

Diyabette Krom ve Magnezyumun Rolü

The Role of Chromium and Magnesium in Diabetes

Melike Gönder¹, Gamze Akbulut²

¹ İskenderun Devlet Hastanesi, İskenderun, Türkiye

² Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Diabetes mellitus (DM), dünyada hızla artış gösteren hastalıklardan biridir. Krom karbonhidrat metabolizması için elzem bir besin ögesidir. Krom desteğinin glukoz metabolizmasını iyileştirdiği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte, kromun olası etkileri hakkında karışıklık devam etmektedir. Diyabet ile ilişkili bir diğer besin ögesi magnezyumdur. Epidemiyolojik çalışmalar diyabetik hastalarda yüksek hipomagnezemi prevalansı olduğunu göstermektedir. Magnezyum insülin aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmaların çoğunda magnezyum alımı ile diyabet riski arasında ters ilişki bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Krom, magnezyum, diyabet

ABSTRACT

Diabetes is one of the fastest growing diseases in the world. Chromium is an essential nutrient for carbohydrate metabolism. Chromium supplementation has been shown to improve glucose metabolism in many of the studies. However, concern exists about the possible effects of chromium. Magnesium is another nutrient which is associated with diabetes. Epidemiologic studies showed a high prevalence of hypomagnesemia in diabetic patients. Magnesium plays an important role in insulin activity. An inverse association between magnesium intake and risk of diabetes has been found in many of studies.

Keywords: Chromium, magnesium, diabetes

GİRİŞ

Dünya çapında yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre diyabetik hasta sayısı artmaktadır. 2025 yılında diyabetli birey sayısının 324 milyon olması beklenmektedir (1). Başta krom olmak üzere mikro besin ögesi yetersizliğine yol açan rafine diyetler artan diyabet insidansına neden olmaktadır (1). Hızlı şehirleşme ve yaşam tarzı değişimi özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tip 2 diyabetin dünya çapında hızlı artışına neden olmaktadır. Oral hipoglisemik ilaçların geliştirilmesi ile birlikte hastalar hiperglisemiyi kontrol altında tutabilmektedirler. Ancak insülin duyarlılığını arttırmada alternatif tedaviler de sürekli araştırılmaktadır (2).

Krom, karbonhidrat ve lipid metabolizması için elzem besin ögesidir. Krom yetersizliğinde insanlarda yükselen kan glukozu, insülin, trigliseritler ve kolesterol ile yüksek dansiteli lipoproteinlerde (HDL) düşme gözlemlenmiştir (1). Magnezyum vücutta en çok bulunan 4. katyondur ve önemli fizyolojik rolleri vardır. Magnezyum karbonhidrat oksidasyonunda çeşitli enzimlerin kofaktörüdür ve hücre membranının glukoz transport mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca insülin sekresyonu, bağlanması ve aktivitesinde yer almaktadır. Kronik magnezyum yetersizliği insülin direnci gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (3). Bu derleme yazıda, diyabet hastalığı ile krom ve magnezyum mineralleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

İletişim/Correspondence:

Dyt. Melike Gönder

İşmet İnönü Mah. Körfez Sitesi 730 sok. Deniz Apt. No: 10/7 İskenderun, Türkiye

E-posta: melike_koseyener@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.01.2014

Kabul tarihi/Accepted: 20.10.2014

Krom

Krom diyabetli bireylerde eksikliği görülebilen eser bir elementtir. Tip 2 diyabetli bireylerde krom desteğinin glukoz intoleransını iyileştirdiği ve insülin duyarlılığını arttırdığı belirtilmektedir (4). Destek tedavisinde kullanılan kromun farklı formülasyonları bulunmaktadır. Formülasyon içindeki “trivalan krom”, kromun biyolojik aktif formu olup glukoz tolerans etmeni olarak bilinmektedir. Krom klorit, krom nikotinat ve krom pikolinat en yaygın kullanılan trivalan krom formülasyonlarıdır. Ciddi krom yetersizlikleri geri dönüşsüz insülin direnci ve diyabet nedeni olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, ciddi krom yetersizliğinde krom desteğinin etkisi net değildir (5). Krom desteği ile ilgili yürütülen farklı çalışmalar mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada, 70 hasta bireye krom desteği, 67 hasta bireye ise plasebo uygulanmıştır. Hastalara günde iki kere 500 µg krom pikolinat (Cr Pic) veya plasebo verilmiştir. Krom desteği yapılan gruptaki bireylerden, çalışmanın sonunda insülin hassasiyeti en az %10 artış gösterenler “kroma yanıt veren” ve %10 artış gösteremeyen bireyler ise “kroma yanıt vermeyen grup” olarak değerlendirilmiştir. Krom desteği alan grubun %46’sı kroma yanıt vermiştir. Plasebo grubuna kıyasla kroma yanıt veren grubun insülin duyarlılığında belirgin artış saptanmıştır. Hem plasebo hem de krom desteği yapılan grupta bazal hepatik glukoz üretiminde farklılık bulunmamıştır. Kroma yanıt veren grubun HbA1c düzeyi ve açlık glukozu, plasebo ve kroma yanıt vermeyen gruba kıyasla belirgin olarak düşük bulunmuştur (6). Yeni tanı tip 2 diyabetli 40 hasta üzerinde yapılan araştırmada, 3 ay boyunca çalışma grubuna günlük 9 gram bira mayası (42 µg krom) verilirken, plasebo grubuna kromdan yoksun maya verilmiştir. Bireylerin normal yemeleri ve yaşam alışkanlıkları değiştirilmemiştir. Çalışma sonucunda, krom eklenmiş maya tüketen bireylerde açlık kan glukozunda belirgin azalma görülmüştür. Aynı bireylerde HbA1c değerleri 9.51 den 6.86’ya düşmüş, ayrıca total kolestrol, trigliserit ve LDL düzeyleri belirgin olarak azalmıştır (7). Yetmiş üç tip 2 diyabetli bireyle plasebo kontrollü çifte körleme yapılan bir

çalışmada, bireylere 6 ay boyunca günlük 1000 µg Cr Pic veya plasebo desteği yapılmıştır. İnsülin duyarlılığı plasebo grubunda %30 artarken krom grubunda %63’lük artış göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada insülin direncinin, bir hastanın krom desteğine klinik düzeyde yanıt verebilmesinde temel etmen olduğu saptanmıştır (8).

Hindistan’da yapılan çifte körleme, plasebo kontrollü çalışmada, 12 hafta süresince günlük 400 µg Cr Pic verilmesi ile krom desteği verilen grupta plasebo grubuna kıyas ile glisemik kontrolde önemli gelişme (açlık ve post prandiyal serum glukozun azalması) saptanmıştır. Bunun yanı sıra krom ile tedavi edilen grupta açlık serum insülin düzeyinde önemli azalma görülmüştür. Çalışmanın başında diyabetli hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha düşük serum krom düzeyi belirlenmiştir ve 12 haftalık krom desteğinden sonra artış görülmüştür (9).

Kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olan ve trigliseritlerin HDL kolesterol plazma düzeylerine oranının logaritması olarak tanımlanan plazma aterojenik indeksi (AIP), plazma aterojenezinde öngörü işaretçisi olarak ileri sürülmektedir. Bozulmuş glukoz kontrolü olan 36 obez diyabetik bireyde yapılan çalışmada, 4 hafta boyunca oral hiperglisemik ajanlara ek olarak plasebo veya krom pikolinat ve biotin (CPB) verilmiştir. Çalışma sonucunda, aktif grubun AIP değerleri plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. CPB grubunda 1. ve 2. saatteki glukoz değerleri ile fruktozamin düzeyi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Toplam kolesterol, LDL ve non-HDL kolesterolün HDL kolesterole oranları çalışma sonunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, tip 2 diyabetli bireylerde AIP ve kardiyovasküler risk etmenlerini azaltmada krom pikolinat ve biotin kombinasyonunun değerli bir besinsel ek tedavi olabileceğini göstermektedir (10).

Yaşları 35-50 arasında değişen 90 insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) hastasında yapılan çalışmada, hastalar beslenme rehberlik grubu (NCG), krom destek grubu (CSG) ve sadece ilaç

tedavisi grubu (OMG) olmak üzere eşit 3 gruba bölünmüştür. Üç ay boyunca tıbbi ilaç tedavisinin yanı sıra NCG grubu bireylere her 15 günde bir bireysel dersler ve görsel eğitimler ve ayda bir grup toplantıları ile beslenme danışmanlığı eğitimi verilmiştir. Danışmanlık, kromdan ve posadan zengin besinlerin temel bilgilerini ve hastalığın nedenleri, risk etmenleri, semptomları, komplikasyonları ile diyet ve egzersizle hastalığın yönetimi gibi bilgileri kapsamaktadır. Bireyler bira mayası, karaciğer, yumurta sarısı, brokoli, tam taneli tahıllar, kepek, ruşeym, bademler, ıstiridye gibi kromun en iyi kaynakları hakkında bilgilendirilmişlerdir. CSG grubu bireylere 3 ay boyunca ilaç tedavisinin yanı sıra günde 200 µg krom içeren Cr Pic kapsülleri verilmiştir. OMG grubu bireyler ise sadece ilaç tedavisi almıştır. Çalışmanın sonunda, NCG ve CSG hastalarında açlık ve postprandiyal glukoz düzeylerinde önemli iyileşmeler saptanmıştır. NCG ve CSG grubu bireylerde HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür. Yapılan bu çalışmanın sonuçları 3 ay içinde krom desteği ve beslenme danışmanlığının, birbirinden bağımsız ve anlamlı olarak toplam kolesterol, TG, LDL kolesterol ve VLDL kolesterolü düşürdüğü ve HDL kolesterolü arttırdığını ortaya çıkarmıştır. NCG grubuna kıyas ile CSG grubunda TG ve VLDL kolesterol düzeylerinde daha az anlamlı azalmalar saptanmıştır. Bu nedenlerle, glisemik indeksi ve lipit profilini iyileştirme etkisi nedeni ile diyabetlilerde krom desteği önerilmektedir ve beslenme danışmanlığı yoğun olarak daha uzun periyotlarla ve bir diyetisyen tarafından yerine getirilmelidir (11).

Randomize, çifte körleme plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada bireyler krom grubu, C ve E vitamini ile kombine krom grubu ve plasebo olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Krom grubuna günlük 1000 µg krom, C ve E vitamini ile kombine krom alan gruba günlük 1000 µg krom, 1000 mg C vitamini ve 800 IU E vitamini verilmiş olup kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Altı aylık çalışma periyodu sonucunda, plazma tiobarbitürik asit reaktif substratları (TBARS) düzeyi ve açlık glukozu, HbA1c ve insülin direnci krom ve krom+C+E gruplarında önemli ölçüde düşük bulunmuştur fakat plasebo grubunda düşük

bulunmamıştır. Plasebo grubuna kıyasla diğer iki grupta, plazma total antioksidatif durum (TAS) ve glutatyon peroksidaz anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. TBARS düzeyi, vitamin ile birlikte krom alan gruba kıyasla tek başına krom alan grupta önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bu bulgular, tip 2 diyabetli bireylerde tek başına krom veya E ve C vitaminleri ile kombine krom desteğinin oksidatif stresi azalttığını ve glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini göstermektedir (12).

Yapılan başka bir araştırma sonucuna göre, tip 2 diyabetli bireylerde Cr Pic desteği HbA1c düzeyini ortalama %0.6 azaltmaktadır ve bira mayası ile Cr Pic açlık glukozunu 1.1 ve 0.8 mmol/L düşürmektedir. Aynı zamanda bira mayası desteği krom desteğine kıyasla HDL kolesterol düzeyini belirgin olarak yükseltmiştir (5).

Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmada, plasebo, Cr Pic ve krom dinikosisteinat (CDNC) olmak üzere 3 farklı grup oluşturulmuştur. Üç ay boyunca günlük oral destek uygulanmıştır. Üç ay sonunda CDNC desteği uygulanan grupta insülin direnci ve protein oksidasyonu düzeyinde azalma saptanmıştır. Aynı göstergelerde çalışma öncesine kıyasla Cr Pic grubunda anlamlı değişimler saptanmamıştır. CDNC uygulanan grupta insülin düzeyleri düşerken Cr Pic alan bireylerde düşmemiştir. Hiçbir grupta HbA1c veya glukoz düzeylerinde belirgin etki görülmemiştir. CDNC desteği kanda TNF, insülin ve oksidatif stresi azaltarak insülin direncini düşürmektedir. Bu yüzden CDNC desteği tip 2 diyabetli bireylerde destek tedavi olarak potansiyel etkiye sahiptir. Bu çalışma sonucu sisteinat molekülünün oksidatif strese karşı daha iyi koruma sağladığını ve insülin direnci ile ilişkili sinyal transduksiyon yollarının aktivasyonunu sağladığını da göstermektedir (13).

Kromun birkaç yol ile etkin olduğu öne sürülmektedir. Bunlar, insülin reseptör sayısındaki artış, insülinin kendi reseptörüne bağlanmasındaki artış ve insülin varlığında reseptör aktivasyonundaki artıştır. Bu yüzden krom diyabetik popülasyonlarda kan şekerini düzenlemedeki en önemli besin öğelerinden

birdir ve miyoselüler lipitleri azaltmak ile insülin duyarlılığını arttırmada rol oynayabilmektedir (7).

Krom aktivitesi mekanizması kesin olarak bilinmemesine rağmen, in vivo olarak yapılan bir çalışmada kromun insülin duyarlılığını artırıcı etkisinin tirozinfosfataz PTP-1B aktivitesi ve içeriğini azaltması yolu ile sağlayabildiği düşünülmektedir. PTP-1B, insülin reseptörü tirozin fosforilasyonu ve tirozinkinaz aktivitesi regülasyonunda etkili olup, insülin duyarlılığını arttırmada esas farmakolojik hedef olarak onaylanmaktadır. Alternatif bir yol olarak krom direk olarak insülin reseptörüne etki edebilmekte ve onun tirozinkinaz aktivitesini arttırabilmektedir (14).

İnsülin dirençli hayvanlara krom desteği yapılması, kromun insülinin etkisini artırdığını, insülin salınım yolunu artırdığını, insülin sinyalizasyonunun negatif regülatörlerini azalttığını, AMPK aktivitesini artırdığını, hücresele glukoz alımını regüle ettiğini ve oksidatif stresi azalttığını işaret etmektedir (15).

Yapılan bazı çalışmalar ise (6,16-18) krom desteğinin olumlu etkilerinin olmadığını göstermektedir. İnsüline duyarlılığı ve insülin direnci olan bireylerde, glisemik kontrolü sağlamak amacıyla yapılan krom desteğinin tutarlı etkisi gözlemlenmemiştir. Kroma yanıt veren grupta gliseminin düzelmesi, kasta artan insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Kromun vücut ağırlığı ve yağ dağılımı üzerine etkisi bulunmamıştır. Miyoselüler ve intrahepatik lipit içeriği insülin duyarlılığı ile belirgin olarak ilişkili olup, krom desteği alan bireylerde her ikisinde de düşme gözlemlenmiştir (6). İlimli glisemik kontrolü olan tip 2 diyabetli bireylerde yapılan 6 aylık kontrollü çalışmada, günlük 400 µg krom içeren maya kromu tedavisinin plaseboya kıyasla HbA1c, vücut ağırlığı, kan basıncı, insülin direnci, vücut yağı ve lipit profili üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (16).

HbA1c düzeyi $>8\%$ olan ve günde 50 ünitenden fazla insülin ihtiyacı bulunan hastalarla yapılan 6 aylık çift kör olarak yapılan çalışmada, hastalara plasebo 500 veya 1000 µg Cr Pic verilmiştir.

Çalışmanın sonunda, her üç grupta da HbA1c düzeyinde yaklaşık olarak aynı azalma (0.4%) saptanmıştır. Bu çalışma tip 2 diyabetli batılı obez bireylerde yüksek doz krom tedavisinin etkili olduğuna dair yeterli kanıt olmadığını göstermektedir (17).

Yapılan başka bir çalışmada ise bozulmuş glukoz toleransı olan bireylere 800 µg Cr Pic verilmesinin glisemik kontrol üzerine hiçbir yararlı etkisinin olmadığı saptanmıştır (18). Anderson ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmada, krom pikolinatın günlük 1000 µg alınmasının, 200 µg alınmasına kıyasla glikolize hemoglobin düzeyinde daha etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca kromun diyabetli bireylerde olumlu etkilerinin ancak güvenilir ve diyetle yeterli alım miktarı aşıldığı zaman ortaya çıktığı belirtilmiştir. Günlük olarak alınması gereken krom miktarı yetişkin erkek için 35 µg, kadın için 25 µg olarak önerilmektedir (20).

Krom yetersizliği olan bireyler için krom eklenmesinin yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabetiklerde, 500 µg krom eklenmesinin HbA1c, glukoz, insülin ve kolesterol üzerine yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Yetersizlik belirlenmedikçe ekleme önerilmemektedir (21).

İnsanlarda kromun etkilerine ilişkin zıt görüşler, eksiksiz randomize çalışma yetersizliği, glukoz metabolizmasını saptamada kullanılan altın standart yöntemlerin yetersizliği, farklı dozlar ve formülasyonlar kullanılması ve çalışılan popülasyonlardaki heterojenlikten kaynaklanmaktadır (8). Yeterli sayıda ve büyüklükte farklı dozları karşılaştıran konu ile ilgili çalışmalar bulunmaması doz-etki konusunda zorluklara neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemik-öglisemik klempler gibi zorlu insülin duyarlılığı ölçümleri, kromun insülin duyarlılığı üzerine etkilerini saptamakta engel olmaktadır (5). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration- FDA) tarafından “krom pikolinat insülin direnci riskini azaltabilir, bu yüzden tip 2 diyabet riskini azaltabilir, fakat krom pikolinat ve insülin direnci veya tip 2 diyabet arasındaki böyle bir ilişki net değildir” şeklinde açıklama yapılmıştır (5). Amerikan Diyabet Derneği'nin

resmi duruşu, krom desteğinin yararları için yeterli kanıt olmadığı şeklindedir. Diyabetli bireylerin günlük vitamin ve mineral gereksinmelerini, yeterli ve dengeli bir diyetle birlikte doğal besin kaynaklarından karşılamaları önemlidir. Diyabetli bireylerin beslenme tedavileri bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak planlanmalıdır (22).

Magnezyum (Mg)

Magnezyum canlılarda potasyumdan sonra hücre içinde en yaygın ikinci katyondur. Yetişkin insan vücudunda 21-28 g magnezyum vardır, %99'u hücre içi kompartmanlara dağılmıştır ve sadece %1'i hücre dışı sıvıda bulunmaktadır (23). Diyabet %25 ile %39 arası prevalansla, magnezyum yetersizliği ile bağlantılı en yaygın metabolik hastalık olarak belirtilmektedir (3).

Yapılan pek çok çalışmada magnezyumun diyabet hastalığı üzerine olumlu etkileri saptanmıştır. Japonya'da yapılan geniş çaplı prospektif bir çalışmaya, yaşları 40-65 arasında değişen, diyabeti veya kronik diğer hastalıkları bulunmayan 17.592 birey dahil edilmiştir. Beş yıllık izlem sonunda 459 yeni diyabet vakası görülmüştür. Diyet ile magnezyum alımının Japon popülasyonlarında tip 2 diyabet riskini azalttığı saptanmıştır. Magnezyum alımı, yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi (BKİ) ve diğer etkileyici etmenler de değerlendirildiğinde en yüksek ve en düşük dörtte birlik kısım arasında diyabet riskinin %36 azalması ile bağlantılı bulunmuştur (24).

Tip 2 diyabet veya diğer kronik hastalıkları olmayan Çin'de yaşayan 64.191 kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada bireylerin besin alımları, fiziksel aktivite durumları ve antropometrik ölçümleri bireysel görüşmelerle saptanmıştır. Yedi yıllık çalışma sonucunda, tip 2 diyabet insidansı ile kalsiyum ve magnezyum alımları arasında doğrusal olmayan ters ilişki gözlemlenmiştir. Ayrıca, hayvansal kaynaklı besinler ile süt ürünlerinden alınan magnezyum tip 2 diyabet riski ile ters orantılı bulunurken, sebze kaynaklarından alınan magnezyumun ilişkisi bulunmamıştır. Bunun nedeni, hayvansal kaynaklı besinler ile süt ürünlerinden alınan D vitamininin magnezyum emilimini iyi etkilemesi olabilir.

Ayrıca sebzelerin magnezyum içeriği pişirme ile değişmektedir (25).

Yaşları 45-75 arasında değişen 75.512 katılımcı ile Hawaii'de yapılan bir çalışmada 14 yıllık takibin ardından 8587 diyabet insidansı saptanmıştır. Yüksek magnezyum alımının erkek ve kadınlarda düşük diyabet riski ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Ayrıca diyet posasının yararlı etkileri, posanın yüksek magnezyum içeriğine bağlı olabilir ve magnezyumun glukoz metabolizmasında enzimlerin elzem kofaktörü olarak rol alması ile insülin etkinliği ve glukoz homeostazındaki etkilerine bağlı olarak koruyucu etki gösterebilir. Posa ve magnezyum alımının yüksek korelasyonu, bu iki bileşenin diyabet riskine etkilerinin ayrılmasını mümkün kılmamaktadır (26).

Katılımcı sayısının 286.668 olduğu, 10.912 insidans hızı görüldüğü ve magnezyum alımı ile tip 2 diyabet ilişkisinin ele alındığı 7 çalışmanın meta-analizinde, magnezyum alımındaki günlük her 100 mg artışın tip 2 diyabet riskini %15 azalttığı belirtilmektedir. Bu da yaklaşık olarak günlük 4 dilim tam tahıllı ekmek, 4 kupa pişirilmiş yulaf ezmesi, 1 kupa kurubaklagil, ¼ kupa kabuklu yemiş, 4 yemek kaşığı fıstık ezmesi, ½ kupa pişirilmiş ıspanak veya 3 muza eşdeğerdir (27).

McKeown ve arkadaşları (28) tarafından yapılan bir çalışmada ise yaşlı bireylerde Mg alımı ile metabolik sendrom prevalansı ters ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, yaşlı bireylerin yeşil yapraklılar, baklagiller ve tam tahıllar gibi magnezyumdan zengin besinleri tüketmeleri için tavsiyelerde bulunulması gerektiğini belirtmişlerdir.

Magnezyum ile diyabet hastalığı arasında bağlantı bulunamayan çalışmalar da mevcuttur. Diyabet öyküsü olmayan, yaşları 45-75 arasında değişen 25.872 erkek ve 33.919 kadın Japon katılımcı ile yapılan çalışmada, bireylerin magnezyum alımları besin tüketim sıklık anketi ile saptanmıştır. Beş yıllık periyod sonunda 1114 yeni diyabet teşhisi saptanmıştır. Ayrıca, magnezyum alımı ile tip 2 diyabet arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (29).

Yapılan bir çalışmada 176.117 birey 7 yıl süresince izlenmiş ve 844 tip 2 diyabet insidansı görülmüştür. Yaş, cinsiyet, eğitim, aktivite, antropometrik ölçümler ve bireysel özellikler de değerlendirmeye alındığında magnezyum veya toplam posa alımı ile tip 2 diyabet riski arasında ilişki saptanamamıştır (30).

Diyabetik hastaların kanlarında magnezyum düzeylerinin düşük olması olasıdır, bunun nedeni düşük magnezyum alımı ve/veya azalan reabsorpsiyon ve glomerüler hiperfiltrasyon sonucu artan renal kayıplardır (24).

Serum magnezyum düzeyi ile diyabet ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar da vardır. Otuzaltı diyabetik (11 tip 1 ve 25 tip 2) ve 34 sağlıklı bireyle yapılan çalışmada bakır, çinko ve magnezyumun plazma düzeyleri ölçülmüştür. Hem tip 1 hem tip 2 diyabet hastalarında bu minerallerde dengesizlik gözlemlenmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabetli hastalarda bakır ve bakır/çinko oranının yüksek olduğu, çinko ve magnezyum düzeyinin ise düşük olduğu saptanmıştır. Glikolize hemoglobin düzeyi bakır ve bakır/çinko oranı ile pozitif, çinko ve magnezyum ile ters ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, diyabetli hastalarda bakır, çinko ve magnezyum metabolizmasında değişiklikler vardır ve bu durum artan glikolize hemoglobin değerleri ile ilişkili olabilir (31).

Prospektif olarak yapılan bir çalışmaya 30 iyi kontrollü diyabet, 30 kötü kontrollü diyabet ve 30 diyabeti olmayan toplam 90 postmenopozal kadın hasta dahil edilmiştir. Demir, magnezyum, çinko preparatı kullananlar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma sonucunda, kötü kontrollü diyabet grubunda, diyabeti olmayan gruba göre serum magnezyum düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuş ve serum magnezyum düzeyindeki değişiklikler artmış HbA1c ile ilişkilendirilmiştir (32).

Diyabet hastalarında bazı eser elementlerin metabolizmasının değişimi ile ilgili artan kanıtlar mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastalar arasında artan hipomagnezemi büyük olasılıkla çok etmenlidir. Değişen insülin metabolizması, düşük glisemik kontrol ve osmotik diürez bağlantılı etmenler

olabilir. Yüzonaltı tip 2 diyabetli ve 40 diyabetik olmayan birey üzerinde yapılan çalışmada, kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabetli bireylerde ortalama Mg düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Glisemik durum, diyabet süresi ve yaş eser element düzeylerini etkilememiştir (33).

Kırk iki diyabetik hasta ve 42 diyabetik olmayan bireyin dahil edildiği çalışmada, diyabetik hastalarda ortalama 22.67 mg/dL, diyabetik olmayan bireylerde ortalama 18.3 mg/dL ile her iki grupta da serum magnezyum düzeyleri arasında belirgin farklılık saptanamamıştır. Kırkbeş yaş altı ve üstü şeklinde iki grup olarak sınıflandırıldığında, serum magnezyum düzeyi kontrol grubunda genç bireylerden daha yüksek iken çalışma grubunda yaş ile magnezyum düzeyi farklılığı görülmemiştir. Ayrıca bu çalışma ile hem çinko hem magnezyum, açlık kan glukozu ve diyabet süresi ile ilişkili bulunmamıştır. Normoglisemik veya hiperglisemik diyabetiklerde serum çinko veya magnezyum düzeyi ile anlamlı ilişki saptanamamıştır (34).

Magnezyum kan glukoz düzeyini kontrol eden hormonların aktivitesini ve salınımını etkileyebilmektedir. Pek çok çalışma yüksek magnezyum diyetlerinin, diyabet gelişim riskini azaltıcı etkilerini onaylamaktadır (3).

Magnezyumun olası mekanizmalarından ilki, magnezyum fosforilasyon reaksiyonlarında elzem kofaktördür, bu yüzden magnezyum yetersizliği insülin sinyal transdüksiyon yolunu bozabilir. İkincisi, düşük serum veya eritrosit magnezyum düzeyleri, membran mikroviskositesini artırarak veya hormon reseptör afinitesini azaltarak insülin ve insülin reseptörleri arasındaki ilişkiyi etkileyebilmektedir. Son olarak, karbonhidrat metabolizmasındaki pek çok enzim kofaktör olarak magnezyuma gereksinme duymaktadır (3). İntrasellüler magnezyum yetersizliği glukoz indüklü insülin sekresyonu ve insülin sinyalizasyonu süresince tirozin kinaz aktivitesinde bozukluklara neden olabilir, adipozit ve kas hücrelerinde bozulmuş insülin duyarlılığına yol açabilir (35).

İnsanlarda insülin magnezyumun hücre membranı boyunca taşınmasında yer almakta, magnezyumun hücreye girişini arttırmakta ve hücre içi magnezyumu regüle etmektedir. Aslında, hiperglisemi insülinde bağımsız olarak magnezyumun renal tübüler geri emilimini azaltarak hipomagnezemiye indükleyebilir ve hücre içi serbest magnezyumu azaltabilir. Hücre içi magnezyum insülin aktivitesi ve karbonhidrat metabolizmasını kendisi etkileyebilir. Bu yüzden insülin dirençli hastalarda, hiperinsülineminin hücre dışı magnezyum azalmasına payı olabilir, fakat neden ne olursa olsun magnezyum azalması insülin direncinin daha da kötüleşmesi için bir kofaktör olarak görülmektedir (36).

Birçok çalışmada, diyabetiklerde yaklaşık %25 oranında hipomagnezemi olduğu bildirilmektedir. En önemli nedeni diyabetik ketoasidoz ve glukozüriye bağlı idrarla atımının artmasıdır. İntestinal emilim ve diyetle alımın azalması da diğer nedenleridir. Diyabetiklerde hipomagnezeminin kalp-damar komplikasyonlarını ve retinopatinin gelişimini arttırdığı ileri sürülmektedir (21).

Güncel kanıtlar, magnezyum yetersizliğinin düzeltilmesinin glukoz homostazında yararlı etkileri olduğunu önerirken, normal magnezyum düzeylerinde magnezyum desteğini destekleyecek yeterli veriler yoktur (37). Magnezyum desteği glukoz metabolizması ve insülin aktivitesi üzerinde yararlı etkiler gösterebilir fakat bir eşik değer bulunmuştur ve günlük 325 mg'dan fazla magnezyum alımı insülin duyarlılığında daha fazla yarar sağlamayabilir (38).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Krom, diyabetli hastalarda eksikliği görülebilen ve karbonhidrat metabolizmasında gerekli olan eser elementlerdendir. Kromun insülin duyarlılığını arttırdığı, glukoz intoleransını düzeltmeye yardımcı olduğu yapılan pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur. Kromun etkileri ile ilgili olumsuz bakış açıları da mevcut olmakla birlikte, bu durum çalışmalarda kromun değişik formları ve dozlarının uygulanması, glukoz metabolizmasını değerlendirmede kullanılan yöntemlerin farklılığı, yeterli büyüklükte çalışmaların eksikliği gibi

nedenlerden ileri gelmektedir. Diyabetli bireylerin serum krom düzeyleri izlenerek, yetersizlik varsa krom desteği ön plana çıkarılmalıdır.

Magnezyum karbonhidrat metabolizması enzimlerinde kofaktör olarak görev alan ve insülin salınımını etkileyebilen katyondur. Diyabetik hastalarda gerek artan renal kayıplar gerekse düşük alım miktarı nedeni ile hipomagnezemi sık karşılaşılan durumdur. Hipomagnezemi durumunda destek verilmesi insülin aktivitesini olumlu etkilerken, serum magnezyum düzeyinin normal olduğu durumlarda destek verilmesi gerekli görülmemektedir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Hummel M, Schnell O. Clinical studies on chromium supplementation in diabetes mellitus. *Curr Top Nutraceutical Res* 2009;7:1-10.
2. Polley G, Pandit S, Pra Tip D, Somoresh M, Biswajit A, Banarjee D, et al. Effects of adjunct therapy of a proprietaryherbo-chromium supplement in type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Int J Diab Dev Ctries* 2010;30(3):153-161.
3. Chaudhary PD, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biol Trace Elem Res* 2010;134:119-129.
4. Davi G, Santilli F, Patrona C. Nutraceuticals in diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovasc Ther* 2010;28:216-226.
5. Balk ME, Tatsioni A, Lichtentein HA, Lau J, Pittas GA. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids. *Diab Care* 2007;30:2154-2163.
6. Cefalu TW, Rood J, Pinsonat P, Newcomer B, Wang QZ, Martin KC, et al. Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010;59:755-762.
7. Sharma S, Agarwal PR, Choudhary M, Jain S, Goyal S, Agarwal V. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1c and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Biol* 2011;25:149-153.
8. Wang QZ, Qin J, Martin J, Zhang HX, Serada O, Anderson AR, et al. Phenotype of subjects with type 2 diabetes may determine clinical response to chromium supplementation. *Metabolism* 2007;56:1652-1655.
9. Ghosh D, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Bhattacharya B, Chowdhury J. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem* 2002;13:690-697.
10. Geohas J, Daly A, Juturu V, Finch M, Komorowski RJ. Chromium picolinate and biotin combination reduce satherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo controlled, double blinded, randomized clinical trial. *Am J Med Sci* 2007;333(3):145-153.

11. Sandhu K, Sachdeva R. Efficacy of chromium supplementation and nutrition counseling on glysemic index and lipid profile in male NIDDM patients. *J Hum Ecol* 2011;35(3):181-187.
12. Lai HM. Antioxidant effects and insulin resistance improvement of chromium combined with vitamin C and E supplementation for type 2 diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43:191-198.
13. Jain KS, Kahlon G, Morehead L, Dhawan R, Caltido G, Lieblong B, et al. Effect of chromium dinicocysteinate supplementation on circulating levels of insulin, TNF- α , oxidative stress, and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: randomized, double blind, placebo controlled study. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:133-1341.
14. Albarracin AC, Fuqua CB, Evans LJ, Goldfine DI. Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:41-51.
15. Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J Nutr Biochem* 2012;23:313-319.
16. Kleefstra N, Bakker SJ, Verhoven S, Houweling ST, Jong MB, Gans RO. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a western population. *Diab Care* 2007;30(5):1092-1096.
17. Kleefstra N, Bakker SJ, Jansman FG, Gronier KH, Gans RO, Houweling ST, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin treated type 2 diabetes in an obese western population. *Diab Care* 2006;29:521-525.
18. Gunton JE, Cheung NW, Hitchman R, Hams G, O'Sullivan C, Mcelduff A, et al. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo controlled, double blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance. *Diab Care* 2005;28:712-713.
19. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Chi J, Feng J. Konu adı??? *Diabetes* 1997;46:1786-1791.
20. Baysal A. Beslenme. 10. Baskı. Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 2004.
21. Ed. Baysal A, Aksoy M, Bozkurt N, Pekcan G, Mercanlıgil SM, Yıldız E ve arkadaşları. *Diyet El Kitabı*. 5. Baskı, Hatiboğlu Basım ve yayım San. Tic. Ltd. Şti. Ankara 2011. Yazarı ve konu adı
22. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes (Position Statement). *Diab Care* 2007;30(1):48-65.
23. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007;458:40-47.
24. Kirii K, Iso H, Date C, Fukui M, Tamakoshi A. Magnesium intake and risk of self-reported type 2 diabetes among Japanese. *J Am Coll Nutr* 2010;29:99-106.
25. Villegas R, Gao YT, Dai Q, Yang G, Cai H, Li H, et al. Dietary calcium and magnesium intakes and risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's health study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1059-1067.
26. Hopping BN, Erber E, Grandinetti A, Verheus M, Kolonel LN, Maskarinec G. Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multi ethnic cohort in Hawai. *J Nutr* 2010;140:68-74.
27. Larson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007;262:208-214.
28. McKeown NM, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, Sahyoun NR. Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans. *Eur J Nutr* 2008;7:210-216.
29. Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, et al. Magnesium intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan public health center based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1244-1247.
30. Schulze MB, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffman K, Boeing H, Schulz M. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:956-965.
31. Viktorinova A, Toserova E, Krizko M, Durackova Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;59:1477-1482.
32. Halaçoğlu A, Suher M. Diyabetes mellitus regülasyonunun serum eser elementleri ilişkisi. *Yeni Tip Dergisi* 2012;29(1):47-49.
33. Maan MA, Sheikh MA, Nawaz H, Jamil A, Hussein F. Trace element status in type 2 diabetes. *BJMS* 2009;8(3):52-56.
34. 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.
35. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes. *Diab Care* 2011;34:2116-2122.
36. Bo S, Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:50-56.
37. Thomas T, Pfeiffer AFH. Foods for the prevention of diabetes: how do they work? *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:25-49.
38. Ma B, Lawson AB, Liese AD. Dairy magnesium and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006;164:449-458.