

Çinko takviyesinin tip-1 diyabette ATP'ye duyarlı potasyum kanalları aracılığıyla antiapoptotik ve insülin salgılatıcı etkileri

Antiapoptotic and insulin-releasing effects of zinc supplementation in type-1 diabetes through ATP sensitive potassium channels

Celal Güven,¹ Şahin Yeşildağ,² Özge Özdemir,³ Talar Cilacı,⁴ Eylem Taşkın⁵

¹Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

²İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Programı, İstanbul, Türkiye

⁴Bezmi Alem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

ÖZ

Dünya genelinde sık görülen şeker hastalığı, insülin yetmezliğine bağlı şeker metabolizmasının bozulmasıdır. Azalmış insülin besinlerle aldığımız şekerin hücrelere gönderilmesinde yetersiz kalır. Tip 1 diyabet olarak bilinen insüline bağlı diyabetin tedavisinde, insülin enjeksiyonu yapılarak hastalığa bağlı gelişen patolojiler düzeltilmeye çalışılmaktadır. Çinko vücudumuzda eser miktarda bulunan bir elementtir. İnsülin salgılanmasındaki etkileri hala tam olarak aydınlatılmamış olsa da özellikle beta hücrelerde insülin paketlenmesinde ve salgılanmasında işlev göstermektedir. Çinkonun insülin salgısındaki etki yolu veya yollarını gizemini korumaktadır. Adenozin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum (KATP) normal koşullar altında beta hücrelerinden insülin salgılanmasında kilit rol oynar. Çinkonun bir şekilde KATP aktivitesini bloke edebildiği iddia edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Adenozin trifosfat duyarlı potasyum kanalı; apoptozis; diabetes mellitus; metallothionein; oksidatif stres; çinko takviyesi.

ABSTRACT

Diabetes, which is a frequently observed disease in the overall world, is the defect of glucose metabolism due to insulin deficiency. Decreased insulin is not sufficient to transport the glucose we receive through nutrition to the cells. As part of the treatment of insulin-dependent diabetes, known as type 1 diabetes, attempts are made on recovering the pathologies developing due to the disease by performing insulin injection. Zinc is an element of trace amount in our body. Although its effects in secretion of insulin have still not been clarified thoroughly, it functions in insulin packaging and secretion particularly in beta-cells. Mechanism of action or pathways of zinc on insulin secretion still remains a mystery. Under normal circumstances, adenosine triphosphate (ATP) sensitive potassium (KATP) plays a key role in the secretion of insulin from beta-cells. It is claimed that zinc may somehow block KATP activity.

Keywords: Adenosine triphosphate sensitive potassium channel; apoptosis; diabetes mellitus; metallothionein; oxidative stress; zinc supplementation.

Şeker hastalığı olarak bilinen diyabet, insülin salgılanmasında veya insülinin aktivitesinde ya da her ikisinde birden oluşan bozulmalar sonucunda, kan şekerinin yükselmesi ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ile karakterize olan bir hastalıktır.^[1] Dünya genelinde diyabetin 2011 yılında 346 milyondan fazla kişiyi etkilediği ve bu artışın 2005-2030 yılları arasında

artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir.^[2] Ülkemizde ise, 1998 yılında şeker hastalığının görülme sıklığı %3.2 iken, 2010 yılında bu sıklığın %13.7'ye yükseldiği bildirilmiştir.^[3,4] Amerikan Diyabet Cemiyeti verilerine göre 2007 yılında diyabetin ülke ekonomisine maliyeti 177 milyar dolar iken, 2012'de bu maliyetin 245 milyar dolara ulaştığı rapor edilmiştir.^[5]

Geliş tarihi: 25 Şubat 2017 **Kabul tarihi:** 13 Mart 2017

İletişim adresi: Dr. Eylem Taşkın, Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 51240 Bor, Niğde, Türkiye.

Tel: 0212 - 213 64 86 e-posta: eylemtaskin@yahoo.com

Diyabet, küresel büyüyen bir sağlık sorunu ve birçok toplumdaki en önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır.^[6] Bu hastalık genellikle retinopati, nöropati, nefropati ve yara iyileşmesinde gerileme dahil olmak üzere birçok organ hasarı ile ilgili bozukluklara neden olmaktadır.^[7] Bu bilgilere dayanılarak diyabetin, yaygın ve komplikasyonlu olması nedeniyle toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalık sorunu olduğunu söyleyebiliriz. Diyabetik hastalarda kan şekerinin kontrolünün sağlanmasıyla hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların etkili bir şekilde azaltılabileceği vurgulanmaktadır.^[8]

Diyabet tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir. Tip 1 diyabet pankreasta bulunan ve insülin hormonu salgılayan beta adacıklarının otoimmünite sonucunda hasarlanması veya apoptotik yollarla beta hücrelerinin sayısının azalması nedeniyle insülin sekresyonunun bozulmasıyla ilişkilidir. Son yapılan çalışmalarda, azalmış insülin salgılanmasının diyabet gelişiminde en büyük paya sahip olduğu belirtilmiştir.^[9] Dolayısıyla pankreatik beta hücrelerinin apoptozisinin önlenmesi ve insülin sekresyonunun artırılması diyabetin tedavisine yönelik en önemli terapötik yaklaşımlardan biridir.^[9]

Tip 1 diyabet otoimmün bir hastalıktır. Dolayısıyla glutamik asit dekarboksilaz, tirozin fosfataz-IA-2, çinko (Zn^{+2}) taşıyıcısı ve insülin gibi beta hücre antijenlerine karşı hücre (T hücre) ve humoral (B hücre) bağışıklık sonucu gelişmektedir. Bu etkiler sonucu hücreler yeterli glukozu dengeleyecek miktarda insülin salgılayamaz. Dolayısıyla tip 1 diyabette insülin enjeksiyonu hastalığın neden olduğu komplikasyonlarının önlenmesi ve glukoz dengesinin sağlanabilmesi için gereklidir.^[10]

Çinko DNA/RNA sentezi, hücre bölünmesi, apoptozis gibi olaylarda görevli 300'den fazla proteinin kofaktörü olan eser bir elementtir. İnsan bedeninde toplam 2-4 gr arasında ve plazmada 12-16 μM Zn^{+2} bulunur.^[10] Normal koşullarda Zn^{+2} 'nin büyük bir kısmı (yaklaşık 1-2 mg) pankreasta bulunur.^[11] İnsülin granüllerinde ise yaklaşık 20 mM konsantrasyonunda Zn^{+2} olduğu^[12] ve glukozla uyarılan insülin sekresyonundan sonra hücreler arası boşlukta (ekstrasellüler sıvıda) Zn^{+2} konsantrasyonunun 475 μM olduğu gösterilmiştir. Çinkonun fizyolojik konsantrasyonunun ise 15-30 μM olduğu belirtilmektedir.^[13]

Çinko pankreasta insülin sentez, salgı, sinyalinde ve pankreasın sindirim enzim sekresyonunda önemlidir. Çinko insülin etkileşimi hakkında farklı görüşler vardır. Örneğin bir çalışmada Zn^{+2} etki mekanizmasının direkt olarak insülin reseptörü ya da glukoz transportu veya indirekt olarak insülin yollarından mı olduğunu tam olarak bilinmediği belirtilmiştir.^[11] Başka bir çalışmada ise, Zn^{+2} 'nin insülin reseptör kinaz aktivitesini etkilemediği; fakat Zn^{+2} insülin kaynaklı glukoz transportu ve insülin yolağı aracılığı ile glukozun hücreye transportunu artırdığı belirtilmiştir.^[10] Diğer bir çalışmada ise Zn^{+2} 'nin insülinin karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynadığı savunulmaktadır.^[14] Çinkonun insülin salgılanmasındaki önemi ise, β -hücrelerinde altı insülin, iki Zn^{+2} ve bir kalsiyum iyonu içeren bir heksamerik granülde depolanmasından kaynaklıdır.^[14] İnsülin ile birlikte salgılanan serbest Zn^{+2} ekstrasellüler matriks proteinlerine zayıf bağlandığı için hemen etraftaki beta hücrelerine geri gönderilir. Böylelikle insülin salgılanması için yeterli Zn^{+2} konsantrasyonunun bulunmasını ve beta hücrelerinin serbest Zn^{+2} toksisitesine karşı korunmasını sağlar. Ayrıca yapılan çalışmalarda sadece hücre içindeki çinkonun değil aynı zamanda hücre dışı sıvısında bulunan Zn^{+2} 'nin de insülin benzeri etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.^[14] Çinko tirozin fosforilasyonu ve mitojen aktive edici protein kinazı (MAPK) aktive ederek veya fosfotriozin fosfotazı inhibe ederek insülin etkilerini taklit eder. Bu etkilerini 10 nM Zn^{+2} gibi çok düşük konsantrasyonda bile yapabildiği belirtilmektedir.^[15]

Hücre içi Zn^{+2} konsantrasyonu sıkı bir şekilde denetlenmektedir. Çinkonun özel proteinler aracılığıyla hücre içine ve dışına olduğu gibi hücreler arasındaki dağılımı da bu özel proteinler aracılığı ile olmaktadır. İki sınıf Zn^{+2} taşıyıcısı bulunur. Birincisi kısaca ZIP olarak adlandırılan taşıyıcı hücre içine doğru Zn^{+2} taşınmasını sağlarken, ikinci grup olan ve kısaca ZNT olarak adlandırılan taşıyıcılar ise hücre dışına doğru Zn^{+2} ekzositozuna neden olur.^[13] Günümüzde ZIP'nin 14 üyesi, ZNT'nin ise 10 üyesi tanımlanmıştır.^[11] ZNT'nin tip 1 diyabette otoimmün yolakta önemli olabileceği düşünülmektedir.^[11] Sıçan INS-1E hücre hattı kullanılarak yapılan bir çalışmada, Zn^{+2} takviyesinin ZNT-3, -5, -8 taşıyıcılarıyla intrasellüler Zn^{+2} dengesinin sağlanmasıyla insülin salgısının ve beta hücre sağ kalımının arttığı belirtilmiştir.^[13] Aynı çalışmada Zn^{+2} konsantrasyonunun hücreler

tarafından 0.1 mM'ye kadar iyi bir şekilde tolere edildiği belirtilmektedir. Çinkonun azalması insülinin düzgün paketlenmemesine ve beta hücre hasarının artmasına neden olur. Benzer etki tip 1 diyabette de görülür çünkü beta hücre kaybından dolayı granüllerden Zn^{+2} salınması artar. ZnT8 beta hücrelerinde yüksek miktarlarda bulunur. ZnT8 insülin içeren sekresyon veziküllerine Zn^{+2} taşınmasını sağlar. ZnT8 miktarının Zn^{+2} takviyesiyle arttığı gösterilmiştir.^[13]

Vücuttaki Zn^{+2} konsantrasyonu metallothionein (MT) gibi Zn^{+2} bağlayıcı ve transporter proteinler ile sıkı bir şekilde denetlenir. Metallothionein sıkı bir şekilde Zn^{+2} bağlama yeteneğine sahipken diğer yandan da Zn^{+2} serbestlenmesiyle hücrenin redoks durumunu ayarlar.^[10] Metallothionein-1A yaygın bir şekilde bulunur ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. MT-1A Zn^{+2} yakalayıcısı ve Zn^{+2} donördür. Bu sayede intrasellüler Zn^{+2} homeostazinin düzenlenmesinde önemlidir.^[13] Metallothionein aşırı ifade edilmesi streptozotosin (STZ) kaynaklı beta adacık harabiyetini azalttığı, hiperglisemi oluşumunu geciktirdiği ve beta hücrelerinin sağ kalımını artırdığı bildirilmiştir.^[13]

Diyabetik sıçan ve fare çalışmalarında olduğu gibi, insan çalışmalarında da idrarla Zn^{+2} 'nin kaybedildiği ve bu kaybın dişilerde erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni beta adacıklarının harabiyetiyle Zn^{+2} 'nin serbestlenmesi sonucudur. Streptozotosin ile oluşturulmuş tip 1 diyabetik sıçanlarda deri altı uygulanan Zn^{+2} , plazma ve pankreasta MT seviyesini artırarak kan glukoz seviyesini dengelediği gösterilmiştir.^[10] Bu bilgiler açık bir şekilde Zn^{+2} 'nin diyabetin tedavisinde alternatif bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Reaktif oksijen ürünleri (ROS) enflamasyon hastalıklarına katılan önemli bir araçtır ve diyabetik hayvan çalışmalarında beta hücre hasarına aracılık ettiği bildirilmiştir. Pankreatik beta hücrelerinin antioksidan savunmasının az olmasından dolayı bu hücreler oksidatif stres hasarına karşı savunmasızdır. *In vitro* bir çalışmada beta hücrelerine Zn^{+2} ilavesinin STZ'nin neden olduğu harabiyete karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir.^[16] Oksidatif stres diyabetin patogenezinde ve komplikasyonlarında önemli rol oynar. Çinkonun aynı zamanda oksidatif stresi de azalttığı belirtilmiştir.^[10] Çinko süperoksit dismutaz (SOD) gibi önemli antioksidan enzimlerin yapısal parçasıdır. Diyabete

bağlı gelişen Zn^{+2} eksikliği, antioksidan sentezini azaltıp, oksidatif stres oluşumunu artırır. Çinko eksikliği gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. Buna bağlı olarak diyabetin görülme sıklığının bu ülkelerde çok artacağı tahmin edilmektedir. Bu bağlamda ülkemiz bu riski taşıyan ülkeler arasında yer almaktadır. Çinko eksikliğinin hem halkımız hem de ülkemizde yetişen bitkiler için önemli beslenme problemlerinden biri olduğu bildirilmiştir.^[17] Hayvan çalışmaları, Zn^{+2} takviyesinin açlık insülin ve glukoz seviyelerini düzelttiğini göstermiştir. Aynı şekilde Zn^{+2} takviyesinin tip 1 diyabetli hastalarda da olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar Zn^{+2} 'nin insülin-mimetik ve hipoglisemik etkileri olduğunu göstermiştir.^[14] Çinko desteğinin oksidatif stresi ve apoptozisi azaltarak diyabeti azalttığı bildirilmiştir. Çinko SOD'nin yapısal bütünlüğünün korunmasında baskın rol oynar. Aynı zamanda ksantin oksidaz aktivitesini inhibe ederek lipid oksidasyonunu da azaltır. Çinko-metallothionein aracılığıyla çoklu düşük doz STZ kaynaklı immün reaksiyona karşı beta adacıklarını koruduğu da bildirilmektedir.^[11]

Tip 1 diyabetli hastaların tedavisinde beta hücre nakli önemli bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminde vericiden alınan pankreas, enzimatik olarak parçalanır ve beta hücreleri elde edilir. İzolasyondan kısa bir süre sonra veya naklin ilk birkaç gününde apoptozis içeren birçok faktörden dolayı beta hücrelerinin %60'ı fonksiyonunu kaybeder. Uzun vadede tedavinin başarılı olabilmesi, otoimmünitenin azaltılması, immün yanıtın baskılanması ve apoptozisin önlenmesiyle sağlanabilir. Çinkonun antioksidan ve antiapoptik özelliği olduğu gösterilmiştir. Donörlerin plazmadaki Zn^{+2} seviyesinin 6.48 mmol/L olduğu (0.5-14.4 mmol/L) belirtilmektedir. Plazma Zn^{+2} seviyesindeki bu geniş değişkenliğin izolasyon sonrası beta hücre fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir.^[11] Son yıllarda yayınlanmış bir çalışmada ise diyabetli sıçanlara beta hücre transferi yapıldıktan sonra, yüksek çinko diyeti uygulanmasının kan glukoz seviyesinde düzelmeye sağladığı vurgulanmıştır. Fakat çinkonun bu olumlu etkisinin mekanizması hala gizemini korumaktadır.^[18]

Çinkonun pankreas dokusu üzerindeki antiapoptotik mekanizması hakkında çok fazla bilgiye sahip değiliz. Literatürde sadece bir çalışmada yüksek ve düşük glukozla bağlı pankreas adacıklarındaki

apoptozis yolağında çinkonun etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada çinko takviyesinin MT'nin miktarında artış yapabileceği ve MT'lerin antioksidan özelliklerinin glutatyonaya göre elli kat daha fazla olduğu iddia edilmektedir. Çinkonun antiapoptotik etkisinin Kas-3, -6 ve -9'u inhibe etmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir.^[18] Yakın bir zamanda yapılan başka bir çalışmada, Zn^{+2} eksikliğinin karaciğer dokusunda nükleer faktör eritroid 2 ile ilgili faktör 2 (Nrf2)'nin ifadesini (ekspresyonunun) azaltarak, Akt ve GSK3 β (glycogen synthase kinase-3 β)'nin inhibisyonu üzerinden hücre ölümüne neden olduğu belirtilmiştir.^[19] Hipergliseminin (yüksek kan şekeri) böbrek tübül epitelinde oksidatif strese ve enflamasyona neden olarak apoptozisi tetiklediği bildirilmiştir. Apoptozis sitokrom-C'nin mitokondriden salınması ile Kas-3 Kas-9 aktivasyonu ile yaptığı bildirilmiştir. Çinko takviyesi yapılan böbrek tübül epitel hücrelerin de Nrf2'yi artırarak Akt/Erk yolağının inhibisyonu üzerinden antiapoptotik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^[20]

Çinkonun kalsiyum kanalını etkilemediği belirtilmiştir.^[21] Dolayısıyla Zn^{+2} 'nin şimdiki kadar yayınlanmış diyabet hastalığındaki olumlu etkileri başka mekanizma ya da mekanizmaların aracılık ettiğini düşündürmektedir. Olası bu mekanizmada, adenosin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanalı da (KATP) rol oynayabilir. Bu fikrimiz KATP akımı divalent yüklü ($+2$) iyonlara karşı hassas olmasına ve bu iyonların KATP'yi bloke etmesine dayanmaktadır. Dahası dışarıdan verilen Zn^{+2} 'nin KATP aktivitesini azalttığı ifade edilmektedir.^[22] Patch-clamp kullanılarak yapılan çalışmada, 5 μ M Zn^{+2} verilmesi durumunda pinasidil (KATP kanal açısı olan farmakolojik bir ajan) ile başlatılan kanal aktivitesini azalttığı kaydedilmiştir. Çinko bu inhibisyonun taşıyıcılar aracılığıyla hücre içi kaynaklı olup olmadığını anlamak üzere banyo çözeltisinde Zn^{+2} yıkanmasından sonraki iyileşme (akımın) durumuna bakılmış ve Zn^{+2} yıkandıktan yaklaşık 10 saniye akımda düzelmeye olduğu ve bu süreçte Zn^{+2} hücreden geçemeyeceği belirtilmektedir. Bu bulguya dayanılarak araştırmacılar KATP'nin hücre dışı kısmına Zn^{+2} 'nin bağlanabileceği bir alanın olabileceğini iddia etmektedir.^[22]

ATP-duyarlı potasyum kanalı zayıf içe doğru düzeltici kanaldır^[23] ve kalp, pankreasın- β hücreleri, iskelet kası, beyin, böbrek gibi birçok dokuda bulunur.^[24] KATP'nin içeri doğrultucu potasyum kanalı (Kir) ve sulfonilurea reseptörü (SUR) alt ünitelerinden oluşan hetero-oktomerik

yapıdadır.^[24] Bu kanalın por kısmı Kir alt ünitesiyle, düzenleyici alt ünitesi sulfonilüre reseptörü (SUR) kısmından oluşur. Dolayısıyla SUR kısmı asıl nükleotid duyarlılığını ve kanalın farmakolojik özelliklerini belirler.^[23] Kanal hücre içi nükleotid, fosfoinositol ve sulfonilüreler ve diğer farmakolojik ajanlarla düzenlenir.^[23] Fakat özellikle pankreas ve kalpte kanalın ana düzenleyicisi ATP:ADP oranının olduğu düşünülmektedir.^[24] Hücre içi ATP miktarı düştüğünde ve ADP ile adenosin monofosfat (AMP) miktarı yükseldiğinde kanalın açık kalma olasılığı (open probability) artar. Bu kanallar pankreasın- β hücrelerinden insülin salgılanması, damar genişlemesi, sinirlerin uyarılabilirliklerinde değişim ve nörotransmitter salınımı gibi fonksiyonlara sahiptir.^[25]

Çinkonun KATP'nin endojen düzenleyicisi olabileceği belirtilmektedir.^[15] Düşük MgATP konsantrasyonu KATP'yi aktive ederken düşük Zn^{+2} -ATP miktarı KATP'yi aktive edememektedir. Çinko sensing-reseptör (ZnR) aracılığıyla fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfitidil-inositol 4.5 bifosfat'ın seviyesi azalır bu da KATP'nin ATP duyarlılığını artırarak kanalın inhibe olmasına neden olur.^[15]

Beta hücrelerinde sitozolik Zn^{+2} protein kinaz-C (PKC) ile ilişkili olup bu da KATP kanal aktivasyonunu düzenleyebilmektedir. Fakat burada PKC KATP'nin Kir 6.2 ile alt ünitesini aktive ederken, Zn^{+2} 'nin böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.^[15] Bu bilgi çinkonun KATP'nin diğer alt birimi olan SUR üzerinden kanal aktivitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Dahası SUR alt biriminin dahil olduğu ABC ailesi proteinlerinden^[26] bazı üyeler Zn^{+2} taşıyabilmektedir.^[15] Dolayısıyla Zn^{+2} SUR'un bir substratı olarak kullanılıyor olabilir.^[15]

Bu öngörümüz 2009 yılında yayınlanmış bir çalışma ile desteklenmektedir.^[27] Bu çalışmada, SUR1 insülin granüllerin ekzositozunda da önemli rol oynadığı belirtilmiştir. KATP kanalları hücre membranında çok, insülin granüllerinde daha çok bulunmaktadır. SUR1 geni susturulmuş hayvanlarda (knock down), insülin taşıyan veziküllerin füzyonunun azaldığı bildirilmiştir. Bu hayvanlarda döngüsel AMP ve protein kinaz-A (PKA) ile insülin sekresyon yolağının bozulduğu belirtilmiştir. Diğer bir olasılık SUR1'in insülin salgılanmasındaki önemi alfa ve beta adacıklarında insülin vezikül trafiğinin de rol alabileceğidir.^[27]

İnsülin ve Zn^{+2} beta adacıklarından salgılandıktan sonra kan dolaşımındaki yüksek pH'da Zn^{+2}

ve insülin birbirinden ayırmaktadır. Çinko pankreasta bulunan alfa hücrelerindeki KATP kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olmakta ve glukagon salgısını azaltmaktadır. Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda bazal glukagon seviyesinin yüksek olması insülin-Zn⁺² alfa hücre fonksiyonlarını düzenlemesindeki eksiklikten ileri gelmektedir.^[21]

Sonuç olarak, bu bilgiler çinkonun diyabetli hastalarda kan şekerini dengelemede beta hücrelerinden insülin salgılamasının artışı ve alfa hücrelerinden glukagon salgısının azalması ile ikili etki olabilecek doğal terapötik bir aday olabileceğini desteklemektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Bu derlemedeki bilgiler T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Bilimsel araştırma Projeler Birimi tarafından 2016/01-10 nolu proje olarak desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Alphan ME. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2013.
2. Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, Islam MR, Hancock S, Attia J. Is serum zinc associated with pancreatic beta cell function and insulin sensitivity in pre-diabetic and normal individuals? Findings from the Hunter Community Study. PLoS One 2014;9:83944.
3. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25:1551-6.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Ankara; 2011.
5. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care 2013;36:1033-46.
6. Gispen WH, Biessels GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. Trends Neurosci 2000;23:542-9.
7. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr 1994;125:177-88.
8. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005-12.
9. Zhang Y, Ren C, Lu G, Mu Z, Cui W, Gao H, et al. Anti-diabetic effect of mulberry leaf polysaccharide by inhibiting pancreatic islet cell apoptosis and ameliorating insulin secretory capacity in diabetic rats. Int Immunopharmacol. 2014;22:248-57.
10. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes-clinical links and molecular mechanisms. J Nutr Biochem 2009;20:399-417.
11. Bosco MD, Mohanasundaram DM, Drogemuller CJ, Lang CJ, Zalewski PD, Coates PT. Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. Rev Diabet Stud 2010;7:263-74.
12. Lubag AJ, De Leon-Rodriguez LM, Burgess SC, Sherry AD. Noninvasive MRI of β -cell function using a Zn²⁺-responsive contrast agent. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:18400-5.
13. Nygaard SB, Larsen A, Knuhtsen A, Rungby J, Smidt K. Effects of zinc supplementation and zinc chelation on in vitro β -cell function in INS-1E cells. BMC Res Notes 2014;7:84.
14. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatthy P, Malkanthi R, Constantine G, Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2012;4:13.
15. Maret W. Crosstalk of the group Ila and I Ib metals calcium and zinc in cellular signaling. Crosstalk of the group Ila and I Ib metals calcium and zinc in cellular signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:12325-7.
16. Ohly P, Dohle C, Abel J, Seissler J, Gleichmann H. Zinc sulphate induces metallothionein in pancreatic islets of mice and protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin. Diabetologia 2000;43:1020-30.
17. Cakmak I, Kalayci M, Ekiz H, Braun HJ, Kilinc Y, Yılmaz A. Zinc deficiency as a practical problem in plant and human nutrition in Turkey: A NATO-science for stability project. Field Crops Research 1999;60:175-88.
18. Duprez J, Roma LP, Close AF, Jonas JC. Protective antioxidant and antiapoptotic effects of ZnCl₂ in rat pancreatic islets cultured in low and high glucose concentrations. vPLoS One 2012;7:46831.
19. Zhang C, Lu X, Tan Y, Li B, Miao X, Jin L, et al. Diabetes-induced hepatic pathogenic damage, inflammation, oxidative stress, and insulin resistance was exacerbated in zinc deficient mouse model. PLoS One 2012;7:49257.
20. Zhang X, Zhao Y, Chu Q, Wang ZY, Li H, Chi ZH. Zinc modulates high glucose-induced apoptosis by suppressing oxidative stress in renal tubular epithelial cells. Biol Trace Elem Res 2014;158:259-67.

21. Slucca M, Harmon JS, Oseid EA, Bryan J, Robertson RP. ATP-sensitive K⁺ channel mediates the zinc switch-off signal for glucagon response during glucose deprivation. *Diabetes* 2010;59:128-34.
22. Kwok WM, Kass RS. Block of cardiac ATP-sensitive K⁺ channels by external divalent cations is modulated by intracellular ATP. Evidence for allosteric regulation of the channel protein. *J Gen Physiol* 1993;102:693-712.
23. Bao L, Taskin E, Foster M, Ray B, Rosario R, Ananthkrishnan R, et al. Alterations in ventricular K(ATP) channel properties during aging. *Aging Cell* 2013;12:167-76.
24. Yoshida H, Bao L, Kefaloyianni E, Taskin E, Okorie U, Hong M, et al. AMP-activated protein kinase connects cellular energy metabolism to KATP channel function. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:410-8.
25. Hong M, Bao L, Kefaloyianni E, Agullo-Pascual E, Chkourko H, Foster M, et al. Heterogeneity of ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac myocytes: enrichment at the intercalated disk. *J Biol Chem* 2012;287:41258-67.
26. Kefaloyianni E, Bao L, Rindler MJ, Hong M, Patel T, Taskin E, et al. Measuring and evaluating the role of ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:596-607.
27. Kefaloyianni E, Bao L, Rindler MJ, Hong M, Patel T, Taskin E, et al. Measuring and evaluating the role of ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:596-607.