

# Koroner arter hastalarında CETP geni rs289714 varyasyonunun metabolik etkilerinin araştırılması: Olgu-kontrol çalışması

## Investigation of metabolic effects of CETP gene rs289714 variation in coronary artery patients: A case-control study

Dr. Özlem Kurnaz Gömleksiz,<sup>1</sup> Dr. Zeynep Karaali,<sup>2</sup> Dr. Zehra Buğra,<sup>3</sup>  
Dr. Oğuz Öztürk,<sup>4</sup> Dr. Hülya Yılmaz Aydoğan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda CETP rs289714 gen polimorfizminin, serum lipit profili ve diğer metabolik parametreler üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

**Yöntemler:** CETP geni rs289714 polimorfizmi 104 KAH hastası ve 77 kontrol örneklerinde PZR-RFLP yöntemiyle incelendi.

**Bulgular:** CETP rs289714 genotip ve alel dağılımları gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). KAH erkek hastalarında vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri G aleli taşıyanlarda AA genotipi taşıyanlara göre daha yüksekti ( $p=0.05$ ). Lojistik regresyon analizinde, erkek KAH hastalarında G alelinin varlığı VKİ'nin  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olması ile ilişkili idi (GR: 0.269; %95 GA=0.075–0.966;  $p=0.044$ ). Kadın hastalarda G aleli AA genotiplilere göre daha düşük HDL-K düzeyleriyle ilişkili bulundu ( $p=0.049$ ).

**Sonuç:** Bu bulgular, CETP rs289714 polimorfizminin erkek hastalarda VKİ ve kadın hastalarda HDL-K değerleri üzerine etkilerinden dolayı KAH gelişiminde risk oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol'ün (HDL-K) koroner arter hastalığına (KAH) karşı koruyucu rolü bilinmektedir.<sup>[1]</sup> Serum HDL-K düzeylerini çok sayıda genetik, hormonal ve çevresel faktörler belirlemektedir.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate the effects of the CETP gene rs289714 polymorphism on the serum lipid profile and other metabolic parameters in Turkish patients with coronary artery disease (CAD).

**Methods:** The CETP rs289714 variant was examined in 104 patients with CAD and 77 controls using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method.

**Results:** The CETP rs289714 genotype and allele distribution was not statistically different between the groups ( $p>0.05$ ). The body mass index (BMI) values in men with CAD were higher in patients with the G allele compared with those carrying the AA genotype ( $p=0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the G allele in male CAD patients was a risk factor for a BMI of  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> (odds ratio: 0.269, 95% confidence interval: 0.075–0.966;  $p=0.044$ ). The G allele in female patients was associated with lower HDL-C levels than the AA genotype ( $p=0.049$ ).

**Conclusion:** The results suggest that the CETP rs289714 polymorphism may cause risk for the development of CAD due to its effects on high-density lipoprotein cholesterol values in female patients and BMI in male patients.

Türk popülasyonunda HDL-K düzeylerinin Avrupalı ve Amerikan popülasyonlarına göre düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>[2,3]</sup> Mahley ve ark.<sup>[2]</sup> Türk Kalp Çalışmasında Türk popülasyonunun düşük HDL-K düzeylerinin genetik tabanı olabileceğini göstermişlerdir.<sup>[2]</sup>

Geliş tarihi: 11.02.2020 Kabul tarihi: 15.05.2020

Yazışma adresi: Dr. Özlem Kurnaz Gömleksiz, Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 212 - 709 45 28 e-posta: ozlem.kurnaz@altinbas.edu.tr

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Türkiye nüfusunda yapılan diğer büyük ölçekli çalışmalarda da serum HDL-K seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>[4,5]</sup> Ancak son yıllarda, Türk toplumunda yaşam tarzı ve sosyo-ekonomik durum nedeniyle

HDL-K seviyelerinde bir artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Tekkeşin ve ark.<sup>[6]</sup> 1369 Türk erkekte ve 1800 Türk kadında, serum HDL-K ortalama değerlerinin Türk Kalp Çalışması ve TEKHARF çalışmasına göre erkeklerde (46 mg/dL) ve kadınlarda (57 mg/dL) artmış olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[6]</sup> Benzer şekilde, Türk Metabolik Sendrom Çalışması'nda, 4264 olgunun ortalama HDL-K değerleri erkeklerde 46.3 mg/dL, kadınlarda 51.9 mg/dL olarak bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> Bu farklı sonuçlardan çalışma tasarımı (kohort veya olgu kontrolü) ve HDL-K ölçüm yöntemleri gibi faktörler de sorumlu olabilir. Bu durumu destekleyen bir çalışmada Türk erişkinlerde HDL-K düzeylerinin önceki büyük Türk kohort çalışmalarında bildirilen seviyelerin üstünde olduğu gözlenmiş ve HDL-K düzeylerinde farklı sonuçların bu çalışmalarda kullanılan ölçüm teknikleri nedeniyle olduğu öne sürülmüştür.<sup>[8]</sup>

HDL-K metabolizmasında kolesterol ester transfer protein (CETP) anahtar rol oynayan bir faktör olarak kabul edilmektedir. CETP, lipoproteinler arasında HDL-K'den diğer lipoproteinlere nötral lipit değiş tokuşunu (kolesterol ester ve trigliserit transferi) ve sonrasında hepatositler tarafından, ters kolesterol taşınımı olarak bilinen kolesterol alımıyla sonuçlanan lipit değişimlerini gerçekleştirmektedir.<sup>[9]</sup> İnsan CETP geni yaklaşık 25 kb içermekte ve 16 ekzondan oluşmaktadır. Kodlanan ve kodlanmayan bölgelerde 2800'den fazla SNP tanımlanan CETP geni oldukça polimorfiktir.<sup>[10]</sup> CETP genindeki polimorfizmlerinin plazma lipit seviyelerini etkilediği çok sayıda çalışmada bildirilmiştir. Yaygın olarak çoğu popülasyonda CETP gen polimorfizmi ile HDL-K düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmesine karşın,<sup>[11-26]</sup> bu ilişkiyi desteklemeyen araştırmalar da mevcuttur.<sup>[27,28]</sup> CETP geninde *Taq1B* (*rs708272C>T*), *Rsa1* (*I405V*, *rs5882*), *rs711752*, *rs1800775* ve *Msp1* bölgelerinin varlığıyla seyreden varyasyonlar mevcuttur. CETP geninde bunlar arasında *rs1800775*, *rs711752* ve *rs708272* polimorfizmleri düşük HDL-K ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[29]</sup>

#### Kısaltmalar:

<i>CETP</i>	Kolesterol ester transfer protein
<i>GA</i>	Güven aralığı
<i>HDL-K</i>	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
<i>KAH</i>	Koroner arter hastalığı
<i>Total-K</i>	Total-kolesterol
<i>VKİ</i>	Vücut kitle indeksi

Yukarıda bahsedilen CETP gen varyasyonlarına kıyasla literatürde daha az çalışma bulunan<sup>[15,16,30-32]</sup> CETP *rs289714* (*BamHI*) polimorfizmi, intron 9'da ekzon9-intron 9 bağlantı noktasından 29 nükleotid aşağı yönde yer alan +11.592 pozisyonuna karşılık gelen C>T (G>A) nükleotid değişimidir.<sup>[30,33]</sup>

Yapılan çalışmalarda *rs289714* genotip ve alel dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir.<sup>[15,30,31]</sup> *rs289714* varyasyonunun serum lipit düzeyleri ile ilişkisinin incelendiği sınırlı sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Terán-García ve ark.nın<sup>[30]</sup> çalışmasında *rs289714* H2H2 genotipli bireylerin daha düşük HDL-K seviyeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kuivenhoven ve ark.nın<sup>[15]</sup> çalışmasında ise *rs289714* alellerin düşük, orta ve yüksek HDL-K gruplarında anlamlı etkisi görülmemiştir.

Türk toplumunda koroner arter hastalarında CETP *rs289714* gen polimorfizminin lipit ve metabolik parametreler üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışma ile CETP *rs289714* gen polimorfizminin, KAH hastalarında serum lipit düzeyleri ve diğer metabolik parametreler üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

CETP geni *rs289714* polimorfizmi 104 KAH hastası (%32.7 kadın, %67.3 erkek) ve 77 kontrolde (%41.6 kadın, %58.4 erkek) incelendi. KAH hastaları anjiyografi ile görüntülendi. Anjiyografik katılım kriterleri; en az bir ana koroner damarın ateroskleroz ve miyokart enfarktüsü, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti veya koroner arter baypas greftleme olarak tanımlanan vasküler bir olay nedeniyle >%50 stenozudur. Hastalar, sigara içme ve arteriyel hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi ateroskleroz için eşlik eden risk faktörlerinden bağımsız olarak çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların cinsiyeti ve her bireyin boyu ile kilosu kaydedildi, böylece vücut kitle indeksi (VKİ); [kilo (kg)/boy<sup>2</sup> (m)] x100 formülü ile hesaplandı.

Ürolitiazis ve umbilikal herni operasyonu öncesi kardiyoloji konsültasyonu için başvuran ve herhangi bir vasküler olay öyküsü olmayıp anjiyografi yapılmamış endikasyonu bulunmayan sağlıklı gönüllüler kontrol grubuna dahil edildi. Bu nedenle kontrol grubunda yer alan örneklere koroner anjiyografi yapılmadı, tüm

katılımcıların efor testleri negatifti. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin hiçbirinde metabolik bir hastalık bulunmamaktaydı ve ilaç tedavisi almıyorlardı.

Çalışmamız Helsinki Dünya Tıp Bildirgesine göre düzenlendi ve tüm katılımcılardan yazılı onam alındı. Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmış etik kurul onayı ile desteklenmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu karar numarası: 13 (tarih: 05/07/2013).

### CETP rs289714 genotiplerinin belirlenmesi

EDTA'lı tüplere alınan periferik kandan genomik DNA tuzla çöktürme yöntemiyle izole edildi.<sup>[34]</sup> CETP rs289714 genotipleri Kuivenhoven ve ark.nın<sup>[15]</sup> literatürde tanımladığı gibi çalışıldı.

**Lipit ölçümü:** Serum total kolesterol (Total-K) ve trigliserit düzeyleri enzimatik olarak ölçüldü.<sup>[23,24]</sup> Serum HDL-K düzeyleri, apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin fosfatogustik asit ve magnezyum iyonları ile çöktülmesinden sonra ölçüldü. LDL-K konsantrasyonları Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı.

**İstatistiksel yöntem:** İstatistiksel analizler SPSS programı (windows versiyon 21.0) kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak değerlendirildi. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için Görel risk (GR) ve %95 güven aralığı (%95 GA) verildi. Ensembl genom tarayıcısından (Human GRCh38. p13; [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=16:56973039-56974039;v=rs289714;vdb=variation;vf=22367186](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=16:56973039-56974039;v=rs289714;vdb=variation;vf=22367186))  $p_0$  (kontrollerde maruz kalma olasılığı) ve  $p_1$  (olgularda maruz kalma olasılığı) girişleriyle "PS Güç ve Örnek Boyutu Hesaplama (PS Power and Sample Size Calculation)" paket programını kullanarak örnek sayısı hesaplaması gerçekleştirildi. Tip I hata olasılığı ( $\alpha$ ) 0.05 kullanıldı. Bu program kullanılarak 0.8 güce erişmek için gereken örnek sayıları, 104 hasta 77 kontrol olarak hesaplandı. Allel frekansı gen sayma yöntemiyle hesaplandı. Genotipler ve allel frekanslarının, Hardy-Weinberg eşitliğine uyumu kıkare ( $\chi^2$ ) testi ile karşılaştırıldı. Lipit ve diğer parametrik analizler Student's t testi ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda, erkek ve kadın alt gruplarında rs289714 polimorfizminin vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum HDL-K eşik değerleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek

için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi lineer lojistik regresyon modelinde yapıldı. Göreceli risk, görel risk (odds ratio) ve güven aralığı (confidence intervals) hesaplanmasıyla belirlendi. Bu analizde tek değişkenli istatistik analizlerde istatistiksel anlamlı sonuç elde edilen parametreler kullanılarak iki model uygulandı ve diğer değişkenlerin varlığında CETP rs289714 polimorfizminin etkisinin belirlenmesi sağlandı. Birinci modelde VKİ eşik değeri (VKİ  $\geq 27$ ), ikinci modelde ise serum HDL-K eşik değeri (HDL-K  $\leq 0.90$  mmol/L) bağımlı değişken olarak kullanıldı. Her iki modelde de yaş, sigara ve CETP rs289714 G aleli kategorik bağımsız değişkenler olarak yer aldı.

## BULGULAR

Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Kontrollerin %58.4'ü, hastaların ise %67.3'ü erkekti. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmazken, kan basınçları, VKİ değerleri, sigara kullanımı, diyabet ve hipertansiyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ( $p < 0.05$ ). Hasta grubunu oluşturan bireyler antihiperlipidemik tedavi aldığı için, hasta grubu ve kontrol grubu arasında lipit risk faktörleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların %38.2'sinde hipertansiyon, %22.7'inde diyabet, %40'ında KAH aile öyküsü mevcuttu.

Tablo 2'de CETP geni rs289714 genotip ve alel dağılımları verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında rs289714 genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel bir fark gözlenmedi ve her iki grupta genotip dağılımları Hardy-Weinberg Eşitliği (HWE) ile uyumluydu ( $p > 0.05$ ).

Kontrol ve hasta grubunda rs289714 genotip ve alellerinin çalışma gruplarında klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri incelendiğinde, rs289714 varyasyonunun yaş, VKİ, total-K, trigliserit, HDL-K, VLDL-K, sistolik ve diyastolik kan basınçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmedi (Tablo 3).

rs289714 genotip ve alellerinin çalışma gruplarında cinsiyet alt gruplarına göre VKİ, serum kolesterol seviyeleri ve kan basınçları üzerindeki etkileri araştırıldığında, G aleli taşıyan erkek hastalarda AA genotiplilere göre yaş, total-K, trigliserit, HDL-K,

**Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri**

	Kontrol	Hasta	p
Yaş (yıl)	51.51±11.55	53.80±10.24	0.161
Cinsiyet (kadın/erkek) (%)	41.6/58.4	32.7/67.3	0.220
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24.987±3.05	26.1325±3.23	0.027
Vücut kitle indeksi <27 (kg/m <sup>2</sup> )	47 (%73.4)	52 (%56.2)	0.031
Vücut kitle indeksi ≥27 (kg/m <sup>2</sup> )	17 (%26.6)	40 (%43.5)	
Total kolesterol (mmol/L)	5.17±1.406	5.51±1.391	0.153
Trigliserit (mmol/L)	1.93±0.946	1.84±0.807	0.502
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	1.01±0.343	1.05±0.321	0.452
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	3.35±1.321	3.52±1.182	0.407
Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	0.39±0.189	0.37±0.161	0.502
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121.55±12.44	121.268±23.295	0.928
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72.92±8.52	75.89±13.42	0.122
Sigara kullanımı (%)	29.9	59.3	0.001
Alkol kullanımı (%)	14.3	17.9	0.738
Aile koroner arter hastalığı öyküsü varlığı (%)	23.5	40.0	0.095
Hipertansiyon varlığı (%)	3.4	38.2	0.000
Diyabet varlığı (%)	0.0	22.7	0.003

Sürekli değişken verileri, ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. Cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, aile hikayesi, hipertansiyon ve diyabet varlığı verileri % olarak verilmiştir.

**Tablo 2. CETP rs289147 polimorfizminin genotip ve alel dağılımları**

	Kontrol (n= 77)	Hasta (n=104)	p
<i>rs289147 Genotipler</i>			
GG (H1/H1)	1 (%1.3)	2 (%1.9)	1.00
AA (H2/ H2)	54 (%70.1)	84 (%80.8)	0.096
GA (H1/ H2)	22 (%28.6)	18 (%17.3)	
HWE	p=0.45	p=0.38	
<i>rs289147 aleller</i>			
G (H1)	24 (%15.58)	22 (%10.58)	0.096
A (H2)	130 (%84.42)	186 (%89.42)	1.00

Değerler örnek sayısı ve % olarak verilmiştir. Gruplar arası anlamlılık seviyeleri ki-kare testi ile belirlenmiştir. KAH: Koroner Arter Hasta Grubu, n: örnek sayıları.

LDL-K, VLDL-K, sistolik ve diastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4). VKİ değerleri G alleli taşıyan erkek hastalarda AA genotipi taşıyanlara göre daha yüksek bulundu (p=0.05). KAH hasta grubundaki kadınlarda ise VKİ, Total-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserit ve kan basınç değerleri açısından alleller arasında fark-

lılık gözlenmezken, G alleli taşıyan kadın hastalarda AA genotiplilere göre HDL-K düzeyleri anlamlı olarak daha düşük gözlendi (p=0.049) (Tablo 4).

Kontrol grubunda hasta grubuna benzer şekilde erkek alt grupta G alleli yüksek VKİ değerleri ile ilişkili iken (p=0.028) kadın alt grubunda bu etki gözlenmedi. Ayrıca *CETP rs289714* genotip ve allellerinin her iki cinsiyet alt grubunda kan basınçları ve lipit değerlerine etkisi tespit edilmedi (Tablo 4).

Hastaların %43.5'inde kontrollerin ise %26.6'sında VKİ eşik değerinden (VKİ ≥27 kg/m<sup>2</sup>) yüksek bulundu (GR: 2.127; %95 GA: (1.066–4.245), p=0.031) (Tablo 1). VKİ eşik değerine göre *CETP rs289714* genotip dağılımı incelendiğinde de G alleli taşıyanlar erkek hastalarda AA genotiplilere göre VKİ ≥27 kg/m<sup>2</sup> eşik değerinden daha yüksek bulundu (GR: 3.84 [%95 GA=1.079–13.665]; p=0.05) (Tablo 5). Kadın hastalarda G alleli taşıyanlarda VKİ eşik değeri açısından anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 5).

Tek değişkenli varyans analizine göre yaş ve sigara hem kadınlarda (sırasıyla, p=0.022 ve p=0.008; GR: 1.273; %95 GA: 1.099–1.544) hem de erkeklerde (sırasıyla, p=0.05 ve p=0.008; GR: 3.048; %95



**Tablo 3. rs289714 genotip ve alellerinin çalışma gruplarında klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri**

	G alel (GG+GA)	AA	p
<b>Kontrol</b>			
Yaş (yıl)	51.57±10.05	51.48±12.23	0.975
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25.75±3.36	24.59±2.83	0.148
Total kolesterol (mmol/L)	5.26±1.17	5.14±1.49	0.764
Trigliserit (mmol/L)	1.92±0.85	1.94±0.99	0.950
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	0.96±0.36	1.02±0.340	0.491
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	3.47±1.13	3.31±1.39	0.674
Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	0.38±0.17	0.39±0.20	0.946
Diyastolik basınç (mmHg)	70.869±9.49	73.7963±8.01	0.169
Sistolik basınç (mmHg)	120.869±12.40	121.85±12.56	0.753
<b>Hasta</b>			
Yaş (yıl)	52.25±8.96	54.17±10.54	0.997
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.10±2.92	25.91±3.27	0.173
Total kolesterol (mmol/L)	5.12±1.69	5.60±1.31	0.271
Trigliserit (mmol/L)	1.82±0.92	1.84±0.78	0.905
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	1.00±0.23	1.06±0.34	0.350
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	3.15±1.35	3.61±1.13	0.194
Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L)	0.36±0.19	0.37±0.16	0.905
Diyastolik basınç (mmHg)	73.08±13.16	76.57±13.52	0.403
Sistolik basınç (mmHg)	119.23±24.65	121.76±23.17	0.741

Değerler ortalaması±SD olarak verilmiştir. Çalışma gruplarında aleller arasındaki anlamlılık düzeyi Student-t testi ile incelenmiştir. Total-K: Total kolesterol; HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

GA: 1.311–7.083) hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 6). Kadınlarda hasta ve kontrol grupları arasında G alleli anlamlı olarak farklı iken (p=0.021; GR: 0.276; %95 GA: 0.089–0.848), erkek hastalarda G alleli açısından anlamlı fark gözlenmedi. Hipertansiyon varlığı ise erkek hastalarda anlamlı (p=0.001) iken kadın hastalarda anlamlı bulunmadı. Ayrıca hem kadın hem erkeklerde hastalarda kontrol grubuna kıyasla diyabet açısından anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 6).

VKİ ve HDL-K'nin belirleyicilerini tespit etmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu analizde yaş, cinsiyet, sigara, hipertansiyon ve rs289714 G alel bağımsız değişkenler olarak kullanıldı ve VKİ ≥27 kg/m<sup>2</sup> ile HDL-K ≤0.90 mmol bağımlı değişkenler olarak modellendi. Tek değişkenli analizde erkek hastalarda G alleli anlamlı çıkmasa da, G allelinin VKİ üzerindeki artırıcı etkisi nedeniyle çok değişkenli analize alındı. Lojistik regresyon analizi, sonucunda, erkek hastalarda VKİ ≥27 kg/m<sup>2</sup> ol-

masında hipertansiyonun etkili olduğu ve rs289714 G alelinin risk oluşturduğu doğrulandı (GR: 0.269; %95 GA=0.075–0.966; p=0.044) (Tablo 7). Ancak kadın KAH hastalarında tek değişkenli istatistik analizinde bulunan G alleli ile düşük HDL-K ilişkisi çok değişkenli regresyon analizinde diğer etken değişkenlerin varlığında gözlenmedi.

## TARTIŞMA

KAH genetik ve çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu faktörler ırk ve etnik gruplarda farklılık gösterebilmektedir.<sup>[35,36]</sup>

HDL-K metabolizmasında anahtar rolü olan CETP, lipoproteinler arasında HDL-K'den diğer lipoproteinlere net kolesterol ester transferiyle ve kolesterolün hepatositler tarafından alınımıyla sonuçlanan lipit değişimine aracılık eder.<sup>[9]</sup> Dolayısıyla, CETP, HDL-K düzeyini etkilemekte ve aterom oluşumuna yatkın lipoprotein fraksiyonu olan HDL olmayan kolesterolü (non-HDL-K) arttırmaktadır.<sup>[19]</sup>

**Tablo 4. rs289714 genotip ve alellerinin çalışma gruplarında cinsiyet dağılımlarına göre klinik ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkileri**

	Hasta			Kontrol		
	G alel (GG+GA)	AA	p	G alel (GG+GA)	AA	p
<b>Erkek</b>						
Yaş (yıl)	53.43±8.53	54.86±10.39	0.636	52.89±12.68	52.00±13.97	0.860
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.83±2.21	25.09±3.05	0.05	26.60±4.03	23.94±2.66	0.028
Total-K	4.94±1.63	5.50±1.39	0.214	5.56±1.15	5.10±1.46	0.440
Trigliserid	1.78±0.99	1.76±0.77	0.956	1.97±0.92	1.85±0.92	0.760
HDL-K	1.03±0.26	1.01±0.36	0.855	0.91±0.31	0.92±0.31	0.917
LDL-K	2.88±1.14	3.55±1.21	0.077	3.83±0.89	3.40±1.41	0.452
VLDL-K	0.36±0.20	0.35±0.16	0.956	0.39±0.18	0.37±0.18	0.757
DKB (mmHg)	72.73±14.21	76.38±14.50	0.462	72.22±6.66	72.36±6.81	0.960
SKB (mmHg)	117.27±26.49	122.63±24.10	0.526	121.11±6.01	119.58±9.13	0.640
<b>Kadın</b>						
Yaş (yıl)	49.50±10.17	52.79±10.89	0.503	50.71±8.35	50.44±7.94	0.926
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.96±2.92	27.67±3.09	0.875	25.16±2.83	25.89±2.79	0.510
Total-K	5.56±1.97	5.80±1.12	0.710	5.02±1.20	5.22±1.60	0.743
Trigliserid	1.92±0.78	2.01±0.80	0.811	1.88±0.84	2.09±1.12	0.626
HDL-K	0.91±0.11	1.17±0.27	0.049	0.99±0.41	1.21±0.31	0.154
LDL-K	3.85±1.72	3.74±0.95	0.844	3.19±1.26	3.14±0.39	0.929
VLDL-K	0.38±0.16	0.40±0.16	0.811	0.38±0.17	0.42±0.22	0.626
DKB (mmHg)	75.00±7.07	77.14±10.69	0.791	70.00±11.09	76.66±9.55	0.078
SKB (mmHg)	130.00±0.00	119.29±20.93	0.078	120.71±15.42	126.39±16.96	0.337

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Çalışma gruplarında aleller arasındaki anlamlılık düzeyi Student-t testi ile incelenmiştir. Total-K: Total kolesterol; HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; VKİ: Vücut kitle indeksi; DKB: Diyastolik kan basıncı; SKB: Sistolik kan basıncı; SKB, kolesterol değerleri mmol/L olarak verilmiştir.

**Tablo 5. Hasta grubunda CETP rs289714 G allelinin VKİ eşik değeri üzerinde cinsiyete göre etkisi**

	VKİ <27	VKİ ≤27	p
<b>Erkek hasta (n=70)</b>			
G alel	5 (%38.5)	8 (%61.5)	0.05
AA	36 (%70.6)	15 (%29.4)	
<b>Kadın hasta (n=34)</b>			
G alel	2 (%50.0)	2 (%50.0)	1.00*
AA	9 (%37.5)	15 (%62.5)	

Değerler örnek sayısı ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki anlamlılık düzeyi ki-kare testi ( $\chi^2$ ) ile incelenmiştir. \*: Fisher exact test.

İnsanlarda, *CETP* polimorfizmlerinin ateroskleroz riski ile ilişkisinin çevresel faktörlerle lipoprotein profili arasındaki etkileşime bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>[13,14,16,20,22]</sup> Çok sayıda çalışmada, *CETP* gen

varyasyonlarının serum lipit düzeylerine etkisi araştırılmıştır.<sup>[11,12,14–16,26,27,37]</sup> Bunlar arasında serum lipit düzeylerine ve özellikle HDL-K seviyelerine etkisini bildiren çalışmalar çoğunluktadır.<sup>[11,12,14,15,28,37]</sup> ancak etkisi olmadığını savunan araştırmalar da mevcuttur.<sup>[16,27]</sup> VKİ üzerinde *CETP* gen varyasyonlarının etkisini inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır.<sup>[25,38]</sup> İlkokul ve ortaokul öğrencilerinde TaqI polimorfizmi B1B1 genotipli kadınların en yüksek ortalama VKİ ölçümlerine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[25]</sup>

*CETP rs289714* polimorfizminin lipit parametreleri üzerindeki etkisi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir.<sup>[15,16,39]</sup> Hollandalılarda yapılan bir çalışmada allel frekanslarında farklılık gözlenmemiş olup, alellerin düşük, orta ve yüksek HDL-K gruplarında anlamlı etkisi görülmemiştir.<sup>[15]</sup> Çin’de Sincan Kazak

Tablo 6. Cinsiyete göre hasta ve kontrol gruplarında Tek değişkenli varyans analizi

Grup	Yaş	Sigara		rs289714		Diyabet		Hipertansiyon	
		İçen	İçmeyen	G alel	AA	Var	Yok	Var	Yok
Erkek									
Hasta	47.50±10.64	48 (%76.2)	15 (%23.8)	14 (%20.0)	56 (%80.0)	0 (%0.00)	23 (%100)	19 (%32.8)	39 (%67.2)
Kontrol	52.18±13.59	21 (%51.2)	20 (%20.0)	9 (%20.0)	36 (%80.0)	9 (%14.3)	54 (%85.7)	0 (%0.00)	23 (%100)
p değeri	0.05	0.008		1.00			0.105		0.001
Kadın									
Hasta	55.47±8.98	6 (%21.4)	22 (%78.6)	6 (%17.6)	28 (%82.4)	8 (%25.8)	23 (%74.2)	10 (%55.6)	8 (%44.4)
Kontrol	50.56±7.98	0 (%0.00)	32 (%100)	14 (%43.8)	18 (%56.2)	0 (%0.00)	6 (%100)	1 (%16.7)	5 (%83.3)
p değeri	0.022	0.008		0.021			0.305		0.166

ve Uygurlarında 764 kontrol ve 712 dislipidemi hastaları arasında *rs289714* genotip ve allel dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir.<sup>[39]</sup> Serum lipit düzeylerine *rs289714*'nin etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışmada, Song ve ark.<sup>[16]</sup> tarafından rastgele seçilmiş 270 Koreli bireyde BamH1 polimorfizminin HDL-K seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilmiş, AA genotipli bireylerin daha düşük HDL-K seviyelerine ve daha yüksek CETP aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[16]</sup> Çin'de Sincan Kazak ve Uygur popülasyonunda HDL-K seviyeleri *rs289714* GG genotipinde diğer genotiplerdekenden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>[39]</sup>

Bu çalışmada, koroner arter hasta ve kontrol gruplarında *CETP rs289714* genotip ve allel dağılımları açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). KAH grubunda LDL-K düzeyleri AA (H2H2) genotipli erkek hastalarda G (H1) alleli taşıyanlara göre daha yüksek gözlenmiştir, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. G alleli taşıyan kadın hastalarda AA genotiplilere göre HDL-K düzeyleri daha düşüktür ( $p=0.049$ ). Ayrıca total hasta grubunda HDL-K'ün eşik değerden düşük olmasında erkek cinsiyetinin risk faktörü olduğu lojistik regresyon analizi ile doğrulanmıştır ( $p=0.044$ ). Çalışmamızın HDL-K düzeyleri ve *CETP rs289714* ilişkisini gösteren bulguları AA genotipinin ve A allelinin daha düşük HDL-K ile ilişkili olduğunu öneren sırasıyla Song ve ark.nın<sup>[16]</sup> ve Guo ve ark.nın<sup>[39]</sup> çalışma bulgularıyla ve *CETP rs289714*'nin HDL-K düzeylerine etkisiz olduğunu gösteren Kuivenhoven ve ark.nın<sup>[15]</sup> sonuçlarından farklıdır. Farklı bulguların çalışma gruplarının karakteristiklerinden, örneklem büyüklüğünden ve popülasyon farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tek bir varyasyonun sıklığına bakılmış olması ve örneklem sayımızın azlığı kısıtlılık oluşturmaktadır. Daha büyük sayılı çalışma grubunda ve diğer *CETP* gen mutasyonları varlığında *CETP rs289714* polimorfizminin Türk popülasyonunda KAH açısından risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini önermekteyiz.

Kardiyovasküler hastalıklarda ve abdominal yağlanmada VKİ'nin 25'in üzerinde olması risk olarak tanımlanmıştır.<sup>[40]</sup> NHCS (A.B.D'de sağlık istatistikleri merkezi olan National Center for Health Statistics) VKİ'nin erkeklerde 27.8 kg/m<sup>2</sup>, kadınlarda 27.3 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerini fazla kilolu olarak kabul etmekte-

**Tablo 7. Total hasta, erkek ve kadın hasta ve kontrol gruplarında yüksek VKİ ve düşük HDL-K riski ile CETP rs289714 G alel, hipertansiyon, yaş ve sigara arasındaki ilişki için çok değişkenli lojistik regresyon analizi**

Grup	Bağımlı değişken	Bağımsız değişkenler	EXP(B) (GR)	p	%95 GA
Erkek hasta	VKİ $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup>	Yaş	0.008	0.163	(-) 0.003–0.020
		rs289714-G alel	0.297	0.044	0.008–0.586
		Hipertansiyon	0.255	0.048	0.002–0.508
		Sigara	0.040	0.804	(-) 0.284–0.365
	HDL-K $\leq 0.90$ mmol/L	Yaş	0.002	0.770	(-) 0.011–0.015
		rs289714-G alel	(-) 0.188	0.246	(-) 0.510–0.134
		Hipertansiyon	0.061	0.667	(-) 0.221–0.343
		Sigara	(-) 0.314	0.087	(-) 0.676–0.048
Kadın hasta	VKİ $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup>	Yaş	(-) 0.018	0.139	(-) 0.042–0.006
		rs289714-G alel	(-) 0.169	0.534	(-) 0.724–0.386
		Sigara	0.046	0.842	(-) 0.428–0.520
		HDL-K $\leq 0.90$ mmol/L	Yaş	(-) 0.001	0.948
		rs289714-G alel	0.271	0.173	(-) 0.127–0.670
		Sigara	0.201	0.272	(-) 0.168–0.570

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi lineer lojistik regresyon modelinde yapılmıştır. GR: Görel risk; %95 GA: Güven aralığı; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; EXP(B): Regresyon katsayılarının log transformasyonları, bağımlı değişkenin logaritmik formu.

dir.<sup>[41]</sup> VKİ'nin direkt dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu iyidir,<sup>[41]</sup> ayrıca düşük seviyede HDL-K aşırı abdominal viseral yağ doku ile karakterize edilmiştir. Son obezite kılavuzunda, metabolik hastalık mevcudiyetinde obezite yönetimine VKİ değeri 27 kg/m<sup>2</sup> üzerinde başlanması gerekliliği vurgulanmıştır.<sup>[42]</sup> Bu kılavuza dayanarak, çalışmamızda kontrol grubuyla VKİ değeri açısından istatistiksel olarak farklı bulunan KAH hasta grubunun VKİ eşik değeri 27 kg/m<sup>2</sup> olarak kullanılmıştır.

*CETP rs289714* varyasyonunun lipit düzeylerine etkisi nedeniyle çalışmamızda VKİ değerlerine olası etkisi de araştırılmıştır. Literatürde bu konuda sadece Terán-García ve ark.nın<sup>[30]</sup> yaptığı bir çalışmada aşırı beslenmeden önce, *CETP* GG genotipi GA heterozigotlara kıyasla daha düşük yağ kitlesi ile ilişkilendirilmiş ve aşırı besleme GA taşıyanlarda daha fazla yağ kitlesi ve abdominal subkutan yağ birikimi sağlamıştır ( $p \leq 0.05$ ).<sup>[30]</sup> Adipoz dokunun bölgesel dağılımı metabolik hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edildiğinden, bunun klinik etkileri olabileceği ve *CETP* GA genotipinin zararlı etkileri VKİ yüksek olan kişilerde daha belirgin olabileceğini önermişlerdir.<sup>[30]</sup> Burada görülen fenotipik ilişkilerin daha karmaşık metabolik anomalilerin yalnızca erken aşamalarını temsil edebileceği söylenebilir.<sup>[30]</sup> Bizim

çalışmamızda ise erkek KAH hastalarında *CETP rs289714* nadir G allelinin yüksek VKİ değerleriyle ilişkisi gözlenmiş ve bu bulgumuz lojistik regresyon analizinde yüksek VKİ eşik değeri için G allelinin risk faktörü olduğu doğrulanmıştır ( $p=0.044$ ).

Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgulara dayanarak, *CETP rs289714* polimorfizminin erkek hastalarda VKİ ve kadın hastalarda HDL-K değerleri üzerine etkilerinden dolayı *CETP rs289714* varyasyonun KAH gelişiminde risk oluşturabileceğini önermekteyiz.

**Etik kurul onayı:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, karar numarası: 13 (tarih: 05/07/2013).

**Fonlama kaynakları:** Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-709/280699.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazar katkıları:** Konsept: Ö.K.G., H.Y.A.; Tasarım: Ö.K.G., H.Y.A.; Kontrol: Ö.K.G., H.Y.A.; Materyal: Z.K., Z.B.; Veri toplama: Z.K., Z.B., Ö.K.G.; Analiz: Ö.K.G., H.Y.A., O.Ö.; Kaynak toplama: Ö.K.G.; Yazım: Ö.K.G., H.Y.A.; Kritik revizyon: O.Ö., H.Y.A.



## KAYNAKLAR

1. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285–301. [CrossRef]
2. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839–59
3. Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis* 1999;145:147–56. [CrossRef]
4. Onat A, Yildirim B, Uslu N, Gurbuz N, Keles I, Cetinkaya A, et al. Investigations Plasma Lipoproteins and Apolipoproteins in Turkish Adults: Overall Levels, Associations with Other Risk Parameters and HDL's Role as a Marker of Coronary Risk in Women. *Turk Kardiyol Dern Ars* 1999; 27:72–9.
5. Ujic-Voortman JK, Bos G, Baan CA, Uitenbroek DG, Verhoef AP, Seidell JC. Ethnic differences in total and HDL cholesterol among Turkish, Moroccan and Dutch ethnic groups living in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Public Health* 2010;10:740. [CrossRef]
6. Tekkeşin N, Kılınç C, Ökmen AŞ. Türk erişkinlerde Framingham Risk Faktörlerinin araştırılması. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011;2:42–9.
7. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548–53. [CrossRef]
8. Duran S, Memisogullari R, Coskun A, Yavuz O, Yuksel H. Do Turkish adults really have lower serum levels of high-density lipoprotein cholesterol? *Acta Cardiol* 2007; 62: 453–9. [CrossRef]
9. Tall A. Plasma lipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem* 1995;64:235–57. [CrossRef]
10. Agellon LB, Quinet EM, Gillette TG, Drayna DT, Brown ML, Tall AR. Organization of the human cholesteryl ester transfer protein gene. *Biochemistry* 1990;29:1372–6. [CrossRef]
11. Kondo I, Berg K, Drayna D, Lawn R. DNA polymorphism at the locus for human cholesteryl ester transfer protein (CETP) is associated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein levels. *Clin Genet* 1989;35:49–56. [CrossRef]
12. Freeman DJ, Packard CJ, Shepherd J, Gaffney D. Polymorphisms in the gene coding for cholesteryl ester transfer protein are related to plasma high-density lipoprotein cholesterol and transfer protein activity. *Clin Sci (Lond)* 1990;79:575–81.
13. Freeman DJ, Griffin BA, Holmes AP, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, et al. Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arterioscler Thromb* 1994;14:336–44. [CrossRef]
14. Fumeron F, Betoulle D, Luc G, Behague I, Ricard S, Poirier O, et al. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995;96:1664–71. [CrossRef]
15. Kuivenhoven JA, de Knijff P, Boer JM, Smalheer HA, Botma GJ, Seidell JC, et al. Heterogeneity at the CETP gene locus. Influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:560–8.
16. Song GJ, Han GH, Chae JJ, Namkoong Y, Lee HK, Park YB, et al. The effects of the cholesterol ester transfer protein gene and environmental factors on the plasma high density lipoprotein cholesterol levels in the Korean population. *Mol Cells* 1997;7:615–9.
17. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Brusckhe AV, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:86–93. [CrossRef]
18. Gudnason V, Kakko S, Nicaud V, Savolainen MJ, Kesäniemi YA, Tahvanainen E, et al. Cholesteryl ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations. The EARS Group. *Eur J Clin Invest* 1999;29:116–28. [CrossRef]
19. Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqlB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1323–9.
20. Hannuksela ML, Linnamaa MJ, Kesäniemi YA, Savolainen MJ. Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis* 1994;110:35–44. [CrossRef]
21. Bruce C, Sharp DS, Tall AR. Relationship of HDL and coronary heart disease to a common amino acid polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein in men with and without hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1998;39:1071–8.
22. Gudnason V, Thormar K, Humphries SE. Interaction of the cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism with alcohol consumption in smoking and non-smoking healthy men, and the effect on plasma HDL cholesterol and apoAI concentration. *Clin Genet* 1997;51:15–21. [CrossRef]
23. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation* 2000;101:1907–12. [CrossRef]
24. Kark JD, Sinnreich R, Leitersdorf E, Friedlander Y, Shpitzen S, Luc G. Taq1B CETP polymorphism, plasma CETP, lipoproteins, apolipoproteins and sex differences in a Jewish population sample characterized by low HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 2000;151:509–18. [CrossRef]
25. Agirbasli M, Eren F, Agirbasli D, White MJ, Williams SM. Multi-locus candidate gene analyses of lipid levels in a pediatric Turkish cohort: lessons learned on LPL, CETP, LIPC,

- ABCA1, and SHBG. *OMICS* 2013;17:636–45. [CrossRef]
26. Mitchell RJ, Earl L, Williams J, Bisucci T, Gasiamis H. Polymorphisms of the gene coding for the cholesteryl ester transfer protein and plasma lipid levels in Italian and Greek migrants to Australia. *Hum Biol* 1994;66:13–25.
  27. Tenkanen H, Koshinen P, Kontula K, Aalto-Setälä K, Mänttari M, Manninen V, et al. Polymorphisms of the gene encoding cholesterol ester transfer protein and serum lipoprotein levels in subjects with and without coronary heart disease. *Hum Genet* 1991;87:574–8. [CrossRef]
  28. Karimpour F, Mohammadzadeh G, Kheirollah A, Ghaffari MA, Saki A. Association of I405V polymorphism of cholesteryl ester transfer protein gene with coronary artery disease in men with type 2 diabetes. *ARYA Atheroscler* 2016;12:68–75.
  29. Hou H, Ma R, Guo H, He J, Hu Y, Mu L, et al. Association between Six CETP Polymorphisms and Metabolic Syndrome in Uyghur Adults from Xinjiang, China. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:653. [CrossRef]
  30. Terán-García M, Després JP, Tremblay A, Bouchard C. Effects of cholesterol ester transfer protein (CETP) gene on adiposity in response to long-term overfeeding. *Atherosclerosis* 2008;196:455–60. [CrossRef]
  31. Ganesan M, Nizamuddin S, Katkam SK, Kumaraswami K, Hosad UK, Lobo LL, et al. c.\*84G>A Mutation in CETP Is Associated with Coronary Artery Disease in South Indians. *PLoS One* 2016;11:e0164151. [CrossRef]
  32. Dementieva Y, Green TL, Primerano DA, Wei L, Denvir J, Wehner P, et al; Appalachian Cardiovascular Research Network. Identification of genes contributing to cardiovascular disease in overweight and obese individuals from West Virginia. *W V Med J* 2012;108:23–6, 28–30.
  33. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990;323:1234–8. [CrossRef]
  34. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215. [CrossRef]
  35. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th edition An HBJ International Edition. Philadelphia, USA: Saunders; 1992. p. 1106–24.
  36. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9. [CrossRef]
  37. Yılmaz H, Isbir T, Ağaçan B, Karaali ZE. Effects of cholesterol ester transfer protein Taq1B gene polymorphism on serum lipoprotein levels in Turkish coronary artery disease patients. *Cell Biochem Funct* 2005;23:23–8. [CrossRef]
  38. Ozsait B, Kömürçü Bayrak E, Poda M, Can G, Hergenç G, Onat A, Humphries SE, Erginel Unaltuna N. CETP Taq1B polymorphism in Turkish adults: association with dyslipidemia and metabolic syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:324–30. [CrossRef]
  39. Guo S, Hu Y, Ding Y, Liu J, Zhang M, Ma R, et al. Association between Eight Functional Polymorphisms and Haplotypes in the Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) Gene and Dyslipidemia in National Minority Adults in the Far West Region of China. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:15979–92.
  40. Eker E, Şahin M. Birinci Basamakta Obeziteye Yaklaşım. *Sted* 2002;11:246–9.
  41. Koran S. Obezitesi ve abdominal obezitesi olan hastalarda kardiyovasküler risk profili karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü; 2009.
  42. NHLBI Obesity Education Initiative Working Group. The Practical Guide: Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD, USA: NIH Publication; 2000.

**Anahtar sözcükler:** CETP; koroner arter hastalığı; rs289714; vücut kitle indeksi; yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

**Keywords:** CETP; coronary artery disease; rs289714; body mass index; high-density lipoprotein cholesterol.