

Bor Elementi ve Biyolojik Sistemlere Etkisi

Ezgi Nur SARI, Yasemin SOYSAL¹

Öz

Obezite çağımızın en büyük halk sağlığı problemlerinden birisidir. Yüksek morbidite, erken ölüm, bozulmuş yaşam kalitesi ve obezite ile eşlik eden hastalıklar artan bakım maliyetleriyle sağlık sistemi üzerinde büyük bir baskı ve yük oluşturmaktadır. Günümüzde obezite sadece estetik bir problem olarak görülmemekte ve uygun tedavilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir. Obezite için etkili olacak farmakolojik bir müdahale, sağlıklı kilo kaybı sağlamalı ve organlarda olumsuz yan etki oluşturmamalıdır.

Bor (B) biyolojik bir eser elementtir. Borun biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle bor içeren bileşiklerin geliştirilmesine ilgi artmıştır. Bor bazlı ilaçlar birçok biyomedikal uygulamada kullanılmaktadır. Borun biyolojik rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, trigliserid, glikoz, üre, kreatinin, steroid hormon seviyelerini ve çeşitli metabolik enzimlerin aktivitesini değiştirebileceği gözlenmiştir. Borun kilo verme üzerindeki olası etkisini ortaya koymak üzere hayvan ve insan çalışmaları yürütülmektedir. Bu derlemede bor elementinin biyolojik sistemlerdeki etkisi ve obezite tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Bor, Bor elementi, Borik asit, Obezite

The Effects of Boron in Biological Systems

Abstract

Obesity is one of the biggest public health problems of our age. High morbidity, premature death, impaired quality of life and obesity accompanying diseases create a great pressure on the health system with increase in health care costs. Today, obesity is not only seen as an aesthetic problem, and studies for the development of appropriate treatments increasingly continue. A pharmacological intervention that will be effective for obesity should provide healthy weight loss and should not have negative side effects on organs. Boron (B) is a biological trace element. Due to the biological activity of boron, interest in developing compounds containing boron has increased. Boron-based drugs are used in many biomedical applications. Although the biological role of boron has not yet been fully clarified, it has been observed that boron can alter triglyceride, glucose, urea, creatinine, steroid hormone levels and the activity of various metabolic enzymes. Animal and human studies are being conducted to reveal the possible effect of boron on weight loss. In this review, it is aimed to compile information about the effect of boron in biological systems and its use in the treatment of obesity.

Key words: Boron, Boron element, Boric acid, Obesity

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Yazışma adresi: Dr. Yasemin SOYSAL, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İnciraltı-Balçova/İzmir Tel: 02324122863 e-posta: yasemin_soysal@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-1580-0564

Geliş Tarihi: 5 Şubat 2020 Kabul Tarihi: 4 Mayıs 2020
DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i2002

Giriş

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 21. yüzyılın epidemisi olarak tanımlanan dünya çapında büyük bir sağlık problemidir (1). 1975 yılında %4 olan obezite prevalansının bugüne kadar dramatik bir biçimde arttığı ve neredeyse üç katına çıktığı bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü güncel verilerine göre dünya çapında 2 milyar yetişkinin aşırı kilolu/obez ve 41 milyon çocuğun fazla kilolu olduğu bilinmektedir (2). Beş yaş altında 70 milyon çocuğun bu gidişat devam ederse 2025 yılında aşırı kilolu veya obez olacağı öngörülmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre 2035 yılında 300 milyondan fazla erişkin ve çocuk obez olacaktır. Aşırı kilo veya obezite nedeniyle her yıl 3.4 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (3). Obezite prevalansı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. 2020 yılı itibarıyla obez olan yetişkin nüfusun yüzdesi Japonya'da %4.3 iken Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %36.2'dir. Amerika, OECD ülkeleri arasında en obez ülke olarak sınıflandırılmakta, Türkiye ise %32.1 prevalans ile ABD'den hemen sonra gelmektedir (4).

2020 küresel beslenme raporunda obezitenin hem maliyetli bir sağlık sorunu olması hem de Covid-19'un komplikasyonları açısından büyük bir risk faktörü olması sebebiyle, obeziteyi önlemenin sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltacağı öngörülmektedir (4).

Bor, doğada temel formundan ziyade çoğunlukla borik asit ve boraks olarak bulunan bir mineraldir (5). 1923'ten beri bitkiler için temel bir mikro besin olduğu bilinen borun hayvan ve insan vücudundaki biyolojik rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Meyveler, sebzeler, yumru kökler ve baklagiller gibi bitkisel besinler bor minerali açısından hayvansal besinlere göre daha zengin kaynaklardır (6). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günlük yaklaşık 1.2 mg bor besin maddeleri yoluyla ve 0.2-0.6 mg bor içme suyuyla alınmaktadır (7). Sağlık sistemindeki kullanımının yanı sıra bor, endüstriyel, tarımsal ve kozmetik uygulamalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

Borun insan sağlığı üzerindeki etkilerini göstermek için yapılan çalışmalarda kemik gelişimi, hormon metabolizması, mineral metabolizması, immün sistem, yara iyileşmesi ve enerji metabolizması üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (9). Bu derlemede amacımız küresel bir sağlık sorunu olan obezite ile mücadelede bor mineralinin etkinliğini bilimsel çalışmalar ışığında tartışmaktır.

Çağımızın Pandemisi Obezite

Obezite, enerji alımı ile kalori harcaması arasındaki dengesizliğin neden olduğu anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Obezite, yağ hücresi sayısında artış (hiperplazi) ve yağ hücresi büyüklüğünde artış (hipertrofi) sonucu adipoz doku hacminin artması ile karakterizedir (10). Dünya Sağlık Örgütüne göre vücut kitle indeksi (VKİ)>30 kg/m² ise kişi obez, VKİ>25 kg/m² olanlar ise fazla kilolu olarak kabul edilmektedir (11).

Vücut yağının fazla olması nedeniyle sağlık sorunları oluşturan komorbid hastalıklar arasında, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, hipertansiyon, miyokardiyal enfarktüs, inme, dislipidemi, osteoartrit ve çeşitli kanserler yer almaktadır (12). Vücut ağırlığının kontrolü hormonal, metabolik ve sinir yollarıyla düzenlenen karmaşık bir mekanizmayla sürdürülmektedir (1). Obezite için etkili bir tedavinin farmakolojik olarak sınırlı olması nedeniyle, potansiyel olarak gıda alımını, enerji dengesini ve vücut yağ kütesini düzenleyen faktörler ve mekanizmalar hakkında etkili bir bilgi sahibi olup bu bilgileri kullanarak merkezi sinir sistemi yolakları, periferik yağlanma sinyalleri veya gastrointestinal sistem yolakları üzerinden etki eden yeni obezite önleyici ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar yapılmaktadır (13). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) VKİ>27 kg/m² olan komorbid obez hastalarda hastalık komplike hale geldiğinde farmakoterapi uygulamayı onaylanmıştır (14). Bununla birlikte, sürdürülebilir kilo kaybı için en önemli stratejilerin başında artan ve sürdürülen fiziksel aktivite, kalori alımının azaltılması gibi yaşam tarzı müdahaleleri ile

davranış değişikliği terapileri yer almaktadır (15). Morbit obezite tedavisi için bireysel farmakolojik müdahalelerdeki başarı sınırlı olup kilo kaybı için önerilen bir diğer strateji bariatrik cerrahidir. Kronik bir tıbbi hastalık durumu olarak kabul edilen obezite için farmakolojik tedavi seçeneklerinin bulunması konusunda ise araştırmalar artarak devam etmektedir (14). Obeziteye karşı etkili, güvenilir ve sürdürülebilir kilo kaybı için yeni farmakolojik tedaviler geliştirirken enerji homeostazını kontrol eden ana fizyolojik mekanizmayı anlamak, potansiyel olarak gıda alımını, enerji dengesini ve vücut yağ kütlelerini düzenleyen faktörler ve mekanizmalar hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir (1,13). Obezitede etkili olacak farmakolojik bir müdahale sağlıklı kilo kaybı sağlamalı ve olumsuz yan etki oluşturmamalıdır. Üzerinde çalışılan obezite ilaçlarının etki gösterdiği ilk seviye merkezi seviyedir, ikinci seviye ise yağ dokusu ve gastrointestinal sistem gibi enerji homeostazında görev alan periferik organlardır (1). Ayrıca, enerji dengesi düzenlemesi, örtüşen fizyolojik işlevlere sahip olduğundan herhangi bir obezite ilacının tek bir sistemi değil birkaç sistemi etkileyebileceği göz önüne alınırsa farklı mekanizmalar üzerinde etki gösteren ilaçların birlikte uygulanması gerekebilir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından obeziteyi tedavi etmek için onaylanmış birkaç ilacın (Orlistat, Belviiq, Qsymia), etkinliklerinin düşük (kilo kaybı ortalama %3-10) ve yan etkilerinin (doğum defektleri, uyku hali, parestezi) yaygın olduğu görülmüştür (16,17). Bu nedenle, obezite için iyi tolere edilen ve minimal yan etkileri olan tedavilere büyük ihtiyaç vardır. Obezite tedavisine yönelik ana yaklaşımlar, lipid depolanmasını ve adiposit hücre yayılmasını sınırlandırmak için bu süreçlerde etkisi olan yolakları hedeflemeye odaklanmaktadır.

Bor Kimyası ve Obezite

Bor (B), atom numarası 5, atom kütlesi 10.811 g/mol olan biyolojik bir eser elementtir. Periyodik tabloda 13. grupta bulunur ve bir yarı metaldir (18). Bor bileşikleri yüzyıllardır

bilinmesine rağmen, ilk olarak 1808'de Sir Humphry Davy ve Gay-Lussac ve Thenard tarafından bir element olarak keşfedilmiştir (19). Bor, doğada sodyum, kalsiyum ve oksijen elementleri ile bileşikler halinde, borat olarak bulunur (20). Borun karbona benzerliği onun biyolojik sistemlerde kullanım alanını yaygınlaştırmış ayrıca karbon tabanlı moleküller gibi bor tabanlı moleküllerinde pratik kullanım alanlarına sahip olmasını sağlamıştır (20).

Bor, hidrojen, karbon, nitrojen veya oksijenle karşılaştırıldığında düşük bolluğa sahip olmasına rağmen çevrede yaygındır ve doğal olarak kayalarda, toprakta ve suda bulunur (21). Başlıca dünya bor yatakları Türkiye'de Batı Anadolu'da Güney Marmara bölgesinde ve ABD'de bulunmaktadır. Bu iki ülkeyi Arjantin, Şili, Rusya, Çin, Peru, Mısır, Irak, Libya, Fas ve Suriye takip etmektedir (22). Borik asit ve borun sodyum tuzları (boraks, disodyum tetraborat), deterjanlar, koruyucular, alev geciktiriciler, gübreler, böcek öldürücüler ve herbisitler gibi antiseptik, bakterisit ve temizlik maddesi olarak yaygın olarak kullanılır. Bor ayrıca cam üretimi, fiberglas izolasyon, seramik sırlar, porselen emaye ve metal alaşımları gibi birçok endüstriyel uygulamada da kullanılmaktadır (23). Metalloid olan boronik malzemeler genellikle yarı iletkenler ve bu nedenle bilgisayar ve elektronik endüstrilerinde faydalıdır (24).

Bor, bitki, hayvan ve insan dokularında fizyolojik olarak önemli bor formları oluşturmak üzere sodyum ve oksijen ile organoboron kompleksleri oluşturur. Bir organizmada borun yaklaşık %96'sı yüksüz borik asit $B(OH)_3$ ve az miktarda borat anyonu $B(OH)_4^-$ olarak bulunur (5,19). Borik asit, kandaki bor türlerinin ana şeklidir (8). Bor bileşikleri kalsiyum, magnezyum, fosfor gibi mineraller, vitamin D, aldehit dehidrojenaz, ksantin oksidaz, sitokrom b_5 redüktaz gibi enzimler ve insülin, östrojen, testosteron gibi hormonlar üzerinde etkili ve düzenleyicidir (25). Borun, immun sistemi uyarıcı, antiosteoporotik, antiinflamatuvar,

antikoagülan, antineoplastik ve lipid düşürücü gibi biyolojik olarak önemli etkilere sahip olduğu bildirilmiş olmakla birlikte hayvan ve insan vücudundaki biyolojik rolleri tam olarak açıklanamamıştır (26). Son araştırmalar besin takviyesi olarak kullanılan borun kısa ve uzun vadeli kilo kaybında etkili olduğunu göstermiştir (27). Besin maddelerinde ve içme suyunda bulunan bor düzeyi insanlar için bor maruziyetini doğrudan yansıtmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre de yaklaşık 0.2-0.6 mg bor insan vücuduna içme suyu yolu ile ve 1.2 mg beslenme yoluyla girmektedir (7). Bor için önerilen günlük alım, tahmini ortalama gereksinim ve yeterli alım değerleri henüz belirlenmemiş olmakla birlikte yetişkinler için 20 mg bor/gün, bor için tolere edilebilir üst alım seviyesidir (28). Son yıllarda "borca zengin diyetin" insan sağlığını olumlu yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür. Bor bakımından zengin gıdalar arasında kuru yemişler, baklagiller, meyveler ve sebzeler gibi bitki kaynaklı yiyecekler yer almaktadır. Hayvansal kaynaklı gıdaların, süt ve süt ürünlerinin ise bor bakımından fakir olduğu bilinmektedir (26). İnsanlarda ve hayvanlarda borun vücuda girişi ile ilgili fizyolojik ve moleküler biyolojik bilgi sınırlıdır, sindirim sisteminden tamamen emildiği bilinmektedir. Dokularda birikme eğilimi bulunmamakla birlikte kemik, tırnak ve saçta yüksek oranda bulunup yağ dokusunda ise düşük oranda bulunmaktadır (29). Bor kimyası alanındaki gelişmeler, borun malzeme kullanımından ilaca uygulanmasını genişletmiştir. Bor bazlı ilaçlar, hem optik hem de nükleer görüntüleme için görüntüleme ajanları olarak kullanımın yanı sıra antikanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal ve hastalığa özgü aktivitelere sahip terapötik ajanlar da dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalara sahip yeni bir molekül sınıfını temsil eder (24). Aktif element olarak bor içeren ve klinik kullanımda olan FDA izinli tek ilaç olan bortezomib (Velcade®), 2003 yılında multipl miyelom (MM) ve non-Hodgkins lenfoma tedavisi için bir proteazom inhibitörü olarak onaylanmıştır (30).

Bor mineralinin biyolojik sistemlerde etkisini göstermek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Lopez-Carrera ve ark. kimyasal sentez yoluyla sentezlenen sentetik bor içeren bileşikler olan borik, sikloheksilboronik (CHB) ve fenilboronik asiti (PBA-benzenboronik asit) (10 mg/kg vücut ağırlığı/gün iki hafta) kullanmak üzere planladıkları hayvan deneyinde kontrol grubu, yüksek yağlı beslenen grup ve deneysel diyabet oluşturulmuş ratlardan oluşan üç grup oluşturmuşlardır. Vücut ağırlıkları belirli bir düzende ölçülmüş ayrıca metabolizma ve enflamasyon belirteçleri kandan analiz edilmiştir (31). Çalışmanın diğer çalışmalarından başlıca farkı sıklıkla kullanılan borik asit veya boraks yerine borun sentetik formlarının biyolojik sistemlerdeki etkisini gözlemlemektir. Çalışma sonucunda borik asitin vücut ağırlığı, insülin ve IL-6 seviyelerini azalttığı; sikloheksilboronik uygulamasının vücut ağırlığı ve kolesterolü arttırdığı fakat IL-6 seviyesini azalttığı; fenilboronik asitin viseral yağ, glikoz ve insülin seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir. Bor içeren bileşiklerin ve bor içermeyen analog bileşiklerin metabolizma üzerinde etkisini gösteren bu çalışmalar tedavi stratejileri geliştirmek için faydalı olmaktadır.

Hasbahçeci ve ark. kandaki bor seviyesi ile obezite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladıkları prospektif çalışmalarında 80 katılımcıyı normal, kilolu, obez ve morbit obez olmak üzere dört gruba ayırmışlardır (32). Her bir katılımcı için yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve kan bor seviyesi kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda obez bireylerin kan bor seviyelerinin normal bireylere göre düşük olduğu bulunmuş, kan bor seviyeleri ile kantitatif vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ters korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca, çalışmada yaşla birlikte vücut kitle indeksinin arttığı ve kan bor seviyesinin azaldığı görülmüştür. Oral olarak alınan bor hızlı bir şekilde üriner sistemden atılmaktadır, bu nedenle çalışmada kandaki bor seviyesinin tespit edilmesi bu çalışmanın zayıf yönü olarak belirtilmiştir. Ayrıca diğer

çalışmaların aksine farklı olarak kandaki bor seviyesi ile VKİ arasında ters yönde bir ilişki bildirmişlerdir.

Kuru ve ark. bor bakımından zengin beslenmenin insan sağlığını olumlu yönde etkilediği hipotezini kanıtlamak için planladıkları çalışmada bir ay boyunca 13 sağlıklı kadına rutin beslenmelerine ilaveten fazladan 10 mg bor içeren bir diyet uygulamışlardır (26). Borca zengin diyetten önce ve sonra bazı biyokimyasal ve hematolojik parametrelere kanda, idrarda ve tükürükte bakılmıştır. Uygulanan diyet sonrası bor seviyesi serumda 1.3 kat, tükürükte 1.7 kat, idrarda 6 kat artmıştır. Bir aylık bor diyeti sonrasında incelenen biyokimyasal parametreler arasında en anlamlı azalış serumda total LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid seviyeleri olmak üzere lipid profilinde olmuştur. Serum TSH seviyesinde anlamlı değişiklik olmuş, serum kreatinin seviyesi artmıştır. Kişilerin vücut kütlesi, vücut yağ kütlesi ve vücut kitle indeksi anlamlı şekilde azalmıştır. Çalışma bazı kısıtlılıklara sahip olmakla birlikte diyetle bor alımının arttırılmasının lipit metabolizması, obezite, tiroid metabolizması üzerinde olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir (26).

Aysan ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada oral yolla borik asit alımının BALP/c dışı farelerde açıklayamadıkları bir mekanizma ile vücut ağırlığını azalttığını bildirmişlerdir (27). Oral yolla alınan borik asitin vücut ağırlığını hangi mekanizmalar ile azalttığını aydınlatmak amacıyla yaptıkları çalışmada her gün kilo tartımı yaptıkları borik asit verilmemiş kontrol grubu fareler ve içme suyu yoluyla 0.28 mg borik asit verilmiş deney grubu farelerden 5 gün sonra taze beyaz yağ dokuları, kahverengi yağ dokuları ve iskelet kası dokusu alınmış ve gerçek zamanlı PCR yöntemi ile uncoupling proteinler (UCPs) 1, 2 ve 3'ün gen ifadenmesindeki değişikliklere bakılmıştır. UCP'ler mitokondrinin iç zarında bulunan transmembran proteinleridir ve mitokondriyal proton akışından sorumludur. UCP1 termogenez ve obezitede önemli

olan enerji harcama mekanizmalarının düzenlenmesinde anahtar proteindir ayrıca UCP2 obezitenin patofizyolojisinde rol oynayabilir. Morbit obezitede adipositlerde UCP2 gen ifadenmesinin azaldığı bildirilmiştir (20). Borun anti-obezite etkisini destekleyecek şekilde, Aysan ve ark. çalışması sonucunda borik asit alımı sonrasında uncoupling proteinlerin ifadenmesinin arttığı özellikle UCP1'in kahverengi adipoz dokuda, UCP2'nin beyaz adipoz dokuda, kahverengi adipoz dokuda ve iskelet kas dokusunda gen ifadenmelerinin arttığı ve sonucunda termogenezde artış ve lipolizde hızlanma olduğu gözlenmiştir (20). Obezitede enerji alımı ve harcanması arasında homeostazisin bozulması söz konusudur. Obez hastalardan elde edilen adipositlerde lipojenik belirteç enzim gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (G3PDH) enzim aktivitesinde obez olmayan kişilere göre iki kat azalma gözlenmesi bazal lipolitik oranın düşüklüğünü ve homeostazisin bozulduğunu desteklemektedir (33).

Metabolik sendromun klinik hepatik ifadesi olarak alkolik olmayan karaciğer yağlanması dünya çapında karaciğer hastalığının en yaygın nedeni haline gelmiştir. Basoglu ve ark. dişi beyaz Yeni Zelanda tavşanlarının diyetlerinde 7 ay boyunca bor bileşiği (boraks dekahidrat) kullanmışlar ve sonrasında kan serum örnekleri ve karaciğerde NMR ile metabolomik analiz gerçekleştirmişlerdir (34). Bu çalışmada borun karaciğerde birikmediği gözlenmiş, artan alanin ve piruvatın azalan glikoz seviyesi ile ilişkili olabileceği ve sonuç olarak borun, Krebs döngüsü ve glikoz-alanin döngüsünde etkisi olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada bor verilen grupta kreatinin yüksekliği tespit edilmiş bunun sebebinin ise mitokondrial fonksiyonların iyileştirilmesi olabileceği sonucuna varılmıştır.

Başaran ve ark. 200 kadın ve 210 erkekten oluşan çalışma gruplarında bor maruziyeti ile oksidatif stres ve immun sistem biyobelirteçlerindeki değişimi araştırmışlardır (25). Çalışma Türkiye'de Marmara Bölgesinde

Balıkesir, Bandırma ve Bigadiç'te yapılmıştır. Bandırma bor rezervleri ve maden alanlarına uzaktır, üretim ve ihracat bölgesidir. Bandırma'dan çalışmaya dahil edilen kişilerde mesleki ve çevresel bor maruziyeti mevcuttur. Araştırmaya katılan kişilerin kanlarındaki bor oranları tespit edildikten sonra kadınlar için düşük (<100 ng B/g kan), orta (100-150 ng B/g kan), yüksek (>150 ng B/g kan) maruziyet ve erkeklerde yüksek (150-450 ng B/g kan), çok yüksek (>450 ng B/g kan) maruziyet olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. Araştırmaya katılan kişilerden alınan kan örneklerinden oksidatif stres parametreleri ve immün parametreler analiz edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda bor maruziyeti oksidatif stresi ve enflamatuvar parametreleri arttırmamaktadır. Bor maruziyetinin yüksek olduğu iki grupta, glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin artmış olması bor bileşiklerinin antioksidan koruması olduğunu düşündürmüştür.

Doğan ve ark. çalışmalarında pre-adiposit 3T3-L1 ve 3T3-F442A, pluripotent C3H10T1/2 hücre hatlarını bor türevleri olan borik asit (BA) ve sodyum pentaborat pentahidrat (NaB) ile kültüre ederek adipogenezdeki moleküler mekanizmayı incelemeyi amaçlamışlardır (17). Yapılan pek çok çalışmada belirli sayılarda normal kilolu, aşırı kilolu ve obez kişilerin kan bor seviyelerine bakılmış, obezite ve kandaki bor miktarı arasında korelasyon gözlenmiştir. Bor alımı ile kilo kaybı çoğunlukla vücut kitle indeksi, kaybedilen kilo ve metabolomik profilin analiz edilmesi açılarından değerlendirilmiş, borun obezite karşıtı aktivitesinin altında yatan moleküler mekanizma ise değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada araştırmacılar adipogenez tetikleyen peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPAR γ) ve CCAAT güçlendirici bağlayıcı proteinler (C/EBP'ler) gibi bir grup transkripsiyon düzenleyicisinin rolünü *in vitro* hücre kültüründe BA ve NaB uygulaması sonrasında araştırmışlardır. Yapılan çalışma

sonucunda BA ve NaB'ın adipogenezin başlıca transkripsiyonel düzenleyicileri olan PPAR γ ve CEBP α 'yı baskıladığı ve böylece adiposite özel proteinlerin, genlerin, enzim aktivitelerinin, sinyal yolları aktivasyonlarının kısıtlandığını ve bunun sonucu olarak trigliserit sentezinin ve lipid birikiminin azaldığını bildirilmişlerdir. Borik asit ve NaB'ın sadece PPAR γ ve CEBP α 'nın gen ifadenmesini baskılamadığı aynı zamanda pre-adiposit 3T3-L1 hücre hattında klonal mitotik genişlemede görevi olan AKT ve ERK sinyal yolağı elemanlarının fosforilasyonunu da baskıladıkları tespit edilmiştir. Bu süreçte normalde 3T3-L1 hücrelerinin klonal mitotik büyümesinde fazla miktarda sentezlenen GAS6'nın ifadenmesinin azaldığı, bunun da bor ile muamele edilmiş hücrelerde gözlenen azalmış hücre bölünme oranını açıklayabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bor uygulaması sonrasında farklılaşan pre-adipositlerde ifadenmesi azalan diğer bir protein ise MMP2'dir. Bu çalışmada, ERK fosforilasyonunu uyaran bFGF'nin 3T3-L1 hücrelerinde ifadenmesinin artmış olmasının gözlenmesi çelişkili bir durum olsa da sürekli veya gecikmiş ERK fosforilasyonu, transkripsiyonel aktiviteyi baskılayan ve böylece adipojenik farklılaşmayı inhibe eden PPAR γ fosforilasyonuna yol açmaktadır. Adipogenez sürecinde aktif olduğu gösterilen Wnt/ β -katenin sinyal yolağının sürekli aktivasyonu adipojenik farklılaşmada negatif bir anahtar görevi görür ve Wnt sinyali adipogenez baskılar (35). Doğan ve ark. bu çalışması borun klinikte ilaç olarak kullanılabilirliğini sağlamak için moleküler hücre biyolojisi düzeyinde yapılması gereken diğer çalışmalara öncülük ederek borun obezite ve ilişkili hastalıklarda umut vadettiğini göstermiştir.

Hayvanlarda bor, karbonhidrat, mineral metabolizması, enerji tüketimi, çeşitli enzim aktivitelerinin düzenlenmesi ve embriyonik gelişim gibi çeşitli mekanizmaları etkilemektedir. Bugün erişkinler bor

yataklarının olduğu bölgede yaşamıyorlarsa besinler ve içme suyu yoluyla vücutlarına günde 1-2 mg bor almaktadırlar. Borik asitin, yarılanma ömrünün yaklaşık 1 gün olması, toksik olmayan dozlarda gastrointestinal sistemde absorbe olup birkaç saatte idrar ile atılması, sağlıklı dokularda birikmiyor olması gibi avantajları ve bahsettiğimiz biyolojik sistemlerdeki olumlu etkileri nedeniyle borun ilerleyen zamanlarda günlük alınan dozun üzerinde içme suları veya besinler ile takviye olarak kullanılabilmesi konusunda umut ışığı oluşturmaktadır.

2011 yılında Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi EFSA'nın da kabul ettiği ve yapılan birçok araştırmada kanıtlandığı üzere; bor mineralinin insan fizyolojisinde birçok önemli fonksiyonu bulunmakta ve birçok hastalık ile ilişkisi bilinmektedir. Bir mikrobeyin ögesi olarak bor mineralinin çalışmalarla örnek verdiğimiz moleküler ve düzenleyici metabolik fonksiyonları obezite ve ilişkili bozuklukların hem yönetimi hem de tedavisi için ilaç adayı olarak umut vericidir. Bor mineralinin ilaç olarak kullanımı, etki mekanizmasının moleküler düzeyde açığa çıkartılmasına ve burada da bazılarından örnek verdiğimiz bu amaçla yapılan *in vitro* ve *in vivo* araştırmaların sonuçlarına bağlıdır. Bor minerali endüstride sahip olduğu önem ve değeri, sağlık sisteminde de bulmaya güçlü bir adaydır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva FF, Seoane LM. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug, Design, Development and Therapy* 2014;8:2391-400.
2. World Health Organization, "Obesity and Overweight" who.int, Mar. 3, 2020.
3. World Health Organisation. The SuRF Report 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2005.
4. Global Nutrition Report. The 2020 Global Nutrition Report In The Context Of Covid-19. <https://globalnutritionreport.org/reports/2020-global-nutrition-report/2020-global-nutrition-report-context-covid-19/>
5. Duydu Y, Basaran N, Bolt HM. Exposure assessment of boron in Bandırma boric acid production plant. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:161-64.
6. Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *J Trace Elem Med Biol* 2012; 26(2-3):157-60.
7. World Health Organisation, Trace Elements in Human Nutrition and Health, Geneva, Switzerland (1996).
8. Atakisi O, Dalginli KZ, Gulmez C, Kaya R, Ozden O, Kart A, Atakisi E. Boric acid and Borax supplementation reduces weight gain in overweight rats and alter L-carnitine and IGF-I levels. *Int J Vitam Nutr Res* 2020;90:3-4,221-27.
9. Abdik EA, Abdik H, Tasli PN, Deniz AAH, Sahin F. Suppressive role of boron on adipogenic differentiation and fat deposition in human mesenchymal stem cells. *Biol Trace Elem Res* 2019;188:384-92.
10. Couillard C, Mauriege P, Imbeault P. et al. Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000;24(6):782-8.
11. WHO. Obesity preventing and managing. The global epidemic.2000. (WHO Technical Report Series 894); p.268.
12. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028-37.

13. Sharma AM, Padwal R. Obesity is a sihn-over-eating is a symptom: an aetiological framework for the assessment and management of obesity. *Obes Rev* 2010;11:362-70.
14. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:465-72.
15. Jakicic JM. The effect of physical activity on body weight. *Obesity (Silver Sprng)*.2009;17(Suppl 3):34-8.
16. Hurt RT, Edakkanambeth Varayil J, Ebbert JO. New pharmacological treatments fort he management of obesity. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(6):394.
17. Doğan A, Demirci S, Apdik H, et al., A new hop efor obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *Metabolism* 2017;69:130-42.
18. Uluisik I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2018; 45:156-62.
19. Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron? *Plant Physiol Biochem* 2004;42(11):907-12.
20. Aysan E, Sahi F, Telci D, Erdem M, Muslumanoglu M, Yardımcı E, Bektasoglu H. Mechanism of body weight reducing effect of oral boric acid intake. *International Journal of Endocrinology* 2013;2013:914651, doi.org/10.1155/2013/914651.
21. Kot FS. Boron sources, speciation and its potential impact to health. *Rev Enciron Sci Bio/Technol* 2009;8(1):3-28.
22. Tanaka M, Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2008;456(4): 671-7.
23. Woods WG. An introduction to boron-history, sources, uses and chemistry. *Environ Health Perspect* 1994;102:5-11.
24. Das BC, Thapa P, Karki R, Schinke C, Das S, Kambhampati S, Baberjee SK, Veldhuizen PV, Verma A, Weiss LM, Evans T. Boron chemicals in diagnosis and therapeutics. *Future Med Chem* 2013; 5(6):653-76.
25. Başaran N, Duydu Y, Bacanlı, et al., Evaluantion of oxidative stress and immune parameters of boron exposed males and females. *Food and Chemical Toxicology* 2020;142:111488. Doi.org/10.1016/j.fct.2020.111488.
26. Kuru R, Yilmaz S, Balan G, Tuzuner AB, Tasli PN, Akyuz S, Yener Ozturk F, Altuntas Y, Yarat A, Sahin F. Boron-rich diet may regulate blood lipid profile and prevent obesity: A non-drug and self-controlled clinical trial. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2019;54:191-98.
27. Aysan E, Sahin F, Telci D, et al. Body weight reducing effect of oral boric acid intake, *International Journal of Medical Sciences*, 2011;8:653-58.
28. Nielsen FH, Meacham SL. Growing evidence for human health benefits of boron. *J Evid Complement Altern Med* 2011;16:169-80
29. Ku WW, Chapin RE, Moseman RF, Brink RE, Pierce KD, Adams KY. Tissue dispoiton of boron in male Fischer rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;111(1):145-51.
30. Genin E, Rebound-Rayaux M, Vidal J. Proteasome inhibitors: recent advances and new perspectives in medicinal chemistry. *Curr Top Med Chem* 2010;10(3):232-56.
31. Lopez-Cabrera Y, Castillo-Garcia el, Altamirano-Espino JA, Perez-Capistran T, Farfan-Garcia ED, Trujillo-Ferrara JG, Soriano-Ursua MA. Profile of three boron-containing compounds on the body weight, metabolism and inflammatory markers of diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2018;50:424-29.
32. Hasbahceci M, Cipe G, Kadioglu H, Aysan E, Muslumanoglu M. Reverse relationship

between blood boron level and body mass index in humans: Does it matter for obesity? *Biol Trace Elem Res* 2013;153:141-4.

33. Lowell BB, Flier JS. Brown adipose tissue, β 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annual Review of Medicine* 1997;48:307-16.

34. Basoglu A, Baspinar N, Sagkan Ozturk A, Peker Akalın P. Effects of long-term boron

administration on high-energy diet induced obesity in rabbits: NMR based metabolomic evaluation. *Journal of Animal and veterinary advances* 2011;10(12):1512-15.

35. Prestwich TC, MacDougald OA. Wnt/ β -catenin signaling in adipogenesis and metabolism. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:612-17.