Kombine Hiperlipidemili Olgularda Fibrat Tedavisinin Lipid Dışı Parametrelere Etkisi ¶

**Dr. Yelda SALTAN*, Dr. Sevil GÜÇLÜ*, Doç.Dr. Dilek YEŞİLBURSA*,
Doç.Dr. Zehra SERDAR**, Dr. Davran ÇİÇEK*, Dr. Yasemin HEPER***,
Dr. Neslihan ŞENGEZER*, Prof.Dr. Osman Akın SERDAR*, Prof. Dr. Jale CORDAN***

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa
**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa
***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Amaç: LDL oksidasyonu ve inflamasyon aterogenezde en erken basamakları oluştururlar. Serumda HDL ile ilişkili bir enzim olan paraoksonaz (PON) lipoprotein oksidasyonunu önleyerek antiaterojenik etki göstermektedir. Bu çalışmada kombine hiperlipidemili hastalara fenofibrat verilerek bu grup ilaçların lipid düşürücü etkilerinin yanısıra antioksidan ve antiinflamatuar etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Kombine hiperlipidemili 50 hastaya (ort. yaş:50±8.7) 250 mg/gün oral fenofibrat verilerek tedavi öncesi ve sekiz haftalık kullanımın ardından serum lipidleri, inflamasyon belirteçleri (yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP) ve fibrinojen) ve antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi ölçüldü.

Bulgular: Fenofibrat ile sekiz haftalık tedavinin ardından tümü istatistiki olarak anlamlı olmak üzere; total kolesterolde %28, LDL kolesterolde %32, trigliserid düzeyinde %55 azalma, HDL kolesterolde %18 artış saptandı. Serum hs-CRP düzeyinde %80 düşüş izlenirken, plazma fibrinojen düzeylerinde %41 azalma oldu. hs-CRP ve fibrinojen düzeylerindeki değişimler istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p<0.0001$ ve $p<0.001$). Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, fenofibrat tedavisi sonrası serum paraoksonaz düzeylerinde anlamlı artış saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Sekiz haftalık fenofibrat kullanımı ile serum lipid profilinde oluşan olumlu değişikliklerin yanısıra inflamasyon belirteçlerinde gerileme, organizmanın antioksidan kapasitesinde iyileşme saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kombine hiperlipidemi, Fenofibrat, Paraoksonaz, İnflamasyon

SUMMARY

The Effect of Fenofibrate on Non-Lipid Parameters in Patients with Combined Hyperlipidemia

Aim: Both inflammation and oxidation of LDL cholesterol constitute the initial stages in atherogenesis. It has been suggested that paraoxonase (PON), an enzyme present on HDL, protects lipoproteins from oxidative modifications and has an antiatherogenetic effect. In this study we investigated antioxidant and anti-inflammatory effects of fenofibrate in addition to their lipid lowering functions in patients with combined hyperlipidemia.

Material and Methods: Fifty patients with a history of combined hyperlipidemia were enrolled into the study. Laboratory parameters, including serum lipids, inflammatory markers (hs-CRP, fibrinogen) and paraoxonase levels were determined before and after eight weeks of 250 mg per day fenofibrate treatment.

Results: After eight weeks of treatment, as every parameter were statisticaly significant; there had been a decrease of 28% in total cholesterol, 32% in LDL cholesterol, 55% in triglyceride level and an increase of 18% in HDL cholesterol level when compared with baseline. A decrease of 41% in fibrinogen level was observed when a decrease of 80% had been in hs-CRP levels. The reductions in hs-CRP and fibrinogen levels were also statistically significant ($p<0.0001$ and $p<0.001$). When compared baseline, it was found that serum paraoxonase level was significantly increased after fenofibrate treatment ($p<0.001$).

Conclusion: In conclusion eight weeks treatment with fenofibrate reduced the markers of inflammation and improved the antioxidant status in addition to lipid modifying effect.

Key Words: Combined hyperlipidemia, Fenofibrate, Paraoxonase, Inflammation

GİRİŞ

Mevcut koruyucu ve tedavi edici yaklaşımlara rağmen aterosklerotik damar hastalıkları dünyanın birçok yerinde majör morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum risk faktörü modifikasyonu ve tedavi edici yaklaşımlarını geliştirecek yeni hedefler bulunmasını gerektirmektedir.[1,2] Hiperlipidemi önemli risk faktörlerinden biri olsa da total kolesterol ölçümleri gelecekte miyokard infarktüsü geçirme riskini belirleyememektedir.[3] Bu nedenle yeni metabolik parametrelere yönelik ilgi artmaktadır.

LDL-kolesterol (LDL-K) oksidasyonu ve buna eklenen inflamasyon aterogenezde en erken basamakları oluşturur.[4,5] Buradan yola çıkılarak C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi bazı inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörleri ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar için birer ön belirleyici oldukları öne sürülmüştür.[6-8] Serumda HDL ile ilişkili bir enzim olan paraoksonaz (PON) başlıca LDL olmak üzere lipoprotein oksidasyonunu inhibe eder.[9-11] Karaciğerde eksprese edilen paraoksonaz 45k-DA molekül ağırlığında bir glikoprotein olup, koroner arter hastalığı için bağımsız bir faktör olarak belirlenen PON aktivitesi genetik olarak belirlenmektedir.[9,12,13]

Hiperkolesterolemi koroner arter hastalığının önemli bir nedeni olsa da; son dönemlerdeki meta-analizler serum trigliserid düzeyinin de koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır.[14] Karaciğerde nükleer reseptör ailesinden Peroksizom Proliferatör Aktive edici Reseptör-α (PPAR-α) olarak bilinen transkripsiyon faktörlerine bağlanarak lipoprotein metabolizmasında yer alan genlerin expresyonunu değiştirerek lipoprotein fenotipinde değişikliğe yol açan ilaçlar olan fibratlar kombine hiperlipidemi ve hipoalfalipoproteinemili hastalarda tercih edilen ajanlardır.[15-17] Tüm çabalara rağmen, fibratlarla ilişkili çalışmalar henüz yeterli düzeylere ulaşmamıştır ve bu ajanların olası pleiotropik etkileri bilinmemektedir.

Bu çalışmada trigliserid yüksekliği belirgin olan kombine hiperlipidemili hastalara fenofibrat verilerek bu grup ilaçların lipid düşürücü etkilerinin yanısıra antioksidan, ve antiinflamatuar etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi: Çalışmaya 6 aylık diyet ve egzersizden oluşan tedaviye rağmen trigliserid yüksekliği ön planda olan 50 kombine hiperlipidemili hasta alındı. Hastaların 18'i bayan 32'si erkek olup ortalama yaşları 50±8.7 yıldı. Hastaların tümü koroner arter hastası olup, 12 hasta diyabetik idi. Son üç ay içinde lipid düşürücü ya da lipid metabolizmasını etkilediği bilinen ilaçları kullanan, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, enfeksiyon, hipotiroidi, malign hastalıklar, majör kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü, kararsız angina pektoris, anjioplasti ya da kardiyovasküler cerrahi) geçiren hastalar çalışmaya alınmadı.

Tedavi: Tüm hastalara 250 mg/gün oral fenofibrat verildi. Sekiz hafta süresince hastalara ilaç tedavisine ek olarak Amerikan Kalp Cemiyetinin 1. basamak diyeti de uygulandı.

Kan Örneklemeleri: Her hastadan tedavi öncesi ve 8 haftalık fenofibrat tedavisi sonrası, 12 saatlik açlığın ardından venöz kan örnekleri alınarak standart otomatik analizör ile serumda total kolesterol, trigliserid, HDL-Kolesterol (HDL-K), karaciğer enzimleri, kreatinin kinaz düzeyleri belirlendi. LDL-K düzeyi 'Friedwald formülü' ile hesaplandı.[18] Kantitatif CRP düzeyleri hassas CRP düzeyini belirlemeyi sağlayan bir kit ile ölçüldü (N High Sensitivity CRP, Dade Behring, Germany). Plazmada Fibrinojen ölçümü için Clauss metodu kullanıldı. Paraoksonaz aktivitesi 412 nm dalga boyunda, spektrofotometrik ortamda, p-nitrofenol'ün substrat olarak kullanıldığı bir reaksiyon ile belirlendi.[19]

İstatistiki Analiz: İstatistiki analiz SPSS 10.0 paketi kullanılarak yapıldı. Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. Dağılımının simetrik olmayışı nedeniyle CRP ortanca değer olarak verildi. Bazal değerlerin karşılaştırılması için eşleştirilmemiş t testi ve Mann Whitney U testi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler eşleştirilmiş t testi ve Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı metodu ile belirlendi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplarda serum lipid ve lipoproteinleri, yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP), fibrinojen düzeyleri, PON aktivitesi ve diğer biyokimyasal parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir. Başlangıçta diyabetik olmayan hastalarda serum total kolesterol düzeyi, diyabetik hastalara göre daha yüksek saptanırken ($p<0.001$); HDL kolesterol diyabetik hastalarda daha düşük düzeydeydi ($p<0.01$). Her iki grup LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından karşılaştırıldığında diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında fark saptanmadı. Yine fibrinojen ve hs-CRP düzeylerinde de farklılık yoktu. Hastalar sigara içenler ve içmeyenler olarak gruplandırıldığında bir kez daha fibrinojen ve hs-CRP açısından farklılık saptanmadı (fibrinojen: 3.9±0.91 mg/dl vs 3.9±0.96 mg/dl; hs-CRP: 1.61 (2.03-0.84) mg/dl vs 1.22 (2.71-0.31) mg/dl).

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Klinik değişkenler	
Yaş (yıl)	50±8.7
Cinsiyet (kadın/erkek)	18/32
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	27±3.2
Diabetes mellitus (%)	%24
Sigara içimi (%)	%20
Hipertansiyon (%)	%38

Tablo 2. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda lipid, lipoprotein, fibrinojen, hs-CRP düzeyleri ve paraoksonaz aktivitesi

	Diyabetik hastalar	Diyabetik olmayan hastalar	P değeri
Glukoz (mg/dl)	114±13	96±11	<0.002
Total kolesterol (mg/dl)	230±25	255±33	<0.05
HDL kolesterol (mg/dl)	42±9	49±8	<0.05
LDL kolesterol (mg/dl)	129±25	148±31	AD
Trigliserid (mg/dl)	298±81	289±50	AD
Fibrinojen (mg/dl)	4.1±1.2	3.8±0.7	AD
hs-CRP(mg/dl)*	1.52(2.7-0.9)	1.2(2.4-0.31)	AD
PON(U/L)	167±44	198±76	AD

hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein , *: hs-CRP düzeyleri medyan değer olarak verilmiştir.
PON: Paraoksonaz, AD: Anlamlı Değil

İstatistiki anlamlılık taşımamakla birlikte, serum paraoksonaz aktivitesi diyabetik hastalarda daha düşük bulunurken; sigara içenler ve içmeyenler arasında paraoksonaz aktivitesi açısından farklılık bulunmadı.

Sekiz haftalık takip süresince hastaların hiçbirinde fibrat kullanımının kesilmesini ya da doz azaltılmasını gerektirecek bir yan etki gözlenmedi. Ek olarak sekiz haftalık sürede hastaların serum glukozu, karaciğer enzimlerini ve kreatin kinaz düzeylerini içeren metabolik parametrelerinde anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki metabolik parametreleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Üre (mg/dl)	29±8	28±6	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.2	0.8±0.1	AD
AST (U/L)	21±5	22±6	AD
ALT(U/L)	23±10	21±8	AD
Glukoz (mg/dl)	95±11	94±11	AD

Başlangıçta ve sekiz haftalık tedavi sonrasındaki laboratuar parametreleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Günlük 250 mg oral fenofibrat alımını takiben 8. haftanın sonunda total kolesterolde %28'lik (249±33 mg/dl'den 179±20 mg/dl'ye) bir düşüş olurken HDL kolesterolde %18 (48±9 mg/dl'den 57±6 mg/dl'ye) artış izlendi. Serum LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ise sırasıyla %32 (144±31 mg/dl'den 97±17 mg/dl'ye) ve %55'lik (291±58 mg/dl'den 130±53mg/dl'ye) düşüş oldu. Serum lipoprotein düzeylerindeki tüm değişiklikler istatistiki açıdan anlamlı idi (total kolesterol, LDL-K ve trigliseridler için $p<0.0001$, HDL-K için $p<0.01$) (Tablo 2).

Fibrinojen düzeylerinde, 8. haftanın sonunda başlangıç değerlerine göre %41 (3.9±0.91 mg/dl'den 2.3±0.48 mg/dl'ye) azalma saptandı ($p<0.001$). Sekiz haftalık kullanımın sonrasında serum hs-CRP düzeylerinde %71 (1.28 (2.71-0.31) mg/dl'den 0.36 (1.17-0.05) mg/dl'ye) azalma oldu. Serum hs-CRP düzeyindeki düşüş de istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.0001$).

İnflamasyon belirteçlerinden fibrinojen düzeyindeki düşüş trigliserid düzeylerindeki düşüş ile korelasyon gösterirken ($r=-0.32$, $p=0.03$); fibrinojen ile total kolesterol ve LDL kolesterol arasında korelasyon saptanmadı. CRP düzeylerindeki değişim ise lipid düzeylerindeki değişim ile korelasyon göstermedi.

Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında serum paraoksonaz aktivitesinde tedavi ile %16 (200±77 U/L'den 232±82U/L'ye) artış olurken bu artış istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastalar diyabetik ve diyabetik olmayanlar olarak ayrıldığında paraoksonaz aktivitesindeki artış açısından anlamlı farklılık görülmedi. Sekiz haftalık fenofibrat tedavisi sonrası PON-1 aktivitesindeki artış, HDL kolesteroldeki artış ile korele bulundu ($r=0.46$, $p=0.018$).

Tablo 4. Fenofibrat tedavisi sonrası lipid, lipoprotein, fibrinojen, hs-CRP düzeyleri ve paraoksonaz aktivitesi

	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	% Değişim	P değeri
Total kolesterol (mg/dl)	249±33	179±20	-28	<0.0001
HDL kolesterol (mg/dl)	48±9	57±6	18	<0.001
LDL kolesterol (mg/dl)	144±31	97±17	-32	<0.0001
Trigliseridle				

TARTIŞMA

Bu çalışma kombine hiperlipidemili koroner arter hastalarında fenofibrat tedavisi ile lipid modifiye edici etkiye ek olarak paraoksonaz aktivitesinde artış ile antioksidan, fibrinojen ve hs-CRP düzeylerinde düşüş ile antiinflamatuar etki oluşturulduğunu göstermektedir.

Koroner arter hastalığı için yeni bir risk faktörü kabul edilen fibrinojen düzeyinin bazı fibratlar (fenofibrat, bezafibrat, siprofibrat) ile düştüğü; gemfibrozil alımından ise etkilenmediği daha önceden ortaya konmuştur.[20] Bezafibratın etkilerini inceleyen başka bir çalışmada bezafibrat ile fibrinojen %13 oranında düşerken,[21] başka bir çalışmada dört haftalık fenofibrat kullanımı ile %15 oranında fibrinojen düşüşü sağlanmıştır.[22] Bizim çalışmamızda sekiz haftalık fenofibrat tedavisi ile fibrinojende %41'lik bir düşüş izlenmiş olup, bu etki literatürde bildirilen oranlardan daha yüksektir. Fibratlarla HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin fibrinojen üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada fenofibrat ile %15 düşüş olurken, atorvastatin ile fibrinojen düzeylerinde değişiklik olmamıştır.[23] Daha büyük çalışmalar ile de statinlerin fibrinojen üzerindeki nötral etkisi ortaya konmuştur.[24,25] Fibrinojen düzeyinin diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile ilişkili olarak arttığı bilinmekte ise de;[26,27] bizim çalışmamızda muhtemelen hasta sayılarının az oluşu nedeniyle fibrinojen açısından diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar ile sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Ateroskleroz gelişiminde etkili inflamasyon belirteçlerinden biri olan CRP düzeylerinin statinleri de içeren antilipidemik tedavi ile düşürüldüğü bilinmektedir. Ne var ki; CRP üzerinde fibratların etkinliğini inceleyen çalışmalar yeterli sayıda değildir. Bir çalışmada dört haftalık fenofibrat kullanımı ile hafif hiperlipidemik hastalarda CRP düzeyleri düşerken;[22] TipIIb hiperlipidemisi ve koroner arter hastalığı bulunan hastalarda bezafibrat kullanımı ile CRP düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır.[28] Buna rağmen bir başka çalışmada insülin resistansı olan ciddi hipertrigliseridemili hastalarda bezafibrat kullanımının fibrinojen ve CRP düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.[29] Statinlerle yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer olarak[30,31] bizim çalışmamızda fibrat kullanımı sonucu lipid düzeylerindeki değişiklikler ile CRP düzeyindeki değişiklikler korelasyon göstermemiştir.

Son zamanlarda insanlarda koroner arter hastalığının bağımsız genetik risk faktörü olarak tanımlanan ve HDL ile ilişkili olan PON-1 LDL oksidasyonunu önlemesi bakımından ateroskleroz gelişiminde önem taşımaktadır.[32] Birkaç çalışmada lipid düşürücü ilaçlardan olan fibratların serum PON-1 aktivitesini artırdığı öne sürülmüş[33] olmakla birlikte bu sonuç diğer çalışmalarla desteklenmemiştir.[34,35] Balogh ve arkadaşları hipertrigliseridemili, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda gemfibrozil ile paraoksonaz aktivitesinin arttığını bildirmişlerdir.[33] Farklı olarak Durrington ve arkadaşları bezafibrat ya da gemfibrozil ile paraoksonaz aktivitesinin değişmediğini bildirmişlerdir.[34] Beltowski ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise normolipidemik sıçanlarda fenofibrat kullanımı ile lipid düzeylerinde değişiklik olmadan PON-1 aktivitesinin azaldığı belirtilmektedir.[36] İn vitro olarak yapılan bir başka çalışmada simvastatin'in paraoksonaz ekspresyonunu değiştirerek serum paraoksonaz konsantrasyonu ve aktivitesini artırdığı bildirilmiştir.[37]

Daha önceki çalışmalar diyabetik hastalar[38] ile familial hiperkolesterolemide[39] paraoksonaz aktivitesinin düşük olduğunu bildirmektedir. Bizim çalışmamızda istatistiki

anlamlılık olmamakla birlikte; diyabetik hastalarda paraoksonaz aktivitesi diyabetik olmayanlara göre düşük bulunmuştur. Bu durumun tüm hastalarımızın koroner arter hastaları arasından seçilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yine benzer olarak paraoksonaz aktivitesinin sigara içenlerde daha düşük olduğu[40] bilinmekle birlikte; bizim çalışmamızda sigara içen ve içmeyenler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Paraoksonaz ile ilişkili çalışmalardan çıkan bir başka sonuç da, paraoksonaz aktivitesinin serum lipid ve apolipoprotein düzeyleri ile korelasyon gösterdiğidir.[41] Bizim sonuçlarımız bu noktada Saha ve arkadaşlarının bulduklarından farklı olup; PON aktivitesi ile serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte fenofibrat tedavisinin ardından ortaya çıkan paraoksonaz aktivitesindeki artış HDL artışı ile korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunun olmayışı çalışmanın en önemli kısıtlamasıdır. Çalışmaya alınan tüm hastaların koroner arter hastası olması nedeniyle bu kişilere lipid düşürücü tedavi başlanmamasının etik olmayacağı düşünülerek tüm hastalara tedavi başlandı.

Tüm sonuçlar birlikte yorumlandığında bu çalışma kısa dönem fibrat kullanımının serum lipid profilinde oluşturduğu olumlu değişikliklere ek olarak antiinflamatuar (fibrinojen ve hs-CRP düzeylerini düşürerek) ve antioksidan (paraoksonaz aktivitesini artırarak) etkinliğinin de bulunduğunu göstermektedir. Bu durum bu ajanın hiperlipidemi tedavisindeki yerini değiştirebilir. Ne var ki; bu sonucun daha geniş hasta grupları üzerinde ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shah PK, Kaul S, Nilsson J. Exploiting the vascular protective effects of high density lipoprotein and its apolipoproteins. Circulation. 2001; 104:2498-502.

2. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-26.

3. International Lipid Information Bureau. The ILIB Lipid handbook for Clinical Practice: Blood Lipids and Coronary heart Disease 2003:155-8.

4. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest. 1991; 88:1785-92.

5. Badiman JJ, Fuster V, Chesebro JH, et al. Coronary Atheroslerosis: A multifactorial disease. Circulation. 1993; 87.II-3-II-16.

6. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Ann Int Med. 1993; 118:956-63.

7. Ridker PM, Haughie P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. J Invest Med 1998; 46:391-5.

8. Koenig V, Rosenson RS. Emerging risk factors: acute-phase reactants: supplement on risk factors for coronary heart disease. Seminars in Vascular Medicine. 2002; 2:417-28.

9. Blatter MC, James RW, Messmer S, et al. Identification of a distinct human high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45: Identity of K-45 with paraoxonase. Eur J Biochem 1993; 211:871-9.

10. Mackness MI, Aral S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. FEBS Lett. 1991; 286:152-4.

11. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest 1998; 101:1581-90.

12. Ruiz J, Blanche H, James RW, et al. The polymorphism (glni Arg.192) of the high density lipoprotein bound enzyme paraoxonase is an independent cardiovascular risk factor in non-insulin dependent diabetic patients. Lancet 1995; 346:869-72.

13. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/ arylesterase (HUMPONA), gene as a risk factor for coronary heart disease. J Clin Invest 1995; 96:3005-8.

14. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population based prospective studies. J Cardiovasc Risk. 1996; 3:213-9.

15. Grundy SM, Becker D, Clarck LT, et al. Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatmant of High Blood Cholesterol in Adults.(Adult Treatment Panel III) JAMA 2001; 285:2486-97.

16. Staels B, Auwerx J. Role of PPAR in the pharmacological regulation of lipoprotein metabolism by fibrates and thiazolidinediones. Curr Pharmaceutical Des 1997; 3:1-14.

17. Kayıkçıoğlu M, Can LH, Özerkan F, ve ark. Tip II kombine hiperlipidemi olgularında fibrat tedavisinin lipid profili, c-reaktif protein ve fibrinojen düzeylerine etkisi. Türk Kardiyoloji Dern Arş 2002; 30:88-92.

18. Friedewald WT, Levy RI, Fredericksen DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18:499-502.

19. Eckerson HW, Wyto CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. Am J Hum Genet. 1983; 35:1126-38.

20. Stein JH, Rosenson RS. Treatment of severe hypertriglyceridemia lowers plasma viscosity. Atherosclerosis. 1998; 137:401-5.

21. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 1996; 347:849-53.

22. Staels B, Koenig W, Habib A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR alpha but not by PPARgamma activators. Nature 1998; 393:790-3.

23. Frost RJA, Otto C, Geiss C, et al. Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low density lipoprotein subfraction, distribution and haemorheologic parameters in type 2 diabets mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. Am J Cardiol 2001; 87:44-8.

24. Lowe G, Rumley A, Norrie J, et al. on behalf of West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Blood rheology, cardiovascular risk factors and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. Thromb Haemost 2000; 84:553-8.

25. Davidson M, McKenny J, Stein E, et al. for the Atorvastatin Study Group I. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1997; 79:1475-81.

26. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischemic heart disease. Lancet 1987; 113:1006-10.

27. Carr ME. Diabetes mellitus. A hypercoagulable state. J Diabetes Complications 2001; 15:44-54.

28. Corterallo M, Cofrancesco E, Boschetti C, et al. Effects of fluvastatin and bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C-Reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidemia. (FACT study) Fluvastatin Alone and Combination Therapy. Thromb Haemost 2000; 83:549-53.

29. Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, et al. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled study. Am J Med 2002; 112:275-80.

30. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C Reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Eng J Med. 2001; 344:1959-65.

31. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of simvastatin therapy on C-reactive protein levels. JAMA 2001; 286:64-70.

32. Tward A, Xia YR, Wang XP, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. Circulation 2002; 106:484-90.

33. Balogh Z, Seres I, Harangi M, Kovacs P, Kakuk G, Paagh G. Gemfibrozil increases paraoxonase activity in type 2 diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of fibrates? Diabetes Metab 2001; 27:604-10.

34. Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar D, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. Atherosclerosis 1998; 138:217-25.

35. Turag J, Grniakova V, Valka J. Changes in paraoxonase and apolipoprotein A-I, B, C-III and E in subjects with combined familiar hyperlipoproteinaemia treated with ciprofibrate. Drugs Exp Clin Res. 2000; 26:83-8.

36. Beltowski J, Wojcicka G, Mydlarczyk M, Jamroz A. The effect of peroxisome proliferator activated receptors-α (PPAR-α) agonist, fenofibrate, on lipid peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. Journal of Physiology and Pharmacology 2002; 53:463-5.

37. Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, et al. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolaemic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:2113-9.

38. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15:1812-8.

39. Mackness MI, Harty D, Bhatnager D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. Atherosclerosis 1991; 86:193-9.

40. James RW, Leviev H, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 101:2252-7.

41. Saha N, Roy AC, Teo SH, Tay JSH, Ratnam SS. Influence of serum paraoxonase polymorphism on serum lipids and lipoproteins. Clin Genet 1991; 40:277-82.

¶ *Bu makale XIX. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sunulmuştur.*

Geliş Tarihi: 29.03.2004 Kabul Tarihi: 17.04.2004
Yazışma Adresi: Dilek Yeşilbursa, Uludağ Universitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa