

SORT1 rs599839 Polimorfizminin Lipit Profillerine Olan Etkisi: Tek Şehir Deneyimi

Ayşegül Başak AKADAM-TEKER*, Erhan TEKER**

Öz

Amaç: VPS10p ailesinin bir reseptörü olan Sortilin-1(SORT1)'i kodlayan SORT1 geni 1p13.3'de lokalizedir. SORT1 genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) hepatik lipit metabolizması ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyeleri ile olan ilişkisinden dolayı koroner kalp hastalığı (KKH) oluşturma riski ile ilişkilendirilmiştir. SORT1 gen bölgesi üzerindeki çeşitli varyasyonlar lipit profilleri üzerinde farklı etkilere neden olmaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız; Giresun ilinde SORT1 rs599839 gen varyantlarının KKH gelişimi ve lipit parametreleri üzerine bir etkisinin olup olmadığını belirlemektir.

Yöntem: Bu vaka-kontrol çalışmasında 396 kişiden oluşan erkek çalışma grubunda (209 KKH /187 kontrol) SORT1 rs599839 polimorfizmi için TaqMan 5' Allelik Ayrım Testi ile genotipleme yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında SORT1 rs599839 genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır (p=0.81). G allel varlığı hem hasta hem de kontrol grubunda daha düşük Total-Kolesterol (TK) (sırasıyla; p=0.005,p=0.032) ve LDL-K (sırasıyla; p=0.005,p=0.040) seviyelerine sebep olurken daha yüksek yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) (sırasıyla; p=0.001,p=0.006) seviyeleri gözlenmiştir.

Sonuç: Bulgularımız SORT1 rs599839 polimorfizminin direk olarak KKH patogenezinin katkısının olmadığı yönündedir. Ancak, minör G allel varlığının TK ve LDL-K seviyelerini düşürürken, HDL-K seviyelerinde yükselmeye sebep olduğu görülmüştür. Bu durum minör G allel varlığının lipit profili üzerine olumlu etki gösterdiği ve KKH'a karşı koruyucu olduğu izlenimini vermiştir.

Anahtar Sözcükler: SORT1, Sortilin1, polimorfizm, Koroner kalp hastalığı, LDL-Kolesterol.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 27.08.2021 & **Kabul / Accepted:** 09.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.987894>

* Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye,

E-posta: aba2904@hotmail.com [ORCID](https://orcid.org/0000-0003-3618-0560) <https://orcid.org/0000-0003-3618-0560>

** Dr., Giresun Üniversitesi, A. İlhan Özdemir Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye.

E-posta: erhanteker@hotmail.com [ORCID](https://orcid.org/0000-0002-0234-7548) <https://orcid.org/0000-0002-0234-7548>

ETİK BİLDİRİM: Bu çalışma için etik onay Giresun Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'nun 09.01.2019 tarihli toplantısında KAEK-83 numarası ile alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Effect of *SORT1* rs599839 Polymorphism on Lipid Profiles: A Single City Experience

Abstract

Aim: The *SORT1* gene encoding Sortilin-1 (*SORT1*), a receptor of the VPS10p family, is localized at 1p13.3. *SORT1* has been associated with the risk of developing coronary heart disease (CHD) in genome wide association studies (GWAS) due to its association with hepatic lipid metabolism and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels. Various variations on the *SORT1* gene region cause different effects on lipid profiles. Our aim in this study; To determine whether the *SORT1* rs599839 gene variants have an effect on CHD development and lipid parameters in the Giresun province of Turkey.

Method: In this case-control study, the study group consisting of 396 men (209 KKH / 187 controls) was genotyped in terms of *SORT1* rs599839 polymorphism using TaqMan 5 'Allelic Discrimination Test.

Results: There is no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of *SORT1* rs599839 genotypes ($p=0.81$). The presence of the G allele caused lower Total-C ($p=0.005$, $p=0.032$, respectively) and LDL-C (respectively; $p=0.005$, $p=0.040$) levels in both patient and control groups, while higher HDL-Cholesterol ($p=0.001$, $p=0.006$) levels were observed, respectively.

Conclusion: Our findings suggest that the *SORT1* rs599839 polymorphism does not contribute directly to the pathogenesis of CHD. However, the presence of the minor G allele lowered Total-cholesterol and LDL-cholesterol levels and caused an increase in HDL-cholesterol levels. This situation gave the impression that the presence of the minor G allele has a positive effect on the lipid profile and is protective against CHD.

Keywords: *SORT1*, Sortilin1, polymorphism, Coronary heart disease, LDL-Cholesterol.

Giriş

Koroner kalp hastalığı (KKH) ve sonraki komplikasyonları, ölüm oranları düşmekle birlikte küresel olarak en yaygın ölüm nedeni olmaya devam etmektedir¹. Aterosklerotik KKH (AKKH), lipoprotein retansiyonu ve kolesterol birikimi ile tetiklenen ve sürdürülen, çözülmeyen plak iltihabı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da, artan KKH insidansı çeşitli çevresel ve genetik faktörlere bağlanmaktadır^{2,3}. Çok sayıda çalışma, aterosklerozun altında yatan sürecin lipoprotein enjeksiyonu olduğunu ve arter duvarında kolesterol birikiminin aterosklerotik lezyonların oluşumuna ve aktivasyonuna neden olan kronik bir inflamatuvar bozukluğa yol açtığını göstermiştir^{4,5}. Son zamanlarda yapılmış genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve onların meta-analiz verilerine göre, lipid metabolizmasının yeni regülatör'ü olarak Sortilin önerilmektedir⁶⁻⁸. VPS10p ailesinin bir reseptörü olan Sortilin-1(*SORT1*)'i kodlayan *SORT1* geni 1p13.3'de lokalizedir⁹. Bu lokus CELSR2-PSRC1-SORT1 gen kümesini içermektedir ve yapılan çalışmalar sonucunda bu lokustaki fonksiyonel genin *SORT1* olduğu bildirilmiştir¹⁰. Epidemiyolojik çalışmalar, kohort çalışmaları ve hayvan deneyleri yapan çalışma gruplarının

verileri sortilin ve lipit parametreleri arasındaki güçlü ilişkiyi kanıtlar niteliktedir¹¹⁻¹³. Ek olarak sortilin'in lipit parametrelerinden bağımsız olarak inflamatuvar süreç üzerindeki etkisi de bildirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmanın verilerine göre, sortilin IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun regülasyonunda rol oynamaktadır ve bağışıklık hücrelerinde sortilini hedeflemenin inflamasyon kaynaklı ateroskleroza azalttığı gösterilmiştir¹⁴. Ayrıca, sortilin'in makrofajdaki lipit birikimini ve köpük hücrelerinin oluşumunu teşvik ettiğinin de bildirilmesi KKH patogenezinde sortilin'in merkezi rolüne dikkat çekmiştir¹². SORT1 gen bölgesi üzerindeki çeşitli varyasyonlar lipit profilleri üzerinde farklı etkilere neden olmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), bir genetik biyobelirtecin hastalık riskiyle nedensel olarak bağlantılı olup olmadığını incelemek için kullanılabilir. Yapılan pek çok çalışma *SORT1* rs599839 varyantının Total-K ve LDL-K üzerinde aşağı düzenlenme etkisi yarattığını ve KKH'a karşı koruyucu bir faktör olduğunu bildirmiştir. Ancak Türklerde bu konuda yapılmış hiç çalışma bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız; Türk toplumunda *SORT1* rs599839 varyant G allelinin KKH gelişimi ve lipit parametreleri üzerine bir etkisinin olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Bu vaka-kontrol çalışması, Giresun Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran 396 erkek bireyden oluşmuştur. *SORT1* rs599839 polimorfizminin çalışma popülasyonu 209 KKH ve 187 gönüllü anjiyo(-) kontrolden oluşmaktadır. KKH ile ilgili semptomlara bağlı şüpheli KKH nedeniyle veya invazif olmayan testlerin sonuçları nedeniyle koroner anjiyografi uygulanmış bireyler arasından hasta ve kontrol grupları seçilmiştir. Kararsız angina, miyokard enfarktüsü (MI) veya eski miyokard enfarktüsü (OMI) varlığı, elektrokardiyogramlar, kardiyak enzimlerin incelenmesi veya 1,5 mm'den büyük damarların \geq 50 lümen darlığı olarak tanımlanan koroner anjiyografi gibi klinik bulgularla KKH tanısı alan bireyler hasta grubuna dahil edildi. KKH'nin şiddeti ve yaygınlığı Gensini skoruna göre deneyimli bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Anjiyo (-) (koroner anjiyografide lüminal stenoz yok; Gensini skoru = 0) olan kontrol grubu, hepatik, renal veya tiroid dahil herhangi bir kronik hastalık kanıtı olmayan bireyler kontrol grubuna dahil edildi. Ek olarak, bu grup kan örneği alma sırasında statinler veya fibratlar gibi serum lipit düzeylerini etkilediği bilinen herhangi bir ilacı almıyordu. Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm işlemler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Bildirgesi'ne (2013) uygundur¹⁵. Bu çalışma için etik onay Giresun Üniversitesi Yerel Etik Kurulu 09.01.2019 tarihli toplantısında KAEK-83 numarası ile alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

SORTı Genotipleme

Çalışmaya dâhil edilen olgulardan alınan periferik kandan ticari kit (Roche high pure isolation kit, Germany) ile DNA izole edildi, saflık tayini yapıldı ve DNA düzeyi hesaplandıktan sonra çalışma zamanına kadar +4°C'de saklandı. Allelik varyasyonlar rs599839, üreticinin talimatına göre yerleşik protokoller kullanılarak çift yönlü kantitatif TaqMan 5' Allelik Ayrım Testi (Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanılarak Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile genotiplendirildi. Kontrol için rastgele seçilen örneklerin %10'unun çift genotiplemesi yapıldı ve sonuçların doğruluğu tekrar onaylandı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 20 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Tüm allel ve genotip frekansları doğrudan sayma ile hesaplandı. Hardy-Weinberg dengesi (HWE), Arlequin V3.0 yazılımı kullanılarak hesaplandı¹⁶. Genotip ve allellerin görülme sıklığının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Gruplar arası risk etkeninin belirlenmesi için Odds oranı (OR) ve % 95 güven aralığı (% 95 GA) verilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza, 396 erkek (209 hasta+187 kontrol) birey dahil edilmiştir. Çalışma gruplarımıza ait demografik bilgiler Tablo1'de verilmiştir. Hasta (yaş=50.14±13.39) ve kontrol (yaş=49.72±12.80) grupları arasında yaş, trigliserit, LDL-K ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Ek olarak, HDL-K, TK, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0.001$).

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait demografik veriler

Parametreler	Hasta (n=209)	Kontrol (n=187)	p Değeri
	Yaş	50.14±13.39	49.72±12.80
Trigliserit (mg/dl)	153.34±90.171	152.80±90.171	ND
LDL-Kolesterol (mg/dl)	107.47±38.115	110.09±29.081	ND
HDL-Kolesterol (mg/dl)	41.97±11.464	52.21±14.253	<0.001
Total-Kolesterol (mg/dl)	181.22±47.524	163.36±42.502	<0.001
Hipertansiyon (HT)			
HT-	77(%36.8)	147(%78.6)	<0.001
HT+	132(%63.2)	40(21.4%)	
Tip 2 Diabet (T2DM)			
DM-	121(%84.0)	157(%84.0)	<0.001
DM+	88 (%57.9)	30(%16.0)	
Hiperlipidemi (HL)			
HL-	90(%43.1)	152(%81.3)	0.001
HL+	119(%56.9)	35(%18.7)	
Sigara Kullanımı			
Sigara-	85(%40.7)	92(%49.2)	0.08
Sigara+	124(%59.3)	95(%50.8)	

Veriler ortalama \pm S.D ve n (%) olarak sunulmuştur. Kalın değerler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). ND:Normal değer, n: Örnek sayısı. Ortalama değerler, Öğrenci t-testi kullanılarak hastalar ve kontroller arasında karşılaştırıldı. Niteliksel veriler ki-kare testi ile analiz edildi.

Çalışma gruplarına ait *SORT1* rs599839 genotip ve allel dağılımları Tablo 2’de gösterilmiştir. Her iki grup *SORT1* rs599839 genotip dağılımları açısından HWE ile uyumluydu ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında *SORT1* rs599839 genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p=0.81$).

Tablo 2. Çalışma gruplarındaki genotip ve allel dağılımları

Genotip	Hasta(n=209)	Kontrol(n=187)	X ²	p Değeri
AA	119(%16.6)	112(%59.9)	0.421	0.810
AG	73(%65.1)	62(%33.2)		
GG	17(%8.1)	13(%7.0)		
HWE	p<0.05	p<0.05		
A allel sıklığı	0.91	0.93	0.197	0.657
G allel sıklığı	0.43	0.40	0.355	0.552

Genotipler ve allel fraksiyonları ki-kare testi ile analiz edildi. Veriler n (%) olarak sunulmuştur. n: örnek sayısı.

HWE: Hardy-Weinberg Dengesi

Çalışma gruplarında minör G allelin lipit profiline olan etkisi Tablo 3'de gösterilmiştir. Hem hasta hem de kontrol grubunda minör G allelin varlığı trigliserit seviyelerini etkilememiştir (p>0.05). Diğer yandan G allel varlığı hem hasta hem de kontrol grubunda daha düşük TK (sırasıyla; p=0.005, p=0.032) ve LDL-K (sırasıyla; p=0.005, p=0.040) seviyelerine sebep olurken daha yüksek HDL-K (sırasıyla; p=0.001, p=0.006) seviyeleri gözlenmiştir.

Tablo 3. SORT1 rs599839 G minör allelinin lipit profili üzerine etkisi

Parametreler	Hasta (n=209)	p Değeri	Kontrol (n=187)	p Değeri
	Trigliserit (mg/dl)			
G allel +	149.64±78.231	ND	156.24±54.181	ND
G allel -	156.16±98.545		150.49±60.691	
LDL-Kolesterol (mg/dl)				
G allel +	98.97±29.933	0.005	104.77±18.625	0.040
G allel -	113.91±42.286		113.65±33.970	
HDL- Kolesterol(mg/dl)				
G allel +	44.77±10.983	0.001	55.56±12.196	0.006
G allel -	39.64±11.426		49.97±15.121	
Total- Kolesterol (mg/dl)				
G allel +(GG+GA)	153.91±34.494	0.005	171.89±50.073	0.032
G allel - (AA)	170.50±46.554		187.46±44.888	

Veriler ortalama ± S.D olarak sunulmuştur. Kalın değerler istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0.05). n: örnek sayısı.

ND:Normal değer, Ortalama değerler, Öğrenci t-testi kullanılarak hastalar ve kontroller arasında karşılaştırıldı.

Tartışma

KKH, çevresel risk faktörlerini ve genetik yatkınlığı içeren inflamatuvar mediyatörlerin rol oynadığı klinik bir fenotipi temsil etmektedir. Hastalığın klinik yönetiminde lipit parametrelerinin idaresi oldukça önemlidir. Bu nedenle lipit profilleri üzerine genetik etkileri olduğu bilinen gen bölgelerinin ve bunların fonksiyonel varyantlarının tanımlanması erken tedavi protokollerinin oluşturularak hastalığın komorbiditelerini azaltmak için oldukça önemlidir. Son yıllarda, KKH patogenezindeki prediktörleri belirlemek için yapılmış çalışmalarda yeni bir aday lokus 1p13.3 lipit parametreleri üzerine olan etkisinden dolayı KKH ile ilişkilendirilmiştir^{11-13,17}. Sortilin'in lipit metabolizmasındaki rolüne ait karmaşık senaryosu henüz açıklanamamış olsa da deneysel ve fonksiyonel çalışmalardan edindiğimiz bilgilere göre¹⁸, hepatik sortilin, LDL-K için LDLR'ünden bağımsız olarak LDL-K için bir reseptör görevi görebilir. İlginç bir şekilde, *SORT1* proteininin LDL reseptörü ile ilişkili proteini (RAP) *in vitro* bağladığı ve böylece lipoprotein metabolizmasına potansiyel bir fonksiyonel bağlantı sağladığı gösterilmiştir¹⁹. *SORT1* (-/-) fareleri kullanarak yaptıkları deneysel çalışmada Patel ve arkadaşları, LDL-K seviyelerinde hiçbir değişiklik yaratmaksızın makrofajlardaki Sortilin protein eksikliğinin LDL'nin makrofaj tarafından alınımını azaltarak ateroskleroza önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir¹². Sortilin'in diğer bir önemli görevi de aterosklerotik süreçteki katkısı iyi bilinen inflamatuvar sitokinler üzerine olan etkisidir. Sortilin proteininin eksikliğinin, interlökin-6 salgılanmasını etkileyerek inflamasyonu hafiflettiği bildirilmiştir²⁰. Lipit regülasyonu ve inflamatuvar etkileri sebebiyle sortilin aterojenik süreçte oldukça güçlü bir mediyatör ve KKH riski içinde güçlü bir öngörücü olarak karşımıza çıkmaktadır. *SORT1* rs599839 polimorfizmi lipit seviyeleri ile sıklıkla ilişkilendirilmiş ve genellikle LDL-K seviyelerindeki düşüş sebebiyle KKH'a karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir^{21,22}. Ancak bu varyant ile ilişkili olarak Türk toplumunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız *SORT1* rs599839 polimorfizmi ve lipit profili ve KKH arasındaki ilişkiyi inceleyen Giresun ilindeki Türklere yapılmış ilk çalışmadır. Çalışma verilerimize göre, *SORT1* rs599839 polimorfizmi KKH patogenezinde etkili gözükmemektedir. Çalışma verilerimiz Zhou. ve Sánchez Muñoz-Torrero verileri ile uyumluluk gösterirken LURIC çalışmasının verileri ile uyumsuzluk içerisindedir^{21,23,24}. Zou ve arkadaşları KKH ve iskemik inme hastalarında yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında rs599839 ve rs464218 varyantlarının KKH patogenezinde etkili olmadığını bildirmişlerdir. Benzer bir şekilde, İspanyol ailesel hiperkolesterolemi kohortunda yapılmış bir çalışmanın verileri de rs599839 allelleri ile KKH arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalarını yakın bir zamanda yayınlamışlardır. Bu çalışmaların verileriyle uyumsuz olarak LURIC çalışma verileri de AG ve GG genotiplerinin KKH grubu ile karşılaştırıldığında kontrol gruplarında daha fazla temsil edildiğini ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir (p=0.004). Çin Han popülasyonunda yapılmış olan çalışma verileri de minör G allelin kontrol grubunda prematüre koroner kalp hastalığı grubuna kıyasla daha fazla olduğunu bildirmiştir (p=0.004)²⁵. Çalışmaların sonuçları arasındaki

tutarsız veriler, örneklem büyüklüğü, etnik farklılıklar, farklı genotipik frekans, gen-çevre etkileşimleri ile ilişkili olabilir. *SORT1* rs599839 polimorfizmi; Total-K ve LDL-K seviyesini azaltırken HDL-K seviyesini arttırabilir^{21,26,27}. Fonksiyonel çalışmalar, 1p13.3 rs599839 varyantlarının hepatositlerde sortilin ekspresyonunun ve LDL-K alımının düzenlenmesi yoluyla kolesterol metabolizmasını düzenlediğini ve dolaşımdaki LDL-K partiküllerinin çapını etkilediğini göstermiştir^{28,29}. Bizim çalışma verilerimiz rs599839 varyantının G allel varlığının lipit parametreleri üzerinde etkili olduğunu doğrular niteliktedir. G allel varlığı literatürle uyumlu olarak trigliserit seviyelerini etkilemezken, LDL-K ve Total-K seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir³⁰. Bu düşüş, Arap popülasyonunda²⁷, Avusturyalılarda³¹, Hintliler³², Japonlar³³, Çinliler³⁴, Pakistanlılar³⁵ ve Meksikalılarda³⁶ yapılan çalışma verileri ile uyumluluk göstermektedir. LDL-K seviyelerinde gözlemlediğimiz bu düşüşün minör G allel varlığında daha önce yapılmış çalışma verileriyle uyumlu olan artan *SORT1* ekspresyonunun LDL'nin hücre içi alımında yarattığı artış nedeniyle olduğunu düşünüyoruz²⁸. siRNA tarafından *SORT1* ekspresyonunun azaltılmasının TK seviyelerinde yarattığı % 46'lık artış ve LDL-K seviyelerinde gözlemlenen iki kattan fazla artış da bu düşüncemizi destekler niteliktedir¹⁰. Ancak çalışma verilerimiz Hollanda popülasyonunda gözlemlenen yüksek TK seviyelerinin bildirildiği çalışma verileri ile tutarsızlık göstermektedir³⁷. Bu çalışmadaki bir ek bulgumuzda, G alleli varlığında gözlemlediğimiz yüksek HDL-K seviyeleridir. Bu bulgumuzda Zhou ve çalışma arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumluluk gösterirken Gigante ve arkadaşlarının çalışma verileri ile tutarsızdır^{30,38}. Bu sonuçlardaki farklılıklar, allel sıklığındaki değişkenlikler, farklı etnik popülasyonlar arasında örnek boyutu ve bu SNP'nin lipid metabolizması yolunda yer alan genlerdeki ek varyantlarla birlikte yüksek bağlantı dengesizliğinde mevcut olması ile açıklanabilir²⁷. Çalışmamızda incelenen diğer kardiovasküler risk faktörleri HDL-K, TK, hipertansiyon, diyabet ($p < 0.001$) ve hiperlipideminin KKH gelişimi üzerine önemli etkileri olduğunu bulduk. Çalışmamız erkek KKH hastalığının patogenezinde hipertansiyon ve hiperlipideminin önemini doğrulamaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgularımıza dayanarak rs599839 varyantının Türklere KKH patogenezinde direk bir katkısının olmadığını bildirmek isteriz. Ancak bu varyantın lipit profilleri üzerine olan pozitif etkisi düşünüldüğünde KKH gelişimi için minör G allel varlığının önemli bir koruyucu olduğu düşüncesindeyiz. Bu nedenle, Türklere potansiyel risk değiştirici genetik faktörler olarak *SORT1* varyasyonlarının incelenmesi kişiselleştirilmiş kardiyovasküler risk değerlendirmesi için daha iyi biyobelirteçlerin keşfedilmesine yol açabilir.

Sınırlama

Çalışma popülasyonumuz nispeten azdı ve bulgularımızı tanımlamak ve netleştirmek için daha büyük popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca, çalışma gruplarımızda genotip dağılımları arasında farklılık bulamazken minör G allelinin lipit profili üzerine olumlu etkisini keşfettik bu

bulgumuzun, bağlantı dengesizliğinde bulunan PSRC1, CELSR2 ve SORT1 genleri arasındaki muhtemel gen-gen etkileşiminden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Daha büyük bir örneklem grubu, mevcut çalışmada eksik allellerin ve genotiplerin frekanslarının analizine izin verecektir. Dahası, gen-gen ve gen-çevre etkileşimlerinin analizi için 1p13.3 lokusundaki daha fazla varyasyonun birbiri ile olan etkileşiminin incelenmesi gerekliliğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip ve çok değişkenli analizleri içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Alan SG, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–60.
2. Jia-Yin D, Meng-Lu D, Zong-Xin Z. ENPP1 K121Q (rs1044498C>A) genetic polymorphism confers a high risk of susceptibility to coronary heart disease. *A PRISMA-Compliant Article Medicine*. 2018;97:27(e11236).
3. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:832-844.
4. Little PJ, Chat A, Bobik A. Cellular and cytokinebased inflammatory processes as novel therapeutic targets for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Pharmacol Ther*. 2011;131:255-268.
5. Kjolby M, Andersen OM, Breiderhoff T, et al. SORT1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab*. 2010;12:213–223.
6. Dube JB, Johansen CT, Hegele RA. Sortilin: An unusual suspect in cholesterol metabolism: From GWAS identification to in vivo biochemical analyses, sortilin has been identified as a novel mediator of human lipoprotein metabolism. *BioEssays*. 2011;33:430–437.
7. Strong A, Rader DJ. Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:211–218.

8. Ogawa K, Ueno T, Iwasaki T, et al. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2016;249:110–115.
9. Anbo G, Francisco SC, Xi C, et al. Implications of Sortilin in Lipid Metabolism and Lipid Disorder Diseases. *Dna and cell bio*. 2017;36:1050–1061.
10. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466:714-719.
11. Kjolby M, Nielsen MS, Petersen CM. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17: 496–505.
12. Patel KM, Strong A, Tohyama J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res*. 2015;116:789–796.
13. Guo J, Luo YX, Tao LX, Guo X.H. Association between 1p13.3 genomic markers and coronary artery disease: a meta-analysis involving patients and controls. *GMR*. 2015;14:9092–9102.
14. Sparks CE, Sparks RP, Sparks JD. The enigmatic role of sortilin in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:598–600.
15. World Medical Association World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–2194.
16. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online* 1. 2005;47-50.
17. Strong A, Patel K, Rader DJ. Sortilin and lipoprotein metabolism: Making sense out of complexity. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:350-357.
18. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest*. 2012;122:2807-2816.
19. Tauris J, Ellgaard L, Jacobsen C, et al. The carboxy-terminal domain of the receptor-associated protein binds to the Vps10p domain of sortilin. *FEBS Lett*. 1998; 429: 27-30.
20. Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5317-5322.
21. Marcus EK, Wilfried R, Tanja BG, et al. Association of the single nucleotide polymorphism rs599839 in the vicinity of the sortilin 1 gene with LDL and triglyceride

- metabolism, coronary heart disease and myocardial infarction. The Ludwigshafen risk and cardiovascular health Study. *Atherosclerosis*. 2010;209:492–497.
22. Matsuoka R, Abe S, Tokoro F, et al. Association of six genetic variants with myocardial infarction. *Int J Mol Med*. 2015;35:1451–1459.
 23. Yi-Jiang Z, Shao-Cai H, Qian Y, Rui-Xing Y, Xiao-Li C, Wu-Xian C. Association of variants in CELSR2-PSRC1-SORT1 with risk of serum lipid traits, coronary artery disease and ischemic stroke. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:9543–9551.
 24. Juan F, Sánchez MT, Maria DR, et al. Multivariate analysis for coronary heart disease in heterozygote familial hypercholesterolemia patients. *Per Med*. 2018;15:87-92.
 25. Hao H, Lingai P, Li Z, Yucheng C, Zhi Z. Association of single nucleotide polymorphism rs599839 on chromosome 1p13.3 with premature coronary heart disease in a Chinese Han population. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2008;25:686-689.
 26. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008;40:161–169.
 27. Rizk NM, El Menya A, Egue H, et al. The association between serum LDL cholesterol and genetic variation in chromosomal locus 1p13.3 among coronary artery disease patients. *BioMed Res Int*. 2015;678924–36.
 28. Linsel-Nitschke P, Heeren J, Aherrahrou Z, et al. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;08:183–189.
 29. Eagle KA, Ginsburg GS, Musunuru K, et al. Identifying patients at high risk of a cardiovascular event in the near future: Current status and future directions: Report of a national heart, lung, and blood institute working group. *Circulation*. 2010;121:1447–1454.
 30. Bruna G, Karin L, Max V, Shu Y, Ulf de F. Chromosome 1p13 genetic variants antagonize the risk of myocardial infarction associated with high ApoB serum levels. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:90.
 31. Muendlein A, Geller-Rhomberg S, Saely CH, et al. Significant impact of chromosomal locus 1p13.3 on serum LDL cholesterol and on angiographically characterized coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;206:494–499.
 32. Walia GK, Gupta V, Aggarwal A, et al. Association of Common Genetic Variants with Lipid Traits in the Indian Population. *PLoS One*. 2014;9:e101688.

33. Nakayama K, Bayasgalan T, Yamanaka K et al. Jichi Community Genetics Team (JCOG) Large scale replication analysis of loci associated with lipid concentrations in a Japanese population. *J Med Genet.* 2009;46:370–374.
34. Zhou L, Ding H, Zhang X, et al. Genetic Variants at Newly Identified Lipid Loci Are Associated with Coronary Heart Disease in a Chinese Han Population. *PLoS One.* 2011;11:e27481.
35. Saleheen D, Soranzo N, Rasheed A, et al. Genetic determinants of major blood lipids in Pakistanis compared with Europeans. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(4):348-57.
36. Rodríguez-Arellano ME, Solares-Tlapechco J, Costa-Urrutia P, et al. Association of the PSRC1 rs599839 Variant with Coronary Artery Disease in a Mexican Population. *Medicina (Kaunas).* 2020;26:56(9):427.
37. Lu Y, Feskens EJ, Boer JM, et al. Exploring genetic determinants of plasma total cholesterol levels and their predictive value in a longitudinal study. *Atherosclerosis.* 2010; 213:200-215.
38. Zhou YJ, Hong SC, Yang Q, Yin RX, Cao XL, Chen WX. Association of variants in CELSR2-PSRC1-SORT1 with risk of serum lipid traits, coronary artery disease and ischemic stroke. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(8): 9543–9551.