



Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyumun Leptin ve Trigliserid Düzeylerine Etkisi *

Baycan MOR¹, Ayla ÖZCAN²

¹Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE
²Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

Özet: Vücudun birçok biyokimyasal fonksiyonunda rol oynayan magnezyumun (Mg), leptin ve trigliserid düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanan bu çalışmada materyal olarak iki aylık, 39 adet erkek Swiss albino cinsi fare kullanıldı. Vücut ağırlıkları tartılarak dört gruba ayrıldı. Grup I (Kontrol) standart pellet ve içme suyu, Grup II %31.5 yağ içeren pelet yem ve içme suyu, Grup III %31.5 yağ içeren pelet yem ve 7.5g/L magnezyum sülfat (MgSO₄) içeren su, Grup IV standart pelet yem ve 7.5g/L MgSO₄ içeren su ile 12 hafta boyunca beslendi. Daha sonra anestezi işlemine geçilerek kalpten kan örnekleri alındı ve santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ötenazi işleminden sonra abdominal bölgeden alınan yağ doku örnekleri homojenize edildi. Elde edilen süpernatantlarda leptin, kan serumlarında Mg ve trigliserid analizi yapıldı. Uygulama sonunda Grup I, II ve III'ün ilk ve son ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01) bulundu. Grup II'nin leptin düzeyi Grup I'e göre anlamlı derecede yüksek (p<0.001). Grup IV'ün leptin düzeyinde Grup III'e göre önemli azalma (p<0.001) saptandı. Grup II'nin Mg düzeylerinde Grup I'e, Grup III'ün Mg düzeylerinde Grup IV'e göre istatistiksel olarak önemli azalma (p<0.05) belirlendi. Grup II'nin trigliserid düzeyleri Grup I'e göre, Grup III'ün trigliserid düzeyleri ise Grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı artış (p<0.001) görüldü. Sonuç olarak, yapılan çalışmada yağlı diyetin leptin ve trigliserid düzeylerinde artışa ve Mg düzeylerinde azalmaya neden olduğu saptandı. Yağlı diyetle ilgili olarak artan leptin ve trigliserid düzeylerinin normal seviyelere düşürülmesi bakımından Mg uygulanmasının alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Leptin, magnezyum, obezite, trigliserid, yağlı diyet

The Effect of Magnesium on Leptin and Triglyceride Levels in Mice Fed on a Fatty Diet

Summary: This study was aimed to investigate the effects of magnesium (Mg), playing a role in many biochemical functions of the body, on leptin and triglyceride levels, and 39 two month-old, male Swiss albino mice were used as materials. They were divided into four groups by weighing their bodies. Group I (Control) was fed on standard pellet food and drinking water, Group II was fed on the diet containing 31.5% oil and drinking water, Group III was fed on the diet containing 31.5% oil and drinking water containing 7.5g/L magnesium sulphate (MgSO₄) and Group IV was fed on standard pellet food and drinking water containing 7.5g/L MgSO₄ for 12 weeks. Then blood samples were taken from the heart by passing anesthesia and their serum was separated by centrifuging. Fat tissue samples taken from abdominal region were homogenized after the euthanasia. Leptin was analyzed in the obtained supernatants. Mg and triglyceride were analyzed in the blood serum. At the end of the treatment, the difference between the initial and the final weight of Group I, II and III were found to be statistically significant (p<0.01). In this present study, leptin level of Group II was detected significantly high (p<0.001) when compared to that of Group I. Compared to Group III, it was determined that there was a significant decrease (p<0.001) in the leptin level of Group IV. Compared to the Group I, it was determined that there was a significant decrease (p<0.05) in the Mg level of Group II, and compared to Group IV, it was determined that there was a significant decrease (p<0.05) in the Mg level of Group III. Compared to the Group I, it was determined that there was a significant increase (p<0.001) in the triglyceride level of Group II. Compared to Group IV, it was determined that there was a significant increase (p<0.001) in the triglyceride level of Group III. The results indicated that a fatty diet led to increase in the levels of leptin and triglyceride and decrease in the Mg levels. Depending on a fatty diet, it was concluded that Mg implementation could be used as an alternative method in terms of increasing leptin and triglyceride levels to reach back to normal levels.

Key words: Fatty diet, leptin, magnesium, obesity, triglyceride

Giriş

Enerji harcanması ve besin alımı arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve

aşırı yağ depolanması olarak da tanımlanan obezitede birçok biyokimyasal olay gerçekleşmektedir. Yağlı ve standart diyetle beslenen canlıların yağ dokularından salgılanan leptin ve bazı lipid parametreleri ile ilgili *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yapılmıştır (18,26,27). Dolaşımda serbest ve proteine bağlı olarak bulunan leptin (6,30), ob geninin transkripsiyon

Geliş Tarihi/Submission Date : 19.04.2016
Kabul Tarihi/Accepted Date : 16.08.2016

*Bu çalışma; "Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Magnezyumun Leptin ve Trigliserid Düzeylerine Etkisi" adlı yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.

ürünü olarak tanımlanmaktadır ve ilk kez Zhang ve ark. (41) tarafından keşfedilmiştir. Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, eksikliğinde hiperfaji, morbid obezite, insülin direnci, hiperlipidemi, hipotalamik gonadizm ve bağıışıklığın baskılanması gibi durumlara yol açtığı bildirilmektedir (4,16). Bir tokluk maddesi olarak tanımlanan leptin reseptörlerinin başta hipotalamus olmak üzere kalp, plasenta, akciğerler, karaciğer, kas, böbrekler, pankreas, dalak, timus, prostat, testisler, overler, ince barsaklar ve kolonda gösterilmesi, leptinin sadece enerji düzenlenmesinde değil, vücudun birçok fonksiyonlarının düzenlenmesinde de etkili olduğu kanaatini oluşturmuştur (12).

Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda magnezyum (Mg) düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve insülin direncinin arttığı bildirilmiştir (22,25). Magnezyum karbonhidrat metabolizmasında birçok enzimin kofaktörü olup, glukoz homeostazında, insülin aktivitesinde ve tip II diyabet gelişiminde önemli rol oynamaktadır (17,32). Magnezyum eksikliğinden dolayı en sık karşılaşılan hastalık diyabetes mellitus olup, %25-39 prevelansa sahip olduğu bildirilmiştir (9,11,33).

Magnezyum'un hormonların salınımı ve aktivitesini etkileyerek kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde rolü olduğu kaydedilmiştir (9). Magnezyum eksikliği sonucu insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktivitesinin bozulduğu ve insülin direncinin geliştiği bildirilmiştir (5,20). İnsülin direncinin genetik etkisinin yanı sıra obezitenin, düzensiz yağ birikimi ve artmış serbest yağ asidi konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (19). Obezite ile Mg arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalarda obez bireylerin serum Mg düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (22,25,31).

Yağlı diyetle beslenmiş farelerde leptin ve trigliserid parametreleri birçok çalışmada yer almaktadır (8,10,23,26-28,38,39). Fakat Mg'un leptin düzeylerine etkisi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada organizma üzerinde çok sayıda olumlu etkileri olan Mg'un yağlı diyetle beslenmiş farelerde leptin ve trigliserid düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Deneysel Hayvan Laboratuvarı'ndan temin edilen ve Yerel

Etik Kurulunca (HADYEK/36643897-51) kullanılması onaylanan, 34.36 ± 4 g ağırlıkta, 39 adet, iki aylık Swiss albino cinsi erkek fare kullanıldı. Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma, Barındırma ve Uygulama Merkezi'nde 15 gün boyunca adaptasyonu sağlanan fareler, diüurnal ışık şartlarında (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık), %40 nem oranı ve 22 °C sıcaklık bulunan bir ortamda tutuldu. Bu farelerden rastgele seçilerek her birinde on adet olacak şekilde dört grup oluşturuldu ve vücut ağırlıkları tartılarak kaydedildi.

Grup I (Kontrol): Standart pelet yem ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi.

Grup II: Yağlı diyet (%31.5 hayvansal yağ içeren diyet) ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi.

Grup III: Yağlı diyet (%31.5 hayvansal yağ içeren diyet) ve içme sularına 7.5 g/L magnezyum sülfat ($MgSO_4$) katılarak *ad libitum* olarak verildi.

Grup IV: Standart pelet yem ve içme sularına 7.5 g/L $MgSO_4$ katılarak *ad libitum* olarak verildi. On iki haftalık uygulama sonunda canlı ağırlıklar tekrar tartıldı ve anestezi işlemi izleyerek kalpten kan örnekleri, ötenazi işleminden sonra abdominal bölgeden yağ doku örnekleri alındı. Dokular hemen soğuk izotonikle yıkandı ve paketlenildi. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Paketlenen dokular ve elde edilen serumlar iki hafta süreyle -20 °C'de saklandı.

Analiz edilmek üzere dokuların soğukluğu muhafaza edilerek cerrahi makasla her bir yağ dokudan 0.5 g parçalar alındı. Cam tüpe aktarılan dokular üzerine 5 ml fosfat tamponu (pH: 7.4) eklendi. Buz doldurulmuş plastik kap içerisine yerleştirilen cam tüpteki doku homojenizatörde 16000 devir/dk hızda homojenize edildi ve homojenatlar 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlarda leptin analizi (Sigma-Aldrich® Mouse leptin ELISA kiti, Lot No: 0416B0420, ABD), kan serumlarında ise Mg (Sigma-Aldrich® Magnezyum kiti Katalog No: MAK026, ABD) ve trigliserid (Tanı Medical Laborate, TML) analizleri spektrofometre (Epoch BioTek, ABD) cihazında ticari kitler kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizlerinin hesaplanmasında SPSS Windows 16.0 paket programı kullanıldı. Veriler Aritmetik Ortalama (Mean) \pm Standart Hata (SE) olarak verildi. Gruplar arası farklar ve anlamlılık Tukey HSD ile

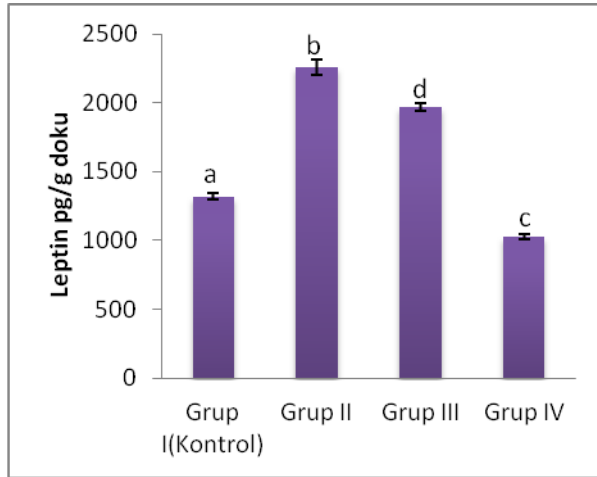
analiz edildi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

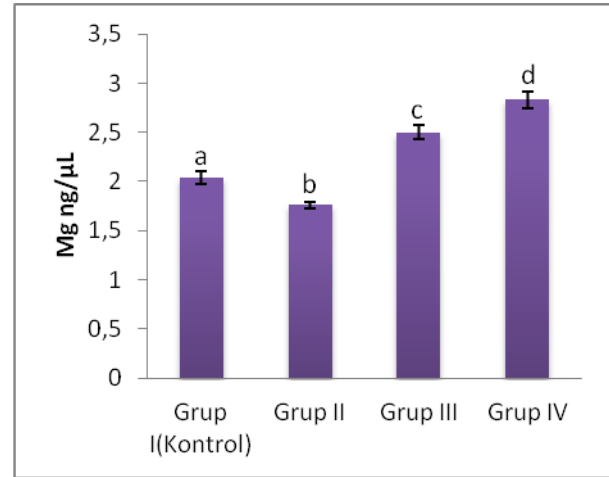
Çalışmanın sonunda Tablo 1'de gösterildiği gibi vücut ağırlıkları bakımından Grup I, Grup II ve Grup III'ün ilk ağırlıklarına göre son ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0,01$), Grup IV'in ilk ve son ağırlıkları arasında ise istatistiksel olarak önemsiz bir artış bulundu. Yapılan çalışmada yağlı diyet verilen grubun leptin düzeyleri Şekil 1 ve Tablo 2'de gösterildiği gibi kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeyleri standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli

bir artış ($p < 0,001$) gösterdi. Standart pelet yem ve Mg verilen grubun leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeylerinin yağlı diyet verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ($p < 0,001$) saptandı. Yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir artış ($p < 0,001$) gösterdi.

Çalışmada yağlı diyet verilen grubun Mg düzeylerinin Şekil 2 ve Tablo 2'de gösterildiği gibi kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun Mg düzeylerinin standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ($p < 0,05$) saptandı. Yağlı diyet



Şekil 1. Doku leptin düzeyleri.



Şekil 2. Serum magnezyum düzeyleri

Tablo 1. Gruplara göre ilk ve son ağırlıklar (Ortalama \pm Standart Hata)

Gruplar	İlk Ağırlık (g)	Son Ağırlık (g)	P Değeri
Grup I	33.91 \pm 0.79 ^a	37.7 \pm 1.01 ^b	P<0.01
Grup II	31.67 \pm 0.61 ^a	40.39 \pm 0.73 ^b	P<0.01
Grup III	37.17 \pm 1.28 ^a	39.23 \pm 0.77 ^b	P<0.01
Grup IV	34.95 \pm 0.78 ^a	34.98 \pm 0.91 ^a	P>0.01

a, b: Her bir satırda farklı harf taşıyan grubun ilk ve son ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tablo 2. Yağlı Diyetle Beslenen Farelerde Leptin, Magnezyum ve Trigliserid Düzeyleri

Parametre	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P Değeri
Leptin (pg/g doku)	1318.7 \pm 22.84 ^a	2258.7 \pm 53.31 ^b	1970.3 \pm 29.77 ^d	1026.7 \pm 21.18 ^c	P<0.001
Mg (ng/µl)	2.04 \pm 0.068 ^a	1.76 \pm 0.031 ^b	2.50 \pm 0.072 ^c	2.83 \pm 0.081 ^d	P<0.05
TG (mg/dl)	95.94 \pm 2.15 ^a	174.5 \pm 8.19 ^b	102.45 \pm 2.09 ^a	74.46 \pm 2.69 ^c	P<0.001

a, b, c, d: Her bir satırda farklı harf taşıyan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

ve Mg verilen grup ile standart pelet yem ve Mg verilen grubun Mg düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttı ($p<0.05$). Çalışmada yağlı diyet verilen grubun trigliserid düzeyleri Şekil 3 ve Tablo 2'de gösterdiği gibi kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun trigliserid düzeyleri standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli artış ($p<0.001$) gösterdi. Yağlı diyet ve Mg verilen grubun trigliserid düzeyi kontrol grubunun seviyelerine yakın olarak bulundu. Standart pelet yem ve Mg verilen grubun trigliserid düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p<0.001$) saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda beslenmedeki yağ miktarı hızlı bir artış göstermiştir. Yüksek miktarda yağ içeren diyetlerin leptin direncine yol açıp doyma hissini azalttığı (15), insanlarda ve hayvanlarda metabolik bozukluklara ve obeziteye sebep olduğu kaydedilmiştir (7). Birçok çalışma, yüksek yağlı diyet ile beslenen rat ve farelerin vücut ağırlıklarının standart diyetle beslenenlere göre daha fazla olduğunu, adipoz dokunun ve vücut yağ oranının arttığını, obezite ile ilişkili olarak hiperleptinemik, hipertrigliseridemik ve hiperkolesterolemik etkilerin meydana geldiğini göstermiştir (18,26,27). Birçok çalışmada standart pelet yeme yaklaşık %10 ile %46 arasında değişen oranlarda tereyağı, domuz yağı ve sığır etinden elde edilen don yağ gibi hayvansal yağlar eklenerek 6-20 hafta arasında değişen sürelerde beslenen fare ve ratlarda canlı ağırlığının arttığı, yağ oranına ve beslenme süresine bağlı olarak vücut ağırlığı ve vücut yağ miktarındaki artış ile birlikte insülin direnci, oksidatif stres, kronik pankreatik yaralanmalar, kalp ve böbrek hastalıkları gibi birçok olumsuz duruma neden olabileceği ileri sürülmüştür (3,10,27,28,34,35,37,38). Sunulan çalışmada %31.5 hayvansal yağ içeriği olan yem ile beslenen farelerde on iki hafta sonunda yağlı diyet verilen grubun canlı ağırlığında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli artış olması yukarıdaki çalışmalarla uyum içerisinde olup, vücut ağırlığındaki artışın yeme ilave edilen yağ oranına bağlı olabileceği kanaatine varıldı.

Yapılan çalışmalara göre obezite iki şekilde oluşmaktadır: Bunlardan birincisi, leptin eksikliği, ikincisi ise leptin reseptörlerinde meydana gelen mutasyonlardır. Leptin adipoz dokuda lipolizi uyarmakta ve pankreasta β hücrelerin-

den insülin salınımını etkilemektedir (1,35). Obez bireylerde fazla olan yağ dokusuna bağlı olarak fazla miktarda leptin üretilmektedir. Jang ve ark. (24) 'nın yaptığı bir çalışmada obez farelerde serum leptin düzeylerinin obez olmayanlara göre yüksek olduğu kaydedilmiştir.

Yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyet ile beslenen rat ve farelerde doku, serum ve plazma leptin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (1,8,14,23,34-36,38). Ainslie ve ark. (2) 'nin yaptıkları çalışmada ise, dört haftalık yüksek yağlı diyet ile beslenen ratların plazma leptin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı, beslenme süresini 14 haftaya tamamladıktan sonra plazma leptin düzeyinde artış olduğunu kaydetmişlerdir.

Yang ve ark. (38) %35 domuz yağı ile on iki hafta süresince beslenen farelerde serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseldiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kim ve ark. (27) sekiz hafta süreyle %40 sığır etinden elde edilen don yağ ile beslenen ratlardaki serum leptin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca Xiao ve ark. (36) sekiz hafta süresince %36.3 oranında yağlı diyet ile besledikleri farelerin yağ doku ve serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseldiğini rapor etmişlerdir. İşbilen ve ark. (23) da standart yeme %25 tereyağı ekleyerek beş ay süreyle beslenen ratların serum ve karaciğer leptin seviyelerinin arttığını ve bu artışın yüksek yağlı diyet verilmesi sonucu gelişen adipoz dokuda leptin üretiminin artmasından kaynaklanabileceğini kaydetmişlerdir. Yukarıdaki araştırmacıların bulgularıyla uyumlu olarak, sunulan çalışmada yağlı diyet verilen grubun leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre, yağlı diyet ve Mg verilen grubun leptin düzeyleri standart pelet yem ve Mg verilen gruba göre istatistiksel olarak önemli bir artış göstermesi, lipogenezis ve lipid birikimi ile ilişkili olabilir (23,36).

Magnezyum'un obezite ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmalara rastlanmıştır (22,25). Huerta ve ark. (22) ile Jose ve ark. (25)'nin yaptığı çalışmada obez çocuklarda Mg düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada yağlı diyet uygulanan grubun Mg düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmış olup, bu çalışmaları destekler nitelik taşımaktadır. Bu durum obez bireylerin Mg'a daha fazla gereksinim duyduklarını göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda Mg

takviyesinin insülin aracılı glukozu azalttığı ve insülinin salınımının arttığı ileri sürülmüştür (21,29).

Trigliseridler enerji kaynağı olarak metabolizma da önemli rol oynamaktadırlar. Karbonhidratlar ve proteinlerin iki katı enerji sağlayan (9 kal/g) trigliseridler ince barsakta lipaz enzimleri ve saf ranın etkisiyle gliserol ve yağ asitlerine ayrışırlar. Ayrışan bu yapılar kana geçerek tekrar birleşir ve trigliseridleri yeniden oluştururlar ve burada lipoproteinlere katılırlar. Yağ hücreleri, trigliseridleri sentezleyip depolama yeteneğine sahiptirler. Enerji kaynağı olarak yağ asitlerine gereksinim duyulduğunda lipaz enzimi trigliseridleri yağ asitlerine parçalamaktadır (13).

Yang ve ark. (39), Amin ve Nagy (3) yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda, trigliserid düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada (38) on iki hafta boyunca %35 yağ oranı içeren diyetle besledikleri farelerin serum trigliserid düzeylerinde anlamlı artış kaydedildi. Yine Yang ve ark. (40) altı hafta boyunca %21.45 yağ oranı içeren diyetle besledikleri farelerin bazı lipid parametreleriyle birlikte trigliserid düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu belirtmişlerdir. Ancak Lee ve ark. (28) altı hafta boyunca %17.6 yağ oranı içeren diyetle besledikleri ratların trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak önemli olmayan bir düşüş saptamışlardır. Benzer şekilde Garjani ve ark. (18) beş hafta boyunca besledikleri ratların trigliserid düzeylerindeki artışın önemli olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada on iki hafta boyunca %31.5 yağ içeriği olan diyetle beslenen gruplarda trigliserid düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu araştırmalar trigliserid değerlerindeki bu değişimlerin kullanılan yağ oranı ve beslenme süresine bağlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, Mg'un leptin ve trigliserid düzeylerine etkisinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmada yağlı diyet verilen grupta canlı ağırlık kontrol grubuna göre artış gösterdi. Yağlı diyet ve Mg verilen grubun canlı ağırlığı kontrol grubu seviyelerinde olup, anlamlı fark görülmedi. Yağlı diyet verilmesi sonucu artan leptin ve trigliserid düzeylerinin Mg ile normal seviyelere indirilebileceği, Mg'u bir anti-obezite ve anti-diyabetik faktör olarak geliştirmeye yönelik daha fazla çalışmaların yapılmasının, bu hastalıkların tedavisinde alternatif bir yol olabileceği kanaatine varıldı.

Kaynaklar

1. Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997; 273(2): 113-20.
2. Ainslie DA, Proietto J, Fam BC, Thorburn AW. Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(2): 438-42.
3. Amin KA, Nagy MA. Effect of carnitine and herbal mixture extract on obesity induced by high fat diet in rats. *Diabetol Met Synd* 2009; 1(1): 17-31.
4. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 2004; 30(2): 113-8.
5. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arc Biochem Biophys* 2007; 458(1): 40-7.
6. Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetol* 2000; 43(4): 438-42.
7. Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity* 2007; 15(4): 798-808.
8. Cha MC, Chou CJ, Boozer CN. High-fat diet feeding reduces the diurnal variation of plasma leptin concentration in rats. *Metabolism* 2000; 49(4): 503-7.
9. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: A review. *Biol Trace Element Res* 2010; 134(2): 119-29.
10. Chen H, Li-Jun L, Jian-Jun Z, Boa X, Rui L. Effect of soybean oligosaccharides on blood lipid, glucose levels and antioxidant enzymes activity in high fat rats. *Food Chem* 2010; 119(4): 1633-6.
11. Chetan PH, Sialy R, Devi DB. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Current Sci* 2002; 83(12): 1456-63.
12. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaucianus A, Stephens TW, Nyce MR, Ohanian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 834(5): 292-5.

13. Crook MA. Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine. Arnold H. Eighth Edition. London: 2012; pp. 200-15.
14. De Schepper J, Zhou X, De Bock S, Smitz J, Louis O, Hooghe-Peters E, Vandenplas Y. Study of serum leptin in cafeteria-diet-overfed rats. Influence of diet, insulin and corticosterone. *Horm Res* 1998; 50(5): 271-5.
15. El-Haschimi K, Pierroz WM, Hileman SM, Bjobaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105(12): 1827-32.
16. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001; 15(14): 2565-71.
17. Fung TT, Manson JE, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Hu FB. The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J Am College Nutr* 2003; 22(6): 533-8.
18. Garjani A, Fathiazad F, Zakheri A, Akbari NA, Azarmie Y, Fakhrjoo A, Andalib S, Maleki-Dizaji N. The effect of total extract of *Securigera securidaca* L. seeds on serum lipid profiles, antioxidant status, and vascular function in hypercholesterolemic rats. *J Ethnopharmacol* 2009; 126(3): 525-32.
19. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Prac* 2011; 93: 60-5.
20. Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, de la Peña JE, Wacher N. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: A 10-year follow-up study. *Euro J Clin Inv* 2008; 38(6): 389-96.
21. He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Horn VL, Jacobs DR, Savage PJ. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006; 113(13): 1675-82.
22. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1175-81.
23. İşbilen B, Arı Z, Var A, Onur E, Uyanık BS. Yüksek yağ içeren diyet ile beslenen ratlarda DHEAS'ın leptin, lipid profili ve endotel fonksiyonu üzerine etkileri. *Fırat Üniv Sağlık Bil Derg* 2007; 21(3): 109-16.
24. Jang EH, Park CS, Lee SK, Pie JE, Kang JH. Excessive nitric oxide attenuates leptin-mediated signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Life Sci* 2007; 80(7): 609-17.
25. Jose B, Jain V, Vikram NK, Agarwala A, Saini S. Serum magnesium in overweight children. *Indian Pediatr* 2011; 49(2): 109-12.
26. Kalaivanisailaja J, Manju V, Nalini N. Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration. *Polish J Pharmacol* 2003; 55(5): 763-9.
27. Kim SO, Yun SJ, Jung B, Lee EH, Hahm DH, Shim I, Lee HJ. Hypolipidemic effects of crude extract of adlay seed (*Coix lachrymajobi* var. *mayuen*) in obesity rat fed high fat diet: Relations of TNF- α and leptin mRNA expressions and serum lipid levels. *Life Sci* 2004; 75(11): 1391-404.
28. Lee JS, Lee MK, Ha TY, Bok SH, Park HM, Jeong KS, Woo MN, Do M, Yeo JY, Choi MS. Supplementation of whole persimmon leaf improves lipid profiles and suppresses body weight gain in rats fed high-fat diet. *Food Chem Toxicol* 2006; 44(11): 1875-83.
29. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294(1-2): 1-26.
30. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996; 98(6): 1277-82.
31. Song CH, Choi WS, Oh HJ, Kim KS. Associations of serum minerals with body mass index in adult women. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(5): 682-5.
32. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 59-65.
33. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24(2): 47-66.
34. Wang Y, Campbell T, Perry B, Beaurepaire C, Qin L. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet- and streptozotocin-induced diabetic

- rats. *Met Clin Exper* 2011; 60(2): 298-305.
35. Woods SC, D'alessio DA, Tso P, Rushing PA, Clegg DJ, Benoit SC, Gotoh K, Liu M, Seeley RJ. Consumption of a high-fat diet alters the homeostatic regulation of energy balance. *Physiol Behav* 2004; 83(4): 573-8.
36. Xiao H, Xie G, Wang J, Hou X, Wang X, Wu W, Liu X. Chicoric acid prevents obesity by attenuating hepatic steatosis, inflammation and oxidative stress in high-fat diet-fed mice. *Food Res Int* 2013; 54(1): 345-53.
37. Yan MX, L YQ, Meng M, Ren HB, Kou Y. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 347(1): 192-9.
38. Yang JY, Lee SJ, Park HW, Cha YS. Effect of genistein with carnitine administration on lipid parameters and obesity in C57Bl/6J mice fed a high-fat diet. *J Med Food* 2006; 9(4): 459-67.
39. Yang RL, Le G, Li A, Zheng J, Shi Y. Effect of antioxidant capacity on blood lipid metabolism and lipoprotein lipase activity of rats fed a high-fat diet. *Nutr* 2006; 22(11-12): 1185-91.
40. Yang RL, Li W, Shi YH, Le GW. Lipoic acid prevents high-fat diet-induced dyslipidemia and oxidative stress: A microarray analysis. *Nutr* 2008; 24(6): 582-8.
41. Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-32.

Yazışma Adresi:

Uzm. Bio. Baycan MOR
Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Biyokimya Anabilim Dalı, 36100,
Kars-TÜRKİYE
Tel: 0 532 3671693
E-posta: baycanmor@hotmail.com

