

D vitamini düzeyi ile paraoksonaz 1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVEL AND PARAOXONASE 1 ENZYME ACTIVITY

Özge DOKUZLAR¹, Mehmet ÇALAN², Ali Rıza ŞİŞMAN³, Sinem Burcu KOCAER⁴, Fırat BAYRAKTAR⁵

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: D vitamini eksikliği lipid metabolizması üzerine olumsuz etki oluşturmakta ve kardiyovasküler riski artırmaktadır. Paraoksonaz-1 (PON1) enzim aktivitesi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) aktivitesini belirleyen faktörlerden birisidir. Bu çalışmada, D vitamini düzeyi ile PON1 aktivitesi arasında ilişkili olup olmadığının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 18-50 yaş arası, benzer demografik özelliklere sahip 200 sağlıklı birey alındı. Araştırmaya dahil edilen bireyler serum 25(OH)D vitamini düzeyine göre D vitamini düzeyi normal (>30 ng/dL), D vitamini eksikliği olan (20-30 ng/dL), D vitamini yetmezliği olan (10-20 ng/dL) ve derin D vitamini yetmezliği olan (<10 ng/dL) bireyler olarak 4 gruba ayrıldı. Bu dört grup arasında PON1 enzim aktivitesi düzeyi karşılaştırıldı. Plazma PON1 enzim aktivitesi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Araştırmamıza dahil olan bireylerin 132'si kadın ve 68'i erkek idi. PON1 enzim aktivitesi 4 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadı. Ayrıca PON1 enzim aktivitesi ile diğer parametreler arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasında bir ilişki saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: D vitamini eksikliği, HDL kolesterol, lipid metabolizması, Paraoksonaz-1

Fırat BAYRAKTAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji Bilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE

<https://orcid.org/0000-0001-7800-2530>

ABSTRACT

Objective: Vitamin D deficiency has a negative effect on lipid metabolism and increases cardiovascular risk. Paraoxonase-1 (PON1) enzyme activity is one of the determinants of high-density lipoprotein (HDL) activity. The aim of this study was to investigate whether vitamin D level and PON1 activity are related.

Material and Method: 200 healthy individuals between 18-50 years of age with similar demographic characteristics were included. Individuals included in the study were divided into four groups as vitamin D levels: sufficient (>30 ng/dL), mild-moderate deficiency (20-30 ng/dL), deficiency (10-20 ng/dL) and severe deficiency (<10 ng/dL). PON1 enzyme activity of these four groups was compared. Plasma PON1 enzyme activity was measured by ELISA.

Results: Of the individuals included to this study, 132 were female and 68 were male. PON1 enzyme activity did not show any statistically significant difference between these 4 groups. There was not any relationship between PON1 enzyme activity and other parameters.

Conclusion: There was no relationship between vitamin D levels and PON1 enzyme activity.

Keywords: Vitamin D deficiency, HDL Cholesterol, lipid metabolism, Paraoxonase-1.

D vitamini, yağda çözünen bir vitamindir ve aktif formu olan 1,25(OH)₂D (kalsitriol) steroid yapıda bir hormon olarak işlev gösterir (1). Kalsitriol, doku üzerinde spesifik etkilerini bir çekirdek reseptörü olan D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. D vitamini kalsiyum homeostazi ve kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri uzun yıllardır bilinmektedir (2,3). Son yıllarda 1 α -hidroksilaz ve VDR'nin miyositler, vasküler düz kas hücreleri, pankreatik beta hücreleri, meme, prostat, kolon, makrofajlar gibi çok sayıda dokuda bulunması da kas-iskelet sistemi dışında pek çok sistem ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3,4).

D vitamini eksikliği bir küresel sağlık sorunudur (5). D vitamini eksikliğinin obezite, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok sistemde soruna yol açtığı gösterilmiştir (6). Wang ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olmayan 1739 olguyu 5,4 yıl takip etmiş ve 25(OH)D düzeyleri düşük olanlarda kardiyovasküler olayların %53-80 oranında arttığını saptamışlardır (7). D vitamini eksikliğinin, renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu, sekonder hiperparatiroidizm, insülin direncinde artış, lipid metabolizması üzerine olumsuz etki, antikoagülan aktivitenin inhibisyonu, inflamasyon, ateroskleroz ve miyokardiyal hücre hipertrofisi gibi etkilerle

kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4,8-10).

Paraoksonaz (PON), glikoprotein yapısında kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır (11,12). Karaciğerde sentezlenerek dolaşıma salınan PON1, hidrofobik N-terminal aracılığı ile HDL yüzeyine yapışır. ApoA-I ise bu enzimi HDL yüzeyinde sabitleştirmektedir. Dolaşımda HDL2 ile birlikte bulunan PON1 enzimi, makrofajlardan superoksit anyon salınımını inhibe ederek LDL oksidasyonunu önler ve okside-LDL(oxLDL) oluşumunu azaltır. Böylece endotel hücrelerde oxLDL'ye bağlı oluşan inflamasyon süreci engellenmiş olur (13). PON'lar için bildirilen fizyolojik roller arasında; trombosit-aktive edici faktör hidrolizi, lipid oksidasyonu, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein tiyolakton hidroliz ve inaktivasyonu, makrofaj kolesterol biyosentezinin inhibisyonu vardır (14-16). PON1'in LDL oksidasyonunun engellenmesinde, LCAT ve Apo-A1 üzerinden etkili olduğu gösterilmiştir (11). İnsanlarda yaş, cinsiyet, genetik, çevresel faktörler, PON polimorfizmi gibi pek çok faktör PON aktivitesini etkileyebilmektedir (13,17-20). PON1 ve koroner arter hastalığı ilişkisini araştıran bir

prospektif çalışmada 50-65 yaşları arasında 1338 erkek 10 yıl boyunca izlenmiş ve yeni koroner arter hastalığı olan hastalarda (n= 163) paraoksonaz düzeyinde %30 azalma tespit edilmiştir (21). Mackness ve arkadaşları, serum PON1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun miyokard infarktüsü belirtilerinin başlamasından sonra iki saat içinde azaldığını ve PON1 aktivitesindeki bu azalmanın akut olay öncesinde mevcut olabileceğini bildirmişlerdir (22). Bu yüzden düşük PON1 aktivitesinin koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (23).

Yapılan araştırmalarda D vitamini eksikliği olan bireylerde HDL kolesterol düzeyi düşük olarak saptanmıştır (10). Bizde araştırmamızda D vitamini düzeyinin fonksiyonel olarak da HDL kolesterol üzerinde etkisi olabileceğini düşünerek HDL kolesterolün fonksiyonel etkisini gösteren PON1 enzim aktivitesinin D vitamin düzeyi ile ilişkisi olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2013 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 18-50 yaş arası, benzer demografik özelliklere sahip olan 200 sağlıklı birey dahil edildi. Bilinen kardiyovasküler, serebrovasküler hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut ya da kronik karaciğer hastalığı, malignitesi, diyabeti olan hastalar ile gebeler, sigara ve alkol kullananlar, D vitamini kullanan ya da D vitaminin metabolizması üzerine etki eden, antihiperlipidemik ya da glukoz metabolizması üzerine etki eden ilaç kullanımı olanlar çalışmadan dışlandı. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05.07.2013 tarihinde 2013/25-05 karar numarası ile etik kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır.

Araştırmaya dahil olan gönüllülerin demografik verileri ve medikal öyküleri kayıt edildi. En az sekiz saatlik açlık süresi sonrasında hastalardan rutin tetkikleri için alınan kan örnekleri ile eş zamanlı olarak katılımcılardan 10 cc kan alındı. Örnekler 4°C'de 2500 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma ayrıldı. Ayrılan plazmaların PON-1 düzeyini ölçmek için -80°C'de saklandı. Bireylerin PON-1 düzeyi ELISA yöntemi ile

çalışıldı. PON ölçüm yöntemi, E.Reiner'den modifiye edilerek alınmış olup; Beckman AU5800 otoanalizörüne uyarlanmıştır. PON ölçümlerinde deney içi CV %2,79 olarak hesaplanmıştır. Hastaların rutin tetkikleri sırasında bakılan açlık kan glukozu, lipid profili, karaciğer enzimleri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP), insülin, parathormon, hemogram kaydedildi. Serum 25-OH D vitamini Roche Diagnostics orijinal kitleri ile Cobas e601 otoanalizöründe (Manheim, Germany) elektrokemiluminisans immün ölçüm yöntemi ile ölçüldü.

Araştırma grubu 25(OH)D vitamini düzeyine göre normal (>30 ng/dL), eksiklik (20-30 ng/dL), yetmezlik (10-20 ng/dL) ve derin yetmezlik (<10 ng/dL) olarak 4 gruba ayrıldı (4). Gruplar arasında D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi karşılaştırıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden olgulardan araştırmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onam alındı ve araştırma sırasında Helsinki bildirgesine uyuldu.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar normal dağılıma uygundu. Araştırmaya alınan hastalar serum D vitamin düzeylerine göre 4 gruba ayrılarak demografik ve laboratuvar verileri One-Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandığında farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmesi kullanılarak post-hoc analiz yapıldı. Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırması ki-kare testi ile yapıldı. Serum PON1 aktivitesi ve serum D vitamin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart hata olarak verildi ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin demografik verileri ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ayrıca serum PON1, BUN, kreatinin, ALT, HDL-K düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 1. D vitamin düzeyine göre bireylerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	<10 ng/dL n=40	10-20 ng/dL n=55	20-30 ng/dL n=60	>30 ng/dL n=45	P
Yaş, yıl	34,15 ± 6,82	31,94 ± 9,39	32,60 ± 9,14	30,02 ± 7,55	0,156
Cinsiyet (K/E)	27/13	36/19	42/18	27/18	0,754
Boy, cm	164,30 ± 4,78	166,16 ± 7,84	166,30 ± 9,38	168,46 ± 7,88	0,115
Kilo, kg	73,05 ± 19,87	67,90 ± 12,31	67,59 ± 16,51	68,64 ± 11,68	0,307
VKİ, kg/m ²	23,73 ± 10,39	22,16 ± 7,70	21,28 ± 8,68	21,94 ± 7,43	0,217
SKB, mmHg	101,50 ± 16,87	107,90 ± 16,37	107,76 ± 12,13	104,17 ± 13,45	0,106
DKB, mmHg	65,25 ± 7,67	65,74 ± 8,07	67,76 ± 8,50	68,53 ± 5,66	0,305
AKŞ, mg/dL	85,22 ± 9,05	84,92 ± 8,89	81,13 ± 8,99	78,77 ± 7,64	0,001*
İnsülin, µIU/mL	9,50 ± 8,97	6,91 ± 2,77	6,89 ± 4,95	5,27 ± 2,44	0,001*
hs-CRP,	3,47 ± 1,98	2,74 ± 1,59	1,99 ± 1,91	1,82 ± 1,95	<0,001*
HOMA-IR	1,99 ± 1,91	1,43 ± 0,56	1,39 ± 1,08	1,02 ± 0,49	0,001
BUN, mg/dL	9,59 ± 2,37	12,72 ± 8,54	12,49 ± 10,98	11,72 ± 2,07	0,205
Kreatinin, mg/dL	0,76 ± 0,12	0,80 ± 0,12	0,80 ± 0,13	0,82 ± 0,17	0,277
ALT, IU/L	14,97 ± 4,92	16,87 ± 14,82	19,35 ± 12,63	16,55 ± 7,47	0,266
T-kolesterol, mg/dL	205,22 ± 27,43	176,81 ± 32,19	178,56 ± 27,40	178,91 ± 28,51	<0,001*
Trigliserid, mg/dL	129,72 ± 61,46	109,23 ± 48,12	97,33 ± 67,88	78,20 ± 32,13	<0,001*
HDL-K, mg/dL	45,77 ± 15,33	41,40 ± 12,19	44,10 ± 11,70	44,24 ± 13,17	0,213
LDL-K, mg/dL	123,52 ± 26,35	111,23 ± 29,44	104,26 ± 22,18	106,13 ± 23,43	0,002*
Albümin, g/dL	4,35 ± 0,35	4,44 ± 0,83	4,36 ± 0,28	4,34 ± 0,33	0,746
Ca, mg/dL	9,21 ± 0,37	9,43 ± 0,28	9,54 ± 0,34	9,45 ± 0,31	<0,001*
Pi, mg/L	3,18 ± 0,55	3,43 ± 0,90	3,29 ± 0,52	3,31 ± 0,33	0,298
PTH, pg/mL	65,45 ± 14,00	47,73 ± 16,38	38,87 ± 14,92	35,87 ± 17,50	<0,001*
PON1, U/L	91,40 ± 75,86	89,45 ± 64,26	102,98 ± 70,43	97,90 ± 55,70	0,713

*p<0,05, Ortalama ± standart sapma

(SKB: sistolik kan basıncı. DKB: diyastolik kan basıncı. AKŞ: açlık kan şekeri. hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C reaktif protein. HOMA-IR: İnsülin Direnci. ALT: alanin aminotransferaz. T-kolesterol: total kolesterol. HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü. LDL-K: düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü. Ca: kalsiyum. Pi: fosfor. PTH: parathormon. PON1: paraoksonaz 1. VKİ: Vücut kitle indeksi.

Gruplar arasında AKŞ düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptandı. Derin D vitamini yetmezliği olan grupta açlık kan şekeri düzeyi ve serum insülin düzeyi diğer gruptaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. HOMA-IR düzeyi de benzer şekilde derin D vitamini yetmezliği olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. LDL-K, trigliserid düzeyleri derin D vitamini yetmezliği olan gruptaki bireylerde D vitamini düzeyi normal ve eksikliği olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Total kolesterol düzeyi ise derin D vitamini eksikliği olan grupta diğer gruptaki bireylere göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

PON1 enzim aktivitesi ve D vitamininin birbirleri ve diğer parametrelerle korelasyonu Tablo II' de gösterilmiştir. PON1 aktivitesi ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0,025$, $p=0,729$).

Tablo 2. Serum PON1 aktivitesi ve D vitamin düzeyi ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin Spearman's korelasyon analizi ile gösterilmesi.

	PON1		D vitamini	
	r	p	r	p
PON1			0,025	0,729
D vitamini	0,025	0,729		
Cinsiyet	0,008	0,907	0,045	0,527
Yaş	-0,047	0,518	-0,192	0,007*
VKİ	0,001	0,995	-0,195	0,006*
Egzersiz	0,010	0,887	0,035	0,620
AKŞ	0,012	0,870	-0,298	0,001*
Trigliserid	0,097	0,176	-0,319	0,001*
T-Kol	0,128	0,075	-0,275	0,001*
HDL- K	0,013	0,857	0,028	0,698
LDL-K	0,068	0,346	-0,234	0,001*
hs-CRP	0,008	0,914	-0,333	<0,001*
İnsülin	0,041	0,571	-0,223	0,002*
HOMA-IR	0,042	0,556	-0,290	<0,001*

TARTIŞMA

D vitaminin aktif formu 1,25(OH)₂D'nin direkt veya indirekt olarak 200'den fazla geni kontrol ettiği düşünülmektedir (24). D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler olay riskini artırdığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (25). Ayrıca D vitamin eksikliğinin lipid

profili üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir ve HDL kolesterol düzeyinde düşüklüğe sebep olmaktadır (4, 7). PON1 HDL'nin yapısında bulunan bir enzimdir ve HDL-kolesterolün kardiyovasküler olaylardan koruyucu etkisi üzerinde önemli role sahiptir (26, 27). Düşük PON1 aktivitesinin kardiyovasküler olaylar için risk yarattığı bilinmektedir (21, 23, 28). Bizde çalışmamızda serum D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki olup olmadığının inceledik ve araştırmamızın sonucunda serum D vitamin düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunun nedenlerinden biri, çalışmamızda enzim aktivitesini etkileyen faktörlerden biri olan PON1 polimorfizminin değerlendirilmemesi olabilir (29).

D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler olay riskini artırdığı bilinmektedir. Anderson ve arkadaşları Intermountain Heart Collaborative Study'de 40.000'in üzerinde hasta verisini incelemiş ve kardiyovasküler ölüm üzerinde anlamlı artışa neden olduğunu saptamışlardır (30). D vitamini birçok mekanizma ile kardiyovasküler olayların içerisinde yer almaktadır. D vitaminin kardiyovasküler olaylar üzerine olan etkisinde rol oynayan yollardan birisinin de vasküler endoteldeki inflamasyonun baskılanması olduğu düşünülmektedir (31). Tepper ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini düzeyi 14 ng/dL'nin altına düştüğünde CRP'de anlamlı artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da serum D vitamini düzeyi ile hs-CRP arasında anlamlı ve negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin lipid metabolizması üzerinden de olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. 1801 metabolik sendromlu hasta dahil edilerek yapılan LURIC çalışmasının analizlerinde serum D vitamini düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif ilişki saptanmış ancak serum D vitamini düzeyleri ile LDL-kolesterol arasında ilişki saptanmamıştır (10). Yine 170 Güney Asya'lı hasta ile yapılan bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyleri ile LDL-kolesterol arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Finlandiya'da yapılan bir çalışma sonuçları çalışmamız ile benzer iken (32), diğer bir çalışmada ise serum 25(OH)D düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında pozitif, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki

saptanmıştır (33). Bizim çalışmamızda ise serum 25(OH)D düzeyleri ile serum LDL-kolesterol ve trigliserid arasında negatif yönde bir ilişki saptanırken, HDL-kolesterol ile D vitamini arasında bir ilişki bulunmamıştır.

PON1'in %95'inden fazlası dolaşımında HDL-kolesterole bağlı olarak bulunur. PON1 anti-inflamatuvar ve anti-oksidan özellikleri ile HDL-kolesterolün anti-aterojenik özelliklerine katkıda bulunur (34). PON1 enzim aktivitesinin yaş, cinsiyet, beslenme, sigara ve bazı çevresel faktörlerden etkilendiği saptanmıştır (11). Yapılan çalışmalarda PON1'in doğumdan sonra serum aktivitesi oldukça düşüktür, sonrasında artar ve altı ile 15'inci aylarda yetişkinlerdeki seviyeye ulaşır. Yetişkin seviyesine ulaştığında PON1'in aktivitesi yaşam boyunca göreceli olarak sabittir. Bununla birlikte yaşlı olgularda PON1 aktivitesinde ilerleyici bir azalma saptanmıştır (19,35). Bizim çalışmamızda PON1 aktivitesi ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni araştırmaya dahil edilen hastaların genç bireyler olması olabilir.

Bir inflamasyon belirtici olan hs-CRP kardiyovasküler hastalıklar için öngörücü bir risk belirteçtir. Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PON1 enzim aktivitesi ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve hs-CRP ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (34). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PON1 enzim aktivitesi ile hs-CRP arasında bir ilişki yoktu. Ayrıca araştırmamızda serum PON1 aktivitesi ile insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA-IR arasında da bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, D vitamini eksikliğinin ve PON1 enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi literatürde gösterilmiş olsa da D vitamini düzeyi ile PON1 enzim aktivitesi arasında ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81.
- Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:109275.
- Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart.* 2012;98(8):609–14.
- Lavie CJ, Lee JH, Milani R V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1547–56.
- Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age Ageing.* 2014;43(5):589–91.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.* 2011;50(4):303–12.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503–11.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307–14.
- Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation.* 2013;128(23):2517–31.
- Thomas GN, Hartaigh BÓ, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Diabetes Care.* 2012;35(5):1158–64.
- Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, Armutcu F, Yiğitoğlu F. Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Derg.* 2011;28(3):136–41.
- Meneses MJ, Silvestre R, Sousa-Lima I, Macedo MP. Paraoxonase-1 as a Regulator of Glucose and Lipid Homeostasis: Impact on the Onset and Progression of Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):pii: E4049.
- Tarcin O. Paraoxonase-1 And Coronary Heart Diseases. *Marmara Med J.* 2010;24(1):59–63.
- Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *J Biol Chem.* 2001;354:1–7.

15. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I Promotes the Formation of Phosphatidylcholine Core Aldehydes that Are Hydrolyzed by Paraoxonase (PON-1) during High Density Lipoprotein Oxidation with a Peroxynitrite Donor. *J Biol Chem.* 2001;276(27):24473.
16. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. *J Biol Chem.* 2000;275(6):3957–62.
17. Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG. Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chem Biol Interact.* 2016;259:51–62.
18. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci.* 2004;107(5):435–47.
19. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 2005;69(4):541–50.
20. Marchegiani F, Marra M, Olivieri F, Cardelli M, James RW, Boemi M, et al. Paraoxonase 1: Genetics and Activities During Aging. *Rejuvenation Res.* 2008;11:113–27.
21. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation.* 2003;107:2775–9.
22. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1999;19:330–5.
23. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation.* 2003;107:2775–9.
24. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1999;19:330–5.
25. Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:399–404.
26. Kızır V. D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *J Clin Exp Invest.* 2013;4(3):398–404.
27. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol.* 1998;31(3):329–36.
28. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1728–3.
29. Shih DM, Gu L, Hama S, Xia YR, Navab M, Fogelman AM, et al. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherosclerosis in a mouse model. *J Clin Invest.* 1996;97(7):1630–9.
30. Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, Zeljković A, Ninić A, Ivanišević J, et al. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. *Biofactors.* 2019;
31. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):963–8.
32. C. Brewer L, D. Michos E, P. Reis J. Vitamin D in Atherosclerosis, Vascular Disease, and Endothelial Function. *Curr Drug Targets.* 2011;12:54–60.
33. Mutt SJ, Jokelainen J, Sebert S, Auvinen J, Järvelin MR, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Vitamin D status and components of metabolic syndrome in older subjects from Northern Finland (Latitude 65°North). *Nutrients.* 2019;11(6):pii: E1229.
34. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 2011;20(4):345–53.
35. Zhou C, Cao J, Shang L, Tong C, Hu H, Wang H, et al. Reduced paraoxonase 1 activity as a marker for severe coronary artery disease. *Dis Markers.* 2013;35(2):97–103.

36. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. Clin Sci. 2004;107(5):435-47.