

Pınar KARAKAYA¹
Bahar ÖZDEMİR²
Meral MERT¹
Bülent YAPRAK²
Yıldız OKUTURLAR²
Abdülbaki KUMBASAR²

¹ Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

² Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği - Bakırköy / İstanbul

Tel/phone: +90 530 820 32 85

E-mail: pinarendo@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Paraoksonaz, Arilesteraz,,Diyabetes Mellitus, Mikrovasküler komplikasyon, Makrovasküler komplikasyon,glisemik kontrol, brakiyal arter intima media kalınlığı,aterosklerozis.

Keywords:

Paraoksonase; arylesterase; diabetes mellitus; microvascular complication; macrovascular complications; glycemie control; brachial artery; intima media thickness; atherosclerosis

Geliş Tarihi - Received
12/12/2017

Kabul Tarihi - Accepted
05/01/2018

Diyabet Komplikasyonları ile PON-1 Aktivitesinin Brakiyal Arter İntima-Media Kalınlığı (IMK) İlişkisi

Relation of Brachial Artery Intima-Media Thickness (IMT) To PON-1 Activity With Complications of Diabetes

Öz

Giriş: Diabetes mellitus, kardiyovasküler belirtilerin yanısıra kendi başlarına önemli birer morbidite ve mortalite nedeni olan mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için de risk artışı ile ilişkili olup, oksidatif stresin ise diabetes mellitus ve ilgili komplikasyonları arasında köprü vazifesi gördüğü kabul edilmektedir.

Amaç: Düşük serum PON1 aktivitesinin KAH riski ile ilişkisi, diyabetik hastalarda tespiti13 ve diyabetle ilişkili komplikasyonlardan potansiyel koruyuculuğu14 temelinde, bu çalışma serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin biyokimyasal değişkenler ve yanısıra brakiyal arter çap ve intima-media kalınlığı (IMK) ile ilişkisinin diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan diyabet hastalarında değerlendirilmesi amacı ile tasarlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya diyabetik mikrovasküler [var (n=50), yok (n=150)] ve makrovasküler [var (n=91), yok (n=108)] komplikasyonları olan ve olmayan toplam 201 diyabet hastası (ortalama(standart sapma (SS)) yaş: 52.4(13.4) yıl, %73.6'sı kadın) dahil edildi. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve yaşam stili (sigara içimi, alkol tüketimi, düzenli fiziksel egzersiz) özellikleri, diyabetle ilişkili mikrovasküler (nöropati, retinopati ve nefropati) ve makrovasküler [hipertansiyon, koroner arter hastalığı (CAH), koroner bypass cerrahisi (CABG) öyküsü, periferik arter hastalığı (PAH), inme ve miyokard enfarktüsü (MI) öyküsü] komplikasyonlar, tam kan sayımı, kan biyokimyası (glukoz, HbA1c, serum lipidleri, AST, ALT, üre, kreatinin, ürik asit, PTH, Vit B12, C peptid ve homosistein düzeyleri), HOMA-IR değeri, mikroalbuminuri ve brakiyal arter çap ve IMK ölçümlerine dair veriler her iki grupta serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri bazında kaydedildi.

Bulgular: Ortalama(SS) paraoksonaz (107.5 ±30.7ve 123.9± 38.8) U/L), p=0.007 ve arilesteraz (132.1 ± 30.2 ve 154.7± 41.2 U/L), p=0.001 değerlerinin mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda olmayanlara göre belirgin şekilde daha düşük olduğu

tespit edilmiştir. Makrovasküler komplikasyonları olan ve olmayanlarda paraoksonaz (sırasıyla 120.6 ± 36.1 ve 119.6 ± 38.7 U / L) ve arilesteraz (sırasıyla 147.5 ± 36.6 ve 150.8 ± 42.3 U / L) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Makrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda, HOMA-IR düzeyleri ile paraoksonaz ($r=-0.383$, $p=0.001$) ve arilesteraz ($r=-0.252$, $p=0.035$) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcut iken, mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda HOMA-IR ile paraoksonaz ($r=-0.247$, $p=0.083$) ve arilesteraz ($r=-0.196$, $p=0.173$) değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Arilesteraz ve sağ brakial arter IMK arasında mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda tespit edilen anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.374$, $p=0.042$) hariç olmak üzere paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile brakial arter çap ve IMK ölçümü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak , bulgularımız düşük serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin diyabet hastalarında mikrovasküler komplikasyonlar adına, makrovasküler komplikasyonları olan diyabet hastalarında ise yetersiz glisemik kontrol adına olası belirleyici rolüne ve ayrıca mikrovasküler komplikasyonları olan diyabet hastalarında arilesteraz aktivitesi ile erken ateroskleroz arasındaki potansiyel ilişkiye işaret etmektedir.

Abstract

Aim: To evaluate the relation of serum paraoxonase-1 (PON-1) activity with biochemical variables, brachial artery diameter (BAd) and intima media thickness (BA-IMT) in diabetic patients with or without diabetic complications.

Methods: A total of 201 diabetic patients (mean age: 52.4 ± 13.4 years, 73.6% were females) with ($n=50$) or without ($n=150$) microvascular and with ($n=91$) or without ($n=108$) macrovascular complications were included. Data on patient characteristics, microvascular and macrovascular diabetic complications, blood biochemistry, HOMA-IR, BAd and BA-IMT were evaluated with respect to serum PON-1 activity

Results: Paraoxonase (107.5 ± 30.7 vs. 123.9 ± 38.8 U/L, $p=0.007$) and arylesterase (132.1 ± 30.2 vs. 154.7 ± 41.2 U/L, $p=0.001$) values were significantly lower in patients with than without microvascular complications. No significant difference was noted in patients with and without macrovascular complications in terms of paraoxonase (120.6 ± 36.1 and 119.6 ± 38.7 U/L, respectively) and arylesterase (147.5 ± 36.6 vs. 150.8 ± 42.3 U/L, respectively) values. There was a negative correlation of HOMA-IR to paraoxonase ($r=-0.383$, $p=0.001$) and arylesterase ($r=-0.252$, $p=0.035$) levels in patients with macrovascular complications. No correlation of HOMA-IR to paraoxonase or arylesterase was evident in patients with microvascular complications ($r=-0.247$, $p=0.083$ and $r=-0.196$, $p=0.173$, respectively). A positive correlation was noted between aryles-

terase values and right BA-IMT in patients with microvascular complications ($r=0.374$, $p=0.042$).

Conclusion: In conclusion, our findings emphasize the possible role of low serum paraoxonase and arylesterase activities in predicting diabetic microvascular complications among diabetic patients and poor glycemic control in patients with diabetic macrovascular complications along with the role of arylesterase but not paraoxonase values in predicting early atherosclerosis in patients with diabetic microvascular complications.

Giriş

Diabetes mellitus, kardiyovasküler belirtilerin yanısıra kendi başlarına önemli birer morbidite ve mortalite nedeni olan mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için de risk artışı ile ilişkili olup (1). Oksidatif stresin ise diabetes mellitus ve ilgili komplikasyonları arasında köprü vazifesi gördüğü kabul edilmektedir (2,3).

Azalmış PON1 aktivitesi, tip 2 diyabet hastalarında hızlanmış ateroskleroz ve böylelikle koroner arter hastalığına (KAH) bağlı mortalite artışına yol açtığı öngörülen disfonksiyonel HDL varlığı için başlıca sebep olarak kabul edilmekte (4-6) ve azalmış PON1 aktivitesi ile diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar arasında neden-sonuç ilişkisinin olduğu işaret edilmektedir (7).

Brakial arter intima-media kalınlığı (IMK) ölçümünün, karotis IMK ile korelasyon gösterdiği ve kardiyovasküler risk ve aterosklerotik sürecin erken safhaları adına öngördürücü role sahip olabileceği belirtilmiştir (8). Gerek insülin bağımlı olmayan diyabet hastalarında LDL peroksidasyonunda artış ile ilişkili olarak, gerekse artmış pro-oksidan statüdeki hastalarda IMK artışı rapor edilmiş ve paraoksonazın aterosklerotik lezyonlara doğrudan katılımı olduğu belirtilmiştir (9-11).

Amaç

Düşük serum PON1 aktivitesinin KAH riski ile ilişkisi (12), diyabetik hastalarda tespiti (13) ve diyabetle ilişkili komplikasyonlardan potansiyel koruyuculuğu (14) temelinde, bu çalışma serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin biyokimyasal değişkenler ve yanısıra brakial arter çap ve IMK ile ilişkisinin diyabetik mikro ve makrovasküler komplikasyonları olan ve olmayan diyabet hastalarında değerlendirilmesi amacı ile tasarlanmıştır.

Yöntem

Bu çalışmaya diyabetik mikrovasküler [var ($n=50$), yok ($n=150$)] ve makrovasküler [var ($n=91$), yok ($n=108$)] komplikasyonları olan ve olmayan toplam 201 diyabet hastası (ortalama(standart sapma (SS)) yaş: $52.4(13.4)$ yıl, %73.6'sı kadın) dahil edildi. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve yaşam stili (sigara içimi, alkol tüketimi, dü-

zenli fiziksel egzersiz) özellikleri, diyabetle ilişkili mikrovasküler (nöropati, retinopati ve nefropati) ve makrovasküler [hipertansiyon, KAH, koroner bypass cerrahisi (CABG) öyküsü, periferik arter hastalığı (PAH), inme ve miyokard enfarktüsü (MI) öyküsü] komplikasyonlar, tam kan sayımı, kan biyokimyası (glukoz, HbA1c, serum lipidleri, AST, ALT, üre, kreatinin, ürik asit, PTH, Vit B12, C peptid ve homosistein düzeyleri), HOMA-IR değeri, mikroalbuminuri ve brakial arter çap ve IMK ölçümlerine dair veriler her iki grupta serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri bazında kaydedildi.

Bulgular

- En az 1 diyabetik mikrovasküler komplikasyon 50 (%75.1) hastada mevcut olup, nöropati hastaların %19.4'ünde, retinopati %12.9'unda ve nefropati %8.5'inde bulunmakta idi (Tablo 1).
- En az 1 diyabetik makrovasküler komplikasyon 91 (%45.5) hastada mevcut olup, hipertansiyon hastaların %42.8'inde, KAH %6.5'inde, CABG öyküsü %4.0'ünde, PAH %1.0'ünde, inme %0.5'inde ve MI öyküsü ise %0.5'inde bulunmakta idi (Tablo 1).
- Ortalama(SS) paraoksonaz [107.5(30.7) ve 123.9(38.8) U/L, p=0.007] ve arilesteraz [132.1(30.2) ve 154.7(41.2) U/L, p=0.001] değerlerinin mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda olmayanlara göre belirgin şekilde daha düşük olduğu tespit (Tablo 2).
- Makrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda, HOMA-IR düzeyleri ile paraoksonaz (r=-0.383, p=0.001) ve arilesteraz (r=-0.252, p=0.035) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcut iken, mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda HOMA-IR ile paraoksonaz (r=-0.247, p=0.083) ve arilesteraz (r=-0.196, p=0.173) değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).
- Arilesteraz ve sağ brakial arter IMK arasında mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda tespit edilen an-

Tablo 1. Hasta özellikleri (n=201)

Yaş (yıl), ort(SS)	52.4(13.4)
≤50 yıl, n(%)	85(42.5)
>50 yıl, n(%)	115(57.5)
Cinsiyet,	n(%)
Kadın	148(73.6)
Erkek	53(26.4)
Diabetik komplikasyonlar	n(%)
En az 1 mikrovasküler komplikasyon	50(75.1)
Retinopati	26(12.9)
Nöropati	39(19.4)
Nefropati	17(8.5)
En az 1 makrovasküler komplikasyon	91(45.5)
Hipertansiyon	86(42.8)
Koroner arter hastalığı	13(6.5)
CABG öyküsü	8(4.0)
Periferik arter hastalığı	2(1.0)
İnme	1(0.5)
MI öyküsü	1(0.5)
Diyabet tanısı,	n(%)
Diabetes	135(67.2)
Prediabetes	45(22.4)
Sigara içimi,	n(%)
Aktif içici	28(13.9)
İçmeyen	169(84.1)
Bırakmış	4(2.0)
Alkol tüketimi,	n(%)
Düzenli	10(10.0)
Yok	179(89.1)
Arasıra	2(1.0)
Fiziksel egzersiz,	n(%)
Düzenli	57(28.4)
Yok	143(71.1)
Arasıra	1(0.5)
Diabetes mellitus için aile öyküsü	96(47.8)
Hipoglisemi	15(7.5)
CABG: Coronary artery bypass grafting;	
MI: myocardial infarction	

Tablo 2. Demografik özellikler ve diyabetik komplikasyon varlığına göre serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri

	Paraoksonaz (U/L)	p değeri1	Arilesteraz (U/L)	p değeri1
Toplam	119.8 (37.5)		149.0 (39.9)	
Yaş				
<50 (n=84)	119.6 (43.8)	0.505	149.4 (42.7)	0.892
>50 (n=115)	120.3 (32.4)		148.4 (37.9)	
Cinsiyet				
Kadın	120.8 (38.5)	0.363	152.5 (41.8)	0.068
Erkek	115 (33.0)		139.8 (32.9)	
Mikrovasküler komplikasyonlar				
Var (n=50)	107.5(30.7)	0.007	132.1(30.2)	0.001
Yok (n=150)	123.9(38.8)		154.7(41.2)	
Makrovasküler komplikasyonlar				
Var (n=91)	120.6(36.1)	0.729	147.5(36.6)	0.799
Yok (n=108)	119.6(38.7)		150.8(42.3)	

1Mann-Whitney U test

Tablo 3. Paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile glisemik ve aterosklerozla ilişkili parametreler arasındaki korelasyon

		Paraoksonaz		Arilesteraz	
		Mikrovasküler komplikasyonlar (+)	Makrovasküler komplikasyonlar (+)	Mikrovasküler komplikasyonlar (+)	Makrovasküler komplikasyonlar (+)
HOMA-IR	r	-0.247	-0.383	-0.196	-0.252
	p	0.083	0.001	0.173	0.035
Brakiyal arter IMK					
	Sağ				
	r	0.30	0.151	0.374	0.297
	p	0.170	0.359	0.042	0.066
Sol	r	0.116	0.063	0.163	0.188
	p	0.543	0.702	0.388	0.251
Brakiyal arter çapı					
	Sağ				
	r	-0.041	0.011	0.016	0.164
	p	0.830	0.945	0.935	0.320
Sol	r	0.158	-0.055	0.179	0.110
	p	0.404	0.741	0.344	0.504

Spearman korelasyon analizi. **r**: korelasyon katsayısı; **IMK**: intima-media kalınlığı

lamli pozitif korelasyon ($r=0.374$, $p=0.042$) hariç olmak üzere paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile brakiyal arter çap ve IMK ölçümü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Sonuç

Komplikasyonları olan ve olmayan diyabet hastaları ile yapılmış bu çalışmada, serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin yaş, cinsiyet ve makrovasküler komplikasyon varlığından bağımsız ancak mikrovasküler komplikasyonları olan diyabet hastalarında olmayanlara göre belirgin şekilde düşük olduğunu ve sadece makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda HOMA-IR ile negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile brakiyal arter çap ve IMK ölçüm değerleri arasında gerek mikrovasküler gerekse makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu doğrultuda, bulgularımız düşük serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin diyabet hastalarında mikrovasküler komplikasyonlar adına, makrovasküler komplikasyonları olan diyabet hastalarında ise yetersiz glisemik kontrol adına olası belirleyici rolüne ve ayrıca mikrovasküler komplikasyonları olan diyabet hastalarında arilesteraz aktivitesi ile erken ateroskleroz arasındaki potansiyel ilişkiye işaret etmektedir.

Tartışma

Diyabet ile ilişkili mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan veya olmayan diyabetik hastalar grubundan elde ettiğimiz bulgular, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinde yaş, cinsiyet ve makrovasküler komplikasyonları açısından fark olmadığını ortaya koyarken, mikrovasküler komplikasyonsuz vakalarda ise paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Paraoksonaz ve arilesteraz seviyelerinin negatif korelasyonu, genel çalışma popülasyonunda kan glukoza ve

HbA1c ile, makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda ise HOMA-İR ile görülmüştür. Paraoksonaz düzeyleri ürik asit ile pozitif korelasyon gösterdi ve arilesteraz düzeyleri kreatinin ve mikroalbuminüri ile negatif korelasyon gösterdi. Mikrovasküler komplikasyonlu hastalarda arilesteraz aktivitesi ile sağ BA-IMT arasındaki pozitif korelasyonun yanı sıra diyabetik komplikasyonlu hastalarda BAD ve BA-IMT ile paraoksonaz ve arilesteraz değerlerinin hiçbir korelasyonu görülmedi.

Diyabetli hastalarda PON1 aktivitesinde azalma, neden olarak şeker hastalığına bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (15). Buna göre, makrovasküler (16,17) ve mikrovasküler (18) komplikasyonları olan diyabetik hastalarda komplikasyon olmayan diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabetli olmayan KVH hastalarıyla karşılaştırıldığında daha düşük PON1 aktivitesi gösterilmiştir (19). Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişmesine karşı PON1'in koruyucu rolü, PON1 aktivitesinde %50 azalma olması durumunda, makrovasküler komplikasyonların gelişme olasılığı ve ilerlemesi ile birlikte olduğu görülmüştür (17). Dahası, diyabetik nefropati bulunan hastalarda bulunmayanlara göre ve kontrollerine (20,21-23) kıyasla saptanan PON1 aktivitesinde daha belirgin azalma, ve aynı zamanda diyabetik retinopati bulunanlarda bulunmayan hastalara göre (21,24,25) ve periferik nöropatili hastalarda paraoksonaz spesifik aktivitesinin en düşük seviyeleri (24) saptanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda azalmış PON1 aktivitesinin, diyabetik vasküler komplikasyonlara ilişkili olduğu gösterilmiştir (20,21-23).

Bu bağlamda, mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda olmayan diyabetik hastalara göre paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri anlamlı olarak düşük olan bulgularımız, diyabetik hastalarda PON1 aktivitesinin diyabete eşlik eden komplikasyon tipine göre karşılaştırılması açısından mevcut verilere önemli katkı sağlamaktadır.

Diyabetik hastalarda PON1 aktivitesindeki azalmanın eşlik eden mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle de nöropati ve nefropati ile ilişkili olarak ateroskleroz için daha yüksek risk taşıdığı bildirilmekle birlikte, diyabetin PON1 aktivitesinde %10-15'lik bir azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (26). Buna göre, PON1'in düşük aktivitesi ile LDL'nin oksidatif strese bağlı oksidatif modifikasyona karşı duyarlılığı arasındaki ilişki (27,28), düşük paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin yanı sıra aril esteraz aktivitesinin BA-IMT ile mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarımızla ilişkisi, artmış kardiyovasküler riskle birlikte mikrovasküler komplikasyonları birleştiren artmış oksidatif stresi gösterebilir.

HDL-kolesterol (HDL-c) seviyesi ile PON1 aktivitesi arasında bir korelasyon ortaya koyan önceki çalışmaların aksine ateroskleroz (28,29,30), tip 1 diabetes mellitus ve ailesel hiperkolesterolemi (31,30) üzerine yapılan geçmiş araştırmalardan elde edilen verilerle uyumlu olarak diyabetik hastalarımızdaki PON1'in ne paraoksonaz ne de arilesteraz aktivitesi lipid fraksiyon konsantrasyonları ile korelasyon göstermedi. Özellikle, HDL-c fraksiyonunun konsantrasyonunun, PON1 aktivitesini, ancak ateroskleroz hastalarında uzun süreli bir iskemi durumu sırasında ılımlı düşüşünden ziyade, Tangier hastalığı veya balık göz hastalıklarında olduğu gibi şiddetli azalması durumunda etkilediği öne sürülmüştür (28). Ayrıca, PON-1 aktivitesinin, tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda HDL kolesterolüne göre HDL partikül konsantrasyonu veya büyük HDL partikülleri ile daha yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (32).

Arteriyel duvarda LDL'nin oksidasyonu, makrovasküler komplikasyonların başlamasına ve ilerlemesine yol açan birincil olay olarak düşünülürken, PON1, LDL ve hücre membranlarının oksidasyonunu geciktirmede önemli bir rol oynamaktadır (33), ne paraoksonaz ne de arilesteraz aktiviteleri makrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarımızda BA-IMT ile ilişkili olup, PON1 aktivitesinin endotel fonksiyonuna ve aterojezeziye katkısının kardiyovasküler risk durumuna göre hastalardan farklı olabileceği açıklamasıyla uyumludur (34).

Aslında, makrovasküler komplikasyonlu hastalardaki bulgularımıza benzer şekilde, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarından seçilmemiş bir grupta, PON 1 genotipi ve sublinik ateroskleroz arasındaki ilişki, karotid IMT'nin ölçülmesine ya da invaziv olmayan vasküler araştırmalara (35) dayanılarak hesaplanan hiçbir kanıt gösterilmemiştir. PON1'in genetik polimorfizmleri, bireyler ve popülasyonlar arasında serum PON1 aktivitesindeki geniş varyasyon ve bunun CAD ile olan ilişkisi nedeniyle suçlanmaktadır (30,36).

Bu bağlamda, makrovasküler komplikasyonları olan hastalarımızda PON1 aktivitesi ile BA-IMT arasında bir korelasyon olmadığı göz önüne alındığında, aterosklerozun sonraki adımlarının modüle edilmesinde PON1 polimorfizm-

lerinin ateroskleroz sürecini farklı şekilde etkileme olasılığı veya PON1 geninin potansiyel rolü bulgularımıza dayanarak hariç tutulamaz (37).

Paraoksonaz ve arilesteraz düzeylerinin belirgin olarak daha düşük seviyelerde olması ve arilesteraz aktivitesinin BA-IMT'ye sadece mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda negatif korelasyonu, diyabetik komplikasyonların öngörülmesindeki düşük PON1 aktivitesinin yanı sıra, makrovasküler komplikasyonlardan ziyade mikrovasküler hastalığı olan diyabetli hastalarda aterosklerotik değişikliklerin rolünü gösteriyor gibi görünmektedir.

Diyabetik hastalarımızdaki paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin glisemik parametrelerle negatif korelasyonu, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ilk defa kan glukozu, insülin ve HOMA-İR ile PON1'in ters korelasyonlarını gösteren önceki bir çalışmadan elde edilen verilerle uyumlu görünmektedir (38) ve başka bir çalışmada her iki diyabet tipinde de HbA1c ve PON1 aktivitesi arasında korelasyon bildirilmiştir (18).

PAC1 aktivitesinin artan beta hücre sağkalımı ve artan insülin sekresyonu yoluyla pankreatik beta hücrelerdeki oksidatif hasara karşı koruma sunma ihtimali nedeniyle (39), mevcut çalışmada makrovasküler komplikasyonları olan diyabetli hastalar arasında düşük PON1 aktivitesinin HOMA-İR'ye negatif korelasyonu insülin direnci, metabolik sendrom ve bunu takiben tip 2 diyabete ilerleme arasındaki ilişkide PON1 aktivitesinin kritik rolünü vurgulamaktadır (38) ve ölçülebilen arteriyel değişimlerin başlangıcından önce makrovasküler komplikasyonları olan hastalardaki metabolik bozuklukları öngörmek için PON1 aktivitesinin ölçüm olasılığının kullanılabilirliğini vurgulamaktadır (38).

Diyabetik nefropati, dünya çapında diyabetli hastalarda en yıkıcı ve para harcayan komplikasyon olarak kabul edilmektedir (40) ve nefropati içermeyen diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında serum üresi ve kreatinin düzeylerinde belirgin olarak yüksek proteinüriyle anlamlı bir artış ile ilişkili olduğu veya kontrol grubunda (23), paraoksonaz düzeylerinin ürik asit ile pozitif yönde korelasyona sahip olduğu, araştırmacı popülasyonda arilesteraz düzeylerinin kreatinin ve mikroalbuminüri ile negatif korelasyon gösterdiği dikkati çekmektedir.

Bu çalışmada çeşitli sınırlamalar düşünülmelidir. Birincisi, çalışmanın kesitsel niteliği ve diyabetik olmayan kontrol grubunun olmayışı nispeten küçük örneklem boyutu ile kapsamlı nedensel sonuçlar çıkarma ve bulgularımızı genel diyabetik popülasyona yaygınlaştırma olasılığını engellemiştir. İkincisi, oksidatif stres değişikliklerinin PON1 protein ekspresyonu veya aktivitesini etkileyebilecek serum biyobelirteçleri göz önüne alındığında, hiçbir veri mevcut değildir. Üçüncü olarak, statinler, fibratlar, aspirin, glukokortikoidler ve fenobarbital gibi ilaçlar PON1 aktivitesinin klasik indükleyicileri arasındadır (26) tedaviler hakkında veri toplanmamaktadır. Bununla birlikte, bu konudaki katı bil-

gilerin azlığı göz önüne alındığında, bulgularımız literatüre değerli bir katkıyı temsil etmektedir. Sonuç olarak, diyabetik komplikasyonları olan ya da olmayan diyabetik hastalar grubundan elde edilen bulgular cinsiyet, yaş ve diyabet ile ilişkili makrovasküler komplikasyonların serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri üzerine hiçbir etkisi olmadığını ortaya koyarken, serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi için mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha düşük seviyeler kaydedildi. Hem serum paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitelerinin HOMA-İR'ye negatif korelasyonu, sadece diyabetik makrovasküler komplikasyonlu hastalarda belirgindi. Mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlu hastalarda serum paraoksonaz aktivitesi BAD ve BA-IMT ile korelasyon göstermedi. Bu bağlamda, bulgularımız daha geniş çaplı, ileriye dönük vaka kontrol çalışmaları yoluyla daha fazla doğrulanmak üzere, düşük PON1 aktivitesinin, makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda zayıf glisemik kontrolün bir göstergesi olabileceğini, buna karşın hastalığın progresyonunu, olasılıkla mikrovasküler komplikasyonları olan hastalarda erken aterosklerozu vasküler komplikasyonlar açısından tahmin edebileceğini göstermektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ettiler.

Kaynaklar

1. Bo S, Ciccone G, Gancia R, Rosato R, Grassi G, Merletti F, et al. Mortality within the first 10 years of the disease in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:8-12.
2. Beisswenger, P. J., Drummond, K. S., Nelson, R. G., Howell, S. K., Szwergold, B. S., & Mauer, M. (2005). Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress. *Diabetes*, 54 (11), 3274-3281.
3. Bhatia, S., Shukla, R., Venkata Madhu, S., Kaur Gambhir, J., & Madhava Prabhu, K. (2003). Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide end products in patients of type 2 diabetes mellitus with nephropathy. *Clinical Biochemistry*, 36(7), 557-562.
4. Mastorikou, M, Mackness, M, Mackness, B. Defective metabolism of oxidised-phospholipid by high-density lipoprotein from people with type 2 diabetes. *Diabetes* 55 (2006). 3099-3103.
5. Haffner, S.M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., Laakso, M., 1998. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 339, 229-234.
6. Nathan, D.M., Meigs, J., Singer, D.E., 1997. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 350 (Suppl. 1), S14-S19
7. Goswami B1, Tayal D, Gupta N, Mallika V. Paraoxonase: a multifaceted biomolecule *Clin Chim Acta.* 2009 Dec;410(1-2):1-12. Review.
8. Iwamoto Y, Maruhashi T, Fujii Y, et al. Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2295-2303.
9. Picard S, Talussot C, Serusclat A, Ambrosio N, Berthezene F. Minimally oxidised LDL as estimated by a new method increase in plasma of type 2 diabetic patients with atherosclerosis or nephropathy. *Diabetes Metab Paris* 1996;22:25-30.
10. ARIC study Investigators, Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR, Gross MD Jr., Belcher JD, Eckfeldt JH. Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1171-7.
11. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery with the progression of atherosclerosis. 1997;17:1233-38.
12. Mackness, B, Mackness, MI, Arrol, S, Turkie, W, Julier, K, Abushia, B, Miller, JE, Boulton, AJM, Durrington, PN. Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 139 (1998), 341-349.
13. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991;286:152-4.
14. Rozenberg O, Shiner M, Aviram M, Hayek T. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. *Free Radic Biol Med.* 2008 Jun 1;44(11):1951-9.
15. Goswami B1, Tayal D, Gupta N, Mallika V (2009) Paraoxonase: a multifaceted biomolecule *Clin Chim Acta* 410:1-12. Review
16. Kosaka T, Yamaguchi M, Motomura T, Mizuno K (2005) Investigation of the relationship between atherosclerosis and paraoxonase or homocysteine thiolactonase activity in patients with type 2 diabetes mellitus using a commercially available assay. *Clin Chim Acta* 359:156-162.
17. Bansal S, Chawla D, Siddarth M, Banerjee BD, Madhu SV, Tripathi AK (2013) A study on serum advanced glycation end products and its association with oxidative stress and paraoxonase activity in type 2 diabetic patients with vascular complications. *Clin Biochem* 46:109-114.
18. Fleka M, Krha J, Zidková K, Lacinová Z, Hilgertová J (2008) Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in diabetes mellitus. *Physiol Res* 57:717-726.
19. Mastorikou M, Mackness B, Liu Y, Mackness M (2008) Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabet Med* 25:1049-1055.
20. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, et al (1998) Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 139:341-349.
21. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, et al (1998) Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 47:598-602.
22. Sozmen EY, Sozmen B, Delen Y, Onat T (2001). Catalase/superoxide dismutase (SOD) and catalase/paraoxonase (PON) ratios may implicate poor glycemic control. *Arch Med Res* 32:283-287.

23. Abdin AA, Hassanien MA, Ibrahim EA, El-Noeman Sel-D (2010) Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy. *J Diabetes Complications* 24:325-333.
24. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. (1995) Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1812-1818.
25. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI (2000) Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci (Lond)* 98:355-363.
26. Kota SK, Meher LK, Kota SK, Jammula S, Krishna SV, Modi KD (2013) Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. *Indian J Endocrinol Metab* 17:402-412.
27. Gur M, Yildiz A, Demirbag R, et al (2007) Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. *Coron Artery Dis* 18:89-95.
28. Kasprzak M, Iskra M, Majewski W, Wielkoszy ski T (2009) Arylesterase and paraoxonase activity of paraoxonase (PON1) affected by ischemia in the plasma of patients with arterial occlusion of the lower limbs. *Clin Biochem* 42:50-56.
29. Sumegova K, Blazicek P, Waczulikowa I, Zitmanova I, Durackova Z (2006) Activity of paraoxonase 1 (PON1) and its relationship to markers of lipoprotein oxidation in healthy Slovaks. *Acta Biochim Pol* 53:783-787.
30. Ayub A, Mackness M, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington P (1999) Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:330-335.
31. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN (1991) Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 286:152-154.
32. Dullaart RP, Otvos JD, James RW (2014) Serum paraoxonase-1 activity is more closely related to HDL particle concentration and large HDL particles than to HDL cholesterol in Type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Clin Biochem* 47:1022-1027.
33. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, et al (1995) Protective effect of high-density lipoprotein associated paraoxonase—inhibition of the biological activity of minimally oxidised low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 96:2882-2891.
34. Pasqualini L, Cortese C, Marchesi S, et al (2005) Paraoxonase-1 activity modulates endothelial function in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 183:349-354.
35. Cao H, Girard-Globa A, Serusclat A, et al (1998) Lack of association between carotid intima-media thickness and paraoxonase gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 138:361-366.
36. La Du BN, Piko JI, Eckerson HW, Vincent-Viry M, Siest G (1986) An improved method for phenotyping individuals for the human serum paraoxonase arylesterase polymorphism. *Ann Biol Clin* 44:369-372.
37. Campo S, Sardo MA, Trimarchi G, et al (2004) The paraoxonase promoter polymorphism (-107)T>C is not associated with carotid intima-media thickness in Sicilian hypercholesterolemic patients. *Clin Biochem* 37:388-394.
38. Mackness B, Marsillach J, Elkeles RS, et al (2012) Paraoxonase-1 is not associated with coronary artery calcification in type 2 diabetes: results from the PREDICT study. *Dis Markers* 33:101-112
39. Koren-Gluzer M, Aviram M, Meilin E, Hayek T (2011) The antioxidant HDL-associated paraoxonase-1 (PON1) attenuates diabetes development and stimulates β -cell insulin release. *Atherosclerosis* 219:510-518.
40. Kikkawa R, Koya D, Haneda M (2003) Progression of diabetic nephropathy. *Am Jof Kidney Dis* 41(3 Suppl 1):S19-S21.