

# Metabolik Sendromda Leptin, Adiponektin , Okside LDL Düzeyleri ve Paraoksonaz Aktivitesi

## Leptin, Adiponectin, Oxidized LDL Levels and Paraoxonase Activity in Metabolic Syndrome

Ahmet Solak

Pınar Tuncel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Metabolik sendrom insülin direnci, bozulmuş glukoz intoleransı, abdominal obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bir durumdur. Abdominal obezitenin artması sonucu yağ dokudan salınan leptin ve adiponektin gibi adipositokinlerin düzeylerindeki değişimler sendromun patogenezinde ve kardiyovasküler hastalık oluşum sürecinde, LDL oksidasyonu aterosklerotik plak oluşumunda önemli rol oynarlar. Gelişen oksidatif hasardan korunmada paraoksonaz içeren HDL önemlidir. Bu çalışmada metabolik sendromda leptin, adiponektin ve okside LDL düzeyleri ile PON1 enzim aktivitesinin ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem** Çalışmaya 52 kontrol ve 67 metabolik sendrom hastası dahil edildi. Total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, ve glukoz kolorimetrik yöntem ile, leptin, adiponektin ve okside-LDL enzim immünassay yöntemi ile, paraoksonaz I enzim aktivitesi ise Juretic ve ark. yöntemi ile kolorimetrik olarak ölçüldü.

**Bulgular:** MS hastalarında, kontrol grubuna kıyasla HOMA indeksi ( $p=0.000$ ) ve leptin düzeyleri ( $p=0.000$ ) belirgin olarak yüksek, adiponektin düzeyleri ( $p=0.001$ ) ise düşük saptandı. Okside LDL düzeyi ve paraoksonaz I aktivitesi açısından iki grup arasında farklılık izlenmedi. Her iki grupta da leptin düzeyleri ile bel çevresi arasında pozitif yönde iyi derecede, HOMA indeksi ile pozitif yönde orta derecede korelasyon tespit edildi.

**Sonuç:** Metabolik sendromda adipositokinler özellikle artmış abdominal obezite ile ilişkilidir. Metabolik sendromda düzeyleri değişen leptin ve adiponektin ile okside LDL, paraoksonaz I aktivitesi arasında ilişki bulunmamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Metabolik sendrom, insülin direnci, leptin, adiponektin, okside LDL, paraoksonaz

### ABSTRACT

**Objective:** Metabolic syndrome is a comorbidity of insulin resistance, impaired glucose tolerance, abdominal obesity, hypertension and dyslipidemia and associated with increased risk of cardiovascular disease. The secretion of adipocytokines such as leptin and adiponectin from the increased abdominal

adipose tissue plays a key role in the pathophysiology of the syndrome. While LDL oxidation is an important factor in the plaque formation in the vessel wall, HDL particles which contain paraoxonase are important in the protection of LDL from oxidative stress. The aim of the present study was to investigate leptin, adiponectin, oxidized LDL levels and PON1 activity and their correlation in MS.

**Materials and Methods:** The study group consisted of 52 controls and 67 patients with metabolic syndrome. Total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, and glucose were measured with colorimetric method. Leptin, adiponectin and oxidized-LDL were measured with commercial kits using enzyme immunoassay method. PON1 activity was measured according to the method of Juretic et al.

**Results:** In the patient group HOMA index ( $p=0.000$ ), leptin ( $p=0.000$ ) levels were higher and adiponectin levels ( $p=0.001$ ) were lower than the control group. There was no difference in oxidized-LDL concentrations and PON1 activity between the groups, There was a good correlation between leptin levels and waist circumference, HOMA index in both of the groups.

**Conclusion:** In metabolic syndrome adipocytokines are especially related to abdominal obesity. Although the leptin and adiponectin levels are affected in these patients they are not correlated to oxidized-LDL levels and paraoxonase I activity.

**Key Words:** Metabolic syndrome, insulin resistance, leptin, adiponectin, oxidized LDL, paraoxonase

## GİRİŞ

Metabolik sendrom (MS), aterosklerotik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. Değişen beslenme alışkanlıkları ve artan sedanter yaşam tarzı ile birlikte tüm dünyada ve özellikle de sanayileşmiş ülkelerde gittikçe daha yaygın olarak görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MS sıklığı 20 yaş ve üzeri kişilerde %27 olarak bulunmuş ve kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu belirtilmiştir (1). Ülkemizde de 2004 yılında yapılan METSAR'da (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) MS görülme sıklığının 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde %33.9 olduğu ve bu oranın erkeklerde %28.0 kadınlarda ise %39.6'a kadar yükseldiği saptanmıştır (2).

NCEP ATP III, MS tanısı için beş kriter belirlemiştir. Bu kriterler abdominal obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterolü (HDL-K) düşüklüğü ve hiperglisemidir. Bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır. MS hastalarının aterosklerotik kalp hastalığı riski normal kişilere kıyasla dört kat fazladığından önemine dikkat çekilmiş ve tedavi modaliteleri önerilmiştir (3).

Metabolik sendrom, etyopatogenezinde insülin direnci bulunan bir hastalıklar birlikteliğidir (4).

Gelişiminde inflamasyonun rol oynadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (5). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu inflamasyon sürecinin başlamasında ve aterosklerotik plak oluşumunda önemli bir rol oynarken, HDL ise gerek ters kolesterol taşınımı gerekse de yapısında bulunan paraoksonaz (PON1), platelet-aktive edici faktör-asetilhidrolaz (PAF-AH) gibi enzimler ile gelişen oksidan hasardan korunmada rol oynar. İnsülin direnci ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda PON1 aktivitesinde düşme olduğu gösterilmiştir (6) ancak MS'da PON1 düzeylerindeki değişimi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Yağ dokusu günümüzde statik bir depo organından çok bir endokrin doku olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusundan leptin, adiponektin, ghrelin, visfatin gibi enerji metabolizmasında rolü olduğu gösterilen birçok önemli molekül salgılamakta ve MS'da artan obezite ile bu moleküllerin düzeylerinin değiştiği belirtilmektedir (7). Bu moleküllerden leptin MS'da yükselirken, adiponektin düşmektedir (7,8). Bu durumun ateroskleroz oluşumuna katkısının olduğu saptanmıştır. Yüksek leptin düzeylerinin oksidatif stresi tetiklediği ve serum PON1 aktivitesini azalttığı yönde çalışmalar mevcuttur. MS'da

adiponektin düzeyinin düşmesi ile ateroskleroz sürecinin hızlandığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir (9). Yapılan çalışmalar daha çok adiponektinin bu süreçteki inflamasyonu önleyici rolü üzerinde yoğunlaşmıştır. Adiponektinin oksidan stresten koruyucu etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmışsa da bunun etki mekanizması ve serum paraoksonaz aktivitesi ile olan ilişkisinin incelendiği araştırmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada MS hasta grubunda leptin, adiponektin ve okside LDL düzeyleri ile PON1 enzim aktivitesinin ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Herhangi bir yakınması bulunmayan abdominal obezitesi olan kişiler genel kontrol amacı ile hastaneye davet edildi. NCEP ATP III kriterleri temel alınarak trigliserid düzeyi  $\geq 150$  mg/dL, açlık kan glukozu  $\geq 110$  mg/dL, HDL-K düzeyi  $\leq 40$  mg/dL, kan basıncı  $\geq 130/80$  mmHg ve bel çevresi  $\geq 102$  cm olan ve bu kriterden en az üç tanesini taşıyan erkek bireyler (n=67) çalışma grubunu oluşturdu. Metabolik hastalığı veya metabolik durumunu değiştirecek ilaç kullananlar, romatolojik, otoimmün hastalığı, karaciğer, tiroid disfonksiyonu ve böbrek yetmezliği olanlar, anti-inflamatuvar, hormon ve lipid düşürücü tedavi alanlar ile antidiyabetik ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Grubun yaşları 22-55 arasında idi (ortalama  $\pm$  standart sapma  $41.1 \pm 7.9$  yıl). Kontrol grubu, herhangi bir ilaç kullanmayan, bilinen bir hastalığı olmayan ve MS kriterlerinden hiçbirini taşımayan, 25-55 yaşları arasında ( $40.1 \pm 6.9$  yıl), 52 sağlıklı erkek bireyden oluştu. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı ve tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah aç karnına alındı. 30 dakika bekletildikten sonra 1500 g'de 10 dakika santrifüj edildi.

Total kolesterol, TG, HDL-K, LDL-K, ve glukoz aynı gün Hitachi DP Moduler Sistem (Roche Diagnostics) analizöründe firmanın kendi reaktifleri kullanılarak çalışıldı. Diğer parametreler için serum ayrılarak  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de analiz yapılmaya kadar saklandı. PON1 enzim aktivite ölçümü Juretic ve ark. yöntemi ile Hitachi DP Moduler Sistem analizöründe yapıldı (10). Leptin (DRG, Almanya), adiponektin (Linco, ABD) ve ox-LDL (Immundiagnostik, Almanya) enzim immünassay yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 ile gerçekleştirildi.

### BULGULAR

Hasta grubunda bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık glukoz ve TG düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, HDL-K düzeyleri düşük bulundu. MS kriterlerini oluşturan parametrelerde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 1).

MS kriterlerinin dağılım yüzdeleri açısından; bel çevresi ölçüm yüksekliği tüm hastalarda mevcuttu (%100), bunu %85.1 ile hipertrigliseridemi, %71.6 ile hipertansiyon, %67.2 ile HDL-K düşüklüğü ve %20.9 ile açlık glukoz düzeyinin yüksekliği izliyordu. Hastaların %62.7'si 3 MS kriterini (n=42), %28.4'ü 4 MS kriterini (n=19) ve %8.9'u da 5 kriterin tümünü (n=6) taşıyordu.

Hasta ve kontrol gruplarındaki kişilerin biyokimyasal analiz sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Leptin düzeyleri ile bel çevresi, VKİ, insülin ve HOMA indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta derecede ( $r =$  sırası ile 0.55, 0.54, 0.45 ve 0.36); insülin ile adiponektin arasında ters yönde zayıf ( $r = -0.26$ ), insülin ile ox-LDL arasında ise pozitif yönde zayıf ( $r = 0.26$ ) korelasyon bulundu. PON1, leptin, adiponektin ve ox-LDL arasında ise korelasyon saptanmadı.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve MS kriteri olan parametreler ile ilgili bilgileri.

	Kontrol Grubu (n=52)	Hasta Grubu (n=67)
Yaş (yıl)	40.1 ± 6.9	41.1 ± 7.9
Vücut kitle indeksi	24.8 ± 2.8	31.8 ± 3.5*
Bel çevresi (cm)	91.5 ± 7.9	110.8 ± 7.0*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115.5 ± 8.5	136.2 ± 15.1*
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76.9 ± 5.1	91.1 ± 12.7*
Glukoz (mg/dL)	89.5 ± 6.7	99.3 ± 19.9*
Trigliserid (mg/dL)	92.6 ± 26.3	252.7 ± 123.4*
HDL-K (mg/dL)	53.3 ± 11.6	38.0 ± 7.0*

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. \* Kontrol grubu ile arasında anlamlı fark p < 0.001.

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal sonuçları.

	Kontrol Grubu (n=52)	Hasta Grubu (n=67)
Total kolesterol (mg/dL)	186.5 ± 35.9	209.5 ± 41.9*
LDL-K (mg/dL)	116.4 ± 34.5	123.8 ± 33.3
İnsülin (µU/L)	6.6 ± 4.3	14.6 ± 6.1*
HOMA indeksi	1.46 ± 0.90	3.63 ± 1.82*
Leptin (ng/mL)	5.00 ± 4.90	18.25 ± 10.86*
Adiponektin (µg/mL)	7.64 ± 2.81	5.83 ± 2.97*
Ox-LDL (ng/mL)	187.86 ± 201.77	248.90 ± 351.68
PON1 (U/L)	139.23 ± 81.54	164.78 ± 106.88

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak belirtilmiştir. \* Kontrol grubu ile arasında anlamlı fark p < 0.005.

## TARTIŞMA

MS; hiperglisemi, dislipidemi, HT ve abdominal obezitenin bir arada bulunduğu multi-disipliner bir durumdur. Tüm dünyada ve ülkemizde, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, abdominal obezitenin ve sedanter hayatın artması sonucu gün geçtikçe daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. MS'a neden olan ana etmenin, çevresel ve genetik faktörlerin eşlik ettiği insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Ayrıca artmış adipoz dokudan salgılanan adipositokinlerin düzeylerindeki değişimler sendromun hem patogenezinde hem de aterosklerotik damar hastalığı oluşum sürecinde rol oynamaktadırlar (11).

MS kriterlerinin dağılım yüzdeleri açısından, sonuçlarımız abdominal obezite dışında

Onat ve ark.'nın Türk toplumunda 3401 kişi üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada erkeklerde elde ettikleri sonuçlar (abdominal obezite %55.8, hipertrigliseridemi %76.3, hipertansiyon %89.5, HDL-K düşüklüğü %89.7 ve açlık glukoz düzeyi yüksekliği %22.5) ile yakındır (12). Çalışmamızda abdominal obezite %100'dür, bunun nedeni hasta grubunun şişman kişilerin hastaneye çağırılması ile oluşturulmasıdır. Bu nedenle çalışmamızda abdominal obezite oranının bir bulunma sıklığı verisi olarak alınması doğru değildir. Earl ve ark. ise dağılım yüzdelerini abdominal obezite %30.1, hipertrigliseridemi %35.9, HT %36.4, HDL-K düşüklüğü %36.2, bozulmuş açlık glukozu ve diyabet %41.4 olarak saptamışlardır (1). Bu da farklı toplumlarda genetik ve çevresel etkenlerin etkisi ile

faktörlerin görülme sıklığının değişebildiğini göstermektedir. Hasta grubundaki kriterlerin sayısal olarak kümelenmesi de Senti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada elde edilen bulgulara (%53.8'ü 3, %34.6'sı 4 ve %11.6'sı 5 kriter) benzerdir (13).

MS tanı kriterleri olan dislipidemi, HT, glukoz intoleransı ve obezite bilinen önemli kardiyovasküler risk faktörleridir. Ancak ilginç olarak meta-analizlerde MS'da %61 oranında artmış KVH riski olduğu ve bunun sendromu oluşturan faktörlerin tek başına oluşturduğu riskten daha fazla olduğu gösterilmiştir (14).

MS'da kardiyovasküler riski arttıran nedenler arasında oksidan/antioksidan dengenin oksidasyon yönünde bozulması, inflamasyonun ve dislipideminin varlığı, endotel disfonksiyonu sayılabilir. Oksidan stresin artışı da HDL-K düzeyindeki düşüklük ve buna bağlı koruyucu mekanizmalarda yetersizlik, hipertrigliseridemi, HT ve obezite de gösterilmiş olan NADPH oksidaz yolunun MS'da da uyarılmış olması ileri sürülmektedir (15).

Holvoet ve ark. ile Sigurdardottir ve ark. yaptıkları çalışmalarda, MS hastalarında ox-LDL düzeylerini MS olmayan gruba göre yüksek bulmuşlar ve oksidan stresin arttığını belirtmişlerdir (16,17). Ancak Sjögren ve ark. ise hastalık yakınması olmayan 289 kişide yaptıkları çalışmada MS olan ve olmayan gruplar arasında ox-LDL açısından bir fark saptamamışlar, bunun grubun sağlıklı ve yakınması olmayan kişilerden oluşmasından dolayı henüz hastalığın başlangıç dönemleri olduğundan olabileceğini ileri sürmüşlerdir (18). Biz de çalışmamızda MS grubunda ox-LDL düzeyini kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Benzer şekilde bizim grubumuz da yakınması olmayan ve davet üzerine hastaneye gelmiş kişilerdir, bu nedenle erken dönemlerde henüz ox-LDL'nin artmamış olabileceği söylenebilir. Buna ek olarak ox-LDL'nin bireyler-arası biyolojik varyasyonunun yüksek olması nedeniyle ölçümler-

deki büyük standart sapma da sonuçların bu şekilde elde edilmesinde etken olabilir.

Oksidan strese karşı HDL'nin koruyucu etkileri vardır. MS grubunda HDL-K düşüklüğü ile bu koruyucu mekanizmalarda eksiklik olabilir. HDL'nin kantitatif düşüklüğü yanı sıra yapısında yer alan ve LDL ile HDL'deki lipid peroksidlerini hidrolize ederek antioksidan etkileri olduğu kabul edilen PON1 enzimi aktivitesindeki değişiklikler de bir diğer faktör olabilir. Literatürde, Tip 2 diyabetik hastalarda PON1 düşüklüğü daha sık rapor edilmesine rağmen MS ile PON1 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı azdır. Olanların da sonuçları çelişkilidir. 2 çalışmada MS'da PON1 aktivitesini düşük bulunurken (19,20) 2 çalışmada ise kontrol grubu ile benzer sonuçlar bulunmuştur (21,22). Çalışmamızda PON1 aktivitesi açısından kontrol grubu ile MS grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubumuzun yeni tanı almış bireylerden oluşması ve diyabetiklerdeki gibi belirgin hiperglisemilerinin olmaması PON1 düşüklüğüne neden olmamış olabilir.

Son yıllarda yağ dokusunun salgıladığı adipositokinlerle adeta bir endokrin organ gibi fonksiyon gördüğü anlaşılmıştır (23,24). MS'un etyopatogenezinde rol oynayan etkenlerden birinin abdominal obezite olması nedeniyle yağ dokudan salgılanan leptin ve adiponektinin etkileri araştırıldı. MS'da da hiperleptinematik bir durum olduğu, serum leptin düzeyinin yağ doku kitlesi ve insülin direnci ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (22). Çalışmamızda da hasta grubunda leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yaklaşık dört kez daha yüksekti. Ayrıca leptin düzeylerinin hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda bel çevresi ve HOMA indeksi ile pozitif yönde ve iyi derecede korele olduğu bulundu. Leptin abdominal obezitede yüksek olmasına rağmen aslında obezite karşıtı bir hormondur, fizyolojik etkileri MS gelişimini engelleyici role sahiptir. Ancak veriler MS'da leptin direnci varlığını düşündürmektedir (7). Hiperinsülinemi ve insülin direncinin leptin seviyelerini

arttırdığı (25), leptinin ise IRS-1 fosforilasyonunu inhibe ederek insülinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (8). Bu bilgiler leptin yüksekliğinin ve insülin direncinin birbirlerini tetiklediklerini göstermektedir. Sonuçta leptin, VKİ, bel çevresi, HOMA indeksi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur.

Adiponektinin de obezitede ve MS hastalarında düzeylerinin azaldığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (22). Çalışmamızda hasta grubunda adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Adiponektin düşüklüğünün nedenleri net olarak açıklanamamış olsa da insülin düzeyi ve insülin rezistansı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (9). Çalışmamızda saptadığımız adiponektin ile insülin düzeyi arasındaki ters yönde orta dereceli korelasyon bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, MS oluşum sürecinde insülin direncine eşlik eden ve etyopatogeneizde rol oynayan adipositokinler önemli rol oynamaktadır. MS'da leptin ve adiponektinin düzeyleri değişmesine rağmen okside LDL, PON1 enzim aktivitesi arasında ilişki bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Earl S, Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2444-9.
2. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004. <http://www.tkd.org.tr/SunuMerkezi>
3. National Cholesterol Education Program. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. NIH Publication; 2002; pp: II-26.
4. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 25-44.
5. Rizvi AA. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. *Am J Med Sci* 2009; 338(4): 310-8.
6. Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46(2): 83-106.
7. Va'zquez-Vela MEF, Torres N, TovarAR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-28.
8. Schulze PC, Kratzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 1-11.
9. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its Role in Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8(1): 7-46.
10. Juretic D, Tadijanovic M, Rekec B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J* 2001; 42(2): 146-50.
11. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, The Metabolic Syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
12. Onat A, Hergenç G, Can G. İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 29-34.
13. Senti M, Tomas M, Fito M. Antioxidant paraoxonase I activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5422-6.
14. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-9.
15. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(4): 499-505.
16. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, Goodpaster B, Harris TB. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004; 53: 1068-73.
17. Sigurdardottir V, Fagerberg B, Hulthe J. Circulating oxidized low-density lipoprotein (LDL) is associated with risk factors of the metabolic syndrome and LDL size in clinically healthy 58-year-old men (AIF study). *J Intern Med* 2002; 252: 440-7.
18. Sjogren P, Basu S, Rosell M, Silveira A, de FU, Vessby B, Hamsten A, Hellenius ML, Fisher RM. Measures of oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress are not related and not elevated in otherwise healthy men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2580-6.
19. Garin MC, Kalix B, Morabia A, James RW. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-I in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2264-9.

20. Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masiá R, Marrugat J. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5422-6.
21. Lagos KG, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Gazi IF, Rizos C, Tselepis AD, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Alterations in the high density lipoprotein phenotype and HDL-associated enzymes in subjects with metabolic syndrome. *Lipids* 2009; 44(1): 9-16.
22. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4963-71.
23. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-29.
24. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(3): 193-311.
25. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34(1): 2-11.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Pınar Tuncel  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir  
E-posta : ptuncel@deu.edu.tr

---