



## ARAŞTIRMA / RESEARCH

# ACSL4 gen polimorfizminin (rs7886473) metabolik sendrom ve lipid düzeyleri üzerine etkisi

Effect of ACSL4 gene polymorphism (rs7886473) on metabolic syndrome and lipid levels

Eren Vurgun<sup>1,2</sup>, İrem Yağmur Diker<sup>1</sup>, Neslihan Çoban<sup>1</sup>, Filiz Geyik<sup>1</sup>, Gamze Güven<sup>1</sup>, Nihan Erginel Ünaltuna<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(Suppl 1):151-157

### Abstract

**Purpose:** Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (*ACSL4*) is thought to be related with obesity and metabolic syndrome via lipid metabolism. We aimed to investigate the effect of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs7886473, which is a common intron variant of *ACSL4* gene on metabolic syndrome and lipids in Turkish society.

**Materials and Methods:** Metabolic syndrome (n=556) and non-metabolic syndrome (n=520) patients according to the modified NCEP ATPIII metabolic syndrome criterias were included in the study. SNPs were genotyped with Roche Light Cycler 480 Real-Time PCR and then compared between groups.

**Results:** There was no significant difference in the genotype frequencies of the *ACSL4* gene polymorphism (rs7886473) between the metabolic syndrome and the non-metabolic syndrome patient groups. There were no significant differences in serum total cholesterol, HDL, LDL and triglyceride levels between GG and AA genotypes either in men or women.

**Conclusion:** This study showed that *ACSL4* gene polymorphism (rs7886473) has no effect on metabolic syndrome and serum lipid levels. However, only one common SNP on the *ACSL4* gene was examined in our study. In this instance, this study is not enough to determine whether *ACSL4* gene is not effective on metabolic syndrome and/or lipid levels.

**Key words:** ACSL4, SNP, lipids, triglyceride, metabolic syndrome

### Öz

**Amaç:** Lipid metabolizması üzerinden obezite ve metabolik sendromla ilişkisi olabileceğini düşündüğümüz *ACSL4* geninin sık görülen rs7886473 A>G polimorfizminin Türk toplumunda metabolik sendrom ve lipid düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza, Türkiye genelinde takip edilen ve modifiye edilmiş NCEP ATPIII Metabolik Sendrom tanı kriterlerine göre 556 metabolik sendrom olan ve 520 metabolik sendrom olmayan erişkin birey dahil edildi. Metabolik sendrom olan ve olmayan bireylerin *ACSL4* gen polimorfizmi Roche Light Cycler 480 Real-Time PCR ile genotiplendi ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Metabolik sendrom olan ve metabolik sendrom olmayan bireyler arasında *ACSL4* rs7886473 genotip dağılımları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tüm erkeklerin *ACSL4* rs7886473 polimorfizmine göre serum total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında; GG ve AA genotipleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Benzer şekilde tüm kadınlarda da anlamlı farklılık bulunmadı.

**Sonuç:** Bu çalışma, *ACSL4* geni açısından incelemiş olduğumuz rs7886473 gen polimorfizminin metabolik sendrom ve serum lipid düzeyleri üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Ancak çalışmamızda incelenmiş olan *ACSL4* geninde yaygın görülen yalnızca bir polimorfizmdir. Bu durum *ACSL4* geninin lipid metabolizması ve/veya metabolik sendrom üzerine etkili olmadığını değerlendirmek için tek başına yeterli değildir.

**Anahtar kelimeler:** ACSL4, gen polimorfizmi, lipid, trigliserid, metabolik sendrom.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nihan Erginel-Ünaltuna, İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey E-mail: nihanerginel@yahoo.com  
Geliş tarihi/Received: 19.3.2018 Kabul tarihi/Accepted: 14.7.2018 Published online: 15.9.2018

## GİRİŞ

Metabolik sendrom (MetS), gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Metabolik sendromun bileşenleri ve bunların kardiyovasküler hastalık üzerindeki kümülatif etkisi önemli morbidite ve mortaliteye neden olur<sup>1</sup>. Metabolik sendromun tamamlayıcı bileşenleri, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı – Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III)'e göre<sup>2</sup>; yüksek bel çevresi, artmış trigliseridler, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü, artmış kan basıncı ve artmış açlık kan glukozudur.

Esterlenmemiş serbest yağ asitleri başlıca lipid taşıyıcılarıdır ve normalde açlık durumunda salgılanırlar<sup>3</sup>. Serbest yağ asitleri, artmış adipoz dokunun başlıca patofizyolojik nedenini temsil eder. Hastalardaki hipertrigliseridemi, serbest yağ asitlerinin adipoz dokudan artmış sekresyonuna bağlı olarak aşırı artan yağ asitlerinin karaciğere trigliserid sentezi için yönlendirilmesi ile gelişir<sup>4</sup>. Karaciğerdeki yağ depolanması insülinin, glukoz<sup>5,6</sup> ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)<sup>7,8</sup> üretimi üzerine olan inhibisyonunu bozar. Bu durum da hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerine sebep olur<sup>9</sup>.

Karaciğer, organizmanın farklı nutrisyonel ortamlardaki ihtiyaçlarına adaptasyonu sağlamak için lipitlerin alımını, sentezini, oksidasyonunu ve aktarımını düzenleyerek, tüm vücut lipit metabolizmasının kontrolünde merkezi bir role sahiptir. Bu adaptasyon, hepatik metabolik gen programında başlıca değişiklikler gerektirir. Bir gen ailesi, uzun zincirli açıl-KoA sentetaz (ACSL), karaciğerdeki ve diğer metabolik dokulardaki lipit metabolizmasında anahtar rol oynayan enzimleri kodlar<sup>10-14</sup>. ACSL; ATP, Koenzim A (KoA) ve uzun zincirli yağ asitlerinden yağ açıl-KoA oluşumunu katalize eder<sup>15</sup>. Bu reaksiyon, esterlenmemiş yağ asitlerinin hücrelere taşınmasını takiben yağ asidi metabolizmasındaki ilk adımdır. Bu aktivasyon süreci, yağ asidi oksidasyonundan (katabolizma) sorumlu hücresel-oksidasyon sistemi ve fosfolipitlerin, kolesterol esterlerinin, trigliseridlerin sentezi gibi anabolik yollar dahil olmak üzere, yağ asitlerinin farklı metabolik yollar üzerinden hücresel kullanımını için gereklidir. ACSL4 enzimi, uzun zincirli açıl-KoA sentetaz ailesinin her biri farklı bir gen tarafından kodlanan 5 üyesinden biri olup, ACSL4 geni tarafından kodlanmaktadır. ACSL4 geni, X kromozomunun uzun kolunda (Xq23) yer

alan ve 17 farklı ekzondan oluşan 92 kb büyüklüğünde bir gendir.

**Tablo 1. Metabolik sendrom tanı kriterleri**

Risk Faktörü	Tanımlama Düzeyi
Abdominal Obezite	Bel Çevresi
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliseridler	≥ 150 mg/dL veya ilaç kullanımı
HDL Kolesterol	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
	veya ilaç kullanımı
Kan Basıncı	≥ 130/85 mmHg veya ilaç kullanımı
Açlık Kan Glukozu	≥ 100 mg/dL veya ilaç kullanımı

ACSL4, enerji ve lipid metabolizmasının majör organı olan karaciğerde predominant olarak görev alan bir ACSL izoformudur<sup>16</sup>. ACSL4'ün peroksizomlardaki yerleşimi de yağ asidi oksidasyonunda fonksiyonu olduğunu göstermektedir<sup>17</sup>. Yapılan inhibitör çalışmaları, ACSL4'ün aynı zamanda hepatik triaçilgliserol (TAG) sentezinde de etkili olduğunu belirtmiştir<sup>18</sup>. Biz de bu açıdan lipid metabolizması üzerinden obezite ve metabolik sendromla ilişkisi olabileceğini düşündüğümüz ACSL4 geninin rs7886473 polimorfizminin Türk toplumunda metabolik sendrom ve lipid düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma grubu

Araştırmamıza, Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları risk faktörleri (TEKHARF) kohort çalışmasına katılan farklı klinik özellikleri olan 1076 birey dahil edildi. TEKHARF çalışmasının dizayn ve metodolojisi daha önceki yayınlarda açıklanmıştır<sup>19</sup>.

Modifiye edilmiş NCEP ATPIII<sup>20</sup> Metabolik Sendrom tanı kriterlerini karşılayan hastalar metabolik sendrom, bu kriterleri karşılamayan hastalar ise kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Modifiye edilmiş NCEP ATPIII kriterleri Tablo 1'deki gibidir.

### Genetik analiz - genotipleme

Sonuçları henüz yayınlanmamış olan RNA mikroarray çalışmamızda metabolik sendrom olan bireylerin periferik kanlarındaki *ACSL4* gen ekspresyon düzeyinin kontrol grubuna göre daha

düşük olduğu sonucundan yola çıkarak *ACSL4* geninin sık görülen rs7886473 polimorfizmini çalışmamızda incelemeyi amaçladık. *ACSL4* rs7886473 polimorfizmi genin 7.intron bölgesinde yer alan A>G baz değişimi ile karakterizedir. Genotipleme çalışması için kullanılan 1076 bireyin (503 erkek ve 573 kadın) DNA örnekleri, TEKHARF DNA bankasından elde edilmiştir. DNA örneklerinin genotiplemeleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile işaretli hidroliz problemleri kullanılarak Light Cycler 480 (Roche Diagnostics) cihazında yapılmıştır. *ACSL4* geni, X kromozomu üzerinde yer aldığı için; heterozigot genotipler dışlanmış ve geriye kalan 848 bireyin (503 erkek ve 345 kadın) genotip sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışma için, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

### İstatistiksel analiz

MetS ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırılırken cinsiyet için Ki-kare testi ve diğer tüm parametreleri için Student-t testi kullanıldı. *ACSL4* genotiplerinin; MetS, hipertansiyon (HT) ve diabetes mellitus (DM) olan ve olmayan hastalardaki dağılımlarının karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Tüm

hastalardaki *ACSL4* genotiplerine göre lipid düzeylerinin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 21.0'da yapıldı ve anlamlılık değeri olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen MetS ve kontrol grubunun antropometrik ve klinik biyokimyasal verileri Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak verildi.

Cinsiyet dağılımı (Erkek/Kadın) oranında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0.33$ ). MetS grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek çıkmış ( $p=0.001$ ) olsa da aradaki yaş farkı klinik olarak önemli görünmemektedir. (Tablo 2) Buradaki istatistiksel anlamlılığın sebebi vaka sayımızın fazla olmasıdır.

Beklenildiği gibi; MetS grubunun vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, açlık kan glukozu, insülin, total kolesterol, trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken, HDL düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı düşük idi ( $p < 0.001$ ). Ancak ilginç olarak, LDL düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.31$ ).

**Tablo 2. İncelenen grupların temel antropometrik ve biyokimyasal özellikleri**

	Metabolik Sendrom (n=556)	Kontrol (n=520)	p
Cinsiyet (E/K)	252/304	251/269	0.33
Yaş (yıl)	66.2 ± 11.5	62.5 ± 12.2	<0.001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31.8 ± 5.5	27.6 ± 5.0	<0.001
Bel Çevresi (cm)	103.7 ± 12.3	92.3 ± 12.6	<0.001
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	114.8 ± 46.3	93.2 ± 27.4	<0.001
İnsülin (mU/L)	14.2 ± 15.2	10.6 ± 11.4	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)	208.4 ± 45.3	201.3 ± 40.4	0.007
Trigliserid (mg/dL)	207.1 ± 107.7	122.5 ± 88.2	<0.001
LDL (mg/dL)	126.8 ± 39.0	124.5 ± 35.3	0.31
HDL (mg/dL)	42.0 ± 10.4	52.7 ± 13.6	<0.001

*ACSL4* gen polimorfizminin frekanslarına göre; MetS ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.39$ ). Ek olarak, MetS bileşenleri olan HT veya DM'ü olanlar ile olmayanlar arasında *ACSL4* gen polimorfizminin frekansı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla;  $p=0.64$  ve  $p=0.81$ ). (Tablo 3). Tüm erkeklerin *ACSL4* gen polimorfizmine göre total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında; GG ve AA genotipleri arasında

anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla;  $p=0.60$ ,  $p=0.68$ ,  $p=0.11$ ,  $p=0.56$ ). Benzer şekilde tüm kadınlarda da anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla;  $p=0.22$ ,  $p=0.24$ ,  $p=0.16$ ,  $p=0.30$ ). (Tablo 4).

### TARTIŞMA

Yağ asitleri hayvanlarda enerjinin temel kaynaklarından biridir. Yeterli oksijen miktarı sağlandığında, yağ asitleri vücutta CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya

indirgenabilir ve büyük miktarda enerji daha sonra kullanılabilir olan adenosin trifosfat (ATP) şeklinde salınabilir. Ekzojen ya da endojen yağ asitleri kimyasal olarak etkinlik göstermezler ve bir metabolik yolağa girmeden önce hücrede açıl-KoA oluşturmak için aktive edilmeleri gerekir. Endoplazmik retikulum (ER) ve mitokondriyal dış zar üzerindeki Açıl-KoA sentetaz; ATP, KoA ve Mg<sup>2+</sup> varlığında yağ asitlerinin açıl-KoA'ya dönüşmesini katalize eder<sup>21</sup>. Her bir ACSL izoformu uzun zincirli yağ asitlerinin geniş bir yelpazesini aktive etse de, bunların ilgili fizyolojik rolleri bilinmemektedir<sup>22</sup>. Farklı ACSL izoformlarının yağ asitlerini farklı yollara yönlendirebileceği ve bu durumun doku spesifik olarak değişebileceği düşünülmektedir<sup>23</sup>.

**Tablo 3. Farklı klinik fenotiplerdeki ACSL4 genotip (rs7886473) sıklıkları**

Fenotip	ACSL4 genotipleri (rs7886473)		p
	GG	AA	
MetS	220 (%51.2)	210 (%48.8)	0.39
HT	250 (%53.3)	219 (%46.7)	0.64
DM	76 (%53.5)	66 (%46.5)	0.81

ACSL4, araşidonik asit için bir substrat tercihine sahiptir. ACSL4'ün araşidonik asit için katalitik etkinliği, linoleik asitinkinden 5 ila 6 kat daha

fazladır<sup>24</sup>. ACSL4 ekspresyonu, serbest araşidonik asidin lökotrienlere dönüşmesini azaltırken, prostaglandinlere dönüşümünü artırır<sup>25,26</sup>. ACSL4 aşırı ekspresyonu aynı zamanda eikozanoid-KoA sentezini önemli ölçüde artırır ve araşidonik asidin fosfatidil etanolamin, fosfatidil inositol ve TAG'ye dönüşmesini sağlar<sup>26,27</sup>.

Yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler obezite, diyabet ve ateroskleroz gibi sayısız metabolik hastalığın ortaya çıkmasında rol oynar. ACSL ailesinin üyeleri sentetik ve degradatif metabolik yollara doğru yağ asidi kanalizasyonunu başlatır, ancak bunun gerçekleştiği mekanizma belirsizliğini korumaktadır<sup>28</sup>.

İnsülin direnci gelişiminin altında, tek başına TAG fazlalığından ziyade yağ asitleri, uzun zincirli açıl-KoA'lar, diaçilgliserol, seramid ve fosfatidik asit gibi lipid ara ürünlerinin yer alıyor olabileceği düşünülmektedir<sup>29-32</sup>. Örneğin, uzun zincirli açıl-KoA'lar; glikojen sentaz, piruvat dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz ve glukokinazı allosterik olarak inhibe ederek glukoz metabolizmasını direkt olarak etkilemektedirler<sup>10,33</sup>. Ayrıca yağ asitleri ve açıl-KoA'lar, lipoprotein ve glukoz metabolizmasının yönünü regüle eden bir transkripsiyon faktörü olan hepatosit nükleer faktör-4 (HNF-4) için de birer ligand olabilirler<sup>34</sup>.

**Tablo 4. Cinsiyete göre farklı ACSL4 genotiplerindeki (rs7886473) serum lipid düzeyleri**

	Genotip	N	T.Kolesterol	HDL	LDL	Trigliserid
Kadın	GG	201	212.8 ± 47.8	51.8 ± 13.6	129.7 ± 41.2	156.1 ± 92.2
	AA	144	218.7 ± 41.0	50.1 ± 12.7	135.8 ± 36.1	166.2 ± 86.3
	p		0.22	0.24	0.16	0.30
Erkek	GG	245	194.5 ± 39.9	42.6 ± 12.0	116.7 ± 34.0	181.5 ± 146.0
	AA	258	196.3 ± 40.0	42.2 ± 10.8	121.7 ± 35.8	174.8 ± 108.7
	p		0.60	0.68	0.11	0.56

Karaciğer spesifik ACSL1 geni nakavt fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; toplam ACSL aktivitesinde %50'lik bir azalmaya rağmen, karaciğer spesifik ACSL1 geni nakavt farelerden alınan primer hepatositler, TAG yapısına yağ asidi katılmasında daha az miktarda azalmalar gösterdiği tespit edilmiş<sup>35</sup>. Bu bulgu, hepatositlerdeki trigliserid yapımının sadece ACSL1 aktivitesine bağlı olmadığını göstermektedir. Biz ise çalışmamızda ACSL4 genindeki bir polimorfizmin (rs7886473) dolaşımdaki trigliserid düzeylerine anlamlı bir etkisi olmadığını tespit ettik ancak hepatositler veya karaciğer yağ içeriği üzerine olan etkisini incelemedik. Çalışmamızda, ACSL4 rs7886473 polimorfizminin metabolik sendrom olanlar ile

olmayanlardaki frekansları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. ACSL4 geni üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise; ACSL4 geninin 1.intronunda yer alan başka bir polimorfizmin (rs1324805) metabolik sendrom olan hastalarda daha yaygın olduğu görülmüş<sup>36</sup>. Ancak bu çalışmada, heterozigot genotipi olan hastalar sadece kadınlar olabilmesine rağmen diğer homozigot genotipleri kadın/erkek olarak ayırmadan karşılaştırmış olmaları bu sonuca ulaşmalarında etkili olmuş olabilir. Daha doğru bir sonuç için, ACSL4 geninin X kromozomu üzerinde bulunmasının değerlendirmeye alınması gerekirdi. Ayrıca hasta sayılarının az olması da bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığı olarak göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızdaki vaka sayımızın fazla olmasına

rağmen çalışmamızda incelenen rs7886473 polimorfizminin genotip dağılımları arasında fark bulunmaması da çalışmamızın güçlü bir yönüdür.

Kotronen A. ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise; iki farklı kohorttaki fazla kilolu olan katılımcılarda, dolaşımında artmış insülin ve TAG ya da artmış karaciğer yağ içeriği ile ilişkili olan intronik bir ACSL4 gen polimorfizmi (rs7887981) bulunmuştur<sup>37</sup>. Ancak, aynı ACSL4 varyantının VKİ'si normal olan hasta ve kontrol grubu arasında insülin ve TAG'ı etkilediği gösterilememiş, ayrıca HDL düzeylerinde de VKİ'den bağımsız olarak bir farklılık bulunmuşlardır<sup>37</sup>. Ayrıca incelemiş oldukları ACSL4 geninin 1.intronunda yer alan diğer iki ACSL4 polimorfizminin (rs1324805 ve rs5985403) karaciğer yağ içeriği ile ilişkisi de gösterilememiştir<sup>37</sup>. Biz ise çalışmamızda, ACSL4 gen polimorfizminin (rs7886473) ne kadınlarda ne de erkeklerde total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını tespit ettik. Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda lipid düzeyleri üzerine etkileri incelenen ACSL4 gen polimorfizmlerinin hepsinin intronik olması nedeniyle mRNA ve protein düzeyi üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir ancak bu polimorfizmlerin ACSL4 fonksiyonuna nasıl etki ettiği bilinmemekle birlikte, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri için ACSL4'ün tercihinin nasıl olacağı da bilinmemektedir. Bazı intronik polimorfik varyantlar, kırılma ("splice") bölgeleri içinde değildir ancak yine de intron kırılma enhanceri veya dallanma noktasının içerisinde bulunabilmesinin bir sonucu olarak ya da kriptik bir kırılma bölgesini aktive ederek kırılma fenotipini değiştirebilirler<sup>38,39</sup>. Biyolojik açıdan bakıldığında bu durum, intronik polimorfizm çalışmalarını daha ilginç bir kategori haline getirmektedir çünkü bu varyantların kırılma fenotipi üzerine gösterdikleri etkilerin mekanizmaları genellikle belirsiz ve oldukça karışık olabilir<sup>40</sup>.

Bu çalışma, incelemiş olduğumuz ACSL4 geni rs7886473 polimorfizminin metabolik sendrom ve serum lipid düzeyleri üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Bu sonuçlar, bu polimorfizmin multifaktöriyel hastalıklar olan obezite ve/veya metabolik sendrom için Türk toplumu açısından herhangi bir risk veya koruyuculuk teşkil etmediğini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmamızda incelenmiş olan ACSL4 geninde yaygın görülen yalnızca bir polimorfizmdir. Bu durum, ACSL4 geninin lipid metabolizması ve/veya metabolik sendrom üzerine

etkili olup olmadığını değerlendirmek için yeterli değildir. ACSL4 geninde daha nadir görülen ve patojenik olma ihtimali daha yüksek olan varyantların da inceleneceği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Teşekkür

Finansal Destek: Bu proje, İstanbul Üniversitesi BAP birimi TSA-2017-25862 ve 19384 nolu projeler, ayrıca TÜBİTAK 214S340 nolu proje tarafından desteklenmiştir.

İstanbul Üniversitesi CTF Kardiyoloji Anabilim Dalı emekli öğretim üyesi ve Türk Kardiyoloji Derneği eski başkanlarından olup, TEKHARF projesinin yürütücüsü olan merhum Prof. Dr. Altan ONAT hocamıza, hastaların seçilmesi ve toplanmasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
3. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafir E. Diabetes: Insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:3-14.
4. Grundy S. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83;9:25-9.
5. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3023-28.
6. Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49:749-58.
7. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by

- increased liver fat content in man. *Diabetologia*. 2006;49:755-65.
8. Adiels M, Westerbacka J, Soro-Paavonen A, Hakkinen AM, Vehkavaara S, Caslake MJ et al. Acute suppression of VLDL1 secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. *Diabetologia*. 2007;50:2356-65.
  9. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3490-97.
  10. Faergeman NJ, Knudsen J. Role of long-chain fatty acyl-CoA esters in the regulation of metabolism and in cell signalling. *Biochem J*. 1997;323:1-12.
  11. Coleman RA, Lewin TM, Van Horn CG, Gonzalez-Baro MR. Do acyl-CoA synthetases regulate fatty acid entry into synthetic versus degradative pathways? *J Nutr*. 2002;132:2123-26.
  12. Soupene E, Kuypers FA. Mammalian long-chain acyl-CoA synthetases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;23:507-21.
  13. Mashek DG, Coleman RA. Long-chain acyl-CoA synthetases and fatty acid channeling. *Future Lipidol*. 2007;2:465-76.
  14. Ellis JM, Frahm JL, Li LO, Coleman RA. Acyl-coenzyme A synthetases in metabolic control. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:212-17.
  15. Mashek DG, Bornfeldt KE, Coleman RA, Berger J, Bernlohr DA, Black P et al. Revised nomenclature for the mammalian long-chain acyl-CoA synthetase gene family. *J Lipid Res*. 2004;45:1958-61.
  16. Suzuki H, Kawarabayasi Y, Kondo J, Abe T, Nishikawa K, Kimura S et al. Structure and regulation of rat long-chain acyl-CoA synthetase. *J Biol Chem*. 1990;265:8681-85.
  17. Lewin TM, Van Horn CG, Krisans SK, Coleman RA. Rat liver acyl-CoA synthetase 4 is a peripheral-membrane protein located in two distinct subcellular organelles, peroxisomes, and mitochondrial-associated membrane. *Arch Biochem Biophys*. 2002;404:263-70.
  18. Kim JH, Lewin TM, Coleman RA. Expression and characterization of recombinant rat Acyl-CoA synthetases 1, 4, and 5. Selective inhibition by triacsin C and thiazolidinediones. *J Biol Chem*. 2001;276:24667-73.
  19. Onat A, Sari I, Yazici M, Can G, Hergenc G, Avci GS. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2006;108:89-95.
  20. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
  21. Yan S, Yang XF, Liu HL, Fu N, Ouyang Y, Qing K. Long-chain acyl-CoA synthetase in fatty acid metabolism involved in liver and other diseases: an update. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3492-98.
  22. Jessica ME, Jennifer LF, Lei OL, Rosalind AC. Acyl-coenzyme A synthetases in metabolic control. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:212-17.
  23. Mashek DG, Coleman RA. Cellular fatty acid uptake: the contribution of metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:274-78.
  24. Kang MJ, Fujino T, Sasano H, Minekura H, Yabuki N, Nagura H et al. A novel arachidonate-preferring acyl-CoA synthetase is present in steroidogenic cells of the rat adrenal, ovary, and testis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:2880-84.
  25. Wu X, Li Y, Wang J, Wen X, Marcus MT, Daniels G et al. Long chain fatty Acyl-CoA synthetase 4 is a biomarker for and mediator of hormone resistance in human breast cancer. *PLoS One*. 2013;8:e77060.
  26. Golej DL, Askari B, Kramer F, Barnhart S, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4 modulates prostaglandin E2 release from human arterial smooth muscle cells. *J Lipid Res*. 2011;52:782-93.
  27. Cooke M, Orlando U, Maloberti P, Podestà EJ, Cornejo Maciel F. Tyrosine phosphatase SHP2 regulates the expression of acyl-CoA synthetase ACSL4. *J Lipid Res*. 2011;52:1936-48.
  28. Mashek DG, Li LO, Coleman RA. Rat long-chain acyl-CoA synthetase mRNA, protein, and activity vary in tissue distribution and in response to diet. *J Lipid Res*. 2006;47:2004-10.
  29. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*. 2007;87:507-20.
  30. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest*. 2008;118:829-38.
  31. Wymann MP, Schreiner R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9:162-76.
  32. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:171-76.
  33. Thompson AL, Cooney GJ. Acyl-CoA inhibition of hexokinase in rat and human skeletal muscle is a potential mechanism of lipid-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2000;49:1761-65.
  34. Petrescu AD, Hertz R, Bar-Tana J, Schroeder F, Kier AB. Ligand specificity and conformational dependence of the hepatic nuclear factor-4alpha (HNF-4alpha). *J Biol Chem*. 2002;277:23988-99.
  35. Li LO, Ellis JM, Paich HA, Wang S, Gong N, Altshuler G et al. Liver-specific loss of long chain acyl-CoA synthetase-1 decreases triacylglycerol synthesis and beta-oxidation and alters phospholipid fatty acid composition. *J Biol Chem*. 2009;284:27816-26.

36. Zeman M, Vecka M, Jáchymová M, Jiráček R, Tvrzická E, Stanková B et al. Fatty acid CoA ligase-4 gene polymorphism influences fatty acid metabolism in metabolic syndrome, but not in depression. *Tohoku J Exp Med.* 2009;217:287-93.
37. Kotronen A, Yki-Järvinen H, Aminoff A, Bergholm R, Pietiläinen KH, Westerbacka J et al. Genetic variation in the ADIPOR2 gene is associated with liver fat content and its surrogate markers in three independent cohorts. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:593-602.
38. Kwan T, Benovoy D, Dias C, Gurd S, Provencher C, Beaulieu P et al. Genome-wide analysis of transcript isoform variation in humans. *Nat Genet.* 2008;40:225-31.
39. Coulombe-Huntington J, Lam KC, Dias C, Majewski J. Fine-scale variation and genetic determinants of alternative splicing across individuals. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000766.
40. Cooper DN. Functional intronic polymorphisms: buried treasure awaiting discovery within our genes. *Hum Genomics.* 2010;4:284-88.