

OBEZ ÇOCUKLARDA MALONDİALDEHİT SEVİYESİ VE PARAOKSONAZ 1 AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Malondialdehyde Level and Paraoxonase 1 Activity in Obese Children

İhsan ÇETİN¹, Sabahattin MUHTAROĞLU², Didem BARLAK KETİ³,
Nihal HATİPOĞLU⁴, Selim KURTOĞLU⁵

Özet : Çocukluk obezitesi ve ilişkili olduğu ciddi sağlık sorunlarının artan hızı, tıbbi araştırmalarda ve sağlık politikalarında gittikçe daha çok ilgi çekmektedir. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Obez kişilerde oksidatif stres, endotel disfonksiyon için bir risk faktörüdür. Bu sebeple çalışmamızda obez çocuklarda paraoksonaz 1 (PON1) aktivitesi ile malondialdehit (MDA) seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza yaşları 6-15 arasında olan 51 obez ve 40 sağlıklı çocuk alınmıştır. Obezite, yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak, 95 persentil ve üzerindeki vücut kitle indeksi (VKİ) ile belirlendi. Serum lipit profili, Siemens ADVIA 1800 ile analiz edilirken, PON1 aktivitesi ve MDA düzeyleri spektrofotometrik metot ile değerlendirildi. Obez çocukların trigliserit, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyeleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek, HDL-kolesterol seviyeleri anlamlı düzeyde düşüktü. Diğer taraftan obez çocuklarda PON1 aktivitesi ve MDA düzeyleri yüksek olmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Obez çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman oksidant-antioksidant parametreler açısından anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamasına rağmen, dislipidemi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu için, çocukluk obezitesinin ve dislipideminin yönetimi için, yaşam biçimi değişiklikleri ve eğlenceli fiziksel aktivite gerekli stratejiler olarak uygulamaya konmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk obezitesi, lipit profili, VKİ, MDA, PON1

¹ Yrd.Doç.Dr.Batman Ün.SYO, Bes. ve Diyet.AD, Batman

² Prof.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak.Biyokimya AD, Kayseri

³ Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak.Biyokimya AD, Kayseri

⁴ Doç.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak.Pediatrik End. AD, Kayseri

⁵ Prof.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak.Pediatrik End AD, Kayseri

Geliş Tarihi : 03.10.2012 Kabul Tarihi : 23.11.2012

* Bu araştırma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSD-11-3442 nolu proje ile doktora tezi olarak desteklenmiştir.

Summary: The high prevalence of childhood obesity and related serious health consequences have received increasing attention in medical studies and health policies. Obesity is recognized as a risk factor for cardiovascular disease. Oxidative stress is a risk factor for endothelial dysfunction in obese individuals. Therefore, we aim to evaluate paraoxonase 1 (PON1) activity with malondialdehyde (MDA) levels in obese children.

Our study included 51 obese children and 40 healthy controls aged 6-15 years. Obesity was defined as a body mass index (BMI) \geq 95th percentile for age and gender. While serum lipid profiles were analyzed by Siemens ADVIA 1800, PON1 activity and MDA were evaluated by spectrophotometric method. While triglyceride, total cholesterol and LDL-cholesterol levels were higher, HDL-cholesterol levels were lower in obese children than in controls ($p < 0.05$). On the other hand, we found that obese children had higher MDA levels and PON1 activities, but this was not significantly different in obese children. Although there is not a significant difference between oxidant and antioxidant parameters in obese children compared with control children, because of dyslipidemia they are recognized as risk factors for cardiovascular disease. Lifestyle changes and entertaining physical activity should be implemented as necessary strategies in managing childhood obesity and dyslipidemia.

Keywords: Childhood obesity, lipid profiles, BMI, MDA, PON1

Obezite, harcanandan fazla enerji alınması sonucu vücutta yağ dokusunun aşırı artışı ile oluşan, beraberinde getirdiği komplikasyonlar ile yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır (1). Obezite 20. yüzyılda erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da büyük bir sağlık sorunu olmuş; dahası çocukluk döneminde başlayan obezitenin sağlık üzerindeki zararlı etkilerinin, erişkin dönemde başlayan obeziteden daha büyük olacağı bildirilmiştir (2). Çocukluk çağı obezitesindeki bu artışa paralel olarak hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık (KVH), insülin direnci (İD) ve tip 2 diyabet (T2D) gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar, çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmeye başlamıştır (3).

Reaktif oksijen türleri veya serbest radikaller ile antioksidant sistem arasında bazı durumlarda bir dengesizlik oluşur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum; obezite, T2D ve KVH'da rol oynamaktadır. Obezitenin oksidatif stresi uyardığı, diğer taraftan oksidatif stresin obezite ve metabolik sendromun gelişimine katkı sağlayan yağ dokusunun oluşumuyla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (4). Lipit peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir. Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmalar ile ortaya konulmuştur. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan en sitotoksik ürünler, aldehitlerdir. Bu ürünlerden biri olan malondialdehit (MDA), lipit peroksidasyonunun enzimatik olmayan oksidatif dekompozisyonu sonucu oluşur (5). MDA, hücre zarlarından kolayca geçebileceği için hücre içindeki yapıları olumsuz yönde etkilemekte ve deformasyonuna neden olmaktadır. Antioksidant olarak sınıflandırılan paraoksanaz 1'in diyabet, hiperkolesterolemi ve KVH sahip olanlarda aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (6,7).

Bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar obez çocuklarda MDA ve PON1 aktivite düzeylerinin birlikte incelendiği bir çalışma yapılmamıştır. Bu sebeple çalışmamızda, obezite tanısı konulan çocuklarda MDA seviyeleri ve PON1 aktivite düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2011 Nisan- Haziran tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, yaşları 6-15 yıl arasında değişen ve obezite tanısı alan 23 erkek ve 28 kız, toplam 51 çocuk alınmıştır. Sistemik hastalığı olmayan 20 erkek ile 20 kız, toplam 40 çocuk kontrol grubu olarak seçilmiştir. Türk çocukları için belirlenmiş olan persentil eğrilerinden yararlanılarak; obez çocukların ve kontrol grubunun, cinsiyet ve yaşa göre persentil değerleri hesaplandı ve 5-85 persentil arasında olan çocuklar kontrol, 95 persentilin üzerindeki ise obez grubu olarak belirlenmiştir (8).

Araştırmaya alınan 51'i obez, toplam 91 çocuğun vücut ağırlığı (VA) G-TECH marka elektronik tartı ile ve boy uzunluğu (BU) ölçümleri vertikal pozisyonda çıplak ayak ile ayaklar bitişik ve paralel, omuz ve gluteal bölge cihaza temas edecek şekilde stadiyometre ile ölçüldü.

Beden kitle indeksi = VA (kg) / BU (m²) olarak hesaplandı.

Kan örnekleri, 12 saat açlıktan sonra 08.00-10.00 saatleri arasında, serum için antikoagulanlı, plazma için EDTA'lı tüplere alındı. Oda sıcaklığında yarım saat bekletilen kanlar 4000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra nitrik oksit (NO) ve endotelin-1 (ET-1) plazmada diğer parametrelerde serumda çalışılmak üzere analiz anına kadar -70 °C' de muhafaza edildi. Total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve trigliserit (TG); Siemens Advia 1800 oto analizörü ile ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ise Friedewald formülüyle [LDL-K: TK - (HDL-K + TG/5)] hesaplandı. Serum MDA tayini, MDA'nın tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin absorbansının 532 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanan Ohkawa ve ark. (9) metodu ile çalışıldı. PON1 aktivitesi, substratı olan paraoksonun hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenolün dakikada oluşturduğu absorbans artışının 25°C'lik ortam ısısında ve 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanan Eckerson ve ark. (10) metodu kullanılarak değerlendirildi.

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler, aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Obez çocuk ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U Testi kullanılırken, iki grup arası orantısal değerlerin karşılaştırılması Ki-Kare Testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tanımlayıcı değerler göz önüne alınarak, obez çocuk ve kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı ve yaş değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığı, obez çocukların BU, VA ve BKİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu (Tablo I).

Tablo I. Obez ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı değişkenler

Değişkenler	Çalışma Grupları		P
	Obez Çocuk (n=51) $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Grubu (n=40) $\bar{X} \pm SS$	
Cinsiyet	28(K), 23(E)	20(K), 20(E)	>0.05
Yaş (Yıl)	11.7 \pm 2.15	10.7 \pm 2.92	>0.05
BU (cm)	150.2 \pm 13.9	139.1 \pm 19.3	<0.05
VA (kg)	66.6 \pm 19.4	35.2 \pm 13.3	<0.001
VKİ (kg/m ²)	29.0 \pm 4.85	17.5 \pm 2.65	<0.001

Tablo II. Obez ve kontrol grubuna ait rutin ve biyokimyasal değerler

Parametreler	Çalışma Grupları		P
	Obez Çocuk (n=51) $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Grubu (n=40) $\bar{X} \pm SS$	
TG (mg/dL)	128.4 \pm 58.3	80.3 \pm 29.2	<0.001
TK (mg/dL)	161.6 \pm 33.9	147.4 \pm 24.1	<0.05
LDL-K (mg/dL)	92.0 \pm 26.8	81.5 \pm 21.3	<0.05
HDL-K (mg/dL)	42.9 \pm 9.5	49.8 \pm 10.8	<0.05
MDA (nmol/mL)	1.05 \pm 0.59	0.87 \pm 0.22	>0.05
PON1 (U/L)	82.1 \pm 40.3	78.1 \pm 34.7	>0.05

Obez çocuklarda TG, TK ve LDL-K değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, HDL-K değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. İki grup MDA ve PON1 aktivite düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; obez çocukların kontrol grubuna göre yüksek dzeyele sahip olduğu bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark tespit edilmedi (Tablo II). Obez ve kontrol grubu çocuklarında cinsiyet farklılığı açısından tüm parametreler karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIşMA

Obezite prevalansı hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde artmakta ve erişkinler kadar çocukları da gün geçtikçe daha fazla etkilemektedir. Bugün obezite ile HT, KVH, T2D, dejeneratif artrit, tromboflebit gibi birçok hastalık arasında sıkı bir ilişki olduğu, şişman kişilerde hayat sresinin kısaldığı, ayrıca erişkin şişmanların büyük çoğunluğunda bu durumun başlangıcının çocukluk yaşlarına uzandığı iyi bilinmektedir (11).

Dislipideminin KVH için bağımsız bir risk faktri olduğu bildirilmiştir. Obez bireylerde dislipidemi tablosu popülasyonlar ve bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılığa vcttaki toplam yağ miktarı ve vcttaki yağların dağılım alanları etki edebilir. Özellikle vcdn üst kısımlarında yağ birikmesi ile karakterize olan abdominal obezitede T2D, KVH ve mortalite riski fazladır (12). Boyd ve ark. (13) hem kız, hem erkek çocuklarda obezite derecesi arttıķa HDL-K düzeyinde azalma, TK ve LDL-K düzeylerinde ise artma olduğunu ifade etmişlerdir. Reinehr ve ark. (14), obez çocukları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve serum HDL-K düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak TG, TK ve LDL-K değerleri obez çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek, HDL-K düzeyleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Obezite ve T2D gibi yaygın metabolik düzensizliklerde oksidatif stresin oynadığı rol üzerine son za-

manlarda hızla artan bir ilgi vardır. Bazı çalışmalarda oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin, vasküler patoloji, T2D ile İD, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize metabolik sendromun gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (15,16). Bununla birlikte abdominal bölgede yağ toplanmasının oksidatif stresin KVH zerine olan etkisini daha da artırdığı ifade edilmiştir (17). Bununla bağlantılı olarak lipit peroksidasyonunun kolay ölçülebilen bir göstergesi olan MDA düzeyleri erişkinlerde birçok patolojik durumda incelenmiş ve az da olsa çocuklardaki seviyeleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Davi ve ark. (18) abdominal yağ birikimi derecesi ile artmış lipit peroksidasyonu arasında ilişki olduğunu ifade ederken, Yılmaz ve ark. (19) obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada MDA seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda obez ocuk ve kontrol grubu MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, MDA seviyelerinin obez çocuklarda yüksek olduğu gözlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmamızda nceki çalışmalardan farklı olarak, obez çocuklara ait MDA değerlerinin kontrol grubu değerlerinden farklı olmamasının iki farklı şekilde yorumlanabileceğini düşünmekteyiz. İli alışmamızdaki obez çocukların daha çok besin tükettikleri ve tükettikleri besinlerin antioksidant içeriğinin zengin olması olabilir. Çünkü antioksidant içeriği yüksek besinler ile beslenmenin kişide serbest radikal oluşumunu ve oksidatif stresin ortaya çıkışının engelleneceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20). Fenolik bileşikler, fitik asit, askorbik asit, tokoferol; meyve ve sebzelerde, ayda, tüm tahıl tanelerinde doğal olarak bulunan ve sağlık üzerinde olumlu etkiye sahip olan antioksidant bileşiklerdir (20,21). İkinici olarak ise obez çocukların organizmasında yer alan mevcut antioksidantların MDA oluşumunu baskıladığı düşünülebilir. Bu düşüncemiz, çalışmamızdan elde edilen diğer bir bulgumuz olan PON1 aktivite düzeyleri ile de desteklenmektedir. Çünkü obez çocuklar ve kontrol grubu PON1 aktivite düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında MDA'ya benzer şekilde anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmemiştir. HDL-K'nin bir bileşeni olan ve lipit peroksitleri ile okside lipoproteinleri hidrolize ettiği için antioksidant olarak sınıflandırılır.

lan PON1'in diyabet, hiperkolesterolemi ve KVH sahip olanlarda aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (22,23). PON1 aktivitesinin serum ve makrofajlar içerisindeki oksidatif stres ile ters orantılı olduğu bilinmektedir (24). Yapılan çalışmalarda, PON1'in antioksidant rolünün, LDL-K gibi biyomoleküllerin oksidasyonuna engel olmak ve peroksidatif dengenin hücre membranında yapacağı tahribatı engellemek olarak genellenebileceği ifade edilmiştir (25,26). Yapılan farklı çalışmalarda artmış oksidatif stres durumunda oksidant-antioksidant sistemin bozulduğu ve PON1 aktivite düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (27,28). Benzer şekilde Aviram ve ark. (29) artan oksidatif stres durumunda yükselen reaktif oksijen partikülleri ile birlikte PON1 aktivitesinin azaldığına dikkat çekmişlerdir. Çalışmamızda obez çocuklarda PON1 aktivite düzeyleri ve MDA seviyelerinin kontrol grubu ile benzer olması, literatür bilgisi göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; PON1 aktivitesinin obez çocuklarda oksidatif stresin bir göstergesi olarak kullanılan MDA düzeylerini dengeleyebilecek potansiyele sahip olduğunu düşündürebilir. Bununla birlikte PON1 düzeylerinde yaş faktörünün etkili olduğu ve yaş arttıkça PON1 aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (30). Bu da çalışmamızda yer alan obez grubun çocuklardan oluşması sebebi ile PON1 aktivitesinin oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA düzeylerini dengelediği yönündeki düşüncemizi destekler nitelikte bir bulgudur.

Sonuç olarak çalışmamızda oksidatif stres ve antioksidant savunmanın değerlendirilmesinde kullanılan MDA ve PON1'in obez çocuklar ve kontrol grubunda karşılaştırılmış ve sayısal farklılık olmasına rağmen istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak ateroskleroz için risk faktörü olan dislipideminin, obez çocuklarda KVH için oluşturacağı riskin erken dönem tanısı için lipit profillerinin kullanılabilirliğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte, bundan sonra yapılacak çalışmalarda, daha fazla sayıda bireyin katılımının sağlandığı ve daha uzun süreyi kapsayan ve obezite ile oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılacak diğer önemli parametrelerin dahil edilmesinin yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*. (5 nd ed.) New York: Marcel Dekker, 2007: 1-26, 211-250.
2. Wethington HR, Sherry B, Polhamus B. *Physician practices related to use of BMI-for-age and counseling for childhood obesity prevention: a cross-sectional study*. *BMC Fam Pract* 2011; 3; 12-80.
3. Taşan E. *Obezitenin tanımı, değerlendirme yöntemleri ve epidemiyolojisi*. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 1-4.
4. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, et al. *Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment*. *Circulation* 2005; 111: 1999-2012.
5. Abuja P.M, Albertini R. *Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins*. *Clinica Chimica Acta* 2001; 306: 1-17.
6. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, et al. *Serum paraoxonase after myocardial infarction*. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol* 1999; 19: 330 - 335.
7. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. *Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin dependent diabetes mellitus*. *Atherosclerosis* 1991; 86: 193- 199.
8. Bundak R, Furman A, Günöz H, et al. *Body mass index for Turkish children*. *Acta Pediatr* 2006; 95: 194-198.
9. Ohkava H, Ohishi N, Yagi K. *Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction*. *Anal Biochem* 1978; 95: 351-358.
10. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, et al. *The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts*. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-227.

11. Gupta N, Goel K, Shah P, et al. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev* 2012; 33: 48-70.
12. Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL. Obesity as a disease state: A new paradigm for diagnosis and treatment. *Clin Cornerstone* 2009; 9: 9-25.
13. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, et al. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 116: 442-446.
14. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, et al. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006; 55: 113-118.
15. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816-823.
16. Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, et al. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007; 194: 245-252.
17. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7-11.
18. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: Role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288: 2008-2014.
19. Yılmaz FM, Yılmaz G, Savas Erdeve S, et al. Serum sialic acid, hs-CRP and oxidative stress parameters in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 205-210.
20. Karakaya S, El SN, Taş AA. Antioxidant activity of some foods containing phenolic compounds. *Int J Food Sci Nutr* 2001; 52: 501-508.
21. Meral R, Doğan İS, Kanberoğlu GS. Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *İğdır Univ J. Inst Sci & Tech* 2012; 2: 45-50.
22. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
23. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.
24. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, et al. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knock out mice. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 774-784.
25. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-135.
26. Mackness MI, Mackness B, Arrol S, et al. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. *FEBS Lett* 1997; 416: 377-380.
27. Garin MC, Kalix B, Morabia A, et al. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2264-2269.
28. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5422-5426.
29. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 892-904.
30. Senti M, Tomas M, Vila J, et al. Relationship of age-related myocardial infarction risk and Gln/Arg 192 variants of the human paraoxonase1 gene: the REGICOR study. *Atherosclerosis* 2001; 156: 443-449.