

# Παραοξονάση - 1 και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2



Αναστ. Χατζηκηδήρογλου

Χατζηκηδήρογλου Αναστάσιος<sup>1</sup>, Παθολόγος, Μακέδου Καλή<sup>2</sup>, Λέκτορας Ιατρικής Βιοχημείας, Σαββόπουλος Χρήστος<sup>1</sup>, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Χατζητόλιος Απόστολος<sup>1</sup>, Καθηγητής Παθολογίας, Χίτογλου Αρετή<sup>3</sup>, Καθηγήτρια Κλινικής Βιοχημείας  
1. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης,  
2. Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,  
3. Εργαστήριο Λιπιδίων και Πρόληψης των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων από την Παιδική Ηλικία, Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

## Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Χατζηκηδήρογλου Αναστάσιος  
Μιαούλη 25, 55337, Τριανδρία, Θεσσαλονίκη  
Τηλ. 2310900077,  
e-mail: [tasosxatzi@yahoo.com](mailto:tasosxatzi@yahoo.com)

## Περίληψη

Η παραοξονάση-1 (PON-1) είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο, συνδεδεμένο με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από την οξείδωση και την παραγωγή οξειδωμένων μορίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), αλλά και από την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Υπάρχουν πολυμορφισμοί του γονιδίου της PON-1, στους οποίους οφείλεται σε μεγάλο βαθμό η ετερογένεια στην ενεργότητα του ενζύμου ανάμεσα στα άτομα ενός πληθυσμού και ανάμεσα στους πληθυσμούς ανά τον κόσμο. Η PON-1 φαίνεται να υφίσταται μεταβολές στο Σακχαρώδη Διαβήτη αφού επηρεάζεται η ενεργότητά της από την πρόοδο της νόσου αλλά και από άλλους παράγοντες, όπως η αντιδιαβητική αγωγή. Με τον τρόπο αυτό, ελαττώνεται η προστατευτική δράση του ενζύμου και επιτείνονται οι επιπλοκές της νόσου.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Παραοξονάση-1, αθηροσκλήρωση, οξείδωση, σακχαρώδης διαβήτης

# Paraoxonase 1 and Diabetes Mellitus

Chatzihidiroglou A<sup>1</sup>, Makedou K<sup>2</sup>, Savvopoulos C<sup>3</sup>, Hatzitolios A<sup>1</sup>, Hitoglou A<sup>3</sup>

1. 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, A.U.Th., 2. Laboratory of Biological Chemistry, Medical School, A.U.Th., 3. Laboratory of Lipids and Cardiovascular Disease Prevention for Childhood, AHEPA University Hospital, A.U.Th

## Summary

Paraoxonase-1 (PON-1) is an antioxidant enzyme, linked to high density lipoprotein (HDL), and plays an important role in the protection from oxidation and formation of oxidized low density lipoprotein (LDL) molecules, as well as from atherosclerosis. There are polymorphisms of the PON-1 gene which are responsible for the differences in PON-1 activity among individuals. In patients with Diabetes Mellitus, PON-1 activity is affected by the progress of the disease, the antidiabetic drugs and by other factors, resulting in diminished enzyme activity and in various Diabetes Mellitus vascular complications.

## Εισαγωγή

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια μακροχρόνια διαδικασία, στην οποία η οξειδωση παίζει σημαντικό ρόλο. Η οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (oxLDL) στο πλάσμα και στο αρτηριακό τοίχωμα θεωρείται ότι συμβάλλει καθοριστικά στην έναρξη της δημιουργίας και την οργάνωση της αθηρωματικής πλάκας [1]. Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση [2], που θεωρείται ότι οφείλεται σε μεγαλύτερη ευαισθησία της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στην οξειδωση, στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες των ατόμων αυτών, αλλά και στη διαταραχή της δράσης της παραοξονάσης-1 (PON-1), ενός αντιοξειδωτικού ενζύμου που σχετίζεται με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) [3].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η HDL προστατεύει από τη λιπιδική υπεροξειδωση με τη βοήθεια της PON-1, που βρίσκεται συνδεδεμένη με το σωματίδιο της HDL [4]. Έχει διαπιστωθεί ότι η μεγαλύτερη ενεργότητα του ενζύμου αυτού παρατηρείται σε εκείνες τις υποτάξεις της HDL που εξυπηρετούν την ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης προς το ήπαρ

[5]. Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιαστεί η PON-1, η βιοχημεία, η γενετική και ο ρόλος του ενζύμου, αλλά και οι μελέτες που έχουν συνδέσει τη μεταβολή της ενεργότητας του ενζύμου αυτού στο ΣΔ με την εξέλιξη της νόσου και τις επιπλοκές της.

## Παραοξονάση-1: γενετική

Η PON-1 είναι μια πρωτεΐνη 354 αμινοξέων, με μοριακό βάρος 43kDa, και αποτελεί ένα από τα τρία ένζυμα της οικογένειας των ενζύμων της παραοξονάσης. Η PON-1 περιγράφηκε λεπτομερώς από τον Aldridge το 1953, στο πλαίσιο της μελέτης του ρυθμού υδρόλυσης της παραοξόνης, του τοξικού μεταβολίτη του παραθείου, σε διάφορους ιστούς αρουραίων και κονίκλων [6]. Από τους δύο τύπους εστερασών που μελέτησε (Α και Β) την Α-εστεράση του ορού την ονόμασε παραοξονάση (PON). Αργότερα διακρίθηκαν τρεις διαφορετικοί τύποι παραοξονάσης (PON-1, PON-2, PON-3) [7].

Μελέτες έδειξαν ότι η δραστηριότητα PON-1 του ορού του ανθρώπου είναι διαφορετική ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα. Είχε φανεί ότι υπάρχουν δύο ή και τρεις διαφορετικοί φαινότυποι, οι οποίοι αντιστοιχούσαν σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή ενεργότητα του ενζύμου. Παράλληλα διαπιστώθηκε ότι

υπάρχει διαφορά στη συχνότητα του χαμηλής ενεργότητας ενζύμου στους διάφορους πληθυσμούς με διαφορετική γεωγραφική και φυλετική κατανομή. Συγκεκριμένα, ήταν πιο αυξημένη η συχνότητα του χαμηλής ενεργότητας ενζύμου στους Καυκάσιους από ότι στους Αφρικανούς ή στους Ασιάτες [8].

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της PON-1 μελετήθηκαν αρχικά από τους Adkins και συν., οι οποίοι διερεύνησαν την κωδική περιοχή της PON-1 στο ανθρώπινο γονιδίωμα και διαπίστωσαν δύο θέσεις πολυμορφισμού: η μια Arg/Gln στη θέση 192 [τα δύο αλληλόμορφα ονομάστηκαν Q και R (Q192R)], και η δεύτερη στη θέση 55, με L και M τα δύο αλληλόμορφα (M55L). Οι πολυμορφισμοί αυτοί ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τη διαφορετική ενεργότητα της PON-1 ανάμεσα σε διάφορα άτομα [9]. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι οι ομοζυγώτες QQ παρουσίαζαν χαμηλότερη ενεργότητα της PON-1, σε σχέση με τους RR [10]. Λίγα χρόνια αργότερα, διαπιστώθηκε ότι ο πολυμορφισμός M55L της PON-1 δεν επηρεάζει μόνο την ενεργότητα, αλλά και τη συγκέντρωση της PON-1, δηλαδή άτομα με την L ισομορφή είχαν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις PON-1 από εκείνα με την μεθειονίνη στη θέση 55 (M ισομορφή) [11]. Υπάρχουν, όμως, μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα R και L αλληλόμορφα σχετίζονται όχι μόνο με αυξημένη ενεργότητα του ενζύμου, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα [12, 13], κάτι που αποτελεί παράδοξο φαινόμενο.

### Παραοξόνωση -1: βιοχημεία και ρόλος

Στον άνθρωπο η PON-1 παράγεται στο ήπαρ, δεδομένου ότι έχει βρεθεί mRNA της μόνο σ' αυτόν από τους ανθρώπινους ιστούς που μελετήθηκαν [14]. Στον ορό βρίσκεται ενσωματωμένη στο σωματίδιο της HDL. Πρόκειται για ένα ένζυμο με τρεις υδατανθρακικές αλυσίδες να αποτελούν το 15,8% του βάρους της [15]. Διακρίνονται δύο μορφές της PON-1 ανάλογα με την οξειδωτική κατάστασή της: η μια με ελεύθερα κατάλοιπα κυστεΐνης και η άλλη, η δραστική μορφή, με δισουλφιδικό δεσμό [16].

Η PON-1 έχει δραστηριότητα οργανοφωσφατάσης, αρυλεστεράσης και λακτονάσης. Η PON-1 υδρολύει συγκεκριμένα οργανοφωσφορικά, όπως η παραοξόνη που είναι μεταβολίτης του εντομοκτόνου παραθείου. Ο φυσιολογικός της ρόλος σχετί-

στηκε αρχικά με την αναστολή της παραγωγής των υπεροξειδίων κατά τη λιπιδική υπεροξείδωση στο σωματίδιο της LDL. Με τον τρόπο αυτό συμβάλλει στην αντιαθηρογόνο δράση της HDL, προστατεύοντας την LDL από την οξείδωση [17, 18]. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι προστατεύει την LDL και την HDL και με την αποδόμηση συγκεκριμένων οξειδωμένων εστέρων της χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων που περιέχονται στις οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες [19]. Είναι φανερό, ότι η PON-1 έχει μοναδικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και η δράση της συνεχίζεται και μετά την εξάντληση των αντιοξειδωτικών βιταμινών, όπως η βιταμίνη E, που περιέχονται στο σωματίδιο της LDL και είναι, συνεπώς, πιο προστατευτική από αυτές.

Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την ενεργότητα της PON-1. Η ηλικία, το φύλο, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η δίαιτα είναι κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες. Συγκεκριμένα, η ενεργότητα της PON-1 ελαττώνεται με την ηλικία πιθανόν λόγω αυξημένου οξειδωτικού στρες, αλλά και λόγω ελάττωσης της περιεκτικότητας της PON-1 σε -SH ομάδες [18, 20]. Στις γυναίκες φαίνεται να είναι οριακά πιο αυξημένη η ενεργότητα της PON-1, αλλά τα δεδομένα είναι πολύ λίγα [21]. Η μελέτη των Marshillah και συν. έδειξε ότι σε αλκοολικούς ασθενείς η ενεργότητα της PON-1 είναι ελαττωμένη [22], αλλά και το κάπνισμα ελαττώνει την ενεργότητα του ενζύμου μέσω ελάττωσης της περιεκτικότητάς του σε θειολικές ομάδες [23]. Φαίνεται ότι χρειάζεται να περάσουν δύο με τρεις μήνες μετά τη διακοπή του καπνίσματος για να επανέλθει η ενεργότητα της PON-1. Η διατροφή είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει την ενεργότητα της PON-1. Ένα λιπαρό γεύμα μπορεί να ελαττώσει παροδικά την ενεργότητα κατά 27% [24], ενώ τα αντιοξειδωτικά των τροφών προστατεύουν το ένζυμο από την οξειδωτική τροποποίηση και ενισχύουν την αντιοξειδωτική του δράση [19, 25]. Επιπλέον, διάφορα φάρμακα φαίνεται να επηρεάζουν θετικά την ενεργότητα της PON-1. Τα υπογλυκαιμικά φάρμακα φαίνεται να δρουν αντιοξειδωτικά και η γεμφιβροζίλη αυξάνει την ενεργότητα του ενζύμου [26].

### Σακχαρώδης Διαβήτης και PON-1

Ο ΣΔ είναι μεταβολικό νόσημα που σχετίζεται, γενικότερα, με οξειδωτικές βλάβες στον οργανισμό.

Κατά συνέπεια, η LDL αποτελεί ένα πιθανό στόχο της γλυκόζης και μπορεί εξίσου να υποστεί γλυκοζυλίωση και οξειδωση [27]. Η παρουσία προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσης θα μπορούσε να εξηγηθεί τόσο από την αυξημένη ευαισθησία των λιποπρωτεϊνών στην οξειδωση, αλλά και από ελάττωση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών του πλάσματος στο ΣΔ.

Αναφορικά με την PON-1, μελέτες των Lettelier και συν. [28] και Gupta και συν. [29] έδειξαν ότι η ενεργότητα της PON-1 είναι ελαττωμένη ακόμη και στα πρώτα στάδια του ΣΔ. Η ελάττωση αυτή της ενεργότητας έχει αποδοθεί στη γλυκοζυλίωση του ίδιου του ενζύμου, σύμφωνα με τη μελέτη των Hendrick και συν. [30] στην οποία επώαση κεκαθαρμένης παραοξονάσης με γλυκόζη *in vitro* οδήγησε σε ελάττωση της ενζυμικής ενεργότητας κατά 40%. Ανάλογη ελάττωση διαπιστώθηκε στην ίδια μελέτη και *in vivo* σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2. Προγενέστερες μελέτες είχαν δείξει ότι η HDL παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία στη γλυκοζυλίωση και στην ομοκυστεϊνυλίωση *in vitro* [31].

Επιπλέον, μελέτη των Ikeda και συν. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είχαν μικρότερη ενεργότητα της PON-1 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με υγιείς, αλλά και ασθενείς με μακροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ σε σχέση με άλλους χωρίς επιπλοκές [32]. Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν την παραπάνω άποψη σε ασθενείς με διαβητικό πόδι και αμφιβληστροειδοπάθεια [33, 34]. Επιπλέον, τα επίπεδα της PON-1 ελαττώνονται με την πρόοδο της νόσου του ΣΔ τύπου 2 [35]. Πιθανολογήθηκε ότι η απομάκρυνση της PON-1 από το σωματίδιο της HDL την καθιστά ελεύθερη και δυσλειτουργική [36]. Σε μια άλλη προσπάθεια για αιτιολόγηση διατυπώθη-

κε η άποψη ότι στο ΣΔ που η HDL είναι μικρότερη σε μέγεθος, η έκκριση της PON-1 ελαττώνεται [36], αλλά και ότι τα ελαττωμένα επίπεδα της HDL στο ΣΔ σχετίζονται με ελαττωμένη ενεργότητα της PON-1 [37] και άρα με αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές. Οι απόψεις είναι αντικρουόμενες αναφορικά με την παρατήρηση για την ελάττωση της συγκέντρωσης της PON-1, αφού αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι στο ΣΔ δεν μεταβάλλεται η συγκέντρωση, αλλά η ενεργότητα του ενζύμου [34, 38].

Επιπλέον, και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έχει παρατηρηθεί χαμηλή ενεργότητα της PON-1 η οποία, μαζί με υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β-48 και ελαττωμένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Ε, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αγγειακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακή νόσο [39].

### Συμπεράσματα

Η PON-1 είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο με ευεργετικές ιδιότητες για τον οργανισμό. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, αλλά και πολυμορφισμοί του γονιδίου της επηρεάζουν τη λειτουργικότητά της. Στο ΣΔ φαίνεται ότι επηρεάζεται η ενεργότητα του ενζύμου. Η ελαττωμένη λειτουργικότητα της HDL και η ελαττωμένη ενεργότητα της PON-1 ευθύνονται σε ένα βαθμό για τον αυξημένο κίνδυνο των διαβητικών ασθενών τύπου 1 και 2 για αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά συμβάματα. Πιθανόν, η PON-1 να μπορέσει στο μέλλον να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο, ώστε με τη βελτίωση της ενεργότητάς της να μπορέσουν να ελαττωθούν οι επιπλοκές του ΣΔ, και κατ'επέκταση η θνητότητα από αυτές, αλλά και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των διαβητικών ασθενών.

### Βιβλιογραφία

1. Witztum JL and Steinberg D. Role of oxidised low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-1792.
2. Fagan TC and Sowers J. Type 2 diabetes mellitus: greater cardiovascular risks and greater benefits of therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1033-1034.
3. Sampson MJ, Braschi S, Willis G, Astley SB. Paraoxonase-1 (PON-1) genotype and activity and *in vivo* oxidized plasma low-density lipoprotein in Type II diabetes. *Clin Sci* 2005; 109: 189-197.
4. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L. Structure and evolution of the serum Paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11(5): 412-419.
5. Bergmeir C, Siekmeir R, Gross W. Distribution of Paraoxonase activity in HDL Fractions. *Clin Chem* 2004; 50(12): 2309-2315.
6. Aldridge WN. Serum esterases I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 53: 110-117.
7. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498-507.
8. Diepgen TL, Geldmacher von Mallinkrodt M. The human

- serum paraoxonase polymorphism. *Arch Toxicol Suppl* 1986; 9: 154–158.
9. Deakin SP and James RW. Genetic and environmental factors for modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase. *Clin Sci* 2004; 107: 435–437.
  10. Adkins S, Gan Kn, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191 for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993; 52:598–608.
  11. Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanché H, Passá P, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; 99: 62–66.
  12. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1995; 96: 3005–3008.
  13. Mackness B, Mackness MI, Durrington PN, Arrol S, Evans AE, McMaster D, Ferrières J, Ruidavets JB, Williams NR, Howard AN. Paraoxonase activity in two healthy populations with differing rates of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 4–10.
  14. Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ, Furlong CE. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry* 1991; 30: 10141–10149.
  15. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. The hunt for nutritional and pharmacological modulators of paraoxonase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1248–1250.
  16. Abbot CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1812–1818.
  17. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286: 152–154.
  18. Jaouad L, de Guise C, Berrougui H, Cloutier M, Isabelle M, Fulop T, Pavette H, Khalil A. Age-related decreased in high-density lipoproteins antioxidant activity is due to an alteration in the PON1's free sulfhydryl groups. *Atherosclerosis* 2006; 185: 191–200.
  19. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581–1590.
  20. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 59–66.
  21. Ali AB, Zhang Q, Lim YK, Dong F. Expression of Major HDL-associated antioxidant PON1 is gender dependent and regulated during inflammation. *Free Rad Biol Med* 2003 34(7): 824–829.
  22. Marsillach J, Ferre N, Vila MC and Lligona A. Serum Paraoxonase-1 in chronic alcoholic: Relationship with Liver disease. *Clin Biochem* 2007; 40: 645–650.
  23. Nishio E, Watnabe Y. Cigarette smoke extracts inhibits Paraoxonase activity by modification of the Enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236: 289–293.
  24. Milutinovic ZR, Popovic T, Pekovic GP, Arsic A. Lower Serum Paraoxonase-1 Activity Is Related to Linoleic and Docosahexanoic Fatty Acids in Type 2 Diabetic Patients. *Arch Med Res* 2012; 43: 75–82.
  25. Rock W, Rosenblat M, Lotan RM, Levy AP. Consumption of Wonderful Variety Pomegranate Juice and Extract by Diabetic Patients Increases Paraoxonase 1 Association with High-Density Lipoprotein and Stimulates Its Catalytic Activities. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 8704–8713.
  26. Balogh Z, Series I, Harangi M, Kovacs P. Gemfibrozil increases Paraoxonase activity in type 2 Diabetic patients. A new hypothesis of the beneficial action of Fibrates. *Diabetes Metab (Paris)* 2001; 27: 604–610.
  27. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405–412.
  28. Letellier C, MP Durou, AM Jouanolle, JY Le Gall. Serum Paraoxonase activity and Paraoxonase gene polymorphism in type 2 Diabetic patients with or without vascular complications. *Diabetes Metab* 2002; 28(4):297–304.
  29. Gupta N, Binukumar BK, Singh S, Sunkaria A. Serum paraoxonase-1 (PON1) activities (PONase/AREase) and polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus in a North-West Indian population. *Gene* 2011; 487: 88–95.
  30. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu M-X, Harper CM. Glycation impairs high density lipoprotein function. *Diabetologia* 2000; 43: 312–320.
  31. Singh S, Venketesh S, Verma JS, Verma M. Paraoxonase (PON1) activity in north west Indian Punjabis with coronary artery disease & type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2007; 125: 783–787.
  32. Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y. Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 598–602.
  33. Lixandru RD, Mohora M, Coman A, Stoian I. Diet and Paraoxonase 1 Enzymatic activity in diabetic foot patients from Romani and Belgium: Favorable Association of High Flavanoid Dietary intake with arylesterase activity. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 294–301.
  34. Inoue M, Suehiro T, Nakamura T, Ikeda Y. Serum arylesterase /Diazoxone Activity and genetic polymorphisms in patients with type 2 Diabetes. *Metabolism* 2000; 49(11): 1400–1405.
  35. Rozek LS, Hatsukami TS, Richter RJ and Ranchalis J. The correlation of paraoxonase (PON1) activity with lipid and lipoprotein levels differs with vascular disease status. *J Lipid Res* 2005; 46(9):1888–1895.
  36. Rosenblat M, Karry R, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux, when present in HDL than in lipoprotein – deficient serum: Relevance to diabetes. *Atherosclerosis* 2006, 187; 74.e1–e10.
  37. Suvarna R, Rao SS, Joshi C, Kedage V. Paraoxonase activity in Type 2 Diabetes Mellitus patients with and without complications. *J Clin Diagn Res* 2011; 5(1): 63–65.
  38. Jamuna Rani A, Mythili SV, Nagarajan S. Study on Paraoxonase 1 in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol* 2014; 58(1): 13–16.
  39. Gaidukov L, Viji RI, Yacobson S, Rosenblat M, Aviram M, Tawfik DS. ApoE induces serum paraoxonase PON1 activity and stability similar to ApoA-I. *Biochemistry* 2010, 49(3):532–538.