

Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini ve anlayışını esirgemeyen, yurt dışı eğitim fırsatı sunan, yetişmemde katkıları olan anabilim dalı başkanımız hocam sayın Prof. Dr. V. Gökhan Cin'e; tezimi hazırlamamda değerli bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım sayın Doç. Dr. Ahmet Çamsarı'ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Türkay Özcan'a; her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde ve vizyonumda büyük katkıları olan hocam sayın Prof. Dr. Oben Döven'e; kıymetli bilgi ve birikimlerini devamlı olarak aktaran hocalarım sayın Doç. Dr. Dilek Çiçek'e ve sayın Yrd. Doç. Dr. Necdet Akkuş'a;

İç Hastalıkları bölümünde beraber çalıştığım sayın Doç. Dr. Ahmet Kıyıkım'a ve diğer hocalarıma;

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Burak Çimen'e;

Tezimin istatistik aşamasında desteğini esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Bahar Taşdelen'e ve sayın Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Ali Sungur'a;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum klinik arkadaşlarıma; Her konuda beni destekleyen sevgili eşim İlkay'a, ağabeyim Uzman Dr. Murat Akçay'a ve çok değerli aileme yürekten teşekkür ederim....

ÖZET

Bu çalışma Mayıs 2006 ve Ocak 2007 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Servisinde yapıldı. Uluslararası Diyabet Federasyonu tanı kriterlerine göre metabolik sendrom olup koroner anjiyografi yapılan koroner arter hastalığı tanısı konan hastalar (stabil angina pectoris n=21, akut koroner sendrom n=26) ile metabolik sendromu olup normal koroner arter saptanan hastalar (n=24) ve kontrol grubu sağlıklı popülasyon (n=28) olarak 4 grup hasta toplandı. Paraoksonaz-1 aktivitesi ve adiponektin düzeyini toplam 99 hasta üzerinde inceleyerek metabolik sendrom olup koroner arter hastalığı olanlarla metabolik sendrom olup normal koroner arter olanlar ve sağlıklı bireylerde bu parametrelerin farklılık düzeyi irdelendi.

Tüm gruplarda açlık insülin düzeyi, HgbA1c, homeostaz model insülin rezistans indeksi, lipid profili, C-reaktif protein değerlendirildi. Paraoksonaz-1 aktivitesi ve adiponektin tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında paraoksonaz-1 aktivitesi bakımından metabolik sendrom-akut koroner sendrom grubu ve metabolik sendrom-stabil angina pectoris grubu kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. Adiponektin bakımından metabolik sendrom-akut koroner sendrom grubu, metabolik sendrom-stabil angina pectoris grubu ve metabolik sendrom-normal koroner grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Hiç bir grupta paraoksonaz-1 aktivitesi ile yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol arasında korelasyon tespit edilmedi.

Ayrıca metabolik sendrom olup koroner arter hastalığı olanlar paraoksonaz-1 aktivitesi ve adiponektin düzeyi bakımından hasta damar sayısına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Sonuçta adiponektinin metabolik sendrom için, paraoksonazın ise koroner arter hastalığı için daha önemli belirteç olduğunu tespit ettik.

Anahtar kelimeler: adiponektin, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, paraoksonaz-1

ABSTRACT

Evaluation of Paraoxonase-1 Activity and Adiponectin Levels in Coronary Artery Disease Patients with Metabolic Syndrome

This study was performed at the department of cardiology, Mersin University School of Medicine between May 2006 and January 2007. Four groups of patients were included in this study as patients with coronary artery disease (CAD) documented by coronary angiography (CAG) accompanied with metabolic syndrome (MS) due to criteria of International Diabetes Federation (stable angina pectoris (SAP) n=21, acute coronary syndrome (ACS) n=26), patients with MS having normal coronary arteries (NCA) detected by CAG (n=24) and healthy population as control group (n=28). We studied paraoxonase-1(PON-1) activity and adiponectin level in 99 patients and evaluated the differences between these parameters through patients those having MS and CAD, having MS and normal coronary arteries and healthy population.

Fasting insulin, HgbA1c, homeostase model insulin resistance index, lipid profile, C-reactive protein were evaluated in all groups. When the PON-1 activity and adiponectin levels were compared according to diagnosis groups it was found that PON-1 activity was statistically significant lower in MS-ACS group and MS-SAP groups than the control group. The levels of adiponectin were significantly lower in MS-ACS, MS-SAP, MS-NCA groups than control group. No correlation between PON-1 activity and high density lipoprotein cholesterol was found in any group.

When the patients with MS having coronary artery disease were compared according to diseased vessels for PON-1 activity and adiponectin level, no statistically significant difference was found between two groups.

In conclusion, we determined that adiponectin is a significant marker of MS whereas PON is a marker for CAD.

Key words: adiponectin, coronary artery disease, metabolic syndrome, paraoxonase-1

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik sendrom (MS) tanımı kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için risk faktörlerinin bir araya gelmesi şeklinde ilk defa 1983 yılında yapılmıştır¹. Son yirmi yılda MS'nin dünyada yaygın bir şekilde arttığı tespit edilmiş olup bu artış obezite ve diyabetin artışı ile ilişkili bulunmuştur². Bu yaygın epidemideki risk artışı sadece diyabetten kaynaklanan risk artışı değil MS'den kaynaklanan KVH risk artışını da beraberinde getirmiştir³.

Yağ dokusu enerji depolanması yanında hormon benzeri peptidler salgılamaktadır. Bu nedenle aktif bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır⁴. Adiponektin son zamanlarda tanımlanan ve insan plazmasında yüksek oranda bulunan adiposit kökenli bir proteindir. Diğer adipositokinlerin aksine obezite, diyabet, KVH'da plazma düzeyi düşmektedir⁵. Bu bağlamda adiponektin metabolik olarak koruyucu antiinflamatuvar, antiaterosklerotik etkiler göstermektedir. Adiponektin düzeyinin düşüklüğü ise MS için ön belirteç olarak ileri sürülmüştür^{6,7}.

Paraoksonaz-1 (PON-1) 354 aminoasitten oluşan bir proteindir⁸. Sentez yeri karaciğer olup serumda yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) üzerinde lokalizedir. Serum HDL-K konsantrasyonu aterosklerotik risk ile negatif yönde ilişkilidir⁹. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K)'ün oksidatif değişikliklere uğraması aterosklerozun başlangıç ve ilerleme aşamasında temel rol oynamaktadır¹⁰. Son çalışmalar farklı mekanizmalar gösterebilir HDL-K, LDL-K'yi oksidatif değişikliklere karşı korumaktadır¹¹. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün bu antioksidan aktivitesi primer olarak PON-1 ile ilişkili bulunmuştur. Buna lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) da katkıda bulunmaktadır¹². Yapılan çalışmalar PON-1'in LDL-K üzerindeki okside fosfolipidleri LDL-K üzerinden uzaklaştırarak oksidasyondan koruduğunu göstermiştir¹³. Biz bu çalışmamızda dünyada ve ülkemizde sıklığı gittikçe artan MS olan hastalarda, koroner arter hastalığı (KAH) birlikteliği (stabil angina pectoris, akut koroner sendrom) ile MS olup KAH olmayan hastalar ve sağlıklı popülasyondaki PON-1 aktivitesini ve adiponektin düzeyini irdeledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Metabolik Sendrom

Seksen yıl önce İsveçli doktor Kylin tarafından MS, KVH metabolik risk faktörleri olan hipertansiyon (HT), hiperglisemi ve gut hastalığının bir araya gelmesi şeklinde tanımlanmıştır¹⁴. Son 20 yılda tüm dünyada MS'li hasta popülasyonunda artış olmuştur. Bu artış global olarak obezite ve diyabet epidemisiyle ilgilidir². Sadece diyabet nedenli değil aynı zamanda MS ile ilişkili KVH risk artışı mevcuttur. Reaven ve arkadaşları bu risk faktörlerine sahip hastaların tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir^{3,15}.

Metabolik sendrom aynı zamanda sendrom X, insülin direnci sendromu ve ölümcül dörtlü olarak da bilinir. Mevcut metabolik anormallikler glukoz intoleransı (tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu) insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve HT'dir. Tüm bunların hepsi de çok iyi bilinen KVH risk faktörleri olup sıklıkla bir arada bulunurlar. Metabolik sendromun nedeni hakkında bir çok görüş ileri sürülmesine rağmen nedeni henüz tespit edilememiştir¹⁶.

2.2 Metabolik Sendromun Tanımı

Metabolik sendromun nedeni hakkında tartışmalar başlamasına rağmen 1982'ye kadar evrensel kabul edilen bir tanım yapılmamıştır. Tanım üzerinde anlaşma sağlayıp hekim ve araştırmacılara yol göstermek açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bir kriter dizisi hazırlamıştır¹⁷. Takiben Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli'nin (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli 3 (ATP 3) ve Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu tanımlar geliştirmiştir^{18,19}. Bu tanımlar glukoz intoleransı, obezite, HT ve dislipidemi üzerinde uzlaşırken, detay ve kriterler açısından farklılık göstermektedir (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3).

TABLO 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Tanı Kriterleri, 1999

Diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direncine ek olarak aşağıdaki iki veya daha fazla kriter	
Kriter	Tanım
Obezite	Vücut kitle indeksi > 30 kg/m ² veya bel kalça oranı Erkekler: > 0.9 Kadınlar: > 0.85
Dislipidemi	Trigliserid ≥ 150 mg/dl (1.7mmol/L)
	HDL-K Erkekler: < 35 mg/dl (0.9 mmol/L) Kadınlar: < 40 mg/dl (1.0mmol/L)
Hipertansiyon	>140/90 mmHg
Mikroalbüminüri	Albümin atılımının > 20µg/dakika olması

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

TABLO 2: Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu Tanı kriterleri, 1999

Kriterler	Tanım
Hiperinsülinemi/İnsülin direncine ek olarak aşağıdakilerden en az iki kriter	Açlık insülin düzeyinin diyabetik olmayan popülasyona göre %25 fazla olması
Santral obezite	Bel çevresinin Erkekler: ≥ 94 cm Kadınlar: ≥ 80 cm
Dislipidemi	Trigliserid > 200 mg/dl (2.0 mmol/L) HDL-K < 40 mg/dl (1.0 mmol/L)
Hipertansiyon	Kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olması ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı
Açlık Plazma Glukozu	> 110 mg/dl (6.1 mmol/L)

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

TABLO 3: Erişkin Tedavi Paneli 3 (ATP-3) Tanı Kriterleri^a, 2002

Kriterler	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	Erkek > 102 cm Kadın > 88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL-K	Erkek < 40 mg/dL Kadın < 50 mg/dL
Kan basıncı	$> 130/85$ mmHg
Açlık kan glukozu	≥ 110 mg/dL

^a:Beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

TABLO 4: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF) Tanı Kriterleri, 2005

Kriterler	Tanım
Obezite varlığı ve buna ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi	Cinsiyet ve etnisiteye özgü artmış bel çevresi ^a
Açlık kan glukozu	≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/L) veya önceden konmuş tip 2 diyabet tanısı
HDL-K	Kadınlar: < 50 mg/dl (1.3 mmol/L) Erkekler: < 40 mg/dl (1.0 mmol/L)
Trigliserid	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
Kan Basıncı	Sistolik ≥130 mmHg Diyastolik ≥ 85 mmHg veya tedavi gören

^a:Bel çevresi sınır değerleri: Avrupalı kadınlar için ≥ 80 cm, erkekler için ≥ 94 cm; Güney Asyalı, Çinli ve Japon kadınlar için ≥ 80 cm, erkekler için ≥ 90 cm; Güney ve Orta Amerike kökenliler için daha spesifik veriler elde edilene kadar Güney Asyalılar için kullanılan sınır değerleri, Doğu Akdeniz ve Orta Doğu halkları ve Sahranın güneyindeki Afrikalılar için daha spesifik veriler elde edilene kadar Avrupalılar için kullanılan sınır değerleri baz alınmalıdır, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu'nun tanımları glukoz intoleransı veya insülin direncini temel olarak almaktadır^{19,20}. Ancak NCEP ATP 3 ve özelliklede IDF (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu, International Diabetes Federation) obeziteyi temel faktör olarak ele almaktadır (Tablo-4). Obezitenin başlaması diğer risk faktörlerinin bir araya toplanmasını kolaylaştırıp bu kişileri metabolik olarak duyarlı hale getirmektedir²¹. Geriye dönük bakıldığı zaman WHO tanımının araştırmalar için faydalı bir araç olduğu, ATP 3 tanımının ise klinik pratikte kullanıma daha uygun olduğu

görülmektedir¹⁸. Klinisyenler hastaları değerlendirmek ve takip edebilmek için basit olan ATP 3 ve IDF kriterlerini daha sık tercih etmektedirler. Erişkin tedavi Paneli 3 ve IDF kriterlerinde açlık kan glukozu (AKG) yeterli iken WHO oral glukoz tolerans testini kriter olarak almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün diğer kriteri olan insülin direncinin değerlendirilmesi için komplike testler gerektiğinden epidemiyolojik ve klinik uygulamada kullanımı pratik değildir. Bunun yanında HOMA (Homeostasis Model Assessment, Homeostaz Model Değerlendirmesi) insülin direnci değerlendirilmesinde daha kolay uygulanması nedeniyle alternatif bir metod olarak kullanılabilir²². Olayı insülin direnci olarak gören Amerikan Endokrinoloji Derneği'nin MS tanımından obezite çıkarılıp yerine açlık ve yükleme sonrası plazma glukoz yüksekliği getirilmiştir²³. Tip 2 DM ve KVH için obezitenin majör bir risk olduğunun gösterilmesi nedeniyle bu tanımlama şaşırtıcı olmuştur^{17,18}. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun üzerinde durduğu en önemli konulardan birisi Asya ve diğer toplumlardaki obezite kriterlerinin Batıda kullanılanlardan farklı olduğu gerçeğidir. Artmış risk ile ilişkili obezite miktarı toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Komorbiditeler açısından kilo fazlalığı ve obeziteyi tanımlayan WHO kriterleri Asya popülasyonu için uygun bulunmamıştır. Bu konu 2000 yılında Uluslararası Obezite Çalışma Birliğinde bir grup tarafından öne sürülmüş ve WHO tarafından destek görmüştür. Yapılan yeni tanımda Asyalılarda vücut kütle indeksi (VKİ) >23 kilolu, VKİ >25 obezite olarak kabul edilmiştir. Yine Asyalılarda santral obezite için kadınlarda > 80 cm , erkeklerde > 90 cm kabul edilmiştir²⁴. Dünya Sağlık Örgütü ve Obezite Çalışma Grupları'nın yakın zamanda yaptıkları bir çalışma toplantısında obezite ile ilişkili risklerin giderek arttığı ve değişik obezite indeksleri ile KVH riskleri arasındaki ilişkilerde etnik farklılıklar olduğu vurgulanmıştır. Asyalılardaki 23-24 arasındaki VKİ değeri beyaz ırktaki 25-29.9'a eşdeğer tip 2 DM, HT ve dislipidemi riskine sahip olduğu bildirilmiştir²⁵.

2.3 Metabolik Sendromun Prevalansı

Çalışmalardaki MS prevalansı farklı kriterlerin kullanılması nedeniyle uyuşmamaktadır. Cameron ve arkadaşları MS prevalansı ile ilgili raporlarında aynı yaş grubundaki bireylerde dahi cinsiyete bağlı olarak prevalansda büyük farklılıklar tespit etmişlerdir. Yirmi-yirmibeş yaş ve üstünü alan çalışmalarda prevalans erkeklerde %8 (Hintli) ile %24 (Amerikalı) arasında değişirken bu oran bayanlarda %7 (Fransız) ile %43 (İranlı) arasında değişmektedir²⁶. Yine

tartışmasız bir bulgu da prevalansın yaş bağımlı olduğudur. Bu bulgu İran'da çok açıktır. Yirmi-yirmidokuz yaş arası İranlılarda erkek ve bayanlarda oran % 10 iken 60-69 yaş arası erkeklerde %38 kadınlarda %67'ye çıkmaktadır. Benzer şekilde Fransızlarda 30-39 yaş arasında oran %5.6 iken 60-64 yaş arasında %17.5'e çıkmaktadır²⁷.

Yakın zamana kadar tip 2 DM ve MS erişkin hastalığı olarak bilinmekteydi¹⁸. Ancak gençlerde obezitenin oranının giderek artması ile bu hastalığın tüm etnik gruplarda farklı yaşlarda başlayabileceği görülmüştür. Tip 2 DM ve MS çocukluk çağında dahi görülebilmektedir²⁸. Ancak prevalans tahmini zor olup sendromun çocuklarda ve adölesanlardaki tanımı net değildir. Weiss ve arkadaşları prevalansın obezitenin ciddiyeti ile arttığını ve ciddi obez gençlerde %50'ye vardığını bildirmişlerdir²⁹. Vücut kütle indeksindeki her yarım ünite artış MS risk artışı ile ilişkilidir. Aynı şekilde HOMA modeli ile değerlendirilen insülin direncinde de her bir birim artış yine MS risk artışı ile birlikte dir. Etnik etkiler ve obezite dereceleri eşitlendikten sonra MS prevalansının artan insülin direnci ile belirgin artış gösterdiği görülmüştür. Araştırmacılar MS prevalansının obez çocuk ve adölesanlarda yüksek olduğu ve obezitenin artması ile prevalansın arttığı yönünde görüş birliğine varmışlardır. Erişkin Tedavi Paneli 3 kriterlerini adölesanlar için modifiye edip kullanan NHANES 3 (Third National Health and Nutrition Examination Survey, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması) çalışmasına göre 12-19 yaş arasındaki adölesanlarda MS prevalansı %4.2'dir³⁰.

2.4 Metabolik Sendromun Mekanizmaları

İnsülin Direnci

Metabolik Sendromun patofizyolojisini açıklamak için en fazla kabul gören hipotez insülin direnci olmuştur. İnsülin direnci durumunda ögliseminin sağlanması için hiperinsülinemi oluşur. Açlık hiperinsülinemisi oluşmadan önce, postprandiyal hiperinsülinemi başlar. İnsülin direnci gelişiminde majör katkıda bulunan faktör dolaşımdaki aşırı yağ asitleridir. Plazmadaki albümine bağlı serbest yağ asitlerinin ana kaynağı siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı enzim olan hormon sensitif lipazın etkisiyle parçalanmış yağ dokusu trigliserid (TG) depolarıdır. Yağ asitleri lipoprotein lipaz aktivitesi ile dokularda TG'den zengin lipoproteinlerin lipolizi ile de oluşmaktadır³¹. İnsülin hem antilipolizde hemde lipoprotein lipazın stimüle edilmesinde önemlidir. İnsülinin etkisine en

duyarlı yol yağ dokusunda lipoliz inhibisyonudur³². Bu yüzden insülin direnci geliştiğinde yağ dokusundaki depolanmış TG moleküllerinin artmış lipolizi, daha fazla yağ asiti oluşturmaktadır. Bu da insülinin antilipolitik etkisini inhibe ederek lipolizin artmasına neden olmaktadır. İnsülin duyarlı dokulara erişene kadar, aşırı yağ asitleri sinyal iletimini ve substrat erişimini etkileyerek insülin direncine yol açar. Kas dokusunda yağ asitleri protein kinaz c-λ ve protein kinaz c-ζ'nin aktivasyonunu bozarlar³³. Yüksek yağlı diyetle beslenen ratların karaciğerindeki insülin direnci, insülinin stimüle ettiği insülin reseptör substrat 1 ve 2'nin tirozin fosforilasyonundaki defekte bağlanmaktadır. Bu değişiklikler protein kinaz-c-epsilon ve c-jun N-terminal kinaz-1'in aktivasyonu ile ilişkilidir³⁴. Ancak serbest yağ asitlerinin karaciğerdeki insülin aracılı glukoz ve lipid metabolizmaları gibi metabolik etkilerinde bir miktar farklılık vardır. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri hepatik glukoz üretimini artırırken ve insülinin neden olduğu glukoz üretiminin inhibisyonunu azaltırken lipojenez devam etmektedir^{35,36} (Hem yağ asitleri hemde insülinin SREBP-1c (sterol response element binding protein-1c) üzerindeki uyarıcı etkisi ile ilişkili bir yoldur).

Ayrıca obezitenin hayvan modellerinde diğer bir subselüler organel olan endoplazmik retikulum da suçlanmıştır. Farelerde deneysel olarak oluşturulan endoplazmik retikulum x-box binding protein1'deki defekt c-jun N-terminal kinaz 1'de hiperaktivasyon oluşturarak insülin reseptör substrat 1'in serin fosforilasyonunu ve insülin direncini arttırmaktadır³⁷. İnsülin direncinin temel mekanizmaları zamanla keşfedilmektedir. Muhtemelen insülin aracılı sinyal yollarındaki bu biyokimyasal değişiklikler MS'de insülin aracılı glukoz transportunu ve metabolizmasını azaltmaktadır.

Obezite ve Artmış Bel Çevresi

Dünya çapında obezitenin artışı MS'nin daha yeni tanımlarına yol açmıştır. Obezite önemli olmasına rağmen normal kilolu hastalarda da insülin direnci olabileceği bilinmektedir³⁸. Metabolik sendrom'un pek çok tanımında bel çevresi yer almaktadır^{19,20}. Bel çevresinin subkutan yağ dokusuna mı yoksa visseral yağa mı bağlı arttığının ayrımı zor olmaktadır. Bu ayrım bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile yapılabilmektedir³⁹. İntraabdominal veya visseral yağ dokusundaki artışla salınan serbest yağ asitlerinin splanknik dolaşımla karaciğere daha fazla miktarda taşınması beklenebilir. Öte yandan abdominal subkutan yağ artışı lipoliz ürünlerinin

sistemik dolaşıma geçmesine neden olurken karaciğerdeki metabolizmaya olan direkt etkileri daha az olmaktadır⁴⁰ (Glukoz üretimi, lipid sentezi, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi protrombotik proteinlerin üretimi). Metabolik sendromun klinik tanısı subkutan ve visseral yağ artışı arasında farklılık göstermemektedir. Bel çevresi artışının nedeni rölatif olarak visseral yağ dokusundaki artış olan Asyalılarda subkutan yağ dokusu baskın olan Afrikalı Amerikalılara göre sendromun prevalansının daha yüksek olmasının olası nedeni serbest yağ asitlerinin akışı ve metabolizması ile ilgili mekanizmalardır^{41,42}. Ancak vücutlarının üst yarısı obez kadınlardaki postprandiyal serbest yağ asiti salınımındaki artışın kaynağının visseral depodan değil nonsplanknik üst vücut yağından olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır⁴³. Bu sonuçlar visseral yağın obezitedeki aşırı postprandiyal serbest yağ asitlerinin kaynağı değil ancak belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Kısmi veya tam lipoatrofide insülin direnci ve MS tipik olarak birlikte bulunmaktadır⁴⁴. Bu hastalıklardan elde edilen kanıtlar sendrom için genetik bir tabanı işaret etmektedir. Bu tek gen bozuklukları olup pereksizom proliferatör aktive edici reseptör-lamda, laminin A/C, 1-açilgliserol-3-fosfat, O-açiltransferaz, seipin, β -2 adrenerjik reseptör, adiponektin ile ilgili görünmektedir^{45,46,47}.

Dislipidemi

Genellikle karaciğere artan serbest yağ asiti girişinde apolipoprotein-B (apo-B) içeren çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K) üretimi artmaktadır⁴⁸. İnsülinin bu sürece etkisi biraz karışıktır. İnsülin direnci durumunda karaciğere serbest yağ asiti girişinin artması hepatik TG girişini de arttırmaktadır. Fizyolojik koşullarda insülin sistemik dolaşıma VLDL-K sekresyonunu arttırmaktansa inhibe etmektedir⁴⁹. İnsülinin bu etkisi apo-B yıkımı üzerindeki etkisine bağlanmaktadır⁵⁰. Aynı zamanda, insülin lipojenik olduğu için TG biyosentezi ile ilişkili bir çok genin transkripsiyon ve enzim aktivitesini artırır⁵¹. Bu olayın sistemik insülin direnci bağlamında rol oynayıp oynamadığı tam olarak gösterilememiştir. Ek olarak insülin direnci periferik dokulardaki lipoprotein lipaz aktivitesini de azaltmaktadır⁵²(yağ dokusunda kaslardan daha fazla). Lipoprotein lipazdaki bu değişikliğin hipertrigliseridemiye katkısı VLDL-K'nın aşırı üretimine olan katkısından daha az görünmektedir.

Sonuçta, hipertrigliseridemi insülin direncinin mükemmel bir yansımasıdır ve MS tanısı için önemli bir kriter olarak görülmektedir.

MS'de görülen diğer bir lipoprotein bozukluğu da HDL-K düşüklüğüdür. Bu düşüş HDL-K içeriğinde ve metabolizmasındaki değişiklikler sonucu oluşmaktadır. Hipertrigliseridemi durumunda HDL-K'nın lipoprotein çekirdeğinde kolesterol esteri azalırken, TG miktarı artmaktadır. Böylece partikül küçük ve yoğun bir hale gelip HDL-K'nın kolesterol içeriği azalmaktadır⁵³. Lipoprotein kompozisyonundaki bu değişiklik HDL-K'nın dolaşımdan temizlenmesinin artışına yol açmaktadır⁵⁴. İnsülin direncine karşı oluşan HDL-K'daki bu değişikliğin indirekt olduğu esas değişikliğin TG'den zengin lipoprotein metabolizmasından kaynaklandığı bilinmektedir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterole ek olarak LDL-K içeriğinde de benzer değişiklikler olmaktadır. Gerçekte serum TG >2 mmol/L iken tüm hastalarda küçük yoğun LDL-K baskınlığı bilinmektedir⁵⁵. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol içeriğindeki değişiklik kolesterol ve fosfolipid içeriğinde rölatif azalma ve TG düzeyinde değişiklik olmamasına bağlıdır⁵⁶. Küçük yoğun LDL-K'nın diğer LDL-K'ya göre daha aterojenik olduğu bilinmektedir. Bunun nedenleri endotele daha toksik olması, endotel hücrelerinin bazal membranından geçiş yeteneğinin daha yüksek olması, glikozaminoglikanlara iyi bağlanması, oksidasyona karşı daha dayanıksız olması, makrofajlardaki reseptörlere daha seçici bağlanabilmesi olarak düşünülmektedir^{57,58}. Bu varsayımlar tamamıyla kabul edilmemiştir. Bazı çalışmalarda LDL-K içeriğindeki değişiklik bağımsız risk faktörü olarak düşünülse de sıklıkla beraberinde diğer lipoprotein değişiklikleri bulunmaktadır⁵⁹.

Glukoz İntoleransı

Glukoz metabolizmasındaki insülin etkilerindeki defektler karaciğer ve böbrekten glukoz üretiminin artışını insülin duyarlı dokularda (kas, yağ dokusu) glukoz alımının bozulmasını içermektedir. İnsülin direnci ile bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) arasındaki ilişki insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İnsülinin etkisindeki defektleri kompanze etmek ve öglisemik durumu korumak için kompanzasyon olmak zorundadır. Bu kompanzasyon başarısız olursa insülin sekresyonunda defekt oluşmaktadır. Pankreastaki β adacık hücrelerindeki insülin direnci glukoz bağımlı insülin sekresyonunu oluşturan sinyallerdeki modifikasyondan kaynaklanmaktadır. Bu

durumdan serbest yağ asitleri sorumlu tutulmaktadır. Serbest yağ asitlerinin insülin salınımını uyardığı bilinse de aşırı konsantrasyondaki serbest yağ asitlerine uzun ve yoğun bir şekilde maruziyet insülin salınımını azaltmaktadır⁶⁰. Bu değişiklik ile ilgili mekanizma lipotoksiteye bağlanmıştır⁶¹. İnsülinin kendi salınımı üstündeki geribildirim etkisi bilinmektedir. Bu sistemin önemi dokularında insülin reseptörleri özel olarak tahrip edilen hayvan çalışmalarında anlaşılmıştır. İskelet kaslarındaki insülin reseptörleri yok edilirse, hiperglisemi oluşmamıştır⁶². Ancak β hücrelerindeki insülin reseptörlerinin yok olması progresif glukoz intoleransı ve diyabet ile sonuçlanmıştır⁶³. Diyabet gelişimi için genetik yatkınlığa sahip bireylerde insülin dirençli çevrenin β hücre fonksiyonları üzerinde oluşturduğu stres glukoz intoleransına ve yüksek diyabet riskine yol açmaktadır.

Hipertansiyon

İnsülin direnci ve HT arasındaki ilişki gösterilmiş olup farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir⁶⁴. Birincisi; insülin normal kilolu insanlara intravenöz verildiğinde vazodilatör etki göstermektedir. İkincisi; böbrekte sodyum reabsorpsiyonu üzerine sekonder etkileri vardır^{65,66}. Kanıtlar beyaz ırktaki MS'li hastalarda sodyum geri emiliminin arttığını ancak bu etkinin Afrikalı ve Asyalılarda olmadığını işaret etmektedir⁶⁷. İnsülin direnci durumunda insülinin vazodilatör etkisi kaybolurken sodyum geri emilimi üzerine olan renal etkisinin korunduğu bilinmektedir^{68,69}. Yağ asitlerinin vazokonstriksiyona aracılık ettiği düşünülmektedir⁷⁰. Ayrıca insülin sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırsada bu etki muhtemelen insülin direnci durumunda korunmaktadır^{71,72}. Açlık insülin konsantrasyonları HOMA ile değerlendirildiğinde, insülin direncinin MS'deki artmış HT prevalansına katkısının sadece orta derecede olduğu görülmektedir^{22,73}.

Diğerleri

İnsülin direnci MS tanı kriterleri içinde yer almayan pek çok değişikliğe eşlik etmektedir. Artmış apo-B ve apolipoprotein-C3 (apo-C3), ürik asit, protrombotik faktörler (fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1) serum viskozitesi, asimetrik dimetil arginin, homosistein, beyaz kan hücre sayısı, proinflamatuvar sitokinler, mikroalbüminüri, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, polikistik over hastalığı insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sık olup burda karaciğerde

hem TG birikimi hem de inflamasyon birlikte görülmektedir⁷⁴. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı Amerika ve Avrupada gittikçe önem kazanmakta olan sağlık problemidir⁷⁵. Obezite ve MS'nin insidansı arttıkça, bu hastalık son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinomun sık nedenlerinden olacağı düşünülmektedir. Sigara ve sedanter yaşam tarzı MS'nin pek çok majör kriterine neden olmaktadır^{76,77}. Apolipoprotein-B, apo-C3 ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığındaki artış, serbest yağ asitlerinin karaciğerdeki VLDL-K üretimi üzerindeki etkilerine bağlanmıştır^{78,79}. Hiperürisemi insülinin renal tübül üzerine olan bozulmuş etkisinden kaynaklanmaktadır⁸⁰. Nitrik oksit (NO) sentazın endojen bir inhibitörü olan asimetrik dimetil arginindeki artış endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir⁷². İnsülin direnci durumunda endotel disfonksiyonunun bir belirteci mikroalbuminürüdür⁸¹.

Proinflamatuvar Sitokinler

Metabolik sendrom ile inflamasyon ilişkisi iyi bilinmektedir⁸². İnterlökin-6, rezistin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı artmış yağ dokusu kütlesi tarafından fazla üretimi yansıtmaktadır^{83,84}. Kanıtlar monositten köken alan makrofajların yağ dokusunda bulunduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin lokal ve sistemik dolaşımında bulunmasına neden olduklarını düşündürmektedir^{85,86}. Karaciğer, kas ve yağ dokusundaki insülin direncinin artmış proinflamatuvar sitokinlerin direkt bir sonucu olduğu düşünülmektedir⁷⁵. Ancak yağ dokusundaki makrofaj içeriği ile ilişkili insülin direncinin ne kadarının parakrin ne kadarının endokrin olduğu bilinmemektedir. Genel olarak CRP etnik orjine göre farklılık gösterir ve etnik grup içinde kiloya bağlı olarak yine konsantrasyonu değişmektedir^{87,88}. C-reaktif protein düzeyleri Hintlilerde Avrupalı beyazlara göre daha yüksektir. Bu durum Hintlilerdeki daha fazla santral obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir⁸⁸. Ancak diğer değişkenler düzenlendiğinde bu farklılığın diyabet ve/veya KVH gelişimine katkısı henüz net değildir.

İnsülin Direncinin Ötesi

Unger tarafından MS'yi açıklamak için ortaya atılan bir kavramda leptin direncidir. Genel olarak leptin eksikliği veya direnci olan durumlarda adipoz organlar dışında TG birikimi olmaktadır⁸⁹(karaciğer, kas ve pankreas adacıklarında). Bu patofizyoloji leptinin SREBP-1c'yi down regüle edememesiyle ve/veya leptinin kaslarda cAMP-kinazı aktive edememesi ile

ilişkilendirilmektedir⁹⁰. Leptin ayrıca insülin sekresyonunu azaltıyor gibi görünmektedir⁹¹. Ancak leptin direnci nedeniyle oluşan hiperinsülinemi diyabet gelişiminden ziyade MS zemininde gelişen hiperinsülinemi ile ilişkili görülmektedir⁹².

2.5 Metabolik Sendromlu Hastalarda Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıkların Öngörülebilirlik İlişkisi

Metabolik sendrom hem DM hem de KVH riskinde artış ile karakterizedir^{93,94}. Pek çok çalışmada MS'nin ileride gelişebilecek DM'yi öngörebileceği vurgulanmıştır^{95,96}. Ancak BAG ve BGT'nin MS tanı kriterlerinin bir parçası olduğu düşünülürse bu bulgu şaşırtıcı değildir. Avrupalı erkek ve kadınları içeren DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe, Diyabet Epidemiyolojisi: Avrupada Tanı Kriteri İşbirliği Analizi) çalışmasında MS'si olup diyabeti olmayan hastalarda KVH ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış saptanmıştır⁹⁷. Metabolik sendromu olan ve olmayanlar kıyaslandığında erkeklerde tüm nedenlere bağlı ve KVH'ya bağlı mortalitede risk oranı sırasıyla 1.44 ve 2.26 iken, kadınlarda bu oranlar sırasıyla 1.38 ve 2.78'dir. İki prospektif Avrupa çalışmasında MS artmış KVH ve KAH mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur^{93,94}. Bu bulgunun şaşırtıcı olmamasının nedeni MS'nin KVH için bilinen risk faktörlerini zaten içermesidir. Bu 2 çalışmayla birlikte Verona Diyabet Komplikasyon Çalışmasının KVH sonuçları için rölatif risk oranı 2 ile 5 arasındadır⁹⁸. Ek olarak ATP 3 kriterlerinin 10537 NHANES 3 (Third National Health and Nutrition Examination Survey, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması) katılımcısına uygulanması sonucu MS'nin belirgin bir şekilde miyokard infarktüsü (MI) ve inme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁹. Miyokard infarktüslü hastalarda KVH risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada tüm kıtalardan 52 ülkedeki 30.000 hasta incelenmiştir. Tüm bölgelerde, tüm yaşlarda ve her iki cinsiyette, tüm dünyada MI'nın çoğu riskini oluşturan faktörler olarak anormal lipid düzeyleri, sigara, HT, diyabet, abdominal obezite, psikososyal faktörler, azalmış sebze meyve tüketimi, artmış alkol kullanımı ve azalmış fiziksel aktivite saptanmıştır¹⁰⁰. Bu sonuçlar bize KVH'nın önlenmesinde kullanılacak yaklaşımların tüm dünyada benzer dayanakları olduğunu göstermektedir.

Diğer bir çalışmada Diyabet Öngörme Modeli ve Framingham Risk Skoru kullanılarak MS'nin tip 2 DM ve KVH'yı öngörmedeki rölatif değerine

bakılmıştır¹⁰¹. İlk olarak San Antonio Kalp Çalışması'na katılan 1709 diyabetik olmayan hasta 7.5 yıl takip edilmişler ve 195'inde tip 2 DM gelişmiştir. Aynı zaman diliminde 2570 katılımcının 156'sında KVH olayı gözlenmiştir. Metabolik sendromun ATP 3 tanımı kullanıldığında DM öngörme duyarlılığı % 66, yanlış pozitiflik oranı %28 bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıkları öngörmedeki duyarlılığı %67, yanlış pozitiflik oranı % 34 bulunmuştur. Metabolik sendrom ile kıyaslandığında her iki modelin daha yüksek duyarlılık oranına ve daha düşük yanlış pozitiflik oranına sahip olduğu görülmüştür. Bu yüzden San Antonio Kalp Çalışması'nda, MS'nin diğer iki öngörme modeline göre tip 2 DM ve KVH'yı öngörme yeteneğinin daha zayıf olduğu tespit edilmiştir.

2.6 Paraoksonaz

Paraoksonaz gen ailesi insanda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında lokalize PON-1, PON-2, PON-3'ten oluşmaktadır⁸. Paraoksonaz-1 ve PON-2 karaciğerde üretilirken PON-2'nin bir çok hücre ve doku tipinde üretildiği gösterilmiştir¹⁰². Ortak gelişimsel prokürsörün gen duplikasyonundan oluştuğundan benzer yapısal özellikleri paylaşırlar. Aynı memeli türü verilerine göre PON-1, PON-2, PON-3 amino asit düzeyinde % 60, nükleotid düzeyinde % 70 benzerlik gösterirler. Memeli türleri arasında bu üç genden her biri amino asit düzeyinde %70-90, nükleotid düzeyinde %81-91 benzerlik göstermektedir^{8,103}. Paraoksonaz-1'de bulunan 106. kodondaki lizin PON-2 ve PON-3'te bulunmamaktadır. İnsan serumunun ksenobiyotikleri hidroliz etme kapasitesi keşfedildikten sonra PON-1 yıllarca çalışılmıştır. Yeni yaklaşımlar fizyolojik substratları ve ateroskleroz ile ilişkisini keşfetme üzerinedir. PON-2 ve PON-3 yeni çalışılmaya başlanmış olup bilgiler sınırlıdır.

2.7 Paraoksonaz-1

Paraoksonaz-1 HDL-K üzerinde bulunan 43 kD (354 amina asit) ağırlığında bir enzimdir¹⁰⁴. Paraokson gibi organofosfatları hidroliz etmektedir. Paraoksonaz-1 lipid peroksitleri metabolize etmektedir. Ayrıca lipid peroksitlerin LDL-K üzerinde toplanmasını engellemektedir. Bununla ilgili raporlarda bazı enzimlerin peroksidasyon kaskadında özel bir noktaya etki ettiğinden bahsedilmektedir^{105,106}. Verilere göre LDL-K'yı oksidasyondan korumada PON-1 apo-A1 ve LCAT'dan daha etkili görülmektedir. Bu diğer enzimler hafifçe PON-1'in etkisini arttırmaktadır¹⁰⁷. Paraoksonaz-1 hem fosfolipid hidroperoksidin hemde platelet aktive edici faktör (PAF)ün yıkımını arttırmaktadır^{105,106,108}.

Bunlar LDL-K'nın aterojenik modifikasyonuna yol açan lizolipidler olan aldehitler ve ketonları üretmektedirler¹². Gerçektende LDL-K üzerindeki PAFAH (platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz) aktivitesi KAH için bağımsız belirleyici olarak bilinmektedir¹⁰⁹. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol üzerinde bulunan PAFAH aktivitesine neden olan enzim LDL-K üzerindeki farklı olmamasına rağmen PON-1 aktivitesi nedeniyle LDL-K üzerindeki gibi aktivite göstermediği bulunmuştur. Dahası HDL-K üzerinde bulunan LCAT ile insanlarda oldukça fazla miktarda lizofosfotidilkolin üretilmektedir. Bu LDL-K'nın tersine HDL-K üzerinde güvenli bir şekilde başarılmaktadır. Bu durum neden PON-1 gibi antioksidan enzim sistemin HDL-K üzerinde üretildiğini ve benzer şekilde potansiyel toksik ürünlerin HDL üzerinde yavaş yavaş geliştiğini açıklamaktadır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ile lizofosfotidilkolin beraber inkübe edildiğinde PON-1 aktivitesi sayesinde bunun miktarının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca doku sıvısında HDL-K LDL-K'dan daha yoğundur. Santral sinir sisteminde yalnızca HDL-K bulunmaktadır. Bu durum bütün membranlardaki lipid peroksidleri detoksifiye etme kapasitesi ile ilgili görülmektedir. HDL-K'nın eritrosit membranını da koruduğu gösterilmiştir¹¹⁰. Paraoksonaz-1 olmayan HDL-K'lı farelerde, PON-1'i olmayan memeli olmayan türler ve PON-1 inhibitörü olması durumunda HDL-K'nın lipid peroksidleri azaltma kapasitesi düşmektedir^{111,112}.

2.8 Paraoksonaz-1 ve Ateroskleroz

PON-1 kodon bölgesinde 2 amino asit polimorfizmi bulunmaktadır. Birincisi 55. pozisyon (metiyonin/lösin) ikincisi 192. pozisyonudur¹⁰⁴ (arginin/glutamin). Ayrıca promotor bölgesinde de 5 polimorfizm tespit edilmiştir. Kodon 192'de bulunan arginin olan alloenzim LDL-K'nın oksidasyondan korunmasında daha güçlü görülmektedir. Bir çok vaka kontrol çalışması bu arginin ve glutamin allelini çalışmış olmasına rağmen KAH açısından PON-1 192 alleli ile ilişki tespit edilememiştir¹⁰⁴. Yeni bir metaanaliz 192 arginin alleli ile KAH arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamıştır. Bazı çalışmalar PON-1 arginin allelinin diğer KAH risk faktörleri olan DM, sigara ve yaş gibi risklere olan hassasiyeti belirlediğini göstermiştir^{113,114,115}. Paraoksonaz-1 55 lösin alleli de *in vivo* olarak LDL-K'yı oksidasyondan korumada daha etkili görünmektedir. Bazı çalışmalarda PON-1 55 alleli ile KAH arasında ilişki bulunmuşken bazılarında bulunamamıştır^{116,117,118,119}. Koroner arter hastalığı ile PON-1 genotipi

arasındaki ilişki genişçe kanıtlandıysa da PON-1'in KAH'dan koruduğunun tek testi değildir. PON-1 192 ve 55 polimorfizminden başka 40'tan fazla bireysel varyasyon bilinmektedir. Bunlar HDL-K'daki lipid çevredeki değişikliklere veya PON-1 genindeki promotor bölgedeki değişikliklere bağlanmaktadır. Koroner arter hastalığı olanlardaki PON-1 aktivitesi KAH olmayanlardakinden düşük bulunmuştur^{120,121,122}. Bu durum kardiyak iskemik ağrının ilk birkaç saati içinde görülür ve düşük PON-1 aktivitesinin bu olaya öncülük ettiği düşünülmektedir. Düşük serum PON-1 aktivitesi genotipten bağımsız, KAH ile ilişkili bazı hastalıklarda bildirilmiştir. Bunlar, klinik ve deneysel DM, hiperkolesterolemi ve böbrek yetmezliğidir^{123,124}.

2.9 Paraoksonaz-1'in Biyokimyasal Fonksiyonları

Paraoksonaz-1'in aterosklerozdaki koruyucu mekanizması bilinmektedir. Safaştırılmış insan PON-1'i proinflamatuvar medyatör olan PAF'ı hidroliz eder ve seçici olarak PAFAH'ı kullanır (Bu enzim PON-1'i hidroliz etmez). Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün bütün PAF hidroliz etme yeteneği PON-1'e dayanmaktadır¹²⁵. Ahmed ve arkadaşları oksidasyon ürünlerini karşılaştırdıkları çalışmada, apolipoprotein-A1'in fosfotidilkolin kor aldehitlerini arttırdığını bulmuşlardır^{126,127}. Paraoksonaz-1'in fosfolipaz A2'ye benzer aktivitesi ile tutarlı olarak intakt HDL-K'nın oksidasyonu boyunca fazla miktarda lizofosfotidilkolin bulunmuştur. Sonuç olarak PON-1'in fosfotidilkolin kor aldehitine karşı fosfolipaz A2 benzeri aktivitesi olduğu bulunmuştur. Çin hamster over hücresine stabil PON-1 transfeksiyonu HDL-K gibi uygun akseptör yokluğunda çok düşük PON-1 salınımı göstermektedir¹²⁸. Ne apo-A1, apo-A2, ne de LDL-K HDL-K yerine geçememektedir. Bushia ve arkadaşları PON-1'i bakulovirüs ekspresyon sistemini kullanarak üretmişlerdir¹²⁹. Burada glikozilasyonun PON-1'in antioksidan aktivitesi için gerekli olmadığı arilesteraz aktivitesi için gerekli olduğu gösterilmiştir. Apolipoprotein-A1 sistein değişimini araştırmak amacıyla insan PON-1'i Çin hamster yumurtalık hücresine transfekte edilmiştir. Optimal PON-1 aktivitesi için yeni oluşan HDL-K üzerinde enzim birlikteliği gerekmekte ve bu birliktelik aşamasında apo-A1'in N-terminal bölgesi önemli rol oynamaktadır¹³⁰. Oda ve arkadaşları transgenik fare PON-1 aşırı ekspresyonu geliştirerek oksidatif stres boyunca HDL-K'nın fonksiyonunun korunup korunmadığını belirlemişlerdir. Paraoksonaz-1'in aşırı ekspresyonu HDL-K üzerinde lipid peroksit oluşumunu inhibe etmiş ve HDL-K'nın bütünlüğünü ve

fonksiyonunu korumuştur¹³¹. Von Lenten ve arkadaşları hafif okside LDL-K'daki okside fosfolipidlerin interlökin-6 aracılığıyla akut olarak PON-1 ekspresyonunu azalttığını ve apo J'yi kısmen arttırdıklarını bulmuşlardır¹³².

2.10 Paraoksonaz-1'in Besinsel ve Farmakolojik Regülasyonu

Diğer antioksidanlardan farklı olarak HDL-K, LDL-K ve damar duvarındaki lipid peroksitlerin birikmesini birkaç saatliğine engellemektedir^{133,134}. Bu etki PON-1 ile ilgili olup yağda çözünen antioksidanlar tükendikten sonra da uzun süre devam etmektedir. Paraoksonaz-1'in antiaterojenik mekanizmasında antioksidan vitaminlerin rolü önemsizdir. Büyük miktarda vitamin E ve vitamin C içeren sebzelerin tüketilmesi ile PON-1 aktivitesi arasında negatif korelasyon gözlenmiştir¹³⁵. Bununla birlikte Aviram ve arkadaşları antioksidan flavoidler olan kuersetin ve glabridinin HDL-K'dan izole edilmiş PON-1'i koruyarak bakırın indüklediği aktivite kaybından koruduğunu göstermişlerdir¹³⁶. Bunlar invitro gözlemler olsa da Arrol ve arkadaşları farmakolojik dozlarda vitamin E verilen gönüllülerde PON-1 aktivitesini etkilemeyi başaramamışlardır¹³⁷. Böylece PON-1 aktivitesi için vitamin E gereksinimi olmadığı veya bu çalışma katılımcılarında bazal miktarda vitamin E bulunduğu yorumunu yapmışlardır. Paraoksonaz-1 aktivitesi için başka besinsel ve çevresel belirleyiciler rapor edilmiştir. Yüksek serum kolesterolü ve insülin direnci azalmış PON-1 aktivitesi ile ilişkili görülmektedir^{123,138}. İnsanda makrobesin çalışması olmamasına rağmen kemirgenlerde monoansatüre yağ asiti ile beslenenlerde satüre veya poliansatüre yağ asiti ile beslenenlere göre daha yüksek PON-1 aktivite düzeyi tespit edilmiştir¹³⁹. Aterojenik diyetin tavşanda, farede ve insanda azalmış PON-1 aktivitesi ile ilgili olduğu rapor edilmiştir^{140,141}. Polifenoller (Şarap, çay, meyve suyu) insanda ve farede orta derecede alkol alınımında olduğu gibi PON-1 aktivitesini arttırmıştır¹⁴². Paraoksonaz-1'in yaşlılarda ve menapozda azaldığı gösterilmiştir¹²³. Akut organofosfat maruziyetinde PON-1 aktivitesi azalmaktadır¹⁴³. Henüz kronik mesleki, evsel veya çevresel düşük miktardaki organofosfatların PON-1 aktivitesini etkilediğine dair kanıt bulunmamıştır. Avrupa dışı ırklarda PON-1 aktivitesi daha yüksektir¹⁴⁴. Bu kısmen Asya ve Afrikalılarda 192 allelinin yaygın olmasına bağlanmıştır. En büyük ilgi farmakolojik ilaçların PON-1 aktivitesi üzerine olan etkisine yönelmiştir. Hepsi olmasa da bu çalışmalardan bazıları statin ve fibratların PON-1 aktivitesini

arttırdığı yönündedir^{145,146,147}. Diyet ve farmakolojik girişimlerin PON-1 aktivitesini artırması antioksidan vitaminlerden daha çok ilgi görmektedir.

2.11 Adiponektin

Adiponektin ilk olarak Acrp 30 (Adiposit kompleman ile ilişkili protein 30 kD) daha sonra AdipoQ, Apm1 ve GBP-28 olarak adlandırılmıştır. Farklılaşmış adipositlerden özel olarak salınan adipokindir. Adiponektin ekspresyonu preadipositlerden matür adiposit oluşumu sırasında upregüle edilmektedir¹⁴⁸. Polipeptidin sinyal sekansı, korunmamış N-terminal bölgesi, takip eden 22 kollajen tekrarı ve TNF-alfa ile yapısal benzerliğe sahip C-terminal globüler bölgeden oluşmaktadır¹⁴⁹ (İnvivo çalışmalarda kullanılır). Adiponektin serumda 10 µg/ml kadar yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. Diğer tüm kollajen içeren proteinler gibi polipeptid trimerin temel ünitesini oluşturur. Trimerler korunmuş N-terminal sistein rezidüleriyle kendi kendilerine disülfid bağı oluşturmak üzere hegzamerler oluşturarak ilişki kurarlar. Bunlar ilerde trimerler temelinde oluşan multipl oligomerler oluşturarak yüksek molekül ağırlıklı (HMW) formlar oluşturmaktadırlar. N-terminal sistein rezidüsünün mutant bir eksikliğinde sadece trimerler oluşabilmektedir¹⁵⁰. Obez farelere injekte edilen globüler adiponektin artmış yağ asiti β oksidasyonuna ve kilo kaybına neden olmuştur¹⁵¹. Serumda bol miktarda bulunan adiponektin MS'nin belirteci ve KVH tedavisinin terapötik hedefi olarak araştırılmaktadır.

2.12 İnvitro Adiponektin Aktivitesi

Adiponektinin invitro biyokimyasal aktivitesi hormonun yapısal ve oligomerik durumuna bağlı olup adiponektinin üretim ve saflaştırma metodundan etkilenmektedir. Fruebuis ve arkadaşları bakteride eksprese edilen tam uzunlukta ve globuler bölge adiponektinin farklılaşmış miyotüblerde yağ asitlerinin β oksidasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Bu etki globuler bölgede maksimum olarak bulunmuştur¹⁵¹. Tsoa ve arkadaşları bakteriyel tam uzunlukta globuler adiponektin ve ökaryotik adiponektin çalışmışlar ve yalnızca ökaryotik derivelerde HMW'li formların oluştuğunu bakteriyel derivelerde ise trimer ve hegzamerlerin oluştuğunu görmüşlerdir¹⁵². Bunun açıklaması oligomerizasyon için gerekli posttranslasyonel modifikasyon gerekliliği (glikolizasyon gibi) olup prokaryot derivelerde kollajen bölümünde uygun katlanma olmaması şeklindedir.¹⁵³. Doku kültür hücrelerine fraksiyone adiponektin eklenmesi ile adiponektin sinyal yollarının hücresel aktivasyonu

ortaya çıkarılmıştır¹⁵². Hegzamer ve HMW adiponektin türlerinin E selektin promotor bölgesi kaynaklı nükleer faktör kapa B (NFκB) aracılı gen ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Bu etki hem bakteriyel hem de ökaryotik adiponektin derivelerinde gözlenmiştir. Bu deneyde bakteriyel ve ökaryotik kaynaklı globüler ve trimer preparatları inaktifleştirilmiştir. Diğer araştırmalar adiponektinin NFκB sinyalini düzenlediğini göstermiştir. Ouchi ve arkadaşları bakteri kaynaklı adiponektinin TNF-alfa ile stimüle edilmiş doku kültürlerinde NFκB aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu farklılık hücrel ve deneysel teknik farklılıklara bağlanmıştır. Tam uzunluktaki trimerik adiponektin ve izole globuler bölge tarafından aktive edilen majör sinyal yolu AMP tarafından aktive edilen protein kinazdır (AMPK)^{150,154,155}. Bu enzim birçok hücrel stres durumunda artmaktadır. Özellikle AMP/Adenozin trifosfat (ATP) oranının artması, kas kontraksiyonu ve metabolik gereksinimin arttığı durumlarda artış görülmektedir^{157,158}. Adenozin monofosfat kinazın artması metabolizma ve enerji yollarında değişikliğe neden olarak ATP üretim yollarını aktive ederken aynı zamanda ATP tüketim yollarını da inhibe etmektedir. Kardiyovasküler açıdan önemli olan mitokondriyal β oksidasyonun artmasıdır. Fosforilasyon ile regüle edilen bu durum asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederken, malonil koenzim A dekarboksilazı aktive etmektedir. Sonuçta yağ asiti β oksidasyonu ve ATP kazancı artmaktadır. Antihiperlipidemik ajan olan metforminin aktivitesini AMPK yolu ile göstermesi bu enzimin diyabet ve MS ile yakın ilişkisinin göstergesidir¹⁵⁹.

2.13 İnvivo Adiponektin Aktivitesi

Metabolik sendromda görülen endotel disfonksiyonu ve düşük adiponektin düzeyi arasındaki ilişki, adiponektinin AMPK ve NFκB sinyallerini düzenlemesi aracılığıyla olmaktadır. Sonuçta direkt yada indirekt yolla vasküler endoteli etkilemektedir¹⁶⁰. Quon ve arkadaşları insülin ve adiponektinin aortik endotelde NO yapımını uyardığını göstermiştir^{161,162}. Bu etki vazodilatasyon ve artmış kan akımına öncülük etmektedir. Adiponektinin bu etkisi fosfoinositid-3 kinaz ve negatif AMPK mutanı ile bloke olmaktadır¹⁶². Bunun anlamı adiponektinin karaciğerde olduğu gibi endotelde de insüline sinerjistik etki gösterdiğidir¹⁶³. Adiponektin geninin parçalanması benzer fenotipli iki grupta hafif derecede farklılık gösterirken delesyon bulunan üçüncü grupta artmış β oksidasyon tespit edilmiştir¹⁶⁴. Kubota ve arkadaşları orta derecede insülin

direnci görülen farelerde adiponektin geninin heterozigot oduğunu görmüşlerdir. Bu etkinin genin iki kopyasında kayıp olduğunda daha da belirginleştiğini tespit etmişlerdir¹⁶⁵. Benzer vücut ağırlığı olan farelerde deneysel femoral arter yaralanması oluşturulduğunda homozigot olanda neointimal kalınlaşma iki kat daha fazla gözlenmiştir. Bu etki adiponektinin neointimal bütünlüğün sağlanmasında önemini ortaya koymuştur¹⁶⁶. Maede ve arkadaşları homozigot adiponektin geninden eksik farelerde normal diyetle hiperglisemi gözlenmezken serum serbest yağ asiti klirensinde azalma gözlemişlerdir¹⁶⁷. Yüksek miktarda yağlı ve şükrozla beslendiğinde kontrol grubuna göre ciddi insülin direnci ve artmış kilo gözlenmiştir. Tümör nekroz faktör- α homozigot grupta serum ve adipoz dokuda bazalde artmıştır. Bu da serbest yağ asitlerinin hücre sel alımında görevli olan iskelet kası transmembran proteininin gen ekspresyonunu azaltmıştır^{168,169}. Bu durum ve anormal neointimal proliferasyon farelere adenoviral vektörel olarak adiponektin verilmesi ile düzelmiştir¹⁷⁰. Bu bilgiler yağ asiti ve glukoz homeostazında adiponektin ve TNF- α 'nın karşıt düzenleyici olduğunu göstermiştir. Adiponektinden eksik farelerde diyete bağlı obezite gibi stres durumunda dengelenmemiş TNF-alfa insülin direncine neden olmaktadır.

2.14 Adiponektin Reseptörleri ve Bağlandığı Proteinler

Adiponektin reseptörlerinden bir çoğu iyi belirlenmesine rağmen üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Adiponektinin invitro olarak kollajene bağlandığı tanımlanmıştır¹⁷¹. Endotelyal hücrelere bağlanması ilk defa Ouchi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir¹⁵⁴. Bazı şaşkırtıcı faktörler tam uzunluktaki adiponektin çalışmalarını etkiler. Örneğin kollajen bölgesinin protil hidrosilasyonu kollajenin tersiyer yapısını etkilemektedir. Bakterilerde gözlenmeyen bu durum bir çok çalışmada rekombinant adiponektin kaynağı olarak kullanılmıştır. Korunmuş lizin rezidüsünde mutasyon olduğunda bu glikozilasyon geçirerek adiponektinin hepatik glukoz üretimini inhibisyon etkisi azalmaktadır¹⁷². Bununla tutarlı olarak ökaryotik tam uzunluktaki proteindeki aktiviteye zıt olarak bakteriyel tam uzunluktaki proteinin glukoz sekresyonunu inhibitör etkisi yoktur¹⁶³. Bu durum proteinin globüler bölgesinde farklıdır. Post translasyonel modifikasyon tanımlanmamışken bir çok gruplarda AMPK aktivasyonu gösterilmiştir^{154,155}.

Adiponektin reseptörleri AdipoR1 ve AdipoR2 olarak tanımlanmıştır¹⁷³. Bu proteinler 7 kat transmembran reseptör ailesi ile uzaktan ilişkilidir. Bu

reseptörün ligandı bakteri tarafından eksprese edilen biyotinize edilmiş globüler adiponektindir. AdipoR1 ve AdipoR2'nin farklı yönlerinden biri hücre içi N-terminal bölümüyle birlikte ters membran topolojisi göstermesi olup bu diğer 7 kat transmembran proteinlerinden farklıdır. Bir diğeri ise yaklaşık 25 amino asitlik hücre dışı C-terminal bölgesi içermesidir¹⁷³. Diğer 7 kat transmembran protein reseptörü folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptörüdür. Bu iki tane hücre dışı 330 rezidülük kısmı boyunca glikoprotein hormon olan FSH'ı bağlamaktadır¹⁷⁴. Bu kısımlardan her biri AdipoR1 ve AdipoR2 kadardır. Protein yapıdaki hormonları bağlayan küçük reseptörlere örnek olarak TNF- α süperfamilya üyesi olan ligand TNF- α benzeri zayıf apoptozis indükleyicisi ve bunun reseptörü verilebilir¹⁷⁵. Adiponektinin AdipoR1 ve AdipoR2 ye bağlandığı doğrulanmamakla birlikte diğer moleküller adiponektin bağlama kapasitesinde olabilir. Farklılaşmamış C2C12 miyositlerinde vektör aracılı retroviral DNA tarafından adiponektin üretildiğinde ökaryotik HMW ve hegzamerik ökaryotik adiponektinler hücre yüzey molekülü olan T-kaderini reseptör olarak tanımaktadırlar¹⁷⁶. Ne trimerik globüler ne de bakteriyal üretilmiş adiponektinin bu reseptöre bağlanmaması farklı bir sinyal reseptörü olduğunu destekler ki bu henüz tanımlanmamıştır. T-kaderin kalp, kas ve sinir sistemindeki vasküler endotelin intimasında eksprese edilmektedir^{177,178}. T-kaderinin neointimal hasar ve neointimal formasyonda upregülasyona uğraması hücreysel proliferasyonda rolü olduğunu desteklemektedir¹⁷⁹. T-kaderin ve adiponektinin kardiyovasküler fizyoloji ve patolojide nasıl rol oynadığı bilinmemektedir. Birincisi T-kaderin adiponektin için depo görevi olabilir. İki molekülün aynı doku kompartmanında mevcut olması vasküler lümeninde adiponektin artışı sağlayarak serumda adiponektin düzeyini sağlar. Alternatif rol olarak adiponektinin ayırıcısı olup HMW ve hegzameri seçici bağlayarak serum seviyesini düşürebilir. T-kaderinin aşırı ekspresyonu progresif hiperglisemi ve kötüleşen ateroskleroza neden olurken T-kaderin delesyonu insülin duyarlılığında artışa ve serum adiponektin artışına sebep olmaktadır. Üçüncüsü yüksek molekül ağırlıklı ve hegzamerik adiponektinin globüler bölgesinin sinyal reseptörle etkileşimi için koreseptör olarak görev almasıdır. Ya da kendisi direkt olarak yolları etkileyen sinyal oluşturmaktadır. Böylece T-kaderinin aşırı ekspresyonu insülin duyarlılığı artışı ve endotel korunmasına neden olurken azalan T-kaderin düzeyi DM ve vasküler hasara neden olur. İnvivo etkisi konusunda çelişkiler olsada aterojenik olmayan

internal mamarian arterde T-kaderin düzeyi aterojenik koroner artere göre yüksek bulunmuştur. T-kaderin adiponektin ilişkisi endotelial hasarı önleyebilmektedir.

2.15 Azalmış Adiponektin Düzeylerinin Klinik Korelasyonları

Adiponektin düzeyi obez ve diyabetiklerin ikisinde de azalırken KVH'sı olanlarda daha fazla bir azalma görülmüştür^{5,180}. Bir çok çalışmada kilonun azalması, glisemik kontrole ek olarak (diyetle kilo kaybı ile, hipoglisemik ilaçlarla) adiponektin düzeyinde normalizasyon sağlamaktadır. Bu da metabolik kontrol ile adiponektinin sıkı bağlantısını ortaya koymaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı formların düşük molekül ağırlıklı formlara oranı tiazolidinedion kullananlarda artmaktadır^{181,182}. Bu izoformların karmaşık dağılımı ile fonksiyonel ilişki mevcuttur. Metabolik sendrom yani Kaplanın ölümcül dördlüsü abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi, ve HT'yi kapsamaktadır^{183,184}. Metabolik sendromun progresyonu ve gelişimi adiponektin lokusundaki polimorfizmle ilişkilendirilmiştir. Bu da MS'nin oluşumunda adiponektinin farklı ekspresyonu ve aktivitesinin rolü olduğunu destekler¹⁸⁵. Bu fikir ilk defa Matsuzawa ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır¹⁸⁶. Bu sendromun birkaç bireysel yönünün azalmış adiponektin düzeyi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir^{5,180,186}. Yakın zamanda kod sekansı içinde adiponektin haplotipi belirlenmiştir¹⁸⁷ (I164T). Bu mutasyona sahip bireylerde MS ve KVH riski bu mutasyon olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. İlginç olarak bu haplotipe sahip olanlarda adiponektin düzeyi ile VKİ arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki kontrol grubu bireylerinde VKİ ile adiponektin düzeyi arasındaki ters ilişki gösterilmiştir. Diğer araştırmacılar adiponektin haplotipi ile KVH ve diyabet arasında ilişki bulmuşlardır¹⁸⁸. Büyük bir çalışmada erkeklerde bazal adiponektin düzeyine bakılmış ve 6 yıl takip edilmiştir. Bu 6 yıl içinde adiponektin düzeyleri yüksek seyredenlerin düşük seyredenlere göre daha az MI geçirdiği ve artmış serum adiponektininin koruyucu etkisi ortaya çıkmıştır¹⁸⁹. Bazı durumlar artmış adiponektin ile ilgili olup adiponektinin metabolik ve inflamatuvar süreçteki rolünü göstermektedir. Kronik böbrek yetmezliği olanlarda inflamatuvar markırlar artmıştır¹⁹⁰ (CRP ve endotelial aktivasyon markırları). Bu hastalarda aynı zamanda artmış adiponektin düzeyleride tespit edilmiştir. Bunun kompanzasyon olduğu düşünülse de, sentezin mi arttığı yoksa temizlenmenin mi azaldığı bilinmemektedir¹⁹¹. Fare modelinde adiposit-spesifik promotor

önderliğinde adiponektinin kollajen bölümü aşırı eksprese edildiğinde serum adiponektin düzeyi 3 kat artmıştır. Dişilerde anormal yağ dağılımı özellikle proptozis ve interskapular yağ yastıkçığında artış olup erkeklerde görülmemiştir¹⁹². Dişi fareler insüline duyarlı hale gelirken TG düzeyleri ve serbest yağ asiti düzeyleri erkek farelere göre azalmıştır. Bu farelerdeki proptozis gravesli hastalardakine benzemekte olup bu hastalarda artmış adiponektin düzeyi ve artmış orbital adipogenez mevcuttur^{193,194}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Mayıs 2006 ve Ocak 2007 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Servisinde MS olup koroner anjiyografi yapılan SAP ve AKS olan hastalar ile MS olup koroner anjiyografide normal koroner arter saptananlar ve kontrol grubu olarak da sağlıklı popülasyondakiler dahil edilmiştir. Metabolik sendrom tanı kriteri olarak 2005 yılında yayınlanan Uluslararası Diyabet Fedarasyonu' nun MS tanı kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterlere uyan hastalar SAP, AKS ve koroner anjiyografisi normal olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak daha önce KAH hikayesi ve kardiyak köken düşündürecek şikayeti olmayıp istirahat EKG'si normal olan hastalardan metabolik parametreleri normal olanlar alındı. Stabil angina pectoris grubu, tipik stabil vasıfta göğüs ağrısı olan ve koroner anjiyografisinde lezyon saptanan hastalardı. Akut koroner sendrom grubu AMI (ST segment yükselmeli ve ST segment yükselmesi olmayan) veya kararsız angina pectoris kliniği olan ve koroner anjiyografisinde lezyon saptanan hastalardı. Akut miyokard infarktüsü, 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı olan hastalardan, elektrokardiyografisinde takip eden 2 veya daha fazla derivasyonda ST segmentinde 0.1 mV veya daha fazla yükselme olması ve serum kreatin kinaz veya kreatin kinaz-MB'nin normal değerinden 2 kat veya daha fazla artması şeklinde tanımlandı. Kararsız angina pectoris Braunwald sınıflamasına göre sınıf IIB veya IIIB tipik göğüs ağrısı olan ve serum kreatin kinazı yükselmemiş olan hastalardı.

Çalışmanın dışlama kriterleri daha önceden bilinen KAH olanlar, geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, AKG >126 mg/dl olanlar ve glukoz tolerans testinde 2. saat kan şekeri > 200 mg/dl olanlar, oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar, antilipidemik ilaç kullananlar, bilinen renal, hepatik ve immünolojik bozukluğu olanlar, hipotroidizme ve cushing hastalığına sekonder obezite, ciddi debilizan hastalıklar, malignitesi olanlar, gebe ve laktasyonda olanlardı.

Çalışmaya katılan hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara, alkol ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgileri kaydedildi. Hastalar ateroskleroz risk faktörleri açısından sorgulandı. Özgeçmişlerinde HT öyküsü olan, antihipertansif ilaç alan hastalar veya özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayıp, ardışık yapılan üç

ölçüm sonrasında tansiyon değeri 140/90 mmHg'nin üzerinde olan hastalar, HT hastası olarak değerlendirildi.

Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile kg/m^2 olarak ölçüldü. Santral obezite, IDF'nin yeni tanımı gereğince, erkeklerde bel çevresinin ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm ve üstü olarak tanımlandı.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Yöntem

Hastalardan sabah aç iken kan glukozu, hemogram, karaciğer enzimleri, kreatinin, HgA1c, total kolesterol (TK), TG, LDL-K, HDL-K, CRP ölçümü için kan alındı. Total kolesterol, HDL-K ve TG düzeyleri enzimatik kolorimetrik metodlarla ölçüldü (COBAS Integra 800, Roche, Mannheim-Germany). Hemogram Sysmex XT-2000i cihazında çalışıldı. Hemoglobin A1c hemogram kanı hemoliz edilip immünoturbidimetrik yöntemle çalışıldı (COBAS Integra 800, Roche, Mannheim-Germany). C-reaktif protein türbidimetrik olarak ölçüldü.

Paraoksonaz-1 aktivitesi, adiponektin, insülin düzeyi için alınan kanlar hastalardan koroner anjiyografi öncesinde ve sabah aç iken alınıp -70 santigrat derecede saklanıp topluca çalışılmıştır.

Paraoksonaz-1 Aktivite

Substrat olarak kullanılan paraoksanın (dietil-p-nitrofenilfosfat) hidroliz oranında 25 santigrat derece ve 412 nm dalga boyunda gerçekleşen aktivite artışı spektrofotometrik olarak izlendi. Aktivite bazal koşullarda oluşan p-nitrofenol miktarına göre molar absorbtivite katsayısı ($18,29 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar U/L olarak ifade edildi.

Adiponektin

Adiponektin spesifik antikolar kullanılarak gerçekleştirilen sandviç ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü (Avibion Human Adiponectin (Acrp30) Orgenium Lab. Finland). Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

İnsülin

İnsülin düzeyleri elektrokemiluminesans immün ölçüm yöntemi kullanılarak ölçüldü (Moduler E-170 Roche, Mannheim-Germany).

HOMA-IR (Homeostaz model insülin rezistans indeksi)

Açlık plazma glukozu (mg/dl) X açlık plazma insülin (μ IU/dl)/ 405 formülü ile hesaplandı.

3.3. Anjiyografik Değerlendirme

Kontrol grubu hariç tüm hastalara diyagnostik koroner anjiyografi femoral arterden uygulandı ve standart görüntüler alındı. Anjiyografi filmleri hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını bilmeyen 2 bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirildi. En az 1 majör koroner arterde \geq %70 olan darlık önemli kabul edildi. Koroner arter hastalığı olanlar hasta damar sayısına görede ayrıca gruplandı.

3.4.Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm tanı gruplarındaki hastalarda ejeksiyon fraksiyonları kayıt edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Üzerinde çalışılan tüm değişkenlere ait gözlem değerleri normal dağılım göstermektedir. Paraoksonaz-1 ve adiponektin değerleri bakımından tanı grupları arasında bir farklılık olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile incelenmiştir. Paraoksonaz-1 ve adiponektin değerleri bakımından hasta damar sayısına göre gruplar arasında bir farklılık olup olmadığı incelenmesi amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) kullanılmıştır. Açlık kan glukozu, TK, HDL-K, LDL-K, TG, CRP, HbA1c, insülin ve HOMA-IR değerleri bakımından tanı grupları arasında bir farklılık olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile incelenmiştir. Yaş, bel çevresi ve vücut kitle indeksi değerleri bakımından tanı grupları arasında bir farklılık olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile incelenmiştir. Cinsiyet, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu, HT, sigara, aile öyküsü bakımından tanı grupları arasında bir farklılık olup olmadığı Ki-Kare (Chi-Square) testi ile incelenmiştir.

Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) sonucunda gruplara göre anlamlı farklılık gösteren değerler için hangi alt grupların farklı olduğunun belirlenmesinde Post Hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır. Tanı grupları arasında, PON-1 ve adiponektin ortalamaları arasındaki farklılıkları göstermek için, error bar grafikleri oluşturulmuştur. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ ise sonuç anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.11.5 paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya MS olan 81 hasta ve kontrol grubu olarak 28 hasta alındı. Metabolik sendrom olan grupta AKS olan 26 hasta SAP olan 21 hasta ve normal koroner olan 24 hasta vardı. Metabolik sendrom olan 3 grupta yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi, HT, BGT veya BAG, sigara içimi bakımından anlamlı bir fark yoktu. Aile öyküsü bakımından kontrol grubu ile MS-NK (metabolik sendrom-normal koroner) grubu arasında, MS-AKS (metabolik sendrom-akut koroner sendrom) ile MS-SAP (metabolik sendrom-stabil angina pektoris) grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$, Tablo 5).

TABLO-5: Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubunun Bazal Demografik Özellikleri.

Değişken	MS-AKS n=26	MS-SAP n=21	MS-NK n=24	Kontrol n=28	p
Yaş	55,7±9	55,8±9	51,7±10	49,2±12	NS
Cinsiyet(Erkek, %)	16(%61,5)	13(%61,9)	10(%41,6)	11(%42,8)	NS
BGT veya BAG	12(%46,2)	8(%38,1)	11(%45,8)	0 ^a	<0,001
Bel çevresi (cm)	99,4±6,9	97,7±7,0	100±7,9	86,3±4,6 ^a	<0,001
Hipertansiyon	16(%61,5)	14(%66,7)	14(%58,3)	0 ^a	<0,001
VKİ(kg/m ²)	31,7±6,3	29,3±3,7	29,7±4,02	26,08±1,9 ^a	<0,001
Sigara	15(%57,7)	10(%47,6)	9(%37,5)	13(%46,4)	NS
Aile öyküsü	13(%50)	6(%28,7)	3(%12,5) ^b	4(%14,3) ^b	0,007
EF (%)	47,3±9,02	50,6±7,3	68,7±3,3 ^c	72,4±2,8 ^c	<0,001

^a: Kontrol grubu diğer gruplardan farklı, ^b: MS-AKS grubundan farklı, ^c: MS-NK ve Kontrol grubu MS-AKS ve MS-SAP gruplarından farklı, BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, NS: anlamlı değil MS-AKS: metabolik sendrom-akut koroner sendrom, MS-SAP: metabolik sendrom-stabil angina pektoris, MS-NK: metabolik sendrom-normal koroner, VKİ: vücut kütle indeksi.

Tanı gruplarına göre AKG, lipid profili, CRP, biyokimyasal parametreler, HgbA1c, insülin ve HOMA-IR (homeostaz model insülin rezistans indeksi) bakımından yapılan karşılaştırmaya göre MS grupları arasında AKG, lipid profili, HgbA1c, insülin, HOMA-IR bakımından istatistiksel anlamlı bir fark yok iken CRP MS-AKS grubunda MS-SAP (p=0,01) ve MS-NK (p<0,001) gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubu ise CRP, HDL-K bakımından MS-normal koroner grubu ile, LDL-K, insülin, HOMA-IR bakımından MS-SAP grubu ile benzerdi (Tablo 6).

TABLO-6: Tanı Gruplarına Göre Lipid profili, CRP, AKG, HgbA1c, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri.

Değişken	MS-AKS n=26	MS-SAP n=21	MS-NK n=24	Kontrol n=28
AKG(mg/dl)	101,1±15,9 ^{***,a}	100,5±16,6 ^{***,a}	100,3±14,1 ^{***,a}	79,4±8,4
TK(mg/dl)	217,6±50,1 ^{***,a}	204,3±29,1 ^{***,a}	204,3±37,1 ^{***,a}	193,2±44,2
HDLK(mg/dl)	36±7,1 ^{***,a}	39,4±9,2 ^{*,a}	40,4±8,9	45,4±6,2
LDLK(mg/dl)	132,5±43,5 ^{***,a}	115,6±24,9	119,9±34,7 ^{*,a}	91,8±24,1
TG(mg/dl)	234,8±95,7 ^{***,a}	253,5±102,6 ^{***,a}	224,5±86,0 ^{***,a}	75,1±35,5
CRP(mg/L)	18,8±13,0 ^{***,b}	9,3±8,9 ^{*,a}	3,9±2,9	1,9±2,2
HgbA1c(%)	5,8±0,6 ^{***,a}	5,8±0,4 ^{***,a}	5,8±0,4 ^{***,a}	5,1±0,2
İnsülin(µIU/dl)	41,7±38,3 ^{***,a}	24,2±18,6	26,7±22,7 ^{*,a}	6,1±3,2
HOMA-IR	11,06±10,5 ^{***,a}	6,1±4,8	7,1±6,4 ^{*,a}	1,1±0,5

*: P<0,05, ***: P<0,001, ^a: Kontrol grubundan farklı, ^b: Diğer gruplardan farklı,

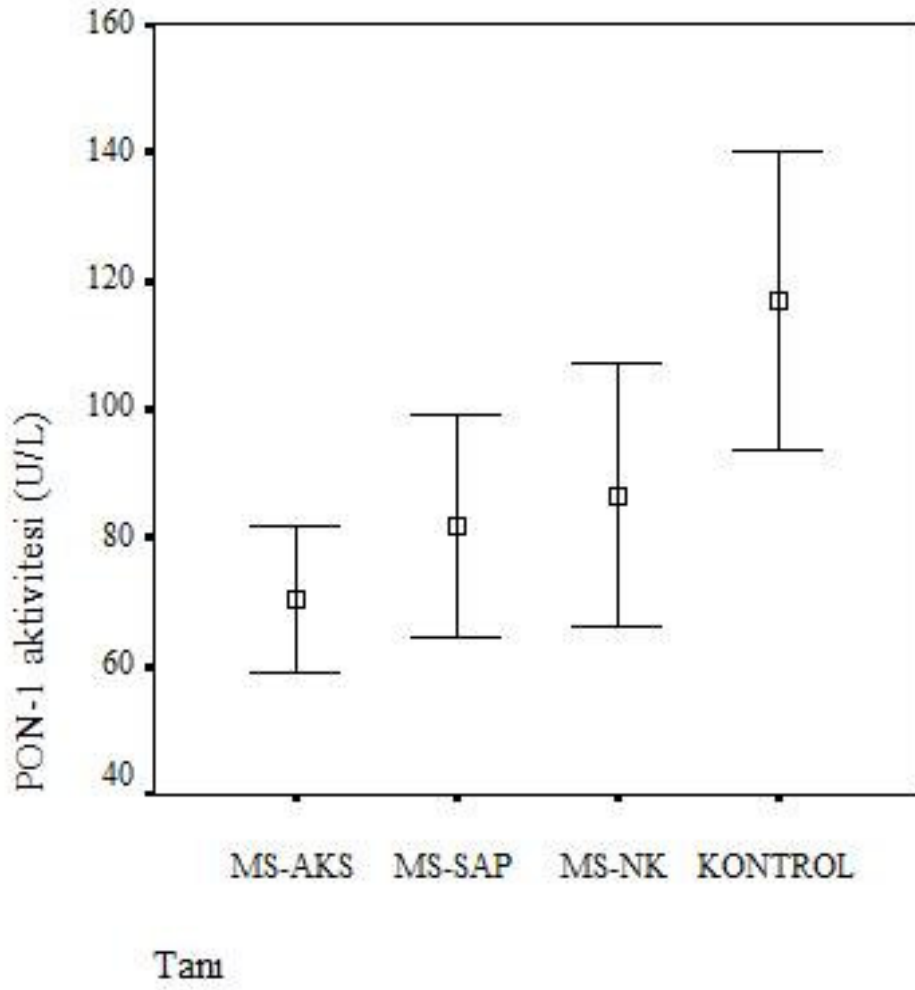
AKG: açlık kan glukozu, CRP: C-reaktif protein, HDLK: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HOMA-IR: homeostaz model insülin rezistans indeksi, LDLK: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, MS-AKS: metabolik sendrom-akut koroner sendrom, MS-SAP: metabolik sendrom-stabil angina pektoris, MS-NK: metabolik sendrom-normal koroner, TG: trigliserid, TK: total kolesterol.

Paraoksonaz-1 aktivitesi ve adiponektin tanı gruplarına göre karşılaştırıldığında PON-1 aktivitesi bakımından MS-AKS ve MS-SAP grubu kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,047$). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Adiponektin bakımından MS-AKS grubu, MS-SAP grubu ve MS-NK grubu kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 7, Şekil 1, Şekil 2).

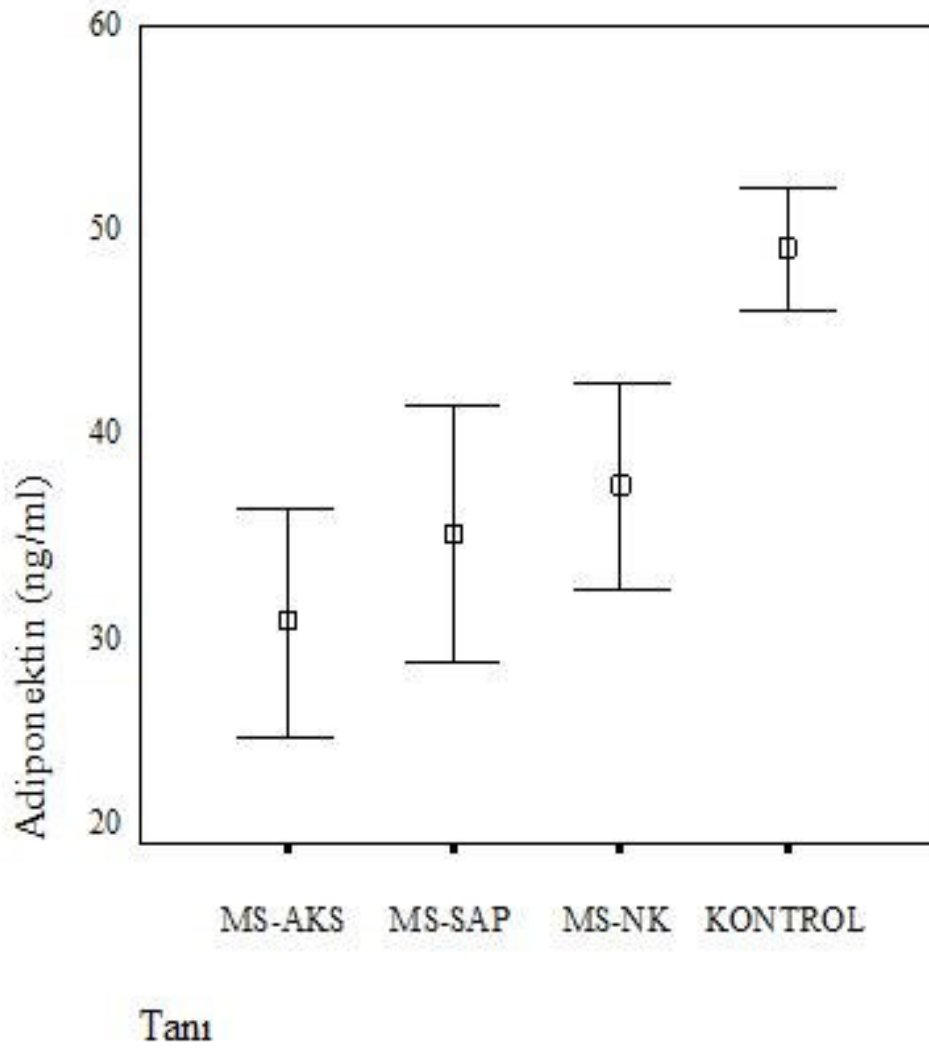
TABLO-7: Tanı Gruplarına Göre Paraoksonaz-1 Aktivitesi ve Adiponektin düzeyleri.

Değişken	MS-AKS n=26	MS-SAP n=21	MS-NK n=24	Kontrol n=28
PON-1 aktivitesi(U/L)	70,4±28,5 ^{**,a}	81,8±38,02 ^{*,a}	86,5±48,6	117,0±60,1
Adiponektin (ng/ml)	30,8±13,1 ^{***,a}	35,1±13,7 ^{***,a}	37,5±11,9 ^{**,a}	49,05±7,8

*:P<0,05, **:P<0,01, ***:p<0,001, ^a: Kontrolden farklı, MS-AKS: metabolik sendrom-akut koroner sendrom, MS-SAP: metabolik sendrom-stabil angina pectoris, MS-NK: metabolik sendrom-normal koroner, PON-1: paraoksonaz-1.



Şekil 1: Tanı Gruplarına Göre Paraoksonaz-1 (PON-1) Aktiviteleri.



Şekil 2: Tanı Gruplarına Göre Adiponektin Düzeyleri.

Hiç bir grupta PON-1 aktivitesi ile HDL-K arasında korelasyon tespit edilmedi. Adiponektin düzeyi ile yaş, metabolik parametreler (VKİ, AKG, HDL-K, TG, insülin, HgA1c, HOMA-IR) ve CRP açısından korelasyon analizi yapıldı. MS-AKS grubunda adiponektin HDL-K ile pozitif yönde korele iken ($r=0,562$) MS-SAP grubunda yaş ile negatif yönde korele bulundu ($r=-0,463$).

Metabolik sendrom olup KAH olanlar PON-1 aktivitesi ve adiponektin düzeyleri bakımından hasta damar sayısına göre kendi içinde karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$, Tablo 8).

TABLO-8: Metabolik Sendromu Olan Koroner Arter Hastalarının Hasta Damar Sayısına Göre PON-1 Aktivitesi ve Adiponektin Düzeyleri.

Değişken	Hasta damar sayısı	Ortalama±Standart sapma
Paraoksonaz-1(U/L)	1 (n=16)	82,1±38,5
	2 (n=14)	81,2±27,7
	3 (n=17)	64,7±31,1
Adiponektin(ng/ml)	1(n=14)	33,2±12,9
	2(n=14)	34,4±14,6
	3(n=17)	31,1±13,4

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile hayatın erken dönemlerinde başlar. Majör komplikasyonları olan tip 2 DM ve ateroskleroz ile yakın ilişkisi vardır¹⁹⁵. Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu'nun tanımları glukoz intoleransı veya insülin direncini temel aldıkları için benzerdir^{19,20}. Ancak ATP 3 ve özellikle IDF obeziteyi baskın faktör olarak ele almaktadır. Obezitenin başlaması diğer risk faktörlerinin bir araya toplanmasını kolaylaştırıp bu kişileri metabolik olarak duyarlı hale getirmektedir²¹. Aguilar-Salinas ve arkadaşlarının Meksika popülasyonunda yaptığı çalışmada ATP 3'e göre MS olan hastaların % 43,6'sının WHO'nun MS tanımlamasına girdiği bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre yapılan tanımlama ile ATP 3 karşılaştırıldığında WHO tanımlamasında hastalık profilinin daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalarda daha yüksek VKİ, HDL dışı kolesterol, TG ve glukoz konsantrasyonu tespit edilmiştir. Bunun özellikle diyabetik olmayan popülasyonda insülin konsantrasyonunun WHO kriterlerine uymamasından, lipid ve kan basıncı eşliğinin daha yüksek olmasından kaynaklandığı vurgulanmıştır¹⁹⁶. Biz bu çalışmamızda hastalarımızı obeziteyi MS'nin köşe taşı olarak gören ve 2005 yılında tanı kriterleri yayınlanan IDF'ye göre topladık. Hasta popülasyonun diğer MS tanımlamalarına uyup uymadığını irdelemedik.

Paraoksonaz-1 insan serumunda HDL-K altbirimi olan apolipoprotein A1 ile yakın ilişkide olan kalsiyum bağımlı esterazdır¹⁹⁷. Paraokson gibi organofosfatları hidroliz etmektedir. Paraoksonaz-1 lipid peroksidleri metabolize ederek LDL-K üzerinde toplanmasını engellemektedir. Bununla ilgili ilk raporlarda bazı enzim veya enzimlerin peroksidasyon kaskadında özel bir noktaya etki ettiğinden bahsedilmiş ve bu defalarca doğrulanmıştır^{105,106}. Veriler LDL-K'yi oksidasyondan korumada PON-1'in belirgin olarak apoA1 ve LCAT'den daha etkili olduğunu göstermiştir. Biz bu çalışmamızda daha önceleri KAH ve MS olan hastalarda araştırılan PON-1 aktivitesini MS ile KAH birlikteliğinde incelemeyi amaçladık. Ayrıca MS olup KAH olanları da hasta damar sayısı bakımından araştırdık.

5.1 Metabolik Sendrom Koroner Arter Hastalığı Birlikteliğinde PON-1 Aktivitesinin İrdelenmesi

Paraoksonaz-1 aktivitesi daha önce KAH popülasyonunda ve MS popülasyonunda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmada ilk defa MS ile KAH birlikteliğinde PON-1 aktivitesini değerlendirdik. Çalışmamızda MS-AKS ve MS-SAP grubundaki PON-1 aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,047$). Metabolik sendrom-NK grubu kontrol grubuna göre düşük PON-1 aktivitesine sahip olmasına rağmen arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca MS grubundaki hastalarda da PON-1 aktivitesi MS-AKS grubunda en düşük olmasına rağmen 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ile KAH riski arasındaki ters ilişki bilinmektedir. Oksidatif modifikasyona uğrayan LDL-K aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Antiaterojenik rol oynayan HDL-K ters kolesterol taşınımından başka LDL-K'yı oksidatif modifikasyona karşı korumaktadır. Bu HDL-K üzerinde bulunan PON-1 enzimine atfedilmektedir. Çalışmamızda PON-1 aktivitesinin düşüklüğü ile tutarlı olarak HDL-K düzeyini MS-AKS grubunda en düşük saptadık. Buna rağmen 4 grup arasındaki HDL-K bakımından karşılaştırmada istatistiksel farklılık gözlemedik. Ayrıca PON-1 aktivitesi ile HDL-K arasında korelasyon tespit edemedik.

Ayub ve arkadaşları AMI olan hastalarda PON-1 aktivitesini incelemişlerdir. İnfarktüsün başvuru anında bakılan PON-1 aktivitesini kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. İnfarktüs sonrası 6. haftada bakılan PON-1 aktivitesi başvuru anından anlamlı olarak artış göstermesine rağmen kontrol grubundan yine anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuçta PON-1 aktivite düşüklüğünün nedeni ya infarktüsün kendisi ya da infarktüs öncesi var olan PON-1 aktivite düşüklüğü olabileceği sonucuna varmışlardır¹²¹. Biz çalışmamızda AMI ile gelen hastalarda PON-1 aktivitesi ve lipid parametreleri için örnek kanları MI'nın ilk 24 saati içinde aldık. Fakat çalışmamızda PON-1 aktivite azalmasının AMI nedeni olup olmadığını irdelemedik. Kabaroğlu ve arkadaşları AKS (MI, anstabil angina) olan hastalarda PON-1 aktivitesini ve serum malonildialdehit düzeyini incelemişlerdir. Çalışmada bu iki parametrenin özellikle MI grubunda güçlü bir şekilde negatif

korele olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca HDL-K düzeyi hasta grubunda kontrole göre daha düşük olmasına rağmen PON-1 ve HDL-K arasında korelasyon tespit edememişlerdir. Sonuçta düşük PON-1 aktivitesinin oksidatif stresle ilişkili olduğu ve bu aktivitenin HDL-K ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir¹⁹⁸. Bizim çalışmamız da bu sonuçları destekler niteliktedir. Paraoksonaz-1 ve HDL-K arasında korelasyon saptamadık ve MS olan her iki KAH grubunda kontrol grubuna göre PON-1 aktivitesini istatistiksel olarak daha düşük bulduk. Azarsız ve arkadaşları KAH olan hastalarda PON-1 aktivitesini KAH olmayan hastalarda ve kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır¹⁹⁹. Mackness ve arkadaşları PON-1 aktivitesi ve konsantrasyonunun KAH olanlarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir¹²². Yine çalışmamız bu iki literatür ile de uyumluydu. Yeni bir yayında kardiyak sendrom X, nonkardiyak sendrom X ve kontrol grubunda PON-1 aktivitesi, lipid hidroperoksid düzeyi ve total antioksidan durum değerlendirilmiştir. Kardiyak sendrom X olan hastalarda PON-1 aktivitesi diğer gruptakilere göre anlamlı olarak düşük, lipid hidroperoksid düzeyi yüksek, total antioksidan durum ise anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir²⁰⁰. Yıldız ve arkadaşlarının yavaş akım fenomeni olan hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada antioksidan enzim olan PON-1 aktivite düşüklüğünün yavaş akım fenomeni olan hastalarda bağımsız öngörücü olduğunu göstermişlerdir²⁰¹. Biz çalışmamızda oksidatif durumun aşikar olarak arttığı MS ile KAH birlikteliği durumunda PON-1 aktivite düşüklüğünü gösterdik. Yavaş koroner akım ve kardiyak sendrom X vakalarında da oksidatif durumun artmış olabileceği varsayıldığında bu iki çalışmadaki sonuçlar şaşırtıcı olmamıştır. Purnima ve arkadaşları prematür KAH olan hastalarda PON-1 aktivitesini değerlendirmişlerdir. Geleneksel risk faktörleri yokluğunda bu hastalarda PON-1 aktivitesinin değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada KAH olan grupta belirgin PON-1 aktivite azalması tespit edilmişken ortalama HDL-K konsantrasyonundaki azalma bulunmamıştır. Bu durumda serum PON aktivitesinin HDL-K konsantrasyonundan ziyade HDL-K üzerindeki PON molekül sayısına bağlı olabileceği vurgulanmıştır²⁰². Bizim çalışmamız da bu çalışmayı destekler nitelikteydi. Bizde PON-1 aktivitesindeki azalmayı HDL-K düzeyindeki azalmadan daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Senti ve arkadaşları MS olan hastalarda antioksidan kapasite ve PON-1 aktivitesini değerlendirmişlerdir. Çalışmada metabolik parametrelerin ciddiyeti arttıkça progresif olarak antioksidan/oksidan dengenin bozulduğu bulunmuştur. Bu durumla tutarlı olarak MS olan hastalarda artmış oksidatif stres ve düşük antioksidan enzim aktivitesi tespit etmişlerdir²⁰³. Biz çalışmamızda MS'ye KAH eşlik ettiğinde PON-1 aktivitesini kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulduk. Metabolik sendrom-normal koroner grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edemedik. Buna rağmen bu literatürü destekler nitelikte kontrol grubundan PON-1 aktivitesini daha düşük bulduk. Ayrıca bizim çalışmamızda MS tanımlamasında IDF tanı kriterleri kullanılırken Senti ve arkadaşlarının çalışmasında ATP 3 kriterleri kullanılmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonunun kriterleri obezite temeline oturmuş olup bel çevresi için tanı kriteri ATP 3'e göre daha düşük tutulmuştur. Bu durumda daha obez kişilerde metabolik risk faktörlerinin artması ve buna bağlı olarak antioksidan enzim kapasitesinde daha fazla bozulma olması bu farkı açıklayabilir.

5.2 Metabolik Sendrom Koroner Arter Hastalığı Birlikteliğinde PON-1 Aktivitesininin Hasta Damar Sayısına Göre İrdelenmesi

Çalışmamızda MS olup KAH olanlar PON-1 aktivitesi bakımından hasta damar sayısına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Graner ve arkadaşları PON-1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun anjiyografik olarak KAH ciddiyeti ve boyutunu değerlendirmedeki ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada PON-1 aktivitesi ve konsantrasyonu ciddi KAH olan grupta daha düşük bulunmuş ve bu ilişki kantitatif koroner anjiyografi değerlendirilmesiyle doğrulanmıştır²⁰⁴. Azarsız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH olan gruptaki hastalar hasta damar sayısına göre PON-1 aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulamamışlardır. Bu çalışmada hasta damar sayısına göre PON-1 aktivitesi benzer bulunmuştur¹⁹⁹. Daha sonra Serdar ve arkadaşları PON-1 aktivitesini 3 damar hastalığı olanlarda 1 ve 2 damar hastalığı olanlardan anlamlı olarak daha düşük tespit etmişlerdir. Bu durumu 3 damar hastası grupta daha yüksek diyabetik hasta sayısına bağlamışlardır²⁰⁵. Biz çalışmamızda MS KAH birlikteliğinde hasta damar sayısına göre PON-1 aktivitesini karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark izlemedik. Bozulmuş glukoz toleransı ve BAG bakımından 3 damar

hastası grup diğerlerinden farklı değildi. Bununla birlikte istatistiksel anlama ulaşmasa da 3 damar hastası olan bireylerdeki PON-1 aktivitesi 1 damar hastası olan bireylerden belirgin olarak daha düşüktü. Böylece MS ile KAH birlikteliğinde 3 damar hastalığı olanlarda antioksidatif dengenin daha fazla bozulduğu söylenebilir.

Oksidatif stres sonucu oluşan okside-LDL bazı hücrel olayları başlatarak inflamatuvar sitokinler olan interlökin-6 ve interlökin-8'i indükleyerek aterosklerotik durumdaki inflamasyonu oluşturmaktadır. Bu sitokin uyarısı altında karaciğerden CRP salgılanır. Son çalışmalarda CRP artışının kardiyak olay risk artışına neden olduğu, uzun dönem mortalitenin de güçlü önbilirleyicisi olduğu bildirilmiştir²⁰⁶. Bizim çalışmamızda artmış oksidatif durumun göstergesi olarak CRP düzeyi MS-AKS grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Metabolik sendrom-stabil angina pectoris grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunurken, MS-NK grubu ile kontrol grubu arasında, MS-SAP ile MS-NK grubu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Paraoksonaz-1 aktivitesini genetik, diyet, yaşam tarzı, çevresel faktörler belirlemektedir. Diyetsetel polifenol alımı orta düzeyde alkol alımında olduğu gibi PON-1 aktivitesini arttırırken sigara içimi aktivite düzeyini azaltmaktadır^{207,208,209}. Düşük serum PON-1 aktivitesi tip 1 ve tip 2 DM olan hastalarda genotipten bağımsız olarak düşük rapor edilmiştir^{210,211}. Mackness ve arkadaşları PON-1 aktivite ölçümünün KAH bakımından genotipten daha iyi önbilirleyici olduğunu göstermişlerdir¹²². Bu nedenlerle biz MS olan hastalarda ve kontrol grubunda genotip tayini yapmadık.

5.3 Metabolik Sendrom Koroner Arter Hastalığı Birlikteliğinde Adiponektin Düzeyini İrdeleyen Bulgular

Adiponektin daha önce KAH popülasyonunda ve MS popülasyonunda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmada ilk defa MS KAH birlikteliğinde adiponektin düzeyini değerlendirdik. Çalışmamızda adiponektin düzeyi MS-AKS, MS-SAP, MS-NK gruplarında kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak düşüktü.

Obezite özellikle endüstrileşmiş ülkelerde pandemi şeklinde görülmeye başlanmış olup kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin majör sebeplerindendir²¹². Adiponektin normal kişilerde plazmada yüksek oranda

bulunurken obezite ve tip 2 DM'de düzeyi azalmaktadır^{5,180}. Günümüzde sağlıklı kişilerde düşük adiponektin düzeyinin artmış KVH riski ile birlikte olduğu bilinmektedir. Adiponektin, yaş ve VKİ'ye göre eşlenmiş durumda KAH olanlarda olmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuştur¹⁸⁹. Aterosklerotik süreçte adiponektinin faydalı rolü ile ilgili olarak kanıtlar artmaktadır. Önerilen mekanizmalar adiponektinin TNF- α 'nın indüklediği endotel adezyon molekül ekspresyonunun süpresyonu, makrofajdan köpük hücre sine transformasyonun süpresyonu ve makrofajlarda TNF- α ekspresyonunun süpresyonudur^{4,213,214}. Adiponektinin aterosklerozdaki patofizyolojik rolü için 2 olasılık öne sürülmüştür. Birincisi adiponektin düşüklüğünün ateroskleroz gelişimini arttırması, ikincisi ise serum adiponektininin hasarlı insan arterinde subendotel alanda hızlıca birikmesi ve aterogenezi inhibe etmesidir. Adiponektin lokal olarak birikerek obstrüktif arterdeki ateromatöz plakta antiaterojenik rol oynar ve böylece adiponektin düzeyi düşer¹⁷¹. Damar endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Shimabukuro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde pik ön kol kan akım artışı ve adiponektin arasında korelasyon saptanmıştır²¹⁵. Karotis arterinin intima-media kalınlığı KVH ile ilişkilidir. Jansson ve arkadaşlarının çalışmasında karotis intima-media kalınlığı ile insülin direnci ve adiponektin düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır²¹⁶. Bu çalışmalar aterosklerozu erken evrede yakalamak için adiponektin düzeyinin iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Tip 2 diyabette KAH'da varsa adiponektin düzeyleri tip 2 diyabetik olup KAH olmayanlara göre daha düşük saptanmaktadır¹⁸⁰. Kawano ve arkadaşları adiponektin düzeyinin KAH ile aterosklerozis obliterans birlikteliğinde bu hastalıkların tek başına bulunmasına göre daha düşük düzeyde olduğunu ve sistemik aterosklerozla ilişkili olabileceğini göstermişlerdir²¹⁷.

Kumada ve arkadaşlarının erkek hastalarda yaptığı çalışmada majör KAH risk faktörlerinden bağımsız olarak düşük adiponektin düzeyinin KAH prevalansını 2 kat arttırdığını göstermişlerdir²¹⁸. Koroner arter hastalığı olan kadınlarda olmayanlara göre adiponektin düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir²¹⁵. Bununla birlikte kadınlarda adiponektin düzeyinin erkeklerden daha yüksek olduğu bilinmektedir. Kumada ve arkadaşlarının çalışmasıyla orta yaş erkeklerde androjenin indüklediği hipoadiponekteminin yüksek aterosklerotik risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nakamura ve arkadaşları AKS

(AMI ve anstabil angina grubu) SAP ve kontrol grubunu adiponektin düzeyleri bakımından karşılaştırmışlardır. Sonuçta her üç KAH grubu kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunurken AKS grubu SAP grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Stabil angina pektoris grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır²¹⁹. Biz çalışmamızda adiponektinin cinsiyet ile ilişkisini araştırmadık. Çalışmamızda yukarıdaki tüm literatürleri destekler biçimde KAH ile MS birlikteliğinde adiponektin düzeyini düşük bulduk. Fakat ek olarak MS-NK grubunda da kontrol grubuna göre düşük bulduk. Böylece metabolik parametreler eşitlendiğinde KAH olan grupla olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit etmedik. Yine metabolik parametreler eşitlendiğinde MS-AKS ve MS-SAP arasında da istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Biz bu 3 gruptaki adiponektin düşüklüğünü ortak metabolik sendrom paydasına bağlı olduğunu düşündük. Ayrıca cinsiyet bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Prospektif çalışmalar artmış adiponektin düzeyinin genel popülasyonda ve tip 2 DM hastalarında azalmış MI riskini göstermişlerdi¹⁸⁹. Bu bulgularla tutarlı olmayan diğer bir prospektif çalışmada kronik kalp yetmezliğinde adiponektin düzeyi yüksek bulunmuş olup mortalitenin bağımsız önbelirleyicisi olarak bildirilmiştir²²⁰. Ek olarak artmış bazal TIMP-1 (Metalloproteinaz doku inhibitörü-1) bilinen veya şüpheli KAH olanlarda mortalitenin bağımsız önbelirleyicisi olarak gösterilmiştir²²¹. Adiponektin insan makrofajlarında İnterlökin 10 aracılığıyla TIMP-1 düzeyini artırır²²². Pischon ve arkadaşları erkeklerde adiponektin düşüklüğünün kardiyovasküler kötü olaylar için bağımsız önbelirleyici olduğunu yayınlamışlardır¹⁸⁹. Bu veri adiponektin düzeyi ile kardiyovasküler kötü olaylar arasındaki pozitif korelasyon verisiyle gelişmektedir. Bu durumun açıklaması Pischon ve arkadaşlarının hasta popülasyonunun daha düşük riskli daha az diyabetik ve daha düşük CRP düzeyi olmasıyla açıklanmıştır. Özetle normal durumlarda ve noninflamatuvar durumlarda yüksek adiponektin düzeyi kardiyovasküler riski azaltan faydalı bir aracı iken, yüksek riskli aktif vasküler veya miyokardiyal yeniden şekillenmenin olduğu (kalp yetmezliği ve AKS gibi) inflamatuvar durumlarda karşı düzenleyici veya kompanzasyon olarak artmaktadır. Bunu destekler nitelikte Çavuşoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran SAP, kararsız angina ve ST elevasyonu olmayan MI'lı erkek hastaları 2 yıl izlemişlerdir. Adiponektinin

tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyak mortalite ve MI bakımından bağımsız önbelirleyici olduğunu tespit etmişlerdir. Burada adiponektin düzeyi düşük olan grupta yaşam oranı en yüksek olup prognostik olarak yüksek riskli grupta adiponektin yüksekliğinin kötü olaylar açısından bağımsız önbelirleyici olduğunu göstermişlerdir²²³. Bu bulgular sağlıklı ve hasta popülasyonda adiponektin düzeyinin farklı prognostik etki göstereceğinin düşündürmektedir. Yapılan diğer bir çalışma sonucu adiponektin seviyeleri ile stent restenozu arasında ilişki saptanamamıştır²²⁴. Çalışmamız prospektif olmadığından bu verileri değerlendirerek ileriye yönelik yorumda bulunamadık.

Biz çalışmamızda MS belirteçlerinden olan açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR'yi de değerlendirdik. Metabolik sendrom olan 3 grupta ortalama insülin düzeyleri ve HOMA-IR kontrol grubuna göre yüksek olup insülin direncini doğrular düzeydeydi. Kim ve arkadaşları MS'si olan Kore popülasyonunda adiponektin düzeyini incelemişlerdir. Bu çalışmada plazma adiponektin düzeyi yaş, cinsiyet ve VKİ'ye göre eşitlendiğinde HDL-K ile pozitif korelasyon saptanırken, bel çevresi, TG, AKG, açlık plazma insülin ve HOMA-IR ile negatif korelasyon saptanmıştır²²⁵. Bizim çalışmamız da bunu doğrular nitelikte olup bel çevresi, TG, AKG bakımından MS grubundaki hastalar arasında fark yok iken HDL-K düzeyi en düşük, HOMA-IR en yüksek grup olan MS-AKS grubunda adiponektin düzeyini en düşük bulduk. Ayrıca adiponektin düzeyine göre korelasyon analizi yaptığımızda MS-AKS grubunda HDL-K ile pozitif yönde korele iken ($r=0,562$) MS-SAP grubunda yaş ile negatif yönde korele bulduk ($r=-0,463$). Japon vaka kontrol çalışmasında plazma düzeyi 4 µg/ml'nin altında olan multipl risk faktörlü hastalarda KAH riskinin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada da hipoadiponektineminin MS için anahtar faktör olduğu söylenmiştir²²⁶. Bizim çalışmamızda MS olan hasta gruplarında adiponektin düzeyi düşük bulundu. Metabolik sendroma KAH eklenmesi ise istatistiksel fark oluşturmayacak ek bir düşüşe neden oldu.

5.4 Metabolik Sendrom Koroner Arter Hastalığı Birlikteliğinde Adiponektin Düzeyinin Hasta Damar Sayısına Göre İrdelenmesi

Metabolik sendrom olup KAH olanlar adiponektin düzeyleri bakımından hasta damar sayısına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Eynatten ve arkadaşları erkeklerde serum adiponektin düzeyi ile KAH yaygınlığı ve hasta damar sayısı arasında korolesyon tespit etmişlerdir²²⁷. Bizim çalışmamızda 3 damar hastası olanlarla 1 damar hastası olanlar arasında adiponektin düzeyi bakımından fark yoktu. Biz bunu hasta damar sayısı gruplarındaki risk faktörlerinin ve metabolik parametrelerin benzer olup adiponektinin KAH'dan ziyade MS için belirleyiciliğinin daha fazla olmasına bağladık.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Metabolik sendromun kardiyovasküler sekelleri endüstrileşmiş ülkelerde özellikle obezitenin artması ile sık karşılaşılan problem haline gelmiştir. Biz bu çalışmamızda daha önce KAH ve MS'de üzerinde ayrı ayrı çalışılmış olan PON-1 aktivitesi ve adiponektini MS ile KAH birlikteliğinde inceledik.

Çalışmamızda MS-AKS ve MS-SAP grubundaki PON-1 aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Metabolik sendrom-NK grubu kontrol grubuna göre düşük PON-1 aktivitesine sahip olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bulgularımızı MS'nin neden olduğu oksidatif strese KAH eklenmesiyle bu dengenin daha da bozularak, KAH-MS birlikteliğinde PON-1 aktivitesini daha da düşüğü şeklinde yorumladık

Çalışmamızda adiponektin düzeyi MS-AKS, MS-SAP, MS-NK gruplarında kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak düşüktü. Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bulgularımıza göre adiponektinin MS için daha ön planda bir belirleyiciydi. MS'ye KAH eşlik etmesinin adiponektin düzeyi üzerine etkisinin MS'nin tek başına etkisinden daha az olduğunu tespit ettik.

Paraoksonaz-1 gibi antioksidan enzimler ve adiponektin gibi sitokinlerin MS olup KAH'ı olanlarda prognostik önemi ve terapötik faydalarının değerlendirilmesi için bu konuda daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları: 1; Hasta sayımızın az olması 2; Paraoksonaz -1 aktivitesi için genotip belirleme yapılmaması (Kardiyovasküler risk öngörüsü için serum PON-1 aktivite ölçümünün genotip belirlenmesinden daha iyi önbelirleyici olması nedeniyle) 3; Diğer oksidatif stres belirleyicilerinin incelenmemesi 4; Tanı grupları arasında istatistiksel cinsiyet farkı olmamasına rağmen kadın ve erkeklerde adiponektin düzeyinin ayrı ayrı incelenmemesi olarak düşünöldü.

KAYNAKLAR

1. Wingard DL, Barrett-Connor E, Criqui M, et al. Clustering of heart disease risk factors in diabetic compared to nondiabetic adults. *Am J Epidemiol* 1983;117:19-26.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-87.
3. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-56.
4. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301.
5. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
6. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
7. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increase plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-19.
8. Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The Human serum Paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomic* 1996;33:498-509.
9. Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990;1044:275-83.

10. Stienberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond Cholesterol modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989;320:915-24.
11. Klimov AN, Kozhemyakin LA, Pleskov VM, Andrerva LI. Antioxidative effect of high-density lipoproteins in the oxidation of low-density lipoproteins. *Bull Exp Biol Med (Russ)* 1987;103:550-52.
12. Mackness MI, Durrington PN. High-density lipoprotein, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995;115:243-53.
13. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetic and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:69-76.
14. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351–75.
15. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237-47.
16. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004;27:1011–12.
17. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179–84.
18. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
19. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442–43.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–53.
21. Grundy SM. Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1248-51.

- 22.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–19.
- 23.** Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2002;9:236–52.
- 24.** World Health Organisation, Western Pacific Region. The Asia- Pacific Perspective. Redefining Obesity and its Treatment. WHO/IASO/IOTF, 2000.
- 25.** WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–63.
- 26.** Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–59.
- 27.** Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:29–37.
- 28.** Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802–10.
- 29.** Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362–74.
- 30.** Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821–27.
- 31.** Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060–68.
- 32.** Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:1595–601.
- 33.** Kim YB, Shulman GI, Kahn BB. Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda/zeta but not on glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem* 2002;277:32915–22.

- 34.** Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004;279:32345–53.
- 35.** Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32:14–23.
- 36.** Shimomura I, Bashmakov Y, Ikemoto S, Horton JD, Brown MS, Goldstein JL. Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13656–61.
- 37.** Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457–61.
- 38.** Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699–713.
- 39.** Lee S, Janssen I, Ross R. Interindividual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: influence of measurement site. *J Appl Physiol* 2004;97:948–54.
- 40.** Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *J Thromb Haemost* 2003;1:791–97.
- 41.** Bajaj M, Banerji MA. Type 2 diabetes in South Asians: a pathophysiologic focus on the Asian-Indian epidemic. *Curr Diab Rep* 2004;4:213–18.
- 42.** Tanaka S, Horimai C, Katsukawa F. Ethnic differences in abdominal visceral fat accumulation between Japanese, African- Americans, and Caucasians: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2003;40:302–304.
- 43.** Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes* 1999;48:1586–92.
- 44.** Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:305–31.
- 45.** Hegele RA. Monogenic forms of insulin resistance: apertures that expose the common metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:371–77.
- 46.** Dallongeville J, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P, Meirhaeghe A. The Gly16→Arg16 and Gln27→Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4862–66.

- 47.** Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, et al. Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. *Diabetes* 2004;53:1150–57.
- 48.** Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995;95:158–66.
- 49.** Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin resistant state. *Diabetes Care* 1996;19:390–93.
- 50.** Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, et al. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructosefed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem* 2002;277:793–803.
- 51.** Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein- 1c. *Biochem J* 2002;366:377–91.
- 52.** Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:16–21.
- 53.** Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1819–28.
- 54.** Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo AII fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991;87:536–44.
- 55.** de Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Identification of multiple dense LDL subfractions with enhanced susceptibility to in vitro oxidation among hypertriglyceridemic subjects. Normalization after clofibrate treatment. *Arterioscler Thromb* 1993;13:712–19.
- 56.** Halle M, Berg A, Baumstark MW, Konig D, Huonker M, Keul J. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1999;143:185–92.

- 57.** Packard CJ. LDL subfractions and atherogenicity: an hypothesis from the University of Glasgow. *Curr Med Res Opin* 1996;13:379–90.
- 58.** Krauss RM. Dense low density lipoproteins and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;75:53–57.
- 59.** Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959–64.
- 60.** Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10878–82.
- 61.** Yaney GC, Corkey BE. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003;46:1297–312.
- 62.** Bruning JC, Michael MD, Winnay JN, et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell* 1998;2:559–69.
- 63.** Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999;96:329–39.
- 64.** Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;17:350–57.
- 65.** Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94:1172–79.
- 66.** DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845–55.
- 67.** Barbato A, Cappuccio FP, Folkard EJ, et al. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia* 2004;47:40–46.
- 68.** Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000;247:425–31.

- 69.** Kuroda S, Uzu T, Fujii T, et al. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13:257–62.
- 70.** Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003;52:2882–87.
- 71.** Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:2246–52.
- 72.** Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:247–54.
- 73.** Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:2642–47.
- 74.** Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:575–94.
- 75.** Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202–19.
- 76.** Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1946–50.
- 77.** Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1279–86.
- 78.** Onat A, Hergenc G, Sansoy V, et al. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81–89.
- 79.** Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004;27:2057–66.
- 80.** Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008–11.
- 81.** Rowley K, O’Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003;3:80–86.

- 82.** Sutherland J, McKinnley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic Syndr Rel Disord* 2004;2:82–104.
- 83.** Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278–301.
- 84.** Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347–55.
- 85.** Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796–808.
- 86.** Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–30.
- 87.** LaMonte MJ, Durstine JL, Yanowitz FG, et al. Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation* 2002;106:403–406.
- 88.** Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001;104:145–50.
- 89.** Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:398–403.
- 90.** Minokoshi Y, Kahn BB. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle. *Biochem Soc Trans* 2003;31:196–201.
- 91.** Cases JA, Gabriely I, Ma XH, et al. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. *Diabetes* 2001;50:348–52.
- 92.** Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53:152–58.
- 93.** Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–89.
- 94.** Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA* 2002;288:2709–16.
- 95.** Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120–27.

- 96.** Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070–77.
- 97.** Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066–76.
- 98.** Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004;21:52–58.
- 99.** Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004;109:42–46.
- 100.** Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
- 101.** Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676–81.
- 102.** Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A. et al. Paraoxonase-2 Deficiency Aggravates Atherosclerosis in Mice Despite Lower Apolipoprotein-B-containing Lipoproteins. *J Biol Chem* 2001;281:29491-500.
- 103.** La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chemico-Biol Interac* 1999;119:379- 88.
- 104.** Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:473- 80.
- 105.** Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase-Inhibition of the biological activity of minimally oxidised low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995;96:2882- 91.
- 106.** Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulphhydryl group and is

different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase alloenzymes Q and R. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998;10:1617-24.

107. Arrol S, Mackness MI, Durrington PN. High-density lipoprotein associated enzymes and the prevention of low-density lipoprotein oxidation. *Eur J Lab Med* 1996;4:33-8.

108. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129-35.

109. Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2000;343:1148-55.

110. Klimov AN, Kozhevnikova KA, Kuzmin AA, Kuznetsov AS, Belova EV. On the ability of high density lipoproteins to remove phospholipid peroxidation products from erythrocyte membranes. *Biochemistry (Moscow)* 2001;66:300-4.

111. Shih DM, Gu L, Xia Y-R, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284-7.

112. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Lack of protection against oxidative modification of LDL by avian HDL. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:443-46.

113. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, et al. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47:598-602.

114. James RW, Leviev K, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2252-57.

115. Senti M, Tomas M, Vila J, et al. Relationship of age-related myocardial infarction risk and Gln/Arg 192 variants of the human paraoxonase gene: the Regicor study. *Atherosclerosis* 2001;156:443-49.

116. Blatter-Garin MC, James RW, Dussoix P, et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu 54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. *J Clin Invest* 1997;99:62-66.

- 117.** Salonen JT, Malin R, Toumaineu TP, Nyysönen K, Lakka TA, Lehtimäki T. Polymorphism in high density lipoprotein gene and risk of acute myocardial infarction in men: prospective nested case-control study. *BMJ* 1999;319:487-88.
- 118.** Sanghera DK, Saha N, Kamboh MI. The codon 55 polymorphism of the paraoxonase 1 gene is not associated with risk of coronary heart disease in Asian Indians and Chinese. *Atherosclerosis* 1998;136:217-23.
- 119.** Arca M, Ombres D, Montali A, et al. PON1 L55M polymorphism is not a predictor of coronary atherosclerosis either alone or in combination with Q192R polymorphism in an Italian population. *Eur J Clin Invest* 2002;32:9-15.
- 120.** McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolysing activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986;32:671-73.
- 121.** Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999;19:330-35.
- 122.** Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1451-57.
- 123.** Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991;86:193-99.
- 124.** Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, Maxwell AP, Nichols DP, Young IS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998;44:179-81.
- 125.** Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001;354:1-7.
- 126.** Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, et al. Apolipoproteina AI promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolysed by paraoxonase (PON1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxy nitrite donor. *J Biol Chem* 2001;276:24473-81.
- 127.** Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, et al. Multiple substrates for paraoxonase 1 during oxidation of phosphatidylcholine by peroxy nitrite. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:391-96.

- 128.** Deakin S, Leviev I, Gomaschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically active paraoxonase 1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem* 2002;277:4301-308.
- 129.** Brushia RJ, Forte TM, Oda MN, La Du BN, Bielicki JK. Baculovirus-mediated expression and purification of human serum paraoxonase 1A. *J Lipid Res* 2001;42:951-58.
- 130.** Oda MN, Bielicki JK, Berger T, Forte TM. Cysteine substitutions in apolipoprotein AI primary structure modulate paraoxonase activity. *Biochemistry* 2001;40:1710-18.
- 131.** Oda MN, Bielicki JK, Ho TT, Berger T, Rubin EM, Forte TM. Paraoxonase 1 over-expression in mice and its effect on high density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:921-27.
- 132.** Van Lenten BJ, Wagner AC, Navab M, Fogelman AM. Oxidised phospholipids induce changes in hepatic paraoxonase and Apo J but not monocyte chemoattractant protein-1 via interleukin-6. *J Biol Chem* 2001;276:1923-29.
- 133.** Mackness MI, Abbott CA, Arrol S, Durrington PN. The role of high density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993;294:829-35.
- 134.** Aviram M, Hardak E, Vaya J et al. Human serum paraoxonase (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* 2000;101:2510-17.
- 135.** Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, Pahlman R, Alfthan G, Mutanen M. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 2002;160:425-32.
- 136.** Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidised low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol Med* 1999;26:892-904.
- 137.** Arrol S, Mackness MI, Durrington PN. Vitamin E supplementation increases the resistance of both LDL and HDL to oxidation and increases cholesteryl ester transfer activity. *Atherosclerosis* 2000;150:129-34.

- 138.** Kordonouri O, James RW, Bennetts JB, et al. Modulation by blood glucose levels of activity and concentration of paraoxonase in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2001;50:657-60.
- 139.** Kudchodkar BJ, Lacko AG, Dory L, Fungwe TV. Dietary fat modulates serum paraoxonase 1 activity in rats. *J Nutr* 2000;130:2427-33.
- 140.** Shih DM, Gu L, Hama S, et al. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996;97:1630-39.
- 141.** Mackness MI, Bouiller A, Hennyer M, et al. Paraoxonase activity is reduced by a pro-atherosclerotic diet in rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:232-36.
- 142.** Aviram M, Dornfold L, Rosenblat M, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modification of LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1062-76.
- 143.** Sozmen EY, Mackness B, Sozmen B, et al. Effect of organophosphate intoxications on human serum paraoxonase. *Human Exp Toxicol.* 2002,21:247-52.
- 144.** Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998;31:329-36.
- 145.** Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolaemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2113-19.
- 146.** Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998;138:271-80.
- 147.** Paragh G, Balogh Z, Seres I, Harangi M, Boda J, Kovacs P. Effect of gemfibrozil on HDL-associated serum paraoxonase activity and lipoprotein profile in patients with hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest* 2000:277-82.
- 148.** Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-49.

- 149.** Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998, 8:335-38.
- 150.** Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2003;278:50810-17.
- 151.** Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
- 152.** Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF- κ B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002;277:29359-62.
- 153.** Sato C, Yasukawa Z, Honda N, Matsuda T, Kitajima K. Identification and adipocyte differentiation-dependent expression of the unique disialic acid residue in an adipose tissue specific glycoprotein, adipo Q. *J Biol Chem* 2001;276:28849-56.
- 154.** Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
- 155.** Tomas E, Tsao TS, Saha AK, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16309-13.
- 156.** Carling D. The AMP-activated protein kinase cascade - a unifying system for energy control. *Trends Biochem Sci* 2004;29:18-24.
- 157.** Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. *Endocrinology* 2003;144:5166-71.
- 158.** Hardie DG: Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144:5179-83.
- 159.** Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.

- 160.** Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42:231-34.
- 161.** Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000;101:1539-45.
- 162.** Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-26.
- 163.** Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-53.
- 164.** Ma K, Cabrero A, Saha PK, et al. Increased b-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J Biol Chem* 2002;277:34658-61.
- 165.** Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-66.
- 166.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-76.
- 167.** Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-37.
- 168.** Schaffer JE, Lodish HF. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. *Cell* 1994;79:427-36.
- 169.** Stahl A, Evans JG, Pattel S, Hirsch D, Lodish HF. Insulin causes fatty acid transport protein translocation and enhanced fatty acid uptake in adipocytes. *Dev Cell* 2002;2:477-88.
- 170.** Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
- 171.** Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
- 172.** Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of

adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277:19521-29.

173. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-69.

174. Sohn J, Ryu K, Sievert G, Jeoung M, Ji I, Ji TH. Folliclestimulating hormone interacts with exoloop 3 of the receptor. *J Biol Chem* 2002;277:50165-75.

175. Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity* 2001;15:837-46.

176. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecularweight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10308-13.

177. Ranscht B, Dours-Zimmermann MT. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region. *Neuron* 1991;7:391-402.

178. Ivanov D, Philippova M, Antropova J, et al. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature. *Histochem Cell Biol* 2001;115:231-42.

179. Kudrjashova E, Bashtrikov P, Bochkov V, et al. Expression of adhesion molecule T-cadherin is increased during neointima formation in experimental restenosis. *Histochem Cell Biol* 2002;118:281-90.

180. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-99.

181. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279:12152-62.

182. Tonelli J, Li W, Kishore P, et al. Mechanisms of early insulin sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1621-29.

183. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.

184. Kaplan NM. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment. *J Hypertens Suppl* 1998;16:35-37.

- 185.** Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14478-83.
- 186.** Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:72-75.
- 187.** Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1195-1200.
- 188.** Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, Izzo P, Dina C, Ruiz J. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21:776-81.
- 189.** Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J Am Med Assoc* 2004;291:1730-37.
- 190.** Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
- 191.** Marchlewska A, Stenvinkel P, Lindholm B, et al. Reduced gene expression of adiponectin in fat tissue from patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;66:46-50.
- 192.** Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004;145:367-83.
- 193.** Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE, Bahn RS. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:930-35.
- 194.** Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem* 2004;93:491-96.
- 195.** Meigs J. The metabolic syndrome: may be a guidepost or detour to preventing type 2 diabetes and cardiovascular disease. *BMJ* 2003;327:61-62.
- 196.** Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, et al. The Metabolic syndrome: a concept hard to define. *Archives of Medical Research* 2005;36:223-231.

- 197.** Mackness MI. Possible medical significance of human serum paraoxonase. In: Reiner E, Aldridge WN, Hoskin FCG, eds. Enzymes hydrolysing organophosphorus compounds. Chichester, UK: Ellis-Horwood; 1989, 202-213.
- 198.** Kabaroglu C, Mutaf I, Boydak B, et al. Association between serum paraoxonase activity and oxidative stress in acute coronary syndromes. *Acta Cardiol.* 2004;59:606-11.
- 199.** Azarsız E, Kayikcioglu M, Payzin S, Sözmen EY. PON1 activities and oxidative markers of LDL in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003;91:43-51.
- 200.** Gur M, Yildiz A, Demirbag R, et al. Paraonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. *Coron Artery Dis* 2007;18:89-95.
- 201.** Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, et al Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis.* 2007;28; [Epub ahead of print]
- 202.** Sarkar PD, T M S, Madhusudhan B. Association between paraoxonase activity and lipid levels in patients with premature coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2006;373:77-81.
- 203.** Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5422-26.
- 204.** Graner M, James RW, Kahri J, Nieminen SM, Syvanne M, Taskinen M. Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2429-35.
- 205.** Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yesilbursa D, Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem* 2006;39:794-803.
- 206.** Galvani M, Ferrini D, Ghezzi F, Ottan, F. Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach. *Clin Chim Acta* 2001;311:9-17.
- 207.** Kaplan M, Hayek T, Raz A, et al. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis *J Nutr* 2001;131:2082-89.
- 208.** van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, et al. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled,

randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1999;147:405-10.

209. Chandra M, Chandra N, Agrawal R, Kumar A, Ghatak A, Pandey VC. The free radical system in ischemic heart disease *Int J Cardiol* 1994;43:121-25.

210. Letellier C, Durou MR, Jouanolle AM, Le Gall JY, Poirier JY, Ruelland A. Serum paraoxonase activity and paraoxonase gene polymorphism in type 2 diabetic patients with or without vascular complications. *Diabetes Metab* 2002 ;28:297-304.

211. Mackness B, Durrington PN, Boulton AJ, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest* 2002;32:259-64.

212. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-43.

213. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-74.

214. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-79.

215. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-40.

216. Jansson PA, Pelime F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-40.

217. Kawano T, Saito T, Yasu T, et al. Close association of hypoadiponectinemia with arteriosclerosis obliterans and ischemic heart disease. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005;54:653-56.

218. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-89.

219. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, et al. Implication of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004;90:528-33

- 220.** Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-62.
- 221.** Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:1101.e1-1001.e8.
- 222.** Kumada M, Kihara S, Puchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004;109:2046-49.
- 223.** Cavusoglu E, Ruwenda C, Chopra V, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006;27:2300-309.
- 224.** Shimada K, Miyauchi K, Mokuno H, et al. Predictive value of the adipocyte derived plasma protein adiponectin for restenosis after elective coronary stenting. *Jpn Heart J* 2002;43:85-91.
- 225.** Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. *Endocr J* 2006 ;53:247-54.
- 226.** Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:637-47.
- 227.** von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, et al. Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2124-26.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKS	Akut koroner sendrom
AKG	Açlık kan glukozu
Apo	Apolipoprotein
AMI	Akut miyokard infarktüsü
AMP	Adenozin monofosfat
ATP	Adenozin trifosfat
ATP 3	Erişkin Tedavi Paneli 3, Adult Treatment Panel 3
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
CRP	C-reaktif protein
DECODE	Diyabet Epidemiyolojisi: Avrupada Tanı Kriteri İşbirliği Analizi, Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzim Bağlı İmmün Assay, Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
FSH	Folikül stimüle edici hormon
HDL-K	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HMW	Yüksek molekül ağırlık
HT	Hipertansiyon
HOMA	Homeostasis Model Assessment, Homeostaz Model Değerlendirmesi
HOMA-IR	Homeostaz model insülin rezistans indeksi, homeostasis model assessment of insulin resistance
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu, International Diabetes Federation
KAH	Koroner arter hastalığı
kD	kilodalton
KVH	Kardiyovasküler hastalık

LCAT	Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
MS	Metabolik sendrom
MS-AKS	Metabolik sendrom-akut koroner sendrom
MS-NK	Metabolik sendrom-normal koroner
MS-SAP	Metabolik sendrom-stabil angina pektoris
NFκB	Nükleer faktör kapa-B
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli, National Cholesterol Education Program
NHANES 3	Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Çalışması, Third National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Nitrik oksit
NS	Anlamlı değil
PAF	Platelet aktive edici faktör
PAFAH	Platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz
PON	Paraoksonaz
SAP	Stabil angina pektoris
SREBP	Sterol response element binding protein
TG	Trigliserid
TIMP-1	Metalloproteinaz doku inhibitörü-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1
TK	Total kolesterol
TNF-α	Tümör nekroz faktör-α
VKİ	Vücut kütle indeksi
VLDL-K	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
WHO	Dünya Sağlık Örgütü, World Health Organization

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Paraoksonaz-1 (PON-1) Aktiviteleri)	36
Şekil 2 (Adiponektin Düzeyleri)	37

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Tanı Kriterleri, 1999).....	9
Tablo 2 (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu Tanı Kriterleri, 1999)...	10
Tablo 3 (Erişkin Tedavi Paneli 3 (ATP-3) Tanı Kriterleri, 2002).....	10
Tablo 4 (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu Tanı Kriterleri, 2005).....	11
Tablo 5 (Metabolik Sendrom ve Kontrol Grubunun Bazal Demografik Özellikleri).....	33
Tablo 6 (Tanı Gruplarına Göre Lipid profili, CRP, AKG, HgbA1c, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri).....	34
Tablo 7 (Tanı Gruplarına Göre Paraoksonaz-1 Aktivitesi ve Adiponektin düzeyleri).....	35
Tablo 8 (Metabolik Sendromu Olan Koroner Arter Hastalarının Hasta Damar Sayısına Göre PON-1 Aktivitesi ve Adiponektin Düzeyleri).....	37