

# Hiperkolesterolemik Diyet ile Beslenen Ratlarda Oral Magnezyum Verilmesinin Serum Lipid Profili Üzerine Etkisi

Fahri Bayıroğlu\*, Ferda Belge\*, Burhanettin Baydaş\*, Kürşat Türkoğan \*\*

**Özet:** Bu çalışma, hiperkolesterolemik diyetle beslenen (%60 sığır ve koyun beyni + %40 normal standart yem ) Wistar albino ratlarda içme suları ile magnezyum (Mg) verilmesinin serum total kolesterol, total trigliserid, glukoz, kalsiyum (Ca) ve Mg seviyelerine etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirildi. Hayvanlardan kanlar deney öncesi ve sonrasında alınarak serumları ayrıldı. Ratlar, hiperkolesterolemik diyetle beslenip içme suları ile Mg alan grup ve yine aynı diyetle beslenip Mg almayan grup olarak ikiye ayrıldı. Deneme sonunda serumlar analiz edildiğinde, içme suları ile Mg alan grubun total kolesterol ve total trigliserid seviyelerinin diğer gruba kıyasla daha düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05). Sonuç olarak, hiperkolesterolemik bireylerde ilave Mg verilmesinin, herhangi bir ciddi yan etki göstermeksizin – aşırı duyarlı ya da çok ciddi böbrek yetersizliği olanlar dışında – kolesterol seviyesini düşürmede etkili olabileceği düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** Mg, hiperkolesterolemi, kan lipidleri, rat.

Magnezyum (Mg), Mg-ATP kompleksi olarak tüm biyolojik proseslerde, glikoliziste, siklik AMP oluşumunda, enerji bağımlı membran transportu ve genetik kodun transmisyonunda görev alan önemli bir mineraldir. Organizmada 300'den fazla enzimin Mg tarafından aktive edildiği bilinmektedir (1). A.B.D. halkının yüksek oranda kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin, yetersiz Mg alımından kaynaklandığı iddia edilmiştir (2). Epidemiyolojik çalışmalar, Mg ihtiva eden sert suları tüketen birey ve gruplarda ya da Mg verilenlerde kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin azaldığını ve daha az hipertansiyona yakalandıklarını öne sürmektedir (1). Yine Mg azlığının, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde indükleyici bir faktör olduğu, deney hayvanlarında hiperlipemiye ve vasküler lezyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (3, 4). Magnezyum eksikliğinde gözlenen bu bulgular yanında, oral magnezyum ilavesinin insüline bağlı olmayan diabetli hastalarda (NIDDM) ve aterosklerotik diyetle beslenen farelerde, total kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve lipid peroksidasyon üzerine inhibe edici etki gösterdiği bildirilmiştir (5, 6). Buna karşın bazı araştırmacılar yüksek dozlarda Mg ilavesinin lipid profili üzerinde hiçbir olumlu etki görülmediğini rapor etmiştir (7-10).

\*Yüzüncü Yıl Üniv. Veteriner Fak. Fiziyojisi AD, Van

\*\*Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları AD, Van

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Burhanettin Baydaş

Yüzüncü Yıl Üniv. Veteriner Fak. Fiziyojisi AD, VAN

Bu çalışmada kolesterol bakımından en zengin doku olarak bilinen hayvansal beyin ile beslenen ratlarda oral magnezyum verilmesinin kan lipid profili üzerine olan etkileri araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Ağırlık ortalamaları 260±25 gr olan Wistar albino cinsi 16 adet erkek rat bir haftalık ortam adaptasyonları sağlandıktan sonra, tesadüfi olarak 2 gruba ayrıldı. Bu süre sonunda her iki gruptan da kuyruk kesme yöntemi ile kan alınarak, serumları ayrılıp analizler yapılmaya kadar -20 °C' de saklandı. Bunlar her iki grubun da başlangıç kontrol değerleri olarak ele alındı. Her iki grup da beyin ile beslemeye bir hafta süre ile kademeli olarak alıştırıldı.

Daha sonra deneme ve kontrol gruplarına %60 taze sığır ve koyun beyni + % 40 ticari rat yemi karıştırılarak verilirken, içme suları distile su olarak ad libitum verildi. Deneme grubuna içme suları ile magnezyum klorit (MgCl<sub>2</sub>. 6H<sub>2</sub>O pure) 100 mg / kg / gün canlı ağırlık dozunda verildi. Yirmibeş günlük deneme süresi sonunda yine her iki gruptan kuyruk kesme metodu ile kan alınarak serumlar ayrıldı. Analizler yapılmaya kadar serumlar -20 °C' de derin dondurucuda saklandı.

Analizler Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Biotrol ticari markaya sahip kitler kullanılarak Technicon RA-XT marka otoanalizörde gerçekleştirildi.

İstatistiksel analizler Minitab paket programında " t " testi ile yapıldı.

## Bulgular

Tablo I. Kontrol ve deney gruplarına ait ortalama biyokimyasal değerler.

Parametreler	n	Başlangıç Kontrol Grubu	Beyin Grubu	Beyin+Mg Grubu
Total Kolesterol (mg/dl)	8	50.57±3.4	72.00±3.8 <sup>a</sup>	57.57±2.5
Total Trigliserid (mg/dl)	8	105±9.9	130.1±8.5 <sup>a</sup>	109.7±7.8
Glukoz (mg/dl)	8	124±9.9	113.3±8.1	116.5±6.5
Ca (mg/dl)	8	16.67±0.22	14.26±0.29	15.62±0.98
Mg (mg/dl)	8	5.7±0.34	6.1±0.38	6.26±0.40

a: Kontrol ve Beyin + Mg grupları ile karşılaştırıldığında (P<0.05).

## Tartışma

Tablo I'den de görülebileceği gibi, beyin ile besleme sonucu total kolesterol miktarının başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamda yükseldiği gözlemlendi. Bu da kısmen de olsa diyet kolesterolünün daha fazla miktarda dolaşıma absorbe edildiğinin göstergesidir (10). Bu da en başta doğal olarak oluşturulmaya çalışılan hiperkolesterolemik diyet uygulamasının başarılı olduğunu göstermektedir. Yine Tablo I'den gözlenebileceği gibi, içme sularına Mg ilave edilen grupta total kolesterol ve trigliserid miktarının, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi (p<0.05).

Bu sonuçlar, Corica (5), Yamaguchi (6) ve Luoma (11)'nin aynı durumu bildiren çalışmaları ile uyum göstermektedir. Yalnız Corica (5)'nin supplement magnezyumu insüline bağlı olmayan diyabetli hastalarda uygulaması, bizim çalışmamızdan farklılık gösterse de Luoma (11) ve Yamaguchi (6) diyabetli olmayan ve hiperkolesterolemik diyetle beslenen deneklerde benzer sonuçları bildirmiştir. Keith ve ark. (12), diyetle aldıkları kolesterol miktarı önerilen miktarın 2.8 katı olan vücut geliştiricilerde, hiperkalsemi ve beraberinde yükselen serum lipidlerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklara yakalanma risklerinde bir artış gözlemişlerdir. McCarty (13) ise Mg'un hem hücre içi hem de hücre dışı Ca seviyesini en aza indirme etkisinden dolayı, Mg eksikliğinin düzeltilmesi ya da parenteral infüzyon ile antihipertansif, antiaterosklerotik, antiaritmik ve antitrombotik etkilerinin açıklanabileceğini bildirmiştir. Yine Altura ve ark. (14) ile Iseri ve ark. (15) da Mg'un bir çok önemli hücresel proseslerde Ca'un etkilerine antagonist etki gösterdiği ve Mg'un kardiyovasküler etkilerinin fizyolojik kalsiyum blokleri olması ile açıklanabileceğini rapor etmiştir. Orrenius ve ark. (16) da Ca ve lipid peroksidasyon arasında oksijen radikalleri

tarafından oluşturulan hücre hasarı patogenezinde birebir ilişkiden söz etmiştir. Nitekim fizyolojik bir Ca antagonisti olarak kabul edilen Mg yetersizliğinde lipoproteinlerin peroksidasyona olan duyarlılığının arttığı bildirilmiştir (17,18). Gueux ve ark. (19), Mg yetersiz beslenen ratlarda VLDL + LDL partiküllerinin, oksidatif hasara daha duyarlı olduklarını ve gözlenen hiperlipeminin lipoproteinlerin kompozisyonunda olan değişikliklerle ilgili olduğunu rapor etmiştir. Buna bağlı olarak Mg yetersiz hipertrigliseridemik ratlarda, aterosklerozun artışı ve doku hasarından lipoproteinlerin peroksidasyona olan artan duyarlılığından kaynaklanabileceğini ifade etmiştir.

Magnezyumun hipokolesterolemik etki göstermesinde, lipid peroksidasyon oluşumunda bozulan Ca dengesini antagonistik bir etki ile önleyerek sanki bir antioksidan gibi iş gördüğü ortaya çıkmaktadır (6,18). Nitekim Westrope ve ark. (20) ile Wilson ve ark. (21), aterosklerozla besledikleri tavşanlarda vitamin E ve BHT gibi antioksidanların plazma kolesterol konsantrasyonlarını azalttığını bildirmiştir. Yine bir başka çalışmada kısmen depolarize hücrelerde Mg'un Ca'ı inhibe etmesiyle otomositemi baskılayarak antiaritmik bir etki gösterdiği rapor edilmiştir (22). Magnezyumun etkisini Ca inhibisyonu üzerinden gösterdiği ortaya çıkmaktadır (6,14,15, 17-19, 22).

Magnezyum supplementinden lipid profili üzerinde olumlu bir etki bildirmeyen James ve ark. (7) bizim çalışmamızdan ve diğer aynı görüşteki çalışmalardan Mg'u bir başka kimyasal ajan (Pravastatin) ile kombine vermesiyle ayrılmaktadır. Hoogerbrugge ve ark. (9) ile Kasım-Karakas ve ark. (8) ise gerek kullandıkları magnezyum bileşiği, miktarı, uygulama süresi ve denek farklılıklarına bağlı olarak belirtilen etkiyi görememiş olabilir.

Bizim çalışmamızda serum Ca ve Mg seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel

anlamda önemli bir fark gözlenmedi. Bu da Mg' un kandaki seviyesinin yükselmesiyle proksimal tubullerden absorpsiyonunun azaltılarak elimine edildiğini göstermektedir (23).

Glukoz seviyeleri de gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark göstermedi. Yalnız deneme öncesi başlangıca göre muhtemelen farklı diyet uygulamasının glukoz miktarını azaltmaya meylettirdiği görülmektedir. Sonuç olarak suplement olarak verilmesi halinde yüksek seviyelere kadar toksikasyon oluşturmadan ciddi böbrek rahatsızlığı çekenler ya da aşırı duyarlı bireyler dışında rahatlıkla tolere edilebilen Mg (24), kardiyovasküler hastalıklara karşı korunma ve tedavide olumlu işaretler vermesi ile bu konuda yeni çalışmalarla daha da umut verici hale getirilebilir

### **The Effect of the Supplemental Magnesium on the Serum Lipids in the Rats Fed with Hypercholesterolemic Diet.**

*Abstract: The purpose of this study was to examine the effect of magnesium the supplementation by the drinking water supplied to Wistar albino rats fed to the hypercholesterolemic diet on serum total cholesterol, total tryglycerides ,glucose, calcium and magnesium levels. Before and after the experiment, the bloods were taken from the tail veins of the animals. Male Wistar albino rats were divided into two groups: rats fed with hypercholesterolemic diet (60% cow and sheep brain freshly and 40% standart rat chop) no Mg in drinking water and rats fed with the same hypercholesterolemic diet with Mg supplementation in drinking water .After the 25 days, rats with Mg supplementation had lower (  $p < 0.05$ ) total cholesterol, triglycerides levels compared with the group did not take the Mg supplementation. It is concluded that Mg supplementation in the patients with hypercholesterolemia may be an effective hypocholesterolemic agent without any adverse effect except in the high sensitive persons or the serious kidney insufficiency.*

**Key words:** Magnesium supplementation, hypercholesterolemia, lipids, rats

#### **Kaynaklar**

1. Shils EM, Rude RK: Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for magnesium dietary recommendations. J Nutr 126: 2398S-2403S, 1996.
2. Anonymous: Alternative medicine expanding medical horizons. A report to the Institutes of Health on Alternative Medical System and Practice in the United States, pp.215-216: 223-224. Government Print Office, Washington, D.C. 1995.
3. Seelig MS: Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. New York, Plenum. 1980.
4. Rayssguier Y, Gueux E: Magnesium and lipids in cardiovascular disease. J Am Coll Nutr 5: 507-519, 1986.
5. Corica F, Allegra A, Benedetto A, Giacobbe MS, Romano G, Cucinotta D, Buemi M, Ceruso D: Effects of oral magnesium supplementation on plasma lipid concentrations in patients with non-insulin-dependant-diabetes mellitus. Magnes Res 7 (1): 43-47, 1994.
6. Yamaguchi Y, Kitagawa S, Kunitomo M, Fujiwara M: Preventive effects of magnesium on raised serum lipid peroxide levels and aortic cholesterol deposition in mice fed an athoregenic diet. Magnes Res.7 (1): 31-37, 1994.
7. O'keefe JH, Harris WS, Nelson J, Windsor SL: Effect of Pravastatin with Niacin or Magnesium on Lipid Levels and Postprandial Lipemia. Am J Cardiol 76: 480-484, 1995.
8. Kasım-Karakas SE, Almario RU, Temel I: Effects of dietary magnesium on fructose-induced insulin resistance and hypertriglyceridemia in hamsters. Nutrition Research 17 (4): 713-719, 1997.
9. Hoogerbrugge N, Cobbaert C, de-Heide L, Birkenhager JC: Oral: Physiological Magnesium Supplementation for 6 Weeks With 1 g/d Magnesium Oxide does not affect Increased Lp(a) Levels in Hypercholesterolemic Subjects. Magnes Res 9 (2): 129-132, 1996.
10. Abbey M, Triantafilidis C, Topping DL: Dietary non-starch polysaccharides interact with cholesterol and fish oil in their effects on plasma lipids and hepatic lipoprotein receptor activity in rats. J Nutr 123: 900-908, 1993.
11. Luoma H, Alakenjala P, Korhonen A, Nevalainen T, Kuronen M, Jauhiainen M: Serum lipoprotein levels in genetically hypercholesterolemic RICO rats: effect of a high-sucrose-cholesterol diet without or with altered magnesium and fluoride content. Scand. J Clin Lab Invest 55 (6): 495-503, 1995.
12. Keith RE, Stone MH, Carson RE, Lefavi RG, Fleck SJ: Nutritional status and lipid profiles of trained steroid-using bodybuilders. Int J Sport Nutr 6 (3): 247-254, 1996.
13. McCarty MF: Complementary vascular-protective actions of magnesium and taurine. A rationale for magnesium taurate. Med Hypotheses 46 (2): 89-100, 1996.
14. Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A: Mg<sup>2+</sup> -Ca<sup>2+</sup> interaction in contractility of vascular smooth muscle : Mg<sup>2+</sup> versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. Can J Physiol Pharmac 65: 729-745, 1987.

15. Iseri LT, French J H: Magnesium nature's physiological calcium channel blocker. *Am Heart J* 108: 188-193, 1984.
16. Orrenius S, Burkit MJ, Kess GEN, Dypbukt JM, Nicotera, P: Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 32: 533-542, 1992.
17. Rayssiguier Y, Gueux E, Bussiere L, Durlach J, Mazur A: Dietary magnesium affects susceptibility of lipoproteins and tissues to peroxidation in rats. *JA Coll Nutr* 12 (2): 133-137, 1992.
18. Rock E, Astier C, Lab C, Vignon X, Gueux E, Motta C, Rayssiguier Y: Dietary magnesium deficiency in rats enhances free radical production in skeletal muscle. *J Nutr* 125: 1205-1210, 1995.
19. Gueux E, Cubizolles C, Bussiere L, Mazur A, Rayssiguier Y: Oxidative modification of triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemic rats following magnesium deficiency. *Lipids* 28 (6): 573-575, 1993.
20. Westrope KL, Miller RA, Wilson RB: Vitamin E in rabbit model of endogenous hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Nutr Rep Int* 25: 83-88, 1982.
21. Wilson RB, Middleton CC, Sun GY: Vitamin E, antioxidants and lipid peroxidation in experimental atherosclerosis of rabbits. *J Nutr* 108: 1858-1867, 1975.
22. Woods KL: Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 32: 3-10, 1991.
23. Massry S G: Pharmacology of Mg. *A Rev Pharmacol* 17: 67-82, 1977.
24. Teo KK, Yusuf S: Role of magnesium in reducing mortality in acute myocardial infarction. A review of the evidence. *Drugs* 46 (3):347-359, 1993.