

Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri

Semra TÜRKÖĞLU¹, Funda GÜLCÜ BULMUŞ^{a2}, Arzu PARMAKSIZ¹, Yusuf ÖZKAN³, Ferit GÜRSU¹

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: İnsülin rezistansına bağlı gelişen metabolik değişikliklerden kaynaklanan oksidatif stresin metabolik sendromun komplikasyonlarının oluşmasına katkıda bulunduğu dair güçlü deliller bulunmaktadır. Yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili antioksidan bir enzim olan Paraoksonaz (PON1) aktivitesindeki azalmanın dislipidemi, diabetes mellitus, ilerlemiş yaş, hipertansiyon, düşük HDL ve artmış oksidatif stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı; serum PON1 aktivite düzeyleri ile metabolik sendrom tanı kriterleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ve PON1 aktivite değişikliğinin metabolik sendromun bir parçası olup olmadığını araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Fırat Tıp Merkezi Endokrinoloji Kliniğinde metabolik sendrom tanısı almış 45 hasta ve 45 sağlıklı kontrol dahil edildi. Serum Paraoksonaz (PON1) ve Arilesteraz (ARE) aktivite düzeyleri ile total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), glukoz, insülin, ürik asit, C-peptid, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) ile hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit (PLT) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Metabolik sendromlu hastalarda serum PON1 aktivite düzeyleri metabolik sendromlu olmayan bireylerdeki serum PON 1 aktivite düzeylerine göre anlamlı olarak daha düşük ($p<0.05$), lipid konsantrasyonları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Metabolik sendromlu hastaların serum glukoz, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit, GGT, insülin, C-peptid, homeostaz model değerlendirme (HOMA), vücut kitle indeksi (VKI), sistolik kan basıncı ve bel çevresi değerleri kontrol grubuna göre yüksek, HDL değeri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada metabolik sendromlu hastalarda daha düşük antioksidan PON1 enzim aktivitesi, artmış lipid düzeyleri, HDL düzeylerindeki azalma ve artan glukoz düzeyleri; PON1'in gelecekte metabolik sendromlu hastalarda yapılacak daha detaylı çalışmalar ile metabolik sendromun erken tanı ve tedavisinde önemli yer tutabileceğini düşündürülebilir. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Metabolik Sendrom, Paraoksonaz, Arilesteraz.

ABSTRACT

Paraoxonase 1 and Arylesterase Activity Levels in Patients With Metabolic Syndrome

Objectives: There is strong evidence that oxidative stress caused by metabolic changes due to insulin resistance contribute to the complications of metabolic syndrome. The decreased activities of Paraoxonase (PON1), an antioxidant enzyme closely associated with high-density lipoprotein (HDL), has been shown to be related with dyslipidemia, diabetes mellitus, advanced age, hypertension, low HDL and increased oxidative stress. The aim of this study is to investigate the relation between serum PON1 activity levels and metabolic syndrome diagnostic criteria and to examine whether PON1 activity changes is a part of metabolic syndrome or not.

Material and Methods: Forty-five metabolic syndrome patients diagnosed in Fırat Clinical Medicine Center Endocrinology Clinics and forty-five healthy control subjects were included into the study. Serum levels of PON1 and ARE activities and total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), very low density lipoprotein (VLDL), glucose, insulin, uric acid, C-peptid, aspartat aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT), hemoglobin (Hb), hematocrite (Hct), platelet (PLT) were measured.

Results: Serum PON1 activity levels were found to be significantly lower ($p<0.05$), and lipid concentrations were significantly higher in subjects with metabolic syndrome compared with unaffected subjects ($p<0.05$). Serum glucose, total cholesterol, LDL, VLDL, triglyceride, GGT, insulin, C-peptid, homeostasis model assessment (HOMA), body mass index (BMI), systolic blood pressure and waist circumference were found to be significantly higher, and HDL levels was significantly lower, in subjects with metabolic syndrome compared with unaffected subjects ($p<0.05$).

Conclusion: In summary, lower antioxidant PON1 enzyme activity, increased lipid levels, low HDL and increased glucose levels in patients with metabolic syndrome can suggest that PON1 can hold an important place in the medical treatment and early diagnosis with further studies in subjects with metabolic syndrome. ©2008, Fırat University, Medical Faculty.

Key words: Metabolic Syndrome, Paraoxonase, Arylesterase

Metabolik sendrom (MS) çağımızın hastalığı haline gelmiştir. Metabolik sendromun hızla yaygınlaşmasında, sanayileşmiş modern toplum üyelerinin hareketsiz yaşam tarzını benimsemeleri ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleri

leri sonucu oluşan çevresel etkenlerin yanısıra, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır. Metabolik sendrom, patogeneğinde en önemli neden olarak insülin rezistansının yattığı bir sendromdur. İnsülin Direnç Sendromu veya "Sendrom X" olarak bilinen bu durum, hiperinsülinemi,

^a Yazışma Adresi: Dr. Funda Gülcü Bulmuş Fırat Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ELAZIĞ

Tel: +90 424 2370000

e-mail: f_gulcu@hotmail.com

hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi (düşük HDL düzeyleri, artmış serbest yağ asidi düzeyleri ve hipertrigliseridemi) ve obeziteyi içermektedir (1).

Tıp dünyası 'Sendrom X' olarak tanımladığı obezite, diyabet (NIDDM), hipertansiyon ve dislipidemi'yi yüzyılın ölümcül hastalıkları olarak belirlemiştir. Bu dört elemanın hepsi bilindiği gibi birer kardiovasküler risk faktörüdür ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı (ASKH) geliştirip ölüme neden olabilir (2).

Metabolik sendrom bileşenlerini taşıyan birçok insanda, insülin aracılı glukoz metabolizması bozuklukları olduğu epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogeneğinde iş birliği içinde görülmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA'leri karaciğerde trigliserid birikmesini uyandır (3).

Paraoksonaz (PON1, EC.3.1.8.1) kolinesterazların güçlü inhibitörü olan paraoksonu hidroliz edebilen, arilalkilfosfat sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. Enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlıdır. Paraoksonaz polimorfizm gösteren bir enzim olup; enzim aktivitesi yüksek ve düşük aktiviteli iki allelin genetik kontrolü altındadır. Enzim polimorfizmine ait bu değişkenliğin molekülün 192. pozisyonundaki amino asit farklılığından kaynaklandığı bildirilmiştir (4-6).

Paraoksonaz ve Arilesteraz (ARE), aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (7-9). Bu çalışmanın amacı metabolik sendromlu hastalarda PON1 aktivite düzeyleri ile metabolik sendrom tanı kriterleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ve plazma paraoksonaz düzeylerinin metabolik sendromun bir parçası olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kan örnekleri; Fırat Tıp Merkezi Endokrinoloji Kliniğinde MS tanısı konulan hastalardan alınmıştır. Çalışmaya Metabolik sendrom tanısı alan yaş ortalaması 48.78±7.98 olan 45 hasta (36 kadın, 9 erkek) katılmıştır. Kontrol grubu olarak ise yaş ortalaması 45.38±11.5 olan 45 sağlıklı kişi (28 kadın, 17 erkek) gönüllü olarak katılmıştır. Bu kişilerden toplanan tam kan örneklerinde hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit (PLT) düzeyleri; serumda total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), glukoz, insülin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin

aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), C-peptid düzeyleri ile PON1 ve ARE aktiviteleri araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan kişilerde; şişmanlık (obezite) ölçütü olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır. Çalışmaya alınanlarda VKİ>30 kg/m² olanlar obez olarak, VKİ=18.5-24.9 kg/m² olanlar ise normal kabul edilmiştir.

Hastalardan en az 12-14 saat açlık sonrası sabah saatlerinde kan örnekleri alınmıştır. Serumları ayrılacak kan örnekleri için düz biyokimya tüpü, tam kan ve plazma örnekleri için ise EDTA'lı tüpler kullanılmıştır. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır ve analizler yapılmaya kadar serumlar -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Serumda biyokimyasal ölçüm parametreleri OLYMPUS-AU 600 marka otoanalizör kullanılarak belirlenmiştir. Serumda C-peptid düzeyleri IMMULITE 2000 ve insülin düzeyleri ELECSYS E170 marka hormon otoanalizöründe; Hb, Hct ile PLT düzeyleri ise COULTER GEN.S SYSTEM 2 cihazında saptanmıştır. İnsülin direncini yansıtan HOMA (Homeostasis Model Assessment) değerleri "açlık insülini (U/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405" formülü ile hesaplanmıştır (10).

PON1 aktivitesi substrat olarak kullanılan paraoksonun (O,O-diethyl-O-p-nitrophenyl phosphate; Sigma Co, London, UK.) enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün, ARE aktivitesi ise substrat olarak kullanılan Fenil Asetat (Sigma)'ın enzimatik olarak hidrolizi sonucu oluşan fenolün verdiği renkli ürünün Techcomp 8500 II UV/VIS spektrofotometresinde (Techcomp Ltd., China) ölçümü ile belirlenmiştir (11). PON1 aktivitesi için UNITE = 1nmol 4-nitrofenol/L serum/dk, ARE aktivitesi için ise UNITE= 1mikromol fenol/ml serum/dk olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz: Bütün değerler, ortalama ± standart hata ortalaması (mean±SEM) olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde Student t testi, One-Way Anova testi ve Pearson korelasyon-regresyon analiz yöntemi kullanılmıştır. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

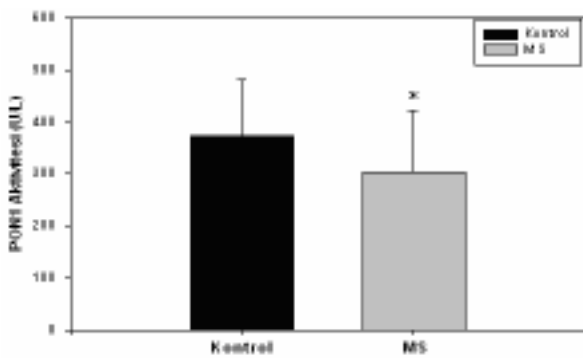
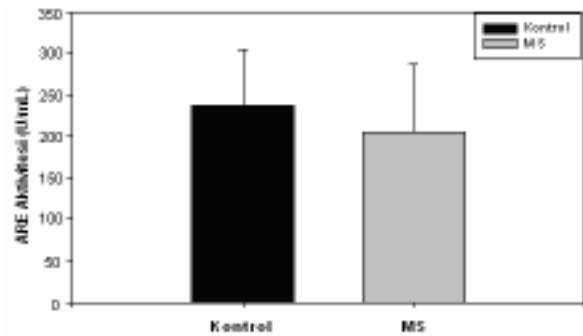
BULGULAR

PON1 aktiviteleri; Metabolik Sendrom (MS) ve kontrol gruplarında (KG) karşılaştırıldığında metabolik sendrom hastalarının serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük göstermektedir (Tablo 1, Şekil 1). ARE aktiviteleri de MS'li hastalarda KG'na göre düşük bulunmakla birlikte, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman MS'li hastaların serum glukoz, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit, GGT, insülin, C-peptid düzeyleri ve HOMA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, HDL değeri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 1; p<0.05).

Metabolik sendromlu hastaların serum AST, ALT, ürik asit değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1; p>0.05). MS'li hastalara ait kan PLT, Hb ve Hct değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p>0.05). Çalışmada metabolik sendromlu hastaların HOMA (6.61±3.09) değerleri kontrol grubuna göre (2.33±1.28) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05; Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve MS Gruplarında Ölçülen Parametreler

	Kontrol Grubu (n=45)	MS Grubu (n=45)	P
PON1 Akt. (U/L)	377.72±110.18	311.67±120.17	0.008
ARE Akt. (U/mL)	234.41±70.14	205.34±80.54	0.071
Glukoz (mg/dL)	95.27±9.18	135.60±60.64	0.000
T. Kolesterol (mg/dL)	167.04±29.22	215.51±38.12	0.000
HDL (mg/dL)	48.10±7.22	42.79±8.87	0.002
LDL (mg/dL)	118.02±26.95	156.42±32.25	0.000
VLDL (mg/dL)	21.52±7.77	54.55±20.45	0.000
Trigliserid (mg/dL)	106.73±38.22	272.73±102.10	0.000
AST (U/L)	20.49±6.31	25.92±7.31	0.235
ALT (U/L)	19.18±9.96	33.73±11.55	0.141
GGT (U/L)	20.45±8.36	42.05±22.19	0.001
Ürik Asit (mg/dL)	4.44±1.36	4.89±1.61	0.164
İnsülin (µIU/mL)	9.60±6.08	19.35±12.12	0.011
C-peptid (ng/mL)	2.14±1.63	4.48±3.87	0.001
HOMA	2.33±1.28	6.61±3.09	0.001
Yaş (yıl)	45.38±11.5	48.78±7.98	0.108
VKİ (kg/m ²)	27.49±4.25	35.06±4.55	0.000
Bel çevresi (cm)	81.40±10.27	105.29±8.68	0.000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120.00±7.98	132.00±20.07	0.000
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79.00±6.88	100.56±10.14	0.181
Hb (g/dL)	13.55±1.75	13.42±1.38	0.690
Hct (%)	41.26±5.04	40.68±4.16	0.558
PLT (10 ³ /µL)	261.00±67.71	264.44±75.15	0.881

**Şekil 1.** Kontrol grubu ve MS arasında PON1 aktivite düzeyleri.
* : Kontrol grubuna göre anlamlı azalma (p<0.05).**Şekil 2.** Kontrol grubu ve MS arasında ARE aktivite düzeyleri**Tablo 2.** PON1 ile MS Tanı Kriterlerinin Sayısı Arasındaki İlişki

Kriter Sayısı	PON1 Aktivitesi (U/L)
3	346.67±137.2
4	284.34±100.4
5	282.22±86.4

TARTIŞMA

Metabolik sendrom (MS), bir bireyde genetik faktörlere ve çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan, birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelendiği hastalıklar grubudur. MS'in başlıca komponentleri hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, viseral obesite, hiperkoagulabilite olarak sıralanmaktadır. Temelinde yatan esas fizyopatolojik olay, hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı

değişiklikleri sonucu bir epidemi haline gelen MS, ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artışa yol açmaktadır (12).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz toleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (10).

Bu çalışma; MS'li hastalarda PON1 enzim aktiviteleri ile MS kriterleri ve diğer serum analizleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla planlanmıştır. MS kriterleri insülin direncine bağlı olarak gelişip canlı organizma için zararlı etkiler meydana getirmektedir. Bu zararlı etkilerden bireyi koruyan antioksidan moleküller ve enzimler bulunmaktadır. MS kriterlerindeki artış ve metabolik anormalliklerin yaygınlaşmış olması ve ciddi bir sağlık sorunu oluşturması nedeniyle bu çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir.

Serum Paraoksonazı (PON1), HDL'ye bağlı bir enzim olup LDL oksidasyonunu inhibe ederek antiaterosklerotik fonksiyon göstermektedir. Serum PON1 aktivitesi ve PON1 gen polimorfizminin kardiyak risk için belirleyici olabileceğine dair güçlü veriler mevcuttur. Tip 1 ve 2 diyabetik hastalarda PON1 aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Diabetiklerde PON1 aktivitesindeki düşüş PON1 enzimidaki glikozilasyon nedeniyle enzim aktivitesindeki azalmadan kaynaklanıyor olabilir. Tip 1 diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu ve uzun dönemde makrovasküler komplikasyonların patogeneğinde PON1 aktivitesindeki azalmanın da rol oynadığı ileri sürülmektedir (13).

Düşük PON1 aktivitesinin dislipidemi, diabetes mellitus, ileri yaş, sigara içimi, hipertansiyon ve artmış oksidatif stresle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gerçekten oksidatif stres, metabolik sendromun bir anahtar komponenti olan insülin rezistansının derecesini göstermektedir. MS'li hastalar ile hasta olmayan bireyler karşılaştırıldığında; MS'li hastaların serum PON1 aktivitesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ve lipid peroksit konsantrasyonunun anlamlı bir şekilde arttığı ortaya konulmuştur (14). Çalışmamızda MS'li hastaların PON1 aktivitesinde KG'na göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmektedir (Tablo 1, Şekil 1; $p<0.05$). MS'li hastalarda PON1 aktivitesinin düşmesinin temel nedeni HDL düşüklüğünden kaynaklanmaktadır. MS'li hastalarda serum ARE aktiviteleri de KG'na göre düşük bulunmakla birlikte, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 1; $p>0.05$). PON1 antiaterojen olan HDL'nin ana yapısında bulunan bir antioksidan olduğu için PON1 aktivitesindeki azalma; MS için önemli bir risk faktörüdür (7). Bu nedenle metabolik sendromda PON1 aktivitelerindeki azalma HDL düzeylerindeki düşüklük ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda, hasta grubuna NCEP ATP III (Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli) raporunun teşhis kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulmuş ve en az üç kriterin bir arada bulunması sağlanmıştır. Hastalar taşıdıkları kriter sayısına göre; 3,4 ve 5 kriterine sahip olan hastalar olarak üç gruba ayrıldığında; kriter sayısı arttıkça PON1 aktivitesinin azaldığı dikkati çekmiştir (Tablo 2). Senti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, hastaların metabolik komplikasyonlarının sayısında artış ile PON1 aktivite düzeylerinde anlamlı bir azalma eğilimi gösterilmiştir (14).

Çalışmamızda MS'li hastalarda kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserit değerlerinde KG'na göre istatistiksel olarak

anlamlı bir artış dikkati çekmektedir (Tablo 1; $p<0.05$). MS'li hastaların HDL değerleri ise KG'na göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 1; $p<0.05$). PON1 aktivitesi ile lipid parametreleri arasındaki ilişki, MS'li hastaların serum PON1 aktiviteleri ile trigliserit, kolesterol, LDL ve VLDL düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişkinin ($p<0.05$) varlığı ortaya konulmuştur. Ayrıca MS'de HDL ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı pozitif bir ilişki tespit edilerek literatür (14) ile örtüşen bir sonuç tespit edilmiştir (Tablo 1; $p<0.05$).

Metabolik sendromun önemli patojenik faktörü olan insülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogeneğinde de iş birliği içinde görülmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalır plazma trigliseritleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri (SYA) konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserit birikmesini uyarır. Ayrıca yağ alımının insan ve hayvan çalışmalarında serum PON1 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (15).

Çalışmamızda MS'li hastaların glukoz değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Tablo 1; $p<0.05$). Tip 2 DM gelişme sürecinde öncelikle ortaya çıkan, dokuların insülin etkisine karşı direnç geliştirmesidir; hiperglisemi ise daha sonra belirir. Dokuların insülin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insülin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalır ve bu postprandial hiperglisemiye yol açar. Bu durumu daha belirgin bir insülin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar (16). Persistan hipergliseminin serbest radikal üretimine ve proteinlerin glikolizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Serbest radikal üretimindeki artış ve proteinlerin glikolizasyonu, endotel bütünlüğüne zarar vermekte, ayrıca LDL oksidasyonunu ve köpük hücre oluşumunu artırmaktadır (16).

MS'li hastalarda insülin ve C-peptid düzeyleri ile insülin direncini yansıtan HOMA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1; $p<0.05$). Kan insülin düzeyinde artma ve HOMA değerleri, periferik insülin rezistansını göstermektedir. Metabolik anormallikler grubu içinde insülin rezistansı metabolik sendromun özünü teşkil etmektedir. Oksidatif stres ve eş zamanlı antioksidan savunma mekanizmalarının azalması, insülin rezistansının ilerlemesi ve artan lipid peroksit düzeyleri, hücresel organellerin ve enzimlerin hasarına yol açabilmektedir (17).

HDL ilişkili PON1, okside-LDL'den lipid peroksitlere karşı temel bir savunma bariyeri olarak düşünülebilir. LDL'nin oksidasyonunu azaltan HDL'nin bu yeteneği büyük ölçüde PON1'e atfolunmuştur (18). PON1, lipid peroksitlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir. Aterogenez sırasında arter duvar hücrelerince üretilen major toksik oksijen metaboliti olan hidrojen peroksit, oksidatif koşullarda daha potent ürünlere dönüşerek LDL oksidasyonuna neden olmaktadır (19). MS'li hastalarda serum LDL ve lipid düzeylerinin yüksek bulunması, PON1 aktivitesi ve HDL düzeylerinin düşük bulunması ve diğer major ve minör risk faktörlerinin birlikte olması MS'nin oluşumunu ve komplikasyonların şiddetini artırmaktadır.

Çalışmamızda MS grubunda GGT düzeylerinin KG'na göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1; $p<0.05$). Bu sonuç MS kriterlerinin karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olduğunun göstergesi olabilir. Karaciğer

fonksiyonlarında önemli bozukluklar tespit edilmemiş ve PON1 aktiviteleri ile karaciğer fonksiyon testleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. GGT çoğu hücrenin dış yüzeyinde yer alıp, hücre içi antioksidan koruyucu mekanizmaların önemli bir ögesi olan glutatyon alımına aracılık etmektedir. Ayrıca, birçok kalp-damar hastalığı risk faktörü yada metabolik sendrom ögesi ile birlikte serumda GGT düzeyinde artışa rastlandığı bildirilmiştir. GGT'nin başlıca belirleyicileri olarak alkol kullanımı doğrulanmış, ancak metabolik sendromla ilgili değişkenlerin de bu enzimi etkileyebileceği ortaya konulmuştur. GGT'yi belirleyen ögeler arasında bel çevresi ve açlık insülin düzeyleri ile metabolik sendromla yakın ilişkili olan ürik asit de yer almaktadır (20).

Bu çalışmada metabolik sendromlu hastaların çoğunlukla hipertansif olduğu gözlemlenmiştir. Sistolik kan basıncının MS'li hastalarda anlamlı olarak arttığı görülmüştür (Tablo 1; $p<0.05$). Hipertansiyon insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Metabolik sendromlu kişilerde de primer olarak insülin rezistansı ve bundan dolayı hiperinsülinemi bulunmaktadır. İnsülin böbreklerde sodyum ve su retansiyonunu artırmaktadır. İnsülin ve IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) damardaki düz kas hücrelerinin poliferasyonuna yol açtığından, damar cidarları kalınlaşıp bu riskin daha da yükselmesine sebep olmaktadır. Damar lümeni daralmakta ve arteriyel dolaşım bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu arada hücrelere gidecek insülin ve glukoz miktarında da azalma olacağından, hiperinsülinemi ve insüline karşı direnç daha da artmaktadır. Damar lümeninde daralmalar perifer damar direncini arttırmakta ve hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. MS için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon, vasküler endotelial disfonksiyona yol açarak, vazodilatör yanıtı azaltmakta ve bunlara bağımlı olan mekanizmaları aktive ederek ateroskleroza neden olmaktadır (21). Bu da kalbin yükünü artırıp, miyokardın oksijen ihtiyacının fazlaşmasına yol açmaktadır. Vücut hareketleri sonucu miyokard yeterince kanla beslenemezse stenokardi şikayetleri ortaya çıkmaktadır. Bu rahatsızlıklar sonucu enerji sağlamak için gerekli olan mekanizmalarda da bir değişme

KAYNAKLAR

1. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004; 35: 96-99.
2. Görpe U. Metabolik sendrom. Diabetes Mellitus Sempozyumu. 1997; 47-51.
3. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest. 2000; 106: 171-176.
4. Azarsız E, Sönmez EY. Paraoksonaz ve klinik önemi. Türk Biyokimya Dergisi. 2000; 25: 109-119.
5. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connely PW, Hegele RA. Paraoksonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. Cur Opin Lipid. 1996; 69-76.
6. Mackness MI, Arrol SI, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoksonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. Lancet. 1997; 349: 851-852.
7. Özdin M, Gürsu MF. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz I ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 2003.
8. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: A major factor in determining resistance to organophosphates. J Toxicol Environ Health. 1993; 40: 337-346.
9. Gürsu M.F, Özdin M. Sigara içenlerde serum paraoksonaz (PON1) aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin araştırılması. Fırat Tıp Dergisi. 2002; 7: 732-737
10. Aslan M. 2003. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 1-13.
11. Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B ve ark. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. Croat Med J. 2001; 42: 146-150.
12. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA ve ark. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002; 288: 2709-2716.
13. Yavuz D, Deyneli O, Yüksel M ve ark. Tip 1 diyabetik hastalarda serum paraoksonaz aktivitesinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2003; 7: 22.
14. Senti M, Tomas M, Fito M ve ark. Antioxidant paraoxonase I activity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 5422-5426.

15. Sutherland WH, Walker RJ, Jong SA, Van Rij AM. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1340-1347.
16. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes.* 1997; 5: 177-269.
17. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003; 17: 24-38.
18. 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: 129-135.
19. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest.* 1998; 101: 1581-1590.
20. Onat A, Sarı İ, Hergenç G ve ark. Türk Erişkinlerinde Kalp-damar Risk Faktörü Olarak Gama Glutamiltransferaz: Metabolik Sendrom ve Öğelerinin Güçlü Bir Belirteci, Koroner Hastalık Riski İçin Bir Gösterge. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2004; 32: 1.
21. Champe PC, Harvey RA. Lippincott's Illustrated reviews serisinden. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (Çeviren). İstanbul: Nobel, 1997: Diyetle alınan lipidlerin metabolizması.

Kabul Tarihi: 21.03.2008