

Eser Elementler ile Diabetes Mellitus Komplikasyonları Arasındaki İlişki

Mustafa Çağrı Sayılır¹, Bülent Erbil², Mehmet Ali Aslaner³, Mehmet Mahir Özmen⁴

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp, Ankara, Türkiye
²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp, Ankara, Türkiye
³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp, Ankara, Türkiye
⁴Liv Hospital, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

Mustafa Çağrı Sayılır, Dr.
Bülent Erbil, Dr.
Mehmet Ali Aslaner, Dr.
Mehmet Mahir Özmen, Dr.

İletişim:

Dr. Mehmet Ali Aslaner
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 202 50 51
E-Posta: maliaslaner@hotmail.com

Gönderilme Tarihi : 06 Mayıs 2019
Revizyon Tarihi : 11 Temmuz 2019
Kabul Tarihi : 27 Temmuz 2019

ÖZET

Amaç: Glikoz metabolizmasında eser elementlerin (çinko (Zn), krom (Cr), selenyum (Se), demir (Fe), bakır (Cu) ve vanadyum (Va)) etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı acil servise başvuran hastalarda eser element düzeyleri ile akut diabetes mellitus (DM) komplikasyonları arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

Yöntemler: Bir üniversitesi hastanesi üçüncü basamak acil servisine 01 Ocak 2012 – 29 Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri yeni DM tanısı konulan veya daha önceden DM tanısı olan hastalar aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dâhil edildi. Kontrol Grubu ise bilinen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 18 yaş üstü sağlıklı bireylerden seçildi. Eser element düzeyleri ise atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemle TQ X5 marka ICP-MS cihazı kullanılarak elde edildi. Eser element düzeyleri, hem DM ile sağlıklı kontrol grubu arasında hem de DM komplikasyonları olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 249 (124 kadın) kişi alındı. 151 (84 kadın) kişi çalışma grubunu (DM) oluştururken 98'i (40 kadın) kontrol grubunu oluşturdu. Acil servise başvuran diyabet hastalarının ölçülen eser element düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama değerlerde belirgin bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Akut diyabetik komplikasyonları olan (diyabetik ketoasidoz, diyabetik ketoz ve hiperglisemi) hastalar ($n=11$) ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da yine her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç: Yapılan araştırmalar eser elementlerin moleküler düzeyde glikoz metabolizmasındaki etkilerini göstermekle birlikte, çalışmamızda acil servise başvuran akut diyabetik komplikasyonları olan hastalarda bakılan eser element düzeylerinin (Zn, Cr, Se, Fe, Cu ve Va) sağlıklı bireylerle karşılaştırılması sonucunda aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus, eser element, çinko, krom, selenyum, demir, bakır, vanadyum

THE RELATIONSHIP BETWEEN TRACE ELEMENTS AND COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Objectives: The effect of trace elements (zinc (Zn), chromium (Cr), selenium (Se), iron (Fe), copper (Cu), vanadium (Va)) on the glucose metabolism is known. The aim of this study was to determine the relationship between trace element levels and acute diabetes mellitus (DM) complications in patients presented to the emergency department (ED).

Patients and Methods: Patients presented to the ED of a university hospital between January and February 2012 over the age of 18 with newly or previously diagnosed DM, were included in the study. The control group was selected from healthy individuals over the age of 18 without any known disease or drug use. Trace element levels were obtained by the atomic absorption spectrophotometric method using the TQ X5 ICP-MS device. Trace element levels were compared between DM and control group as well as between DM complications and control group.

Results: A total of 249 (124 female) patients were included in the study. 151 (84 women) were in the study group and 98 (40 women) in the control group. When the measured trace element levels of the diabetic patients were compared with those of the control group, there was no significant difference in the mean values ($p>0.05$). There was also no significant difference between patients ($n=11$) with acute diabetic complications (diabetic ketoacidosis, diabetic ketosis and hyperglycemia) and the control group ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, no significant difference was found between the trace element levels of the diabetic complications group and those of the control group.

Keywords: Diabetes Mellitus, trace element, zinc, chromium, selenium, iron, copper, vanadium

Diabetes mellitus (DM) genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile ortaya çıkan, insülin salınımının veya insülinin etkisinin veya her ikisinin birden bozukluğu sonucu oluşan, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diabetes mellitus hastalığında hiperglisemi, hastalığın morbiditesini ve mortalitesini arttıran akut ya da kronik nedenlerden sorumludur. Glikoz metabolizmasının ise eser elementler ile arasında ilişki olduğu bilinmektedir (1). İnsülin etkisinin krom, magnezyum, vanadyum, çinko, manganez, molibden ve selenyum gibi eser elementler tarafından artırıldığı gösterilmiştir (2).

Çinko (Zn), insülin metabolizmasındaki yüzlerce enzimin fonksiyonu üzerinde etkili antioksidan olarak görev yapan bir eser elementtir (3–5). Zn, insülin hekzamerlerinin sabitlenmesinde ve insülinin pankreasta stoklanmasında önemli bir rol oynaması nedeniyle insülin direncinin ve diyabetin ilerlemesinde önemli bir faktör olabilir (6–8). Tip 1 diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda ise Zn düşüklüğü ile pankreatik hasar arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (9). Bu çalışmalarla birlikte obez hastalarda azalmış Zn değerleri ile artmış insülin direncinin birlikte olduğu gösterilmiştir (10).

Glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde krom (Cr) elementinin önemli bir yeri vardır. Yapılan çalışmalarda Cr eksikliğinde, bozulmuş glikoz toleransı, açlık hiperglisemisi ve lipit bozuklukları ortaya çıkmıştır (11, 12). Yapılan çalışmalar, Cr'un insülinin reseptör ve reseptör sonrası sinyalizasyonunu hormona duyarlı GLUT4 taşıyıcıları üzerinden etkileyerek glikozun taşınmasında etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Üzerinde araştırma yapılan Cr derivelerinden Cr-pikolinatın AMPKın ve p38 MAPKın aktivitesinde artma, reseptör fosforilasyonunda artma ve insülin reseptör mRNA'sında artma (GLUT4 için mRNA, glikojen sentaz ve UCP3) gibi çeşitli etkilere neden olduğu gösterilmiştir (13–15).

İn vitro olarak selenyum (Se) P38MA fosfokinaz üretimini azaltarak hiperglisemi ve adhezyon molekül salınımına bağlı gelişen hiperinsülinemiyi azaltır. Bununla birlikte inflamasyonu azaltarak Nuclear Factor-KappaB (NFkB), CRP ve L-Selektin yapımını azaltır (16, 17). 9000 Amerikalı üzerinde yapılan bir çalışmada artmış Se seviyeleri ile birlikte artmış diyabet oranı görülmektedir (18, 19).

Vanadyum (Va) antidiyabetik özelliğe sahip olan bir eser elementtir. Bu özelliği yaklaşık yüz yıldır bilinmektedir (20). Va, insülin reseptör sinyal yolunda insülin benzeri etki göstererek glikoz metabolizmasında rol oynar (21). Hakkında en fazla kanıt gösterilen etkisi IRS-1, PKB, GSK3 ve FOXO1 komplekslerinin fosforilasyonunu arttırarak fosfotirozin fosforilaz inhibisyonunu sağlamasıdır (22, 23). Yapılan başka bir çalışmada diyabetik sıçanlarda karaciğerde

glikokinaz aktivitesini arttırıcı özelliği olduğu gösterilmiştir. İnsülin benzeri etkileri ise daha çok GLUT4 üzerinden görülmektedir (24). Bu durum insülin direnci görülen durumlarda Va desteği verildiğinde az da olsa ortaya çıkan normoglisemik durumları açıklamaktadır (25, 26).

Sistemik demir (Fe) miktarındaki artış ile bozulmuş glikoz metabolizması arasındaki ilişki ilk olarak herediter hemokromatozis hastalarında artmış diyabet sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır (27). Fe birikimi sonrası diyabet gelişmesi, flebotomi veya Fe çelasyon tedavisi sonrası glisemik kontrolün düzelmesi Fe'in diyabet gelişimine neden olduğunu düşündürmektedir (28, 29). Hemokromatozisli fare modellerinde artmış Fe ve oksidatif stres sonucu pankreatik hücrelerde apoptozis ve bu nedenle de azalmış insülin miktarı görülmektedir (30).

Bakır (Cu) eksikliğinin diyabetin başlangıcında etkili olduğunu gösteren net kanıtlar ortaya halen konulamamıştır (31). Yapılan bir çalışmada farelerde streptozotosin ile meydana getirilen Tip 1 diyabetin Cu desteği ile (oksidatif stres reaksiyonlarını baskılayarak) engellendiğine yönelik kanıtlar vardır (32).

Eser elementler ile diyabet arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Ancak diyabet komplikasyonları ile eser element ilişkisi net değildir. Bu nedenle bu çalışmada, acil serviste hastaların kanda eser element düzeylerini ölçerek, eser elementler ve akut diyabetik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi tespit etmek amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bir üniversite hastanesi acil tıp anabilim dalı erişkin acil servisine 01 Ocak 2012–29 Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri acilde yeni DM tanısı konulan veya daha önceden DM tanısı olan tüm hastalar aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dâhil edildi. Bu hastalar içerisinde diyabetik komplikasyonları olanlar ayrıca değerlendirilmeye alındı. Kontrol grubu ise hikâyesinde bilinen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 18 yaş üstü sağlıklı bireylerden seçildi. Dosyalarına ulaşamayan, dosya bilgileri eksik olan, laboratuvar değerleri eksik olan hastalar çalışma grubuna dâhil edilmedi. Çalışma için klinik araştırmalar etik kurulunun 03–80–12 sayı ve 13 Şubat 2012 tarihli etik kurul onayı alındı.

Hastaların ve kontrol grubunun eser element düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemle TQ X5 marka ICP-MS cihazı kullanılarak elde edildi. Akut komplikasyon; diyabetik ketoasidoz, diyabetik ketoz ve hiperglisemi (açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL) olarak tanımlandı. Hastalardan ve kontrol grubundan gönüllü olduklarına dair onam formu alınmıştır.

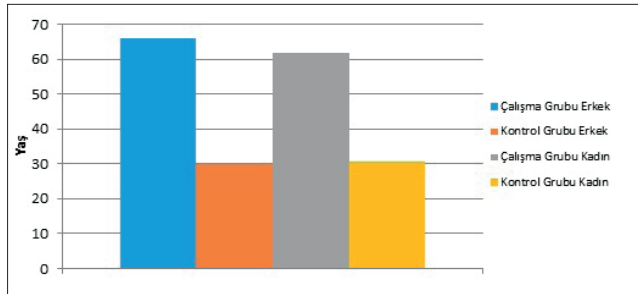
İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler hazırlanan forma kaydedildi ve SPSS 15,0 (SPSS Inc., IL, Chicago, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama (standart sapma) ve yüzde kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ölçümler için hasta ve kontrol grubunda eser element karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi; normal dağılım göstermeyen ölçümler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı farklı olduğundan; eser element karşılaştırmaları yaşa göre düzeltme yapıldıktan sonra regresyon analizi ile elde edildi. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplamda 249 (124 kadın) kişi alındı. 151 (84 kadın) kişi çalışma grubunu oluştururken 98'i (40 kadın) kontrol grubunu oluşturdu.

Diyabet hastalığı tanısı olup acil servise başvuran hastaların yaş ortalaması 63,74 (min=22, maks=93) yıl, kontrol grubundaki kişilerde ise yaş ortalaması 30,29 (min=23, maks=55) yıl olarak tespit edildi. (Şekil 1)



Şekil 1. Çalışmaya alınan grupların yaş ortalaması.

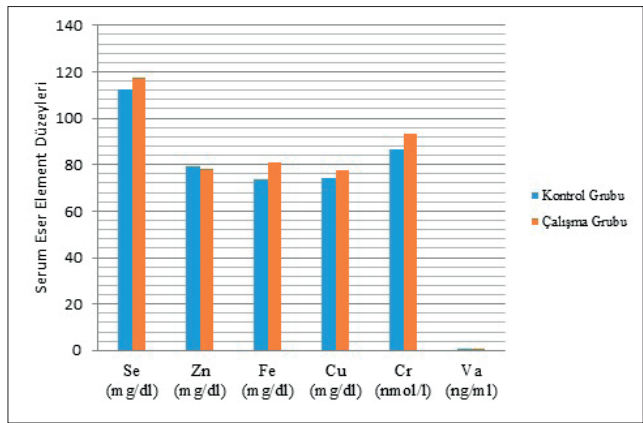
Acil servise başvuran diyabetik olgular ile kontrol grubunun eser element değerleri Tablo 1 ve Şekil 2'de verilmiştir. Acil servise başvuran diyabet hastalarının (n=151) ölçülen eser element düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama değerlerde belirgin bir fark olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş basit regresyon analizi yapıldıktan sonra eser element düzeyleri ile ilişkili anlamlı p değerleri elde edilmedi ($p > 0,05$).

Acil servise başvuran diyabetik hastalar içinde akut diyabetik komplikasyonları olan (diyabetik ketoasidoz, diyabetik ketoz ve hiperglisemi) hastalar (n=11) ile kontrol grubu karşılaştırıldı (Tablo 2-Şekil 3). Karşılaştırma sonucu her iki grup arasında p değeri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Tablo 1. Acil servise başvuran diyabetik olgular ile kontrol grubunun eser element değerleri

	Kontrol grubu (n=98) Mean ± SD	Çalışma grubu (n=151) Mean ± SD	P	P1	P2
Se (mg/dL)	112,51±60,40	117,41±58,82	0,545	0,808	0,613
Zn (mg/dL)	79,41±39,07	78,27±39,21	0,722	0,530	0,774
Fe (mg/dL)	73,91±32,42	81,06±35,54	0,193	0,285	0,091
Cu (mg/dL)	74,38±35,30	77,36±36,22	0,616	0,827	0,385
Cr (nmol/L)	86,50±43,50	93,19±42,97	0,274	0,663	0,164
Va (ng/mL)	0,73±0,32	0,81±0,35	0,193	0,285	0,091

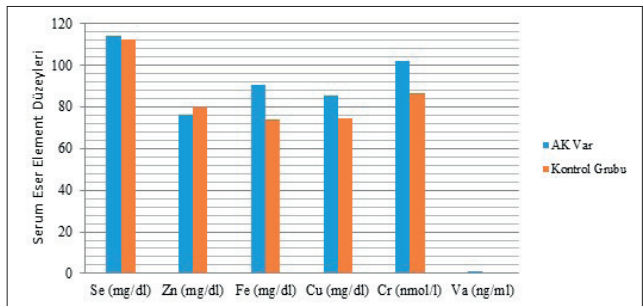
P yaşa göre düzeltilmemiş; P1, yaşa göre düzeltilmiş; P2, cinsiyete göre düzeltilmiş.



Şekil 2. Diyabetik olgular ile kontrol grubunun eser element değerleri.

Tablo 2. Akut komplikasyonlu (AK) olgularda eser element düzeyleri

	Kontrol grubu (n=98) Mean ± SD	Çalışma grubu (n=11) Mean ± SD	P
Se (mg/dL)	112,51±60,40	114,00±68,42	0,868
Zn (mg/dL)	79,41±39,07	76,00±45,61	0,556
Fe (mg/dL)	73,91±32,42	90,72±28,63	0,076
Cu (mg/dL)	74,38±35,30	85,18±19,67	0,147
Cr (nmol/L)	86,50±43,50	102,21±23,61	0,103
Va (ng/mL)	0,73±0,32	0,90±0,28	0,760



Şekil 3. Akut komplikasyonlu (AK) olgularda eser element düzeyleri.

Tartışma

Glikoz metabolizmasında çinko (Zn) insülin heksamerlerinin sabitlenmesinde ve insülinin pankreasta stoklanmasında önemli bir rol oynadığından insülin direncinin ve diyabetin ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (6–8). Serdar ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan araştırmada insülin kullanmayan diyabetli hasta grubuyla (n=31) kontrol grubu (n=22) karşılaştırılmış, bakılan Zn değerleri arasında fark bulunamamıştır (33). Yine Zargar ve ark. tarafından 1998 yılında insüline bağımlı olmayan diyabet hastaları üzerinde yapılan çalışmada Zn değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (34). Flores ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan araştırmada bakılan serum Zn düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir (35). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla paralel olarak her iki grupta serum Zn düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Krom (Cr), moleküler düzeyde insülin etkisinde ve glikoz transport mekanizmasında rol oynadığı için glikoz intoleransı, Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve steroidin indüklediği diyabetin tedavisinde faydalı olabileceği düşünülen bir eser elementtir (36). Açlık hiperglisemisi ve glikoz intoleransı görülen bireylerde laboratuvar çalışmalarında Cr eksikliğinin saptanması üzerine insülin direnci ve diyabette Cr takviyesinin etkisi de araştırılmaya başlanmıştır. Serum Cr değerleri diyabetik hastalarda normal bireylere göre 1/3 oranında daha az bulunmuştur. Guan ve ark. tarafından yapılan araştırmada yüksek Cr içeren bira mayası ile beslenen domuzlarda glikoz toleransında düzelmenin olduğu fakat bazal glikoz düzeylerinde değişme olmadığı gösterilmiştir (37). Diyabetik hastaların Cr düzeyleri ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmalarda Cr düzeyleri çalışma grubunda düşük bulunmuştur (35, 38, 39). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta serum Cr düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Selenyum (Se) üzerine yapılmış çok sayıda araştırma bulunmamaktadır (21). Yapılan çalışmalarda Se'un diyabeti önlediğine dair net kanıtlar yoktur (17). Diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında serum Se düzeyleri arasında karşılaştırma yapılan çalışmalarda anlamlı değerlere rastlanmamıştır (35, 40). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta Se düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Yapılan hayvan deneylerinde orta veya şiddetli diyabet olgularında Vanadyum (Va) tuzlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Vanadyum sülfat ya da bis (maltolato) oksovanadyumun Tip 1 ve Tip 2 diyabet modellerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (24, 26). Hastaların tedavisinde

organik Va tuzlarının kullanılmasının yeni bir yol olarak geliştirilmesi önemli olabilecek bir gelişmedir. İnsanlar üzerinde de birçok çalışma yapılmıştır fakat bu çalışmalar kısa süreli olup sınırlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir (41). Flores ve ark. tarafından yapılan çalışmada kontrol grubunda Va düzeyi diyabetik hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (35). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta Va düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Demirin (Fe) indüklediği diyabet olgularında elde edilen veriler açık değildir. Bu veriler daha çok hayvan deneyleri üzerinden elde edilmiştir (27). Çalışmalarda diyetle artmış Fe alımının ve artmış serum ferritin düzeylerinin diyabet gelişimi açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir (42–44). Özellikle gebelikte artan oral Fe alımının gestasyonel diyabet gelişiminde rol oynadığını düşündüren çalışmalar vardır (45–47). Bunun sebebi, gebelikte kanda artan oksijen miktarının ve yüksek dozlarda oral Fe replasmanının serbest oksijen radikallerinin yapımına zemin hazırlayarak pankreatik hücre yıkımı ve insülin salınımlarında azalmaya yol açmaları olabilir. Özetle Fe birikimi ve Fe'in neden olduğu oksidatif stres β -hücrelerinde apoptoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci ile tip 2 diyabetin patogeneze katkıda bulunur (48). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta Fe düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Bakır (Cu) eksikliği genelde vücutta kardiyovasküler hastalıkların artışı ile birlikte ortaya çıkmaktadır (49). Cu eksikliğinin sistemik etkileri yüksek kan basıncı, inflamasyon, anemi, azalmış kan pıhtılaşması ve damar tıkanıklığında artış olarak ortaya çıkmaktadır (31). Diyabetik hastalar ve yapay olarak diyabet geliştirilmiş kobay hayvanlarında Cu şelatörü olan trietine tedavisi uygulandığında kalp fonksiyonlarında iyileşme (50) ve bununla birlikte kobay hayvanlarında diyabete bağlı göz komplikasyonlarından korunmanın gerçekleştiği gösterilmiştir (51). Yapılan bu çalışmalardan Cu'un patogeneze yerine daha çok komplikasyonların tedavisinde kullanılabileceği akla gelmektedir. İnsanlar ve kobaylar üzerinde yapılan bazı karşılaştırma çalışmalarında diyabetik vakaların serumlarında Cu düzeyi yüksek bulunmuştur (34, 35, 39, 52). Bu çalışmalara karşılık Tip 2 diyabeti olan genç hastalar üzerinde yapılan çalışmada ise serum Cu düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuşken (38), Tip 1 diyabetli hastalar üzerinde yapılan çalışmada ise Cu düzeylerinde kontrol grubuna göre değişikliğe rastlanmamıştır (53). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta bakır düzeyleri arasında fark bulunamamıştır.

Sonuç

Literatür verileri eser elementlerin moleküler düzeyde glikoz metabolizmasındaki etkilerini göstermekle birlikte, klinikte tedavi amacıyla kullanılması için yapılan araştırmalar sınırlı düzeydedir. Eser elementlerin uzun dönem replasman tedavisi olarak verilmeleri sonrasında glikoz

regülasyonunda bir miktar iyileşme olduğu gösterilmiştir. Fakat bu tip tedavilerin acil serviste uygulanabilirliğinin zor olmasının yanı sıra, çalışmamızda acil servise başvuran diyabetik hastalarda bakılan eser element düzeylerinin (Zn, Cr, Se, Fe, Cu ve Va) sağlıklı bireylerle karşılaştırılması sonucunda aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kaynaklar

- Murray R, Mayes PA, Rodwell VW, Granner DK. Harper's Biochemistry 25th ed. Appleton & Lange; 2000.
- Candlish DJE. Minerals. *J Am Coll Nutr* 2000;17:286–310. http://www.nutrition-matters.co.uk/free_docs/tracelements.htm
- Haase H, Overbeck S, Rink L. Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives. *Exp Gerontol* 2008;43:394–408. [\[CrossRef\]](#)
- Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician* 2009;79:768–72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820120/>
- Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect* 1994;102:5–46. [\[CrossRef\]](#)
- Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka TA. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010;2010:453892. [\[CrossRef\]](#)
- Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol* 2008;43:370–7. [\[CrossRef\]](#)
- Wiernsperger NF. Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes Metab* 2003;29:579–85. [\[CrossRef\]](#)
- Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17:109–15. [\[CrossRef\]](#)
- Suliburska J, Bogdanski P, Pupek-Musialik D, Krejpcio Z. Dietary intake and serum and hair concentrations of minerals and their relationship with serum lipids and glucose levels in hypertensive and obese patients with insulin resistance. *Biol Trace Elem Res* 2011;139:137–50. [\[CrossRef\]](#)
- Goldhaber SB. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 2003;38:232–42. [\[CrossRef\]](#)
- Wallach S. Clinical and biochemical aspects of chromium deficiency. *J Am Coll Nutr* 1985;4:107–20. [\[CrossRef\]](#)
- Wang YQ, Yao MH. Effects of chromium picolinate on glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes involve activation of p38 MAPK. *J Nutr Biochem* 2009;20:982–91. [\[CrossRef\]](#)
- Wang H, Kruszewski A, Brautigan DL. Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase. *Biochemistry* 2005;44:8167–75. [\[CrossRef\]](#)
- Qiao W, Peng Z, Wang Z, Wei J, Zhou A. Chromium improves glucose uptake and metabolism through upregulating the mRNA levels of IR, GLUT4, GS, and UCP3 in skeletal muscle cells. *Biol Trace Elem Res* 2009;131:133–42. [\[CrossRef\]](#)
- Zheng HT, Zhou LN, Huang CJ, Hua X, Jian R, Su BH, Fang F. Selenium inhibits high glucose- and high insulin-induced adhesion molecule expression in vascular endothelial cells. *Arch Med Res* 2008;39:373–9. [\[CrossRef\]](#)
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:217–23. [\[CrossRef\]](#)
- Battin EE, Brumaghim JL. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2009;55:1–23. [\[CrossRef\]](#)
- Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and hypertension in the US Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:369–76. [\[CrossRef\]](#)
- Thompson KH, Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *J Inorg Biochem* 2006;100:1925–35. [\[CrossRef\]](#)
- Wiernsperger N, Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:70. [\[CrossRef\]](#)
- Mehdi MZ, Pandey SK, Theberge JF, Srivastava AK. Insulin signal mimicry as a mechanism for the insulin-like effects of vanadium. *Cell Biochem Biophys* 2006;44:73–81. [\[CrossRef\]](#)
- Vardatsikos G, Mehdi MZ, Srivastava AK. Bis (maltolato)-oxovanadium (IV)-induced phosphorylation of PKB, GSK-3 and FOXO1 contributes to its glucoregulatory responses (review). *Int J Mol Med* 2009;24:303–9. [\[CrossRef\]](#)
- Shafir E, Spielman S, Nachliel I, Khamaisi M, Bar-On H, Ziv E. Treatment of diabetes with vanadium salts: general overview and amelioration of nutritionally induced diabetes in the *Psammomys obesus* gerbil. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:55–66. [\[CrossRef\]](#)
- Jacques-Camarena O, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Lopez-Madrueno JF, Medina-Santillan R. Effect of vanadium on insulin sensitivity in patients with impaired glucose tolerance. *Ann Nutr Metab* 2008;53:195–8. [\[CrossRef\]](#)
- Poucheret P, Verma S, Grynypas MD, McNeill JH. Vanadium and diabetes. *Mol Cell Biochem* 1998;188:73–80. [\[CrossRef\]](#)
- Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The Role of Iron in Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care* 2007;30:1926–33. [\[CrossRef\]](#)
- Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem* 2005;51:1201–5. [\[CrossRef\]](#)
- 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. *Am J Clin Nutr* 2004;79:70–5. [\[CrossRef\]](#)
- Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, McClain DA. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology* 2004;145:5305–12. [\[CrossRef\]](#)
- Zheng Y, Li XK, 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;32:135–45. [\[CrossRef\]](#)
- Sitasawad S, Deshpande M, Katdare M, Tirth S, Parab P. Beneficial effect of supplementation with copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 2001;52:77–84. [\[CrossRef\]](#)
- Serdar MA, Bakir F, Hasimi A, Celik T, Akin O, Kenar L, et al. Trace and toxic element patterns in nonsmoker patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and fasting glucose. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2009;29:35–40. [\[CrossRef\]](#)

34. 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. *Postgrad Med J* 1998;74:665–8. [\[CrossRef\]](#)
35. Flores CR, Puga MP, Wrobel K, Garay Sevilla ME, Wrobel K. Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:333–41. [\[CrossRef\]](#)
36. Zhao P, Wang J, Ma H, Xiao Y, He L, Tong C, et al. A newly synthetic chromium complex-chromium (D-phenylalanine) 3 activates AMP-activated protein kinase and stimulates glucose transport. *Biochem Pharmacol* 2009;77:1002–10. [\[CrossRef\]](#)
37. Guan X, Matte JJ, Ku PK, Snow JL, Burton JL, Trottier NL. High Chromium Yeast Supplementation Improves Glucose Tolerance in Pigs by Decreasing Hepatic Extraction of Insulin. *J Nutr* 2000;130:1274–9. [\[CrossRef\]](#)
38. Basaki M, Saeb M, Nazifi S, Shamsaei H. Zinc, Copper, Iron, and Chromium Concentrations in Young Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2012;148:161–4. [\[CrossRef\]](#)
39. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, Kandhro GA. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 2008;122:1–18. [\[CrossRef\]](#)
40. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U. S. adults. *Diabetes Care* 2007;30:829–34. [\[CrossRef\]](#)
41. Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM* 2008;101:351–8. [\[CrossRef\]](#)
42. Ashraf AP, Eason NB, Kabagambe EK, Haritha J, Meleth S, McCormick KL. Dietary iron intake in the first 4 months of infancy and the development of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:58. [\[CrossRef\]](#)
43. Forouhi NG, Harding AH, Allison M, Sandhu MS, Welch A, Luben R, et al. Elevated serum ferritin levels predict new-onset type 2 diabetes: results from the EPIC-Norfolk prospective study. *Diabetologia* 2007;50:949–56. [\[CrossRef\]](#)
44. Montonen J, Boeing H, Steffen A, Lehmann R, Fritsche A, Joost HG, et al. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia* 2012;55:2613–21. [\[CrossRef\]](#)
45. Bo S, Menato G, Villosio P, Gambino R, Cassader M, Cotrino I, Cavallo-Perin P. Iron supplementation and gestational diabetes in midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:158.e1–6. [\[CrossRef\]](#)
46. Bowers K, Yeung E, Williams MA, Qi L, Tobias DK, Hu FB, Zhang C. A prospective study of prepregnancy dietary iron intake and risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:1557–63. [\[CrossRef\]](#)
47. Qiu C, Zhang C, Gelaye B, Enquobahrie DA, Frederick IO, Williams MA. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake. *Diabetes Care* 2011;34:1564–9. [\[CrossRef\]](#)
48. 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;1790:671–81. [\[CrossRef\]](#)
49. Cai L, Li XK, Song Y, Cherian MG. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper. *Curr Med Chem* 2005;12:2753–63. [\[CrossRef\]](#)
50. Cooper GJ, Phillips AR, Choong SY, Leonard BL, Crossman DJ, Brunton DH, et al. Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. *Diabetes* 2004;53:2501–8. [\[CrossRef\]](#)
51. Hamada Y, Nakashima E, Naruse K, Nakae M, Naiki M, Fujisawa H, et al. A copper chelating agent suppresses carbonyl stress in diabetic rat lenses. *J Diabetes Complications* 2005;19:328–34. [\[CrossRef\]](#)
52. Tanaka A, Kaneto H, Miyatsuka T, Yamamoto K, Yoshiuchi K, Yamasaki Y, et al. Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrine J* 2009;56:699–706. https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/56/5/56_K09E-051/_pdf
53. Zargar AH, Bashir MI, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI, Khan AR, Dar FA. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002;23:539–42. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.830.4185&rep=rep1&type=pdf>