

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA
SERUM BAKIR, ÇİNKO VE MAGNEZYUM
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NİLÜFER GENÇ ŞİMŞEK

DANIŞMAN

Prof. Dr. ASLIHAN KARUL

AYDIN-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilimsel konularda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, başta tez danışmanım ve Anabilim Dalımız Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Aslıhan KARUL olmak üzere, Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY, Sayın Prof. Dr. Mustafa ALTINIŞIK, Sayın Doç. Dr. Leyla Didem KOZACI ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mukadder SERTER' e teşekkür ederim.

Tezimin proje aşamasında olguların klinik muayeneleri ile seçimi konusunda her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ayfer GEMALMAZ ve Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nın tüm Öğretim Üyelerine, istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Mevlüt TÜRE' ye,

Analizlerin yapılması için laboratuvarının imkanlarını sunan Sayın Uzm. Dr. Işıl ÇOKER ve analizlerin yapılması sırasında her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Kimyager Nilgün ALGUN' a,

Uzmanlık eğitimim sırasında başta tezimin örnek toplama aşamasında emeği geçen Uzm. Dr. Tülay KAVAK olmak üzere, arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve laboratuvar çalışanlarına,

Ayrıca tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Sevgili Eşim Behnan ŞİMŞEK ve sabrı için oğlum Yiğit ŞİMŞEK 'e

Teşekkür ederim.

Dr. Nilüfer GENÇ ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. METABOLİK SENDROM	3
2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı	3
2.1.2. Metabolik Sendrom Prevalansı	6
2.1.3. Metabolik Sendrom Etiyopatogenez	6
2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri	9
2.1.4.1. Obezite	9
2.1.4.2. Hipertansiyon	11
2.1.4.3. Dislipidemi	12
2.1.4.4. Glukoz Tolerans Testi Bozukluğu	14
2.1.4.5. Endotel Disfonksiyonu	15
2.1.4.6. Subklinik İnflamasyon	17
2.1.4.7. Hiperkoagülabilite	17
2.1.4.8. Adipositokinler	18
2.1.4.8.1. Leptin	18
2.1.4.8.2. Adiponektin	20
2.1.4.8.3. Resistin	22
2.1.4.8.4. Ghrelin	22
2.2. ÇİNKO	23
2.2.1. Çinko Metabolizması	24
2.2.1.1. Absorbsiyon	24
2.2.1.2. Vücutta Dağılımı	24
2.2.1.3. Atılım	25
2.2.2. Çinkonun Fonksiyonları	25
2.2.2.1. Çinko ve Metalloenzimler	25
2.2.2.2. Akut Faz Yanıtı ve İmmun İşlev	26
2.2.2.3. Yara İyileşmesi	26
2.2.2.4. Büyüme, İskelet Gelişimi ve Üreme	26
2.2.2.5. Çinko ve Santral Sinir Sistemi	27
2.2.2.6. Protein, Nükleik Asit Metabolizması ve Apoptozis	27
2.2.2.7. Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması	28
2.2.3. Çinko Eksikliği	28

2.2.4. Laboratuvar Tanısı	30
2.2.4.1. Çinkonun Değerlendirilmesinde Kullanılan Laboratuvar Testleri	30
2.2.4.2. Plazma ve Serumda Çinko	30
2.2.4.3. Çinko İçeren Enzimlerin Aktivitesi ve Metalloprotein	30
2.3. MAGNEZYUM	30
2.3.1. Magnezyumun Vücutta Dağılımı ve Görevleri	31
2.3.2. Magnezyumun Fonksiyonları	32
2.3.3. Magnezyumun Vücutta Dağılımı	32
2.3.4. Hipermağnezemi	34
2.3.5. Hipomagnezemi	34
2.3.6. Magnezyum Eksikliğinin Klinik Belirtileri	35
2.3.7. Magnezyum Eksikliği ile İlgili Hastalıklar	36
2.4. BAKIR	38
2.4.1. Bakır Metabolizması	38
2.4.2. Serum Düzeyleri	39
2.4.3. Temel Fonksiyonları	39
2.4.4. Bakır Eksikliği	41
2.4.5. Bakır Fazlalığı	41
2.4.6. Bakır Analizi	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ	43
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI	43
3.3. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİN ÖLÇÜMÜ	44
3.3.1. Bel Çevresi	44
3.3.2. Arteriyel Tansiyon Ölçümü	44
3.3.3. Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü	44
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	44
3.4.1. Glukoz	44
3.4.2. Kolesterol	44
3.4.3. Trigliserid	45
3.4.4. VLDL Kolesterol	45
3.4.5. LDL Kolesterol	45
3.4.6. HDL Kolesterol	45
3.4.7. Serum Çinko, Magnezyum, Bakır	46
3.4.7.1. Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi	46
3.4.7.2. Çinko Ölçümü	47

3.4.7.3. <i>Magnezyum Ölçümü</i>	48
3.4.7.4. <i>Bakır Ölçümü</i>	50
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. ÖZET	60
8. SUMMARY	61
9. KAYNAKLAR	63

TABLO DİZİNİ

Tablo 1	Dünya Sağlık Örgütü -1999, MS tanı kriterleri	4
Tablo 2	NCEP-ATP III 2001, MS tanı kriterleri	5
Tablo 3	Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005 metabolik sendrom kriterleri	5
Tablo 4	MS'da lipid, lipoprotein, apolipoprotein, enzim ve proteinlerdeki değişimler	13
Tablo 5	Leptinin Etkileri	19
Tablo 6	Memelilerde bulunan başlıca çinko metalloenzimleri	25
Tablo 7	Magnezyumdan zengin gıdalar	32
Tablo 8	Erişkinde magnezyum dağılımı	33
Tablo 9	Total vücut magnezyumunu azaltan durumlar	34
Tablo 10	Bakır ile ilişkili enzimler.	39
Tablo 11	Bakır ile ilişkili proteinler ve fizyolojik görevleri	40
Tablo 12	Çinko analizinde analitik koşullar	47
Tablo 13	Magnezyum analizinde analitik koşullar	49
Tablo 14	Bakır analizinde analitik koşullar	50
Tablo 15	Grupların metabolik sendrom kriterleri ve rutin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 16	Grupların serum Zn, Mg, Cu düzeylerinin karşılaştırılması	53
Tablo 17	Metabolik sendrom kriterleri ile Zn, Mg, Cu arasındaki korelasyonlar	54

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1	İnsülin reseptörü	7
Şekil 2	İnsülin sinyalizasyonunun iki ana yolu	9
Şekil 3	Ektopik lipid birikimi	10
Şekil 4	İnsülin rezistansı ve dislipidemi	13
Şekil 5	Metabolik sendromda tip 2 DM gelişimi ve insülin direncinin diğer sonuçları	15
Şekil 6	İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonunun ateroskleroza ilerleyiş modeli.	16
Şekil 7	Adipostokinlerin adipoz doku ve periferik dokulara etkileri	21
Şekil 8	Alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresi	46
Şekil 9	Çinko kalibrasyon eğrisi	48
Şekil 10	Magnezyum kalibrasyon eğrisi	49
Şekil 11	Bakır kalibrasyon eğrisi	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAS	Atomik absorpsiyon spektrofotometresi
Apo	Apolipoprotein
CAT	Katalaz
CETP	Kolesterol ester transfer protein
Cu	Bakır
DKB	Diastolik kan basıncı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IRS	İnsülin reseptör substrat
IDL	Ara dansiteli lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LCAT	Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Mg	Magnezyum
MS	Metabolik sendrom
NF-kB	Nükleer transkripsiyon faktör-kappa B
NO	Nitrik oksit
Ox-LDL	Okside LDL
PAF-AH	Platelet aktive edici faktör-asetil hidrolaz
PAI-1	Plazminojen inhibitörü-1
PI-3k	Fosfatidilinositol-3 kinaz
PKB	Protein kinaz B
PKC	Protein kinaz C
PON1	Paraoksonaz
SD-LDL	Küçük-yoğun düşük dansiteli lipoprotein
SKB	Sistolik kan basıncı
SOD	Süper oksit dismutaz
TNF	Tümör nekroz faktör
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
Zn	Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom tüm dünyada ve ülkemizde giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur. Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendromun fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemi oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO), Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı (National Cholesterol Education Program: NCEP) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) dahil olmak üzere çeşitli örgütler resmi metabolik sendrom tanımları önermişlerdir. En yaygın olarak kullanılan tanım, yüksek risk altındaki kişileri tanımlayan, kliniğe yönelik kriterler sunan, Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavisi Paneli-III'tür (NCEP ATP-III). NCEP ATP-III'e göre hipertansiyon, açlık kan şekeri yüksekliği, abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve HDL kolesterol düzeyi düşüklüğünden üçünün varlığı metabolik sendrom tanısı için yeterlidir. Metabolik sendrom aynı zamanda protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak ifade edilmiştir. Bütün dünyada sıklığı giderek artan metabolik sendromun ülkemizde, 30 yaş ve üstü bireylerdeki sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca insülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. Obezitenin düşük dereceli bir inflamasyon durumu olduğu kabul edilmektedir. Yağ dokusu sadece enerji deposu değil, aynı zamanda dolaşıma çeşitli peptidler ve sitokinler salgılayan bir endokrin organ gibi çalışmaktadır. Abdominal obezite insülin direnci, hipertansiyon ve ateroskleroz ile ilişkilidir. Hiperglisemi akut ve kronik olarak birçok biyokimyasal ve yapısal bozukluklara yol açar. Kronik hiperglisemi proteinlerin glikozilasyonu sonucunda dokularda ileri glikozile son ürünleri birikimi ve fonksiyon bozukluklarına, komplikasyonlara, serbest yağ asitlerinde artış sonucu insülin direnci ve metabolik sendroma neden olur. Dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar. Diğer biyolojik mediyatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan

çeşitli patolojik olaylar başlatılmış olur. Tüm bu olaylar aterosklerotik plakların oluşumu ile sonuçlanır.

Bakır, çinko ve magnezyum; diyabet, diyabet komplikasyonları ve metabolik sendromun patogenezinde yer alan oksidan/antioksidan mekanizmalarda önemli bir rol oynamaktadır. Diğer taraftan bakır ve çinko bazı metalloenzimlerin yapısal ve katalitik komponentleri olarak hareket eder. Bakır, hücreleri süperoksit radikallerinden korumakta olan Cu/Zn süperoksit dismutaz gibi enzimlerin katalitik aktivitesi için gereklidir. Çinko ise vücutta protein ve enzimlerin sülfidril gruplarını serbest radikal hasarına karşı koruyarak antioksidan olarak görev yapar. Bu metallerin eksikliği ve toksisitesinin diyabet ve diyabet komplikasyonlarının patogenezinde yer aldığı bildirilmiştir. Bakır ve magnezyum periferel vasküler disfonksiyonda önemli bir rol oynar. Tip 2 diyabet hücresel ve ekstrasellüler magnezyum eksikliği ile karakterizedir. Epidemiyolojik çalışmalar diyabetli hastalarda yüksek oranda hipomagnezemi ve düşük intrasellüler magnezyum konsantrasyonlarını göstermiştir. İntrasellüler magnezyum, insülin etkisinin düzenlenmesi, insülin aracılı glukoz alımı ve vasküler tonusta rol oynar. Magnezyum birkaç yolla kardiyovasküler sistemi koruyabilir. Bu mekanizmalar; vazodilatasyon, ritm bozukluklarından koruma, trombosit agregasyonunu azaltma ve muhtemelen aterosklerotik plak formasyonunda azalmayı içine almaktadır.

Bu tez çalışmasında metabolik sendromlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu serum örneklerinde, atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile bakır, çinko ve magnezyum düzeylerini belirledik. Çalışmadaki amacımız birçok enzim sisteminde yer alan bu eser elementlerin Aydın ilindeki sağlıklı erişkinlerde ve metabolik sendromlu hastalarda düzeylerini belirlemek ve ülkemizde giderek sıklığı artan metabolik sendromla ilgili araştırmalara katkıda bulunmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle (İD) başlayan, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (1). MS'un altında yatan esas etkenin insülin direnci olduğuna geniş ölçüde inanılmaktadır. İnsülin direnci, plazma glukoz düzeyini azaltma fonksiyonunun bozulduğu insülin duyarlılığındaki azalma şeklinde tanımlanmaktadır (2).

2.1.1. Metabolik Sendrom Tanımı

Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (1). Metabolik sendrom, ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. MS ilk kez 1923 yılında Kylin tarafından HT, hiperglisemi ve gut hastalığının bir arada olma eğilimi olarak tanımlanmıştır (3). Daha modern tanımlama 1960'lı yıllarda obezite, HT, diyabet ve hiperlipidemi birlikteliği olarak önerilmiştir. 1970'li yıllarda Alman araştırmacılar (Haller ve ark.) ilk kez "metabolik sendrom" terimini kullanmışlar ve aynı zamanda sendromun aterosklerozla ilişkisini araştırmışlardır (4). Reaven bu sendromun altta yatan nedeni olarak insülin direnci'ni ileri sürmüştür. Ferrannini "insülin rezistans sendromu" terimini, Reaven ise Sendrom X terimini kullanmıştır (5). Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (ATP III) durumu tanımlamak için "metabolik sendrom" terimini kullanmaktadır (6).

Günümüzde insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom isimleriyle anılan bu metabolik bozuklukların birlikteliğine farklı organizasyonlara ait değişik tanımlamalar bulunmaktadır. Bu tanımlamaların temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü 1998 tarihli MS tanımlaması:

Burada oral glukoz tolerans testi esas alınmıştır ve normal oral glukoz tolerans testi varlığında insülin direnci ölçümü gerekmektedir. Buna göre; insülin direnci'ni gösteren tip 2 diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı mutlaka

bulunmalı ve buna ek olarak abdominal obezite, trigliserid (TG) yüksekliği veya yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, albuminüri veya HT kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gereklidir (Tablo 1.) (7).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)-1999, MS tanı kriterleri (7):

<p><u>Aşağıdakilerden en az biri:</u></p> <p>İnsülin direnci</p> <p>Bozulmuş glukoz toleransı</p> <p>Aşikar DM</p> <p><u>Aşağıdakilerden en az ikisi:</u></p> <p>HT (Kan basıncı > 140/90 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)</p> <p>Dislipidemi (TG>150 mg/dL veya HDL erkekte <35 mg/dL, kadında <39 mg/dL)</p> <p>Santral obezite (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >30 kg/m veya bel/kalça oranı erkekte >0,90, kadında>0,85)</p> <p>Mikroalbuminüri (İdrar albümin atılımı >20 ug/dk veya albümin/kreatinin oranı >30mg/g)</p>
--

ATP III,2001 MS tanı kriterleri :

Bu kriterler abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, HT ve serum glukozunun >110 mg/dL olmasıdır. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır. Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durum da MS başlığı altına alınmıştır. ATP III'de, MS tanısı için insülin direnci'nin gösterilmesi gerekmemektedir (6) (Tablo 2.).

Tablo 2. NCEP-ATP III 2001, MS tanı kriterleri (6):

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (Bel çevresi: erkekte >102 cm, kadında > 88cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
- Düşük HDL (erkekte <40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL)
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
- Hiperglisemi (110 mg/dL > açlık plazma glukozu <126 mg/dL)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tanı kriterleri:

2005 yılında 1. Metabolik Sendrom Kongresi'nde MS kriterleri olarak santral obezitenin mutlaka olması gerektiğini vurgulanmıştır (8) (Tablo 3.).

Tablo 3. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005 metabolik sendrom kriterleri (8):

- **Santral obezite (bel çevresi : erkekte ≥ 94 cm, kadında ≥ 80 cm)**

Ek olarak aşağıdaki dört faktörden ikisi:

- TG yükseklığı (150 mg/dL veya üzeri veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)
- Düşük HDL (erkekte <40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL) veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL veya önceden Tip 2 DM tanısı almış olmak

Dünya Sağlık Örgütü kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olmasını hipertansiyon kabul ederken, ATP III'e göre kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg, Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre $\geq 130/85$ olmalıdır. Benzer farklılıklar abdominal obezite tanımlamasında ve HDL değerlendirilmesinde de görülmektedir.

Tanımlamalardaki ortak amaç; KVH gelişme riski yüksek olan bireylerin belirlenmesi, belirli risk faktörleri saptanan kişilerde bulunabilecek diğer risk faktörlerinin sorgulanması ve erken dönemde gerekli ve etkin önlemlerin alınmasıdır.

2.1.2. Metabolik Sendrom Prevelansı

MS sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde MS sıklığı % 27 bulunmuş ve kadınlarda daha hızlı olmak üzere zamanla artmakta olduğu saptanmıştır (9).

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1 erkeklerde % 28.8) (10).

Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasında ise MS sıklığı 30 yaş ve üstü kadınlarda %45, erkeklerde %28, olarak tespit edilmiştir. Kriter olarak alınan 5 unsurun 30 yaşı aşkın örneklemimizdeki sıklığı konusunda denebilir ki, hipertansiyon ve HDL düşüklüğü MS'luların %90 gibi ezici çoğunluğunda, glukoz intoleransı dahil, diyabet 1/6 oranda bulunmaktadır. Diğer iki unsur olan abdominal obezite kadınlarda ezici çoğunlukta iken, erkeklerde daha seyrek (%57), hipertrigliseridemi kadınların %59'unda, erkeklerin %77'sinde kaydediliyordu. Başlıca unsurların bu yapısı ya da sıklığı Amerikan erişkinlerindekiinden hayli farklıdır. Glukoz tolerans bozukluğu ile erkeklerdeki abdominal obezite iki toplumda benzer sıklıkta iken, diğer unsurlar (yüksek trigliserid, düşük HDL ve hipertansiyon) Amerikan toplumunda %30- 40 sıklığında, bizde iki kat veya daha fazla sıklıktır (11) .

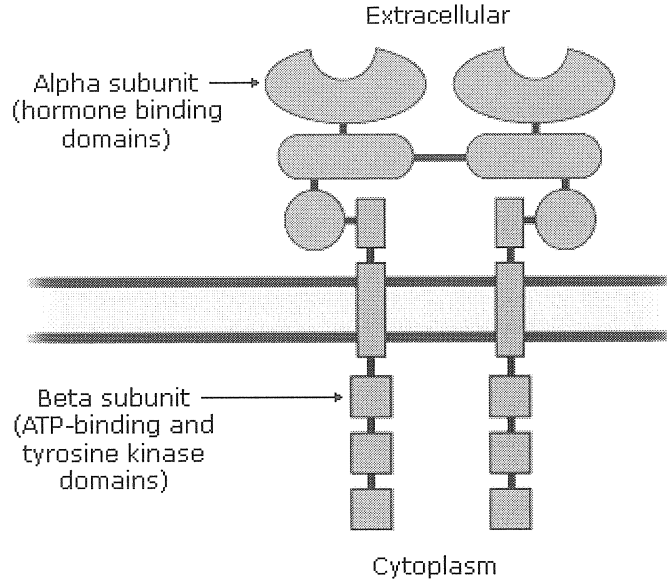
2.1.3. Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

İnsülin direnci oluşumunda diğer kompleks hastalıklarda olduğu gibi birçok sayıda genetik ve çevresel faktör rol oynamaktadır. Aile öyküsünde tip 2 DM, HT ve obezite olan kişilerin, aile öyküsünde bu özellikler bulunmayan kişilere göre MS olma olasılıklarının arttığı, insülin dirençlerinin daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalar ile tespit edilmiştir (12,13,14).

İnsülinin esas fonksiyonu enerji homeostazisini kontrol etmektir. İnsülin, bu görevini üç temel hedef dokuda; karaciğer, yağ ve kas dokusunda etkinlik göstererek yapar.

İnsülin reseptörü, disülfid köprüleri ile birbirine bağlı, hücre dışında bulunan iki alfa subunit ile hücre membranına lokalize iki beta subunitten oluşan transmembran bir proteindir (15).

İnsülin reseptörünün hücre membranının dış yüzeyinde hormonu bağlayan kısmı (alfa subunit) iç yüzeyinde ise tirozin kinaz kısmı (beta subunit) vardır. (Şekil 1).



Şekil 1. İnsülin reseptörü (Referans: Introduction to diabetes--The Genetic Landscape of Diabetes--NCBI Bookshelf – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=diabetes&part=A3>)

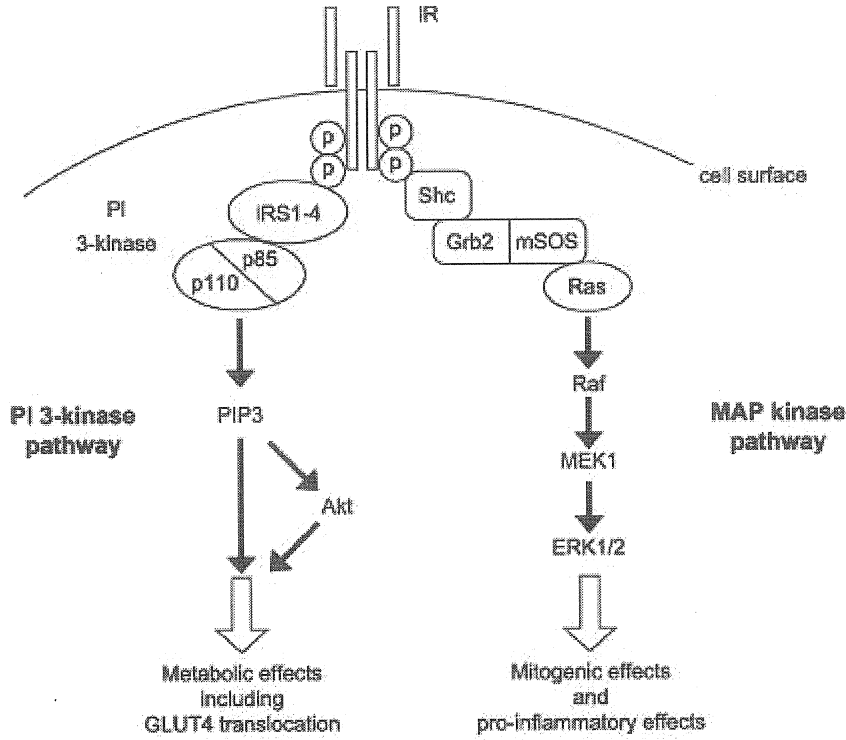
İnsülinin, reseptörün dış yüzeyine bağlanması ile birlikte reseptör aktive olur ve tirozin kinaz fosforile olarak kinaz aktivasyonu başlar. Aktive tirozin kinaz insülin reseptör substrat proteinlerini (insülin reseptör substrat: IRS) fosforile eder ve fosforillenmiş IRS proteinleri Src homoloji-2 bölgesi SH2 bulunan bir grup protein (tirozin kinaz ailesinden reseptör olmayan bir protein olan Src protein) ile bağlanarak bunları aktive eder.

IRS molekülleri, insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinin oluşmasında spesifik role sahiptir. Fosforillenmiş IRS proteinleri aracılığı ile SH2 bölgesi içeren fosfatidilinositol- 3 kinaz (PI-3K) da aktive olur. PI-3K insülin sinyalizasyonunda temel

rol oynar. Sonuçta protein kinaz B (PKB) ve protein kinaz C (PKC) uyarılır. PKB bir serin/treonin kinazdır ve glukoz transporteri 4 (GLUT- 4)'ün plazma membranına doğru hareketini uyararak; hücre içine glukoz alınımını ve metabolizmasını kolaylaştırır. Yine PKB insülinin glikojen sentezi, protein sentezi, lipogenez ve hepatik glikoneogenezin supresyonu etkilerine aracılık eder (15,16).

İnsülin sinyalizasyonunun her basamağındaki aksaklıklar insülin direncine yol açabilir. Hücresel düzeydeki insülin direnci, insülin reseptör sayısında azalmaya, insülin-sinyal yolundaki değişikliklere, hücre zarındaki faktörlerin değişmesiyle ortaya çıkan reseptör fosforilasyonundaki bozulmaya ve postreseptör sitoplazmik olaylara bağlanmıştır. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glukoz transportunda azalma, glikojen sentaz aktivitesinde azalma ve pirüvat dehidrogenaz stimülasyonunda azalma, insülinin reseptöre bağlanmasından sonra gerçekleşen aksaklıklar arasında sayılabilir (16,17).

Artmış plazma yağ asidi, hücre içi diaçilgliserol artışına yol açar. Bu da PKC aktivasyonunun artmasına neden olur. Serin fosforilasyonu ile mitogen-activated protein kinaz (MAPK) yolağı aktive olur. Bu yolağın devamında insülinin mitojenik ve proinflamatuvar etkilerine aracılık eden ekstrasellüler sinyal regülasyon kinazları (ERK1 ve ERK2) aktive olur (Şekil 2). Tip 2 DM'de ve MS'da bu yolağın aktivasyonu artarken PI-3K aktivasyonu azalmıştır (18). IR'nün serin fosforilasyonunun inhibitör fonksiyonunun olduğu ve insülin direncindeki temel mekanizma olabileceği üzerinde durulmaktadır.



Şekil 2. İnsülin sinyalizasyonunun iki ana yolu

İnsülin reseptör geninin 50'den fazla mutasyonu tespit edilmiştir. Özellikle sınıf 4 mutasyonlar insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozmakta ve MS'lu hastaların çoğundaki doğal mutasyonları oluşturmaktadır (19).

2.1.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri

2.1.4.1. Obezite

VKİ (kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir) oranının 30 kg/m^2 ve üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. Fazla kilolu ise VKİ'nin $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ arasında olmasıdır (20). Abdominal obezite ise erkeklerde bel çevresinin 102 cm 'den kadınlarda ise 88 cm 'den geniş olmasıdır (6).

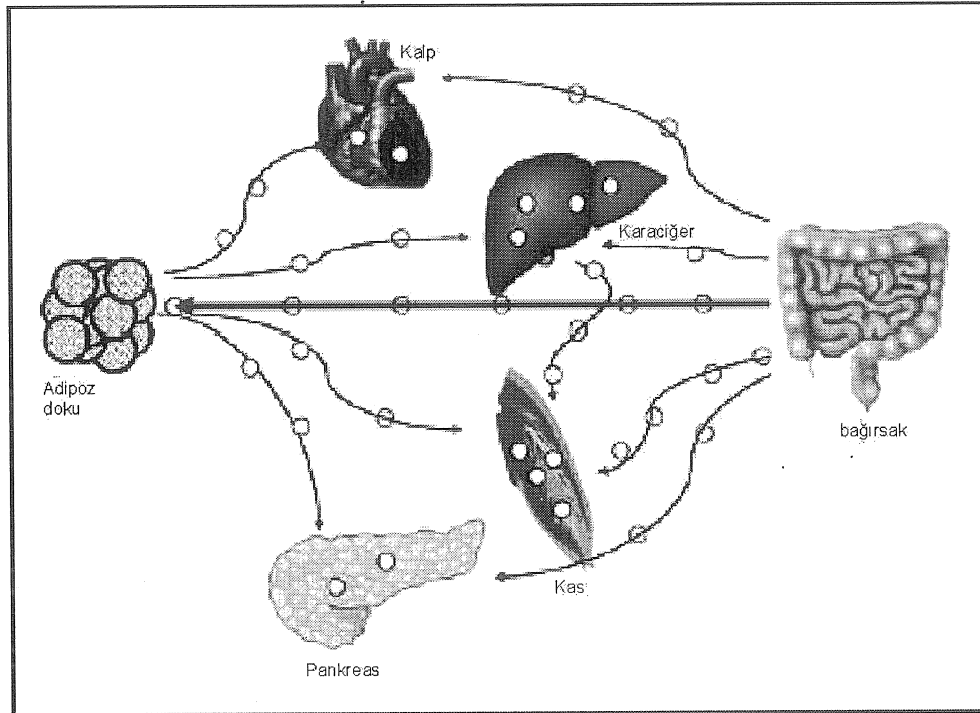
Erişkin Amerikalı kadın ve erkeklerde yapılan ulusal sağlık ve beslenme araştırma çalışması III (NHANES III) verilerine göre normal kilolularda MS sıklığı %5 iken, kilo fazlalığı olan kişilerde %22, obezlerde %60'a varan düzeylerde görülmektedir (21). Framingham çalışmasında 16 yıllık izlemde 2.25 kg ve üzerindeki kilo artışı MS gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür (22). Pouliot ve arkadaşları abdominal obezitenin MS'un olası sebeplerinden birisi olduğunu

vurgulamışlardır (23). Obezite, insülin direnci ve KVH ilişkisini değerlendiren bir çalışmada VKİ arttıkça, insülin direncinin de aynı oranda arttığı saptanmıştır (24).

Abdominal yağ dokusu, femoral ve subkutan yağ dokusuna göre lipolitik hormonlara daha duyarlıdır. Bu nedenle abdominal obezitede hem açlık hem de yemek sonrası dönemde, plazma serbest yağ asidi (SYA) düzeyi, diğer obezite tiplerine göre önemli ölçüde yüksektir (25).

Abdominal yağ dokusundan yüksek düzeyde salınan SYA'leri portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınarak çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımına ve hepatositlerde TG depolanmasına neden olur. Bu durum karaciğer metabolizmasında bozulmaya yol açar, hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi gelişimine neden olur ve hepatik glukoz üretiminde artış meydana gelir (26) .

Lipidin biriktiği primer organ adipoz dokudur. Obezite arttıkça, lipid, karaciğer, iskelet kası ve kalp dokusu gibi adipoz olmayan organlarda da birikir ve bu durum ektopik lipid olarak adlandırılır. Karaciğerde biriken yağ hepatik steatozise (yağlı karaciğer) neden olur. Lipid birikimi iskelet kasında ve beta hücrelerinde de gerçekleşir. Bu organlardaki lipotoksisite insülin direncine, bozulmuş insülin sekresyonuna ve sonuçta tip 2 diyabete neden olur (Şekil 3) (20).



Şekil 3. Ektopik lipid birikimi

Artmış abdominal yağ dokusunun, dislipidemiye ve glukoz toleransında bozulmayla yakın ilişkisinin gösterilmesi, abdominal obezitenin MS'da önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Metabolik sendrom ve inflamasyonda adipoz dokunun öneminin artmasına neden olan bir diğer unsur da adipositlerden salgılanan çok sayıda adipokinin tanımlanmasıdır. Adipokinler gerek geleneksel hormonal (dolasımda) etkileriyle gerekse de adipositler üzerindeki lokal etkileriyle insülin direncinin önemli belirleyicisidirler. Obezite MS'da insülin direncinin oluşmasında ve diğer metabolik sorunların kökeninde önemli bir rol oynamaktadır (20).

2.1.4.2. Hipertansiyon

İnsülin direnci ve hipertansiyon arasındaki ilişki iyi bilinmesine karşın altta yatan neden tam olarak belli değildir. Metabolik sendromun bileşenleri olan obezite ve insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemide sempatik aktivite artışına bağlı böbreklerden su ve tuz geri Emilimi artmıştır. Obezlerde, özellikle android obezitede inflamasyonun artışı, aterojenik dislipidemi, protrombotik süreçler hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunurlar (27).

Hipertansiyon, tip 2 DM ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. 1968 yılında Menhart ve Khulmann bunların ortak bir kökenden kaynaklanmış olabileceğini, 1997 yılında Ferrannini insülin direnci ve hiperinsülineminin arteriyel HT patogenezinde rol aldığını belirtmişlerdir (28).

Reaven kan basıncı yüksekliğinin, insülin direnciyle ve plazma insülin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve obezite derecesinden bağımsız olduğunu belirtmiştir (29). Ayrıca hipertansif hastaların ortalama %50'si obezdir ve VKİ arttıkça HT gözlenme olasılığı artmaktadır (30).

İnsülin direnci ve HT ilişkisini açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür (31):

- Sempatik sinir sistemi etkinliği artması
- Renin anjiyotensin sisteminin aktivitesinin artması
- Böbreklerde Na^+ /su geri Emilimi artması
- Tuza karşı vasküler pressör cevabının artması
- Angiotensin II'nin pressör cevabının artması
- Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:

$\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP}$ 'az etkinliği azalır

Na^+ / H^+ pompasının etkinliği artar

Ca^{2+} -ATPaz etkinliği azalır

- Büyüme faktörlerinin stimölasyonu
- Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması
- Endotelin sekresyonunun azalması

İnsülin direncinde beyin sapındaki sempatik regülatör merkezler inhibe edilemez ve sempatik aktivite artar. İnsülinin pressör ve depressör etkileri arasında dengesizlik olur ve pressör etkisi belirginleşir (28,30) .

Obez kişilerin böbreklerdeki yapısal değişiklikler de sıvı retansiyonu nedenidir. Yağ birikimi renal hilusa ve medullayı çevreleyen sinuslara penetre olur, yağ birikimi nedeni ile interstisyel hidrostatik basınç artar, medüller kan akımı azalır, tübüler akış hızı yavaşlar ve tübüler reabsorbsiyon artar. Obezlerde artmış intrarenal basınç ve mekanoreseptör aktivite sempatik aktiviteyi artırır. Renal sempatik aktivite artışı, renin-angiotensin sistemi aktivasyonu ve renal sodyum reabsorbsiyon artışına neden olur (31).

Metabolik sendromda yağ dokudan salgılanan leptin, adiponektin, sitokinler ve renin-angiotensin sistem ile ilgili maddelerin salınım ve aktivite değişimleri; insülin direnci ve hiperinsülinizme bağlı olarak nitrik oksit yapımının azalması hipertansiyon nedeni olabilir (27).

2.1.4.3. Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apoB düzeylerinde ve küçük dens düşük dansiteli lipoprotein (SD-LDL) kolesterol düzeylerinde yükseklik, özellikle HDL2 fraksiyonunda olmak üzere yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düzeylerinde düşüklük ile karakterize özel bir dislipidemi gösterirler. Hepatik VLDL trigliserid ve VLDL apolipoprotein B (apo-B) düzeylerinde artış gibi obezitenin sekonder etkileri yanında, hepatik lipaz sentezinin artışı kolesterol ester transfer proteinin olağan etkileri ile ortaya çıkan birçok lipoprotein anomalisi, aterojenik dislipidemiye neden olur (32).

Aterojenik dislipidemide temel bozukluk apolipoprotein-B (apo-B) içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır (33). İnsülin direnci varlığında, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz. Bu nedenle yağ dokusundan SYA çıkışında artış olur. Bu lipoproteinlerin aşırı üretimindeki asıl neden

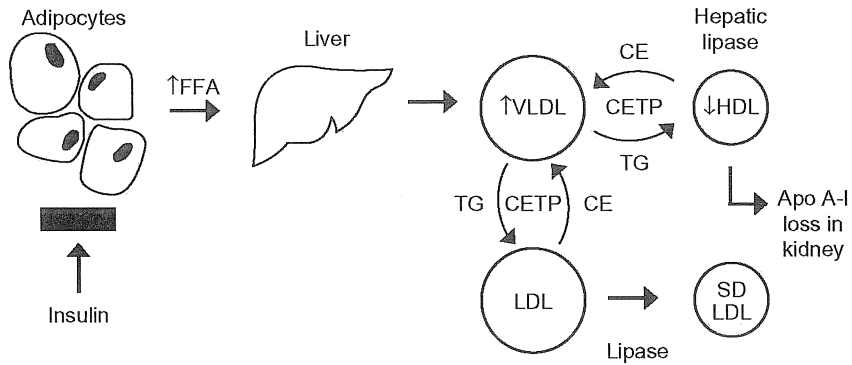
ise SYA'lerinin aşırı miktarda karaciğere gelmesidir. Karaciğere gelen aşırı SYA'leri ya mitokondri içine girerek okside olurlar yada TG şeklinde sentezlenerek Apo-B içeren TG'den zengin VLDL yapımının artışına neden olurlar (Tablo 4) (34,35).

Tablo 4. MS'da lipid, lipoprotein, apolipoprotein, enzim ve proteinlerdeki değişimler (34,35).

ARTAN MOLEKÜLLER	AZALAN MOLEKÜLLER
TG	HDL
SYA	Apo-A
VLDL	Lipoprotein Lipaz
LDL	
Apo B-100	

MS'da LDL- K düzeyi yüksek olmasa da SD-LDL partikülleri miktarı artmıştır ve bu da ateroskleroz riskini artırır. LDL partikülleri çaplarına göre iki farklı yapı gösterirler. Çapı 25.5 nm'den büyük olanlar büyük LDL, küçük olanlar ise SD-LDL olarak isimlendirilir. Kolesterol ester transfer protein (CETP) enzimi ile VLDL'deki TG'lerin LDL ve HDL'ye aktarımı sonucu TG'den zengin LDL ve HDL meydana gelir ve HDL ve LDL'deki kolesterol esterlerinde azalma olur (18).

Obez kişilerde hepatic lipaz aktivitesi de artmıştır (36). HDL'deki fosfolipidleri degrade ederek HDL'nin çapını küçültür ve özellikle HDL'nin antiaterojenik etkilerini sağlayan HDL₂ düzeylerini düşürür (Şekil 4) (18).



Şekil 4. İnsülin rezistansı ve dislipidemi (18).

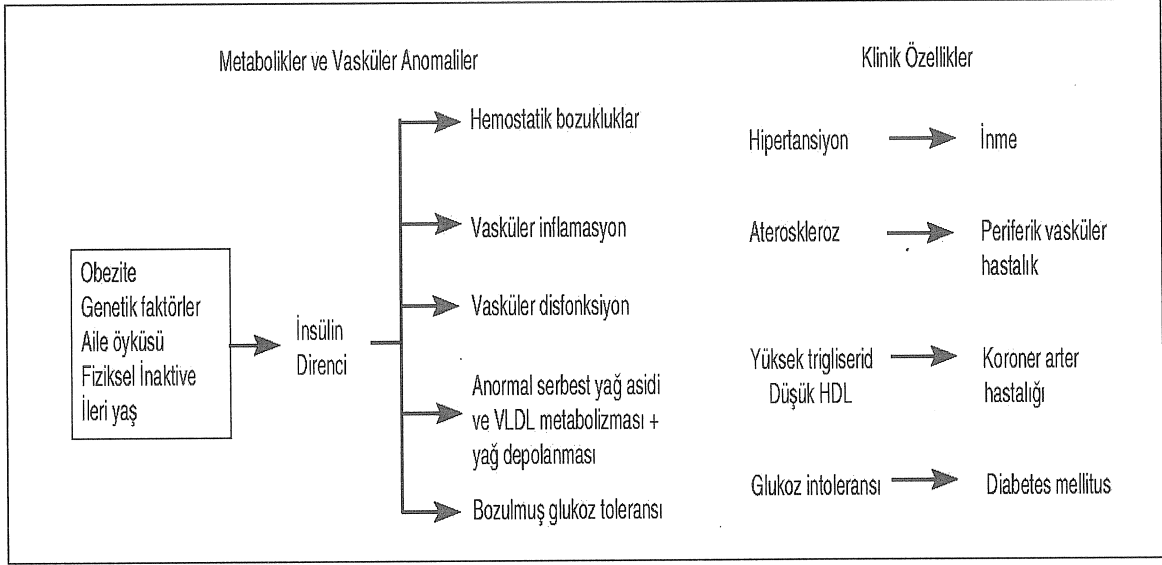
LDL'deki TG'lerinin lipaz ile hidrolizi sonucunda SD-LDL meydana gelir. SD-LDL partiküllerinin koroner arter hastalığı riskini üç kat artırdığı bildirilmektedir (37). Bunun nedeni SD-LDL partiküllerinin normal LDL partiküllerine göre damar duvarını kolaylıkla geçmesi, okside olması ve LDL reseptörlerine bağlanma afinitesinin düşük olmasıdır (35,38). SD-LDL yüksekliği izole halde nadiren bulunur. Genellikle hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, insülin direnci ve endotel fonksiyon bozukluğu ve tromboza duyarlılığın arttığı bir seri metabolik bozukluk ile birlikte (38).

Zeminde yatan herhangi kardiyovasküler hastalığı olmayan 1209 erkeği kapsayan prospektif kohort tipi bir çalışmada ATP III ve Uluslararası Diyabet Federasyonu kriterlerine göre MS hastası olan grupta 2,4 ile 3,4 kez daha yüksek KVH riski tespit edilmiştir (39). Framingham Offspring çalışması, 16 yıllık izlemde koroner arter hastalığı riskinin, birlikte bulunan risk faktörleri sayısı (total kolesterol yüksekliği, HDL düşüklüğü, yüksek kan basıncı, TG yüksekliği ve plazma glukoz yüksekliği) ile orantılı olarak hem erkeklerde hem de kadınlarda artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu risk faktörlerinin hepsi obezite ile ilişkilidir ve VKİ arttıkça total kolesterol düzeyleri yükselmekte, HDL düzeyleri ise düşmektedir (40).

2.1.4.4. Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Tip 2 DM

İnsülin direnci (İD) bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM gelişiminde anahtar bir rol oynar. İD başladığında plazma insülin seviyesi artarak normal glukoz metabolizması devam et tirilir. İD'nin neden olduğu insülin artışı pankreası tarafından karşılanamayan kişilerde glukoz intoleransı gelişir. MS'da plazma glukoz değerlerinin yükselmesi, tipik olarak ileri evrelerde olur (Şekil 5) (41).

Bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda, MS'un diğer bileşenlerinin normal populyasyondan 2- 4 kat daha sık görüldüğü ve insülin direncinin morbidite için en kritik metabolik bozukluk olduğu anlaşılmıştır (37).



Şekil 5. Metabolik sendromda tip 2 DM gelişimi ve insülin direncinin diğer sonuçları (41).

Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülinin etkilerine karşı direnç geliştirmesidir. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle iskelet kaslarında glukoz alımı azalır ve postprandial hiperglisemi ortaya çıkar (35,42). İskelet kasında insüline direnç postreseptör düzeyde olur. Normalde kas hücresinde glukozun hücre içine alınması için, insülinin hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanması ve insülin sinyal yolunun aktifleşmesi gerekir. Böylece glukoz, hücre zarından geçer ve glikojen şeklinde depolanır. Kas hücresinde glukoz metabolizmasında bozulma, insülin direnci patogeneğinde önemli rol oynar. İnsülin sinyal yolunun bozulması ve glukoz transportunda azalma, insülin direncini tetikleyen biyokimyasal aksaklıklara örnektir (42).

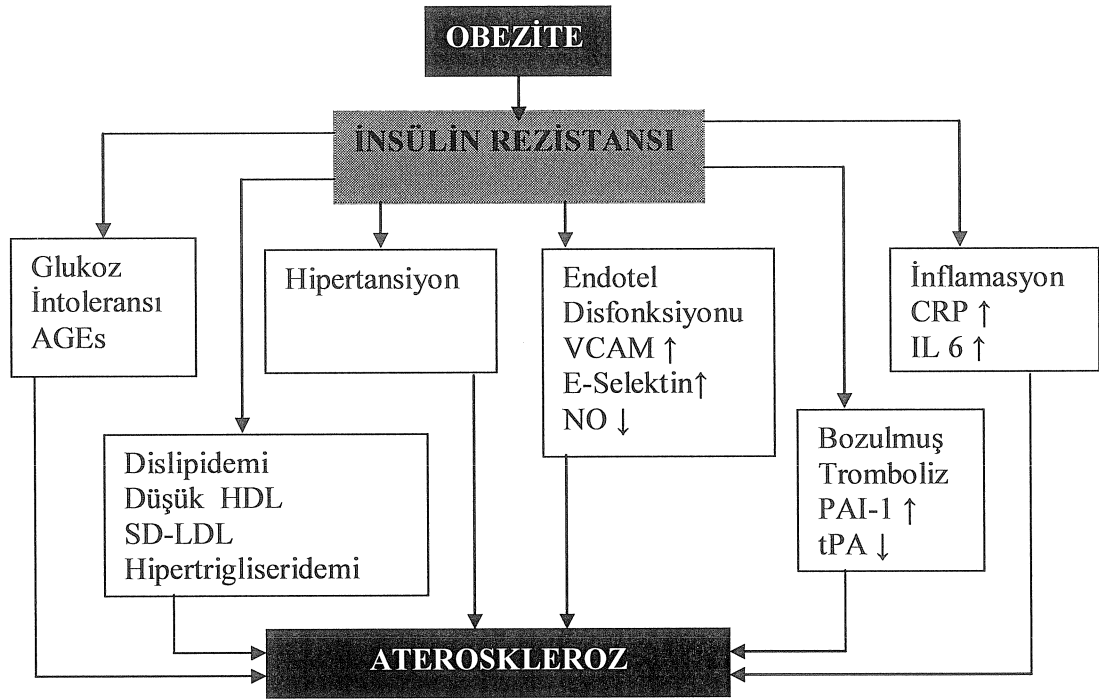
2.1.4.5. Endotel Disfonksiyonu

Yağ dokusu kökenli metabolik ürünler, hormonlar ve sitokinler aracılığı ile bazı uygunsuz kardiyovasküler, renal, metabolik, protrombotik, ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir. Bu yanıtlar (hiperinsülinemi, hiperglisemi, dislipidemi, hiperleptinemi, hiperkortizolemi, değişmiş vasküler yapı ve fonksiyon ile renin

anjiotensin sistemi aktivitesi, hiperkoagülabilite, değişmiş kallikrein-kinin sistemi) insülin direnci ve endotel disfonksiyonuna yol açarak KVH riskini arttırlar (Şekil 6) (43).

Endotel disfonksiyonu, vazokonstriktörler ve vazodilatatörler, büyümeyi uyaran ve baskılayan faktörler, proaterojenik ve antiaterojenik faktörler, prokoagulan ve antikoagulan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir. KVH risk faktörlerine sahip bireylerde hastalık başlamadan önce endotel disfonksiyonu bulunduğu ve bunun da endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişiminde önemli bir erken safha olduğunu desteklediği kabul edilmektedir (42,17).

Endotel disfonksiyonunun esas göstergesi, NO tarafından sağlanan, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Endotel hücrelerinde üretilen NO vasküler düz kas hücrelerinde gualinat siklaz enziminin aktivasyonu ile siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini uyarır ve artış vazodilatasyonu indükler (45).



Şekil 6. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonunun ateroskleroza ilerleyiş modeli (44).

Endotelin- 1 insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak endotel hücreleri tarafından salgılanan potent vazokonstriktör bir peptidtir. Hiperinsülineminin endotel

hücrelerinde endotelin- 1 üretimini uyarıp PI-3K yolağını baskılayarak insülin direncini daha da arttırdığını, NO ile yarışarak, süperoksit üretimini artırarak endotel disfonksiyonunu tetiklediğini düşündüren çalışmalar vardır (45).

2.1.4.6 Subklinik İnflamasyon

Subklinik inflamasyonun hem insülin direnci hem de ateroskleroz gelişiminde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır (46).

Yapılan bazı çalışmalarda obez ve insülin direnci olan bireylerin plazmalarında tümör nekrozis faktör-a (TNF- α) düzeylerinde ve aktivitesinde birkaç kat artış saptanmıştır. VKİ ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon gösteren TNF- α , IRS-1'in serin fosforilasyonunu arttırarak insülin sinyalizasyonunu bozar (42).

TNF- α ve adiponektin, nükleer transkripsiyon faktör-kappa B (NF- κ B) uyanılmasında birbirleri ile ters etki yaparlar. TNF- α , NF- κ B uyanılması yoluyla oksidatif strese neden olur. Böylece, okside olmuş LDL artışı, dislipidemi, glukoz intoleransı, insülin direnci, HT, endotel disfonksiyonu ve aterogenez ile sonuçlanan mekanizmaları tetikler. Yüksek düzeydeki SYA, insülin ve glukoz konsantrasyonunun da NF- κ B aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (47).

Santral adipozitlerin sentezlediği TNF- α interlökin-6'yı (IL-6) uyarır. IL-6 ise hepatositlerde C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının temel düzenleyicisidir. C-reaktif protein düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve insülin direncinin derecesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (42).

2.1.4.7 Hiperkoagülabilite

NO, lökosit endotel hücre adezyonunu inhibe eder. NO'in adezyon moleküllerinin sentezini baskılamasının nükleer transkripsiyon faktörü olan NF κ B üzerindeki inhibitör etkisi aracılığı ile gerçekleştiği kabul edilmektedir. NO mast hücrelerinden degranülasyon ile histamin salınımını ve platelet aktive edici faktör (PAF) sentezini, platelet aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe eder. Bu etki hücre içinde cGMP ve cGMP bağımlı protein kinaz aktivite kontrolü' ile olmaktadır. Ancak metabolik sendromda NO üretimi azaldığından antiagregan etkileri oluşmaz (48). Metabolik sendrom artmış pıhtılaşma faktör düzeyleri [doku faktörü (DF), faktörVII (FVII) ve fibrinojen] ve fibrinolitik yolların inhibisyonu [artmış plazminojen inhibitörü-1 (PAI- 1) ve azalmış doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesi] ile karakterizedir.

Aynı zamanda, endotel disfonksiyonu ve dislipideminin varlığı trombosit agregasyonunu tetiklemekte, dolayısıyla hem arteriyel hem de venöz sistemde trombotik olay riski daha da artmaktadır (45).

Fibrinolizis t-PA ve PAI-1 arasındaki denge sonucu sıkı bir şekilde kontrol edilir. Yapılan çalışmalarda yüksek PAI- 1 düzeyleri ve artmış KVH riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Kronik inflamasyonun PAI- 1 artışına katkıda bulunduğu ve abdominal yağ dokusu miktarı ile PAI- 1 düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir.

Artmış fibrinojen düzeyleri MS'da kronik inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. Fibrinojen trombinin etkinliğinin düzenlenmesinde ve trombüs oluşumu için son substrat sağlamada büyük öneme sahiptir ve KVH için de prediktif değeri vardır (42,43).

2.1.4.8. Adipositokinler

2.1.4.8.1 Leptin

Leptin yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. İlk kez 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Leptin yağ hücreleri tarafından sentezlenen, iştahı baskılayan ve termogenezi artıran, vücutta yağ dağılımını ve metabolizmasını etkileyen bir proteindir. Beslenme ve insülin seviyeleri ile sentezi değişir. Obez kişilerde ve insülin direnci olanlarda seviyeleri artar. Leptin eksikliğinde iştah artışı olur. Konjenital leptin eksikliği olan kişilerde ciddi obezite ve karaciğer yağlanması saptanması, leptinin insanlardaki enerji dengesini sağlamadaki önemini göstermiştir. Leptin IL- 6, IL1 ve TNF- α üretimini artırır. TNF- α adipositlerde sentezlenir ve dokularda insülin direncine yol açar. Leptin insülin reseptör substratın (IRS) tirozin fosforilasyonuna sebep olarak insülin direnci oluşturması bakımından önemlidir (49).

Leptin; hipotalamus, damar gelişimi, otonom sinir sistemi, adrenal bez, over, pankreas adacık hücreleri, hipofiz bezi ve kemik iliği üzerinde santral ve periferik etkilere sahiptir (Tablo 5). Bu etkiler leptinin ilgili organlardaki özgül reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (51).

Tablo 5. Leptinin Etkileri (51).

- Gıda alımını düzenler, iştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır
- Hücre içine yağ girişini artırır
- İmmun sistemi uyararak inflamatuvar faktörleri yükseltir
- Açlık sinyali olarak etki eder, açlıkta düzeyi azalır
- Glukokortikoidleri artırır, tiroksini azaltır
- İskelet kası, karaciğer ve pankreas hücrelerini etkileyerek insülin duyarlılığını artırır

Hipotalamusta iştahı azaltıcı etki gösteren ve proopiomelanokortin (POMC) yıkım ürünü olan α -melanosit uyancı hormon (α -MSH) reseptörüne bağlanarak gıda alımını baskılar. Leptin hipotalamustaki arkuat çekirdekdeki reseptörleri üzerinden nöropeptid Y (NPY) gibi iştah arttırıcı peptidlerin sentezini baskılayarak gıda alımını kısıtlar ve enerji tüketimini artırır. Sonuç olarak leptin yüksekliği; iştahı azaltır, metabolizmayı hızlandırır (52).

MS hastalarında diğer metabolik bozukluklara eşlik eden hiperleptinemik durum mevcuttur(53). Serum leptin düzeyi yağ doku kitlesi ile orantılıdır ve obezite ile pozitif ilişkilidir. Obez kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olması büyük oranda leptin direnci ile açıklanmaktadır. Tip 2 DM'deki insülin direncine benzer şekilde leptin duyarsızlığı ve leptin direncinden bahsedilebilir. Bu direnç; reseptör düzeyinde, leptin taşınması sürecinde ya da reseptöre bağlanmadan sonraki aşamalarda herhangi bir seviyede oluşabilir (54).

Leptin obezite karşıtı bir hormondur. Leptinin salgılanması, dolaşımında taşınması, kan beyin bariyerini geçişi, reseptörlerine bağlanması veya sinyal iletim yolundaki bozukluklar nedeni ile leptinin beklenen etkileri görülmez ve sonuçta obezite ortaya çıkar (50).

Leptinin pankreas adacık hücrelerinde insülin salgısını düzenleyici etkileri de vardır. Kısa dönem hiperinsülineminin leptin sekresyonuna etkisi yok iken uzun dönem hiperinsülinemi yada insülin direnci leptin seviyelerini artırır. İnsülin leptin düzeylerini uzun sürede leptin mRNA'sını ve protein salınımını uyararak veya yağ

hücreleri üzerine trofik etki göstererek, yaş veya glukoz toleransı durumundan bağımsız olarak etkilemektedir (42).

2.1.4.8.2 Adiponektin

Adiponektin 1996 yılında tanımlanmıştır. Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin geni AMP1 adipoz dokuda eksprese edilir (50).

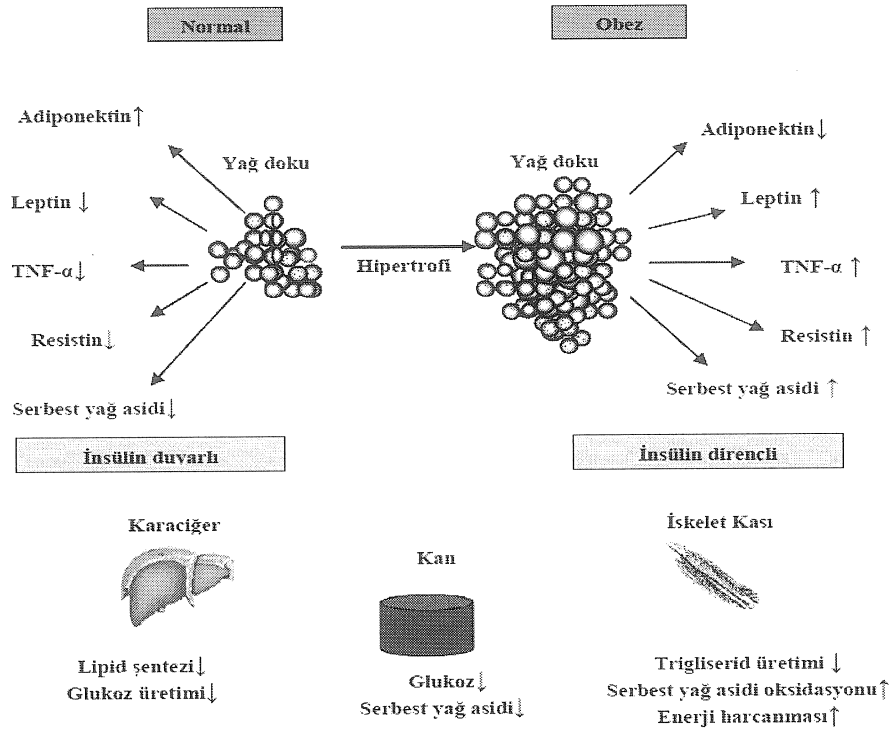
Adiponektin molekülü, heksamer şeklinde (180 kDa'lık düşük molekül ağırlıklı) ve multimer şeklinde (400- 600 kDa'lık yüksek molekül ağırlıklı) olmak üzere iki major formdan oluşur (50). Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Toplam plazma proteinlerinin %0.01'ini oluşturur (dolaşımdaki konsantrasyonu 500- 30.000 ug/L'dir) (55).

İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 iskelet kasında eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adipo R2 ise karaciğerde eksprese edilmektedir (50,55). Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri henüz tam olarak tanımlanamamıştır.

Artmış adiposit doku, proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın salınımı artırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Bu iki molekül NF- κ B adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonistik olarak hareket ederler. TNF- α aracılıklı NF- κ B indüksiyonu sonucu oksidatif stres özellikle de LDL oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF- κ B'nin TNF- α tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki inflamatuvar etkisini baskılar (50).

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve SYA düzeylerini düşmesine neden olur. Ayrıca kasta TG üretimi azaltırken yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (57).

Normal adipositler insülin sensitize edici hormon ve sitokinleri sekrete ederler. Yüksek yağ içeren diyetin indüklediği hipertrofiye olmuş adipositler insülin sensitize edici hormonların sekresyonunu azaltırken, insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini artırırlar (Şekil 7) (50).



Şekil 7. Adipostokinlerin adipoz doku ve periferik dokulara etkileri (50).

Adiponektin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusuna belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (50).

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip- 2 DM, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (55). Yapılan bir çalışmada sağlıklı orta yaş grubu kişilerde düşük adiponektin düzeyleri ile MS arasında ilişki bulunmuştur. Çeşitli topluluklarda yapılan çalışmalarda MS grubunda düşük adiponektin düzeyleri tespit edilmiştir (56).

Adiponektinin plazma konsantrasyonu VKİ, vücut yağ yüzdesi, açlık insülin konsantrasyonu, TG ve LDL düzeyleri ile negatif, plazma HDL konsantrasyonu ile pozitif koreledir (57).

Düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Adiponektin düzeyleri diyabetin ortaya çıkmasından önce insülin duyarlılığındaki düşüklüğe paralel olarak seyretmektedir. Çeşitli topluluklarda yapılan çalışmalarda insülin direnci ve diyabet gelişimi açısından düşük adiponektin düzeylerinin etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak metabolik hastalıklardaki düşük

adiponektin düzeylerinin hangi mekanizma ile patolojiye katkıda bulunduğu tespit edilememiştir (58).

Düşük adiponektin düzeyleri KVH ile ilişkilidir. Bu ilişkinin geleneksel KVH risk faktörlerinden (HT ve DM) bağımsız bir faktör olduğu, sadece kan lipid düzeyleri ile ilintili olduğu tespit edilmiştir (58).

2.1.4.8.3. Resistin

İnsanlarda resistin, geni kromozom 19 p13'te yer alır. 108 aminoasitten oluşan 12.5 kDa 'lık sisteinden zengin bir proteindir. Yapılan araştırmalarda resistinin tip 2 DM'de yükseldiği gözlenmiştir. Bu da molekülün obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Fareler yapılan rekombinant resistin enjeksiyonu sonucunda insülin etkisinin azaldığı ve glukoz toleransının düştüğü gözlemlenmiştir. Leptin eksikliği bulunan farelerde ve leptin dirençli farelerde resistin konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu farelerde resistin kan glukozunu yükseltmekte ve insülin sensitivitesini bozmaktadır (50).

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmada serum leptin düzeyleri ile resistin düzeyleri arasında korelasyon bulunur. İnflamasyonu olan hastalarda yapılan araştırmalarda inflamasyon belirteçleri ile resistin arasında korelasyon tespit edilmiştir. Tip 2 DM'li hastalarda resistin ile insülin sensitivitesi, leptin ve VKİ ile bir ilişki tespit edilememiştir. Obez kişilerde zayıf kişilere göre daha yüksek düzeylerde resistin bulunur ve bu VKİ ile korelasyon göstermektedir (59).

2.1.4.8.4. Ghrelin

Ghrelin enerji dengesinde rolü olan, prehormon olarak salgılanan, 28 aminoasitten oluşan (3.3 kDa) tek bir yağ asidi içeren lipofilik bir peptittir. Esas olarak midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromofin hücreler tarafından salgınır. Ayrıca bağırsak, hipofiz, hipotalamus, kalp, böbrek, pankreas, immün hücreler, plasenta, over ve testislerde de ghrelin varlığı gösterilmiştir. Hipotalamusta arkuat nükleusta bulunur ve iştah üzerine uyarıcı etkisi vardır (50). Ayrıca ghrelin güçlü bir büyüme hormonu endojen salıcısı olup, büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatır (60).

Ghrelin besin alımı ve tokluğun önemli bir belirleyicisidir. Genellikle leptinin etkilerine zıt metabolik etkisinin olduğu, besin alımını uyardığı, karbonhidrat kullanımını artırırken, yağ kullanımını azalttığı bilinmektedir. Ekzojen ghrelinin

farelerde besin alımını artırır, yağ kullanımını azaltır ve yağ dokusunda artışa neden olur. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kilo alımı ile azalır, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artar. Leptinin aksine obezlerde ghrelin düzeyi azalmış, kilo kaybı ile normale dönmüştür (50).

Vücut yağı, VKİ, insülin ve leptin düzeyleri ile ghrelin düzeyleri arasında negatif bir ilişki mevcuttur. Plazma ghrelin düzeylerindeki değişikliklerin, vücut yağ oranındaki değişiklikler, insülin direnci, besin alımını içeren birçok fizyolojik ve patolojik durumla ilgili olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada obezlerde, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ghrelin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (61).

2.2. ÇİNKO

Çinko organizmada demirden sonra en çok bulunan eser elementtir. 70kg ağırlığındaki bir insanda bulunan yaklaşık 1.4-2.5 gr çinkonun başlıca eritrositler, prostat, semen, karaciğer, böbrek, hipokampus, retina, kemik ve kas dokusunda dağıldığı bildirilmektedir. Eritrositlerde çinko miktarı, plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositler, çinko içeren karbonik anhidraz gibi enzimler yönünden zengindir. Biyolojik sistemlerde sadece 2+ değerlikli olarak bulunan çinko, demir ve bakırdan farklı olarak oksidasyon veya redüksiyona uğramaz. 300'den fazla enzimin bir komponentidir. Çinko içeren enzimler arasında karbonik anhidrazın yanı sıra, alkalin fosfataz, DNA polimeraz, RNA polimeraz, karboksi peptidaz, ve alkol dehidrogenaz sayılabilir. Çinko atomu enzime sıkıca bağlı olup sıklıkla aktif bölgeye de katılmakta ve pek çok metalloenzimin stabilitesini sağlamada görev almaktadır (62).

Çinko eksikliğinde timidin kinaz, alkalin fosfataz, pankreatik karboksipeptidaz A aktiviteleri daha düşüktür. Çünkü gen ekspresyonunda çinkonun, hem katalitik hem de yapısal rolü bulunmaktadır. Çinkonun DNA ve RNA'ya bağlanması bu yapılan protein sentezi ve replikasyonunu etkilemektedir. DNA'ya bağlanan en büyük protein grubunu oluşturan çinko parmak proteinler (zinc-finger) gelişme ve diğer ilgili gen ekspresyonlarını kontrol ederler. Çinko subsellüler organellerin bütünlüğünü korur, transport mekanizmalarında, viral ve immün olaylarda da önemli roller alır. Yara iyileşmesinde çinko oldukça önemli bir elementtir. Bağ dokusunun biyosentezi ve integrasyonu için çinko gereklidir. Bu nedenle cerrahi sonrası yeterli oranda çinkonun alınması önem taşımaktadır (63).

2.2.1. Çinko Metabolizması

Diyetle alınması gereken günlük çinko miktarı yetişkinler için, 10-15 mg; infantlar için, 3-5 mg' dır. Gebelik sırasında günlük ihtiyaç 20 mg'a kadar çıkar. Çinko-bağlayan bir protein olan metallothionein üretimi çinko tarafından indüklenir. Bu protein barsak mukozasında çinkoyu bağlar ve aşırı çinko emilimini engeller (64).

2.2.1.1. Absorpsiyon

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık % 20-30'u absorbe edilmektedir. Absorpsiyon yeri çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdur (65, 66). Çinkonun emilim hızı, diyet bileşenlerine bağlıdır. Proteinden fakir diyet, kalsiyum, fosfor, demir ve bakır, çinko emilimini azaltırken; proteinden zengin diyet, EDTA, lizin, glisin, histidin ve sistein emilimi artırmaktadır (62).

Ayrıca bitkisel kaynaklı proteinlerdeki fitik asit, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay gibi diğer bazı metaller de intestinal lümeninden çinko emilimini azaltmaktadır. Vitamin D, protein, kazein, laktoz ise çinko emilimini artırmaktadır (67).

Çinko kanda, çoğunlukla albümin (%60- 70), α_2 -makroglobülin (%30- 40) ve daha düşük oranda da transferin ve serbest aminoasitlerle taşınmaktadır (62).

2.2.1.2. Vücutta dağılımı

Erişkin organizmasında total 1.4- 2.5 gr arasında çinko bulunmaktadır. Kemik ve dişlerde çinko konsantrasyonu yüksektir. Çinkonun yaklaşık 1/6'sı dokularda proteine bağlı olarak bulunur (68,69). Normal insan kanındaki çinkonun %75-88'i eritrositlerde, %12-22'si plazmada, %3'ü ise lökositlerde bulunur. Plazmada çinkonun %30-40'ı α_2 -makroglobüline sıkıca bağlı, geri kalanıda albumine gevşek bağlıdır. Eritrositlerde çinko başlıca karbonik anhidraz ve diğer bazı enzimlerin yapısında bulunur. Serumda çinko konsantrasyonu, plazmadakinden yaklaşık %16 daha yüksektir. Bu fark; pıhtılaşma sırasında trombositlerin parçalanmasına, plazma dilüsyonunun hafifçe yüksek olmasına ve hemolize bağlıdır (62,68,70).

Çinko biyolojik membranlardan pasif difüzyonla geçemez. Bu nedenle çinkonun hücreye alınması veya hücreden dolaşıma geçmesi için özel taşıyıcı sistemler gerekmektedir (71). Çinkonun hepatositler (72), intestinal hücreler (73), fibroblastlar (74), endotelial hücreler (75) ve plasental hücreler (76) gibi farklı hücrelere alınımıyla ilgili yapılan çalışmalar; bu hücrelerde spesifik transport sistemlerin olduğunu göstermektedir. Günümüze kadar, çinko için 4 adet spesifik

(ZnT 1- 4) ve çinkoyla birlikte diğer eser elementleri de taşıyabilen 1 adet nonspesifik transport sistemi (divalent katyon transporter- 1 (DCT-1), metal taşıyıcısı olup çinkonun dışında demir, kadmiyum, mangan ve bakır gibi elementlerin de hücrel transportunu sağlamaktadır) tanımlanmıştır (71).

2.2.1.3. Atılım

Çinko vücuttan büyük oranda feçesle atılır. Pankreatik sekresyonlar toplam atılımın %25'ini oluşturur. Normal olarak alınan 10- 15 mg/gün düzeyi ile karşılaştırıldığında idrarla atılan çinko miktarı çok küçüktür (0.3- 0.6 µg/gün) (62,69,77). Terle çinko atılımı idrarla atılıma benzemektedir. Semenle çinko atılımı ejakulat başına 0.4-0.6 mg'dır (62,68).

2.2.2. Çinkonun Fonksiyonları

2.2.2.1. Çinko ve Metalloenzimler

Günümüzde çinko içerdiği bilinen enzim sayısı, 300'ün üzerindedir. Pek çok enzim sisteminin de çinko ile aktive olduğu bilinmektedir. Çinko bu enzimlerin yapısal komponenti olarak rol oynamaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Memelilerde bulunan başlıca çinko metalloenzimleri (62).

Memelilerde bulunan başlıca çinko metalloenzimleri
Karbonik anhidraz
Alkalen fosfataz
Alkol dehidrogenaz
Laktik dehidrogenaz
Karboksi peptidaz
DNA'ya bağımlı RNA polimeraz
DNA polimeraz

Bu enzimler karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit metabolizmasında önemli rol alırlar. Son yıllarda, çok geniş bir protein ailesi olarak ortaya çıkan çinko parmak proteinlerinin işlevleri araştırmacıların yoğun ilgisini çekmektedir (62,68,70).

2.2.2.2. Akut-faz Yanıtı ve İmmün İşlev

Doku yaralanması veya inflamasyon sonucu açığa çıkan interlökin-I- β (IL-I- β), kısmen akut-faz yanıtını uyaracak şekilde etki gösterir. Akut-faz yanıtı, karmaşık bir biyolojik olaylar zincirini kapsar. Bunların arasında hormon üretimi (kortizol, glukagon, insülin), depo ve taşıma havuzları arasında minerallerin dağılımında değişiklikler, T ve B hücre aktivasyonu, nötrofillerin üretimi ve serbestleşmesi ile birçok hepatik proteinin sentezi bulunur (78).

Çinko-eksik lenfosit kültürlerinde IL- 1 üretimi azalırken; çinko eksikliği bulunan raflarda, IL injeksiyonuna yanıtın da azaldığı görülmüştür (79).

Mocchegiani ve ark. çinkonun ekstratimik T hücrelerinin matürasyonu için gerekli olduğunu bildirmişlerdir (80). Çinko, hücre aracılı immün sistemin normal fonksiyonları için gerekli bir hormon olan ve timustan salgılanan timulin'in aktivitesi için gereklidir (81). Farklı stres durumlarında sitoprotektif etkileri olan ısı şok proteinlerinin konsantrasyonları artmaktadır. Çinkonun karaciğer ısı şok proteinlerini indüklediği ve buna bağlı olarak karaciğerin, transplantasyon öncesi bekletildiği soğuk ortamda, daha iyi korunduğu gösterilmiştir (82).

2.2.2.3. Yara İyileşmesi

Yarayı korumak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için çinko oksit ve diğer çinko türevlerinin eski çağlardan beri kullanıldığı bilinmektedir. Çinko eksikliğinde epitelizasyon hızı ve yara gerilim kuvveti azalır. Kollajenin intra- ve intermoleküler kovalent bağların (cross linking) oluşumundan Cu-bağımlı bir enzim olan lizil oksidaz sorumludur. Bu enzimin aktivasyonunda çinkonun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çinko eksikliğinden en önce zarar gören, hücre proliferasyonundan sorumlu olan çinko-bağımlı DNA polimeraz ve transkriptaz enzimleridir. Sonuçta, epitel ve fibroblast proliferasyonu oldukça yavaşlar (69).

2.2.2.4. Büyüme, İskelet Gelişimi ve Üreme

Büyüme ve gelişme geriliği, çinko eksikliğinin en önemli bulgularıdır. Hücre bölünmesi ve proliferasyonu için gerekli olan çinko, hücre bölünmesinin hormonal regülasyonunu da etkilemektedir. Özellikle büyüme hormonu ve IGF-I (Insulin-like growth factor I) çinko düzeyinden öncelikle etkilenmektedir. Çinko eksikliğinde, IGF-I'e cevap olarak hücre proliferasyonunu koordine eden membran sinyal iletim sistemi ve ikincil haberciler olumsuz etkilenmektedir. Hipofiz bezi diğer organlara göre daha

yüksek konsantrasyonda çinko içermektedir ve çinko, hipofiz bezinin hormonal fonksiyonları için gereklidir (83).

Büyüme hormonunun en önemli hedef organlarından biri de kemiklerdir. Büyüme hormonu, karaciğerden IGF-1 salınımını uyarır ve IGF-1 de büyüme hormonunun kemiklerdeki somatojenik etkilerine kısmen aracılık yapar (84).

Yeni doğanların normal büyüme ve gelişmeleri için, anne sütünde yeterli miktarda çinko bulunmalıdır. Postpartum dönemde anne sütündeki çinko miktarı oldukça yüksektir. Fakat iki hafta sonra düşme görülmektedir (85). Maternal çinko eksikliğinde infertilite, intrauterin gelişme geriliği, teratojenik etkiler, fetusun ölümü görülebilmektedir (86,87). Timidin kinaz aktivitesi, hücre siklusunun G1 fazı boyunca ve S fazının erken döneminde hızlı bir şekilde artmaktadır. Bu nedenle timidin kinaz aktivitesi, hücre proliferasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Timidin kinaz bir çinko metalloenzimi değildir fakat transkripsiyonu çinkonun varlığıyla düzenlenmektedir (88).

Çinko eksikliğinde; erkeklerde spermatogenesis ile primer ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi, dişilerde ise doğum ve laktasyona kadar üreme sürecinin tüm bölümleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Dişi ratlar, süttten kesilmelerinden erişkin dönemlerine kadar hemen hemen hiç çinko içermeyen diyetlerle beslendiklerinde, hayvanların çoğunda çiftleşme olmamış ve hayvanlar infertil kalmışlardır. Bu belirtiler çinko tedavisi ile düzelmiştir (69,70)

2.2.2.5. Çinko ve Santral Sinir Sistemi

Beyindeki çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde artış göstermektedir. Yetişkin dönemde belli bir düzeyi koruyan beyin çinko düzeyi, yaşlılıkta ciddi bir azalma göstermemektedir. Beyin çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde serebellum da daha yüksek iken, yetişkin dönemde hipokampusta daha yüksektir (90). Beyindeki çinkonun yaklaşık %90'ı metalloproteinlere bağlıdır. Gerikalan %5'i de çinko içeren nöronal terminallerdeki sinaptik veziküllerde bulunmaktadır (91). Diyetle yetersiz çinko alındığında, mental fonksiyonların ve öğrenme yeteneğinin azaldığı, epilepsi eşiğinin düştüğü bildirilmiştir (90).

2.2.2.6. Protein, Nükleik Asit Metabolizması ve Apoptozis

Çinko, nükleik asit ve protein sentezinde rol alır. Proteinlerin ve nükleik asitlerin yapılarını stabilize eder. Gen ekspresyonunda hem yapısal hem enzimatik

olarak rol alır. RNA polimeraz, DNA polimeraz, timidin kinaz, DNA ve RNA senteziyle ilgili birçok enzim çinko metalloenzimleridir. Çinko parmak (Zinc finger) proteinler DNA' nın spesifik bir bölgesine bağlanırlar. Bu proteinler konformasyonları ve DNA' ya bağlanma yetenekleri için çinkoya gereksinim duyarlar (62).

Apoptosis, mutant, hasarlı veya işlevi olmayan hücrelerin uzaklaştırılması için gerekli biyolojik bir mekanizmadır. Sağlıklı dokularda genellikle düşük hızda seyreder. Doku ve organların büyüklük ve şekillerini koruyacak şekilde, mitozla eşdeğer oranda işlev görür (92). Çinko eksikliği olan hayvanlarda deri, lenfositler, testis, pankreas, ince barsak ve retinada apoptotik hücrelerin arttığı gösterilmiştir (93).

2.2.2.7. Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması

Çinko eksikliği olan ratlarda karbonhidrat ve lipit metabolizmasında da bazı bozukluklar meydana gelmektedir. Trigliserid depolarındaki yıkıma bağlı olarak kan serbest yağ asit konsantrasyonlarında yükselme gözlenir. Çinko eksikliği olan ratlarda pankreasın proteolitik aktivitesi azalmaktadır. Ayrıca; pankreatik karboksipeptidazın bir çinko metalloenzimi olduğu, çinko eksikliği olan ratlarda karboksipeptidaz aktivitesinin düşük olduğu ve çinko tedavisi ile çabucak normale döndüğü bildirilmiştir (69,89). Diyabetli hastalarda idrarla çinko atılımı artmakta ve total vücut çinko miktarında azalma görülmektedir. Çinko, insülinin sentezi, depolanması ve sekresyonuyla birlikte yapısal bütünlüğünün sağlanması ve üç boyutlu yapısının korunmasında da rol almaktadır. Bu nedenle çinko eksikliğinde pankreas adacık hücrelerinde insülin salınımı olumsuz etkilenmektedir. Diyabet komplikasyonlarının çoğunluğu, hücre içi çinko ve çinko bağımlı antioksidan enzimlerin aktivitelerinin azalması sonucu ortaya çıkan hücre içi serbest radikallerin artmasıyla ilişkilidir (94).

2.2.3. Çinko Eksikliği

Nütrisyonel çinko eksikliği dünyada oldukça yaygındır. İlk kez 1961 yılında Mısır ve İranda yaşayan erkeklerde bildirilmiştir. Daha sonra Türkiye, Fas, Yugoslavya, Portekiz ve diğer gelişmekte olan ülkelerde çinko eksikliği rapor edilmiştir (62).

En önemli klinik bulguları, büyüme ve gelişme geriliği, iskelet matürasyonunda gerilik, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. Yaşlılık, gebelik,

laktasyon, alkolizm durumlarında çinkonun diyetsel eksikliği görülmektedir (62,86, 87) Çinko eksikliği olan çocuklarda ve adolesanlarda dermatit, iştah azalması, yara iyileşmesinde gecikme, mental letarji, bozulmuş immün cevap, karanlığa adaptasyonda zorluk ve erkeklerde hipogonadizm görülmüştür. Çinko eksikliği ilerleyince büllöz püstüler dermatit, alopesi, kilo kaybı, diyare, nöropsikiyatrik bozukluklar, tekrarlayan enfeksiyonlar ve tedavi edilmediği zaman ölüm görülür (62,86). Diyetle alımın yetersiz olması dışında da çinko eksikliği söz konusu olabilir. Hepatik sirozda (viral veya alkolik nedenlerle vs) idrarla çinko atılımı artmıştır ve serum ve karaciğer çinko konsantrasyonu düşüktür. Alkoliklerde, siroz olmadan da serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve idrarla çinko atılımının arttığı bildirilmiştir. Ülser, ülseratif kolit, kron hastağı, şupru, gluten-sensitif enteropati, intestinal baypas, rejyonel enterit gibi gastrointestinal hadiselerde de çinko eksikliği bildirilmiştir (62,86,87). İatrojenik olarak da çinko eksikliği görülebilmektedir. Kortikosteroidler, penisilamin ve sentetik diyet terapileri gibi anabolik ve metal şelasyonu yapan ilaçların alınmasında iatrojenik çinko eksikliği görülmektedir (62).

Neoplastik ve inflamatuvar (artrit, lupus eritematozus) hastalıklarda çinko eksikliği bildirilmiştir. Bu hastalarda çinko eksikliğinin muhtemel nedeni anoreksi, açlık, katabolize olan dokularda İnterlökin-I (IL-I) tarafından mobilize edilen çinkonun idrarla atılımının artması olabilir. IL-I bir polipeptid sitokindir ve granüositler tarafından salınır. Akut faz reaksiyonu sırasında çinkonun karaciğer tarafından sekestrasyonu ve idrarla atılımının artmasıyla sonuçlanan, vücutta yeniden dağılımına aracılık yapar. Kronik enfeksiyon ve yaralanmalar takiben IL-I'in uzun süreli etkisi sonucu idrarla çinko atılımının artması sonucu vücutta çinko kaybı artar (62,86,87)

Gebelik döneminde anne adayında çinko eksikliği gelişebilir. Normal fetal gelişme için çinko gereklidir. Çinko metabolizmasının en iyi tanımlanan genetik bozukluğu; akrodermatitis enteropatikadır. Çinko eksikliği aynı zamanda orak hücreli anemi hastalarında da görülmektedir; hastalarda plazma çinko düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (62).

2.2.4. Laboratuvar Tanısı

2.2.4.1. Çinkonun Değerlendirilmesinde Kullanılan Laboratuvar Testleri

Çinko ölçümünde atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AAS) tercih edilmektedir. Çinkonun değerlendirilmesi iki grupta incelenebilir.

- Çinkonun plazma, serum, tam kan, tükürük, idrar ve saç düzeylerinin tayin edilmesi;
- Çinko içeren enzim aktivitelerinin ölçülmesi. Çinkonun organizmadaki durumu hakkında bilgi edinmek için tek bir testin yapılması yeterli değildir (62).

2.2.4.2. Plazma veya Serumda Çinko

Plazma veya serumdaki çinko, her ne kadar çinko eksikliğinin değerlendirilmesinde kullanılırsa da; bunlar tüm vücut çinko düzeyini tam olarak yansıtamaz. Dolaşımdaki çinko miktarı albümin düzeyi ile korelasyon gösterir.

Plazma çinko düzeyi diürenal varyasyon göstermektedir. Yemeklerden sonra plazma çinko düzeyi düşerken, kısa süreli açlık durumlarında artmaktadır. Eritrositlerdeki çinko düzeyi plazmanın yaklaşık 10 katı kadar olduğundan, hemoliz plazma çinko düzeyini yükseltir (62).

2.2.4.3. Çinko İçeren Enzimlerin Aktivitesi ve Metallothionein

Alkalen fosfataz, karbonik anhidraz, nükleozid fosforilaz ve ribonükleaz, çinko düzeyi için uygun indikatörlerdir (95). Çinko eksikliği olan hastalara çinko verildiği zaman alkalen fosfataz aktivitesinde artış olduğu ve bu artışın çinko düzeyi ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte alkalen fosfataz aktivitesi çinko dışında başka faktörlerden de etkilendiğinden tek başına çinko durumu hakkında yeterli bilgi verememektedir (62,95). Plazma veya eritrosit metallothionein konsantrasyonu, plazma veya hücre içi 5'-nükleotidaz ve ekstrasellüler süperoksit dismutazın çinko durumunun saptanmasında yararlı olabileceği bildirilmiştir (62).

2.3. MAGNEZYUM

Magnezyum (Mg) 1808 yılında Sir Humphrey Davy tarafından bulunmuştur. Hayati önem taşıyan 11 mineralden (Kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, demir, çinko, bakır, krom, iyot, selenyum, magnezyum) birisidir (96). Yanlış beslenme veya toprakta bu mineralin giderek azalması magnezyumun vücut tarafından yeteri kadar

alınamamasına neden olur. Fazla terleyen, laksatif veya diüretik ilaç kullanan kişilerde vücuttan daha fazla magnezyum atılır. Stres, gebelik, emzirme gibi durumlarda ise vücudun magnezyuma ihtiyacı artar. Vücut bu minerali dışardan yeteri kadar alamadığı takdirde kemiklerde depolanmış olan magnezyumu tüketmeye başlar.

Derin kuyu suları magnezyumdan zengindir, fakat içme suyu kaynakları olan yüzey suları magnezyumdan fakirdir. Kızartma, kaynatma ve buğulama aşırı ısıya bağlı olarak sudaki magnezyumu azaltır. Yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı diyet, tıpkı fiziksel ve mental streste olduğu gibi, magnezyum ihtiyacını artırır. Diüretik tedavileri ve insülin de vücut magnezyumunu tüketir (97). Geçmiş yıllara göre insanların bu minerali daha az miktarda almalarının sebebi, sert su tüketiminin azalması ve daha fazla işlenmiş gıdayla beslenmedir.

Magnezyum ihtiyacı yaşa ve yaşam tarzına göre değişir. Erişkin bir kadın günde 300 mg, erişkin bir erkek ise günde 350 mg magnezyum almalıdır. Gebelik ve emzirme gibi özel durumlarda bu miktar 450- 700 mg'ye kadar çıkabilir, aksi halde düşük veya erken doğum olabilir. İyileşme dönemlerinde ve bazı yaşam tarzlarında (diyet, spor, alkol, sigara gibi) daha fazla magnezyuma ihtiyaç vardır (98).

2.3.1. Magnezyumun vücutta dağılımı ve görevleri

Magnezyum, bulunan miktar açısından insan vücudunda dördüncü (70 kg'lık bir insanda 2000 mEq), intrasellüler alanda ise potasyumdan sonra ikinci sırada bulunan elementtir. İnsan vücudunda yaklaşık 20- 28g magnezyum vardır. Ana deposu kemikler olup % 60'ı burada kalsiyum ve fosfatla beraber bulunur. Ancak magnezyumun asıl fonksiyonu kemiklerde değil, % 40'ının bulunduğu kan ve kas sistemlerindedir. Kasların güçlenmesi, protein sentezi ve enzim sistemi aktivitesinde, hücrelerin büyümesinde ve yenilenmesinde önemli rol oynar Bazı sebzelerde ve tahıllarda bulunan oksalat ve fitat, demiri ve magnezyumu bağlayarak emilmelerini güçleştirir (98).

Tablo 7. Magnezyumdan zengin gıdalar (97,98)

Bitkisel gıdalar	Hayvansal gıdalar	Sular
Rengi koyu yeşil sebzeler soya fasulyesi, pırasa, soğan, kuşkonmaz, havuç, kereviz, kara turp, domates Tahıl ürünleri Badem, fındık, fıstık, ceviz, ayçiçeği Hurma, muz, kakao	Balık (dil balığı) Kabuklu hayvanlar Gravyer peyniri	Sert sular Derin kuyu suları

2.3.2. Magnezyumun Fonksiyonları

Magnezyum vucutta 300 den fazla biyokimyasal reaksiyonda rol oynar. Adenozin trifosfat (ATP) ihtiva eden birçok enzimin, özellikle de fosfat transferi yapan enzimlerin kofaktörü olarak görev alır (98). Magnezyum, hücre membranları arasındaki elektriksel gradienti düzenleyen Na/K membran pompasına etki ederek K'u regüle Bu nedenle magnezyum, elektriksel olarak uyarılabilen dokuların aktivitesinde önemli rol oynar (96- 99). Ayrıca, magnezyum kardiyak kontraktilite ve periferik vasküler tonusun devamlılığının sağlanmasında önemli rolü olan düz kas hücrelerindeki kalsiyum hareketini de regüle eder (97). Sinirsel uyarıların transmisyonda önemli rol oynayan tiamin pirofosfat kofaktör aktivitesi için magnezyum gereklidir ve bu da makromoleküler yapıyı stabilize eder (100).

2.3.3. Magnezyumun vücutta dağılımı

İnsan vücudunda magnezyumun dağılımı ve içeriği Tablo 1'de gösterilmiştir. Bir erişkinde ortalama 24g magnezyum bulunur. Bunun % 1'inden azı plazmada, % 50'den biraz fazlası kemikte depolanmıştır ve plazmada bulunan magnezyuma dönüşemez. Magnezyumun geri kalanı intrasellüler alandadır. Normal plazma değerleri 1.6- 2.1 mEq/L (1.9- 2.5 mg/dl) arasındadır. Plazmada bu kadar az

bulunması, magnezyumun plazma miktarının, total vücut magnezyum depolarını gösteren bir indeks olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır (100,101).

Yapılan incelemelere göre, plazma magnezyum konsantrasyonunun devamlılığı büyük oranda diyetteki alım ile ve efektif renal ve intestinal atılımla ilgilidir. Yedi gün boyunca alınan magnezyumdan fakir diyet ile renal ve fekal magnezyum atılımı yaklaşık olarak 1 mEq/24 saate düşer (102).

Magnezyum, hormonların (insülin, tiroid hormonları, östrojen, testosteron, DHEA), nörotransmitterlerin (dopamin, katekolamin, serotonin, GABA), mineral ve elektrolitlerin iletilmesinde rol oynar (103). Hücre membran potansiyelini değiştirerek birçok hormonun, gıdanın ve nörotransmitterin alımını ve salınımını kontrol eder. Magnezyum, vücuttaki kalsiyum ve potasyumun akıbetini belirler. Magnezyum eksikliğinde magnezyuma bağımlı bir enzim olan $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesi azalır ve hücrenin potasyum tutma kapasitesi düşer. Eğer Mg yetersiz ise potasyum ve kalsiyum idrarla kaybedilir ve kalsiyum yumuşak dokularda (böbrekler, arterler, eklemler, beyin) birikir. Paracellin- 1 isimli bir gendeki mutasyonlar sonucu idrarla Mg^{++} ve Ca kaybedilir, çünkü paracellin- 1 Ca^{++} ve Mg^{++} 'un böbreklerdeki pasif reabsorpsiyonunu düzenler. Magnezyum hücreyi alüminyum, nikel, kadmiyum, civa ve kurşundan korur.

Tablo 8. Erişkinde magnezyum dağılımı (100, 101,103)

Doku	Tam Ağırlık(kg)	Magnezyum içeriği(mmol)	Total Vücut Magnezyumu (%)
Kemik	12	530	53
Kas	30	270	27
Yumuşak	23	193	19
Eritrosit	2	5	0,7
Plazma	3	3	0,3
Total	70 kg	1001 mmol	% 100

2.3.4. Hipermağnezemi

Serum Mg konsantrasyonu 2.1 mEq/L'nin (> 2.5 mg/dl) üzerindedir. Semptomatik hipermağnezemiye magnezyum tuzları, antiasit veya purgatifler gibi Mg içeren ilaçlar alan ve renal rahatsızlığı olan hastalarda sıkça rastlanır (104). Hipermağnezemi nöromusküler bileşkedeki membrana bağlı Ca^{++} un yer değiştirmesine neden olur, bu durumda asetil kolinin presinaptik salınımı inhibe edilir. Bunun sonucu olarak müsküler paralizi gelişir. Kan magnezyum düzeyi 12- 15 mEq/L'yi (14.4–18.0 mg/dl) aşınca atrioventriküler ve intravetriküler iletim duraklamasına bağlı olarak kardiyak arrest oluşabilir (103).

2.3.5. Hipomağnezemi

Serum Mg konsantrasyonu 1.6 mEq/L'nin (<1.9 mg/dl) altındadır. Şiddetli hipomağnezemide serum Mg konsantrasyonu, intrasellüler Mg konsantrasyonunu veya kemik Mg depolarının durumunu yansıtmayabilir. Mg eksikliği, genellikle yetersiz alıma (diyet), artan gereksinime (büyüme, hamilelik, emzirme, yoğun zihinsel faaliyetler, fiziksel ve mental stres, alkol tüketimi, fosfatlarca zengin beslenme, magnezyum atılmasına neden olan ilaçların kullanılması), renal ve intestinal absorpsiyon bozukluğuna (kronik ishal, malabsorpsiyon durumları, incebarsak rezeksiyonu), artan atılıma (kronik alkolizm, diabetes mellitus, poliüri, laksatif kullanımı) bağlıdır (105) (Tablo 9).

Tablo 9. Total vücut magnezyumunu azaltan durumlar (103).

Endokrin	İlaçlar	Diyet	Diğer
Diyabet	Amfetaminler/Kokain	Karbonhidratlar	Yanıklar
	Siklosporin	Kahve	Cerrahi müdahale
	Diüretikler	Sodyum	Stres(fiziksel ve mental)
	İnsülin	Kalsiyum	Diyare
	Fentermin/Fenfluramin	Alkol	Kronik Ağrı
			Terleme

Hipomagnezemi;

1)Uzamış parenteral beslenme (genellikle gastrik emilme ve diareye bağlı vücut sıvı kaybı ile kombine)

2) Laktasyon (artmış Mg ihtiyacı)

3)Aldosteron, ADH veya tiroid hormonu hipersekresyonu, hiperkalsemi, diyabetik asidozis, sisplatin veya diüretik tedavi sonucu izlenir (106).

Magnezyum eksikliğine bağlı bozukluklar komplekstir ve genellikle çok yönlü metabolik ve nutrisyonel rahatsızlıklara eşlik ederler. Düşük Mg seviyelerinin beyinde ağır metallerin birikmesine neden olarak Parkinson, multipl skleroz ve Alzheimer hastalıklarına yol açtığına dair veriler vardır. Yine ağır metallerle maruz kalan ve total vücut magnezyumu düşük olan çocuklarda ağır metal toksisitesi yaparak öğrenme bozukluklarının etyolojisinde rol alır (107,108).

Klinikte Mg eksikliği genel olarak;

1) Birçok sebepten kaynaklanan malabsorbsiyon sendromu;

2) Protein-kalori malnutrisyonu (örneğin Kwashiorkor)

3) Paratiroid hastalığı; paratiroid bezindeki tümörün çıkarılmasından sonra hipomagnezemi görülür; özellikle şiddetli osteitis fibrosa mevcutsa Mg hızla mineralize olan kemiğe transfer edilir. Mg eksikliği; hipoparatiroidili hastalarda vitamin D'nin tedavisinde görülen hipokalsemi rezistansını açıklayabilir.

4) Kronik alkolizm; hipomagnezemi büyük bir ihtimalle hem yetersiz alım hem de aşırı renal salğıdan kaynaklanır.

5) Kronik diare (106- 108).

2.3.6. Magnezyum eksikliğinin klinik belirtileri

Magnezyum eksikliğinin klinik belirtileri, deneysel Mg tüketimi ile gönüllüler üzerinde en güvenilir biçimde tanımlanmıştır. Bu ortamda; anoreksi, bulantı, kusma, letarji, zayıflık, kişilik değişimi, tetani (örneğin, pozitif Chvostek veya Trousseau belirtisi veya spontan karpopedal spazm), tremor ve kas fasikülasyonları olabilir (Tablo 3). Nörolojik belirtiler; özellikle tetani, hipokalsemi ve hipokalemi oluşumu ile bağlantılıdır. Kas potansiyellerinde bozuk dalgalar elektromiyografide bulunur. EKG'deki bazı değişiklikler de hipokalsemi veya hipokalemi ile uyumludur. Deneysel olarak gözlenmese de, şiddetli hipomagnezemi çocuklarda generalize tonik klonik

nöbetler oluşturabilir. Açıklanamayan hipokalsemi ve hipokalemi magnezyum eksikliği olabileceğini akla getirmelidir (108).

Gebeliğe bağlı hipertansiyonu olanlarda kalsiyum ve magnezyum bozukluklarından magnezyum eksikliğinin sorumlu olduğu bulunmuş ve bu hastalarda magnezyum sülfat tedavisinin etkili olacağı tespit edilmiştir (109).

2.3.7. Magnezyum eksikliği ile ilgili hastalıklar

Magnezyum eksikliğinde insülin rezistansı sık karşılaşılan bir klinik problemdir. Kelly, magnezyum, kalsiyum, potasyum, çinko, krom, vanadyum gibi minerallerin insülin rezistansı ile ilgili olduğunu ve bunu önlemede kullanılabileceklerini rapor etmiştir (110).

Magnezyum eksikliği ile ilgili olduğu düşünülen hastalıklar; Alzheimer, anksiyete bozuklukları anjina, aritmi, astım, bağırsak bozuklukları (peptik ülser, Crohn hastalığı, kolit, besin allerjisi), böbrek taşları, depresyon, fibromiyalji, hipertansiyon, hipoglisemi, insomnia, kalp hastalığı (ateroskleroz, yüksek kolesterol ve trigliserit), konjestif kalp yetmezliği, kas krampları, kas zayıflığı ve yorgunluğu, konstipasyon, kronik yorgunluk sendromu, Lou Gehrig hastalığı, migren, mitral valv prolapsusu, miyopi (Mg eksikliği olan anneden doğan çocuklarda), multipl skleroz, obezite, osteoartrit, osteoporoz, otizm, otoimmün bozukluklar, Parkinson hastalığı, primer pulmoner hipertansiyon, Raynaud hastalığı, romatoid artrit, metabolik sendrom, serebral palsy (Mg eksikliği olan anneden doğan çocuklarda), serebrovasküler olay, tip 1-2 diyabet ve tiroid bozukluklarıdır.

Wistar albino ratlarda iskemi reperfüzyon grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında eritrosit Cu/Zn-SOD aktivitelerinin ve plazma Zn, Cu konsantrasyonlarının anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiş ($p < 0.001$), fakat GPx aktivitesi ve plazma magnezyum konsantrasyonunda anlamlı bir yükselme olmamıştır ($p > 0.05$). Katalaz aktivitesinde ise belirgin bir düşme gözlenmiştir (111).

Hem Mg eksikliği hem de oksidatif stres, yaşlanmada ve yaşla ilgili hastalıklarda patojenik faktörler olarak saptanmıştır. Bu iki faktör arasındaki bağlantı insanlarda çok açık olmamasına rağmen, deney hayvanlarında şiddetli Mg eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı gösterilmiştir (112). Melatonin ve düşük Mg düzeyleri, insan temporal loblarındaki epileptiform aktivitenin eşik değerini

düşürmektedir (113). Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda Mg eksikliğinde epileptiform bölge potansiyellerinin ortaya çıktığı görülmüştür (113).

Mg iyon seviyeleri beyaz hipertansiflerde normotansiflerden daha düşük olarak belirlenirken siyah hipertansiflerde normotansiflere göre önemli fark bulunmamıştır (114).

Oksidatif hasar ve Mg eksikliği kardiyovasküler hastalıklara eşlik etmektedir. Mg eksikliğinin oksidatif hasarı destekleyip desteklemediği araştırılan akut miyokard infarktüsülü hastalarda Mg, total glutatyon ve E vitamini seviyelerinde azalma ve serum malondialdehid düzeyinde artış gözlenmiştir. Antioksidanların Mg eksikliğinin prooksidan etkilerine karşı rolü olabileceği ortaya konmuştur (115).

Sudaki sertlik ile kardiyovasküler hastalık mortalitesi arasında bir ilişki kurulmuştur. Magnezyum ve kalsiyumdan fakir su içenlerde kardiyovasküler hastalığa yakalanma oranı daha fazladır. Amerika Ulusal Bilimler Akademisinin ülke çapında yaptığı bir araştırmada suya eklenen kalsiyum ve magnezyumun kardiyovasküler ölüm oranını azaltabileceği tespit edilmiştir (116) .

İskemik kalp hastalarında, kardiyak aritmi teşhisi konulan hastalarda, diabetes mellituslu hastalarda, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, hiperkolesterolemisi bulunan serum total magnezyum konsantrasyonu benzer düzeylerde olmasına rağmen, diyabetiklerde ve aritmisi olanlarda iyonize Mg seviyeleri düşük bulunmuştur. Esansiyel hipertansiyonu olanlarda ise sağlıklı bireylere göre intra-eritrositer Mg seviyesinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum esansiyel hipertansiyon saptanan hastalarda ileri sürülen Mg eksikliği teorisini desteklememektedir (117).

Hücre içi magnezyum eksikliğinin nörolojik disfonksiyonu ve sıçanlarda beyin hasarının ardından ölüm oranını artırdığı ortaya konmuştur. Mg hem kalsiyum kanal blokeri hem de N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) reseptör antagonisti olarak görev almaktadır. MgSO₄'ün iskemik ve travma nedeniyle oluşan nöronal hasarı önlediği gösterilmiştir (118,119). Deneysel omurilik iskemisinden sonra da Mg tedavisi nörolojik disfonksiyonu iyileştirmiştir. Mg'un nöroprotektif etkisi kan akımının artışı vazodilatasyon yaparak sağlaması ile, hücre içi Ca birikimini önleyerek hücre ölümünü önlemesi ile ve hiperglisemik etkisiyle nöronları koruması ile açıklanmaktadır (118,119).

Egzersiz de kan magnezyum seviyesini azaltabilir. Bu durum potansiyel stres etkisine, egzersiz sırasındaki terlemeye ve idrar ile atılımına bağlıdır. Mg eksikliğinin fiziksel performansı düşürebileceği gösterilmiştir. Bu amaçla, son zamanlarda sporcuların performansını artırmak için Mg verilmesi önerilmektedir (120).

Magnezyum seviyeleri arttığında glikojenolizi ve laktat oluşumunu bloke eder. Ayrıca yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımını azaltarak adenozin difosfat, adenozin monofosfat ve inorganik fosfat artışını da engeller. Magnezyum voltaj kanallarına da etki ederek hücre içine kalsiyum girişini bloke eder. Magnezyumun nöral iskemi üzerinde koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (121).

Sonuç olarak, magnezyum sinir sisteminin ve kasların gevşemesini sağladığı için "anti-stres minerali" olarak da bilinir. Bu hayati mineral vücudumuzun vitamin C, kalsiyum, fosfor, sodyum ve potasyumu daha etkili bir şekilde kullanabilmesi için gereklidir. Kalp damarlarının esnekliğini sağlayarak kalp krizlerini önleyici etki gösterirken, damar genişletici özelliği kan basıncını azaltır. Düşük magnezyumlu diyet, fazla tuz alımı, alkol ve tiazid grubu diüretiklerin kullanımı magnezyumun idrarla atılımını artırarak bu elementin vücuttaki miktarını düşürür.

2.4. BAKIR

Bakır, birçok metalloenzimin integral komponenti olan bir eser elementtir. Doğada, özellikle bitkisel kaynaklı besinler, karaciğer ve süt, bakır açısından zengin bileşiklerdir. Erişkin bir insanda, 100- 150 mg kadar bakır bulunur. Günlük bakır gereksinimi yaklaşık 2- 3mg kadardır. Başta karaciğer olmak üzere böbrek, kalp, kemik, kas, beyin ve saç dokusunda bol miktarda bakır vardır (122,123).

2.4.1. Bakır Metabolizması

Besinlerle alınan bakır, bağırsaklarda iki farklı yolla emilir.

- L- amino asitlerle birlikte mukoza içine alınması,
- Bağırsak lümeninde bulunan yüksek molekül ağırlıklı, bakır bağlayan proteinler aracılığı ile.

Oral olarak alınan bakırın emilimi değişkenlik gösterir. Birçok eser element, özellikle molibden (Mo) ve çinko (Zn), inorganik sülfatlar, askorbik asit, lifli besinler ve fitatlar, bakır absorpsiyonunu engeller. Bağırsaklardan emilen bakır, bakır-albümin, bakır-histidin

kompleksleri şeklinde karaciğere gelir. Burada vücudun gereksinimine göre ya metalotiyonenin benzeri bakırlı bir protein olarak depo edilir ya da plazmada bakır taşıyan protein olan seruloplazmin'e bağlanarak dolaşıma verilir. Bakır primer olarak feçesle atılır. Küçük bir miktarı idrar ve terle atılır (122).

2.4.2. Serum Düzeyleri

Beslenme alışkanlığı dışında, dolaşımdaki bakır düzeyini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Örneğin, kadınlarda serum bakır düzeyleri erkeklere göre anlamlı derecede yüksektir. Nedeni, östrojenlerin, karaciğerde seruloplazmin sentezini artırmalarıdır. Aynı şekilde östrojen tedavisi yapılan post menopozal kadınlarda da bakır düzeyleri yüksek bulunmuştur. Gebelik, infeksiyon, inflamasyon gibi durumlarda bakır düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir. Gebelikte, özellikle 2. ve 3. trimesterde serum bakır düzeylerinde önemli miktarda azalmalar, plasental yetmezliğe ve spontan abortuslara yol açabilir. Testesteron ve progesteron plazma bakır düzeylerini yükseltir. Kortikosteroid kullanımı plazma bakır düzeylerini azaltır (123).

2.4.3. Temel Fonksiyonları

Bakır üç oksidasyon durumu ile bir geçiş elementidir. Biyolojik sistemlerde en fazla küprük (Cu^{+2}) hali bulunur.

Enzim aktivitesi üzerine etkili olan bakır, bunu 2 şekilde yapar. Ya birkaç enzimin allosterik komponenti, yahut kofaktörüdür, ya da, farklı hedef genlerin genetik ekspresyonunda rol alan, bakır bağımlı düzenleyici mekanizmalarda bulunur. Bakır ile ilişkili enzimler, proteinler tablo olarak gösterilmiştir (Tablo 10, Tablo 11) (124).

Tablo 10. Bakır ile ilişkili enzimler (124).

Enzim	Fonksiyon
Sitokrom C oksidaz	Elektron transportu
Süperoksit dismutaz	Süperoksit dismutasyonu
Kateşol oksidaz	Melanin sentezi
Protein-lizin 6 oksidaz	Kollojen ve elastinin çapraz bağlanması
Serüloplazmin	Ferroksidaz
Amin oksidaz	Primer aminlerin deaminasyonu
Dopamin-b- monooksijenaz	Dopamin - norepinefrin
Peptidilglisin monooksijenaz	Nöropeptitlerin amidasyonu

Tablo 11. Bakırla ilişkili proteinler ve fizyolojik görevleri (124).

Bakır bağlayan protein	Fizyolojik rolü
Süperoksitdismutaz Metallothionein Ferroksidaz-I	Radikal yok edilmesi
Ferroksidaz-I Transküprein Albümin Metallothionein	Metal taşınması
Ferroksidaz I Ferroksidaz II	Ferroksidaz aktivitesi
Adenozilhomosisteinaz	Adenozin ve homosisteinin sentezi
Faktör V ve VIII	Kan koagülasyonu

Vücutta bakırın depolanması ve dengesinin korunması açısından en önemli organ, karaciğerdir. Bu nedenle, karaciğeri etkileyen patolojiler, serum bakır düzeylerini etkiler. Örneğin, portal siroz, safra yollarını ilgilendiren patolojiler ve hepatitlerde, bakırın yeterince atılamaması nedeni ile retansiyon oluşmakta ve serum bakır düzeyleri artmaktadır. Bununla birlikte, bazı hepatik siroz tiplerinde ve hemakromatoziste olduğu gibi, karaciğerin sentez yeteneğinin azaldığı durumlarda bakır düzeyleri azalabilir (122).

Bakır metabolizması bozukluğu ile ilgili başlıca iki hastalık tanımlanmıştır. Sekse bağlı kalıtılan Menkes sendromunda, serum ve doku bakır düzeyleri, emilim bozukluğu nedeni ile çok düşüktür. Kemik, saç, damar bozuklukları ve mental patolojiler mevcuttur. Serum seruloplazmin düzeyi azalır, ayrıca sinir sisteminde sitokrom oksidaz aktivitesi azalır ya da kaybolur (122).

Hepatolitiküler dejenerasyon olarak da bilinen diğer patoloji ise, Wilson hastalığıdır ve otozomal resesif geçişlidir. Eritrosit, böbrek, karaciğer ve beyin gibi önemli dokularda, bakırın aşırı miktarlarda birikmesi ile karakterize bir hastalıktır.

Seruloplazmin düzeyleri artmış ya da normal olabilir. Klinik bulgular, tutulan organlara özgüdür (122,125).

Diğer bakır depo hastalıkları :

Hindistan çocukluk çağı sirozu; normal serüloplazmin ve çok yüksek karaciğer bakır düzeyiyle karakterizedir (126).

Tirol infantil sirozu; bakır kaplarda süt hazırlanması nedeniyle oluşmaktadır (127).

2.3.4. Bakır Eksikliği

Bakır eksikliği, genelde prematürelde, infantlarda, malnütrisyonlularda, kronik diyarelilerde, düşük bakır içeren diyetle uzun süre beslenenlerde sık gözlenir (123).

Bakır eksikliğin başlıca klinik bulguları hematolojik değişiklikler ve kemik kırıklarıdır. Hematolojik değişiklikler, hipokromik, normositik ya da makrositik aneminin varlığı şeklindedir. Bunlara azalmış retikülosit sayısı ve trombositopeni de eşlik eder (128). Demir tedavisine yanıt vermeyen hipokrom mikrositer anemide, bakır eksikliği mutlaka düşünülmelidir (129). Bakır eksikliği olan insanlarda, periferik kan mononükleer hücrelerin proliferasyonunda meydana gelen azalma, immüniteyi değiştirmektedir (130).

Bakır eksikliğinin, ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskini artırdığı, kardiyak lezyonlara, hipertrofiye, anormal EKG bulgularına, hiperlipidemiye ve kan basıncı değişikliklerine neden olduğu ileri sürülmektedir (131).

2.3.5. Bakır Fazlalığı

Bakır fazlalığı, aşırı miktarda bakır alınması durumunda, ya da, bakır içeren hemodializ çözeltilerinin kullanıldığı durumlarda görülebilir. Çeşitli klinik bulgular olmasına rağmen değişmez bulgu, hemolitik anemidir. Eritrositlerde glukoz - 6- fosfat dehidrojenaz ve glutatyon redüktaz aktivitelerinde azalma gözlenir. Hemolizin şiddeti, serum düzeyinden çok eritrosit bakır içeriği ile ilişkilidir (125).

Gebelik sırasında, anne serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri belirgin artış gösterir. Gebelikte, bakır retansiyonu artar. Bunun nedeni gebelikte meydana gelen hormonal değişikliklerin biliyer bakır atılımını azaltmasıdır. Gebeliğin birinci üç aylık döneminde artmaya başlayan serum bakır düzeyi, son üç aylık dönem sırasında, aşağı yukarı ikiye katlanır (124).

Fetus, özellikle hamileliğin ikinci yarısında ortalama 50 µg/kg/gün bakır depolar. Bunun %50' sinden fazlası, metallothionein şeklinde karaciğerde depolanır. Fetal

serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri, üçüncü trimesterde fetal dokunun aktif gelişimine rağmen düşüş gösterir. Fetal yaşam sırasında bakır birikimi olan ikinci organ beyindir. Menkes sendromunda, beyin bakır içeriği önemli miktarlarda düşer. Bu durumdan özellikle bazal ganglionlar ve serebellum etkilenir (124).

2.4.7. Bakır Analizi

Bakır durumu ile ilgili patolojiyi ortaya koyacak ideal bir parametre halen mevcut değildir. Bakır içeren enzimlerden eritrositlerde SOD, platelet ve lökositlerde sitokrom C oksidaz, beslenme durumunu ortaya koyması bakımından yararlı bilgi sağlayabilir. Seruloplazmin spesifik enzim aktivitesinin bakır durumunun göstergesi olarak plazma bakır veya eritrosit SOD'dan daha duyarlı olduğu ileri sürülmektedir. Serum bakır düzeyi, total bakır düzeyi açısından iyi bir indeks değildir. Bakırın serum düzeyleri diurnal bir değişim gösterir ve sabah daha yüksektir (122,123).

Bakır analizi için önerilen yöntem AAS'dir. Ancak günümüzde birçok laboratuvar, AAS olmaksızın, çeşitli kromojenler kullanarak, bakır analizi yapabilmektedir. Bu yöntemlerin avantajı, kolaylığı ve otoanalizörlere uygulanabilirliğidir, dezavantajı ise interferans göstermesi, duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olmasıdır (122,123).

Serum seruloplazmini fotometrik oksidaz reaksiyonuyla veya immunonefelometriyle belirlenebilir. Referans aralığı 180-450 mg/L arasındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Daha önce MS tanısı almış 26 erişkin bireyden hasta grubu ve 34 sağlıklı erişkin bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma grubunun 37'si kadın, 23'ü erkekti.

Çalışmaya dahil edilecek bireyler seçilirken, MS tanısı için NCEP ATP III kriterleri temel alındı. Bu kriterlere göre:

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (Bel çevresi: erkekte >102cm, kadında > 88cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
- Düşük HDL (erkekte <40 mg/dL, kadında < 50 mg/dL)
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/80$ mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
- Hiperglisemi (110 mg/dL > açlık plazma glukozu < 126 mg/dL)

MS tanısı koymak için yukarıda sayılan beş kriterde en az üç tanesinin o kişide olması ölçüt alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yandaş hastalıkları ve aile öyküleri kaydedildi. MS dışında herhangi bir kronik hastalığı olanlar ve metabolik durumu değiştirecek ilaç kullananlar ile romatolojik hastalığı, otoimmün hastalığı, karaciğer disfonksiyonu, böbrek yetmezliği ve tiroid fonksiyonları bozuk olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca anti-inflamatuvar tedavi, hormon tedavisi, lipid düşürücü tedavi alanlar ile antidiyabetik ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden 12 saatlik gece açlığını takiben sabah aç karnına 08.00- 12.00 saatleri arasında, kan örnekleri alındı. Örnekler periferik venden herhangi bir koruyucu ve antikoagülan içermeyen tüpe (düz tüp) alındı.

Tüpler 30 dakika oda ısısında bekletildi. daha sonra 4000 rpm de 7 dakika santrifüj edildikten sonra serumları elde edildi. Ayrılan serumdan total kolesterol, TG,

HDL, LDL, ve glukoz hemen çalışıldı. Ayrıca daha sonra çalışılacak parametreler (Zn, Cu, Mg) için yeterli miktarda serum ayrılarak -85° C'de derin dondurucuda saklandı.

3.3. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİN ÖLÇÜMÜ

3.3.1. Bel Çevresi

Bel ölçümü son kaburga ile krista iliya arasında mesafenin tam ortasından, hasta ekspiryumda ve ayakta iken yapıldı.

3.3.2. Arteriyel Tansiyon Ölçümü

Arteriyel tansiyon ölçümleri, anamnez sırasında hasta 10 dakika dinlendikten sonra ve otururken yapıldı.

3.3.3. Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü

Ölçümler, hastanın kıyafetleri üstünde ve ayakta iken yapıldı. MS hastaları ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin vücut ağırlıkları (kg) ve boyları (m) yapılan görüşmeler esnasında duvar metrajı ve tartı aleti kullanılarak ölçüldü. VKİ, $[ağırlık (kg) / boy^2 (m)]$ formülü ile hesaplandı.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Serum glukoz, kolesterol, trigliserid HDL düzeyleri Abbott aeroset (C 8000) otoanalizöründe çalışıldı. Serum örneklerinden Zn, Mg ve Cu düzeyleri ölçülmesi için Shimadzu Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AA- 6300) kullanıldı.

3.4.1. Glukoz

Enzimatik olarak heksokinaz yöntemi ile otoanalizörde çalışıldı. Yöntem: Glukoz heksokinazın katalize ettiği reaksiyon ile ATP tarafından fosforile edilerek Glukoz- 6 fosfat' a dönüştürülür. Glukoz- 6 P, Glukoz- 6 P dehidrogenaz enzimi tarafından 6-Fosfoglukonat'a okside olur. Aynı zamanda NAD, NADH' a indirgenir. NADH artışından dolayı oluşan absorpsiyon artışı 340 nm' de okunur. Glukoz miktarı ile oluşan NADH miktarı doğru orantılıdır.

3.4.2. Kolesterol

Enzimatik olarak kolesterol- esteraz yöntemi ile otoanalizörde çalışıldı. Yöntem: Numunedeki ester kolesterol kolesterol esteraz enzimi ile hidroliz edilerek serbest kolesterol ve serbest yağ asitlerine dönüşür. Serbest kolesterol kolesterol oksidaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile kolest- 4- ene- 3- bir ve hidrojen

perokside okside olur. Burada oluşan hidrojen peroksid Hidroksi Benzoik Asid (HBA) ve 4-aminoantipirin ile birleşerek bir kromofora (kinonimin) dönüşür ve bu kromofor 500 nm' de ölçülerek numunedeki kolesterol miktarı hesaplanır.

3.4.3. Trigliserid:

Lipaz yöntemi ile otoanalizörde çalışıldı. Yöntem; Trigliseridler lipaz ile enzimatik olarak hidroliz edilerek serbest yağ asitleri ve gliserole dönüşür. Gliserol gliserol kinaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile ATP tarafından fosforillenir ve reaksiyon sonucunda Gliserol- 3-P, ADP oluşur. Oluşan gliserol- 3-P gliserol fosfat oksidaz (GPO) enzimi ile dihidroksi aseton fosfata okside olur ve bu arada hidrojen peroksid üretilir. Daha sonra peroksidaz enziminin katalizlediği bir renk reaksiyonu ile hidrojen peroksid 4-aminoantipirin (4-AAP) ve 4-klorofenol(4-CP) ile reaksiyona girerek kırmızı renkli bir ürün oluşturur. Bu kırmızı renkli ürünün absorbanı ölçülerek numunede ki trigliserid miktarı hesaplanır.

3.4.4. VLDL Kolesterol:

Hesaplanmış olan trigliserid değeri kullanılarak formülden hesaplanmaktadır. Buna göre; $VLDL = TG/5$ formülünden VLDL bulunmuştur.

3.4.5. LDL Kolesterol:

LDL kolesterol Friedewald formülü kullanılarak hesaplanmaktadır (132).

$$LDL \text{ Kolesterol} = \text{Total kolesterol} - TG/5 - HDL \text{ kolesterol.}$$

Serum trigliserid miktarı 400 mg/dL' den fazla ise bu formül kullanılamaz.

3.4.6. HDL Kolesterol:

Otoanalizörde kolorimetrik olarak eliminasyon yöntemi ile çalışılmıştır. Eliminasyon metodu iki spesifik adım içermektedir. Birinci basamakta şilomikron, VLDL ve LDL fraksiyonları elimine edilerek geride kalan kolesterol derivesinin sadece HDL kolesterol olması sağlanır. Bu fraksiyon daha sonra kolestenon ve hidrojen perokside okside edilir. Bu hidrojen peroksitde daha sonra katalaz enzimi ile degrade edilir. 2. basamakta ise çeşitli enzimatik reaksiyonlardan sonra spesifik surfaktanların varlığında meydana gelen renk reaksiyonları ile kinolonlar oluşur. Bu renkli ürünün absorbanı ölçülerek numunede varolan HDL miktarı hesaplanmaktadır.

3.4.7. Serum Çinko, Magnezyum, Bakır :

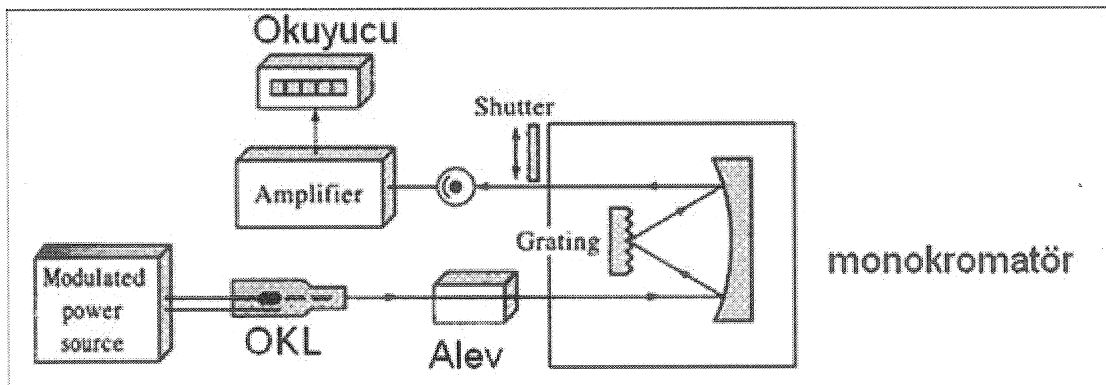
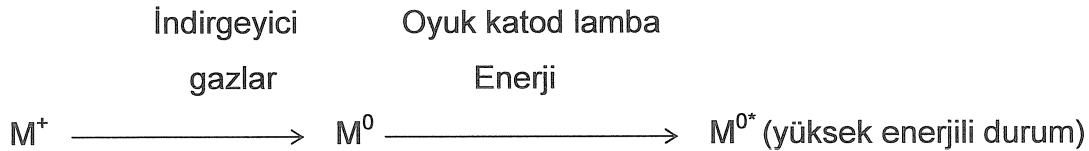
Serum örneklerinden Zn, Mg ve Cu düzeyleri ölçülmesi için Shimadzu Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AA- 6300) kullanıldı. Element ölçümleri için Titrisol 1000±0.002 gr (Merck) Mg, Cu, Zn standart solüsyonları distile su ile 1000 mL'ye tamamlanarak (1000 ppm: parts per million = µg/ mL) ana stok olarak kullanıldı.

Çinko ve bakır için 1 ve 2 ppm (µg/ mL) lik standart çözeltiler hazırlandı
Magnezyum için 0,1, 0,2 ve 0,4 ppm'lik standart çözeltiler hazırlandı.

Her elemente ait özel dalga boyunda ışık veren HCL (Hallow Cathod Lamp) lambaları kullanıldı. hava-asetilen gaz karışımı, slit aralığı ve BGC (Back Ground Correction) modları cihaz üzerinde seçildi. Blank ve standart çözeltiler cihaza verilerek kalibrasyon grafikleri çizdirildi.

3.4.7.1. Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi.

Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi'nde temel ilke, atomların belirli dalga boyundaki elektromanyetik ışımayı absorbe etmesine dayanmaktadır. Işık kaynağı olarak "hollow cathode" (oyuk katod) lamba kullanılır. Bu lambalar her elemente özgü belirli bir dalga boyunda ışık yayarlar. Düşük enerjili atomlar dış kaynaktan gelen enerjiyi absorbe ederek yüksek enerjili duruma geçebilirler. Numunedeki elementin elemente özgü ışını absorbe etmesiyle ışında bir azalma oluşur. Bu ışın dedektör aracılığıyla ölçülür (Şekil 8).



Şekil 8. Alevli Atomik Absorpsiyon spektrofotometresi

Tek bir element analizi için oyuk katod lambalar olduğu gibi, birden çok elementin analiz edilmesini sağlayan oyuk katod lambalar da mevcuttur. Bu lambalar katoddaki elemente özgü (analizi yapılan) emisyon hatlarında ışık enerjisi üretir. Lambanın içi argon veya neon gibi inert bir gaz ile doludur. Potansiyel uygulandığında, gaz molekülleri eksite olur ve katoda çarpar. Metal atomları katodun yüzeyinden saçılarak dağılırlar. Dar spektrumdan yayılan ışını absorbe ederek yüksek enerjili duruma geçer. Absorblanan ışın element miktarıyla doğru orantılıdır. Işındaki azalma ölçülerek madde miktarı tayin edilir.

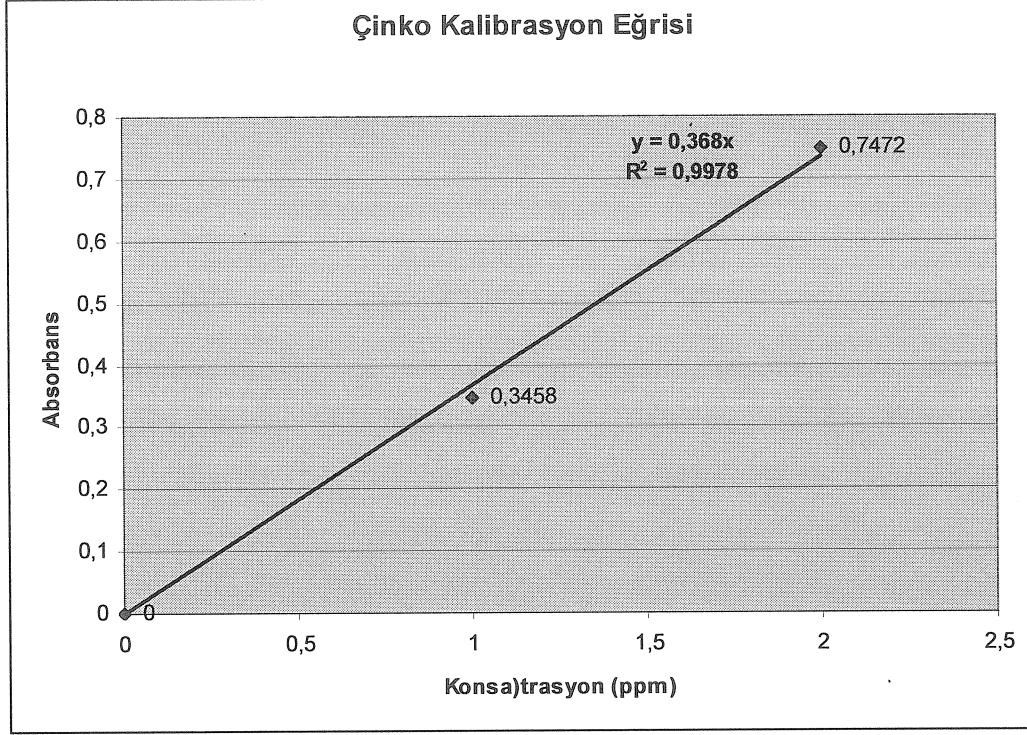
3.4.7.2. Çinko Ölçümü

1000 ppm'lik çinko ana stoğundan 10 ppm'lik 1. ara stok hazırlandı. Bu ara stoktan 1 ve 2 ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$) lik standart çözeltiler hazırlandı. Çinko analizinde analitik koşullar hazırlandı (Tablo 12).

Tablo12. Çinko analizinde analitik koşullar

Genel koşullar	Çinko
Dalga Boyu (nm)	213.9
Slit (nm)	0.7
Lamba akımı (mA)	8
Background düzeltme	D ₂ -BGC
Oksidan	Hava
Gaz	Asetilen
Gaz akışı (L/dk)	2
Alev yüksekliği	7
Alev başlığı açısı	0

Çinko için hazırlanmış standartlar okutulmuş olarak çinko kalibrasyon eğrisi elde edildi (Şekil 9).



Şekil 9. Çinko Kalibrasyon Eğrisi

Çalışmanın güvenilirliği açısından Cromatest Human Multisera Control Linear Chemicals, normal (Lot:19124) ve patolojik kontrol serumları (Lot:19073) okutuldu.

Çalışmaya başlamadan önce serumlar oda ısısına getirildi ve distile su ile 1: 10 dilüe edildi. Numuneler 2 kez okutuldu. Eğer iki okuma arasında %5 ten fazla fark varsa 3. kez okutuldu ve ortalaması alındı. Dilüsyon katsayısı (x10) girildi ve sonuçlar kalibrasyon eğrisine göre ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak okutuldu. Okuma birimini referans birim olan $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'ye çevirmek için faktör (x100) girildikten sonra cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan sonuçlar kaydedildi.

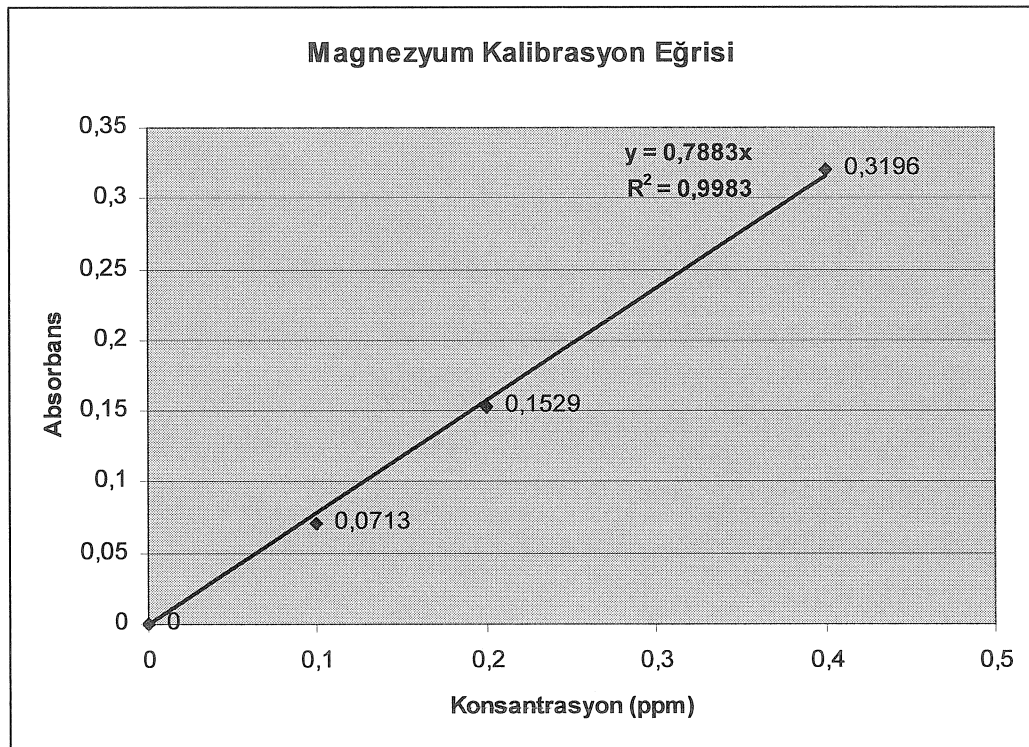
3.4.7.3. Magnezyum Ölçümü

1000 ppm' lik Magnezyum ana stoğundan 10 ppm'lik 1. ara stok hazırlandı. Bu ara stoktan 1 ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$)'lik 2. ara stok, 2. ara stoktan da 0,1ppm, 0,2 ppm, 0,4 ppm'lik standart çözeltiler hazırlandı. Magnezyum analizinde analitik koşullar hazırlandı (Tablo13).

Tablo 13. Magnezyum analizinde analitik koşullar

Genel koşullar	Magnezyum
Dalga Boyu (nm)	285.2
Slit (nm)	0.7
Lamba akımı (mA)	8
Background düzeltme	D ₂ -BGC
Oksidan	Hava
Gaz	Asetilen
Gaz akışı (L/dk)	1.8
Alev yüksekliği	7
Alev başlığı açısı	0

Magnezyum için hazırlanmış standartlar okutulmuş magnezyum kalibrasyon eğrisi elde edildi (Şekil 10).



Şekil 10. Magnezyum Kalibrasyon Eğrisi

Çalışmanın güvenilirliği açısından Cromatest Human Multisera Control Linear Chemicals, normal (Lot:19124) okutuldu.

Çalışmaya başlamadan önce serumlar oda ısısına getirildi ve distile su ile 1: 100 dilüe edildi. Numuneler 2 kez okutuldu. Eğer iki okuma arasında %5 ten fazla fark varsa 3. kez okutuldu ve ortalaması alındı. Dilüsyon katsayısı (x100) girildi ve sonuçlar kalibrasyon eğrisine göre ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak okundu. Okuma birimini referans birim olan mg/dL'ye çevirmek için faktör girildikten sonra cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan sonuçlar kaydedildi.

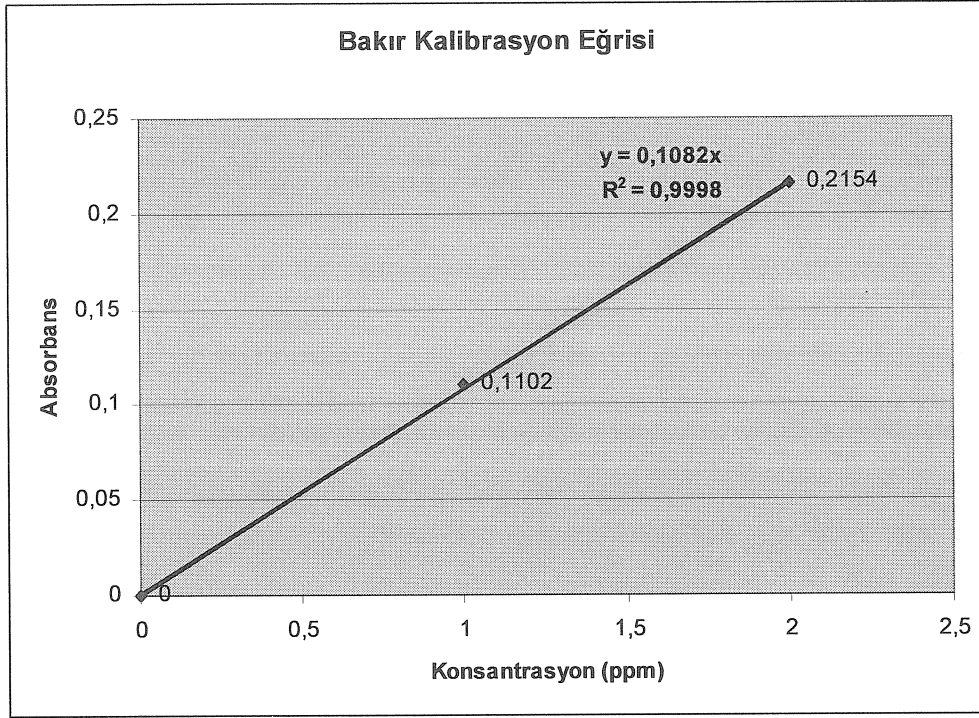
3.4.7.4. Bakır Ölçümü

1000 ppm' lik bakır ana stoğundan 10 ppm'lik 1. ara stok hazırlandı. Bu ara stoktan 1 ve 2 ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$) lik standart çözeltiler hazırlandı. Bakır analizinde analitik koşullar hazırlandı (Tablo 14).

Tablo 14. Bakır analizinde analitik koşullar

Genel koşullar	Bakır
Dalga Boyu (nm)	324.8
Slit (nm)	0.7
Lamba akımı (mA)	6
Background düzeltme	D ₂ -BGC
Oksidan	Hava
Gaz	Asetilen
Gaz akışı (L/dk)	1.8
Alev yüksekliği	7
Alev başlığı açısı	0

Bakır için hazırlanmış standartlar okutulmuş bakır kalibrasyon eğrisi elde edildi (Şekil 11).



Şekil 11. Bakır Kalibrasyon Eğrisi

Çalışmanın güvenilirliği açısından Cromatest Human Multisera Control Linear Chemicals, normal (Lot:19124) ve patolojik kontrol serumları (Lot:19073) okutuldu.

Çalışmaya başlamadan önce serumlarda ısıtısına getirildi ve distile su ile 1: 10 dilüe edildi. Numuneler 2 kez okutuldu. Eğer iki okuma arasında %5 ten fazla fark varsa 3. kez okutuldu ve ortalaması alındı. Dilüsyon katsayısı (x10) girildi ve sonuçlar kalibrasyon eğrisine göre ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak okutuldu. Okuma birimini referans birim olan $\mu\text{g}/\text{dL}$ 'ye çevirmek için faktör (x100) girildikten sonra cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan sonuçlar kaydedildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (version 13. 0) hazır paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Independent Samples t testi kullanıldı. Gruplar kendi içinde pearson linear korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel incelemede 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart

sapma olarak ifade edildi. Örneklem hacmini hesaplamada bel çevresi dikkate alınarak (F. Corica at all.) $i-Mg < 0.46$ olanlarda bel çevresi kadınlar için > 88 , erkekler için >102 , olanların oranı % 41.5 alındı (141). Bu orana göre Power=0.80, $\alpha=0.05$ olacak şekilde $n=16$ olarak bulunmuştur. Bu nedenle bizim hasta ve kontrol popülasyonumuz yeterli görünmektedir.

4. BULGULAR

MS'li grup ile kontrol grubu arasında bel çevresi, trigliserid, sistolik kan basıncı arasında anlamlı fark vardı. Diastolik kan basıncı, HDL, açlık kan şekeri arasında gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların metabolik sendrom kriterleri ve rutin laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametre	Kontrol Grubu	MS Grubu	Tüm Kişiler	P değeri (kontrol ve MS grup karşılaştırmasında)
Kişi sayısı	34	26	60	
Cinsiyet	18K/16E	19K/7E	37/23	
Belçevresi(cm)	88.2±10.9	104.4±14.4	95.2±14.8	0.001
SKB (mm-Hg)	120.5±19.2	140.9±25	129.3±23.9	0.001
DKB(mmHg)	76.8±10.8	83.4±13.7	79.7±12.5	0.052
AKŞ (mg/dl)	92.5±17.5	102.9±27	97.0±22.3	0.081
TG (mg/dl)	94.3±31.6	154.3±43.9	120.3±47.7	0.007
HDL (mg/dl)	40.7±13.8	34.8±10.8	38.2±12.9	0.070

Tablo 16. Grupların serum Zn, Mg, Cu düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol Grubu	MS Grubu	Tüm Kişiler	P değeri (kontrol ve MS grup karşılaştırmasında)
Zn	80.76±12	77.66±9	79.41±11	0.2
Mg	1.92±0.4	1.93±0,3	1.93±0,3	0.9
Cu	94.82±19	103.06±22	98.39±21	0.9

Çinko düzeyi MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ($p=0.2$), bakır düzeyi ise kontrol grubuna göre daha yüksek ($p=0.9$) olmasına rağmen bu farklar anlamlı değildi. Her iki grubun magnezyum düzeyleri arasında ise fark yoktu (Tablo 16).

Metabolik sendrom kriterleri (bel çevresi, glukoz, sistolik ve diastolik kan basıncı, HDL, trigliserid) ile Zn, Mg, Cu arasındaki korelasyonlar araştırıldı. Zn ve Cu arasında negatif korelasyon görülse de anlamlı değildi. Tüm parametrelerin korelasyonları Tablo 17'de gösterilmiştir (Sayfa 54).

Tablo 17 : Metabolik sendrom kriterleri ile Zn, Mg, Cu arasındaki korelasyonlar

	Zn	Mg	Cu	Bel çevresi	Sist. Tans. Ort.	Diast. Tans. Ort.	Glukoz	Trigliserid	HDL
Zn	1	-,020	-,063	-,038	,100	,195	-,104	,092	,081
		,882	,631	,771	,449	,136	,428	,484	,539
		60	60	60	60	60	60	60	60
Mg	-,020	1	-,031	-,007	-,104	-,016	-,086	-,033	-,004
	,882		,817	,955	,428	,902	,512	,802	,974
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Cu	-,063	-,031	1	,069	,026	-,102	,031	,167	-,203
	,631	,817		,598	,845	,437	,817	,202	,119
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Bel çevresi	-,038	-,007	,069	1	,347(**)	,057	,291(*)	,390(**)	-,181
	,771	,955	,771		,007	,665	,024	,002	,168
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Sist. Tans. Ort.	-,100	-,104	,026	,347(**)	1	,717(**)	-,040	,364(**)	-,135
	,449	,428	,845	,007		,000	,761	,004	,304
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Diast. Tans. Ort.	,195	-,016	-,102	,057	,717(**)	1	-,148	,216	-,061
	,136	,902	,437	,665	,000		,260	,097	,644
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Glukoz	-,104	-,086	,031	,291(*)	-,040	-,148	1	,280(*)	-,039
	,428	,512	,817	,024	,761	,260		,030	,768
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Trigliserid	,092	-,033	,167	,390(**)	,364(**)	,216	,280(*)	1	-,333(**)
	,484	,802	,202	,002	,004	,097	,030		,009
	60	60	60	60	60	60	60	60	60
HDL	-,081	-,004	-,203	-,181	-,135	-,061	-,039	-,333(**)	1
	,539	,974	,119	,168	,304	,644	,768	,009	
	60	60	60	60	60	60	60	60	60

** Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlı

* Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlı

5.TARTIŞMA

Metabolik sendromun gelişmesinden asıl sorumlu olan mekanizma insülin direncidir. İnsülin direnciyle başlayan bu sendrom sonucunda kardiyovasküler hastalıklar gelişmektedir. Hem ülkemizde hem de diğer ülkelerde prevalansı giderek artmakta olan bu sendromla ilgili çeşitli markırların bulunması hastalığın daha önceden tespit edilmesi ve önlemler alınmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle birçok enzim sisteminde yer almaları ve insülin direncinde etkili rol almaları nedeniyle eser elementlerin, metabolik sendromun hem nedeninin belirlenmesinde hem de tedavi aşamasında kullanılabileceğini düşündürmektedir. Eser elementlerin metabolik sendromla ilişkileri hakkında ülkemizde çok az sayıda çalışma yapılmış olması nedeniyle bu çalışmalara katkıda bulunmak için biz de Aydın bölgesinde oturan 26 metabolik sendromlu hastada serum çinko, bakır ve magnezyum düzeylerini belirledik.

Çalışmamızda MS' lu grupta serum bakır düzeyini kontrol grubuna göre yüksek ($103.1 \pm 21.8 / 94.8 \pm 19.2$) ve çinkoyu MS'lu grupta kontrol grubuna göre düşük ($77.7 \pm 9.1 / 80.8 \pm 11.9$) bulmamıza rağmen bu farklar anlamlı değildi. Magnezyum düzeylerinde ise her iki grup arasında fark gözlenmedi.

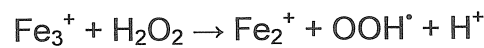
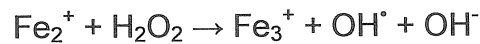
Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Oksidatif strese en duyarlı yapılardan biri olduğu bilinen beta hücrelerinde gözlenen hasarın, hipergliseminin toksik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (133). Hidrojen peroksidin, yüksek reaktiviteye sahip bir ROS ürünü olan $OH\cdot$ radikaline dönüşmesi sonrası insülin reseptör sinyal sistemi üzerinde etkili olduğu ve insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü araştırmacıların savları arasında bulunmaktadır. Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir (133,134). Bu durum MS'li hastalarda patogenezin insülin direnciyle başlamasının bir açıklaması olabilir.

Hindistanda 3575 kişide yapılmış bir çalışmada diyetlerinde düşük Zn bulunan kişilerde, koroner arter hastalığı, diyabet ve glikoz intoleransının prevalansları anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Diyetinde düşük Zn alan kişilerde hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyelerinin prevalansları daha yüksek ve serum lipoprotein(a) ve 2. saat plazma insülin seviyeleri, düşük Zn alımıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (135).

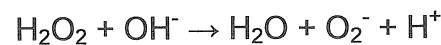
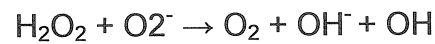
Tahran Üniversitesi'nde tip- 2'li diyabetlilerde yapılan bir çalışmada 3 haftalık Mg ve Zn verilmesinden sonra açlık glukozu, hemoglobin-A1c, fruktozamin, serum insülin ve insülin rezistansı tekrar ölçülmüştür. Açlık glukozu MS'lu grupta 3 hafta önceye göre düşük bulunmuş, ancak diğer parametrelerde anlamlı değişiklik görülmemiştir (136).

Eser elementler normal fizyolojik sınırlar içinde çeşitli metabolik ve sinyal ileti sistemlerinde önemli roller üstlenmişlerdir. Mg, Zn ve Cu çeşitli metalloenzimlerin yapısında bulunan bileşenlerdir. Bu enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikalini hidrojen perokside ve oksijene dönüştürürken, katalaz (CAT) da hidrojen peroksiti suya dönüştüren antioksidan enzimlerdir. Aşırı hidrojen peroksit ile birleşen Fe ve Cu gibi geçiş elementleri Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşumunu artırmaktadır.

FENTON REAKSİYONU:



HABER – WEISS REAKSİYONU:



Buna ek olarak Cu metal iyonları ROS ve lipid peroksitlerinin oluşumuyla ilgili benzer reaksiyonlara maruz kalır. Bu da demir ve bakırın rüptüre vaso vasorumdan salınımına ve hasar üzerinde aterosklerotik plak oluşumuna neden olur (137). Bu nedenle yüksek bakır düzeylerinin, MS'li hastalarda gelişen kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış reaktif oksijen türlerinin (ROT) ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Oksidatif hasarın diabetes mellitus, kalp damar, kanser, hematolojik hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hidroksil radikali de aşırı okside edici bir reaktif radikal olup DNA hidroksilasyonu, protein agregasyonu, membran lipid peroksidasyonuna neden olmakta ve çoğu biyomolekülle reaksiyona girebilmektedir (133).

SOD enziminin aktivitesi için esansiyel elementlerden olan Cu ve Zn, antioksidan sisteme önemli katkıda bulunurlar. Cu aynı zamanda GSH ile ilişki bir metaldir. Eritrositlerde Cu transportunda GSH önemli rol oynamaktadır. Antioksidanlardan olan redükte glutatyon (GSH) eritrositlerde bol miktarda bulunmaktadır. GSH dokuları serbest radikallere karşı lipid peroksidasyonunu sınırlandırarak korumaktadır. Ancak bakır yüksekliğinde bu denge tersi yönde değişebilir (137,138).

GSH yapısında bulunan SH grupları birçok metale afinite gösterir, metallerin reaksiyona girmesini azaltabilir ya da konjugat oluşturarak hücre dışına atılmalarına neden olabilir. Cu, Fe'in bağırsaklardan emilimi ve dokulardan plazmaya dağılımını etkilemektedir. Ayrıca Fe'in Hb oluşumunda kullanılabilmesi ve eritrosit yapımı için gerekli bir elementtir. Zn metabolik olaylarda protein, karbonhidrat, enerji, nükleikasit, lipid ve hem sentezinde, gen ekspresyonu, doku sentezi ve embriyogenezde önemli roller üstlenmiştir. Ayrıca Zn hücre membranı ve damar endotelinin stabilizasyonunu sağlamaktadır. Redoks aktivitesi olmadığı için bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Oysaki redoks aktif metaller olan Fe ve Cu RNA ve DNA'ya kilitlenir ve radikal reaksiyonları başlatır ve bu reaksiyonlar nükleik asitlerin hasara uğramasına neden olur. Cu ve Fe hidroksil radikal oluşumunu arttırarak lipid peroksidasyonuna neden olurken, Zn lipid peroksidasyonunu engelleyen bir metal olarak görev almaktadır. Redoks aktif geçiş metallerinden olan Fe ve Cu oksidatif hasarı arttırdığını gösteren ya da eksikliklerinde antioksidan savunmanın azaldığını gösteren bulgular mevcuttur (138).

Lübnanlı metabolik sendromlu hastalarda yapılmış bir çalışmada plazma çinko, bakır ve selenyum düzeylerine bakılmış metabolik sendrom ve komponentleriyle ilişkileri incelenmiş, bakır ve selenyum düzeyleri MS'li hastalarda

kontrol grubuna göre normal bulunurken bu kişiler çinko eksikliği açısından riskli bulunmuşlar. Ayrıca MS'lu grupta bakır sadece total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ile korele bulunmuş (139).

Magnezyum, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, insülin direnci gibi birçok hastalığın patogenezinde anahtar rol oynar (140). İtalya'da yapılan bir çalışmada 290 tip- 2 diyabetli hastanın iyonize Mg (iMg) düzeyine bakılmış ve iMg düşük olan grupta metabolik sendrom kriterleri daha fazla pozitiflik izlenmiş (141).

Magnezyumun hücre içindeki eksikliği insülin direncinin bir etkisi yada nedeni olabilir. Mg eksikliği hem tip- 1 hem tip- 2 diyabette bildirilmiştir. Primer olarak bu hastalar ozmotik diürez nedeniyle Mg kaybı için risklidir. Ancak serum glikozu düzeltildikten sonra da altta yatan Mg eksikliği her zaman düzelmemektedir (140).

İspanya 'da yapılmış bir çalışmada bir kısmı MS olan 92 diyabetik hastanın serum magnezyum, bakır ve çinko düzeyleri sağlıklı kontrol bireylerle karşılaştırılmış ve anlamlı fark sadece bakır seviyelerinde tespit edilmiş Mg ve Zn düzeylerinde fark bulunamamış (142). Bizim çalışmamızda da serum Mg düzeylerinde anlamlı bir fark bulamadık.

İntraselüler magnezyum miktarı ekstraselülerden yaklaşık 10 kat fazladır ve bu yüzden serum total magnezyum ölçümleri vücut magnezyumunu tam olarak yansıtmaz. Buna karşın magnezyumun serbest formu olan iyonize magnezyumun ölçümü, hem hücre içine kolay diffüze olabilmesi hem de vücutta rol oynayan aktif formu olması açısından oldukça anlamlı olabilir (140,142)

Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada ise farklı 2 bölgede yaşayan kişiler arasında bakır, Zn ve Se düzeyleri ile MS'un komponentleri arasındaki ilişki incelenmiş ve bir bölgede serum Zn ve Cu düzeyleriyle total kolesterol arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca Cu ile CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (143).

Tip- 1 (insülin bağımlı diyabet) diyabetlilerde yapılan bir çalışmada serum Zn seviyeleri normal bireylere göre anlamlı düşük bulunurken serum bakırı yüksek, Mg seviyeleri ise düşük bulunmuştur. Bu çalışmalardaki benzer sonuçları tip 2 diyabette de elde eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bu değişikliklerin nedeni muhtemelen her 2 tipte de ortak olan insülin rezistansına bağlı değişimler olabilir

(144). Ancak 37 tip-1 diabetliden oluşan başka bir çalışma grubunda Zn seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken Mg ve Cu seviyeleri anlamlı ilişki göstermemiştir (145).

Birçok çalışma serum bakır düzeylerini MS' lulara göre kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuş fakat bazı çalışmalarda anlamlı fark bulunamamıştır. Serum Zn ve Mg düzeyleri birçok çalışmada kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Çalışma sonuçlarındaki bu farklar hem yöresel beslenme tarzından, hem de kişisel beslenme alışkanlıklarından dolayı vücuda alınan element miktarlarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu elementlerin bir kısmı vücutta proteinlere bağlı olarak bulunduğu için bu proteinlerin miktarları ve metabolizmalarından ekstrasellüler element düzeyleri etkilenebilir. Yapılan birçok çalışma da bizim çalışmamızda olduğu gibi az sayıda hasta ile yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubumuzun sayısı yapılan power analizde yeterli görünmesine rağmen, beslenme alışkanlıklarının da sorgulandığı daha geniş çalışmalara gerek olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda Aydın ilinde yaşayan MS hasta grubunun kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, serum Cu düzeylerinin yüksek Zn düzeylerinin ise düşük olduğunu saptadık. Magnezyum düzeylerinde ise her iki grup arasında fark yoktu. Cu, Zn ve Mg düzeylerinin birbirleri ve MS kriterleri arasında korelasyon yoktu.

Aydın ilinde yaptığımız bu çalışma, hasta ve kontrol grubumuzun yöresel beslenme alışkanlıklarının büyük olasılıkla Cu, Zn ve Mg düzeylerini etkilediğini düşündürmektedir. Hasta ve kontrol grubumuzun sayısı yapılan power analizde yeterli görünmesine rağmen, beslenme alışkanlıklarının da sorgulandığı daha geniş çalışmalara gerek olduğunu düşünüyoruz.

7. ÖZET

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA BAKIR, ÇİNKO VE MAGNEZYUM SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,09100-Aydın

Metabolik sendrom (MS) insülin direnci, bozulmuş glukoz intoleransı, abdominal obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bir durumdur. Çinko (Zn), bakır (Cu) ve magnezyum (Mg) seviyelerinin özellikle koroner kalp hastalıkları olmak üzere çeşitli kronik hastalıkların gelişimiyle ilgili olduğu bildirilmiştir. Metabolik sendrom da serum Mg, Cu ve Zn seviyelerindeki değişimle ilgili de olabilir. Bununla birlikte Türkiye'deki metabolik sendromlu kişilerin serum çinko, bakır ve magnezyum seviyeleriyle ilgili fazla bilgi bulunmamaktadır.

Çalışma 34'ü kontrol 26'sı metabolik sendromlu 60 kişiyi kapsamaktadır. Bunların 37'si kadın 23'ü erkekti. MS tanısı ATP-III kriterlerine göre aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının varlığında konuldu: Erkeklerde bel çevresi >102, kadınlarda bel çevresi >88, yükselmiş kan basıncı (tedavi edilen hipertansiyon veya ortalama 2 ölçümün ortalamasında sistolik kan basıncı >130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı > 85 mmHg), yükselmiş trigliserid (>150 mg/dL), azalmış HDL (<40mg/dL erkekler, <50 mg/dL kadınlar),artmış açlık kan glukozu (110 mg/dL) veya diyabet. Serum çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri atomik absorpsiyon spektrofotometre ile ölçüldü. İstatistiksel analizler SPSS v.13.0 kullanılarak Independent Samples t testi ve Pearson linear korelasyon analizi ile değerlendirildi. MS'lu grubun serum çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Kontrol grubu ve MS'lu grubun serum çinko, bakır ve magnezyum seviyelerinde görülen fark anlamlı bulunmadı. Serum çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri MS'un hiçbir komponentiyle korelasyon göstermedi.

Aydın ilinde yaptığımız bu çalışma, hasta ve kontrol grubumuzun yöresel beslenme alışkanlıklarının büyük olasılıkla Cu, Zn ve Mg düzeylerini etkilediğini düşündürmektedir. Hasta ve kontrol grubumuzun sayısı yapılan power analizde yeterli görünmesine rağmen, beslenme alışkanlıklarının da sorgulandığı daha geniş çalışmalara gerek olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, bakır, çinko, magnezyum

8. SUMMARY

SERUM LEVELS OF COPPER, ZINC AND MAGNESIUM LEVELS IN THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Adnan Menderes University, Medical Faculty, Biochemistry Dep. 09100-Aydın

Metabolic syndrome (MS) is a comorbidity of insulin resistance, impaired glucose tolerans, abdominal obesity, hypertension and dyslipidemia and associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD). Zinc (Zn), copper (Cu), and magnesium (Mg) levels were reported to be linked to the development of chronic diseases, especially coronary heart disease (CHD). Metabolic syndrome might be linked to alterations in serum levels of the mineral elements magnesium, copper and zinc. However, not too many data are available on the serum levels of zinc, copper, and magnesium of the people with metabolic syndrome in Turkey.

Sixty subjects were included in the study. Twentysix of the subjects were with metabolic syndrome and 34 were healthy controls. Of the total, 37 were women and 23 were man. MS diagnosis was made according to ATP-III criteria when three or more of the following factors were present: Waist circumference >102cm for men, or >88cm for women, elevated blood pressure (threated hypertension or systolic blood pressure >130 mmHg and/ or diastolic blod pressure >85mm Hg as mean of two measures), elevated triglycerides (>150 mg/dL), decreased HDL (< 40 mg/dL for men or < 50 mg/dL for women), elevated fasting glucose (110 mg/dL) or diabetes. Serum zinc, copper, and magnesium levels were determined by atomic absorption spectrophotometer. Statistical analyses were performed by Independent Samples t test and Pearson linear correlation using SPSS program version 13. 0.

Serum zinc, magnesium and copper levels were compared between subjects with MS and control group. The differences in serum levels of copper, zinc and magnesium were not significant between MS and control groups. Serum levels of copper, zinc and magnesium did not correlate with any of the metabolic syndrome components.

Our study performed in Aydın, showed that Cu, Zn and Mg levels were probably affected by the regional dietary habits. Although the power analysis suggested that the number of subjects in the two study groups in our study were

sufficient enough to have statistical analysis, we believe it is required to perform studies with higher number of subjects in which the dietary habits are also questioned.

Keywords: Metabolic syndrome, copper, zinc, magnesium.

9. KAYNAKLAR

1. Metabolik Sendrom Klavuzu 2009. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu.
http://www.turkendokrin.org/grup/metabolik_sendrom.pdf
2. Henry RR. Insulin Resistance : From predisposing factor to therapeutic target in type 2 diabetes. Clin Ther 2003;25(suppl):B47-B63.
3. Cameron AJ, Shaw JE and Zimmer PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33:351-375.
4. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, and Haffner SM. NCEP-Defined metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 years and Older. Diabetes 2003; 52:1210-1214
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1597-1607
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-2487
7. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
8. 1st international Congress of "Prediabetes and the Metabolic Syndrome", 13-16 April 2005. Berlin, Germany.
9. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. Diabetes Care 2004;27:2444-9
10. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
11. Onat A, Metabolik sendrom hekimlerimiz için odak. TEKHARF. 2005 <http://tekharf.org/2005.html>

12. Hong Y, Pedersen NL, Brisman K, de Faire U. Genetic and environmental architecture of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60:143-52.
13. Hunt KJ, Heiss G, Sholinsky PD, Province MA. Familial history of metabolic disorders and multiple metabolic syndrome: the NHLBI family hearth study. *Genet Epidemiol* 2000;19(4):395-409.
14. Lee KE, Klein BEK, Klen R. Familial aggregation of components of the multiple metabolic syndrome in the Framingham Heart and Offspring Cohorts: Genetic analysis workshop problem 1. *BMC Genetics* 2003;4(suppl 1):94-98.
15. Mlinar B, Marc J, Janez A, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta* 2007;375:20–35
16. Bloomgarden ZT. Insulin resistance: current concepts. *Clin Ther* 1998;20:16-31.
17. Hanefeld M, Leonhardt W. The metabolic syndrome. Gustav Fischer Verlag Jena. 1st ed.1997; p 25-38
18. Miranda JP, DeFronzo RA, Califf RM, et al. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanism. *American Heart Journal*. 2005;149:33-45
19. Krook A, O'Rahilly S. Insulin Receptors in Syndromes of Insulin Resistance. *Baileire's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;10:97-122
20. Molavi B, Rasouli N ve Kern PA. Metabolik sendrom ve yüksek riskli obezitenin önlenmesi ve tedavisi *Current Opinion in Cardiology Türkçe baskı* 2006;1(4):205-213
21. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
22. Wilson PW, Kannel WB; Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;281:356-359
23. Poulitot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric index of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460–468.
24. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, et al. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism* 2004; 53:495-499

25. McCarthy MF, A paradox resolved: the postprandial resistance explains why adiposity appears Med Hypotheses 2003; 61:173-176
26. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – The role of insuline resistance and sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996;334:374-382.
27. Kaya A. Metabolik sendrom ve hipertansiyon. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2:35-42
28. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insuline resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1997;317:350-7
29. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2399-403
30. Kaplan NM. Clinical Hypertension. Williams and Wilkins, Baltimore 1998; 41:133-246
31. Bloomgarden ZT. Obesity, Hypertension, and Insulin. Resistance. Diabetes Care 2002;25:2088-2097
32. Özgen AG. Metabolik Sendrom Ve Dislipidemi. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2:43-54
33. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, et al. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apo B overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. Atheroscler Thromb 1993;13:1110-1118
34. Boren J, White A, Wettesten M, et al. The molecular mechanism for the assembly and secretion of ApoB-100-containing lipoproteins. Prog Lipid Res 1991;30:205-218
35. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, The Metabolic Syndrome. Lancet 2005;365:1415-1428
36. Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS, Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: Role of central obesity and LIPC polymorphism. J Lipid Res. 2004;45:466-473
37. Fontbonne B, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance

- or diabetes. Result from 11-year follow up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-304
38. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes Med* 1999;25:199-211.
39. Laka HM, Laaksonen DE, Laka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
40. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershatz H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:11404-1409
41. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Peters Harmel AL, McLean BK, Peragallo-Dittko V, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2003;14:335-348.
42. Byrne CD, Wild SH. *The metabolic syndrome*. John Wiley and Sons, Ltd. 1th ed. 2005
43. Hsueh WA, Lyon CJ, Quimnones MJ. Insulin Resistance and the Endothelium *The American Journal of Medicine* 2004;117:109-117
44. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007 Mar;120(3 Suppl 1):S13.
45. Berberoğlu Z, Demirağ HNG. Metabolik sendrom: Endotel disfonksiyonu, Subkilinik inflamasyon ve Hiperkoagülabilite. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):60-70
46. Festa A, D'Agosito R, Howard G, Mykkanen L, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insuline resistance syndrome. *Circulation* 2000;102.:42-47
47. Sonnenberg GE, Krakkower GR, Kissebach AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12:180-186
48. Behrendt D, Ganz P 2002 Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 90(suppl):40- 48
49. Berg AH, Coombs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002 ;13:84-89

50. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9):1511-1529
51. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: Metabolic control and regulation *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003;17:108-113
52. Brabant G, Horn R, Muhlen A, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia* 2000;43:438-442
53. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401
54. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:193-311
55. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements* 2005;67-114
56. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1784-1792
57. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975 -981
58. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements* 2005;67-114
59. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2002;13(1):18-22
60. Broglio F, Prodam F, Me E, et al. Ghrelin: endocrine, metabolic and cardiovascular actions. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(5 Suppl):23-25
61. Poykko SM, Ukkola O, Kauma H, et al. The negative association between plasma ghrelin and IGF-I is modified by obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:309-16
62. David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia. W. B. Saunders Company. Pp 1029-1055, 1999.
63. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology . *Physiol Rev* 1993, 73:79-118.
64. Barceloux DG. Zinc. *Clin Toxicol* 1999, 37:279-292.

65. Krebs NF, Westcott JE, Huffer JW, Miller LV. Absorption of exogenous zinc and secretion of endogenous zinc in the human small intestine. *FASEB J* 1998; 12: A345
66. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256: G87-G91.
67. Nancy FK. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000; 130: 1374-1377.
68. Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology; a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 1996, 271: 1081-1085.
69. Underwood JE. Zinc. In: Trace elements in human and animal nutrition; New York, Academic Press, Pp 196-237, 1977
70. Maret W. Oxidative metal release from metallothionein via zinc-thiol/disulfide interchange. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 9: 237-241.
71. McMahon RJ, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *J Nutr* 1998, 128: 667-670.
72. Taylor JA, Simons TJ. The mechanism of zinc uptake by cultured rat liver cells. *J Physiol (Lond)* 1994, 474: 55-64.
73. Raffaniello RD, Lee SY, Teichberg S, Wapnir RA. Distinct mechanisms of zinc uptake at the apical and basolateral membranes of Caco-2 cells. *J Cell Physiol* 1992, 152: 356-361.
74. Ackland ML, Danks DM, McArdle HJ. Studies on the mechanism of zinc uptake by human fibroblasts. *J Cell Physiol* 1988, 135: 521-526.
75. Bobilya DJ, Briske-Anderson M, Reeves PG. Zinc transport into endothelial cells is a facilitated process. *J Cell Physiol* 1992, 151: 1-7.
76. Mas A., Sarkar B. Binding, uptake and efflux of ⁶⁵Zn by isolated human trophoblast cells. *Biochim Biophys Acta* 1991, 1092: 35-38.
77. Dijkstra M, Kuipers F, Smit EP, Havinga R, Vonk RJ. The role of glutathione in bile secretion of endogenous trace elements in rats. *J Lab Clin Med* 1993, 121: 751-758.
78. Lothar R, Holger K. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000; 130: 1407S-1411S.

79. Bui LM, Dresendorfer RH, Keen CL, Summary JJ, Dubick MA. Zinc status and interleukin-1- β - induced alterations in mineral metabolism in rats. PSEBM 1994, 206: 438-444.
80. Mocchegiani E, Verbanac D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Radosevic-Stasic B et al. Zinc and metallothioneins on cellular immune effectiveness during liver regeneration in young and old mice. Life Science 1997, 61: 1125-1145.
81. Dardenne M, Pleau JM, Nabama B, Lefancier P, Denien M, Choay J. et al. Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. Proc Natl Acad Sci 1982, 79: 5370-5373.
82. Cheng Y, Liu YF, Liang J. Protective effect of zinc: a potent heat shock protein inducer in cold preservation of rat liver. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2002, 1: 258-261.
83. Henkin RI. Trace metals in endocrinology. Med Clin North Am 1976, 60: 779-797.
84. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Sootweg MC. Growth hormone and bone. Endocrinol Rev 1998; 19: 55-79.
85. Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. Am J Clin Nutr 1995, 61: 1030-1036.
86. Maureen MB. Zinc deficiency and child development. Am J Clin Nutr 1998; 68(suppl): 464S-469S.
87. Michael H. Human zinc deficiency. J Nutr 2000; 130: 1344S-1349S.
88. Chesters JK, Petrie L, Travis AJ. A requirement for Zn²⁺ for the induction of thymidine kinase but not ornithine decarboxylase in 3T3 cells stimulated from quiescence. Biochem J 1990, 272: 525-527.
89. Mills CF, Quarterman J, Chesters JK, Williams RB, Dalgarao AC. Metabolic role of zinc. Am J Clin Nutr 1969, 22: 1240-1249.
90. Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. Brain Res Bull 2000, 34: 137-148.
91. Frederickson CJ. Neurobiology of zinc and zinc containing neurons. Int Rev Neurobiol 1989, 31: 145-238.
92. Wyllie AH. Apoptosis: an overview. Br Med Bull 1997, 53: 451-465.

93. Sunderman FW. The influence of zinc on apoptosis. *Ann Clin Lab Sci* 1995; 25:134-142.
94. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17: 109-115.
95. Prasad AS. Laboratory diagnosis of zinc deficiency. *J Am Coll Nutr* 1985, 4: 591-598.
96. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988; 34:161-219.
97. White RE, Hartzell HO. Magnesium ions in cardiac function. *Biochem Pharmacol* 1989;38: 859-867.
98. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: A review. *Am J Med* 1994;96: 63-76.
99. Marino PL. Calcium and magnesium in critical illness: A practical approach. In: Sivak ED, Higgins TL, Seiver A, eds. *The high risk patient: Management of the critically ill*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 1183- 1195.
100. Reinhart RA. Magnesium metabolism: A review with a special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988;148: 2415-2420.
101. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987;33:1965-1970.
102. Anast CS, Winnacker JL, Forté LR. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42: 707-717.
103. Alvarez-Lefmans FJ, Giraldez F, Gamino SM. Intracellular free magnesium in excitable cells: Its measurement and its biologic significance. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65: 915-925.
104. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia: Requested vs routine. *JAMA* 1990; 263:3063-3064.
105. Reinhart RA. Magnesium deficiency: Recognition and treatment in emergency medicine setting. *Am J Emerg Med* 1992; 10:78-83.
106. Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. *Crit Care Med* 1985; 13:19-21.
107. Whang R. Magnesium deficiency: Pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med* 1987; 82:24-29.

108. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:564-572.
109. Huang Y, Zhang W, Wang L. Study of magnesium and calcium levels of plasma and within erythrocyte before and after magnesium sulfate treatment in patients with pregnancy induced hypertension. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1998;33:325-327.
110. Kelly GS. Insulin resistance: Lifestyle and nutritional interventions. *Altern Med Rev* 2000; 5:109-132.
111. Akçil E, Tug T, Döşeyen Z. Antioxidant enzyme activities and trace element concentrations in ischemia-reperfusion. *Biol Trace Elem Res* 2000;76:13-17.
112. Manuel Y, Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: Effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:374-382.
113. Fauteck JD, Mockmann J, Bockers TM, Wittkowski W, Kohling R, Lucke A, et al. Melatonin reduces low-Mg epileptiform activity in human temporal slices. *Exp Brain Res* 1995; 107:321-325.
114. Resnick LM, Bardicef O, Altura BT, Alderman MH, Altura BM. Serum ionized magnesium: relation to blood pressure and racial factors. *Am J Hypertens* 1997; 10:1420-1424.
115. Kharb S, Singh V. Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with myocardial infarction. *J Assoc Physicians India* 2000;48:484-485.
116. Shah GM, Kirschenbaum MA. Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:58-64.
117. Sasaki S, Oshima T, Matsuura H, Ozono R, Higashi Y, Sasaki N, et al. Abnormal magnesium status in patients with cardiovascular diseases. *Clin Sci (Colch)* 2000 Feb;98: 175-181.
118. Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate irreversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1996; 85:117-124.

119. Lee EJ, Ayoub IA, Harris FB, Hassan M, Ogilvy CS, Maynard KI. Mexiletine and magnesium independently, but not combined, protect against permanent focal cerebral ischemia in Wistar rats. *J Neurosci Res* 1999; 58:442-448.
120. Bohl CH, Volpe SL. Magnesium and exercise. *Critical Rev Food Sci Nutr* 2002; 42:533-563.
121. Ravn HB. Pharmacological effects of magnesium on arterial thrombosis-mechanisms of action. *Magnes Res* 1999; 12:191-199.
122. Tietz NW Textbook of clinical chemistry. WB Saunders Company, Philadelphia. 8C-Trace elements s:981-984, 1998
123. Milne DB Copper intake and assessment of copper status. *Am J Clin Nutr.* May;67(5 Suppl):1041-1045. 1998
124. Uauy R, Olivares M, Gonzalez M Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr.* May;67(5 Suppl):952-959. 1998
125. Berkaw R The Merck Manual. Cev. Mehmet Pekus, cilt 1. Merck yayıncılık İstanbul s:695-696, 1986
126. Taner MS (1998) Role of Copper in Indian childhood cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 67: 1074- 1081
127. Müller T, Feichtinger H, Berger H, Müller W (1996) Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. *Lancet* 347:877- 880
128. Williams DM Copper deficiency in humans. *Semin Hematol.* 20:118- 28. 1983
129. Hirase N, Abe Y, Sadamura S et al Anemia and neutropenia in a case of copper deficiency: Role of copper in normal hematopoiesis. *Acta Haematol (Basel)* 87:195. 1992
130. Kelley DS, Daudu PA, Taylor PC, Mackey BE, Turnlund JR Effects of low-copper diets on human immune response. *Am J Clin Nutr.* 62: 412- 6. 1995
131. Klevay LM Dietary copper and risk of coronary heart disease *Am J Clin Nutr.* May; 71(5):1213-4. 2000
132. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 1972, 18: 499- 502
133. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2006; 31 (2); 51–56.

134. Houslay MD (1991) 'Crosstalk': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *Eur. J. Biochem.* 195: 1-27
135. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Bajaj S, Gaoli Z, Shoumin Z (1998) Current Zinc Intake and Risk of Diabetes and Coronary Artery Disease and Factors Associated with Insulin Resistance in Rural and Urban Populations of North India. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 17, No. 6, 564–570
136. Farvid M.A.S.*, Siasi F., Jalai M. The Impact Of Vitamin C And E, Magnesium And Zinc On Glycemic Control And Insulin Resistance In Type II Diabetic Patients (TUMJ) January 2007; 64:77-85.
137. Hayden MR and Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutrition & Metabolism* 2004; 1 :10
138. Kızıler AR, Aydemir B, Kurtoğlu E, Uğur A. Beta Talasemi Minörlü Hastalarda Eser Element Ve Oksidatif Hasar İlişkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14: 28-32
139. Obeid O, Elfakhani M, Hlais S, Iskandar M, Batal M, Mouneimne Y, Adra N, Hwalla N. Plasma copper, zinc, and selenium levels and correlates with metabolic syndrome components of lebanese adults. *Biol Trace Elem Res.* 2008 Summer;123(1-3):58-65. Epub 2008 Feb 21.
140. Atabek E, Kurtoğlu S. Magnezyum ve Hastalıklarla İlişkisi. *Sendrom* 2003; 15(8): 60-70
141. Corica F, Corsonello A, Ientile R, Cucinotta D, Di Benedetto A, Perticone F, Dominguez LJ, Barbagallo M. Serum ionized magnesium levels in relation to metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Nutr.* 2006 Jun;25:210-215
142. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome. Aguilar MV, Saavedra P, Arrieta FJ, Mateos CJ, González MJ, Meseguer I, Martínez-Para MC. *Ann Nutr Metab.* (2007) ;51:402-406.
143. Pavlović M, Čorović Naima; Jurasović Jasna; Pizent A, Tomljenović A, Pašalić D. Selenium, zinc and copper in Croatian elderly with and without metabolic syndrome: Comparative population study. International Meeting "Advances in antioxidants (Trace elements, vitamins and polyphenols) : Molecular mechanisms, nutritional and clinical aspects" (5 ;2008)

144. Isbir T, Tamer L, Taylor A, Isbir M. Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res.* 1994;26:41-45.
145. 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 May;23:539-542.