

# APOA5 -1131T>C polimorfizminin koroner arter hastalarında obezite ile ilişkisi

## Association of APOA5-1131T>C polymorphism with obesity in coronary artery disease

Dr. Neslihan Çoban,<sup>1</sup> Dr. Aybike Sena Özüynük,<sup>1</sup> Dr. Aycan Fahri Erkan,<sup>2</sup>  
Dr. Berkay Ekici,<sup>2</sup> Maide Kaşit,<sup>1</sup> Dr. Nihan Erginel Ünaltuna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul;

<sup>2</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Koroner arter hastalığına (KAH) yol açan genetik risk faktörleri toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Aterosklerotik KAH oluşumuna neden olan genetik faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada, APOA5 aday genindeki bir tek nükleotid polimorfizminin (SNP) KAH ve KAH risk faktörleri üzerindeki etkisi araştırıldı.

**Yöntemler:** Anjina veya akut miyokart enfarktüsü nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 448 birey normal koroner arter (koroner lezyon  $\leq$ %30 darlık) ve anlamlı KAH ( $\geq$ 1 koroner lezyon  $\geq$ %50 darlık) taşımalarına göre iki gruba ayrıldı. Gensini ve SYNTAX skorları ile KAH'ın ciddiyeti ve yaygınlığı değerlendirildi. Bireyler APOA5-1131T>C polimorfizmi için hidroliz problemleri kullanılarak genotiplendi ve sonuçlar incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda, anlamlı KAH olmayan grupta, seçilen APOA5 gen varyantı serum lipit düzeyleri ile ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca, APOA5 gen polimorfizminin incelenen klinik durum ve diğer parametreler üzerine olan etkisinin cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterdiği belirlendi. APOA5 genindeki bu polimorfizm ve tip 2 diabetes mellitus arasında sınırda bir ilişki saptandı ( $p=0.055$ ). Bu polimorfizmle obezitenin ilişkili olduğu ve APOA5 -1131C allelini taşıyanlarda obezite riskinin azaldığı saptandı ( $p<0.05$ ). Lojistik regresyon analizinde yaş ve cinsiyete göre ayarlama yapıldığında, nadir allel taşıyıcılığının tüm grupta obeziteye karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gözlemlendi (odds oranı: 0.48, %95 güven aralığı: 0.29-0.78,  $p=0.003$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, aterosklerotik KAH gelişimine yol açabilecek önemli genetik faktörlerden biri olarak gösterilen APOA5 gen polimorfizminin çalışma grubunda obezite ile ilişkisi saptanmıştır. APOA5-1131T>C polimorfizmi obezite ve lipit düzeyleri gibi KAH'ın önemli risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir.

### ABSTRACT

**Objective:** Genetic risk factors that cause coronary artery disease (CAD) demonstrate variations in different populations. In this study, a single nucleotide polymorphism in the APOA5 gene was targeted to determine genetic contributors to atherosclerotic CAD. The effects of this polymorphism on the development of CAD and known risk factors of the disease were examined.

**Methods:** A total of 448 patients with angina or acute myocardial infarction who underwent coronary angiography were grouped as individuals with normal coronary arteries ( $\leq$ 30% stenosis) and critical disease ( $\geq$ 50% stenosis). The angiographic severity and the extent of atherosclerotic CAD were assessed using the Gensini and SYNTAX scores. Individuals were genotyped for the APOA5-1131T>C polymorphism using hydrolysis probes and the results were evaluated.

**Results:** The APOA5-1131T>C polymorphism was associated with the serum lipid levels in the non-CAD group ( $p<0.05$ ). In addition, the effect of APOA5 gene polymorphism on clinical status and other parameters was determined to vary depending on gender. A borderline association was found between APOA5-1131T>C and type 2 diabetes mellitus ( $p=0.055$ ). This polymorphism was found to be associated with obesity and it was observed that the APOA5-1131C allele carriers had a reduced risk for obesity ( $p<0.05$ ). Logistic regression analysis adjusted for age and gender indicated that APOA5-1131C allele carriage had a protective effect against obesity in the study group (odds ratio: 0.48, 95% confidence interval: 0.29-0.78;  $p=0.003$ ).

**Conclusion:** In this study, the APOA5 gene polymorphism, one of the genetic factors that may lead to atherosclerotic CAD, was found to be associated with obesity. The APOA5-1131T>C polymorphism was associated with important risk factors for CAD, obesity and serum lipid levels.

Geliş tarihi: 17.07.2019 Kabul tarihi: 21.02.2020

Yazışma adresi: Dr. Neslihan Çoban. İstanbul Tıp Fakültesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Vakıf Güreba Caddesi, 34080 Şehremini, İstanbul, Turkey  
Tel: +90 212 - 414 20 00 e-posta: neslic@istanbul.edu.tr

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Apolipoprotein A5 geni (*APOA5*), 11q23'de yer alan *APOAI-C3-A4* gen kümesinin bir üyesidir.<sup>[1]</sup> Serum trigliserid (TG) seviyelerinin önemli bir düzenleyicisi olan Apolipoprotein A-V (ApoA-V), *APOA5* geni tarafından kodlanmaktadır ve anlatımı en fazla hepatositlerde yapılmaktadır.<sup>[1-4]</sup> ApoA-V proteini, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) gibi lipoproteinlerin önemli bir bileşenidir.<sup>[5]</sup> TG metabolizmasında yer alan lipoprotein lipaz (LPL) enzimi, periferel dokulara serbest yağ asidi sağlanmasını düzenlemektedir. LPL, plazma TG ve HDL kolesterol (HDL-K) düzeylerinin belirlenmesinde ve aterosklerotik süreçte etkili olan TG'den zengin partiküllerin hidrolizinin sağlanmasında görevli bir enzimdir. ApoA-V tarafından aktive edilen LPL enzimi, TG bakımından zengin lipoproteinlerin yıkımını arttırarak plazma TG düzeylerini azaltmaktadır.<sup>[5-7]</sup> Birçok çalışmada, plazma TG seviyelerinin yüksek olmasının vasküler tıkanmalar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>[8]</sup>

Sıklıkla analiz edilen ve genin promotör bölgesinde bulunan *APOA5* -1131T>C (rs662799) polimorfizmi çeşitli popülasyonlarda plazma TG, HDL-K ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[2,9]</sup> Türk popülasyonunda yapılan TEKHARF çalışmasında *APOA5* -1131T>C ve c.56C>G yaygın allellerinin taşınmamasının dislipidemi ve metabolik sendrom için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, gendeki -1131T>C ve c.56C>G değişimlerinin birlikte etkisine bakıldığında, TC haplotipi taşıyan kadınların taşımayanlara göre daha yüksek plazma HDL-K ve daha düşük TG seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Yapılan bir diğer çalışmada ise, *APOA5* geni -1131T>C değişiminin obezite için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, -1131T>C ve c.56C>G polimorfizmlerine ait TC haplotipinin obeziteye karşı koruyucu bir etkisi olduğu da bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Transgenik farelerle yapılan fonksiyonel çalışmalarda, aşırı *APOA5* gen anlatımına sahip farelerin TG düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, *APOA5* geninin eksik olduğu farelerde, daha yüksek plazma TG konsantrasyonları belirlenmiştir.<sup>[2]</sup> Ayrıca, *APOA5* -1131T>C değişiminin, farklı etnik popülasyonlarda TG düzeyleri ile ilişkili olduğu da tespit edilmiştir.<sup>[12-16]</sup> Bu bulgular *APOA5* geninin plazma TG seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bunun yanı sıra, *APOA5* -1131T>C polimorfizminin, hipertrig-

liseridemi ile olan ilişkisi nedeni ile birçok etnik popülasyonda koroner arter hastalığı (KAH) riski ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir.<sup>[17-20]</sup>

Bu sonuçlardan yola çıkılarak çalışmamızda, TG metabolizmasında çok önemli bir rolü olan *APOA5* -1131T>C polimorfizminin, koroner anjiyografi ile tanısı konulan anlamlı KAH vakalarında obezite ve diğer risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

#### Kısaltmalar:

<i>ApoA-V</i>	<i>Apolipoprotein A-V</i>
<i>APOA5</i>	<i>Apolipoprotein A5 geni</i>
<i>BKİ</i>	<i>Beden kitle indeksi</i>
<i>HDL</i>	<i>Yüksek yoğunluklu lipoprotein</i>
<i>HDL-K</i>	<i>HDL kolesterol</i>
<i>KAH</i>	<i>Koroner arter hastalığı</i>
<i>LDL-K</i>	<i>Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol</i>
<i>LPL</i>	<i>Lipoprotein lipaz</i>
<i>OR</i>	<i>Olasılıklar oranı</i>
<i>TG</i>	<i>Trigliserid</i>
<i>VLDL</i>	<i>Çok düşük yoğunluklu lipoprotein</i>

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Çalışma gruplarının oluşturulması

Çalışma grubu, 2015–2017 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında invaziv koroner anjiyografi yapılan 448 ardışık bireyden oluşturuldu.

Koroner anjiyografi yapılan bireylerin, Gensini ve SYNTAX skorları hesaplandı. Gensini skoru, epikardiyal koroner arterlerdeki darlık derecesi ve lokalizasyonunun önemine göre her bir lezyona bir ciddiyet skoru verilerek önceki çalışmada uygulandığı şekilde hesaplandı.<sup>[21]</sup> Bunun yanında hasta grubuna alınan bireylerde KAH ciddiyet ve yaygınlığının değerlendirilmesi amacı ile skor hesaplayıcı kullanılarak (versiyon 2.28, www.syntaxscore.com) SYNTAX skoru hesaplandı. Gensini skorunun yüksek olması, hastalığın ciddi ve yaygın olduğunu gösterirken, yüksek SYNTAX skoru, daha kompleks KAH varlığına işaret etmektedir.<sup>[22,23]</sup>

Klinik ve non-invaziv iskemi testlerinin bulgularına göre yapılan koroner anjiyografi sonucunda, çalışmaya katılan bireyler anlamlı KAH (%50–100 darlık bulunan koroner lezyon, n=249) ve anlamlı KAH olmayan (anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip ya da <%30 darlık bulunan koroner lezyonu olan bireyler, n=199) şeklinde gruplandırıldı.

Çalışmaya alınan bireylerin seçiminde, koroner damar darlık skorunun yanı sıra anlamlı KAH olan bireylerde aile öyküsünün varlığı, sigara içiciliği, diyabet, glukozile hemoglobin (HbA1c) ve açlık kan

glukozu gibi biyokimyasal parametrelerin düzeyleri de dikkate alındı. Anlamli KAH olmayan grupta ise, koroner arter lümenindeki darlık oranının  $\leq\%30$  olmasının yanında, ileri yaşta olma ( $\geq 55$  yaş), KAH aile öyküsüne ve serebrovasküler/periferal arter hastalığına sahip olmama kriterleri göz önünde bulunduruldu. Serebrovasküler/periferal arter hastalığının tanımlamaları Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kriterlerine göre yapıldı.<sup>[24]</sup>

Çalışmanın diğer gruplandırması için 448 birey, obezite durumuna göre obez (n=172) ve obez olmayan (n=266) şeklinde sınıflandırıldı. Bunun yanında, çalışmanın alt grubu olarak anlamli KAH ve anlamli KAH olmayan grupların her ikisi de obezite durumuna göre ayrıldı. Çalışma başlatılmadan önce İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı, örnekleri alınan bireylere bilgilendirilmiş gönüllü hasta onay formu imzalatıldı.

### Dışlanma kriterleri

Daha önce koroner baypas greft ameliyat öyküsü olan, devam eden dekompanse edilmiş (New York Kalp Birliği İşlevsel Sınıf IV) kalp yetersizliği olan, ilerlemiş karaciğer veya böbrek yetersizliği olan, bir yıldan az yaşam beklentisi ve bilinen malignitesi olan ve bulaşıcı veya enflamatuvar hastalık veya romatolojik bir hastalığa sahip olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Bunun yanında, orta düzeyde koroner arter darlığı (darlık  $>\%30$  ve  $<\%50$ ) olan bireyler, anlamli KAH olmayan ve anlamli KAH'a sahip bireyler arasındaki karşılaştırmanın daha iyi yapılabilmesi açısından dışlandı. Klasik aile öyküsü dışındaki diğer genetik faktörlerin değerlendirilmesinin daha iyi yapılabilmesi için pozitif aile öyküsüne sahip anlamli KAH olmayan bireyler dışlandı.

### Risk faktörlerinin ölçümü

Çalışmaya katılan bireyler, aile öyküsü kriteri için birinci ve ikinci derece akrabaları açısından değerlendirildi. Birinci ve ikinci derece akrabalarının (erkeklerde  $<55$  yaş, kadınlarda  $<65$  yaş) KAH tanısı almış olması aile öyküsü pozitiflik kriteri olarak belirlendi. KAH risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kriterlerine uygun olarak, iki farklı ölçümde sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg ve/veya diastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg olarak tanımlandı. Günde kaç adet olduğu göz önüne alınmaksızın sigara tüketenler bu kriter yönünden

pozitif, hiç ya da örnek alımından önce en az bir yıl sigara tüketmemiş bireyler ise bu kriter yönünden negatif olarak sınıflandırıldı. Vücut ağırlığı, iç çamaşırları ile ayakkabısız ölçülerek, beden kitle indeksi (BKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının, boy ölçümünün metre karesine ( $\text{kg/m}^2$ ) bölünmesi ile hesaplandı. Obezite sınıflandırılmasında, beden kitle indeksi  $\geq 30$   $\text{kg/m}^2$  olan bireyler obez olarak değerlendirildi.

### Biyokimyasal analizler

Kan örnekleri koroner anjiyografiden önce toplanarak analiz edilene kadar  $-80^\circ\text{C}$ 'de saklandı. Lipit içeriği fazla olan, sarılık taşıyan ve hemolizli örnekler çalışmadan dışlandı, biyokimyasal parametrelerin analizleri iki merkez laboratuvarında yapıldı. Total kolesterol, açlık TG, HDL-K ve LDL-K konsantrasyonları UniCell Dx C 800 (Beckman Coulter, ABD) cihazı kullanılarak belirlendi. Glukoz düzeyleri, Abbott c8000 Architect otoanalizörü (Abbott Lifesciences, ABD) ile Heksokinaz/G-6-PDH reaksiyon prensibi kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. HbA1c düzeyleri High Performance Liquid Chromatography (HPLC) sisteminde çalışıldı, sonuçlar glukoz ile hemoglobinin total hemoglobine yüzde cinsinden oranı şeklinde (Hb%) verildi.

### RT-PCR ile genotipleme

APOA5 gen polimorfizminin ilişkilendirmesi için çalışmaya katılan 448 bireye ait DNA örnekleri kullanıldı. DNA bankasının oluşturulması aşamasında çalışmaya katılan bireylerden EDTA içeren tüplere 10 ml periferik kan örnekleri alındı. İnorganik metot kullanılarak periferik kandan izole edilen DNA'nın kalite miktar tayini, Nanodrop™ 2000 (Thermo Scientific™, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.<sup>[25]</sup> Anlamli KAH olmayan ve anlamli KAH gruplarında yer alan bireylere ait DNA örnekleri Real-Time PCR yöntemi ile işaretli hidroliz problemleri kullanılarak LightCycler® 480 (Roche, Almanya) cihazında genotiplendi. Genotipleme, 1  $\mu\text{l}$  DNA örneği (50 ng), 5  $\mu\text{l}$  LightCycler® 480 Probes Master (Roche, Almanya) hazır karışım, 0.2  $\mu\text{l}$  ileri ve geri primerler, 1  $\mu\text{l}$  FAM ve Yakima Yellow işaretli spesifik hidroliz problemleri ve 1.6  $\mu\text{l}$  dH<sub>2</sub>O ile hazırlanan PCR miksi kullanılarak  $50^\circ\text{C}$ 'de 2 dakika (prepreinkübasyon),  $95^\circ\text{C}$ 'de 10 dakika (denatürasyon) ve 45 siklus  $95^\circ\text{C}$ 'de 10 saniye,  $56^\circ\text{C}$ 'de 30 saniye ve  $72^\circ\text{C}$ 'de 1 saniye (amplifikasyon) koşullarında gerçekleştirildi.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizden önce her bir değişken normal dağılıma uyum yönünden incelendi, normal dağılıma uymayan TG ve HbA1c değişkenlerine logaritmik dönüşüm uygulandı. Dönüşümün ardından bu iki değişkenin dağılımları tekrar analiz edildi, normal dağılım gösterdikleri belirlendi. Gruplardaki kategorik değişkenler ki-kare testiyle, kantitatif değişkenler ise Student t-test ile karşılaştırıldı, kovaryantların ayarlanması için genel doğrusal model kullanıldı. Kantitatif değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve nominal değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Yaş, cinsiyet ve genotip dağılımına göre yapılan ayarlamalar ile lojistik regresyon analizleri yapılarak modeller için odds oranı (OO) ve ilgili %95 güven aralıkları (GA) gösterildi. Her bir allelin frekansları bulunarak çalışılan popülasyonun denge kontrolü Hardy-Weinberg ve ki-kare testleri ile belirlendi. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows SPSS 21.0 (IBM, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmada 448 kişide (yaş ortalaması;  $60.5\pm 11.7$ , %56.9 erkek) *APOA5* geninin promotör bölgesinde bulunan -1131T>C polimorfizmi genotiplendi. Çalışmaya katılan ve anlamlı KAH durumuna göre gruplandırılan bireylere ait klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler Tablo 1’de özetlendi.

### *APOA5* -1131T>C polimorfizminin KAH ile ilişkisi

Anlamlı KAH grubunda, *APOA5* -1131T>C polimorfizminin genotip dağılımları TT, TC ve CC için sırasıyla, %79.1 (n=197), %16.9 (n=42) ve %4.0 (n=10) olarak bulundu. C allel sıklığı anlamlı KAH grubunda %12.5 olarak belirlendi. Anlamlı KAH olmayan ve anlamlı KAH grupları karşılaştırıldığında, genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 2). Ayrıca, yaş ve cinsiyete göre ayarlama yapılan lojistik regresyon analizinde, C allel taşıyıcılığının anlamlı KAH gelişimi üzerinde etkisi olmadığı belirlendi (Odds oranı [OO]: 0.69, Güven Aralığı [GA] %95: 0.43–1.1,  $p=0.11$ ).

**Tablo 1. Çalışma grubunda biyokimyasal parametreler ve klinik özelliklerin anlamlı KAH ve anlamlı KAH olmayan gruplara göre dağılımı**

Karakteristikler	Anlamlı KAH (n=249)	Anlamlı KAH Olmayan (n=199)	p
	Ort.±SS; % (n)	Ort.±SS; % (n)	
Yaş (yıl)	63.4±10.6	57.6±11.7	<0.001
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	29.0±4.2	28.4±3.9	<0.001
Total Kolesterol (mg/dL)	194.3±46.3	203.6±49.2	0.033
HDL-Kolesterol (mg/dL)	40.1±11.1	42.1±10.0	0.039
LDL-Kolesterol (mg/dL)	112.7±36.4	119.6±36.9	0.042
Trigliserid (mg/dL) <sup>§</sup>	144.4±1.71	141.8±1.66	0.707
Açlık glukoz (mg/dL)	124.1±45.5	111.1±39.0	0.001
HbA1c (%) <sup>§</sup>	6.33±1.22	5.8±1.19	<0.001
SYNTAX	16.6±11.8	0.01±0.15	<0.001
Gensini	57.1±48.8	2.0±3.2	<0.001
Darlık (%)	80.0±16.6	9.4±10.2	<0.001
Hipertansiyon*	50.9 (139)	43.1 (91)	0.089
Obezite*	40.7 (111)	35.7 (75)	0.268
Sigara kullanımı*	36.1 (99)	43.4 (92)	0.104
Lipit düşürücü ilaç kullanımı*	45.2 (123)	29.7 (63)	0.001
Antidiyabetik ilaç kullanımı*	39.1 (107)	23.1 (50)	<0.001

<sup>§</sup>Logaritmik değerler geometrik değerlere çevrilmiştir. \* % (n) olarak gösterilmiştir. KAH: Koroner arter hastalığı; HbA1c: Hemoglobin A1c; HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol; LDL-Kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; n: Kişi sayısı; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

**Tablo 2. KAH ve obezite durumuna göre APOA5 -1131T>C genotip ve allel frekans dağılımları**

	Total			Anlamli KAH Olmayan			Anlamli KAH					
	KAH (n=249)	KAH olmayan (n=199)	p	Obez (n=172)	Obez olmayan (n=266)	p	Obez (n=69)	Obez olmayan (n=123)	p	Obez (n=103)	Obez olmayan (n=143)	p
TT	79.1	72.4	0.236	83.7	71.8	0.013	85.5	65.9	<b>0.010</b>	82.5	76.9	0.119
TC	16.9	21.6		12.2	22.9		13.0	26.0		11.7	20.3	
CC	4.0	6.0		4.1	5.3		1.5	8.1		5.8	2.8	
TC + CC	20.9	27.6	0.960	16.3	28.2	0.004	14.5	34.1	<b>0.045</b>	17.5	23.1	0.600
C allel frekansı	12.5	16.8	0.060	10.2	16.8	<b>0.001</b>	7.5	21.1	<b>0.043</b>	5.9	13	0.335

Genotip ve allel frekans dağılımları yüzdesel olarak gösterilmiştir. n: Kişi sayısı; KAH: Koroner arter hastalığı.

**Tablo 3. KAH ve T2DM durumuna göre APOA5 -1131T>C genotip ve allel frekans dağılımları**

	Anlamli KAH Olmayan			Anlamli KAH		
	T2DM (n=62)	T2DM olmayan (n=137)	p	T2DM (n=124)	T2DM olmayan (n=125)	p
TT	77.4	70.1	0.055	78.2	80.0	0.802
TC	22.6	21.2		16.9	16.8	
CC	0.0	8.8		4.8	3.2	
TC + CC	22.6	29.9	0.283	21.8	20.0	0.731

Genotip ve allel frekans dağılımları yüzdesel olarak gösterilmiştir. n: Kişi sayısı; KAH: Koroner arter hastalığı; T2DM: Tip 2 diabetes mellitus.

Bunun yanında, anlamlı KAH ve anlamlı KAH olmayan gruplarda tip 2 diabetes mellitus (T2DM) durumuna göre alt sınıflandırmalar yapıldı. Bu gruplarda yapılan analizlerde anlamlı KAH olmayan ve T2DM bulunan grupta, CC genotipin daha az görüldüğü fakat bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (Tablo 3, p=0.055).

### **APOA5 -1131T>C polimorfizminin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisi**

Anlamlı KAH olmayan ve -1131C allelini taşıyanlarda total kolesterol, LDL-K ve TG düzeylerinin taşımayanlara göre daha yüksek, BKİ değerlerinin ise daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4, p<0.05). Çalışmanın devamında, anlamlı bulunan bu sonuçlar için BKİ, yaş, lipit düşürücü ve antidiyabetik ilaç kullanımı kovaryant olarak alındı ve genel doğrusal model oluşturuldu. Bu analizlerde, anlamlı KAH olmayan -1131C allel taşıyıcılarında total kolesterol ve TG seviyelerinin anlamlı olarak yükseldiği, BKİ değerinin ise düştüğü görüldü (Tablo 5, p<0.05).

Cinsiyete özgü yapılan analizlerde ise plazma lipit düzeyleri ve BKİ ile APOA5 -1131T>C polimorfiz-

mi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Çalışmada, BKİ değerinin anlamlı KAH olmayan grupta, nadir allel taşıyıcısı olan kadın ve erkeklerde daha düşük olduğu görüldü (Tablo 6, p<0.05). Bunun yanında, anlamlı KAH olmayan nadir allel taşıyıcılarında total kolesterolün erkek ve kadınlarda, LDL-K ve TG'nin ise yalnızca kadınlarda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 6, p<0.05). Anlamlı KAH grubunda, bu parametreler ve APOA5 -1131T>C polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

### **APOA5 -1131T>C polimorfizminin obezite ile ilişkisi**

Çalışma grubunun tamamı obez olan ve olmayan şeklinde gruplandırılarak APOA5 -1131T>C polimorfizminin genotip dağılımları incelendi. Obez olmayan grupta TT ve TC+CC genotipleri sırasıyla, %71.8 (n=191) ve %28.2 (n=75) olarak bulundu. Obezite durumuna göre karşılaştırma yapıldığında, obez olmayan grupta APOA5 -1131C allel taşıyıcılığının daha yüksek frekansta olduğu bulundu (Tablo 2, p=0.004). Bu bilgiye ek olarak, C allel sıklığı obez olmayan grupta %16.8 idi. Obez ve obez olmayan

**Tablo 4. KAH çalışma grubunda APOA5 -1131T>C polimorfizminin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisi**

	Anlamli KAH olmayan			Anlamli KAH		
	TT	TC+CC	p	TT	TC+CC	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
Darlık	10.1±10.8	8.7±9.0	0.414	79.6±16.5	83.8±16.2	0.111
Gensini	2.3±3.5	1.5±2.0	0.132	57.6±49.1	52.3±46.1	0.482
SYNTAX	0.0±0.2	0.0±0.0	0.407	16.3±11.5	17.5±12.3	0.543
T-Kolesterol (mg/dL)	196.2±47.0	219.2±52.2	<b>0.004</b>	192.3±42.2	203.5±58.9	0.126
LDL-K (mg/dL)	115.1±35.6	127.6±52.2	<b>0.036</b>	111.7±33.4	119.0±43.4	0.195
HDL-K (mg/dL)	42.0±10.4	42.2±10.0	0.874	39.8±11.2	39.9±10.2	0.944
Trigliserid (mg/dL) <sup>§</sup>	133.4±1.6	161.5±1.7	<b>0.016</b>	145.1±1.7	154.3±1.7	0.460
HbA1c (%) <sup>§</sup>	5.8±1.2	5.7±1.2	0.579	6.4±1.2	6.2±1.2	0.328
Glukoz (mg/dL)	113.4±43.6	107.4±30.7	0.358	125.9±49.9	126.5±40.4	0.945
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.0±4.0	27.0±3.5	<b>0.001</b>	29.1±3.9	29.3±5.5	0.719

<sup>§</sup>Logaritmik değerler geometrik değerlere çevrilmiştir. BKİ: Beden kitle indeksi, HbA1c: Hemoglobin A1c, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, T-Kolesterol: Total kolesterol; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

**Tablo 5. Kovaryans analizinde APOA5 -1131T>C polimorfizminin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisi**

	Anlamli KAH olmayan			Anlamli KAH		
	TT	TC+CC	p	TT	TC+CC	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
T-Kolesterol (mg/dL)	196.1±4.1	218.0±6.9	<b>0.009</b>	192.5±3.1	203.8±6.2	0.104
LDL-K (mg/dL)	115.3±3.2	126.1±5.3	0.089	112.0±2.5	119.3±4.8	0.182
Trigliserid (mg/dL) <sup>§</sup>	133.4±1.0	164.8±1.9	<b>0.008</b>	145.2±1.0	153.1±1.1	0.510
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.0±0.32	27.0±0.55	<b>0.002</b>	29.1±0.31	29.3±0.59	0.757

<sup>§</sup>Logaritmik değerler geometrik değerlere çevrilmiştir. Değerler ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir. BKİ, yaş, lipit düşürücü ve antidiyabetik ilaç kullanımına göre ayarlama yapılmıştır. BKİ: Beden kitle indeksi, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, T-Kolesterol: Total kolesterol.; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

gruplar kıyaslandığında C allel frekansının obez olmayan grupta daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 2, p=0.001).

KAH ve obezite durumlarının birlikte değerlendirildiği gruplarda APOA5 -1131T>C polimorfizminin genotip dağılımları ve allel frekansları incelendi. Anlamli KAH olmayan grupta bulunan obez olmayan bireylerde nadir allel taşıyıcılığının daha yüksek frekansta olduğu görüldü (Tablo 2, p=0.045).

Bu bilgilere ek olarak, lojistik regresyon analizinde, yaş ve cinsiyete göre ayarlama yapıldığında, -1131T>C nadir allel taşıyıcılığının tüm grupta obeziteye karşı koruyucu etki ettiği gözlemlendi (OO: 0.48,

GA %95: 0.29–0.78, p=0.003) (Tablo 7). Aynı bir model olarak yaşa göre ayarlama yapıp tüm grup cinsiyete göre sınıflandırıldığında, erkeklerde APOA5 -1131T>C allel taşıyıcılığının obezite durumu için koruyucu etkiye sahip olduğu belirlendi (OO: 0.43, GA %95: 0.21–0.87, p=0.019) (Tablo 7).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, koroner anjiyografi uygulanan bireylerde APOA5 -1131T>C polimorfizminin diğer kardiyovasküler risk parametreleri ile birlikte KAH gelişimine etkisi araştırılmıştır. Obez ve obez olmayan gruplar karşılaştırıldığında, C allel taşıyıcılığının obez grubun-

**Tablo 6.** KAH çalışma grubunda APOA5 -1131T>C polimorfizminin kardiyometabolik risk faktörleri ile cinsiyete bağlı ilişkisi

	Anlamli KAH olmayan					
	Erkek			Kadın		
	TT	TC+CC	p	TT	TC+CC	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		Ort.±SS	Ort.±SS	
Darlık	11.5±11.4	8.3±9.2	0.218	8.9±10.3	9.0±9.1	0.935
Gensini	3.0±4.4	1.3±1.8	0.061	1.7±2.5	1.7±2.1	0.917
SYNTAX	0.1±0.3	0.0±0.0	0.416	0.0	0.0	–
T-Kolesterol (mg/dL)	189.2±39.2	212.3±57.6	<b>0.038</b>	201.8±51.9	224.4±47.9	0.040
LDL-K (mg/dL)	113.6±29.1	120.4±42.1	0.405	116.3±40.2	133.2±37.7	<b>0.049</b>
HDL-K (mg/dL)	38.0±8.7	38.3±11.0	0.915	45.1±10.6	45.3±8.0	0.943
Trigliserid (mg/dL) <sup>§</sup>	142.3±1.6	164.3±1.9	0.264	126.7±1.6	159.4±1.5	<b>0.022</b>
HbA1c (%) <sup>§</sup>	5.8±1.2	5.5±1.2	0.176	5.8±1.2	5.9±1.2	0.746
Glukoz (mg/dL)	109.2±26.2	105.8±32.6	0.618	116.8±53.6	108.8±29.6	0.438
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.6±4.2	26.3±3.5	<b>0.025</b>	29.4±3.8	27.5±3.5	<b>0.019</b>
Anlamli KAH						
Darlık	80.7±15.9	83.2±16.9	0.428	77.4±17.7	84.6±15.4	0.106
Gensini	60.7±50.0	56.9±47.1	0.700	51.2±47.0	45.0±44.7	0.602
SYNTAX	17.2±11.3	18.1±12.5	0.677	14.5±11.8	16.4±12.3	0.554
T-Kolesterol (mg/dL)	185.5±43.2	194.9±59.0	0.310	206.6±36.3	217.9±57.4	0.308
LDL-K (mg/dL)	106.7±33.1	114.3±44.7	0.279	122.2±31.8	126.9±41.2	0.601
HDL-K (mg/dL)	37.6±10.8	39.4±11.4	0.408	44.4±10.6	40.8±8.1	0.370
Trigliserid (mg/dL) <sup>§</sup>	145.5±1.7	158.6±1.8	0.436	144.2±1.6	147.2±1.5	0.839
HbA1c (%) <sup>§</sup>	6.3±1.2	5.8±1.1	0.061	6.7±1.3	6.9±1.2	0.864
Glukoz (mg/dL)	121.4±44.4	115.5±31.3	0.487	135.5±59.0	143.5±47.3	0.585
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.9±4.0	28.9±5.1	0.918	29.6±3.7	29.9±6.3	0.751

§ Logaritmik değerler geometrik değerlere çevrilmiştir. BKİ: Beden kitle indeksi, HbA1c: Hemogloblin A1c, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, T-Kolesterol: Total kolesterol; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

**Tablo 7.** Cinsiyete göre sınıflandırılmış olan lojistik regresyonda, obezite için APOA5 -1131T>C genotipinin etkileri

Model	Total		Erkek		Kadın	
	OO (GA %95)	p	OO (GA %95)	p	OO (GA %95)	p
Cinsiyet (kadın)	0.69 (0.47–0.103)	0.069				
Yaş (yıl)	1.01 (0.99–1.028)	0.200	1.01 (0.99–1.03)	0.383	1.01 (0.98–1.04)	0.321
APOA5 TC+CC <sup>1</sup>	0.48 (0.29–0.78)	<b>0.003</b>	0.43 (0.21–0.87)	<b>0.019</b>	0.53 (0.27–1.01)	0.072

Obezite ile ilişkili olarak, APOA5 -1131T>C polimorfizminin cinsiyete göre genotip etkileşimi anlamlı bulunmuştur (p<0.001). <sup>1</sup>TC+CC genotipleri için, TT genotipi referans alınmıştır. Analizlerde tüm grupta 438 birey (172 obez), cinsiyet gruplandırması ile 249 erkek (89 obez) ve 189 kadın (83 obez) incelenmiştir. OO: Odds oranı; GA: Güven aralığı.

da düşük frekansta olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonucuna göre, anlamlı KAH grubunda APOA5 -1131T>C değişiminin obezite üzerindeki koruyucu et-

kisi ile KAH riskini etkileyebileceği düşünülmektedir.

APOA5 -1131T>C polimorfizminin frekansla-

rı popülasyonlar arasında çeşitlilik göstermektedir. *APOA5* -1131T>C polimorfizm frekansı, Doğu Asyalılarda %26-30,<sup>[26,27]</sup> beyazlarda %6-9<sup>[18,27]</sup> ve Türk popülasyonunda %12.8 olarak bulunmuştur.<sup>[28]</sup> Kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında, CC ve TC genotiplerinin Asya popülasyonlarında diğer popülasyonlara göre daha yüksek oranda görüldüğü ortaya konulmuştur.<sup>[29]</sup>

Yapılan birçok çalışmada, *APOA5* -1131T>C polimorfizmi ve KAH riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş olup bu ilişkinin TG seviyeleri aracılığı ile olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda nadir allel taşıyıcılarının daha yüksek açlık ve tokluk TG düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[1,30]</sup> Nadir allel taşıyıcılığının, TG seviyeleri üzerine olan etkisinin yüzdesel oranı, beyazlarda (%30), Çinlilerde (%36) ve Türklerde (%60) değişmektedir.<sup>[28,31,32]</sup> Bizim çalışmamızda, anlamlı KAH olmayan gruptaki -1131C allel taşıyıcılarında TG düzeylerinin taşımayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Bir meta-analiz çalışmasında, *APOA5* -1131T>C polimorfizminin minör allelinin özellikle Çin popülasyonunda KAH için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu polimorfizmin, gen-gen ve gen-çevre etkileşimleri ile KAH riski üzerindeki etkisinin daha iyi değerlendirilebilmesi için farklı etnik kökenlerde yapılacak geniş çapta çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Japon popülasyonunda yapılan bir çalışmada, *APOA5* -1131T>C değişiminin lipit seviyelerine ve KAH riskine etkisi araştırılmış olup, TG düzeyleri ve KAH riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[33]</sup> *APOA5* -1131C allel taşıyıcılarında gözlenen düşük ApoA-V protein düzeyinin, serum TG seviyesindeki düzenlemeyi içeren mekanizma aracılığı ile KAH riskini arttırdığı düşünülmektedir.<sup>[34,35]</sup> Jang ve ark.nın<sup>[35]</sup> yaptıkları çalışmada, hem kontrol hem de KAH hastalarında CC genotipini taşıyan bireylerde plazma ApoA-V seviyelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, her iki grupta da -1131C allel taşıyıcılarında TG düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, anlamlı KAH olmayan ve anlamlı KAH olan bireyler nadir allel taşıyıcılığı bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Yukarıdaki çalışmaların aksine -1131T>C polimorfizminin KAH için koruyucu bir rolü olabileceği de belirtilmektedir. Furuya ve ark.nın<sup>[36]</sup> yaptıkları çalışmada, -1131T>C polimorfizmi ile lipit değişim-

leri ve KAH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, C allel taşıyıcılarının düşük LDL-K seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. Artmış LDL-K seviyeleri KAH riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, bu polimorfizmin KAH'a karşı koruyucu bir etkisi olabileceği de düşünülmektedir.<sup>[36,37]</sup>

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında Türk kadınlarında, *APOA5* -1131T>C ve c.56C>G polimorfizmlerine ait yaygın haplotiplerin taşınmaması durumunun, dislipidemi ve metabolik sendrom için risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Bu iki polimorfizm için TC haplotipini taşıyan kadınların yüksek HDL-K ve düşük TG düzeyleri sergilediği görülmüştür. Bu sonucu destekler şekilde, *APOA5* -1131C alleli taşıyan kadınlarda ise düşük HDL-K ve yüksek TG düzeyleri gözlenmiştir.<sup>[10]</sup> Bizim çalışmamızda anlamlı KAH olmayan nadir allel taşıyıcısı kadınlarda görülen yüksek TG düzeyleri, TEKHARF çalışmasının bulgularını destekler niteliktedir.

Diğer taraftan, düşük yağlı diyet uygulayan hiperlipidemik ve kilolu erkek bireylerde, *APOA5* -1131T>C polimorfizminin plazma lipit özellikleri ve BKİ değeri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Nadir allel taşıyan bireylerin, diyet öncesi ve sonrasında, TT genotipli bireylere göre daha yüksek TG düzeylerine sahip olduğu gözlenmiştir. Diyet sonrasında, nadir allel taşıyan bireylerin TG düzeylerinde %20.6'lık bir azalma görülmüş ve TT genotipli bireylere kıyasla daha fazla kilo kaybettikleri bildirilmiştir.<sup>[38]</sup> Bu çalışmalara benzer olarak, bizim çalışmamızda anlamlı KAH durumuna göre yapılan gruplandırma sonucunda, anlamlı KAH olmayan grupta nadir allel taşıyıcılığının BKİ değeri açısından koruyucu olduğu görülmüştür.

Bugüne kadar çeşitli çalışmalar *APOA5* genindeki değişimlerin obezite oluşumunda potansiyel bir rol oynadığını göstermektedir.<sup>[39,40]</sup> Fakat sonuçların toplumlar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. *APOA5* genindeki -1131T>C polimorfizminin Fas popülasyonunda, artmış obezite riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada iki *APOA5* polimorfizmi bakımından yaygın haplotipe sahip olmanın obeziteye karşı koruyucu bir etkisi olduğu da belirtilmiştir.<sup>[11]</sup> Bunun aksine, bir diğer çalışmada ise -1131T>C polimorfizminin, obezite riski ve toplam yağ alımı ilişkisi üzerindeki etkisi incelendiğinde bir gen-diyet etkileşimi saptanmıştır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen C alleli taşıyıcıları-



nın kilo artışlarının taşımayanlara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.<sup>[40]</sup> Yapılan başka bir çalışmada *APOA5* -1131C allelinin, yüksek yağlı diyet ile beslenen bireylerde iki önemli KAH risk faktörü olan obezite ve yüksek TG seviyelerine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum, gen-diyet etkileşiminin *APOA5* geni ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin altında yatan nedenlerden biri olduğu hipotezini güçlendirmektedir.<sup>[41]</sup> Çalışmamız, tüm grupta ve anlamlı KAH olmayan gruptaki obez olmayan bireylerde C allelinin yüksek sıklıkta gözlenmesi sebebiyle yukarıdaki çalışma ile benzer sonuçlar göstermiştir. Sonuçlarımız, bu polimorfizmin obezite üzerindeki koruyucu etkisi nedeniyle KAH riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu sonuçlar toplumlar arasında görülen KAH ve *APOA5* geni arasındaki farklı sonuçların çevresel faktörler, beslenme şekli, etnik köken ve diğer genetik faktörlerden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri, anlamlı KAH ve anlamlı KAH olmayan gruplardaki örnek sayısının az olmasıdır. Ayrıca, koroner anjiyografi ile kontrol grubu olarak belirlenen bireylerde anlamlı koroner darlık görülmemiş olsa dahi kontrol grubu sağlıklı bireyleri temsil etmemektedir ve anlamlı KAH olmayan bireylerde popülasyonun geneline göre daha fazla eşlik eden risk faktörü olduğu varsayılabilir. Fakat sağlıklı bireylere invaziv koroner anjiyografi uygulanması mümkün olmadığından anjiyografi uygulanmayan bireylerin sağlıklı oldukları varsayılmaz. Bunun yanında, çalışmanın tek bir merkezden yapılmış olması da sonuçların ülkemiz popülasyonunu yansıtmasına engel olmaktadır. Grupların genişletilmesi ve çalışmaya katılan merkez sayısının Türkiye nüfus dağılımını yansıtacak şekilde artırılması ile bu polimorfizme ait sonuçların daha detaylı incelenmesi durumunda bulgular Türk popülasyonunun özelliklerini yansıtabilecektir. İncelediğimiz polimorfizmin başka genetik faktörler ile etkileşimlerinin hastalık için riski arttırabileceği veya hastalığa karşı koruyucu yönde etki edebileceği bilinmektedir.<sup>[40]</sup> Çalışmamızdaki bir diğer önemli kısıtlılık da *APOA5* genindeki tek bir polimorfizmin incelenmiş olmasıdır. Bu varyantın etkisinin kesin olarak belirlenmesi, aynı gende bu polimorfizm dışındaki diğer polimorfizmlerin ya da ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin birlikte incelenmesi ile mümkün olacaktır.

Bu çalışma sonucunda, anlamlı KAH olmayan grupta *APOA5* gen varyantı serum lipit düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, *APOA5* -1131C allelinin klinik durumlar ve diğer parametreler ile olan ilişkilerinin cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. *APOA5* -1131C allel taşıyıcılığının obezite riskini azalttığı saptanmıştır. Ek olarak yapılan lojistik regresyon analizinde nadir allel taşıyıcılığının tüm grupta obeziteye karşı koruyucu etki ettiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, Türkiye'den tek bir merkeze ait KAH çalışma grubumuzda *APOA5* -1131T>C polimorfizminin obezite riskini azaltarak KAH için koruyucu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

**Etik kurul onayı:** Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (tarih: 28.02.2014, no: 444).

**Fon kaynakları:** Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 47372.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazar katkıları:** Konsept: N.Ç.; Tasarım: N.Ç.; Kontrol: N.Ç., A.S.Ö.; Materyal: A.F.E., B.E.; Veri toplama: A.F.E., B.E.; Analiz: N.Ç., A.S.Ö., N.E.Ü.; Kaynak toplama: M.K.; Yazım: N.Ç., A.S.Ö., M.K.; Kritik revizyon: N.Ç., A.S.Ö., A.F.E., B.E., M.K., N.E.Ü.

## KAYNAKLAR

1. Zhang Z, Peng B, Gong RR, Gao LB, Du J, Fang DZ, et al. Apolipoprotein A5 polymorphisms and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Biosci Trends* 2011;5:165–72.
2. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294:169–73. [CrossRef]
3. van der Vliet HN, Samuels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, Boers W, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J Biol Chem* 2001;276:44512–20. [CrossRef]
4. Nilsson SK, Christensen S, Raarup MK, Ryan RO, Nielsen MS, Olivecrona G. Endocytosis of apolipoprotein A-V by members of the low density lipoprotein receptor and the VPS10p domain receptor families. *J Biol Chem* 2008;283:25920–7.
5. Garelnabi M, Lor K, Jin J, Chai F, Santanam N. The paradox of ApoA5 modulation of triglycerides: evidence from clinical and basic research. *Clin Biochem* 2013;46:12–9. [CrossRef]
6. Otardod JK, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and its role in regulation of plasma lipoproteins and cardiac risk. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:335–42. [CrossRef]

7. Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, Vriens C, van der Vliet HN, Chamuleau RA, et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem* 2004;279:27941–7.
8. Sumegi K, Duga B, Melegh BI, Banfai Z, Kovesdi E, Maasz A, et al. Marked Differences of Haplotype Tagging SNP Distribution, Linkage, and Haplotype Profile of APOA5 Gene in Roma Population Samples. *Pathol Oncol Res* 2017;23:853–61. [CrossRef]
9. Zhang J, Wan DG, Song HL, Zhang WG. APOA5 -1131T/C polymorphism and coronary artery disease susceptibility in Chinese population: an updated meta-analysis and review. *Genet Mol Res* 2015;14:12330–9. [CrossRef]
10. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Palmieri J, Guclu F, et al. Gender-modulated impact of apolipoprotein A5 gene (APOA5) -1131T>C and c.56C>G polymorphisms on lipids, dyslipidemia and metabolic syndrome in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:778–84. [CrossRef]
11. Lakbakbi El Yaagoubi F, Charoute H, Bakhchane A, Ajjemami M, Benrahma H, Errouagui A, et al. Association analysis of APOA5 rs662799 and rs3135506 polymorphisms with obesity in Moroccan patients. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63:243–7.
12. Aouizerat BE, Kulkarni M, Heilbron D, Drown D, Raskin S, Pullinger CR, et al. Genetic analysis of a polymorphism in the human apoA-V gene: effect on plasma lipids. *J Lipid Res* 2003;44:1167–73. [CrossRef]
13. Baum L, Tomlinson B, Thomas GN. APOA5-1131T>C polymorphism is associated with triglyceride levels in Chinese men. *Clin Genet* 2003;63:377–9. [CrossRef]
14. Li GP, Wang JY, Yan SK, Chen BS, Xue H, Wu G. Genetic effect of two polymorphisms in the apolipoprotein A5 gene and apolipoprotein C3 gene on serum lipids and lipoproteins levels in a Chinese population. *Clin Genet* 2004;65:470–6.
15. Nabika T, Nasreen S, Kobayashi S, Masuda J. The genetic effect of the apoprotein AV gene on the serum triglyceride level in Japanese. *Atherosclerosis* 2002;165:201–4. [CrossRef]
16. Endo K, Yanagi H, Araki J, Hirano C, Yamakawa-Kobayashi K, Tomura S. Association found between the promoter region polymorphism in the apolipoprotein A-V gene and the serum triglyceride level in Japanese schoolchildren. *Hum Genet* 2002;111:570–2. [CrossRef]
17. Bi N, Yan SK, Li GP, Yin ZN, Chen BS. A single nucleotide polymorphism -1131T>C in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and alters triglyceride metabolism in Chinese. *Mol Genet Metab* 2004;83:280–6.
18. Szalai C, Keszei M, Duga B, Prohászka Z, Kozma GT, Császár A, et al. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;173:109–14. [CrossRef]
19. Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, Zhu Y, Adiconis X, Parnell LD, et al. Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study. *J Lipid Res* 2004;45:2096–105. [CrossRef]
20. Liu H, Zhang S, Lin J, Li H, Huang A, Xiao C, et al. Association between DNA variant sites in the apolipoprotein A5 gene and coronary heart disease in Chinese. *Metabolism* 2005;54:568–72. [CrossRef]
21. Erkan AF, Tanindi A, Kocaman SA, Ugurlu M, Tore HF. Epicardial Adipose Tissue Thickness Is an Independent Predictor of Critical and Complex Coronary Artery Disease by Gensini and Syntax Scores. *Tex Heart Inst J* 2016;43:29–37. [CrossRef]
22. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606. [CrossRef]
23. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72. [CrossRef]
24. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763–816. [CrossRef]
25. 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]
26. Hsu LA, Ko YL, Chang CJ, Hu CF, Wu S, Teng MS, et al. Genetic variations of apolipoprotein A5 gene is associated with the risk of coronary artery disease among Chinese in Taiwan. *Atherosclerosis* 2006;185:143–9. [CrossRef]
27. Lai CQ, Tai ES, Tan CE, Cutter J, Chew SK, Zhu YP, et al. The APOA5 locus is a strong determinant of plasma triglyceride concentrations across ethnic groups in Singapore. *J Lipid Res* 2003;44:2365–73. [CrossRef]
28. Hodoglugil U, Tanyolac S, Williamson DW, Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein A-V: a potential modulator of plasma triglyceride levels in Turks. *J Lipid Res* 2006;47:144–53.
29. Lin YC, Nunez V, Johns R, Shiao SP. APOA5 Gene Polymorphisms and Cardiovascular Diseases: Metaprediction in Global Populations. *Nurs Res* 2017;66:164–74. [CrossRef]
30. Ramakrishnan L, Sachdev HS, Sharma M, Abraham R, Prakash S, Gupta D, et al. Relationship of APOA5, PPARγ and HL gene variants with serial changes in childhood body mass index and coronary artery disease risk factors in young adulthood. *Lipids Health Dis* 2011;10:68. [CrossRef]
31. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu

- MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–9.
32. Jiang CQ, Liu B, Cheung BM, Lam TH, Lin JM, Li Jin Y, et al. A single nucleotide polymorphism in APOA5 determines triglyceride levels in Hong Kong and Guangzhou Chinese. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1255–60. [CrossRef]
33. Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, Yokota M, Yamamoto K, Nabika T, et al. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals. *PLoS One* 2012;7:e46385. [CrossRef]
34. Grosskopf I, Baroukh N, Lee SJ, Kamari Y, Harats D, Rubin EM, et al. Apolipoprotein A-V deficiency results in marked hypertriglyceridemia attributable to decreased lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins and removal of their remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2573–9. [CrossRef]
35. Jang Y, Paik JK, Hyun YJ, Chae JS, Kim JY, Choi JR, et al. The apolipoprotein A5 -1131T>C promoter polymorphism in Koreans: association with plasma APOA5 and serum triglyceride concentrations, LDL particle size and coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2009;402:83–7. [CrossRef]
36. Furuya TK, Chen ES, Ota VK, Mazzotti DR, Ramos LR, Cendoroglo MS, et al. Association of APOA1 and APOA5 polymorphisms and haplotypes with lipid parameters in a Brazilian elderly cohort. *Genet Mol Res* 2013;12:3495–9. [CrossRef]
37. Andrade FM, Fiegenbaum M, Almeida Sd, Hutz MH. Influência de combinações genéticas nos níveis de HDL-c em uma população do sul do Brasil [Influence of genetic combinations on HDL-C levels in a Southern Brazilian population]. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:430–5. [CrossRef]
38. Aberle J, Evans D, Beil FU, Seedorf U. A polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with weight loss after short-term diet. *Clin Genet* 2005;68:152–4. [CrossRef]
39. Horvatovich K, Bokor S, Baráth A, Maász A, Kisfali P, Járomi L, et al. Haplotype analysis of the apolipoprotein A5 gene in obese pediatric patients. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:e318–25.
40. Corella D, Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, Manning AK, Tucker KL, et al. APOA5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the Framingham Heart Study. *J Mol Med (Berl)* 2007;85:119–28.
41. Sánchez-Moreno C, Ordovás JM, Smith CE, Baraza JC, Lee YC, Garaulet M. APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population. *J Nutr* 2011;141:380–5. [CrossRef]

---

**Anahtar sözcükler:** APOA5 geni; koroner arter hastalığı; obezite; polimorfizm.

**Keywords:** APOA5 gene; coronary artery disease; obesity; polymorphism.