

Streptozotosin İle Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Kromun Biyokimyasal Etkileri ^[1]

Olga BÜYÜKLEBLEBİCİ *  Hilal KARAGÜL **

[1] Bu çalışma "Streptozotosin İle Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Kromun Biyokimyasal Etkileri" adlı doktora tezinden özetlenmiştir

* Aksaray Üniversitesi Aksaray Meslek Yüksekokulu, TR-68100 Aksaray - TÜRKİYE

** Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, TR-06110 Ankara - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2011-4501

Özet

Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarında önemli fonksiyonları olan krom, memeliler için temel besin maddelerinden biridir. Krom pikolinat (Cr(pic)3), insüline duyarlı hücre membranlarında etki göstererek insülin etkinliğini reseptör düzeyinde arttırmaktadır. Bu makalede deneysel olarak streptozotosin (STZ) ile Tip 1 diyabet oluşturulan ratların içme sularına 80 µg/kg dozunda krom pikolinat eklenerek serum glikoz, paraoksonaz, insülin, HbA1C düzeyleri ve serum lipid profili üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. 30 erkek Wistar Albino rat 4 gruba ayrılmış, diyabet ve diyabet+krom grubuna diyabet oluşturulmak üzere (65 mg/kg) tek doz STZ intraperitoneal uygulanmıştır. Diyabet oluşumunu takiben 5 hafta boyunca diyabet+krom ve krom grubundakilerin içme sularına 80 µg/kg dozunda krom pikolinat suda çözünerek eklenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre HbA1C düzeyleri diyabet ve diyabet+krom grubundakilerde anlamlı derecede yüksek bulunurken (P<0.001), diyabet+krom grubunun sonuçları diyabet grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Diyabet grubunun serum paraoksonaz sonuçları anlamlı derecede düşük bulunurken (P<0.01) krom verilen diyabet grubunda diyabete rağmen artış göstermiştir. Bunun sebebinin kromun lipid metabolizmasını olumlu yönde etkilemesi olarak düşünülebilir, çünkü paraoksonaz enzimi HDL bünyesinde bulunmaktadır. Diyabet + krom grubunun insülin düzeyinde diyabet grubuna göre önemli bir artış saptanmıştır ki; bunun kromun β hücreleri üzerindeki insülin stimülasyonunu artırması sonucu olduğu düşünülebilir. Sonuç olarak krom, son yıllarda insülin ile ilişkisi en çok araştırılan elementlerin başında gelmektedir. Krom, reseptör uyarılmasında veya insülin sekresyonunun artırılmasında rol oynayan önemli bir eser element olup, öneri olarak diyabetik hastaların diyetlerine eklenebilir.

Anahtar sözcükler: *Diabetes mellitus, Krom pikolinat, Paraoksonaz, Lipid profili*

The Biochemical Effects of Dietary Chromium in Experimental Diabetic Rats With Streptozotocin

Summary

Chromium is the main dietary supplement for mammals which has important functions at carbohydrate, lipid and protein metabolisms. Chromium picolinate (Cr(pic)3) may improve insulin sensitivity by enhancing intracellular insulin receptor. In this study we investigated the effects of chromium picolinate at experimental diabetic rats with streptozotocin (STZ). With this purpose serum glucose, insulin, paraoxonase, lipid and HbA1C levels were examined. Thirty male Wistar Albino rats were used which divided into 4 groups. Diabet and diabet+chromium groups were injected STZ intraperitoneally (65 mg/kg). After diabet is formed, Cr(pic)3 was added to drinking water of diabet and diabet+chromium groups (80 µg/kg) for five weeks.. Control and chromium groups had lower serum HbA1C levels than the other groups (P<0.001), but diabet+chromium had lower results than diabet group. Serum paraoxonase levels of diabet group were also lower than the other groups (P<0.01). It means that the activity of paraoxonase is still high in diabet+chromium group in spite of diabet. Insulin levels of diabet+chromium group were higher than diabet group which means that chromium may have an effect that increases stimulation of insulin on β cells. As conclusion, chromium is the most searched leading element related with insulin and stimulates insulin receptors or enhances the secretion. In suggestion, it can be supplemented on the diets of diabetic patients.

Keywords: *Diabetes mellitus, Chromium picolinate, Paraoxonase, Lipid profile*



İletişim (Correspondence)



+90 382 2801502/2509



olgadogan@hotmail.com

GİRİŞ

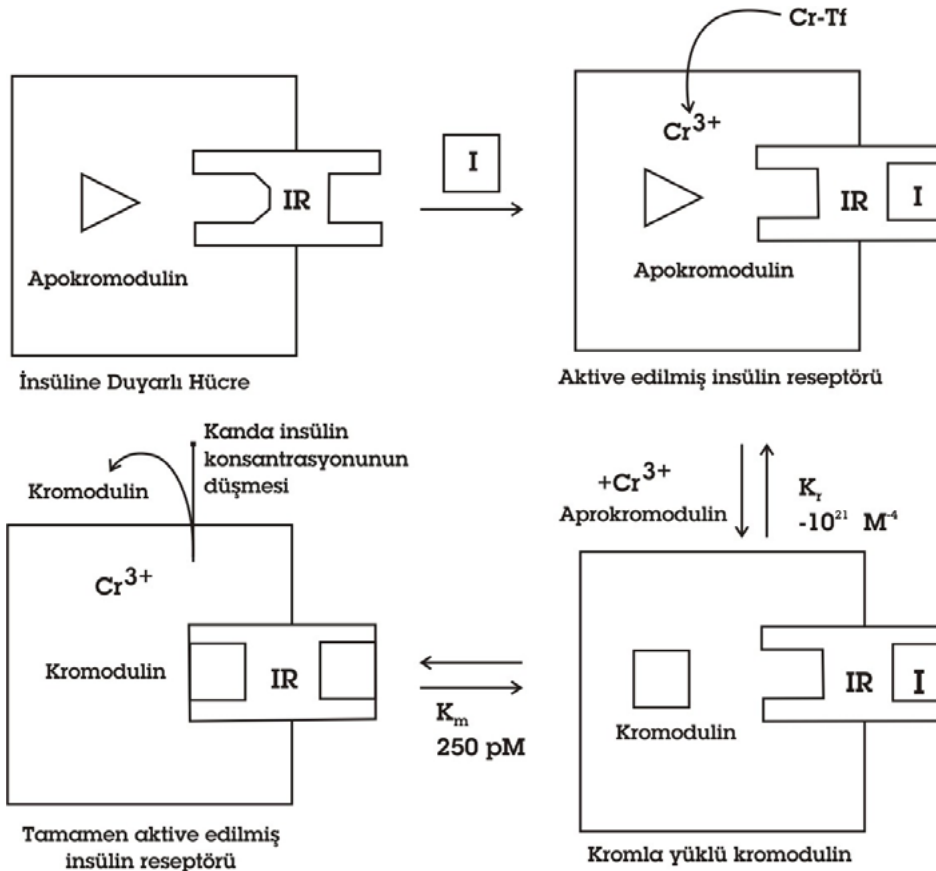
Diabetes mellitus değişik sebeplere bağlı ve değişik komplikasyonlara yol açan, heterojen bir grup karmaşık metabolik bozukluktur. İnsülin salınımının ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklarla karakterizedir ¹.

Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmalarında önemli fonksiyonları olan krom, memeliler için temel besin maddelerinden biridir ². Kromun insülin ve insüline duyarlı hücre membranlarında etkisi olduğu gösterilmiş, eksikliğinde glikoz toleransının bozulduğu, özellikle Tip 2 Diyabet gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir ^{2,3}. Bu eser elementin, insülinin normal fonksiyon görmesi için bulunması gerektiği ve karbonhidrat ve lipid metabolizmasında rol oynayan önemli bir eser element olduğu bildirilmiştir ³.

Kromodulinin insülin sinyalizasyonu için oto-amplifikasyon sisteminin bir parçası olarak görev aldığı düşünülmektedir ⁴. Krom; insülin reseptörünün kinaz aktivitesinin kromodulin tarafından uyarılmasında hayati role sahiptir. Kandaki insülin miktarının artışına cevap olarak insülin reseptörünü şekil olarak değiştirerek bağlanmakta

ve bu şekilsel değişiklik sonucunda reseptörün iç kısmındaki tirozin kalıntıları otofosforilasyona uğramaktadır. Bu reseptörü aktif tirozin kinaza dönüştürür ve insülin hücre içine sinyal iletir. İnsüline cevap olarak krom kandan insüline duyarlı olan hücrelere gelir, buradaki krom akımı apokromodulinin kromla yüklenmesine neden olur. Krom bağlandığında holokromodulin adını alan bu bileşik sonra insülin reseptörüne bağlanır ve muhtemelen reseptörün aktif formda kalmasını kinaz aktivitesini artırarak sağlar. Sinyalizasyon sonlandırılacağı zaman kan insülin düzeyindeki düşüş reseptör şeklinin gevşemesini kolaylaştırır ve hücreden kana salıverilir. Holokromodulin hücreden kana salıverilir. Son olarak kromodulin idrara etkin olarak verilir ⁵ (Şekil 1).

Diyete krom ilavesinin etkileri rat, inek, domuz, koyun, tavuk, at, tavşan ve balıkları da içeren birçok hayvan türü üzerinde araştırılmıştır. Evans ⁶ yaptığı çift kör, çarpaz çalışmada gönüllülere günlük 200 mg Cr(pic)₃ şeklinde krom vermiştir. Plaseboyla kıyaslandığında toplam kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B'nin azaldığı, apolipoprotein A₁'in ise arttığı saptanmıştır ⁶. 200 gün boyunca Cr(pic)₃ ile beslenen ratlarda plazma glikozu ve glikohemoglobin azalırken; krom-nikotinatla beslenen ratlarda azalmamıştır. Bu çalışmada deneysel olarak STZ ile Tip 1 diyabet oluşturulan ratlarda, krom ilavesinin serum



Şekil 1. İnsülin reseptörünün kinaz aktivitesinin insüline cevap olarak kromodulin tarafından uyarılmasını gösteren bir mekanizma
Fig 1. The mechanism that shows how insuline receptor's kinase activity is stimulated by chromoduline in reply to insuline

glikoz, insülin, HbA_{1c}, paraoksonaz ve lipid profili üzerine etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Materyal

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları ünitesinde üretilmiş 21-22 haftalık 30 adet erkek Wistar cinsi Albino rat kullanılmıştır. Çalışma Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nin "Etik Kurul Yönergesi" uyarınca alınan 2005/33 sayılı Etik Kurul Kararı esasına uygun olarak yürütülmüştür. Ratlar 12 saatlik sabit bir ışık - karanlık döngüsü altında tutularak içme suyu ve standart rat yemi adlibitum verilmiştir.

Deneyel Diyabetin Oluşturulması

Ratlar 1 haftalık adaptasyon süresi sonunda glukometre (One Touch Lifescan, America) ile kuyruk kanında başlangıç açlık kan şekeri ve vücut ağırlıkları hassas tartıyla ölçülmüş, 4 gruba ayrılarak farklı uygulamalara maruz bırakılmışlardır.

1. Kontrol grubu 7 rattan oluşturulmuş, 5 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslenmişlerdir. Çalışmanın 3. gününde bu gruba sadece 0.1M sitrat fosfat tamponu enjekte edilmiştir.

2. Krom verilecek grup da 7 rattan oluşturulmuş, 5 haftalık deneme boyunca standart yemle beslemenin yanında ikili kafeslerde tutulmuş, günlük tükettikleri su miktarı hesaplanarak günde 8 µg krom olacak şekilde içme sularına 80 µg/kg dozunda krom pikolinat (Nutrition 21, Purchase, NY) suda çözünerek eklenmiştir.

3. Diyabet grubu da 7 rattan oluşturularak, 5 haftalık deneme boyunca standart yem ve suyla beslenmişlerdir. Bu gruptaki hayvanlara çalışmanın 3. gününde diyabet oluşturulmak üzere her birine 65 mg/kg olacak şekilde tek doz Streptozotosin (Sigma Chemical Co, St. Louis Misouri) 0.1 M sitrat fosfat tamponunda çözülerek intraperitoneal verilmiştir.

4. Diyabet + Krom grubu 8 rattan oluşturularak, bu gruptaki hayvanlara diyabet oluşturulmak üzere çalışmanın 3. gününde her birine 65 mg/kg olacak şekilde tek doz Streptozotosin 0.1 M sitrat fosfat tamponunda çözülerek intraperitoneal verilmiştir. Diyabet oluşumunu takiben ratlar tek tek kafeslerde tutulmuş, günlük tükettikleri su miktarı hesaplanarak günde 8 µg krom olacak şekilde içme sularına 80 µg/kg dozunda krom pikolinat suda çözünerek eklenmiştir.

Streptozotosin enjeksiyonundan 3 gün sonra ratların kuyruk venasından kanın glikozu glukometre ile ölçülerek diabetes mellitus oluşumu kontrol edilmiştir. Normal kan glikoz değeri 90-110 mg/dl olarak kabul edilirken; kan

glikoz düzeyleri 250 mg/dl'nin üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir⁷. Otuz beş günlük çalışma periyodu sonunda, 12 saatlik açlığı takiben, sodyum pentobarbital (30 mg/kg canlı ağırlık intra peritoneal) ve ketazol (10 mg ketamin hidrasyon/kg canlı ağırlık, intramüsküler) genel anesteziyle ratların karın ve göğüs bölgesi açılarak direkt kalplerinden kanları alınmıştır. HbA_{1c} analizi için EDTA'lı tüplere kan alınmıştır. Paraoksonaz, lipid profili, kolesterol ve insülin analizleri için kan örnekleri antikoagulan eklenmemiş tüplere alınıp oda ısısında bekletilerek, 2.000-3.000 rpm'de 3-5 dak. süreyle +4°C'de santrifüj edilmiş, elde edilen serum örnekleri analiz edilene kadar -20°C'de saklanmıştır.

Analizler

Kan şekeri düzeylerinin ölçümlerinde One Touch Ultra kan şekeri ölçüm stripleri, insülin analizlerinde Immulite 2000 cihazı ile hazır kitler kullanılmıştır. Toplam Kolesterol analizi, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapılmış, serum örnekleri Abbott- Alycon 300i otoanalizöründe Teko diyagnostik test kitleri (Cat No: C509-400) kullanılarak çalışılmıştır.

Serum bazal PON1 enzimi aktivite ölçümü spektrofotometrik yöntem⁸ ile gerçekleştirilmiştir. Triglicerid analizi, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak Teko diyagnostik test kitleri (Cat No: T531-400) kullanılarak çalışılmıştır. LDL, Friedewald formülü ile hesaplanmıştır.

HDL ölçümü, enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak Teko diyagnostik test kitleri (Cat No: H511-20) kullanılarak çalışılmıştır. Kan HbA_{1c} düzeyleri kolorimetrik olarak (hidroksimetilfurfural-tiyobarbitürik asit yöntemi ile) spektrofotometrede değerlendirilerek ölçülmüştür⁹.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen ortalama değerlerin istatistik değerlendirilmesinde 2 farklı yöntem kullanılmıştır. Canlı ağırlık ve açlık kan şekeri zamana göre meydana gelen farklılıklar Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi ile hesaplanırken; gruplar arası incelenen değişkenlerin ortalamaları arasındaki fark Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile incelenmiştir¹⁰.

BULGULAR

Streptozotosin uygulamasından sonra diyabet oluşan ratlarda çalışma boyunca (5 hafta) polidipsi, poliüri, poli-faji, ağırlık kaybı ve hiperglisemi gözlenmiştir. Diyabetli ratlarda gözlenen bu bulgular diyabetin klinik bulgularıyla uyumludur. Çalışmanın sonunda yapılan ölçümlerde diyabet ve diyabet + krom gruplarının açlık kan şekeri arasındaki fark istatistiksel olarak önem taşımamaktadır (P>0.005) (Tablo 1). Diyabet ve diyabet + krom grubundaki ratlara ait plazma insülin sonuçları ise diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (P<0.001). Buna ek olarak diyabet + krom grubunun serum insülin

Tablo 1. Rat gruplarına ait ölçülen biyokimyasal parametrelerin ortalamaları
Table 1. Means of biochemical parameters of rat groups

Parametreler	Kontrol		Diyabet		Diyabet + Krom		Krom		P
	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	n	X ± Sx	
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	7	71.1±3.52 a		390±6.17 b		363.2±23.1 b		78.7±2.15 a	xxx
İnsülin (µU/ml)	7	36.61±0.69 a	7	24.07±0.58 b	8	26.95±0.43 c	7	33.73±0.45 d	xxx
HbA _{1c} (mg/dl)	7	1.6±0.03 a	7	3.7±0.09 b	8	3.2±0.08 c	7	1.6±0.02 a	xxx
Paraoksonaz (IU/ml)	7	191.4±13.2 b	7	114.0±8.81 a	8	179.3±16.8 b	7	164.2±9.72 b	xx
Trigliserid mg/dl)	7	119.71±2.72 b	7	298.60±13.6 a	8	272.0±16.0 a	7	123.0±2.54 b	xxx
Kolesterol mg/dl)	7	47.1±11.0 a	7	83.1±23.7 b	8	96.6±26.5 c	7	42.6±5.58 a	xx
HDL (mg/dl)	7	47.57±0.50 a	7	26.31±0.61 c	8	28.41±0.28 c	7	43.76±0.45 b	xxx
LDL (mg/dl)	7	29.71±0.428 a	7	40.97±1.28 b	8	38.29±0.33 b	7	30.27±0.64 a	xxx

-.: P>0.05, xx P<0.01, xxx P<0.001
a, b, c, d Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar önemlidir

sonuçları diyabet grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 1). Kontrol ve krom gruplarındaki ratlara ait HbA_{1c} düzeylerine bakıldığında bu değerler düşük bulunurken, diyabet ve diyabet + krom grubundaki sonuçlar anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0.001).

Diyabet grubundaki ratlara ait plazma paraoksonaz sonuçları da anlamlı derecede düşük bulunmuştur (P<0.01) (Tablo 1).

Ratların lipid profiline bakılacak olursa diyabet ve diyabet + krom grubundaki ratlara ait serum HDL sonuçları anlamlı derecede düşük bulunmuş, (P<0.001) LDL sonuçları ise diyabet ve diyabet + krom grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0.001) (Tablo 1). Toplam kolesterol düzeyleri de kontrol ve krom gruplarında düşük bulunurken, diyabet ve diyabet + krom grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0.001). Serum trigliserid düzeyleri ise diyabet ve diyabet + krom grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0.001) (Tablo 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Glikoz ve İnsülin

Machalinski ve ark.¹¹ yaptıkları çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturdukları ratlara 3 hafta boyunca krom pikolinatın içme sularına eklenmesi sonucunda kan glikoz düzeylerinde %38 ve %11'lik bir düşüş elde etmişlerdir. Yapılan çalışmanın sonunda diyabet + krom ve diyabet gruplarında açlık kan şekerindeki artışa karşılık canlı ağırlıklarında düşüş olmuştur. Bununla beraber krom verilen diyabet grubunda kromun glikoz kullanımını uyarması sonucunda diyabet grubuna göre daha az kilo kaybı olmuştur.

Şahin ve ark.¹² yaptıkları çalışmada deneysel olarak tip 2 diyabeti oluşturdukları ratlara krom vererek kromun karbonhidrat ve lipid metabolizmasına olan etkilerini

araştırmışlardır. Diyabet + krom grubunun kan glikoz düzeyleri diyabet grubunun değerlerine oranla %63 azalırken toplam kolesterol seviyeleri ise %9.7 azalmıştır. Serum insülin seviyeleri ise diyabet + krom grubunda diyabet grubuna göre %12'lik bir artış göstermiştir. Yapılan çalışmada da diyabet gruplarına Streptozotosin uygulanması sonucu pankreasın β hücrelerinde hasar şekillenmiştir. Dolayısıyla hem diyabet hem de diyabet + krom gruplarının serum insülin düzeylerinde düşüş olmuştur. Ancak krom verilen diyabet grubunun insülin düzeyinde diyabet grubuna göre önemli bir artış saptanmıştır; bunun nedeninin kromun β hücrelerindeki insülin stimülasyonunu arttırması olduğu düşünülebilir.

Paraoksonaz

Serum PON1 plazmada HDL ile birlikte bulunur ve plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede görevlidir¹³. Paraoksonaz enzim aktivitesinin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi ve diyabette azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir¹⁴⁻¹⁸. Abbott ve ark.¹³ yaptıkları çalışmada da 78 tip 1 diyabetli, 92 tip 2 diyabetli, ve 82 sağlıklı yetişkinde paraoksonaz aktivitesi ve serum düzeyini araştırmış; tüm diyabetik hastalarda paraoksonaz aktivitesinin kontrol grubundakilerle kıyasladıklarında daha düşük olduğunu saptamışlardır. Yavuz ve ark.¹⁹ yaptıkları çalışmada Tip 1 diyabet hastalarında serum paraoksonaz aktivitesini düşük bulmuşlardır. PON aktivitesindeki düşüş kan şekeri düzeyleri ile negatif ilişkilidir. Yapılan çalışmada da diyabet grubunun serum paraoksonaz düzeyleri diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Bu düşüşün nedeninin paraoksonazın özel aktivitesiyle ilgili olduğunu ve bunun da HDL ile olan etkileşiminin bozulmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Fakat, krom verilen diyabet grubunda paraoksonaz enzim aktivitesi diyabete rağmen artış göstermiştir. Bunun sebebinin paraoksonaz enziminin HDL bünyesinde bulunması ve kromun diyabet + krom grubunun HDL düzeyini arttırmış olması olarak düşünülebilir.

HbA_{1c}

Serum HbA_{1c} düzeyi kan proteinlerinin yüksek glikoz seviyelerindeki enzimatik olmayan glikasyon sonucu şekillenmektedir²⁰. Uzun süreli hiperglisemiler, HbA_{1c} düzeyinde artışa neden olur ve HbA_{1c} diyabet tanısında önemli bir kriterdir. Okutur ve ark.²¹ Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'nde yaptıkları çalışmada 50 yeni tespit tip 2 DM' lu hasta ile 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda vücut demir depolarının metabolik kontrol, insülin direnci, HbA_{1c} düzeylerini incelemiş, diyabetik grupta açlık kan şekeri ve plazma HbA_{1c} düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Fox ve ark.²² tarafından Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan çalışmada, 3 aylık krom pikolinat destek tedavisi sonrası, hastalarda ortalama HbA_{1c} düzeyinin %11.9' dan 7.9'a gerilediği saptanmıştır. Yapılan çalışmada kan glikoz düzeyleri her iki diyabet grubunda da yüksek olmasına rağmen, HbA_{1c} düzeyleri krom verilen diyabet grubunda diyabetli olan gruba göre önemli oranda daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi kromun insülin etkinliğini, reseptör düzeyinde artırması sonucunda kan glikoz düzeylerini düşürmesi olabilir.

Lipid Profili

Kromun organizmada yağ ve kanda kolesterol dengesinin sağlanmasında da rol oynadığı bilinmektedir. İnsüline bağlı sistemlerde optimal insülin aktivitesi ve kan glikoz düzeylerinin regülasyonunda esansiyel olan kromun, normal lipid ve karbonhidrat metabolizmasının sürdürülebilmesi için bir kofaktör olduğu ifade edilmektedir²³. Yapılan çalışmalar günde 200 mg Cr ilavesinin (elementel Cr veya bira mayası şeklinde) toplam kolesterolü %5-12 oranında düşürebileceğini ve serum trigliserid seviyesini değiştirmeden HDL kolesterolünü %8-36 oranında artırabileceğini göstermiştir^{24,25}. Bu çalışmada ise diyabet ve diyabet + krom gruplarının serum HDL düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ancak, bu iki grup arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir (Tablo 1). Lai ve ark.²⁶ yaptıkları çalışmada, STZ ile diyabet oluşturdukları ratlara gavajla 6 hafta boyunca krom içeren bira mayası (600 µg Cr/kg vücut ağırlığı/gün) verdiklerinde diyabet + krom grubunun serum LDL ve kolesterol düzeylerinde diyabet grubuna oranla düşüş saptamışlardır. Bu çalışmada ise diyabet gruplarının kontrol ve sadece krom verilen gruplara göre serum LDL düzeyleri anlamlı derecede düşükken diyabet grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). Shinde ve ark.²⁷ yaptıkları çalışmada STZ ile deneysel olarak tip 1 ve tip 2 diyabet oluşturdukları ratlara 6 hafta boyunca krom pikolinatı (8 µg/ml) içme sularına ekleyerek vermişlerdir. Çalışmanın sonunda tip 1 diyabet oluşturup krom verdikleri ratların toplam kolesterol düzeylerinde %27'lik ve aynı zamanda serum trigliserid düzeylerinde ise %47'lik bir düşüş saptamışlardır²⁷. Yapılan çalışmada ise, kontrol ve krom verilen grubun toplam kolesterol düzeyleri düşük bulunmuşken,

diyabet ve diyabet + krom grubunun düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bunun sonucu olarak bu çalışmada kromun lipid profiline olumlu bir etkisi olduğunu söylemek doğru olmamakla birlikte çalışma süresini uzatmak kromun lipid profiline olumlu olarak etki etmesini sağlayabilir.

Sonuç olarak, krom, son yıllarda insülin ile ilişkisi en çok araştırılan elementlerin başında gelmektedir. Birçok çalışmada krom ile insülin ve dolayısıyla insülin direnci ve diyabet ilişkisi gösterilmiştir. Buna ek olarak kromun etki mekanizması halen araştırılmakla birlikte krom, reseptör uyarılmasında veya insülin sekresyonunun artırılmasında ya da başka bir sebeple glikoz regülasyon mekanizmasında rol oynayan önemli bir eser element olup, öneri olarak diyabetik hastaların diyetlerine eklenerek kan glikoz regülasyonunda olumlu sonuçlar alınabilir.

KAYNAKLAR

- Mertz W:** The practical importance of trace elements. *A Symposium Reprinted from Trace Substances in Environmental Health - XXI*, pp. 526-532, 1987.
- Anderson RA:** Chromium. **In**, Mertz W (Ed): Trace Elements in Human and Animal Nutrition. pp. 225-244, Academic Press, New York, 1987.
- Güneral F:** Eser elementler. *Katkı Dergisi*, 6 (3): 249-250, 1985.
- Davis CM, Vincent JB:** Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochem*, 36, 4382-4385, 1997.
- Mertz W, Roginski EE, Reba RC:** Biological activity and fate of trace quantities of intravenous chromium (III) in the rat. *Am J Phys*, 209, 489-494, 1965.
- Evans GW:** The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. *Int J Biosci Med Res*, 11, 163-180, 1989.
- Jaouhari JT, Lazrek HB, Jana M:** The hypoglycemic activity of *Zygophyllum gaetulum* extracts in alloxan-induced hyperglycemic rats. *J Ethnopharmacol*, 69, 17-20, 2000.
- Eckerson H, Wyte C, La Du B:** The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet*, 35, 1126-1138, 1983
- Winterhalter KH:** Determination of Glycosylated Hemoglobin. **In**, Antonini E (Ed): Methods in Enzymology. pp. 732-739, Academic Press, New York, 1981.
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V:** Man Whitney U Testi. **In**, Biyoistatistik. Dokuzuncu Baskı, s. 53, Hatiboglu Yayınları, No: 53, Ankara, 2000.
- Machalinski B, Walczak M, Syrenicz A, Machalinski A:** Hypoglycemic potency of novel trivalent chromium in hyperglycemic insulin-deficient rats. *J Trace Elem Med Biol*, 20, 33-39, 2006.
- Şahin K, Önderci M, Tuzcu M, Üstündağ B, Sriramoju V, Juturu V:** Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model 3 of type 2 diabetes mellitus: The fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism*, 56 (9): 1233-1240, 2007.
- Abbott C, Mackness M, Kumar S, Durrington P:** Serum paraoxonase activity, concentration and phenotype distribution in Diabetes Mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *ATVB*, 15, 1812-1818, 1995.
- Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluit C, Slagboom PE:** Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 149, 91-97, 2000.
- Kwiterovich PO:** The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*, 82, 13Q-21Q, 1998.
- Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ:** Essential role for mammalian copper

transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci*, 98, 6842-6847, 2001.

17. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN: The role of high-density lipoprotein and lipid soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J*, 294, 829-834, 1993.

18. Mackness MI, Arool S, Mackness B, Durrington PN: Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *The Lancet*, 349, 851-852, 1997.

19. Yavuz DG, Deyneli O, Yüksel M, Toprak A, Aydın H, Akalın S: Tip 1 diyabetik hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi, *Türk Jem*, 7 (Suppl. 1): 2003.

20. Altuntaş Y, Yenigün M: Her Yönüyle Diabetes Mellitus. s. 51-672, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001.

21. Okutur K: Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda vücut demir depoları ile metabolik kontrol, insülin direnci ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki. *Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Polikliniği,*

İstanbul, 2006.

22. Fox GN, Sabovic Z: Chromium picolinate supplementation for diabetes mellitus. *J Fam Pract*, 46, 83-96, 1998.

23. Mertz W: Chromium occurrence and function in biologic systems. *Phys Rev*. Walter Read Army Medical Center, Washington, pp. 163-239, 1969.

24. Liu VJ, Morris JS: Relative chromium response as an indicator of chromium status. *AJCN*, 31, 972-976, 1983.

25. Yamamoto A, Wada O, Ono T: Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem*, 165, 627-631, 1987.

26. Lai M, Chen Y, Cheng H: Chromium yeast supplementation improves fasting plasma glucose and LDL-cholesterol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Vitam Nutr Res*, 76 (6): 391-397, 2006.

27. Shindea U, Sharmab G, Xuc Y, Dhallac N: İnsülin sensitising action of chromium picolinate in various experimental models of diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol*, 18, 23-32, 2004.