

Kronik Böbrek Hastalığında Magnezyumun Önemi: Yeni Görüşler

The Importance of Magnesium in Chronic Kidney Disease: New Aspects

ÖZ

Vücutta en çok bulunan 11 elementten biri olan ve üç yüzden fazla enzimatik reaksiyonda görev almakta olan Magnezyum (Mg); en sık görülen hücre içi, bivalen katyondur ve ATP yapısından DNA-RNA yapısına kadar oldukça önemli yapılarda bulunmaktadır. Negatif yüklü iyonlar ile etkileşime girerek allosterik etki sağlar ve farklı moleküllerinin birbirine bağlanmasında köprü rolü oynar. Çoğunlukla koyu yeşil renkli sebzelerde, klorofil kompleksi içerisinde ve işlenmemiş hububatta bol miktarda bulunmaktadır. Ancak gerek çevre kirliliği gerekse artmış rafine ürünlerin tüketimi nedeniyle günümüzde magnezyumun doğal yollardan alınımında ciddi sorunlar bulunmaktadır. Son 10 yıl içinde kayda değer gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar hala Batı ülkelerinde önde gelen ölüm nedenidir. Bunun ana nedeni popülasyonun yaşlanması, diyabet ve obezitenin artması, sağlıklı beslenme, sedanter yaşam, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi faktörlere bağlı olarak aterosklerozun artmasıdır. Yine günümüzde kronik böbrek hastalıkları oldukça yaygın görülmekte, ciddi mortalite ve morbidite ile birliktelik göstermektedir. Bu derlemede magnezyumun özellikle endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve kronik böbrek hastalıklarında; çokta fazla bilinmeyen yönlerine ışık tutulmaya çalışılacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Magnezyum, Ateroskleroz, Endotel disfonksiyonu, Vasküler inflamasyon, Kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

Magnesium is one of the 11 most abundant elements in the human body and it is required for the action of over 300 enzymes. It is the most common intracellular, bivalent cation. It is located in quite important structures from DNA/RNA to ATP. It interacts with negatively charged ions to provide an allosteric effect and therefore plays the role of a bridge in connecting different molecules. It is mostly found in dark green vegetables, the chlorophyl complex and unprocessed cereals. The current environmental pollution and the increased consumption of refined products cause serious problems with Mg uptake. Despite considerable advances over the last decades, cardiovascular diseases exact a very high toll as the leading cause of death in Western societies. This is mainly the result of the increasing prevalence of atherosclerosis, related to the aging of the population, the increase in diabetes and obesity, unhealthy diets, sedentary lifestyle, and particularly hyperlipidemia and hypertension. Chronic kidney diseases are quite common in the population at present and are associated with serious mortality and morbidity. Our aim in this review was to investigate the effect of Mg on endothelial dysfunction, atherosclerosis and CKD.

KEY WORDS: Magnesium, Atherosclerosis, Endothelial dysfunction, Vascular inflammation, Chronic kidney disease

Murat KARAMAN
Hilmi Umut ÜNAL
Mahmut İlker YILMAZ

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 13.01.2014

Kabul Tarihi : 23.04.2014

Yazışma Adresi:

Murat KARAMAN

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi,

Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel : +90 312 304 40 80

E-posta : drmuratkaraman@gmail.com

GİRİŞ

Magnezyum (Mg)

Magnezyum elementi ilk kez 1755 yılında İngiltere’de Joseph Black tarafından keşfedilmiş, 1808 yılında Humphrey Davey tarafından saf olarak elde edilebilmiştir. Çoğunlukla koyu yeşil renkli yeşil sebzelerde, klorofil kompleksi içerisinde bol miktarda bulunmaktadır. Ayrıca kuruyemişler, çekirdekler, soya fasulyesi, yer fıstığı, rafine edilmemiş tahıllar, balık ve tavuk eti, peynir ve yumurta Mg açısından oldukça zengindir. Tüm bunlara rağmen günümüzde magnezyumun doğal yollardan alımı günden güne azalmaktadır. Özellikle hava kirliliği ve sonucunda oluşan asit yağmurları, artmış rafine su ve diğer ürünlerin kullanımı Mg mineralinin doğal yollardan alınımını oldukça azaltmıştır.

İnsan vücudunda ATP yapısından DNA-RNA yapısına kadar oldukça önemli yapılarda yer alan magnezyuma olan günlük ihtiyaç 200-300mg kadardır. Vücutta toplam 20-30 gr kadar bulunan magnezyumun %60 ı kemiklerde, %39 u intrasellüler alanda ve ancak kalan %1 i ekstrasellüler alanda bulunmaktadır(1). Bu nedenle ölçülebilen Mg miktarı her zaman total Mg hakkında bilgi vermeyebilir. Sağlıklı bireylerde böbrekler, gastrointestinal sistem ve kemikler arasında Mg konsantrasyonu açısından oldukça hassas bir etkileşim bulunmaktadır. Birçok önemli enzimatik reaksiyonda görev almasının yanı sıra, kemik mineral metabolizmasında, vasküler tonusun korunması ve kardiyak ritmin düzenlenmesinde de rolü bulunmaktadır(2). Hücre içi Mg düzeyleri katı kontrol mekanizmaları ile kontrol edilmektedir. Bu mekanizmalar plazma membranından Mg girişini ve çıkışını ve hücre içi Mg’un depolanmasını ve organel lokalizasyonu kontrol etmek suretiyle bu düzeni sağlar(6). Mg salınımı elektrokimyasal gradiente karşı gerçekleşir ve Na/Mg exchanger adı verilen Na bağımlı bir taşıyıcı ve ayrıca Na bağımsız bir Mg exchanger adı verilen taşıyıcı üzerinden bu işlem gerçekleşir(3).

Genetik ve elektrofizyolojik yaklaşımlar Mg giriş sistemlerinin tanımlanmasına yardımcı olmuştur (3). Memelilerde ilk tarif edilen Mg taşıyıcı kanal TRPM (transient receptor potential melastatin)’nin iki katyon kanalıdır; TRPM6 ve TRPM7. Bunlar hem iyon kanalı hem de kinaz olarak dual fonksiyon görürler. Kinaz olarak fonksiyon görmelerinin nedeni C terminallerinde bulunan aktif threonine/serine kinazdır. TRPM7 vücutta yaygın olarak bulunurken ve endotelde intrasellüler Mg düzeyinin ayarlanmasında önemli rol üstlenirken TRPM6 temel olarak böbrek ve barsakta Mg salınımını kontrol eder (3,4). Endotel hücrelerinde TRPM7’nin bulunduğu ve endotel proliferasyonunu kontrol ettiği ve NO sentezinde rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Magnezyum ve Ateroskleroz

Ateroskleroz kronik bir inflamasyon olarak kabul edilebilir. Başlangıçta bu inflamatuvar süreç arter duvarında kalınlaşmaya

neden olur, daha sonra onlarca yıl süren sinsi süreç ile kompleks lezyonlar ve aterosklerotik plaklar gelişir. Arter duvarında bulunan plak protrüde olarak miyokard enfarktüsü, inme ve gangrene neden olabilir (6,7). Ateroskleroz endotelin çeşitli rahatsız edici uyarılar ile modüle edilmesi ile başlar. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde olduğu gibi Mg eksiliği de endotel hücresinde oksidatif stresi artırmaktadır (8,9). Serbest radikaller, süperoksit anyonlar, ROS (reactive oxygen species) ve NO iki ucu keskin bıçak gibi davranırlar (8-10).

Düşük ekstrasellüler Mg ile kültüre edilen endotel hücrelerinde hızlı ve geçici olarak ROS üretimi artar ve intrasellüler glutatyon miktarı ise azalır. Yine yakın zamanda bir çalışmada düşük ekstrasellüler Mg’un endotel hücrelerinde NF- κ B’nin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (11). NF- κ B aterosklerotik süreçte hassas dengeyi korumada önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunu pro-inflamatuvar genlerin direkt düzenleyicisi olarak ve hücre yaşamının ve proliferasyonunun düzenleyicisi olarak yapmaktadır. Mg eksikliğinin indüklediği oksiradikaller, geleneksel yoldan endotel hücrelerindeki NF- κ B’yi aktive ederler(11).

NF- κ B’nin endotel hücrelerinde aktivasyonunun bir sonucu olarak düşük Mg düzeyleri aterosklerozda kritik öneme sahip olan bazı sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme faktörleri ve adezyon moleküllerinin salınımına sebep olur.

Endotel hücrelerinde düşük Mg etkilerinin merkezinde IL-1 α bulunmaktadır. Bu mediatör NF- κ B’nin hem hedefi hem de aktivatörüdür. Düşük Mg’a maruz bırakıldığında endotel hücresinde öncelikle IL-1 α düzeyleri artış gösterir(11).

Magnezyum ve Yaşlanma

Endotel hücrelerinin yaşlanmasından IL-1 α (12) sorumlu olduğu gibi düşük Mg düzeyleri de endotel hücre yaşlanmasının bazı tipik özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olur (13). Düşük Mg düzeyinin neden olduğu hücre yaşlanması sadece endotel hücrelerine has değildir (14). Aslına bakılırsa yetersiz Mg telomer aşınmasını hızlandırır ve sonuç olarak in vitro fibroblastların yaşlanmasına neden olur(15). Mg eksikliğinin IL-8 üzerinden aterosklerozun erken dönemlerinde arter duvarında monosit-makrofaj birikimine katkı sağladığı da değişik çalışmalarda gösterilmiştir.

Magnezyum ve Endotel

Fizyolojik koşullarda endotel, moleküllerin kandan çıkışı için bariyer görevi gömmekte, vazokonstriktör ve vazodilatatörler ile trombotik ve antitrombotik faktörler arasında dengeyi sağlamaktadır. Düşük Mg düzeyleri ise bu dengeyi bozar ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Endotel hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar bizlere düşük Mg düzeyinin pro-aterosklerotik ve pro-trombotik özellikler sergilediğini ve plağın başlangıcında ve sonraki süreçlerde ve plağın komplike olmasında rol oynadığını göstermiştir. Kanbay ve ark., 283 kronik böbrek hastasını (evre 3-5) ortalama 38 ay izledikleri ve 2012 yılında yayınladıkları

bir çalışmada, Mg düzeyleri ile FMD arasında oldukça güçlü, pozitif bir ilişkinin var olduğunu göstermişlerdir ($p<0,001$) (1). Yüksek Mg düzeyi ile endotel disfonksiyonunda azalmanın paralel seyrettiği raporlanmıştır. Bu çalışmada, ortalama Mg düzeyi 2.05 mg/dl olarak kabul edilmiş ve hastalar ortalama Mg düzeyine göre düşük ve yüksek Mg grubu olarak ayrılmışlardır. Çalışmanın sonunda düşük Mg düzeyine sahip grupta daha fazla kardiyovasküler mortalitenin olduğu görülmüştür (log-rank $X^2=17.017$, $p<0001$). Yine fatal ve non-fatal kardiyovasküler olay varlığı incelendiğinde düşük Mg düzeyine sahip grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (1). Başka bazı klinik çalışmalarda serum Mg düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunamamış (16,17) olsa da in vitro ve in vivo çalışmalarda Mg eksikliğinin hem endotel hücrelerini hem de düz kas hücrelerini etkilediği (18) ve bu katyonun yetersizliğinde bu iki hücrenin de aterogeneze önemli roller oynadığını göstermiştir. Şunu belirtmekte fayda var ki Mg seviyeleri ile endotel fonksiyonu arasında korelasyon vardır ve Mg eklenmesi, endotel fonksiyonları üzerinde belirgin iyileşme sağlamakla birlikte koroner arter hastalarında ve diyabetlilerde egzersiz toleransını da artırmaktadır (19-21).

Diyet ve serum Mg'u ile vasküler disfonksiyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. NHEFS (National Health Epidemiologic Followup Study) serum Mg düzeyi ile ateroskleroz arasında bir ilişki saptamamıştır (16). Benzer sonuçlar Framingham Heart Study nin kohort çalışmasında da ortaya çıkmıştır (17). Bununla beraber şu da akılda tutulmalıdır ki klinik pratikte serum Mg düzeyi Mg hemostazını tam olarak yansıtmayabilir (23). Çünkü Mg ağırlıklı olarak intraselüler bir katyondur. Buna ilaveten serum Mg düzeyleri birden fazla ölçülmelidir çünkü serum Mg düzeyleri diyetten, alkol alımından ve fiziksel aktiviteden kolaylıkla etkilenebilmektedir (24).

Yukarıdaki çalışmaların aksine ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) yapmış olduğu kohort bir çalışmada serum Mg düzeyi ile karotis aterosklerozu arasında ters ilişki bulunmuştur (25). Ayrıca diğer bir çalışmada düşük serum Mg düzeyleri ile genç erkeklerdeki kardiyovasküler mortalite arasında bir ilişki bulmuştur (26). Buna ilaveten aterosklerozu hızlandıran bir durum olan diyaliz hastalarında Mg tedavisi aterosklerozun gelişiminde koruyucu rol oynamıştır (27). Ayrıca böbrek nakli alıcılarında hipomagnezemi arteriyel katılığın oluşumunda bağımsız bir belirleyici olarak yerini almıştır (28).

Magnezyum alımı ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki keşfedilince ikisi arasındaki ters ilişkiyi inceleyen çalışmalar bildirilmiştir (29,30). Sonuçlar hipomagnezeminin HDL'yi azaltarak proaterojenik lipid profilini tetiklediği ve serum total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyini artırdığına ilişkin raporlar ile uyumlu idi (31). İlginç olarak deneysel çalışmalar Mg eksikliğinin lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığını ortaya koymuştur. Bu enzim HDL üretiminde ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin katabolizmasında rol

oynamaktadır. Ayrıca Mg insülinin etkinliğini modüle ederek lipid profili üzerinde indirekt etki de sağlar (32). Mg eksikliği insülin reseptörlerindeki trozin kinaz aktivitesini bozarak post-reseptör insülin direncinin oluşmasını da sağlar ki (33) bu da ateroskleroz oluşumunda ki iyi bilinen risk faktörlerindedir. Bir kısım çalışmalarda; aterogeneze Mg yetmezliği ile oksidatif stres arasında bir ilişkinin varlığı da gösterilmiştir (32). Bu veriler ışığında Mg düzeyleri ile CRP (C-reactive protein) arasında ters ilişki olması beklenen bir sonuçtur. Zira CRP sistemik inflamasyonun bir belirticidir ve kardiyovasküler hastalığın en güçlü öngördürücüleri arasında yer almaktadır. Bu durum farklı insan çalışmalarında gösterilmiştir (33-34).

Bu çalışmalar yetersiz Mg alımının ve/veya hipomagnezeminin inflamasyonu, oksidatif stresi, insülin direncini ve hiperlipidemiye arttırdığını göstermektedir.

Sonuç olarak, Mg eksikliği proteaz ve pro-trombotik faktörlerin endotelden sentezini sağlayarak aterosklerozun erken ve geç fazında rol oynamaktadır (Şekil 1).

Magnezyum ve Kronik Böbrek Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski KBH grubunda genel popülasyona göre daha yüksektir (35). Aynı zamanda dikkate değer bir biçimde KBH grubunda koroner arter kalsifikasyonu daha fazladır ki, aynı yaş grubunda diyalize giren grupta 2-5 kat daha fazla anjiyografi ile gösterilmiş koroner arter kalsifikasyonu mevcuttur (36). Artmış kardiyovasküler mortalitenin bir nedeni de aorta gibi büyük arterlerdeki artmış medial kalsifikasyondur. Sonuçta artmış arteriyel duvar sertliği ve nabız basıncı ile ve diyaliz süresince azalmış miyokard perfüzyonu ile ilişkilidir (37,38). Medial kalsifikasyondan daha sık görülen intimal kalsifikasyon ateroskleroz ile ilişkilidir ve evre 3-5 KBH'da diyaliz tedavisi başlamadan çoğunlukla gelişmiş olur (39). Hem intimal hem medial kalsifikasyon belkide KBH 'da artmış kardiyovasküler mortalitenin direkt nedeni ya da katkıda bulunan bir nedeni olarak rol almaktadır (40,41).

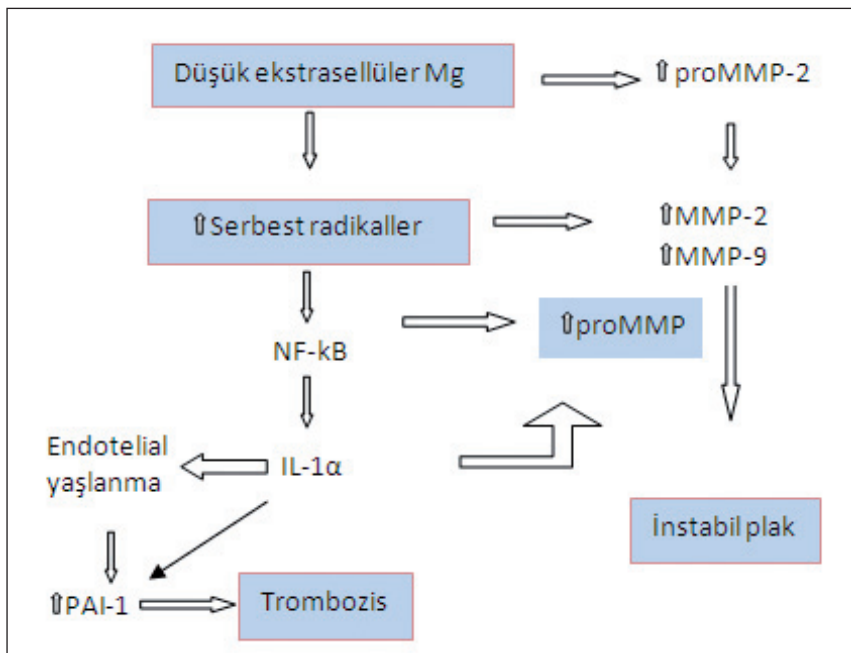
Koroner arter hastalığı için geleneksel risk faktörleri dışında; anemi, üremik toksinler, oksidatif stres, protein glikasyonu ve karbamilasyonu ile kemik mineral hastalıkları da risk oluşturmaktadır (38,42). Kronik böbrek hastalığına bağlı kemik mineral hastalığında magnezyumun rolü genellikle göz önünde bulundurulmamış, gereken değeri verilmemiştir

Vasküler Kalsifikasyon

Vasküler kalsifikasyonun patogenezinde ve progresyonunda mineral ve kemik bozuklukları önemli rol oynar (43,44). Birçok çalışmada kalsiyum ve fosfor karşılaştırılmasına rağmen Mg'un bu patolojik süreçteki yeri az sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir (Tablo I). Arteriyel kalsifikasyon ya intima kalsifikasyonu şeklinde olur ki, düzensiz ve patch şeklinde plak şeklinde gözükür veya media kalsifikasyonu şeklinde olur ki demiryolu hattı şeklinde gözükür. Her ikisinin varlığında bir uyumsuzluk olarak yansiyabilir. Mineral metabolizmasındaki bozukluklara serum

Tablo I: Serum magnezyum düzeyinin vasküler kalsifikasyona etkisini gösteren çalışmalar.

				P
Ishimura ve ark. (2007) (56)	396 (non-DM HD hastası)	Prospektif	El arterlerinde kalsifikasyon	0.036
Tzanakis ve ark. (2004) (62)	93 (HD hst.) 182 sağlam	Cros-sectional	KİMK	0.001
Meama ve ark. (1987) (59)	44 (SAPD)	Prospektif	Arteriyel kalsifikasyon	0.001
Spiegel ve ark. (2009) (71)	7 (HD)	Prospektif	Koroner arter kalsifikasyonu	0.073
Turgut ve ark. (2008) (75)	47 (HD)	Prospektif	KİMK	0.014
Tzanakis ve ark. (1997) (60)	56 (HD)	Retrospektif	Mitral annular kalsifikasyon	0.008



Şekil 1: Düşük ekstrasellüler magnezyumun aterosklerotik plak komplikasyonlarındaki etkileri: Düşük ekstrasellüler Mg düzeyleri NF- κ B aktivasyonu ve IL-1 α artışı sayesinde PAI-1 ve MMP'lerin artışı sağlamaktadır. Fazla miktarda üretilen serbest radikaller proMMP-2 ve proMMP-9'un aktif formlarına dönüşmelerine katkı sağlarlar. MMP'ler plağı instabil hale getirirler. PAI-1'in yüksek düzeyleri pro-trombotiktir (22).

ve vasküler dokudaki Ca, Pi ve Mg düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra inflamasyon ve metabolik değişikliklerde eşlik eder. Bunlarda dolaşımda ve/veya lokal bulunan fetuin A, PPI ve MGP gibi mineralizasyon inhibitörlerinin kaybına yol açar, böylece vasküler kalsifikasyonun gelişimi hızlanır (Şekil 2).

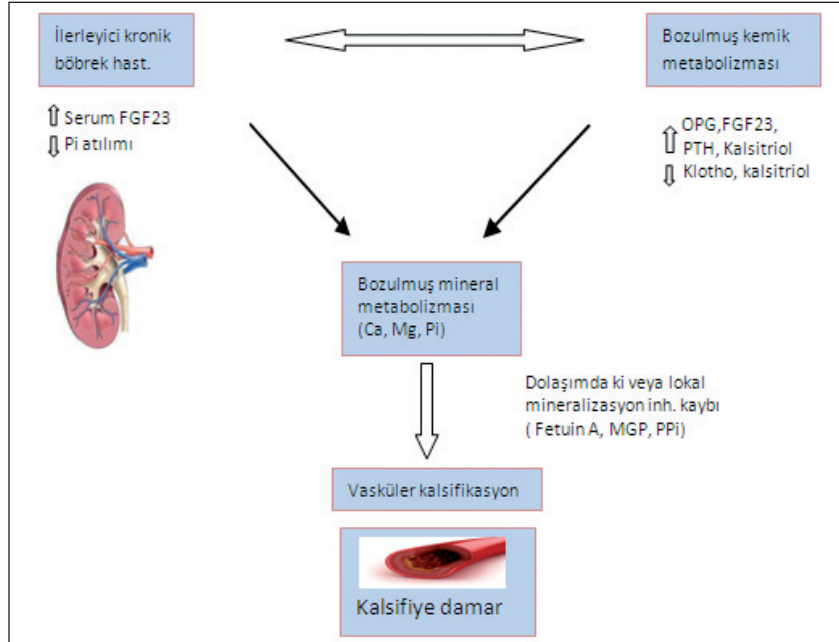
Vasküler kalsifikasyonun patogenezi tam anlaşılamamıştır fakat muhtemelen multifaktöryel olarak ortaya çıkmaktadır (43). Hücre aracılı, dinamik ve aktif regüle edilen bu süreç normal kemik doku oluşumuna da çok benzemektedir (38,45). Damar duvarının media tabakasını oluşturan vasküler düz kas hücrelerinin (VSMCs) vasküler kalsifikasyonun oluşumunda ve progresyonunda önemli rol oynadığını ileri süren bazı teoriler öne sürülmüştür.

Vasküler kalsifikasyonda nanokristallerin oluşumu başlangıç noktası olup direkt kalsifikasyonu ve vasküler hücre farklılaşmasını uyarmaktadır (46,47). Sonrasında kalsifikasyon inhibitörleri ve promoterleri arasında dengesizlik oluşunca amorf

kalsiyum fosfat ve/veya nanokristaller stabil hidroksiapatit kristallerine transforme olmaktadır. KBH'da görülen kalsiyum ve fosfat dengesinde düzensizlikler açıkça vasküler kalsifikasyonu hızlandırmakta ve bu hastalarda kardiyovasküler hastalık için geleneksel olmayan risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır (43, 48).

Vasküler Kalsifikasyonda Magnezyumun Koruyucu Rolü

Mineral metabolizmasındaki anormallikler, fetuin A, MGP veya PPI gibi dolaşımdaki ve/veya lokal mineralizasyon inhibitörlerinin yanı sıra hiperfosfatemi başlangıçta Ca/P nanokristal oluşumu ve birikimine yol açar (46,47). Bu nanokristaller endositoz yolu ile VSMCs tarafından alınır (49). Endositoz ile alınan kristallerin lizozomal degradasyonu kalsiyum ve fosforun intraselüler salınımına yol açar. İnorganik fosforda sodyum bağımlı fosfat transporter Pit1 (ve Pit2) üzerinden hücre tarafından alınır ve bu birikime dahil olur (50, 51). Fazla Ca/P kompanse etmek için VSMCs hücreleri Ca/P ürünleri ile yüklü matriks ve-



Şekil 2: KBH'da vasküler kalsifikasyonun mekanizmaları:Ca: kalsiyum, FGF23: Fibroblast büyüme faktörü 23, Mg: Magnezyum, MPG: Matriks Gla protein, OPG: Osteoprotegrin, Pi:İnorganik fosfor, PPI:İnorganik profosfat, PTH: Paratiroid hormon (modifiye edilmiştir Schoppet, Shroff ve ark.(45).

ziküllerinin yanı sıra mineralizasyon inhibitörleri Fetuin A ve MGP yüklü veziküllerde oluşturur (52). Endositoz ile alınan nanokristallerin parçalanması sonucu intraselüler kalsiyumda artışa eşlik eden fosforun alımı VSMC hücresinin apoptozisine yol açar ve sonuçta Ca/P içeren apoptotik organeller açığa çıkar (53). Hem apoptotik organeller hem matriks vezikülleri bu döngü içinde pozitif bir feedback etki yaparlar böylece kalsifikasyon süreci hızlandırılır. Bundan başka hem Pi hem Ca/P nanokristalleri RUNX2, BMP2 ve BGP gibi kalsifikasyon/mineralizasyon sürecini hızlandıran genlerin ekspresyonuna yol açarken MGP veya BMP7 gibi kalsifikasyon inhibisyonu yapan faktörlerin ekspresyonunu baskılar. Bunlar VSMCs'nin osteoblast benzeri hücreye dönüşümüne ve sonunda da damar duvarında kalsifikasyona yol açar. Mg vasküler kalsifikasyonun bu sürecini farklı basamaklarda baskılar; ilk olarak Mg varlığı Ca/P amorf şeklinden kristal şekline dönüşümü inhibe eder (karbonhidroksiapatit) ve böylece kristal şeklinden daha çözünür bir form oluşur (whitlockite- bir çeşit kristal şekli) sonuçta daha küçük ve daha çözünür birikimler ortaya çıkar (54,55). İkinci olarak Mg, Ca kanal antagonisti olarak fonksiyon gösterir ve bu da Ca'un hücre içine girişini inhibe eder (56).Üçüncü olarak hücre içine Mg girişi ile TRPM7 üzerinden fosforun uyardığı kalsifikasyonu inhibe eden ve hızlandıran MGP ve BMP7 üzerinden denge sağlanmaya çalışılır. Fosforun ve Ca/P nanokristallerin uyardığı RUNX2 ve BMP2 ekspresyonu geriler (57). Böylece VSMCs'nin osteoblastik dönüşümü ve kalsifikasyonu engellenmiş olur. Ek olarak Mg, CaSR üzerinden etki eder, bu reseptörün kalsimimetikler tarafından aktivasyonu VSMC'nin kalsifikasyonunu inhibe eder (58).

Üremik hastalarda yumuşak doku kalsifikasyonun kristaloid yapısı analiz edilmiş; visseral olmayan ve arteriyel kalsifikasyon

hidroksiapatit yapıda iken; kalp, akciğer ve çizgili kaslardaki kalsifikasyon amorf veya mikrokristal yapıda olup kalsiyum, magnezyum ve fosfordan oluştuğu gösterilmiştir (59).

Şimdiye kadar altta yatan mekanizmalar tam olarak çözülmemiştir, fakat mekanizmalardan bir tanesinin CaSR üzerinden Mg'un VSMC kalsifikasyonunu etkilediği görülmüştür. Bu yüzden Mg farklı birçok moleküler mekanizma üzerinden vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu etki göstermektedir.

Tzanakis ve ark. yaptığı kesitsel bir çalışmada, 93 hemodiyaliz hastası ile 182 renal fonksiyonları normal sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmıştır. Hem serum hem de intraselüler Mg değerleri ile karotis-intima-media kalınlığı arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (60).

Yine 515 kronik hemodiyaliz hastasının 51 aylık takiplerinde tüm nedenlere bağlı mortalite oranları incelendiğinde; düşük bazal serum Mg değeri olanlarda mortalite için rölatif risk daha yüksek saptanmıştır (serum Mg <1.14 mmol/L olan 261 hasta, serum Mg>1.14 mmol/L olan 254 hasta ile kıyaslanmıştır) (P<0.001).Tüm nedenlere bağlı mortalite de düşük Mg düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (61).

SONUÇ

İn vitro çalışmalardan, hayvan modellerinden ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen çok sayıda kanıt göstermiştir ki, düşük Mg düzeyleri endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonla ilişkilidir. Yine birkaç gözlemsel çalışma da artmış serum Mg düzeyinin uzun süre diyaliz tedavisi alan hastalarda daha iyi sağ kalım oranları ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bazı kontrolsüz çalışmaların ilk sonuçları diyaliz hastalarına Mg verilmesinin arteriyel kalsifikasyonu

geriletebileceğini göstermiştir. Fakat birçok soru hala cevap bulamamıştır. Bütün bunlar beraber değerlendirildiğinde Mg, arteriyel aterosklerozun gelişiminde ve progresyonun da hem KBH'da hem de genel popülasyonda önemli bir koruyucu rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Kanbay M, Yilmaz MI, Apetrii M, Saglam M, Yaman H, Unal HU, Gok M, Caglar K, Oguz Y, Yenicesu M, Cetinkaya H, Eyiletten T, Acikel C, Vural A, Covic A: Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrology* 2012; 36: 228-237
2. Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, Laragh JH, Alderman MH, Altura BM: Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 767-770
3. Romani AM: Cellular magnesium homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2011; 512: 1-23
4. Schlingmann KP, Waldegger S, Konrad M, Chubanov V, Gudermann T: TRPM6 and TRPM7: Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 813-821
5. Inoue K, Xiong ZG: Silencing TRPM7 promotes growth/proliferation and nitric oxide production of vascular endothelial cells via the ERK pathway. *Cardiovasc Res* 2009; 83: 547-557
6. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695
7. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E: Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74: 213-220
8. Wiles ME, Wagner TL, Weglicki WB: Effect of acute magnesium deficiency (MgD) on aortic endothelial cell (EC) oxidant production. *Life Sci* 1997; 60: 221-236
9. Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, Mak IT: Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett* 1992; 311: 187-191
10. Zhou Q, Olinescu RM, Kummerow FA: Influence of low magnesium concentrations in the medium on the antioxidant system in cultured human arterial endothelial cells. *Magnes Res* 1999; 12: 19-29
11. Ferrè S, Baldoli E, Leidi M, Maier JA: Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NF- κ B. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 952-958
12. Maier JA, Voulalas P, Roeder D, Maciag T: Extension of the life-span of human endothelial cells by an IL-1 α antisense oligomer. *Science* 1990; 249: 1570-1574
13. Ferrè S, Mazur A, Maier JA : Low Mg induces senescent features in cultured human endothelial cells. *Magnes Res* 2007; 20: 66-71
14. Killilea DW, Maier JA: A connection between magnesium deficiency and aging: New insights from cellular studies. *Magnes Res* 2008; 21: 77-82
15. Killilea DW, Ames BN: Magnesium deficiency accelerates cellular senescence in cultured human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5768-5773
16. Ford ES: Serum magnesium and ischaemic heart disease: Findings from a national sample of US adults. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 645-651
17. Khan AM, Sullivan L, McCabe E, Levy D, Vasan RS, Wang TJ: Lack of association between serum magnesium and the risks of hypertension and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010; 160: 715-720
18. Touyz RM, Yao G: Modulation of vascular smooth muscle cell growth by magnesium: Role of mitogen-activated protein kinases. *J Cell Physiol* 2003; 197: 326-335
19. Shechter M: Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23: 60-72
20. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN: Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 2353-2358
21. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, Belvedere M: Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010; 23: 131-137
22. Maier JA: Endothelial cells and magnesium: Implications in atherosclerosis. *Clinical Science* 2012; 122: 397-407
23. Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, Laragh JH, Alderman MH, Altura BM: Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 767-770
24. Fletcher GF, Sweeney ME, Fletcher BJ: Blood magnesium and potassium alterations with maximal treadmill exercise testing: Effects of β -adrenergic blockade. *Am Heart J* 1991; 121: 105-110
25. Ma J, Folsom AR, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, Hutchinson RG, Metcalf PA: Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: The ARIC study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 927-940
26. Leone N, Courbon D, Ducimetiere P, Zureik M: Zinc, copper and magnesium and risk for all-causes, cancer and cardiovascular mortality. *Epidemiology* 2006; 17: 308-314
27. Turgut F, Kanbay M, Metin MR, Uz E, Akcay A, Covic A: Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 1075-1082
28. Van Laecke S, Maréchal C, Verbeke F, Peeters P, Van Biesen W, Devuyst O, Jadoul M, Vanholder R: The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2362-2369
29. Al-Delaimy WK, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB: Magnesium intake and risk of coronary heart disease among men. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 63-70

30. Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung KH, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Curb JD: Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol* 2003; 92: 665-669
31. Barbagallo M and Dominguez LJ: Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 40-47
32. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M: Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 471-476
33. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB: Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1068-1074
34. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs Jr DR, He K: Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2604-2610
35. Foley RN, Parfrey PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. *J Nephrol* 1998; 11: 239-245
36. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401
37. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London G: Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 535-541
38. Speer MY, Giachelli CM: Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13: 63-70
39. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y: Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1892-1900
40. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740
41. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, Hermans MM, Boeschoten EW, Brandenburg VM, Bos WJ, Kooman JP, Dekker FW, Ketteler M, Schurgers LJ, Krediet RT, Korevaar JC; NECOSAD Study Group: Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1662-1669
42. Moe SM, Chen NX: Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95: 560-567
43. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953
44. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, Presne C, Makdassi R, Andrejak M, Tribouilloy C, Galan P, Safar ME, Choukroun G, Massy Z: Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens* 2010; 28: 163-169
45. Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM: Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: What's circulating? *Kidney Int* 2008; 73: 384-390
46. Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL: Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney Int* 2011; 79: 414-422
47. Villa-Bellosta R, Millan A, Sorribas V: Role of calcium-phosphate deposition in vascular smooth muscle cell calcification. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 300: C210-C220
48. Giachelli CM: Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959-2964
49. Sun Y, Zeng XR, Wenger L, Cheung HS: Basic calcium phosphate crystals stimulate the endocytotic activity of cells—inhibition by anti-calcification agents. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1053-1059
50. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E17
51. Li X, Yang HY, Giachelli CM: Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006; 98: 905-912
52. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnke-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM: Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: A potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2857-2867
53. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL: Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: Evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87: 1055-1062
54. LeGeros RZ: Formation and transformation of calcium phosphates: Relevance to vascular calcification. *Z Kardiol* 2001; 90 Suppl 3: 116-124
55. Cheng PT, Grabher JJ, LeGeros RZ: Effects of magnesium on calcium phosphate formation. *Magnesium* 1988; 7: 123-132
56. Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A: Mg21-Ca21 interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg21 versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 729-745

57. Kircelli F, Peter ME, Sevinc OE, Celenk FG, Yilmaz M, Steppan S, Asci G, Ok E, Passlick-Deetjen J: Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(2): 514-521
58. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Caudrillier A, Phan O, Mentaverri R, Maizel J, Hamada Y, Nguyen-Khoa T, Fukagawa M, Kamel S, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA: The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis* 2009; 205: 55-62
59. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller NL, Runnells DE, Le Geros RZ: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Int* 1973; 4: 229-235
60. Tzanakis I, Pras A, Kounali D, Mamali V, Kartsonakis V, Mayopoulou-Symvoulidou D, Kallivretakis N: Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: A possible protective role of magnesium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2036-2037
61. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y: Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res* 2007; 20: 237-244