma zincirinin terminal ucundaki sitokrom oksidaz fonksiyonunda önemli bir rolü bulunmaktadır. Pankreatik asiner hücreleri ve hepatositler gibi metabolik olarak aktif dokularda Cu eksikliği mitokondrilerin distorsiyonuna katkı sağlamaktadır.⁹ Karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan başka bir eser element olan mangan (Mn)'in optimal insülin sentezi ve salgılanması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca Mn'nin insülinin reseptörüne bağlanmasını arttırdığı ve insülinin fizyolojik etkisini kolaylaştırdığı ifade edilmektedir.⁸ Demir (Fe), hücrel membran lipitlerine, proteinlere ve nükleik asitlere saldıran, güçlü prooksidantlardan biri olan hidroksil

radikallerinin oluşumunda önemli bir katalizördür. Fe'nin katalize ettiği hidroksil radikallerinin oluşumu başlangıçta insülin direncine, daha sonra azalmış insülin sekresyonu ve daha sonra T2DM gelişiminde etkili olduğu öne sürülmektedir.^{10,11} Selenyum (Se) önemli bir antioksidan eser elementtir. Se bağımlı glutatyon peroksidazın (Se GSHpx) ko-faktörü olan Se, oksidatif strese karşı savunma sisteminde görev almaktadır.¹²

Bu bilgileri dikkate alarak yaptığımız literatür araştırmasında glukoz metabolizması ve/veya oksidatif stresle ilişkili oldukları bildirilen bu elementler ile T2DM hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışmanın bulunduğu ancak bu araştırmalarda çelişkili bulguların var olduğu görülmüştür.^{1,6,13-19} Bu çalışmada T2DM hastalarında Zn, Cu, Mn, Fe ve Se elementlerinin serum düzeyleri ile birlikte Cu/Se, Cu/Zn, Cu/Mn, Fe/Se, Fe/Zn ve Fe/Mn oranları da değerlendirilerek bu belirteçlerin T2DM hastalığının patogenezindeki olası rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne Eylül- Kasım 2018 tarih aralığında başvuran 70 T2DM ve 40 sağlıklı birey ile gerçekleştirildi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (3.08.2019 tarihli ve 1388 karar numaralı) onayı ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş olur formu alınarak, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak çalışma yapıldı. Çalışmamız vaka-kontrol araştırması olup, T2DM teşhisi konulan ve başka herhangi bir hastalık teşhisi bulunmayan bireyler çalışmaya dahil edildi. Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması, oral glukoz tolerans testinin 2. saatindeki plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması, rastgele plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ile birlikte diyabet semptomlarının bulunması, HbA1c düzeyinin $\geq 6,5$ olması kriterleri dikkate alınarak Tip 2 DM hasta grubu oluşturuldu.²⁰ Ayrıca kontrol grubuna herhangi bir hastalığı bulunmayan, benzer yaş aralığındaki sağlıklı bireyler dahil edildi. T2DM hastalarından ve sağlıklı bireylerden 4 ml venöz kan örneği alınarak 2000 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi ve

serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde Zn, Cu, Mn, Fe ve Se düzeyleri indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresi (ICP-OES, Thermo iCAP 6000, Cambridge, İngiltere) ile ölçüldü. Analiz için serum örnekleri % 0,3 HNO₃ (Merck, Darmstadt, Almanya) ile 1:10 oranında ile sulandırıldı. 1000 mg/l konsantrasyonlarda olan stok solüsyonları kullanılarak kalibrasyon standartları hazırlandı. Stok solüsyonları ve % 0,3 oranında HNO₃ içeren distile su kullanılarak 0,0025, 0,0050, 0,0100, 0,0500, 0,2500 ve 0,5000 ppm konsantrasyonlarda multielement standart solüsyonları (Millipore, Bedford, MA, ABD) hazırlandı. Zn, Cu, Mn, Fe ve Se element düzeylerinin belirlenmesinde 213,800 nm, 324,754 nm, 257,610 nm, 259,940 nm ve 196,026 nm dalga boyları kullanıldı. Element düzeyleri sonuçları µg/dL olarak belirlendi ve Cu/Se, Cu/Zn, Cu/Mn, Fe/Se, Fe/Zn, Fe/Mn oranları her hasta için ayrı ayrı hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler "Statistical Package for the Social Sciences-SPSS 21.0 for Windows" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren verilerin incelenmesinde Student t, normal dağılım göstermeyen verilerin incelenmesinde ise Mann-Whitney U testleri kullanılarak gruplar arasındaki anlamlılıklar belirlendi. Sonuçlar ortalama±standart sapma (S.S.) olarak verildi ve p<0,05 değerler anlamlı olarak kabul edildi. Ayrıca Pearson

korelasyon testi ile değişkenler arasındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR

Çalışma T2DM hastalarının oluşturduğu vaka grubu ve sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Vaka ve kontrol gruplarına ait tüm veriler ortalama ± standart sapma (S.S.) olarak verildi. Vaka ve kontrol gurubu verileri arasında bulunan yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) arasında istatistiksel bir anlamlılık olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,362, p=0,100, p=0,218). T2DM hasta grubunun Açlık kan şekeri (AKŞ) ve HbA1c düzeyleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (her ikisi de p<0,001) (Tablo 1).

T2DM ile kontrol gruplarının element düzeyleri karşılaştırıldığında, T2DM grubunun serum Zn, Mn ve Se düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı görüldü (sırasıyla p<0,01 p<0,01, p<0,001) (Tablo 2). Serum Cu ve Fe değerlerinin ise T2DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlendi (sırasıyla p<0,001 p<0,05) (Tablo 2). T2DM grubunun Cu/Zn oranı 1,61±0,30, Cu/Se oranı 9,30±1,60, Cu/Mn oranı ise 148,40±29,03 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun ise Cu/Zn oranı 1,14±0,21, Cu/Se oranı 6,40±1,24, Cu/Mn oranı ise 101,40±27,27 olarak belirlendi. Kontrol grubuna göre T2DM grubunda Cu/Zn,

Tablo 1. Tip 2 Diabetes Mellitus ve Kontrol Gruplarına ait Demografik Özellikler

	T2DM (n:70)	Kontrol (n:40)	P
Yaş (Yıl)	56,43±8,35	53,96±9,36	0,362
Cinsiyet			
Kadın (n:60)	38	22	0,100
Erkek (n:50)	32	18	0,100
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kg/m ²	28,21±3,85	25,71±2,73	0,218
Hastalık Süresi (Yıl)	6,43±1,85	0	--
AKŞ (mg/dl)	150,80±36,90	96,84±8,64	<0,0001
HbA1c (%)	7,84±1,02	5,14±0,25	<0,0001
Veriler ortalama ± standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri.			

	T2DM	Kontrol
Zn (µg/dl)	73,45±10,86**	84,12±13,66
Cu (µg/dl)	115,50±12,70***	94,08±15,02
Mn (µg/dl)	0,81±0,13**	0,99±0,26
Fe (µg/dl)	113,10±24,16*	93,85±24,63
Se (µg/dl)	12,84±2,10***	14,98±2,17

Veriler ortalama ± standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir. T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus, Zn: Çinko, Cu: Bakır, Mn: Mangan, Fe: Demir, Se: Selenyum. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Cu/Se, Cu/Mn oranlarının istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlemlendi (tümü için p<0,001).

T2DM grubunun Fe/Zn oranı 1,56±0,35, Fe/Se oranı 9,08±2,40, Fe/Mn oranı ise 145,80±45,98 olarak bulundu. Kontrol grubunun ise Fe/Zn oranı 1,16±0,37, Fe/Se oranı 6,82±2,08, Fe/Mn oranı ise 98,89±45,98 olarak belirlendi. T2DM grubunun Fe/Zn, Fe/Se, Fe/Mn oranları da benzer şekilde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu (tümü için p<0,01) (Şekil 1a ve 1b).

Element düzeyleri ve oranları arasındaki ilişki incelendiğinde T2DM grubunda Zn ile Mn düzeyi ve Fe/Se, Fe/Mn, Cu/Mn oranları arasında; Cu ile Fe/Zn, Cu/Zn ve Cu/Mn oranları arasında; Fe ile Fe/Zn, Fe/Se ve Fe/Mn oranları arasında; Mn ile Cu/Zn oranı arasında; Fe/Zn oranı ile Fe/

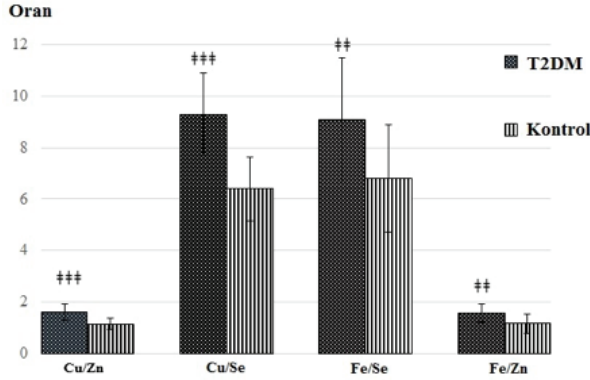
Se, Fe/Mn, Cu/Zn oranları arasında; Fe/Se oranı ile Fe/Mn, Cu/Se ve Cu/Mn oranları arasında; Fe/Mn ile Cu/Mn oranları arasında; Cu/Se ile Cu/Mn oranları arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Buna ek olarak Zn ile Cu/Zn oranı arasında; Mn ile Fe/Mn ve Cu/Mn oranları arasında; Se ile Fe/Se ve Cu/Se oranları arasında negatif bir korelasyon olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

TARTIŞMA

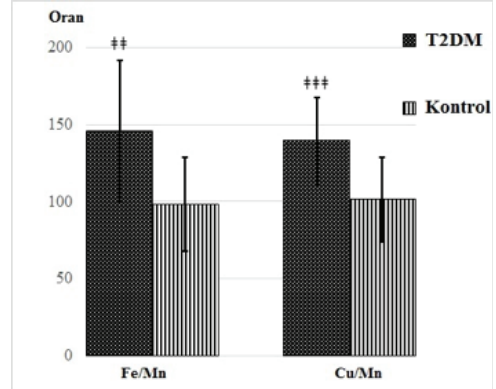
T2DM hastalığı, önlenmesi ve tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulan uluslararası bir sağlık sorunudur.²¹ Birçok etkene bağlı olarak gelişen T2DM hastalığı, endokrin etkileşimlerdeki fonksiyonel bozukluklara, karbonhidrat, lipit ve eser element metabolizmasındaki bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Diyabetle ilişkili metabolik disregülasyonlar çoklu organ sistemlerinde patolojik değişik-

	Zn	Cu	Fe	Mn	Se	Fe/Zn	Fe/Se	Fe/Mn	Cu/Zn	Cu/Se
Zn										
Cu	-0,121									
Fe	0,287	0,336								
Mn	0,486*	0,161	-0,153							
Se	0,277	0,310	0,022	0,334						
Fe/Zn	-0,353	0,428*	0,789***	0,189	0,206					
Fe/Se	0,414*	0,026	0,754***	-0,396	-0,626**	0,455*				
Fe/Mn	0,537**	0,180	0,812***	-0,674***	-0,213	0,430*	0,804***			
Cu/Zn	-0,750***	0,739***	0,023	0,442*	0,411	0,517*	-0,278	-0,255		
Cu/Se	0,230	0,303	0,147	-0,267	-0,801***	0,009	0,614**	0,319	0,020	
Cu/Mn	0,418*	0,482*	0,399	-0,761***	-0,144	0,109	0,443*	0,767***	0,022	0,466*

Değerler r; korelasyon katsayısı olarak verilmiştir, *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,0001 olarak kabul edilmiştir (Pearson korelasyonu)



Şekil 1a. Tip 2 Diabetes Mellitus ve kontrol gruplarına ait Serum Cu/Zn, Cu/Se, Fe/Se, Fe/Zn Oranları. Veriler ortalama \pm standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.



Şekil 1b. Tip 2 Diabetes Mellitus ve kontrol gruplarına ait Serum Fe/Mn, Cu/Mn Oranları. Veriler ortalama \pm standart sapma (S.S.) olarak verilmiştir. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

liklere neden olmakla birlikte, makro ve mikro vasküler komplikasyonlardan kaynaklanan ağır morbidite ve mortalite yüküne sebep olmaktadır.^{1,21,22}

Eser elementlerin vücuttaki farklı metabolik süreçlerde hayati rolleri olduğu bilinmektedir.¹⁴ Diyabet hastalığında bazı elementlerin metabolizmalarında değişim meydana geldiği, bu element düzeylerindeki değişim ile hastalığın ilerlemesi arasında bir ilişki olduğu belirtilmektedir.²³ Diyabet hastalığında artan glukoz konsantrasyonunun pankreas beta hücrelerinin mitokondrilerinde serbest radikal artışına yol açarak oksidatif hasarda artışa sebep olduğu bildirilmektedir. Eser elementler, antioksidan enzimlerin kofaktörleridir, eksiklikleri durumunda antioksidanlarda azalma ve artan lipid peroksidasyonu yoluyla artan oksidatif stres ile ilişkili olabilecekleri ifade edilmektedir.⁶

Zn elementi, insülin üretimindeki görevinin yanı sıra serbest radikallerin yıkıcı etkisine karşı koruyucu bir mekanizma ile T2DM prognozunda rol almaktadır.^{6,8} T2DM hastalığında Zn olası değişimi ile ilgili yaptığımız literatür araştırmasında çelişkili bulguların olduğu dikkati çekmiştir. Karahan ve ark., Hussain ve ark., Ekin ve ark., Atalay ve ark. T2DM hastalarında kontrol grubuna göre azalan serum Zn verileri olduğunu bildirirken, Evliyaoğlu ve

ark. ise anlamlı bir değişim bulunmadığını bildirilmişlerdir.^{1,24-26} Çalışmamızın verileri incelendiğinde hasta grubunda serum Zn düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir. Elde ettiğimiz veriler gastrointestinal absorpsiyonda azalma ve/veya hiperzinküri nedeniyle Zn düzeyinde azalmanın görülebileceği görüşünü desteklemektedir.^{8,27}

Cu elementi oksidatif stresin gelişiminde rol oynamakta ve Cu düzeyinin artışı metal bağımlı serbest radikallerin toksik etkisini de artırmaktadır.²⁸ T2DM hastalığında Cu düzeyleri ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde benzer şekilde çelişkili bulguların olduğu görülmüştür. Farid ve ark., Pujar ve ark., 2014, Tamrakar ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda T2DM hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı bir Cu artışı olduğu bildirilirken, Yeasmin ve ark., Basaki ve ark., Ahmed ve ark. düşük Cu düzeyi olduğunu, Terres-Martos ve ark. ise Cu düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir.^{6,14-16,21,23,29} Çalışmamızda T2DM hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı bir Cu artışı olduğu görülmektedir. Bulgularımızda elde ettiğimiz Cu düzeylerindeki artışın, glikasyonu uyarıcı ve Cu iyonlarının proteinlerin bakır bağlama bölgelerinden salınmasına neden olan hiperglisemiye bağlı olabileceğini düşündürmektedir.²⁸

Serbest Fe oldukça pro-oksidandır ve reaktif oksijen türleri (ROT) üretebilmektedir. Bu nedenle, yüksek serbest Fe konsantrasyonu organizma için zararlıdır.⁶ T2DM hastalığında Fe düzeyleri ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde benzer şekilde çelişkili bulguların olduğu görülmüştür. Ekin ve ark., Atari-Hajipirloo ve ark., Zheng ve ark., Sanjeevi ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda T2DM hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı bir Fe artışı olduğu bildirilirken, Yerlikaya ve ark., Atalay ve ark. hasta grubunda düşük Fe düzeyi olduğunu, Ekmekçioğlu ve ark. ise plazma Fe düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir.^{8,17-19,25,26,30} Serum Fe düzeyi ile ilgili elde ettiğimiz veriler incelendiğinde T2DM hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı bir Fe artışı olduğu görülmektedir. Elde ettiğimiz veriler glikoz proteinlerinin Fe'yi bağlayarak diyabet hastalığında sıklıkla gelişen komplikasyonlar arasında bulunan periferik vasküler disfonksiyon ve periferik nöropatilerin etiolojisinde önemli rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.³¹

Mn elementi kofaktör olarak görev yapmakta ve serbest radikalleri uzaklaştırmaya yardımcı olmaktadır.³² Serum Mn ile T2DM ilişkili araştırmalar incelendiğinde Farid ve ark., Yeasmin ve ark. verilerimize paralel sonuçlar elde ederek hasta grubunda kontrol grubuna göre azalan Mn düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir.^{15,21} Ancak Ekin ve ark. T2DM grubunda artan Mn düzeyleri olduğunu ifade etmişlerdir.²⁵

Se en önemli antioksidan özellik gösteren eser elementlerden biridir.¹² T2DM hastalığında Se düzeyleri ile ilgili yapılan araştırmalar incelendiğinde de çelişkili bulgular olduğu görülmüştür. Kornhauser ve ark. T2DM grubunda kontrol grubuna göre Se'nin daha düşük olduğunu, Ekmekçioğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise plazma ve eritrosit örneklerinde Se düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığını, ancak lenfosit örneklerinde Se'nin anlamlı bir azalma gösterdiğini bildirmişlerdir.^{18,33} Elde ettiğimiz bulgular T2DM grubunda kontrol grubuna göre serum Se düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

Antioksidan özellikleri nedeniyle Se'nin oksidatif stresi ve dolayısıyla diyabet gelişimini engelleyebileceği bildirilmektedir. Diyabetik hastalarda görülen düşük Se GSHpx aktivitesinin tromboz ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır.¹²

Eser elementlerin çeşitli metabolik süreçlerde önemli rolleri bulunmakta ve bu elementlerin oranlarındaki dengesizliklerinin ateroskleroz, astım, diyabetes mellitus, koroner kalp hastalığı gibi çeşitli hastalıkların paragnozunda etkili olabilecekleri bildirilmektedir.^{1,17} Yaptığımız literatür taramasında T2DM hastalığında element oranlarını inceleyen sınırlı sayıda çalışma olduğunu ve çalışmaların büyük bir bölümünün Cu/Zn oranı ile ilişkili olduğu dikkati çekmiştir. Yapılan çalışmalarla ilgili bulgular incelendiğinde T2DM grubunda kontrol grubuna göre artan Cu/Zn oranları olduğu görülmektedir.^{17,21} Zn ve Cu elementleri antioksidan enzim olan Cu/Zn Süperoksit dismutaz (SOD)'ın temel aktivitesi için gereklidir. Cu, Zn element düzeylerinde ve Cu/Zn oranındaki değişikliklerin, antioksidan savunma sistemindeki dengeyi etkileyebileceği ve serbest radikallerin toksik etkisini artırabileceği bildirilmektedir.³¹ T2DM hastalarında sağlıklı bireylere göre Fe/Zn element oranında anlamlı artışının olduğu da bildirilmiştir.¹⁷ Çalışmamıza ait veriler incelendiğinde Cu/Zn, Cu/Se, Cu/Mn, Fe/Zn, Fe/Se ve Fe/Mn oranlarının T2DM grubunda kontrol grubuna göre arttığı görülmektedir. Ayrıca T2DM grubunda bazı element düzeyleri ve oranları arasında bir korelasyon olduğu da dikkati çekmektedir. Özellikle Cu düzeyi ile Cu/Zn oranı arasında; Fe düzeyi ile Fe/Zn, Fe/Se ve Fe/Mn oranları arasında; Fe/Se ile Fe/Mn oranları arasında; Fe/Mn ile Cu/Mn oranları arasında yüksek derecede pozitif korelasyon olduğu, Zn düzeyi ile Cu/Zn oranı arasında; Mn düzeyi ile Fe/Mn ve Cu/Mn oranları arasında; Se düzeyi ile Cu/Se oranı arasında ise yüksek derecede negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızın bulguları T2DM hastalarında serum Zn, Mn, Mg, Se düzeylerinde azalma, Cu ve Fe düzeyleri ve Cu/Zn, Cu/Se, Cu/Mn, Fe/Zn, Fe/Se ve Fe/Mn

oranlarında ise artış olduğunu göstermektedir. Bu bulgular bozulmuş eser element metabolizmasının T2DM patogenezinde ve progresyonunda rol oynayabileceği fikrini akla getirmektedir.

Çıkar ilişkisi:

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Karahan SC, Değer O, Örem A, Uçar F, Erem C, Alver A et al. The effects of impaired trace element status on polymorphonuclear leukocyte activation in the development of vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2001; 39(2): 109-115.
- Dulal H, Lamsal M, Sharma S, Baral N, Majhi S. Status of iron, oxidant and antioxidants in chronic type 2 Diabetes mellitus patients. *Nepal Med Coll J* 2013; 15(3): 208-211.
- Organization WH. Global report on diabetes, World Health Organization, 2016.
- Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1991; 14(11): 1050-1056.
- de Vega RG, Fernández-Sánchez ML, Fernández JC, Menéndez FVÁ, Sanz-Medel A. Selenium levels and glutathione peroxidase activity in the plasma of patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2016; 37: 44-49.
- Basaki M, Saeb M, Nazifi S, Shamsaei H. Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research* 2012; 148(2): 161-164.
- CİNEMRE FBS, Bahtiyar NB, Ertan E, Değirmencioglu S, Dilaveroğlu N, Çakar AE et al. Hashimoto Tiroiditli Hastalarda Bakır, Demir, Çinko, Selenyum düzeyleri ve Cu/Se, Cu/Zn, Fe/Se, Fe/Zn Oranlarının Araştırılması. *Sakarya Tıp Dergisi*; 8(2): 285-291.
- Sanjeevi N, Freeland-Graves J, Beretvas SN, Sachdev PK. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2018; 12(5): OE01.
- Zargar AH, Shah NA, Masoodi SR, Laway BA, Dar FA, Khan AR et al. Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Postgraduate medical journal* 1998; 74(877): 665-668.
- Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition* 2004; 79(1): 70-75.
- Hansen AF, Simić A, Åsvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T et al. Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus—A population-based study. *The HUNT study in Norway. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2017; 40: 46-53.
- Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2003; 41(8): 995-998.
- Evlıyaoğlu O, Keleşçılar L, Uzuncan N, Kılıçaslan N, Karaca B, Kocaçelebi R et al. Correlations of Serum Cu, Zn, Mg and HbA 1c in Type 2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2004; 2: 75-79.
- Pujar S, Pujar L, Ganiger A, Hiremath K, Mannangi N, Bhuthal M. Correlation of serum zinc, Magnesium, and copper with HbA1c in type 2 diabetes mellitus patients among Bagalkot population-A case control study. *Med Innovativa* 2014; 3: 4-8.
- Yeasmin R, Muttalib M, Sultana N, Bhuiyan NH, Alam R. Status of some Trace Elements in Type-2 Diabetic Patients and its Relationship with Lipid Profile. *Journal of Bangladesh Academy of Sciences* 2016; 40(1): 79-85.
- Terres-Martos C, Navarro-Alarcón M, Martín-Lagos F, De La Serrana HL-G, Perez-Valero V. Serum zinc and copper concentrations and Cu/Zn ratios in patients with hepatopathies or diabetes. *Journal of trace elements in medicine and biology* 1998; 12(1): 44-49.
- Atari-Hajjipirloo S, Valizadeh N, Khadem-Ansari M-H, Rasmi Y, Kheradmand F. Altered concentrations of copper, zinc, and iron are associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *International journal of endocrinology and metabolism* 2016; 14(2).
- Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Scherthaner G, Marktl W. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. *Biological Trace Element Research* 2001; 79(3): 205-219.
- Yerlikaya FH, Tokar A, Arıbaş A. Serum trace elements in obese women with or without diabetes. *The Indian journal of medical research* 2013; 137(2): 339.
- Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2014; 37(Supplement 1): S81-S90.
- Farid SM. Correlation between serum trace elements and lipids in patients with type 2 diabetes mellitus in Jeddah, Saudi Arabia. *Global Journal of Bio-science and biotechnology* 2016; 5(3): 311-317.
- Brandão-Lima P, Carvalho G, Santos R, Santos B, Dias-Vasconcelos N, Rocha V et al. Intakes of Zinc, Potassium, Calcium, and Magnesium of Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus and the Relationship with Glycemic Control. *Nutrients* 2018; 10(12): 1948.
- Tamrakar S, Kachhawa K, Agrawal D, Varma M, Swain T, Kumar S. Study of trace elements (Mg and Cu) and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients presenting in a tertiary care hospital of South East Asia. *Int J Curr Res* 2016; 8: 26972-26975.
- Hussain F, Maan MA, Sheikh MA, Nawaz H, Jamil A. Trace elements status in type 2 diabetes. *Bangladesh journal of medical science* 2009; 8(3): 52-56.
- Ekin S, Mert N, Gunduz H, Meral I. Serum sialic acid levels and selected mineral status in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biological trace element research* 2003; 94(3): 193-201.
- Atalay H, Boyuk B, Guzel S, Altay M, Kiziler AR, Aydemir B. SERUM TRACE ELEMENTS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Acta Medica* 2017; 33: 795.
- Masood N, Baloch GH, Ghori RA, Memon IA, Memon MA, Memon MS. Serum zinc and magnesium in type-2 diabetic patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19(8): 483-486.
- Quilliot D, Dousset B, Guerci B, Dubois F, Drouin P, Ziegler O. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22(3): 299-306.
- Ahmed AM, Khabour OF, Awadalla AH, Waggiallah HA. Serum trace elements in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes: a comparative study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2018; 11: 887.
- Zheng Y, Li X-K, Wang Y, Cai L. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin* 2008; 32(1-2): 135-145.
- Viktorinova A, Tošerová E, Križko 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): 1477-1482.
- Eva H, Akhter QS, Alam MK. Serum zinc and manganese levels in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist* 2016; 11(2): 50-53.
- Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, Pérez-Luque E-L, Garay-Sevilla M-E, Wrobel K. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Primary Care Diabetes* 2008; 2(2): 81-85.