

# Koroner kalp hastalığında peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) izoformları

## [Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms in coronary heart disease]

Hülya Yılmaz Aydoğan<sup>1</sup>,  
Özlem Kurt<sup>2</sup>,  
Özlem Kurnaz<sup>1</sup>,  
Başak Akadam Teker<sup>1</sup>,  
Özlem Küçük hüseyin<sup>1</sup>

İstanbul Üniversitesi <sup>1</sup>Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Eczacılık Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, İstanbul

**Yazışma Adresi**  
[Correspondence Address]

**Hülya Yılmaz Aydoğan**

İstanbul Üniversitesi Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul  
Tel. 905326478349  
E-posta. hulyayilmaz@yahoo.com

Kayıt tarihi: 17 Mayıs 2012; Kabul tarihi: 4 Mart 2013  
[Registered: 17 May 2012; Accepted: 4 March 2013]

### ÖZET

Koroner kalp hastalığı (KKH), çok sayıda genetik ve çevresel faktörün etkileşimleriyle ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Genetik faktörlerin kendi aralarında ve çevresel etmenlerle kompleks etkileşimlerin anlaşılmasının, KKH'nin patojenezinin açıklığa kavuşmasına, gelecekte genetik bazı risk düzenlenmesi ile hastalığın önlenmesi ve tedavisinin gelişimine katkıda bulunacağı umulmaktadır. Hiperlipidemi, aterosklerozun ve KKH'nin en önemli risk faktörlerinden biridir. Geçmiş yıllarda, vücudun kolesterol seviyelerini anlama yetisi ve ilişkili reseptör ve taşıyıcıların etkisini koordine eden genler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Nükleer reseptör süperailisi üyelerinin ve özellikle peroksizom proliferatör-aktive reseptörlerin (PPAR), bu süreçlerin en önemli düzenleyicileri olduğu ortaya çıkmıştır. PPAR'lar, yağ asidi ve karbohidrat metabolizmasını düzenleyen güçlü transkripsiyon faktörleri ve diyetsel lipid sensörleridir. Üç alt tipi (alfa, beta/delta, gama) ayrı genler tarafından kodlanır ve farklı dokular tarafından eksprese edilir. PPAR alfa lipid metabolizması, monosit toplanması/adezyonu ve köpük hücre oluşumunda yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. PPAR beta/delta izoformunun obez ve diyabetik hayvan modellerinde HDL-kolesterolü arttırdığı, beyaz adipoz doku yağ depolarını, trigliseridleri, açlık insülinini ve küçük-yoğun LDL'yi azalttığı bulunması nedeniyle hiperlipidemi tedavisinde uygun bir hedef olarak önerilmiştir. Ayrıca, PPAR beta/delta'nın kalp ve iskelet kasında yağ asitlerinin kullanımında yer alan genlerin ekspresyonunu artırarak, iskelet kası fibril tipini glikolitikten oksidatifte değiştirdiği ve yağ asit oksidasyonunu aktive ettiği keşfedilmiştir. PPAR gama adipozite farklılaşması, lipid metabolizması ve glukoz homeostazında görevli genlerin ekspresyonunu düzenler. PPAR gama aynı zamanda anti-aterosklerotik etki lehine immun supressif fonksiyona da sahiptir. Bu çalışmalar birlikte ele alındığında PPAR'lar, obezite, diyabet ve KKH'ye karşı mücadelede umut verici yeni bir hedef olarak önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** koroner kalp hastalığı, peroksizom proliferatör-aktive reseptör, lipid metabolizması

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### ABSTRACT

Coronary heart disease (CHD) is a complex disease resulted from interaction of numerous genetic and environmental factors. It is expected that understanding of complex interaction between genetic factors and environmental factors would contribute to clarifying the pathogenesis of CHD, prevention of diseases by modifying of genetic material and advancing of treatment of diseases. Hyperlipidemia is the primary risk factor for atherosclerosis and CHD. In past years, extensive studies were done on cholesterol levels and the genes that coordinate the effects of cholesterol receptor and transporters. The members of nuclear receptor super family, especially the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are the most important regulators in this course. PPARs are potential transcriptional factors that regulate fatty acid and carbohydrate metabolism and are dietary lipid sensors. Three subtypes (alfa, beta/delta, gama) are encoded by separate genes and expressed in different tissues. PPAR alpha regulates the expression of genes related to lipid metabolism, monocyte accumulation and adhesion, and formation of foam cell. In animal model of obesity and diabetes mellitus, PPAR beta/delta is suggested to be a suitable target in hyperlipidemia, increasing HDL-cholesterol and reducing adipose fatty acid storage, triglyceride, fasting insulin levels, and small and dense LDL. Furthermore, it was discovered that PPAR beta/delta activates the oxidation of fatty acid by increasing the expression of genes involved in utilization of fatty acid in heart and skeletal muscles and changing skeletal type fibril from glycolytic to oxidative state. PPAR gamma takes part in the regulation of many target genes expression which involved in adipocyte differentiation, lipid metabolism, and glucose homeostasis. PPAR gamma also appears to possess an immune suppressive function, which could favor an anti-atherosclerotic effect. All above findings together have suggested that PPAR would be a promising candidate gene for obesity and diabetes and subsequently for CHD.

**Key Words:** Coronary heart disease, peroxisome proliferator-activated receptor, lipid metabolizması

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest among authors.

## Giriş

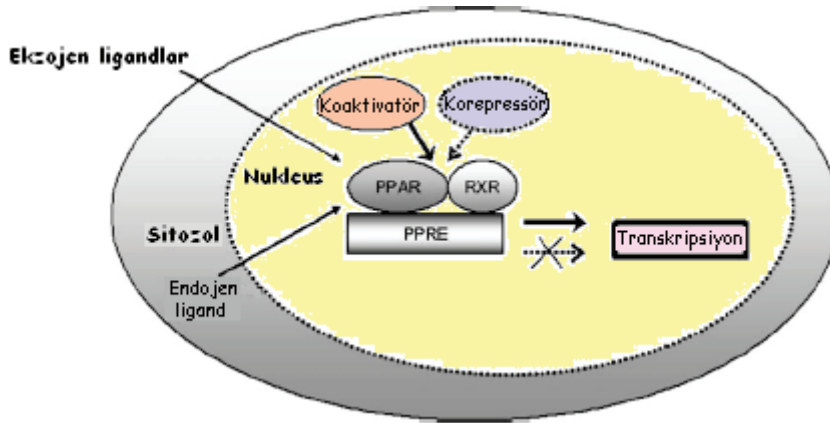
Koroner kalp hastalığı (KKH) multifaktöryel bir hastalıktır. Çoğu durumda KKH'nin gelişimi, herbiri hafif derecede etkili iki veya daha fazla risk faktörü arasındaki sinerji ile belirlenir. Risk faktörlerinin kalıtsal yönü genellikle çok sayıda genin küçük etkilerinin toplamı ve bu genlerin birbirleriyle veya çevresel faktörlerle etkileşimidir. Çoklu risk faktörleri olarak sunulan birleşik riskin, bireysel risklerin toplamından dikkat çekici biçimde daha büyük olması ayırımını yapmak önemlidir. Bunların toplam risk üzerindeki ortak etkisi her bir riskin basit bir şekilde eklenmesiyle beklenenden daha büyüktür [1].

1990'ların başlarında yapılan keşiflerinden itibaren, nükleer reseptörlerin peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) ailesi, dislipidemi ve diyabete karşı terapötik hedefler olarak tanımlanmıştır [2]. PPAR'lar, yağ asiti ve karbohidrat metabolizmasını düzenleyen güçlü transkripsiyon faktörleri ve diyetsel lipid sensörleridir. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda yer alan hücrelerde PPAR'ların anti-enflamatuvar etkileri de tanımlanmıştır [3].

PPAR'lar aktive olduklarında bir diğer nükleer reseptör olan Retinoid X (RXR) ile zorunlu heterodimer oluşturur ve hedef genlerinde promotör bölgelerdeki spesifik PPAR yanıt elemanlarına (PPAR Response Elements, PPRE'ler) bağlanarak gen ekspresyonunu baskılamak veya aktive etmek suretiyle gen fonksiyonunu düzenler. Ligand-aktive PPAR'ların spesifik promotör bölgele-

re bağlanması, DNA'yı mRNA'ya transkripte eden RNA polimeraz II'nin yer aldığı transkripsiyonel makinenin toplanmasıyla sonuçlanır [4]. RNA sentezleyen sekansla nükleer reseptörlerin etkileşimi, koaktivatörler olarak adlandırılan PPAR'ların biyolojik aktivitesini spesifik ve farklı olarak modüle eden diğer adaptör proteinleri gerektirir. PPAR'lar protein kinaz C (PKC) gibi diğer sinyal yollarının araya girmesiyle DNA-bağlamadan bağımsız bir tarzda da gen ekspresyonunu baskılayabilirler (mekanizma transrepresyon olarak adlandırılır) (Şekil-1) [4, 5]. PPAR-aracılı anti-enflamatuvar etkilerin çoğu transrepresyon mekanizmaları aracılığıyla oluşur. PPAR'lar dört işlevsel domainden oluşan modüler bir yapıya sahiptirler. A/B N-Terminal domainidir. C domaini (DNA bağlayan domain), reseptörü cevap elemanlarına hedefler (Şekil-2) [4]. DNA-bağlayan domain, 4 sistein kalıntısına bağlı iki çinko atomu ile stabilize edilir. E domaini (ligand bağlayan domain), transkripsiyonel aktiviteleri ligand bağlama ve dimerizasyonla kontrol edilen bir modüler birim olarak işlev görür [6].

PPAR'ların 3 alt tipi tanımlanmıştır: PPAR $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  ve  $\gamma$  (Tablo 1) [7]. PPAR $\alpha$  başlıca karaciğer, kahverengi adi-poz dokusu, böbrek, kalp ve iskelet kasında; PPAR- $\delta$  iskelet kası, insan embriyonik böbrek, barsak, kalp, adi-poz doku, gelişen beyin ve keratinositlerde eksprese edilir. PPAR $\gamma$  ise bağırsak ve adi-poz dokuda eksprese edilir. Hem PPAR $\alpha$  hem de PPAR $\gamma$  vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, makrofajlar ve köpük hücrelerinde eksprese edilir [4].



**Şekil 1.** PPAR'ların gen transkripsiyon mekanizmaları. Liganda bağlı olmadığı durumda PPAR anti-repressör kompleksi ile etkileşimdedir; korepresörün deasetile durum aktivitesi gen transkripsiyonunu inhibe eder. Ekzojen (ilaçlar) veya endojen (yağ asitleri, PG'ler vb.) ligandlara bağlandığında PPAR RXR ile heterodimerize olur ve histon deasetilaz aktivitesi içeren koaktivatör yerleşerek çeşitli genlerin transkripsiyonunu kolaylaştırır [Kaynak 4'den izin alınarak basılmıştır].



**Şekil 2.** PPAR'ların fonksiyonel domenlerinin şematik presentasyonu. PPAR'lar 4 farklı fonksiyonel bölgeden oluşurlar. A/B domaini N-terminalde lokalizedir ve A1'le birlikte fosforilasyondan sorumludur. C domaini DNA bağlanmasında görevlidir, D domaini kofaktörlerin tutunmasında rol oynar ve E/F domaini ligand spesifik domendir, AF-2 içerir, gen transkripsiyonunda gerekli kofaktörlerin toplanmasını promote eder [Kaynak 4'den izin alınarak basılmıştır].

**Tablo 1.** Peroksizom Proliferatör–Aktive Reseptörler (PPAR'lar)

Alt tipi	Aktive Durumu	Primer Dokular	Ligandlar	Fonksiyon	İlişkili Hastalıklar
<b>PPAR<math>\alpha</math></b> (alfa)	Açlık	Karaciğer Kas Kalp	Yağ asitleri (Fibratlar)	Yağları Yakmak	Dislipidemi Diyabet Kardiyomiyopati
<b>PPAR<math>\beta/\delta</math></b> (beta/delta)	Hareket	Ubikutöz Kas Adipoz	Proteinler Yağ asitleri	Kas oluşumu Enerji dengesi	Dislipidemi Obezite
<b>PPAR<math>\gamma</math></b> (gama)	Tokluk	Adipoz Makrofajlar Kas Kalp	Yağ asitleri (TZD ilaçları)	Yağları Depolamak	İnsülin direnci Obezite Metabolik Sendrom PCOS NALFD Kardiak steatoz LVH

### **PPAR alfa ( $\alpha$ )**

PPAR $\alpha$  tarafından düzenlenen genler, ekstrasellüler lipid metabolizması, yağ asidi oksidasyonu, homeostaz ve enflamasyonda yer alan anahtar proteinlerin regülasyonuna katılırlar. Yapılan araştırmalar, PPAR $\alpha$ 'nın karaciğerde yağ asitlerinin hücre içine alımı,  $\beta$ -oksidasyon ve  $\omega$ -oksidasyonda görevli genleri direkt olarak regüle ettiğini göstermiştir. Bu nedenle PPAR $\alpha$  lipid konsantrasyonları, obezite, insülin direnci veya enflamatuvar cevapta değişimleri içeren çok sayıda metabolik yollar aracılığıyla kardiyovasküler hastalıkları etkileyebilecek aday genlerden biridir.

PPAR $\alpha$ , lipid ve lipoprotein metabolizması üzerinde fibrat sınıfı hipolipidemik ilaçların etkilerini düzenler, lipoprotein lipazın sentezini değiştirir ve apolipoprotein C-III ve diğer lipid-ilişkili genlerin transkripsiyonunu regüle eder. PPAR $\alpha$ , dekosaheksanoik asit (DHA) ve eikozapentaenoik asit (EPA) gibi çoklu doymamış yağ asitleri, okside fosfolipidler, lipoprotein lipolitik ürünlerinin yer aldığı doğal ligandlar ile fenofibrat ve gemfibrozil gibi fibratları içeren sentetik ligandlar tarafından aktive edilir [8]. Fibratlar, serum trigliserid düzeyleri yüksek hastaları tedavi etmek amacıyla klinikte kullanılmaktadır.

Gen hedefleyen çalışmalar, PPAR $\alpha$ 'nın açlıkta ya da fibratlar gibi ligandların uyarılması ile bu genlerin upregülasyonu için esansiyel olduğunu doğrulamıştır. PPAR $\alpha$ -null farelerin uzun zincirli yağ asitlerini metabolize etmeleri azaldığından dislipidemi gelişir. Bu farelerde açlıkta uzun ve ciddi hipoglisemi gelişir [9]. Guerre-Millo ve ark.ları PPAR $\alpha$ -null farelerin, aşırı adipoziteye sahip olsalar bile yüksek yağlı diyetle bağlı insülin direncinden korunduklarını göstermişlerdir [10].

PPAR $\alpha$  vasküler biyolojide de önemli role sahiptir. Endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler/farklılaşmış makrofajlar ve T hücreleri PPAR $\alpha$  eksprese eder. PPAR $\alpha$  aktivatörleri insan endotel hücrelerinde lökosit toplanması ve hücre adezyonunda yer alan süreç-

leri engellemektedir. Başlıca monositler ve T hücreleri olmak üzere lökositler, endotelial ve subendotelialdaki hücrelerden salınan kemotaktik proteinler tarafından lezyon gelişen bölgelere çekilmektedir. Bu kemokinler tarafından çağrıldığında lökositler, endotelial adezyon moleküllerine bağlanır ve bu şekilde dönmeleri, adezyonları ve ardından damar duvarı hücrelerine migrasyonları kolaylaşır [7].

PPAR $\alpha$  aktivatörleri, aktive makrofajların apoptozunu tetikler. Fenofibrat vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1)'in sitokin-nedenli ekspresyonunu azaltarak monositik hücrelerin stimüle endotel hücrelerine adezyonunu sınırlar [7]. PPAR $\alpha$  aktivasyonu, obez diyabetik farelerde makrofajların beyaz adipoz dokuya infiltrasyonunu önleyerek beyaz adipoz dokunun enflamasyonunu iyileştirir ki bu obezite nedenli insülin direncini düzeltebilir. PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$ 'nın ikili aktivasyonu bu farelerde beyaz adipoz dokuda adiponektinin etkisini belirginleştirerek adiponektin ve reseptörlerinin ekspresyonunu artırır [11].

VCAM-1 ekspresyonunun, PPAR $\alpha$  tarafından en azından kısmen regülasyonu, VCAM-1 promotöründe nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu inhibe etmesine atfedilebilir. Endotelial kemokin ekspresyonu üzerinde PPAR $\alpha$  aktivatörlerinin etkisi hakkında çelişkili veriler mevcuttur. Genel olarak in vitro PPAR'ların antiinflamatuvar etkisinin özel doku ve hücre tipine olduğu kadar özel hedef gene de bağlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle aterosklerozun in vivo modellerinin kullanıldığı çalışmalar global proaterojenik veya antiaterojenik etkilerin varlığını değerlendirmek için gereklidir (Şekil-3) [4].

PPAR $\alpha$ 'nın ateroskleroz sürecinde yer alan hücre tiplerinde eksprese edildiği gösterilmiştir [2]. Bu durum, PPAR $\alpha$  izoformunun bu süreci kan lipid değişikliklerini sellüler düzeyden bağımsız etkileyerek veya katkı sağlayarak etkilemesiyle ortaya çıkmaktadır. PPAR $\alpha$  aktivasyonu aterosklerotik plak içine makrofajların infiltrasyo-

nunu azaltmaktadır [12]. Mikst dislipidemili bir hayvan modelinde PPAR $\alpha$ 'nın intraplak lipid birikimini azalttığı ve ABCA1-aracılı kolesterol akışını artırarak insan makrofajlarında kolesterol esterifikasyonunu azalttığı gösterilmiştir [3].

PPAR $\alpha$ 'yı kodlayan *PPARA* geni 22. kromozomun uzun kolunda lokalize olan 8 ekzonlu 83.7 kb'lık bir gen dir [13]. İnsan *PPARA* geninde çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır. Bunlardan ekzon 5'te 484. pozisyondaki C→G transversiyonu kodon 162'de lösin→valin değişimine neden olmaktadır (L162V) [14]. Daha az sıklıkta rastlanan V162 alleli, incelenen popülasyona bağlı olarak total kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, HDL-kolesterol ve apolipoprotein A-1'in serum konsantrasyonlarında değişimlerle ilişkilidir [15,16]. V162 allelinin artmış transkripsiyonal aktivite ile ilişkili olduğu ve V162 allelinin apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin artan konsantrasyonları ile ilişkili bulunmasının sonucu olarak V162 allel taşıyıcılarının ateroskleroz gelişimine çok daha eğilimli oldukları bildirilmiştir [15].

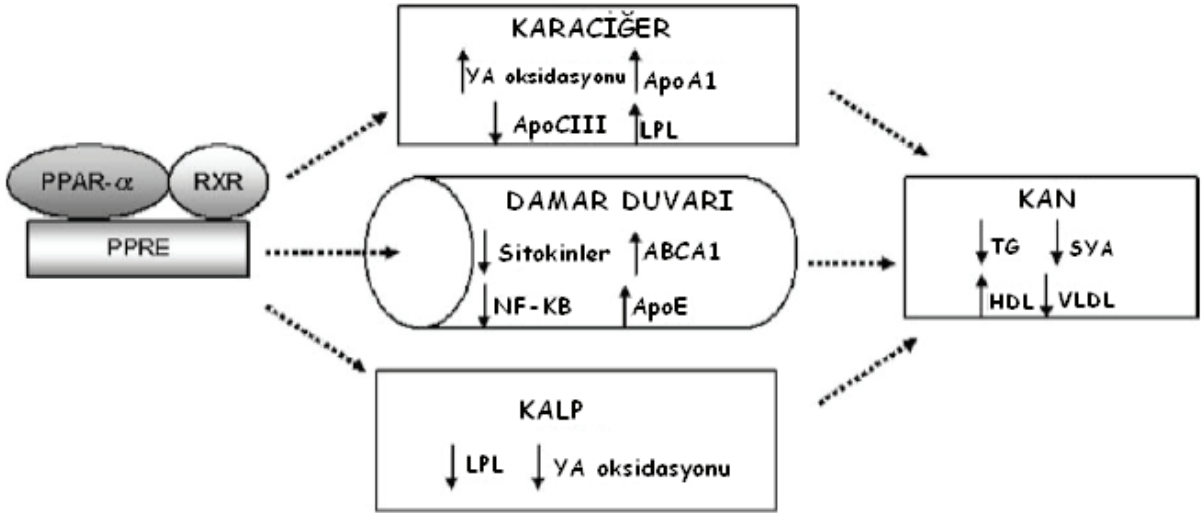
### PPAR beta/delta ( $\beta/\delta$ )

PPAR  $\beta/\delta$  izoformu, hemen her yerde eksprese edildiğinden spesifik dokularda ligand-aracılı etkilerini tam olarak saptamak güçtür. Bu nedenle diğer izoformlara göre ihmal edilmiştir. L165041, GW501516 ve GW610742 gibi bileşiklerin geliştirilmesi ve kullanımıyla (patofizyolojide PPAR  $\beta/\delta$  fonksiyonu hakkında bilgi birikimi

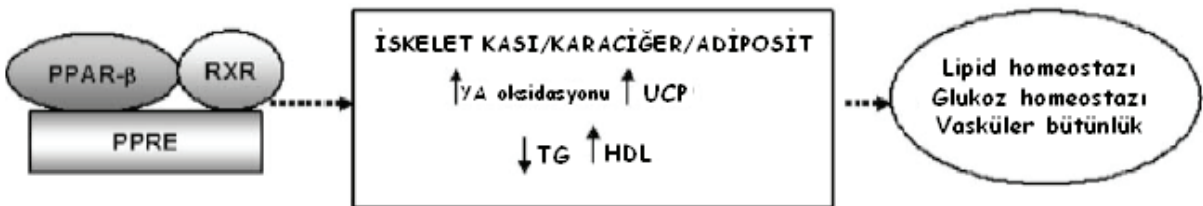
sağlanmıştır [17]. Obez ve diyabetik hayvan modellerinde bu bileşiklerin HDL-kolesterolü arttırdığı, beyaz adipoz doku depolarını, trigliseridleri, açlık insülini ve küçük yoğun LDL'yi azalttığını gösterilmesi ile PPAR  $\beta/\delta$ 'nın hiperlipidemide uygun bir hedef olduğu önerilmiştir [18,19]. Ayrıca PPAR  $\beta/\delta$ 'nın kalp ve iskelet kasında yağ asitlerinin kullanımında yer alan genlerin ekspresyonunu artırarak, iskelet kası fibril tipini glikolitikten oksidatifte değiştirdiği ve bu şekilde yağ asit oksidasyonunu aktive ettiği keşfedilmiştir [20]. Bu çalışmaların sonuçları hep birlikte ele alındığında, PPAR  $\beta/\delta$ ; obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara karşı mücadelede umut verici yeni bir hedef olarak önerilmektedir.

PPAR  $\beta/\delta$ 'nın çok sayıda dokunun gelişimsel ve metabolik regülasyonlarında yer aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [21]. Yabani tip farelerde orta seviyede egzersizin, kasta PPAR  $\beta/\delta$  proteininin 2.6 kat upregülasyonunu tetiklediğinin gösterilmesi ile PPAR  $\beta/\delta$ 'nın egzersize dayanıklılıkta oluşan kasın yeniden modellemesinde ve metabolik sendromda fiziksel egzersizin faydalı etkilerinde direkt olarak yer aldığı önerilmiştir [22].

PPAR  $\beta/\delta$  agonistleri obez rhesus maymunlarda yüksek trigliserid ve insülin düzeylerini azaltırken, HDL-kolesterol düzeylerini artırır (Şekil 4). Agonistlerin yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde kilo artışı ve insülin direncini hızlandırdığı da gösterilmiştir [23].



Şekil 3. PPAR $\alpha$  etki mekanizması. YA: Yağ asidi, RXR: Retinoid X reseptör, PPRE: PPAR yanıt elemanı, LPL: Lipoprotein lipaz, ABCA1: ATP-bağlayan Kaset Transporter A1, TG: Trigliserid, SYA: Serbest yağ asidi [Kaynak 4'den izin alınarak basılmıştır].



Şekil 4. PPAR $\beta/\delta$  etki mekanizması. YA: Yağ asidi, RXR: Retinoid X reseptör, PPRE: PPAR yanıt elemanı, YA: Yağ asidi, UCP: Uncoupling protein, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein [Kaynak 4'den izin alınarak basılmıştır].



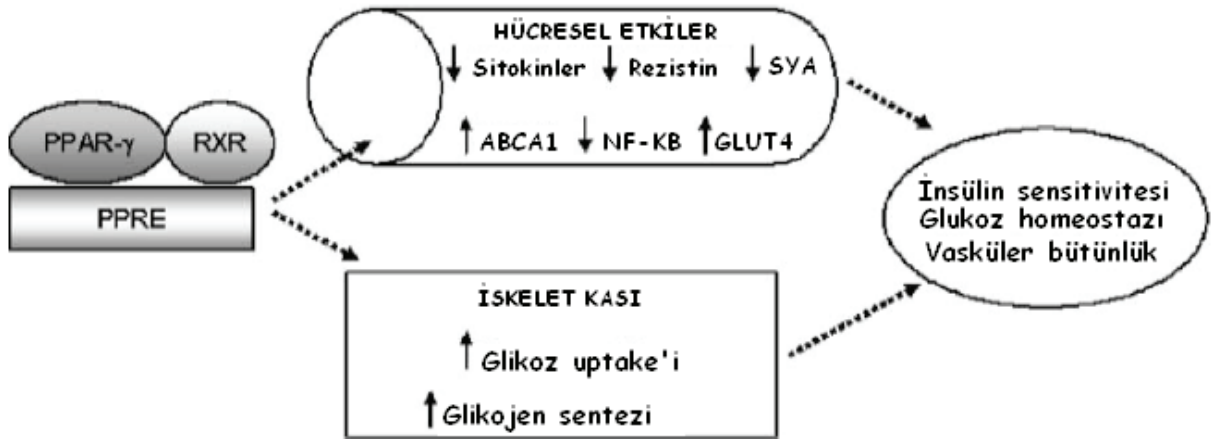
PPAR  $\beta/\delta$  transgenik farelerin iskelet kasında oksidatif metabolizmayı promote eden gen ekspresyon profilleri gözlenmekte ve bu farelerde adipoz hücre büyüklüğünün azalması nedeniyle yağ kitle miktarı düşmektedir. PPAR  $\beta/\delta$  aktivasyonu, neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde kardiyak lipid metabolizmasında görevli genlerin ekspresyonlarını pozitif yönde etkilemektedir. Ayrıca PPAR  $\beta/\delta$  agonistlerinin insan iskelet kası hücre kültürlerinde glukoz metabolizmasını arttırdığı ve gen düzenleyici cevapları uyardığı bildirilmiştir [24].

PPAR  $\beta/\delta$  geni 5'-UTR bölgesinde +294. pozisyonda yaygın bir polimorfizm (T→C değişimi) tanımlanmıştır [25]. Nadir C allelinin plazma LDL-kolesterol konsantrasyonunda önemli bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca transkripsiyon faktörü Sp-1'in spesifik olarak C alleleine bağlandığı ve *in vitro* insan monositik hücrelerinde transkripsiyonel aktiviteyi farklı bir şekilde regüle ettiği gösterilmiştir. +294T/C polimorfizmi nadir C allel taşıyıcılarının homozigot T allel taşıyıcılarıyla karşılaştırıldıklarında daha düşük HDL-kolesterol düzeylerine sahip olmaları, PPAR  $\beta/\delta$  geninin hiperkolesterolemide HDL-kolesterol düzeylerinin regülasyonunda rolü olduğuna işaret etmektedir [26]. Normolipidemik sağlıklı orta yaşlı erkeklerde yapılan bir diğer çalışmada ise nadir C alleli ve yüksek plazma LDL-kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki kurulmuştur [25].

### PPAR gama ( $\gamma$ )

PPAR $\gamma$ , adiposit farklılaşması [27], lipid metabolizması [28] ve glukoz homeostazında [29] yer alan çok sayıda hedef genin ekspresyonunun regülasyonuna katılmaktadır. PPAR $\gamma$  köpük hücre oluşumunun promosyonunda lokal vasküler duvar üzerinde direkt etki gösterebilir [30]. Diğer yandan PPAR $\gamma$  anti-aterosklerotik etki lehine immun supressif bir fonksiyona da sahiptir. Lipid metabolizması, immun supresyon ve köpük hücre oluşumuyla ilişkisi nedeniyle aterosklerozda PPAR $\gamma$ 'nın rolünü değerlendirmek önemlidir [31].

PPAR $\gamma$  ligandları son yıllarda tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan güçlü insülin sensitize edici ilaçlar olarak ortaya çıkmış [32], ayrıca diyabet patogenezinde önemli olan çok sayıda genin transkripsiyonunun PPAR $\gamma$  tarafından düzenlendiği tanımlanmıştır [33-36]. Bu keşifler, adipozitlerde baskın olarak bulunan PPAR $\gamma$  'nın glukoz ve lipid homeostazını nasıl düzenlediğini açıklamaya yardım etmiştir. "Yağ asiti çalma" hipotezine göre; PPAR $\gamma$  ligandları adipoz dokuda yağ asit alımını ve depolanmasını, iskelet kası ve karaciğer gibi adipoz olmayan dokularda ise harcanmasını tetiklemektedir [37]. PPAR $\gamma$  ligandları glukoz homeostazı üzerinde etkili olan adipozit hücrelerinden salgılanan hormonları da düzenlemektedir [38]. PPAR $\gamma$ , preadipositlerin adipozitlere farklılaşmasında kritik olan bir transkripsiyon faktörüdür. Kemirgenlerde thiazolidinedione'lar subkutan yağ depolarında adipogenez uyararak küçük yağ hücrelerinin sayısını arttırmışlar [6]. Bu gözlemler, thiazolidinedione'ların insan subkutan preadipozitlerin olgun küçük adipositlere farklılaşmasını arttırdığını gösteren hücre kültürü çalışmalarıyla uyumludur. PPAR $\gamma$  ligandları, adipozitlerden serbestleşen serbest yağ asitlerini etkileyen genleri ve adipozit hormonlarını kodlayan genleri düzenler. Yüksek serbest yağ asidi düzeyleri kas ve karaciğerde insülin sinyalini inhibe eder. Kasta artan lipid akümüasyonu da insülin direncine katkıda bulunabilir. PPAR $\gamma$  ligandları tarafından gen ekspresyonunun düzenlenmesi, yağ asit taşıyıcıları (FATP1 ve CD36), fosfoenol piruvat karboksikinas (PEPCK), ve gliserol kinaz (GyK)'ın aktivasyonu ile adipoz dokuda yağ asitlerinin retansiyonu aracılığıyla insülin sensitizasyonu ile sonuçlanırken (Şekil 5); adiposit hormon gen ekspresyonunun regülasyonu, adiponektin artışı buna karşın leptin, resistin, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), ve kortizol düzeylerinin azalması ile sonuçlanır [38]. PPAR $\gamma$  doku-spesifik knockout fare modellerinin karşılaştırılması, PPAR $\gamma$ 'nın adipoz doku gelişimi ve



Şekil 5. PPAR $\gamma$  etki mekanizması. YA: Yağ asiti, RXR: Retinoid X reseptör, PPRE: PPAR yanıt elemanı, GLUT4: Glukoz transporter-4, ABCA1: ATP-bağlayan Kaset Transporter A1, SYA: Serbest yağ asiti [4].

thiazolidinedione'ların etkisinde adipoz dokunun önemini göstermektedir. Adipoz doku, kas ve karaciğerin aksine pankreasın kesilmesi metabolik fenotiple sonuçlanmamaktadır [39]. Savage ve ark.ları, insanlarda ciddi hiperinsülinemi ve erken başlangıçlı hipertansiyondan oluşan sendromun PPAR $\gamma$ 'da dominant negatif mutasyonlardan kaynaklandığını bildirmişlerdir [40].

PPAR $\gamma$ 'nın doğal ligandları prostaglandin D2 türevi olan 15-deoksi- $\Delta$ 12,14-prostaglandin J2 ve okside linoleik asit formları olan 9- ve 13-(S)-HODE'dir. PPAR $\gamma$ 'nın sentetik ligandları arasında troglitazone, pioglitazone ve rosiglitazone gibi insülin sensitize edici ilaçlar olan "thiazolidinedionlar" (glitazonlar) yer almaktadır [41].

PPAR $\gamma$  nükleer bir protein olduğundan, in vivo'da özellikle lokal vasküler duvar çevresi içinde fenotip ekspresyonunu ölçmek zordur. Bu nedenle fonksiyonel DNA varyantları veya PPAR $\gamma$  geninde fonksiyonel değişimlerdeki varyantlar lokal etkinin indirekt değerlendirilmesini sağlayabilir. PPAR $\gamma$  geninde çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. PPAR $\gamma$  geni ekzon 6'da C161→T değişiminin KKH riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [42]. Mekanizmalardan biri PPAR $\gamma$  geninin lipid metabolizması üzerindeki etkisi ile ilişkili olabilir. Pro12Ala gen polimorfizmi PPAR $\gamma$ -2 geni ekzon B'de prolinin alanine değişimidir [43]. Çoğu çalışmada bu polimorfizmle tip2DM, insülin direnci ve obezite arasında ilişki kurulmasına rağmen, bu ilişki tartışmalı kalmıştır [44-48].

PPAR $\gamma$  genleri üç farklı mRNA'yı (PPAR $\gamma$  -1, PPAR $\gamma$  -2 ve PPAR $\gamma$  -3) ürün verir. PPAR $\gamma$ -2'de Pro12Ala ve Pro115 Gln polimorfizimleri gibi bazı mutasyonların obezite ve diyabetle ilişkili olduğu bildirilmiştir [49]. Bir aile çalışmasında PPAR $\gamma$ 'nın ligand bağlama domaininde iki farklı heterozigot mutasyonun diyabet ve hipertansiyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir [50-52]. PPAR $\gamma$  C161→T değişimi PPAR $\gamma$  izoformlarının üçünde de bulunduğundan bu baz değişiminin fonksiyonel önemi çeşitli ve çok yönlü olabilir. Peng ve ark.ları [53] bu polimorfizmle KKH arasında önemli bir ilişki göstermişlerdir. CT genotipli hastaların, yaygın homozigot CC ve TT genotipli hastalarla karşılaştırıldıklarında daha az riske sahip oldukları belirlenmiştir. İlginç bir şekilde KKH riski üzerinde PPAR $\gamma$  CT genotipinin etkisi sigara kullananlarda kullanmayanlara göre daha belirgin gözlenmiştir. CT ve TT genotiplerinin farklı etkileri dikkate alındığında bu etki "heterozigozitenin avantaj hipotezi" ile açıklanabilir ki bu özellikle pro- ve anti-aterosklerotik olabileğinden PPAR $\gamma$  için makuldür. CT heterozigot hastalarda daha olumlu lipid profili bulguları bu hipotezin daha fazla destek almasını sağlamıştır.

## Tartışma ve Sonuç

Epidemiyolojik çalışmalar aterojenik lipid profili ve koroner kalp hastalığı (KKH) gelişme riskinin artışının ilişkili olduğuna güçlü kanıt sağlamıştır [54]. Diğer başlıca KKH risk faktörleri yaş, erkek cinsiyeti, arteriyel hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, prematüre KKH

aile hikayesi ve düşük yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL-Kolesterol) düzeyidir [55]. Genetik faktörler plazma LDL-Kolesterol ve HDL-Kolesterol konsantrasyonlarının belirlenmesinde önemli rol oynar [56]. Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler genetik faktörlerin KKH'ya yakınlıkta önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Ateroskleroza yakınlıkta çok sayıda gende yer alan varyasyonun etkisi olduğu düşünülmektedir [57]. Peroksizom proliferatör-aktive reseptörler (PPAR), güçlü transkripsiyon faktörleri ve yağ asit/karbohidrat metabolizmasını düzenleyen diyetsel lipid sensörleridir. PPAR geninin Xenopus'tan insana kadar değişen türlerde üç alt tipi dizayn edilmiştir: PPAR $\alpha$ , PPAR  $\beta/\delta$  ve PPAR $\gamma$  [58]. Bunlar ayrı genler tarafından kodlanır ve farklı doku gelişim dağılımı ile karakterize edilirler.

PPAR $\alpha$  geni üzerinde tanımlı L162V polimorfizminin çeşitli lipid parametrelerini etkilediğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Shin M-J ve ark.ları [59], toplam 911 kişide PPAR $\alpha$  L162V SNP ile plazma Apo CIII düzeylerinin ilişkisini araştırmış ve Afrikan-Amerikalılar'da V allel frekansını beyazlara göre daha düşük bulmuşlardır (%1.5→%6.1, p<0.0001). V alleli ayrıca daha yüksek trigliserid ve apoCIII düzeyleri ile ilişkili bulunmuş, L162V ile trigliserid ve apoCIII ilişkisininırka göre değiştiğini bildirilmiştir. Major allel homozigotlar (LL) minör allel taşıyanlarla (LV+VV) karşılaştırıldığında, sadece Afrikan-Amerikalılarda trigliserid ve apoCIII düzeylerinin daha düşük olduğunu ancak beyazlarda bu ilişkinin bulunmadığı ileri sürülmüştür.

Gouni-Berthold ve ark.ları [60] Alman 404 tip 2 diyabet hastası ve 438 yaş ve cinsiyet uyumlu diyabetik olmayan kontrolde, PPAR $\alpha$  L162V polimorfizmi ile plazma lipoprotein düzeyleri, dislipidemi ve/veya aterosklerotik hastalığın ilişkisini incelemişlerdir. V allel frekansını tip 2 diyabetlilerde %9.4 kontrol grubunda %11.4 bulunmuştur (p=0.34). L162V polimorfizmi ile VKİ arasında bir ilişki gözlenmemiştir. Lipid düşürücü tedaviden bağımsız olarak her iki çalışma grubunda da polimorfizm ve lipoprotein konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Tip 2 diyabetlilerde V alleli taşıyanlarda, taşımayanlarla karşılaştırıldığında daha düşük ateroskleroz prevalansına eğilim gözlenmiştir. Kontrol grubunda V allelinin varlığı aterosklerotik hastalıkla ilişkili bulunmamıştır (p=0.45). Benzer şekilde V alleli taşıyanlarda taşımayanlara göre düşük KKH prevalansına eğilim vardır (p=0.062). Polimorfizmin varlığı kontrol grubunda KKH ile ilişkili değildir (p=0.80). Sonuç olarak Gouni-Berthold ve ark.ları, PPAR $\alpha$  polimorfizminin tip2 diyabetli hastalarda ateroskleroz veya KKH gelişimine karşı koruyucu olabileceğini önermiş ve polimorfizm ile plazma lipoprotein konsantrasyonları arasında ilişki olmamasının bu koruyucu etkilerin direkt olarak arteriyel duvarda gösterilmesinden kaynaklanabileceğini savunmuşlardır.

Gouni-Berthold ve ark.larının bulguları, polimorfizmin varlığının tip2 diyabetli hastalarda genel olarak daha az aterosklerotik hastalıkla (p=0.09) ve özel olarak daha

az KKH ile ( $p=0.07$ ) ilişkili olabileceğini göstermiştir. Lacquemant ve ark.ları ise, tip 2 diyabetli 209 hastada polimorfizmin KKH ile ilişkisini gözlemezken, daha yüksek total kolesterol ve apolipoprotein E ile ilişkisi olduğunu gözlemişlerdir [61]. Ayrıca İngiltere’de Flavell ve ark.ları sağlıklı orta yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışma sonucu V162 allelinin aterosklerozun ilerlemesindeki azalma ile ilişkisini göstermişlerdir [62].

Bazı çalışmalarda L162V polimorfizmi ile lipid değerleri arasında ilişki bulunmazken [59,62,63], bazılarında L162V alleli taşıyıcılarında LDL-kolesterol düzeyinin arttığı bildirilmiştir [15,16,61]. Gouni-Berthold ve ark.larının çalışması Flavell ve ark.larının aksine [63] L162V polimorfizminin tip 2 DM’de lipid değerleri ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Flavell ve ark.ları tip 2 DM’li V allel taşıyıcılarının daha yüksek total ve HDL-kolesterol düzeylerine sahip olduğunu ancak sağlıklı kontrollerde bu ilişkinin gözlenmediğini bildirmişlerdir. İlginç bir şekilde Lacquemant ve ark.ları [61] tip 2 DM’lilerde polimorfizm ile total ve HDL-kolesterol düzeyleri arasında ilişki gözlemezken, KKH’lı tip 2 DM alt grup hastada artmış total kolesterol düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Allel taşıyıcılarında başlıca trigliserid düzeylerindeki anlamlı farklılığın, in vitro L162V allelinin lipoprotein lipaz, hepatik lipaz ve apo CIII gibi PPAR $\alpha$  tarafından düzenlenen trigliserid metabolizmasında yer alan çeşitli genlerle ve değişmiş transkripsiyonal aktivasyonla ilişkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

PPAR $\alpha$ ’nın vücut ağırlığının kontrolünde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Costet ve ark.ları [64], PPAR $\alpha$  polimorfizminin, PPAR $\alpha$  geni knockout farelerde yaşlı hayvanlarda obezite ile sonuçlandığını gösterirken Evans ve ark.ları [65], polimorfizmin tip 2 DM’li hastalarda daha düşük VKİ ile ilişkisini göstermişlerdir. Aynı grup bir sonraki yayımlarında, obezite ve polimorfizm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişler [66]. Gouni-Berthold ve ark.larının çalışmasında ise hem diyabetik hem de diyabetik olmayan vakalarda L162V varlığı ve VKİ arasında önemli ilişki gözlenmemiştir. Gouni-Berthold ve ark.larının bulguları, Vohl ve ark.larının bulguları ile [15] uyumludur. Vohl ve ark.ları da diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde polimorfizm ile VKİ arasında ilişki bulamamıştır.

PPAR $\alpha$  L162V spesifik polimorfizminin birçok araştırılma nedeni bulunmaktadır. İlki, literatürde bu polimorfizm ile diyabetik ve diyabetik olmayanlarda lipoprotein konsantrasyonlarındaki değişimler hakkında çelişkili sonuçların olmasıdır [15,25,61-63]. İkincisi, V allel frekansının PPAR $\alpha$  geninde bildirilen tek nükleotid polimorfizmleri arasında en yüksek olmasıdır. Üçüncüsü ise, L162V allelinin invitro transkripsiyonel aktivasyonu artmış bir proteini kodlamasıdır. Gouni-Berthold ve ark.ları, literatürde bildirilen [15,61,62] frekanslara benzer şekilde V allel frekansını %10.45 bulmuşlardır. Polimorfizm frekansı %6.2-%12.8 arasında değişmekte-

dir [15,62]. İlginç olarak ailesel kombine hiperlipidemili hastaların bu polimorfizmin çok düşük frekansına sahip olmaları (%1.98), L162V allelinin hastalığın ekspresyonuna karşı koruyucu olabileceğini önermektedir.

Diyabetik ve diyabetik olmayan olgular arasında L162V polimorfizminin farklı etkileri metabolik durumlardaki farklılıklar dolayısıyla olabilir. PPAR $\alpha$  aktivitesinin sağlıklı bireylerde sınırlı olduğu ve bu nedenle PPAR $\alpha$  polimorfizmlerinin, normal metabolik koşullarda gen ekspresyonunda çok az derecede etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, PPAR $\alpha$  polimorfizmleri tip 2 DM’de olduğu gibi, PPAR $\alpha$  ekspresyonunun arttığı durumlarda daha büyük etkiye sahip olabilir. Bu mutantın transkripsiyon çalışmaları ligandsız ve düşük ligand konsantrasyonuna bağlı transaktivasyon aktivitesi, yabanıl tip reseptörün yarısından daha az iken, yüksek ligand konsantrasyonlarında mutant tip transaktivasyon aktivitesinin yabanıl tipten karşılaştırıldığında 5 kat daha büyük olduğu gösterilmiştir [14]. Çok daha yüksek esterleşmemiş yağ asit konsantrasyonlarıyla diyabet ilişkisinin incelenmesiyle ligandın yüksek dozlarının, L162V varyantının ligand bağlama domeninde yeniden düzenleme oluşturduğu ve bunun diğer reseptörlerde olduğu gibi aktivitesinde önemli bir değişimi tetikleyebileceği önerilebilir.

Gen-gen ve gen-çevre etkileşimleri L162V polimorfizminin etkisini modüle edebilir. Skogsberg ve ark.ları, PPAR $\alpha$  L162V polimorfizmi ile plazma lipid veya lipoprotein konsantrasyonları arasında ilişki saptamalarına rağmen, PPAR genotipleri arasında önemli etkileşime dikkat çekmişlerdir. PPAR genotipleri arasındaki etkileşimin, plazma LDL-kolesterol ( $p=0.033$ ) ve trigliserid ( $p=0.034$ ) konsantrasyonları üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermişlerdir [26].

PPAR $\alpha$  L162V polimorfizminin klinik etkilerinde potansiyel gen-çevre etkileşimleri de yer alabilir. Bu mutasyon, bir agonistin düşük konsantrasyonlarında gen transkripsiyonunu daha az aktive ederken, agonistin yüksek konsantrasyonlarında daha fazla aktive etmektedir [14]. Bu nedenle Tai ve ark.ları, ortaya çıkan biyokimyasal fenotipin değişik endojen (esterleşmemiş yağ asitleri gibi) ve/veya ekzojen (diyetsel çoklu doymamış yağ asitleri gibi) ligandların konsantrasyonlarından etkilenebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Hayvan çalışmaları PPAR  $\beta/\delta$ ’nin kolesterol metabolizmasında görevli olduğunu göstermektedir. PPAR  $\beta/\delta$  agonistleri ile tedavi sonucu db/db farelerde ve obez rhesus maymunlarda plazma HDL-kolesterol seviyelerinde artış gözlenmiştir [17,18]. Ayrıca güçlü, selektif PPAR  $\beta/\delta$  agonisti GW501516’nın açlık plazma trigliseridlerini ve obez rhesus maymunlarda ise küçük yoğun LDL fraksiyonunu azalttığı kanıtlanmıştır [17].

Son yıllarda PPAR  $\beta/\delta$ ’nin 5’-proteine çevrilmeyen bölgesinde +294. pozisyonda yaygın bir polimorfizm keşfedilmiştir. Skogsberg ve ark.ları, PPAR  $\beta/\delta$  +294T/C polimorfizminin lipid/lipoprotein fenotipleri, enflamasyon belirteçleri üzerinde etkisi olup olmadığını,



pravastatin tedavisinin etkisi ve KKH riskini West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) çalışmasında incelemişlerdir [26]. WOSCOPS çalışmasında, PPAR  $\beta/\delta$ 'nın insanlarda kolesterol metabolizmasında rol oynadığını gösterir kanıt sağlanmış, +294T/C polimorfizmi nadir C allel taşıyıcıları, homozigot T allel taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük HDL-kolesterol konsantrasyonlarına sahip bulunmuştur [26]. Bu bulgu, PPAR  $\beta/\delta$  geninin hiperkolesterolemide HDL-kolesterol konsantrasyonlarının düzenlenmesinde rolü olduğunu önermektedir. Skogsberg ve ark.ları bir diğer çalışmalarında, normolipidemik sağlıklı orta yaşlı erkeklerde, nadir C alleli ile yüksek plazma LDL-kolesterol konsantrasyonları arasında ilişki bulunmuşlardır [25]. +294 C alleli transfeksiyon çalışmalarında in vitro transkripsiyonel aktivitenin artışı ile ilişkili bulunduğundan WOSCOPS'ta C alleli ve yüksek HDL-kolesterol konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunması beklenmişti. C alleli ile daha düşük HDL-kolesterol arasında ilişkiyi gösteren paradoksal bulgu bu çalışma ve daha önce yapılan hayvan çalışmaları arasındaki çeşitli farklılıklarla açıklanabilir. Skogsberg ve ark.larının çalışmaları genotip-fenotip ilişki çalışmasında klinik çalışmalarda, lipid ve lipoprotein fenotipleri üzerinde tek bir polimorfik bölgenin etkileri gösterilirken hayvan çalışmaları güçlü PPAR  $\beta/\delta$  agonistlerinin tedavi edici etkilerini değerlendiren çalışmalardır. Bu nedenle Skogsberg ve ark.'nın nispeten küçük etkiler bulması şaşırtıcı değildir. Ancak iyi karakterize edilmiş popülasyonlardaki ilişki çalışmaları özel genlerin in vivo fizyolojik rollerini aydınlatmak için güçlü araçlardır. İkinci olarak Skogsberg ve ark.larının daha önceki yayınlarında hazırlanan in vitro çalışmalar insan monosit hücre dizisinde yapılmıştır [25]. Monositler aterosklerotik süreçte santral rol oynamalarına karşın plazma kolesterol metabolizmasında çok daha az önemlidirler. Bu ilişki in vitro çalışmalarda gözlenen tutarsız bulgulardan sorumlu olabilir. İnsan hepatik hücre dizisindeki çalışmalar, PPAR  $\beta/\delta$  etkileri hücre dizileri arasında farklı olabileceğinden kolesterol metabolizmasında çok daha uygun olacaktır. Son olarak WOSCOPS'a katılanların VKİ'leri normal aralıktadır. 1118 bireyden sadece 95'inde VKİ 30'un üzerindedir. Hem db/db fareler hem de rhesus maymunların obez ve insüline dirençli olduğu dikkate alınmalıdır ki her iki durum da enerji homeostazını etkiler ve lipid lipoprotein parametrelerine farklı PPAR  $\beta/\delta$  ilişkileriyle sonuçlanabilir. Skogsberg ve ark.larının çalışmasında lipid parametreleri üzerinde PPAR  $\beta/\delta$  genotipi ve VKİ arasında etkileşim gözlenmedi. Ancak birlikte ele alındığında, Skogsberg ve ark.larının çalışmaları ve hayvan çalışmaları, gerçekte PPAR  $\beta/\delta$ 'nın kolesterol metabolizmasında yer aldıklarını göstermektedir.

Statinler kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleridir. Statin tedavisinin in vitro PPAR $\gamma$  aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. PPAR $\gamma$  statinlerin

neden olduğu kolesterol depleasyonu ile aktive edilir. Bu durum, SREBP'ler olarak adlandırılan kolesterol-sensitif transkripsiyon faktörlerinin kesimini tetikleyerek transkripsiyonel aktivitede [67] ve reseptör için endojen ligandların üretiminde [68] artışa neden olur. PPAR $\alpha$  ise statinler tarafından tamamen farklı bir Rho protein ailesinin yer aldığı bir yolak ile aktive edilir [69]. Bunların aksine PPAR  $\beta/\delta$ 'nın in vivo statinler tarafından etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. WOSCOPS çalışması orta derecede hiperkolesterolemik erkeklerde PPAR  $\beta/\delta$  +294T/C polimorfizmi ve statin tedavisinde gen-ilaç etkileşimlerinin bulunup bulunmadığının keşfedilmesine olanak vermiştir. +294 T/C polimorfizmi gen ekspresyonunda Sp1 transkripsiyon faktörünün bağlandığı gen ekspresyonu açısından potansiyel olarak önemli bir bölgede lokalizedir [25]. Ancak bu polimorfizmin pravastatin tedavisine cevapta herhangi bir etkisi saptanamamıştır. Yine de statinlerin PPAR  $\beta/\delta$  mRNA ve protein düzeylerini olduğu gibi reseptör aktivasyonunu değiştirebileceği ihtimali gözardı edilemez. PPAR'lar inflamatuvar süreçlerde düzenleyici görev alırlar [70]. Ayrıca PPAR aktivatörlerinin NF- $\kappa$ B, AP-1 ve STAT-1 sinyal yollarını baskılayarak sitokinleri ve matriks metalloproteinazları inhibe ettikleri gösterilmiştir [71]. WOSCOPS'ta PPAR  $\beta/\delta$ 'nın inflamatuvar süreçte yer aldığı kesinlik kazanmamıştır, fakat fare çalışmalarında nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç tedavisinin PPAR  $\beta/\delta$ 'dan bağımsız olduğunu göstermiştir [72]. Sonuç olarak Skogsberg ve ark.'nın çalışması PPAR  $\beta/\delta$  +294T/C polimorfizmi ve koroner hastalıkta risk faktörü kabul edilen plazma HDL-kolesterol konsantrasyonu arasındaki ilişki baz alınarak insanlarda kolesterol metabolizmasında yer aldığını önermektedir. PPAR  $\beta/\delta$  +294T/C polimorfizminin KKH riskini düzenlemeye de eğilimli olduğu ayrıca PPAR  $\beta/\delta$  ve PPAR $\alpha$  arasındaki gen-gen etkileşiminin plazma LDL-kolesterol düzeylerini etkilediğini ileri sürmüşlerdir.

PPAR $\gamma$  memeli adipoz dokusu, makrofajlar, T hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve aterosklerotik lezyonların köpük hücrelerinde eksprese edilen bir nükleer reseptördür. Preadiposit farklılaşmasında ve periferik dokularda insülin-aracılı glukoz alımında yer alan çeşitli genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde görevlidir [73-78]. Ayrıca PPAR $\gamma$  antiaterojenik etki lehine immün ve enflamasyon supressif fonksiyona da sahiptir [79]. PPAR $\gamma$  reseptörü ve önemli antidiyabetik etkili PPAR $\gamma$  aktivatörlerinden biri olan thiazolidinedione aktivasyonu ile belirgin insülin direnci gelişebilir [80]. Ayrıca bu liganın aterotrombozun önlenmesinde potansiyel olarak yararlı çeşitli non-hipoglisemik etkileri bildirilmiştir [81]. Thiazolidinedione LDL-kolesterol oksidasyonunu [82] modifiye ederek PAI-1 (plasminojen aktivatör inhibitör-1), fibrinojen [83,84], platelet agregasyonu [85], düz kas hücre migrasyonu [86] ve intima-media kalınlaşmasını [87] azaltır ve enflamatuvar cevabı inhibe eder [88]. PPAR $\gamma$  aktivasyonu reaktif oksijen türlerini azaltabilir [89]. PPAR $\gamma$  antiaterojenik, antioksidatif, anti-enflama-



tuvar ve antifibrinolitik etkilere sahip olduğundan ve bu proteinin eksikliği akut vasküler olaylara neden olabilir. Bu nedenle PPAR $\gamma$  koroner arter hastalığında potansiyel aday gen olarak kabul edilmektedir.

En yaygın insan PPAR $\gamma$  gen mutasyonu ekzon B'de (kodon12) sitozin guanin değişimidir. Bu değişim proteinde prolin alanin aminoasit değişimiyle sonuçlanmaktadır [90]. Başlangıçta sadece adipogenez ve glukoz homeostazında rol oynadığı tanımlanmıştır. Son çalışmalarda hücre büyümesi, migrasyon ve enflamasyonun regülasyonu ile ilişkileri gösterilmiştir [91]. PPAR $\gamma$ -2 insülin sinyal yolunda, insülin direncinde ve tip 2 DM'in gelişiminde de rol oynamaktadır. PPARG geni P12A polimorfizminin vasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [43-48]. Bir meta-analizde bu polimorfizmin, Altsuher ve ark.ları tarafından tip 2 diyabette %21 oranında riski azalttığı bildirilmiştir [45]. Ayrıca A12 allel taşıyıcıları anlamlı derecede daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) [46], daha düşük insülin direnci [43,44] ve azalmış kan basıncına [47,48] sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ateroskleroz gelişiminde olası rolünü önermektedir. Veriler, A12A genotipinin karotid-intima kalınlaşmasında azalma ile ilişkisinin gösterilmesiyle desteklenmiştir [90,92]. Bununla birlikte akut miyokard infarktüsü (AMİ), koroner kalp hastalığı (KKH) ve iskemik inme klinik bulgularıyla ilişkisi hakkında az bilgi bulunmaktadır [93-95]. İskemik inme riskinin azaldığı bildirilmiştir [96].

Zafarmand ve ark.ları, Danimarka toplumunda PPAR $\gamma$  Pro12A'la polimorfizminin akut miyokard infarktüsü, koroner kalp hastalığı ve iskemik inme riski ilişkisini araştırdıkları vaka-kontrol ve meta-analiz çalışmalarında [97], alanin allel taşıyıcılarının yaygın prolin allel taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında, KKH ve iskemik inme riskinin değişmediğini ve PPAR $\gamma$  P12A polimorfizminin miyokard infarktüsü, KKH ve iskemik inme riski ile ilişkili olmadığını savunmuşlardır.

PPAR $\gamma$  geni ekzon 6'da C161T polimorfizmi tanımlanmıştır [98,99]. T-161 alleli teorik olarak inflamasyon AMİ'nin oluşumunda yer aldığından [99], inflamasyon belirteci leptin [100] düzeylerinin plazma seviyesindeki artışla ilişkilidir. Ancak AMİ ve LDL'nin oksidatif modifikasyonu ile bu genetik varyantın ilişkisi yoğun olarak araştırılmamıştır.

Çin toplumunda yapılan bir çalışmada Liu ve ark.ları tarafından, PPAR $\gamma$  C161T genotipleri ile Çin toplumunda koroner arter hastalığı (KAH) arasında önemli bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir [42]. PPAR $\gamma$  CC homozigotlar, T allel taşıyıcılarla karşılaştırıldığında artmış KAH riskine sahip bulunmuştur. Bu bulguları, daha önce Avustralyalı beyazlarda yapılan çalışma ile [93] T-161 allel taşıyıcılarında açlık kan şekeri lehine bulguları olan daha önceki raporlarla [99] uyumludur. Bu veriler T-161 allelinin KAH'a karşı protektif bir etkiye sahip olduğu hipotezini desteklemektedir.

Bununla birlikte Liu ve ark.'nın çalışmasında diyabet ve vücut kitle indeksinden bağımsız olan PPAR $\gamma$  CC-161

homozigot genotipi ve KAH arasındaki önemli ilişki, PPAR $\gamma$  CC-161 homozigotların, açlık kan şekerinden bağımsız olarak T-161 allel taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında, artmış KAH riskine sahip olduklarını önermektedir. Bu çalışmada T allel taşıyanlar CC homozigotlardan daha az damar hastalığına eğilimli olmalarına rağmen, PPAR $\gamma$  genotipleri ile ilerlemiş aterosklerotik koroner damar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak PPAR $\gamma$  polimorfizmi ile KAH fenotipleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve CC-161 homozigotların T-161 allel taşıyanlara göre akut koroner sendroma daha eğilimli olduklarını gösteren bulguları mevcuttur. Koroner arter hastalığı enflamatuvar hastalığın bir parçası olarak kabul edilir [101] ve akut koroner sendromlu hastalarda koroner arter duvar enflamasyonu ve kolay yırtılabilen aterosklerotik plaklarla ilişkili olabilir. Bu nedenle PPAR $\gamma$  C161T polimorfizmi, vasküler damar inflamasyonu ve akut koroner sendromun başlangıcı arasında bir ilişki bulunabilir.

Chao ve ark.ları çalışmalarında, geleneksel koroner risk faktörleri arasında yer alan hipertansiyon, DM ve sigara kullanımından bağımsız olarak, homozigot TT-161 genotipinin prematüre AMİ gelişiminde risk faktörü olduğuna işaret etmektedir [102].

Oksidatif stresin, sigara kullanımı gibi geleneksel koroner risk faktörlü hastalarda endotel fonksiyon bozukluğunun patojenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir [103] ve Ox-LDL'nin ateroskleroz gelişiminde önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. LDL'nin oksidatif modifikasyonu immunojenik epitoplara neden olmaktadır ve bunu destekler şekilde insan serumunda Ab-ox-LDL bulunmuştur [104]. AMİ'li hastalarda yüksek Ab-ox-LDL titresinin tespit edilmesinin, enflamatuvar cevapta ve plak instabilitesinin gelişiminde rolü olduğuna işaret edilmektedir [105]. Ayrıca sigara kullanımı genç yaşlarda AMİ gelişimi için major risk faktörüdür [106]. Chao ve ark.larının çalışmasında sigara kullananlarda Ab-ox-LDL plazma düzeyleri değerlendirilmiş ve bu değerlerin PPAR $\gamma$  T-161 allel taşıyıcılarında önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda ligandlar tarafından PPAR $\gamma$  aktivasyonunun, PAI-1 ve fibrinojen düzeylerini [107] ve platelet agregasyonunu [85] azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca PPAR $\gamma$  ligandlarının plak destabilizasyonu ile ilişkili olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir [77]. Bu gözlemler PPAR $\gamma$  gen mutasyonlarının, prematüre AMİ gelişiminde etkisi olduğunu desteklemektedir. PPAR $\gamma$  aktivatörleri inflamatuvar belirteç olduğu bilinen leptinin inhibisyonunun yer aldığı önemli anti-inflamatuvar etkiye sahiptir [88]. Leptin, proinflamatuvar sitokinlerin hem fagositoz hem de üretimini arttırabilir [99]. Ayrıca leptin AMİ riskinin artışı ile ilişkilidir ve AMİ esnasında bu serum belirtecinin yükseldiği gözlenmiştir [108].

Meirhaeghe ve ark.ları, PPAR $\gamma$  C161T polimorfizmini inceledikleri çalışmalarında homozigot TT-161 genotip frekansını beyaz ırkta çok düşük sıklıkta bulmuşlardır

(ort. %1,6-2.5) [99]. Aksine Chao ve ark.larının çalışma toplumunu oluşturan Çinlilerde TT-161 genotipi, kontrol grubunda dahi daha yüksek prevalansta gözlenmiştir (ort. %5.5).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır

## Kaynaklar

- [1] Novelli G, Borgiani P, Giardina E, Mango R, Contino G, *et al.* Role of genetics in prevention of coronary atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18:368–71.
- [2] Beaven SW, Tontonoz P. Nuclear Receptors In Lipid Metabolism: Targeting the Heart of Dyslipidemia. *Annu Rev Med* 2006; 57:313–29.
- [3] Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004; 94:1168-78.
- [4] Kota BP, Huang TH-W, Roufogalis BD. An overview on biological mechanisms of PPARs. *Pharmacological Research* 2005; 51:85-94.
- [5] Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Liao D, Boisvert WA, *et al.* Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. *Science* 2003; 302(5644): 453-7.
- [6] Yumuk VD. Targeting components of the stress system as potential therapies for the metabolic syndrome: the peroxisome-proliferator-activated receptors. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083:306-18.
- [7] Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascular Pharmacology* 2006; 45:19-28.
- [8] Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20:649-688.
- [9] Peters JM, Hennuyer N, Staels B, Fruchart JC, Fievet C, *et al.* Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha deficient mice. *J Biol Chem* 1997; 272:27307-12.
- [10] Guerre-Millo M, Rouault C, Poulain P, André J, Poitout V, *et al.* PPAR-alpha-null mice are protected from high fat diet-induced insulin resistance. *Diyabetes* 2001; 50:2809-14.
- [11] Tsuchida A T, Yamauchi M, Takekawa S. Hada Y, Ito Y, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity related inflammation in adipose tissue. *Diyabetes* 2005; 54:3358-70.
- [12] Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, Clavey V, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha reduces cholesterol esterification in macrophages. *Circ Res* 2003; 92(2):212-7.
- [13] Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, *et al.* Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diyabetes* 1997; 46(8):1319-27.
- [14] Sapone A, Peters JM, Sakai S, Tomita S, Papiha SS, *et al.* The human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene: identification and functional characterization of two natural allelic variants. *Pharmacogenetics*. 2000; 10:321–333.
- [15] Vohl MC, Lepage P, Gaudet D, Brewer CG, Betard C, *et al.* Molecular scanning of the human PPAR $\alpha$  gene: association of the L162v mutation with hyperapobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000; 41:945-952.
- [16] Tai ES, Semssie S, Cupples LA, Corella D, Wilson PW *et al.* Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(5):805–10.
- [17] Oliver WR Jr, Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, *et al.* A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5306-11.
- [18] Leibowitz MD, Fievet C, Hennuyer N, Peinado-Onsurbe J, Duez H, Bergera J, *et al.* Activation of PPAR delta alters lipid metabolism in db/db mice. *FEBS Lett* 2000; 473(3):333-6.
- [19] Wang YX, Lee CH, Tiep S, Yu RT, Ham J, *et al.* Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003; 113(2):159-70.
- [20] Wang YX, Zhang CL, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, *et al.* Regulation of Muscle Fiber Type and Running Endurance by PPAR $\delta$ . *PLoS Biol* 2004; 2(10): e294.
- [21] Luquet S, Gaudel C, Holst D, Lopez-Soriano J, Jehl-Pietri C, *et al.* Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diyabetes. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740:313-7.
- [22] Grimaldi PA . Regulatory role of peroxisome proliferator activated receptor delta in muscle metabolism. A new target for metabolic syndrome treatment? *Biochimie* 2005; 87:5-8.
- [23] Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:244-251.
- [24] Krämer DK, Al-Khalili L, Perrini S, Skogsberg J, Wretenberg P, *et al.* Direct activation of glucose transport in primary human myotubes after activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ . *Diyabetes* 2005; 54:1157-63.
- [25] Skogsberg J, Kannisto K, Cassel TN, Hamsten A, Eriksson P, *et al.* Evidence that peroxisome proliferator-activated receptor delta influences cholesterol metabolism in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(4):637-43.
- [26] Skogsberg J, McMahon AD, Karpe F, Hamsten A, Packard CJ, *et al.* West of Scotland Coronary Prevention Study. Peroxisome proliferator activated receptor delta genotype in relation to cardiovascular risk factors and risk of coronary heart disease in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med* 2003; 254(6):597-604.
- [27] Tashiro K, Kawabata K, Sakurai H, Kurachi S, Sakurai F, *et al.* Efficient adenovirus vector-mediated PPAR gamma gene transfer into mouse embryoid bodies promotes adipocyte differentiation. *J Gene Med* 2008;10(5):498-507.
- [28] Nicholson AC. Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis: the role of lipid regulation of PPARgamma signaling. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14(1):8-12.
- [29] Rosenson RS. Effects of peroxisome proliferator-activated receptors on lipoprotein metabolism and glucose control in type 2 diyabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99(4A):96B-104B.
- [30] Zhang L, Chawla A. Role of PPARgamma in macrophage biology and atherosclerosis. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(10):500-5.
- [31] Varga T, Nagy L. Nuclear receptors, transcription factors linking lipid metabolism and immunity: the case of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Eur J Clin Invest* 2008; 38(10):695-707.
- [32] Cho N, Momose Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as insulin sensitizers: from the discovery to recent progress. *Curr Top Med Chem* 2008; 8(17):1483-507.
- [33] Yue L, Mazzone T. PPARgamma stimulation of adipocyte apoe gene transcription mediated by the LXR pathway. *J Biol Chem* 2009; 284(16):10453-61.
- [34] Pascual G, Sullivan AL, Ogawa S, Gamliel A, Perissi V, *et al.* Anti-inflammatory and antidiabetic roles of PPARgamma. *No-vartis Found Symp* 2007; 286:183-96; discussion 196-203.

- [35] Xu Y, Farmer SR, Smith BD. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma interacts with CIITA x RFX5 complex to repress type I collagen gene expression. *J Biol Chem* 2007; 282(36):26046-56.
- [36] Sun X, Han R, Wang Z, Chen Y. Regulation of adiponectin receptors in hepatocytes by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone. *Diabetologia* 2006; 49(6):1303-10.
- [37] Semple RK, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. PPAR $\gamma$  and human metabolic disease. *J. Clin. Invest* 2006; 116(3):581-9.
- [38] Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:331-336.
- [39] Cook TA, Houten SM, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ : too much of a good thing cause harm. *EMBO Rep* 2004; 5:142-147.
- [40] Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, *et al.* Human metabolic syndrome resulting from dominant negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ . *Diabetes* 2003; 52:910-917.
- [41] Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45(12):1661-9.
- [42] Liu Y, Yuan Z, Liu Y, Zhang J, Yin P, *et al.* PPARgamma gene C161T substitution is associated with reduced risk of coronary artery disease and decreased proinflammatory cytokine expression. *Am Heart J* 2007; 154(4):718-24.
- [43] Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, *et al.* Impact of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(2):195-9.
- [44] Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, *et al.* A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20(3):284-7.
- [45] Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, *et al.* The common PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26:76-80.
- [46] Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 2003; 40(10):773-80.
- [47] Ostgren CJ, Lindblad U, Melander O, Melander A, Groop L, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: skaraborg hypertension and diabetes project. *J Hypertens* 2003; 21(9):1657-62.
- [48] Doney AS, Fischer B, Cecil JE, Boylan K, McGuigan FE, *et al.* Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPARG and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(3):555-8.
- [49] Savage DB. PPAR gamma as a metabolic regulator: insights from genomics and pharmacology. *Expert Rev Mol Med* 2005; 7(1):1-16.
- [50] Ringel J, Engeli S, Distler A, Sharma AM. Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  and diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254:450-453.
- [51] Tavares V, Hirata RD, Rodrigues AC, Monte O, Salles JE, *et al.* Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma C161T polymorphism on lipid profile in Brazilian patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(2):129-36.
- [52] Blüher M, Klem T, Gerike T, Krankergerg H, Schuler G, *et al.* Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants and the occurrence of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:545-51.
- [53] Peng DQ, Zhao SP, Nie S, Li J. Gene-gene interaction of PPAR-gamma and ApoE affects coronary heart disease risk. *Int J Cardiol* 2003; 92(2-3):257-63.
- [54] Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, *et al.* Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; 46:649-54.
- [55] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
- [56] Hamsten A, Iselius L, Dahlen G, de Faire U. Genetic and cultural inheritance of serum lipids, low and high density lipoprotein cholesterol and serum apolipoproteins A-I, A-II and B. *Atherosclerosis* 1986; 60:199-208.
- [57] Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330:1041-46.
- [58] Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43:527-50.
- [59] Shin M-J, Kanaya AM, Krauss RM. Polymorphisms in the peroxisome proliferator activated receptor alpha gene are associated with levels of apolipoprotein CIII and triglyceride in African-Americans but not Caucasians. *Atherosclerosis* 2008; 198:313-9.
- [60] Gouni-Berthold I, Giannakidou E, Müller-Wieland D, Faust M, Kotzka J, *et al.* Association between the PPARalpha L162V polymorphism, plasma lipoprotein levels, and atherosclerotic disease in patients with diabetes mellitus type 2 and in nondiabetic controls. *Am Heart J* 2004; 147:1117-24.
- [61] Lacquemant C, Lepretre F, Pineda Torra I, Manraj M, Charpentier G, *et al.* Mutation screening of the PPAR $\alpha$  gene in type 2 diabetes associated with coronary heart disease. *Diabetes Metab* 2000; 26:393-401.
- [62] Flavell DM, Pineda Torra I, Jamshidi Y, Evans D, Diamond JR, *et al.* Variation in the PPAR $\alpha$  gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in type II diabetic subjects. *Diabetologia* 2000; 43:673-80.
- [63] Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda Torra I, Taskinen MR, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105(12):1440-5.
- [64] Costet P, Legendre C, Moré J, Edgar A, Galtier P, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. *J Biol Chem* 1998; 273:29577-85.
- [65] Evans D, Aberle J, Wendt D, Wolf A, Beisiegel U, *et al.* A polymorphism, L162V, in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with lower body mass index in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Mol Med* 2001; 79:198-204.
- [66] Evans D, Wolf AM, Nellessen U, Ahle S, Kortner B, *et al.* Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(Suppl 1):S19-21.
- [67] Fajas L, Auboeuf D, Raspé E, Schoonjans K, Lefebvre AM, *et al.* The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR gamma gene. *J Biol Chem* 1997; 272:18779-89.
- [68] Manresa JM, Zamora A, Tomás M, Sentí M, Fitó M, *et al.* Relationship of classical and non-classical risk factors with genetic



variants relevant to coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(5):738-44.

- [69] Kim JB, Wright HM, Wright M, Spiegelman BM. ADD1/SREBP1 activates PPAR $\gamma$  through the production of endogenous ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:4333-37.
- [70] Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poulain P, *et al.* Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR $\alpha$  and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* 2001; 107:1423-32.
- [71] Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 2000; 49:497-505.
- [72] Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, *et al.* The PPAR $\alpha$ -leukotriene B<sub>4</sub> pathway to inflammation control. *Nature* 1996; 384:39-43.
- [73] Lemberger T, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12:335-363.
- [74] Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, *et al.* Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000; 106:1221-28.
- [75] Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, *et al.* PPAR- $\gamma$  dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* 2001; 7(1):48-52.
- [76] Clark RB, Bishop-Bailey D, Estrada-Hernandez T, Hla T, Puddington L, Padula SJ. The nuclear receptor PPAR  $\gamma$  and immunoregulation: PPAR  $\gamma$  mediates inhibition of helper T cell responses. *J Immunol.* 2000;164(3):1364-71.
- [77] Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83(11):1097-103.
- [78] Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, *et al.* Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(13):7614-9.
- [79] Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator activator- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998; 391(6662):79-82.
- [80] Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low dose rosiglitazone to sulfonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diyabet Med* 2000; 17(1):40-7.
- [81] Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134(1):61-71.
- [82] Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E, *et al.* Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. *Diyabetes* 1998; 47(1):130-3.
- [83] Fonseca VA, Reynolds T, Hemphill D, Randolph C, Wall J, *et al.* Effect of troglitazone of fibrinolysis and activated coagulation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diyabetes Complications* 1998; 12(4):181-6.
- [84] Nordt TK, Peter K, Bode C, Sobel BE. Differential regulation by troglitazone of plasminogen activator inhibitor type 1 in human hepatic and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4):1563-8.
- [85] Ishizuka T, Itaya S, Wada H, Ishizawa M, Kimura M, *et al.* Differential effect of the antidiabetic thiazolidinediones troglitazone and pioglitazone human platelet aggregation mechanisms. *Diyabetes* 1998; 47(9):1494-500.
- [86] Law RE, Meehan WP, Xi XP, Graf K, Wuthrich DA, *et al.* Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1996; 98(8):1897-905.
- [87] Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diyabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5):1818-20.
- [88] Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391(6662):82-6.
- [89] Garg R, Kumbkarni Y, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, *et al.* Troglitazone reduces reactive oxygen species generation by leukocytes and lipid peroxidation and improves flow-mediated vasodilatation in obese subjects. *Hypertension* 2000; 36(3):430-5.
- [90] Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M, Chinetti G, Zawadzki C, Haulon S, *et al.* Ala12Ala genotype of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 protects against atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4238-42.
- [91] Schiffrin EL, Amiri F, Benkirane K, Iglarz M, Diep QN. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension. *Hypertension* 2003; 42(4):664-8.
- [92] Al-Shali KZ, House AA, Hanley AJ, Khan HM, Harris SB, *et al.* Genetic variation in PPARG encoding peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35(9):2036-40.
- [93] Ridker PM, Cook NR, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, *et al.* Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(5):859-63.
- [94] Doney AS, Fischer B, Leese G, Morris AD, Palmer CN. Cardiovascular risk in type 2 diyabetes is associated with variation at the PPARG locus: a Go-DARTS study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(12):2403-7.
- [95] Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 P12A polymorphism and risk of coronary heart disease in US men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(8):1654-8.
- [96] Lee BC, Lee HJ, Chung JH. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism is associated with reduced risk for ischemic stroke with type 2 diyabetes. *Neurosci Lett* 2006; 410(2):141-5.
- [97] Zafarmand MH, van der Schouw YT, Grobbee DE, de Leeuw PW, Bots ML. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 P12A polymorphism and risk of acute myocardial infarction, coronary heart disease and ischemic stroke: A case-cohort study and meta-analyses. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(2):427-436.
- [98] Wang XL, Oosterhof J, Duarte N. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  C161 $\rightarrow$ T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res* 1999; 44:588-594.
- [99] Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cotel D, Lebel P, *et al.* A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 435-440.
- [100] Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, *et al.* Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12:57-65.
- [101] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- [102] Chao TH, Li YH, Chen JH, Wu HL, Shi GY, *et al.* The 161TT genotype in the exon 6 of the peroxisome-proliferator-activated



receptor gamma gene is associated with premature acute myocardial infarction and increased lipid peroxidation in habitual heavy smokers. *Clinical Science* 2004; 107:461–6.

- [103] Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, Nakamura S, Fukushima H, *et al.* Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4):539-45.
- [104] Witztum, J. L. and Steinberg, D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.*1991; 88:1785–92.
- [105] Tsai WC, Li YH, Chao TH, Chen JH. Relation between antibody against oxidized low-density lipoprotein and extent of coronary atherosclerosis. *J Formos Med Assoc* 2002; 101(10):681–4.
- [106] Li YH, Chen JH, Tsai WC, Chao TH, Guo HR, *et al.* Synergic effect of thrombomodulin promoter -33G/A polymorphism and smoking on the onset of acute myocardial infarction. *Thromb Haemostasis* 2002; 87(1):86–91.
- [107] Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, *et al.* Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7):2108–16.
- [108] Söderberg S, Ahrén B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, *et al.* Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 246:409–18.