

CaSR gen polimorfizmin koroner arter hastaların patogenezinde rolünün araştırılması*

Kürşat Kargün

Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Elazığ

Öz

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH) dünya çapında sık görülen kalp hastalığı tiplerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek prevalansı nedeniyle, dünya genelinde en fazla görülen nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Primer hiperparatiroidizm gibi kalsiyum homeostaz bozuklukları, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini artırabilir. Bu çalışmada koroner arter hastaların patogenezinde CaSR genine ait rs1048213, rs9883099 gen polimorfizminin rolünün araştırılması ve tüm nedenlere bağlı ölüm veya mortalite ile ilişkili olup olmadığını belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 135 KAH olan olgu ile herhangi bir Kalp rahatsızlığı olmayan sağlıklı 139 gönüllü verileri karşılaştırıldı. CaSR genine ait rs1048213, rs9883099 polimorfizmi ise hastalardan alınan kan örneklerinden elde edilen DNA lar gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldı.

Bulgular: Biyokimyasal parametreler vücut kitle indeksi (VKİ), Hipertansiyon; Diyabet, Sigara içme, Toplam kolesterol, Trigliseritler, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol değerleri kontrollere göre anlamlılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$). CaSR genine ait rs1048213, ile KAH hastaları arasında anlamlılık tespit edilmez iken, KAH hastalarında tespit edilen, rs9883099 polimorfizmi ve A alleli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamız CaSR genin, rs9883099 polimorfizmi ve A alleli ile KAH arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, gen polimorfizmi, rs1048213, rs9883099

Abstract

Objective: Coronary artery disease is one of the most commonly seen heart diseases worldwide. Given high prevalence in developing countries, it is considered as most frequent causes of death worldwide. Disorders of calcium homeostasis such as primary hyperparathyroidism can increase mortality risk due to cardiovascular causes. In this study, we aimed to investigate role of rs1048213 and rs9883099 polymorphisms in CaSR gene in the pathogenesis of coronary artery disease and to determine whether they are associated to all-causes death and mortality.

Material and Method: Data from patients with 135 coronary artery disease and 139 healthy volunteer without heart disease were compared in this study. rs1048213 and rs9883099 polymorphisms were screened by using real-time PCR in blood samples obtained from patients.

Results: Significant differences were detected in biochemical parameters, BMI, hypertension, diabetes mellitus, smoking, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol when compared to controls ($p < 0.05$). No significant difference was detected in rs1048213 polymorphism between patients with coronary artery disease and healthy controls while significant differences were detected in rs9883099 polymorphism and A allele ($p < 0.05$).

Conclusion: This study showed that there is a significant relationship between rs9883099 polymorphism, A allele and coronary artery disease.

Key words: Coronary artery disease, gene polymorphism, rs1048213, rs9883099

Genel Tıp Derg 2018;28(3):121-126

Alınan: 31.05.2018 / 20.06.2018 / Yayınlanma: 20.09.2018

Yazışma adresi: Kürşat Kargün, Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Elazığ

E-posta: kkargun@firat.edu.tr

Giriş

Çeşitli çevresel faktörler ve bazı genetik polimorfizmler arasındaki etkileşimin KAH yol açabileceğini belgelemiştir (1). Koroner arter hastalığı (KAH) dünya çapında en

sık görülen kalp hastalığı tiplerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek prevalansı nedeniyle, dünya genelinde ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (2). KAH, çoklu genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanan multifaktöriyel bir polige-

nik bozukluktur (3,4). Moleküler genetik ve biyokimyasal tekniklerdeki ilerlemeler, Kardiyovasküler bozukluklar ve koroner ateroskleroza neden olan metabolik bozukluklar konusundaki anlayışımızı geliştirdi ve KAH duyarlılığından sorumlu aday genlerin tanımlanması artık yoğun bir araştırma ilgi alanı. Genom çapında ilişki çalışmaları, karmaşık multifaktöryel hastalıkların genetik determinantlarını incelemek ve koroner arter hastalığı riskini artıracak yeni potansiyel genleri tanımlamak için güçlü araçlar sağlamıştır. Koroner arter hastalığı üzerinde gerçekleştirilen en büyük genom araştırması olan meta analizleri, farklı popülasyonlarda hastalık duyarlılığı ile ilişkili bir dizi gen tanımlamış ve hastalığın moleküler temelinde dair bilgiler sağlamıştır (5,6). Lipit profili KAHpatogenezinde en önemli faktörlerden biridir. Epidemiyolojik veriler, daha düşük bir yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyinin (HDL-C) daha yüksek KAH riski ile ilişkili olduğunu ve bunun tersini göstermiştir (7). Ayrıca, HDL-C çeşitli hayvan modellerinde aterosklerozda koruyucu bir rol oynar (8). Bu nedenle HDL-C, CAD tedavisi için potansiyel bir hedef olarak kabul edildi. Öte yandan, epidemiyolojik veriler, genetik faktörlerin KAH riskinin% 40-60'ına veya KAH'ye yakınlığa katkıda bulunduğunu da öne sürmektedir (9). Bu nedenle, HDL-C metabolizmasını etkileyen genlerdeki genetik varyasyonlar KAHpatogenezinde rol oynayabilir (10). Kalsiyum homeostaz bozuklukları aterosklerozda rol oynar. Kalsiyum duyarlı reseptör (CASR), kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi için çok önemlidir. CASR geninin 986 (A986S) kodonundakilerin (S) polimorfizmine ait bir alanin (A), daha yüksek kalsiyum ve osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir(11).

CaSR geni, 3. kromozomun q13.3-21 bölgesine lokalize ve 103 kb büyüklüğünde bir gendir. Bu gen sekiz ekzon içermektedir. CaSR, G proteinine eşlenik olarak çalışan bir reseptördür. Aynı zamanda, hücre zarını yedi kez kateden protein süper ailesinin (C ailesi) bir üyesidir. 1078 aminoasit büyüklüğünde bir proteindir. CaSR, ağırlıklı olarak paratiroid bezi hücrelerinde, tiroid bezinin C hücrelerinde ve böbreklerde ifade edilir (12,13). Karaciğer kalsiyum değişiklikleri, mikrozomaltrigliserit transfer proteininin (MTP) aktivitesini etkileyerek TG üretimiyle ilişkilendirilmiştir (14). Ek olarak, CaSR'ninadipositteantilipolitik rol oynadığı insan yağ dokusunda ifade edildiği bildirilmiştir (15,16). Biz gösterilen yeterliliklerde, in vit-

ro ve in vivo çalışmalarda CaSR'nin lipit metabolizmasını düzenlediğini belirtmektedir(17). Ayrıca diyabetik hastalarda değişmiş CaSR fonksiyonu ateroskleroz gelişimine ve artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir (18). Primerhiperparatiroidizm gibi kalsiyum homeostaz bozuklukları, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini artırabilir (19). Kemik kaybı vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz, (20,21) yaştan bağımsız (22,23) ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu kanıtlara dayanarak, bir CaSR mutasyonunun serum Trigliserit düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini kabul etmek mümkün olabilir.

Vasküler kalsifikasyon yükselmiş dolaşımdaki Ca ve fosfor (P) konsantrasyonları varlığında dolaşımı hızlandırır. Koroner arter kalsifikasyonun, gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur. Kalsifikasyon, vasküler düz kas hücrelerinde işlevsel CaSR kaybı ile ilişkilidir ve bu kayıp genetik faktörler ile izah edilebilir (24). Bir yandan osteoporoz ve diğer yandan ateroskleroz gibi kronik kalsiyum metabolizması bozukluklarının epidemiyolojik tesadüfleri göz önüne alındığında, CASR'nin sadece sistemik kalsiyum konsantrasyonları veya kemik mineral yoğunluğu üzerinde değil, aynı zamanda koroner gelişim üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) aktivasyonunun "renin" salınımını azaltabileceğini ve bu şekilde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla kan basıncının kontrolünde rol oynayabileceği önerilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, bu çalışmada koroner arter hastaların patogenezindeCaSR genine ait rs1048213, rs9883099gen plimorfizminin rolünün araştırılması ve tüm nedenlere bağlı ölüm veya mortalite ile ilişkili olup olmadığını belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Kardiyoloji ve Kalp Damar polikliniğine başvuran klinik olarak KAH tanısı alan hastalarda CaSR gen polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen bir araştırmadır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışmaya TürkKardiyoloji Derneği (TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY) tarafından belirlenmiş kriterlere göre KAH tanısı konulan 135 hasta ve herhangi bir kalp şikayeti olmayan, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer 139 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Genotipleme:

CaSR gen polimorfizminin koroner arter hastaların patogenezinde rolünün araştırılması - Kargün K.

Hasta ve kontrol grubundan 2 cc EDTA (Etilenediamine-tetraasetik asit)'li tüplere kan alındı. Kanlar DNA saflaştırması yapıncaya kadar - 20°C'de saklandı. Daha sonra DNA izolasyon protokolleri kullanılarak (PureLink® Genomic DNA Mini Kit, Invitrogen, Carlsbad, CA 92008 USA) DNA'lar izole edildi ve hedef SNP'lerrrs1048213, rs9883099, TaqManprobları kullanılarak ABI PrismStepOnePlus Real Time System (AppliedBiosystems, Foster City, CA) cihazında çalışıldı. CaSR gen bölgeleri için kullanılan birincil dizilerinin tasarımı verilmiştir.

rs1048213 GGACCTAAGCGCGGGGCTCGCCGTC
[C/T]GCTGGGGACCCGAGCCGGCCTGTG

rs9883099 AGCCGGCCTGTGGCCCTCGGGGAA-
C[A/C]GAAGACGCGCCCTCAGCGACCCTGA

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical PackageforSocial-Science (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Analize dahil edilen değişkenlere ait verilerin normal dağılıma uyup uymadığı KolmogorovSmirnovTesti'yle analiz edilmiştir. Genetik dağılım HardyWeinberg Denkliği testi ile analiz edildi. Hastalar ve kontroller arasındaki genotipik ve allel dağılımlarının farklılıkları ki kare ve fisher'sexact testi ile, dağılımı normal olan numerik değerler ile genotipik ve allel gen dağılımlarının farklılıkları ise one-wayanova ve proportion test kullanılarak değerlendirildi. Tüm istatistik testlerde P değerinin (p<0.05), olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 135 KAH hastanın %' 73,6 sı erkek, %26,4'i kadın idi. Olguların yaş ortalaması 64.5 olarak hesaplandı. Herhangi bir kalp hastalığı olmayan 139 Kontrol grubunun ise %75,1'i erkek, %24,9'u kadın idi. Cinsiyet ve yaş için hasta ve kontrol arasında bir fark yoktu. Olguların demografik verileri **tablo 1**'de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında CaSRrs1048213, rs9883099gen polimorfizmleriningenotip ve allel dağılımları **Tablo 2**' de verilmiştir. Bu polimorfizmlerden sadece rs9883099polimorfizm (P=0.037) istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarındaki rs9883099polimorfizminallel frekansları karşılaştırıldığında Aallel'ine sahip olanlarda bir fark gözlenmez iken (proportion test, P=0.6778), Calle'ine sahip olanlarda anlamlı bir fark gözlendi (pro-

portion test, P=0.000015). Biyokimyasal parametreler vücut kitle indeksi(VKİ), Hipertansiyon; Diyabet, Sigara içme, Toplam kolesterol, Trigliseritler, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol değerleri kontrollere göre anlamlılık tespit edilmiştir(p<0.05), **tablo 2**' de verilmiştir. Bu parametreler ile iki SNP polimorfizminingenotip dağılımında fark gözlenmedi (P>0.05).

Tablo 1. Hasta ve kontrollere ait demografik bulgular.

Demografik bulgular	Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet M / F n (%)	99/36 (73,3 / 26,7)	104/35 (75,1/ 24,9)	0.69
Ortalama yaş ± SD (y)	64.5 ± 9.98	65,26 ± 9,86	0.38
Ortalama BMI (kg / m 2)	27,25 ± 1,93	25.76 ± 1.45	<.001
Hipertansiyon; N (%)	54/85 (39,4 / 60,6)	24/111 (17,5 / 82,5)	<.001
Sistolik KB (mm Hg; ± SD)	14,54 ± 2,75	12.82 ± 1.74	<.005
Diyastolik KB (mm Hg; ± SD)	7.86 ± 0.94	7.43 ± 0.9	<.05
Diyabet n (%)	74/65 (53,4 / 46,6)	27/108 (20,4 / 79,6)	<.001
Sigara içme n (%)	27/108 (20,4 / 79,6)	60/79 (43/57)	<.001
Toplam kolesterol (mmol / L)	5.11 ± 1.3	4.59 ± 1.03	<.001
Trigliseritler (mmol / L)	1,66 ± 0,75	1,42 ± 0,76	<.005
HDL - kolesterol (mmol / L)	1.03 ± 0.26	1,61 ± 0,6	<.001
LDL - kolesterol (mmol / L)	3,35 ± 1,02	1,97 ± 1	<.001

*2'li t testi (sürekli değişkenler) , ki kare testi (kategorik değişkenler).

Tablo 2. CaSR rs1048213, rs9883099 gen polimorfizmleri Genotip ve allel dağılımları.

	Genotip Allel	Hasta (n%) 135	Kontrol (n%) 139	X ²	P
rs1048213	CC	96 (0.71)	100 (0.72)	2,399	0.51
	CT	34 (0.25)	39 (0.28)		
	TT	5 (0.04)	0 (0.00)		
	C	226 (0.84)	239 (0.86)	1,448	0,210
	T	44 (0.16)	39 (0.14)		
rs9883099	AA	82 (0.66)	89 (0.64)	6,575	0.13
	AC	40 (0.32)	50 (0.36)		
	CC	3 (0.02)	0 (0.00)		
	A	204 (0.82)	228 (0.82)	4,137	0,041
	C	46 (0.18)	50 (0.18)		

p; Fisher'in p değeri

Sonuç

Aterosklerozdan kaynaklanan Koroner Arter Hastalığı (KAH) çeşitli genetik ve çevresel etmenlerin etkileşiminden kaynaklanan multifaktöriyel bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde en yüksek mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Lipid metabolizmasında, tromboziste, inflamasyonda ve vasküler biyolojide etkili yüzlerce genin çeşitli

gen varyantları (polimorfizmi), KAH oluşum riski ve ilerleme sürecini etkilemektedir. Ayrıca bir çok genetik varyantın farklı KAH risk faktörlerine farklı düzeylerde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (25).Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülmekte olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının izlem verilerine göre, Türkiye'de 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yaklaşık 160 bin kişinin koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. TEKHARF çalışmasında; belirlenmiş ölüm nedenleri arasında %42.5'lik oranla koroner kalp hastalığı ilk sırayı alırken, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlemiştir (26,27,28). Birçok çalışma, diyabetin KAH oluşumunda önemli bir yer aldığını göstermektedir. Diyabet sürecinde yaşanan hiperglisemi, glikolize son ürünlerin artışına yol açmakta ve bu artış arteriyelinflamasyonu tetiklemektedir (29). Çalışmamızda diyabet benzer sonuç göstermektedir.Tanboğa İ.H. ve ark. 94 KAH hastasında yapmış oldukları çalışmada İnsan trombosit antijeni-1 gen polimorfizmi dağılımı KAH olan ve olmayan bireylerde herhangi bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir(30).Ayçiçek ve ark. larınınCaSR'nin kemikyoğunluğu üzerine yaptığı gen ekspresyonu çalışmasında anlamlılık olmadığını bildirmiştir (31).Karadağ B. ve ark. Östrojen reseptör- α PvuIIandBtgI gen polimorfizmlerinin koroner arter hastalığının (KAH) anjiyografikvarlığı ve şiddeti ile olan ilişkisinin incelenmesinde gen ile KAH arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit edememişken A alleli için kadınlarda ilk defa koruyuculuk özelliğini olduğunu bildirmişlerdir(32).Nakamura ve arkadaşlarının çalışması adiponektininateroskleroz ile alakalı önemli bir molekül olduğunu, adiponektinin plazma konsantrasyonunun ölçülmesinin KAH riskini değerlendirmek adına önemli bir tamlayan olabilmektedir. Adiponektinin plazma konsantrasyonları KAH hatta AKS gelişimi üzerine bile etkili olabileceğini göstermektedir(33). Senol ve ark. 2015 de KAHlarda yaptığı çalışmada adiponektin rs2241766 gen polimorfizminin KAH riskini azalttığını, ancak leptin reseptörü rs1137101 ve rs7799039 gen polimorfizminin riski artırdığını göstermiştir (34). Masahiro Kumada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH bulunanlarda plazma adiponektin seviyeleri kontrol grubuna göre ciddi manada düşüktü($P<0.0001$) Hipoadiponektinemi ($<4.0 \mu\text{g/mL}$) KAH'nın diğer iyi bilinen risk faktörleri ayarlandığında erkeklerde bağımsız olarak KAH ile alakalıdır. Adiposi-

te özgü plazma proteini olan adipokininateroskleroz ile alakalı önemli bir molekül olduğu ve plazma adiponektin seviyelerinin ölçülmesi KAH riskini değerlendirmede yardımcı olmaktadır (35) Çin popülasyonunda 338 kontrol ve 268 koroner arter hastalığı olan bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada KAH'larında T alleli kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek frekansda olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (36). Çinde 2169 obez hastada yapılan çalışmada CaSR R990G polimorfizmihipertrigliseridemi ile ilişkili ve aynı zamanda serum trigliserit düzeylerinde anlamlı artış tespit etmişlerdir (37).2007 yılında CaSR A986S polimorfizminin, Kafkas toplumunun üzerine yapılan çalışmada koroner arter hastalığı (KAH), miyokard enfarktüsü (MI) ve kardiyovaskülmortalitenin bağımsız bir genetik belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (11).2015 yılında Babinsky VN ve ark. yapmış oldukları çalışmada CASR SNP'leri serum glikoz ve fosfat konsantrasyonlarının bağımsız belirleyicileri olabileceğini, ancak vasküler kalsifikasyon veya kardiyovasküler sonuçların belirleyicileri olamayacağını göstermişlerdir(38).Aslan E. yaptığı çalışmada CaSR'ye fonksiyon-kazandıran rs1042636 varyasyonunun koroner kalp hastalığı gelişiminde risk faktörü olan hipertansiyon ve aterosklerozlipidprofiline karşı koruyucu yönde etkili olduğunu belirtmiştir (39).

Biyokimyasal parametreler vücut kitle indeksi(VKİ), Hipertansiyon; Diyabet, Sigara içme, Toplam kolesterol, Trigliseritler, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol değerleri kontrollere göre anlamlılık tespit edilmiştir($p<0.05$), CaSR genine ait rs1048213, ile KAH hastaları arasında anlamlılık tespit edilmez iken, KAH hastalarında tespit edilen, rs9883099polimorfizmi ve A alleli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Çalışmamız CaSR genin, rs9883099polimorfizmi ve A alleli ile KAH arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir.LiteratürdeKAH ve CaSR arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların azlığı yeterli tartışma kısmının oluşturulmasına engeldir. Yapılan çalışmaların sonuçlarında da görüldüğü gibi CaSR gen polimorfizminin sonuçları açısından çelişkili bilgiler bulunmuştur. Bu genetik çalışmalar arasındaki farklılığın etnik farklılıklar nedeniyle veya kontrol ve hasta grupları için farklı seçim kriterleri nedeni ile olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347:1916–192.
2. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369(5):448–57.
3. Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *American Journal of Hypertension* 1999;12(S6):92–5.
4. Arnett D. K., Baird A. E., Barkley R. A., et al. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;115(22):2878–901.
5. Deloukas P., Kanoni S., et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2013;45(1):25–33.
6. Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 genomesbased genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics* 2015;47(10):1121–30.
7. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; (Suppl A):5A–10A.
8. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(3):193–205.
9. Roberts R. A genetic basis for coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25(3):171–8.
10. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271(5248):518–20.
11. Winfried März, Ursula Seelhorst Britta Wellnitz et al. Alanine to Serine Polymorphism at Position 986 of the Calcium-Sensing Receptor Associated with Coronary Heart Disease, Myocardial Infarction, All-Cause, and Cardiovascular Mortality. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2007; 92 (6): 2363–9.
12. Bai M. Structure-function relationship of the extracellular calcium-sensing receptor. *Cell Calcium* 2004;35:197–207.
13. Pearce SH, Thakker RV. The calcium-sensing receptor: insights into extracellular calcium homeostasis in health and disease. *J Endocrinol* 1997; 154: 371–8.
14. Cho HJ, Kim SY, Young B., et al. The opposite correlation between calcium ion and cyclic-AMP regarding the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat liver. *BMB Rep* 2009; 42: 642–7.
15. Cifuentes M, Rojas CV. Antilipolytic effect of calcium-sensing receptor in human adipocytes *Mol Cell Biochem* 2008; 319: 17–21.
16. He YH, Song Y, Liao XL., et al. The calcium-sensing receptor affects fat accumulation via effects on antilipolytic pathways in adipose tissue of rats fed low-calcium diets. *J Nutr* 2011; 141: 1938–46.
17. He Y, Zhang H, Teng J, Huang L, Li Y, Sun C. Involvement of calcium-sensing receptor in inhibition of lipolysis through intracellular cAMP and calcium pathways in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 393–9.
18. Malecki R, Fiodorenko-Dumas Z, Jakobsche-Policht U, Malodobra M, Adamiec R. Altered monocyte calcium-sensing receptor expression in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *J Physiol Pharmacol* 2013;64(4):521–7.
19. Hedback G, Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:1011–8.
20. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4246–53.
21. Banks LM, Lees B, MacSweeney JE, Stevenson JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease ? *Eur J Clin Invest* 1994; 24:813–7.
22. Jie KG, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:352–6.
23. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1926–31.
24. Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2009; 81(2): 260–8.
25. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobioc- hemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513–22.
26. Ceylan Y, Kaya Y, Tuncer M. Akut Koroner Sendrom Kliniği ile Başvuran Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *Van Tıp Dergisi* 2011; 18(7):3.
27. Onat A, Yüksel M, Köroğlu M, ve ark. TEKHARF: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2013; 41: 1–3.
28. Özkan A. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2013; 41(1): 1–3.
29. Buğan B, Çelik T. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *J Clin Analytic Med* 2014; 5(2): 159–63.
30. Tanboğa İH, Can MM, Özkan A, ve ark. Koroner arter hastalarında insan trombosit antijen-1 gen polimorfizmi ile klopidoğrel direnci ilişkisi, *Türk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41(5): 379–85.
31. Ayçiçek GŞ, Başkal N. Primer hiperparatiroidizmde P27/KIP1 ve casr ekspresyonu; klinik, laboratuvar parametreler ve kemik yoğunluğu ile ilişkileri / P27/KIP1 and casr expression in primary hyperparathyroidism; the relationship

between clinic, laboratory parameters and bone density, Ankara Üniversitesi /Tıp Fakültesi /İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık 2014 69 s.

32. Karadag B, Güven M, Hacıoglu Y, ve ark. Relationship between two estrogen receptor-[alpha] gene polymorphisms and angiographic coronary artery disease/İki östrojen reseptör-[alpha] gen polimorfizminin anjiyografik koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi. *Anatolian J Cardiol* 2009; 9(4): 267-72.
33. Lawlor DA, Davey Smith G, et al. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5677-83.
34. Şenol S, Tekümit H, Kara M, ve ark. Adiponectin and leptin polymorphisms in patients with coronary artery disease Koroner arter hastalarında adiponektin ve leptin polimorfizmleri. *Türk Gogus Kalp Damar* 2015;23(4):637-42.
35. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(10):e322.
36. Ko YL, Ko YS, Wang SM, et al. Angiotensinogen and angiotensin-I converting enzyme gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease in Chinese. *Hum Genet* 1997;100: 210-4.
37. He YH1, Kong WL, Wang G, et al. The calcium-sensing receptor R990G polymorphism is associated with increased risk of hypertriglyceridemia in obese Chinese. *Gene* 2014; 533(1): 67-71.
38. Babinsky VN, Hannan FM, Youhanna SC, et al. Association Studies of Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Polymorphisms with Serum Concentrations of Glucose and Phosphate, and Vascular Calcification in Renal Transplant Recipients. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0119459.
39. Aslan EI, Aydoğan HY. Koroner kalp hastalarında kalsiyum-duyarlı reseptör (CASR) gen lokusunda CASR-fonksiyonunu değiştiren gen varyasyonlarının incelenmesi / Investigating the function-changing genetic variations on the calcium-sensing receptor (CASR) locus in coronary heart disease patients, İstanbul Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü /Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Yüksek Lisans 2015 88 s.