






KORONER KALP HASTALARINDA CAV1 rs3807990 VARYASYONUNUN LİPİD PROFİLİNDE DİYABETİK KOŞULLARA GÖRE FARKLI ETKİLERİ

DIFFERENT EFFECTS OF CAV1 rs3807990 VARIATION ON LIPID PROFILE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE BASED ON PRESENCE OF DIABETES

Özlem KURNAZ-GÖMLEKSİZ^{1,2} , Serap İLİKAY¹ , Zehra BUĞRA³ , Oğuz ÖZTÜRK¹ , Hülya YILMAZ-AYDOĞAN¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: Ö.K.G. 0000-0001-9827-5253; S.İ. 0000-0002-3752-5930; Z.B. 0000-0002-9904-0146; O.Ö. 0000-0002-2439-9269; H.Y.A. 0000-0002-8837-6664

Cite this article as: Kurnaz-Gomleksiz O, Ilikay S, Bugra Z, Ozturk O, Yilmaz-Aydogan H. Different effects of CAV1 rs3807990 variation on lipid profile in patients with coronary heart disease based on presence of diabetes. J Ist Faculty Med 2020;83(1):23-9.

doi: 10.26650/IUITFD.2018.0023

ÖZET

Amaç: Vasküler endoteliumun antiaterojenik fonksiyonunun azalması endotel disfonksiyona sebep olmaktadır. Aterosklerotik sürecin gelişiminde önemli bir mekanizma olan endotel disfonksiyonu nitrik oksit (NO) düzeyinin azalmasıyla karakterizedir. NO miktarı, kendisini üreten eNOS enzim aktivitesinin caveolin-1 (Cav-1) tarafından inhibisyonuyla düzenlenmektedir. Çalışmamızda diyabetik ve diyabetik-olmayan koroner kalp hastalığında (KKH) CAV1 rs3807990 varyasyonunun metabolik ve lipid biyobelirteçlerin düzeylerine etkisinin ve bu şekilde diyabetik dislipidemiye olası katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: CAV1 geni rs3807990 varyasyonu, 32 diyabetik ve 41 diyabetik-olmayan KKH hastasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Diyabetik-olmayan KKH grubunda T alleli yüksek total-kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (p=0,021). T alleli taşıyan Diyabetik-KKH hastaları CC-genotiplilere göre yüksek LDL-K (p=0,037) ve glukoz düzeylerine sahip bulundu (p=0,076). Ayrıca diyabetik-KKH hastalarında T alleli serum trigliserid düzeylerinde artışla ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Diyabetik-KKH'larda CAV1 rs3807990-T allelinin yüksek glukoz seviyeleriyle ilişkisinin trigliserid seviyelerinde de görülmesi glukoz-trigliserid metabolizması arasındaki ilişkiyle örtüşmektedir. Ayrıca T alleli her iki grupta hiperkolesterolemi ile ilişkili bulunmuştur.

ABSTRACT

Objective: A decreased antiatherogenic function of endothelium causes endothelial dysfunction characterized by decreased nitric oxide (NO) levels. NO amounts can be regulated by the inhibition of eNOS enzyme activity via caveolin-1 (Cav-1). We aimed to determine the effect of CAV1 rs3807990 on metabolic and lipid biomarker levels in diabetic and non-diabetic coronary heart disease (CHD) and to determine the possible contribution to diabetic dyslipidemia.

Material and Method: CAV1 rs3807990 was assessed by the Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment length Polymorphism in 32 diabetics and 41 non-diabetic CHD patients.

Results: T allele is associated with high total-cholesterol levels in non-diabetic CHD patients (p=0.021). T-allele carriers in diabetic CHD patients had high LDL-C (p=0.037) and glucose levels (p=0.076) compared to the CC-genotype. In addition, the T allele in diabetic-CHD patients was associated with an increase in serum triglyceride levels.

Conclusion: In diabetic-CHDs, the association of CAV1 rs3807990-T allele with high glucose and triglycerides was consistent with the relationship between glucose and triglyceride metabolism. T-allele was also found associated with hypercholesterolemia in both groups.

CAV1 rs3807990-T allele may be one of the genetic risk factors for hypercholesterolemia and may cause an increase in glucose. It may also contribute to triglyceride elevation and, consequent-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: yilmazh@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 17.10.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 04.02.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 06.02.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.06.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 30.09.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

Bulgularımız CAV1 rs3807990-T allelinin KKH risk faktörlerinden hiperkolesterolemi gelişiminde etken genetik risk faktörleri arasında yer alabileceği, glukoz düzeylerindeki artışı etkileyebileceği ve bununla ilişkili olarak trigliserid yüksekliğine katkıda bulunabileceği ve sonuç olarak özellikle diyabetik hastalarda dislipidemik fenotipe katkısı olabileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Caveolin, CAV1 geni, Dislipidemi, Diyabet, Koroner Kalp Hastalığı

ly, contribute to dyslipidemic phenotype, especially in diabetic-CHD patients.

Keywords: Caveolin, CAV1 gene, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, Coronary Heart Disease

GİRİŞ

Diabetes mellitus'un intensif glisemik kontrol şartlarına rağmen artmış kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabet ve insülin direncinin vasküler endotelyumun antiaterojenik rolünü azaltan endotel disfonksiyona sebep olduğuna dair klinik ve deneysel kanıtlar mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemi gelişiminden önce hem insülin direncinin hem de endotel disfonksiyonun gözlemlendiği bildirilmiştir (1). Endotelial disfonksiyon, aterosklerotik sürecin gelişiminde rol oynayan önemli bir mekanizmadır (2). Endotel disfonksiyon gelişimine sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus (DM), obezite gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri neden olabilir (3). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde, önemli rol oynayan endotelial fonksiyon bozukluğu NO'nun azalmasıyla karakterizedir (4). NO miktarı, kendisini üreten eNOS enzim aktivitesinin caveolin-1 (Cav-1) tarafından inhibisyonuyla düzenlenebilmektedir (5).

Kaveolinler 21-24 k-Da büyüklüğünde integral membran protein ailesindedir (6). Kaveolin proteinleri vezikül transportu, kolesterol ve kalsiyum hemostazı ile t-tübül oluşumunda rol oynamaktadır (7,8). Kaveolin-1 (Cav-1) proteini kolesterole bağlanır ve endoplazmik retikulumdan plazma membranına kolesterol taşır (9). Aynı zamanda HDL ve çöpçü reseptör SR-B1 için ana reseptördür (10). Cav-1 proteininin son çalışmalarda LDL'nin modifiye formları ve CD36 için çöpçü reseptör görevi üstlendiği bildirilmiştir (11). Kaveolin-1 proteinleri hücre içi kolesterol homeostazında da rol oynamaktadır. Kaveolaların plazmaya salınan fazla serbest kolesterolün HDL'ler tarafından alınmasında ve kolesterol esterlerinin plazmadan alınımında da fonksiyonu bulunmaktadır (12).

İnsülin sinyalinin kontrolünde Cav-1 ve kaveola mikrodomenlerinin önemli düzenleyici işlevleri tanımlanmıştır (13). İn vitro deneylerde Cav-1'in insülin reseptör kinaz aktivitesini uyardığı gösterilmiştir. Cav-1 ve kaveolalar hem insülin reseptörüyle hemde GLUT-4'le etkileşime girerek hücre içine GLUT4-aracılı glukoz alımında ve böylelikle glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynaktadır (13).

Ateroskleroz gelişimde rol alan makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde (14) cav-1 proteini bulunmaktadır. Cav-1 knockout farelerde yapılan çalışmalarda

Cav-1'in endotel hücrelerinde eNOS'u inaktive ederek ateroskleroz gelişimi lehine etki gösterirken, düz kas hücrelerinde hücre proliferasyonunu negatif yönde düzenleyerek anti-aterojenik etkili olduğu önerilmiştir (15). Cav-1 proteininin bulunduğu hücre tipine ve düzenlediği metabolik yollara bağlı olarak pozitif veya negatif olarak ateroskleroz gelişimini etkilediği düşünülmektedir (16).

22 KDa'luk bir membran proteini olan Cav-1, 7.kromozomun 7q31.1 bölgesinde bulunan 36.4 kb'lık CAV1 geninde kodlanmaktadır (17,18). CAV1 geni 2 intron bölgesi ile ayrılmış 3 ekzona sahiptir. Intronlar total CAV1 uzunluğunun %95'inden fazlasını oluşturmaktadır ve 500'den fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) barındırmaktadır (17). Bunlar arasında CAV1 geni 2.intronunda yer alan rs3807990 (22285 C>T) polimorfizminin hipertansiyonla ilişkili olabileceği önerilmiştir (18).

Kaveolalar, çeşitli insan hastalıklarının patogenezinde katkıda bulunan hücreler organeller olarak artan bir ilgi görmektedir. Çok çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar, kanser, ateroskleroz ve vasküloproliferatif hastalıklar, kalp hipertrofisi ve kalp yetmezliği, dejeneratif müsküler distrofiler ve diabetes mellitusun patogenezinde kaveola ve kaveolinleri işaret etmektedir (19).

CAV1 gen varyasyonlarıyla ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (20-30). Literatürde CAV1 gen varyasyonlarının diyabetle ilişkilendirilmiş kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Cav-1'in kolesterol ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinden yola çıkarak diyabetik ve diyabetik olmayan koroner kalp hastalığında CAV1 geni rs3807990 varyasyonunun etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünde takip edilen 32 diyabetik ve 41 diyabetik olmayan KKH hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Anjiyografik inklüzyon kriterleri arasında; ateroskleroz ve miyokardiyal infarktüs olarak tanımlı vasküler bir olay kaynaklı en az bir ana koroner damarın %50 stenozu, perkutanöz translüminal koroner anjiyoplasti ya da koroner bypass graft yer almaktadır. Bütün örnekler sigara kullanımı, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi koroner risk faktörleri açısından değerlendirildi.

rilmiştir. Çalışmamız Helsinki Dünya Tıp Bildirgesine göre düzenlenmiştir ve tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Genotipleme

EDTA'lı tüpe toplanan periferik kan örneklerinden High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak genomik DNA izole edilmiştir. CAV1 geni 2. itrondaki varyasyonlardan rs3807990 C>T polimorfizminin incelenmesi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFUP) teknikleri kullanılarak incelenmiştir. 243 bp'lik CAV1 rs3807990 (C>T) PZR ürününün MspI restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonrasında, C alleli için 122 ve 121 bp'lik iki fragman elde edilmiştir. MspI enzimi ile kesim ürünü oluşturmayan PZR ürünleri T allelini göstermektedir. Elde edilen bant tiplerine göre üç genotip belirlenmiştir: TT (mutant genotip) (243 bp), CT (heterozigot genotip) (243, 122 ve 121 bp) ve CC (normal genotip) (122 ve 121 bp).

İstatistik analiz

İstatistiksel analizler SPSS software paket programı (versiyon 20.0 SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) ile yapılmıştır.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Göreli risk ve 95% güvenlik aralığı gruplar arası göreceli riski belirlemek için hesaplanmıştır. Gruplar arası kantitatif verilerin karşılaştırılması Student's t-Test ile yapılmıştır. Genotip ve allel karşılaştırmaları ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Allel frekansı gen sayma metodu ile hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışma gruplarına ait demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Diyabetik ve diyabetik olmayan koroner kalp hastaları arasında yaş, serum trigliserid, Total-kolesterol, VLDL-kolesterol (VLDL-K), LDL-Kolesterol (LDL-K), HDL-Kolesterol (HDL-K) değerleri, Vücut kitle indeksi (VKİ) ve KKH aile öyküsü gibi parametreler açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir farklılık gözlenmiştir ($p > 0,05$). Diyabetik KKH grubunda diyabetik olmayan KKH grubuyla karşılaştırıldığında, sigara kullanımı ($p < 0,001$) ve erkek cinsiyeti ($p = 0,047$) düşük iken, kan glukoz düzeyi ise daha yüksek bulunmuştur ($261,82 \pm 24,80 - 98,55 \pm 2,90$; $p < 0,001$) (Tablo 1).

CAV1 rs3807990 C>T genotip ve allel dağılımları ve Hardy-Weinberg Eşitliği (HWE) Tablo 2'de verilmiştir. Ge-

Tablo 1: Çalışma gruplarının demografik verileri

	Diyabetik olmayan KKH (n=41)	Diyabetik KKH (n=32)
Yaş (yıl)	64,93±1,24	63,91±2,16
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n)	9/32*	14/18
VKİ (kg/m ²)	25,93±0,57	24,24±0,92
Total-kolesterol (mg/dl)	192,39±5,46	215,88±12,14
Trigliserid (mg/dl)	130,97±10,45	204,61±56,29
HDL-kolesterol (mg/dl)	40,42±1,10	40,26±1,83
LDL-kolesterol (mg/dl)	118,11±4,58	132,76±7,88
VLDL-kolesterol (mg/dl)	26,72±2,11	31,39±3,01
Glukoz (mg/dl)	98,55±2,90	261,82±24,80**
Sigara kullanımı (%)	82,9	25,8**
Aile koroner arter hastalığı hikayesi varlığı (%)	36	26,7

Tablodaki yaş, serum lipid, VKİ ve açlık kan glukoz değerleri Ortalama ± Standart hata (X±SE) olarak, diğer değerler % olarak verilmiştir. Gruplar arası önemlilik derecesi Student's t testi ile incelenmiştir. KKH: Koroner kalp hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, n: örnek sayısı. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,001$.

Tablo 2: CAV1 genotip ve allellerinin dağılımı

CAV1 rs3807990 C>T polimorfizmi	Diyabetik olmayan KKH (n=41)	Diyabetik KKH (n=32)
Genotipler		
CC	22 (53,7%)	24 (75%)
TT	4 (9,8%)	1 (3,1%)
CT	15 (36,6%)	7 (21,9%)
HWE	$p = 0,548$ ($p > 0,05$)	$p = 0,591$ ($p > 0,05$)
Alleller		
C Allel	59 (%71,95)	55 (%85,93)
T Allel	23 (%28,05)	9 (%14,06)*

Tablodaki değerler örnek sayısı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası önemlilik derecesi Kikare testi ile incelenmiştir. KKH, koroner kalp hastalığı; n, örnek sayısı. *: $p = 0,061$

Tablo 3: Çalışma gruplarında CAV1 rs3807990 allel dağılımının kan glukoz ve lipid parametreleri üzerindeki etkisi

Parametre	Çalışma grupları					
	Diyabetik olmayan KKH			Diyabetik KKH		
	CAV1 rs3807990 CC genotip	CAV1 rs3807990 T allele (TT+CT)	p değeri	CAV1 rs3807990 CC genotip	CAV1 rs3807990 T allele (TT+CT)	p değeri
LDL-K mg/dl	≥200	6 (%27,3)	0,021*	10 (%41,7)	6 (%75)	0,220 (F.E)
	<200	16 (%72,7)		14 (%58,3)	2 (%25)	
Trigliserid mg/dl	≥130	5 (%22,7)	0,060	9 (%37,5)	7 (%87,1)	0,037* (F.E)
	<130	17 (%77,3)		15 (%62,5)	1 (%12,5)	
Glukoz mg/dl	≥150	6 (%27,3)	0,318	12 (%50,0)	3 (%37,5)	0,698 (F.E)
	<150	16 (%72,7)		12 (%50,0)	5 (%62,5)	
Glukoz mg/dl	≥100	5 (%22,7)	0,362	22 (%91,7)	8 (%100)	1,00 (F.E)
	<100	17 (%77,3)		2 (%9,1)	-	

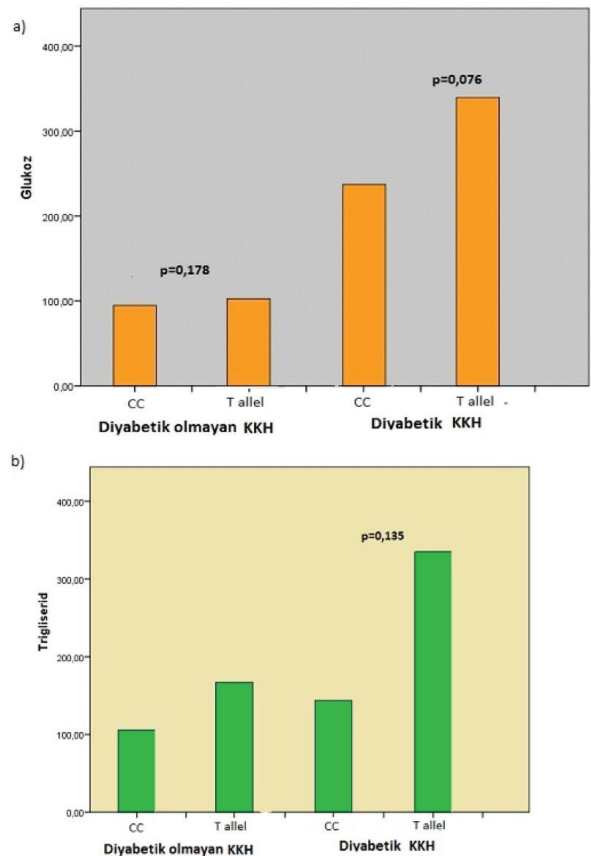
Tablodaki değerler örnek sayısı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplararası önemlilik derecesi Kikare testi ile incelenmiştir. Total-K: total kolesterol, LDL-LDL-kolesterol, KKH: Koroner kalp hastalığı. *: p<0,05; F.E: Fisher exact's test

notip dağılımları her iki grupta da HWE ile uyumlu bulunmuştur (p>0,05). Diyabetik KKH grubunda rs3807990 genotip frekansları benzerdir (Tablo 2). Diyabetik KKH grubunda T allel frekansı düşük bulunmuştur, ancak istatistik olarak anlamlılık derecesinde değildir (p=0,06) (Tablo 2).

Diyabetik KKH grubunda T alleleline sahip olanlarda total-kolesterol düzeyleri 200 mg/dl'nin üstünde olma sıklığı yüksek (%75) olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,220) (Tablo 3). Diyabetik olmayan KKH grubunda ise T alleli taşıyan hastalarda total-kolesterol düzeyleri anlamlı derecede 200 mg/dl'den yüksek olarak bulunmuştur (%63,2) (p=0,021) (Tablo 3). T alleli taşıyan diyabetik KKH'ların %87,1'inde (p=0,037) ve diyabetik olmayan KKH'ların %52,6'sında (p=0,06) serum LDL-K düzeyleri 130 mg/dl'den yüksek gözlenmiştir (Tablo 3). Diyabetik ve diyabetik olmayan KKH gruplarında serum glukoz ve trigliserid düzeyleri alleller açısından değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık bulunmamasına rağmen her iki grupta da T allel taşıyanlarda yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 3). Diyabetik KKH'larda glukoz düzeyleri T alleli taşıyanlarda CC genotipli bireylere göre yüksek gözlenmiştir (T allel: 339,71±48,48 mg/dl vs. CC genotip: 237,05±27,32 mg/dl, p=0,076), diyabetik olmayan hastalarda ise önemli bir farklılık tespit edilmemiştir (T alleli: 102,64±4,38 mg/dl vs. CC: 94,73±3,72, p=0,178). Serum trigliserid düzeyleri diyabetik hastalarda T alleli taşıyanlarda (376,80±60,74) CC genotipli bireylere (156,78±13,32) göre yüksek gözlenmiştir (p=0,135) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Diabetes mellituslu hastalarda diyabetik olmayanlara kıyasla kardiyovasküler hastalık riski 2-4 kat yüksektir. Bunun yanında, hiperglisemi de kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktördür. Önerilen ptansiyel mekanizmalardan biri, arter duvarının hiperglisemiye bağlı



Şekil 1: Diyabetik ve diyabetik olmayan KKH hastalarında CAV1 T allelinin serum a) Glukoz ve b) Trigliserid düzeylerindeki artış etkisi.

ateroskleroza duyarlılığının arteriyel ekstraselüler matriks komponentlerinde değişikliklere neden olmasıdır (31).

Dislipidemi, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve insülin di-

renci sendromunun önemli bir unsurudur (32). Diyabetik hastaların %70-97'sinde bir ya da daha fazla lipid bozuklukları bildirilmiştir (33,34). Hiperglisemi ve insülin etki mekanizmasındaki defektler dislipidemiye sebep olabilmektedir. Diyabetik hastalarda dislipidemi için farklı mekanizmalar mevcuttur. Diyabetik dislipidemi artmış VLDL'ler ve VLDL kalıntıları konsantrasyonları, yükselmiş serum trigliseridleri ve küçük yoğun LDL kolesterol partikülleri ile karakterizedir (35,36).

CAV1 geni knock-out farelerin yabanıl tiplere göre daha yüksek kan basıncı, açlık kan glukoz düzeyi, insülin ve HOMA-IR düzeyleri ve glukoz değişikliklerine karşı abartılı glisemik tepkiye sahip olduğu bildirilmiştir (22). Kaveolin-1 (Cav-1) proteininin lipid metabolizması üzerinde de etkili olabileceği birçok çalışmada doğrulanmıştır (37,38). CAV1 geni eksik farelerde plazma trigliserid seviyelerinin CAV1 geni normal fareler göre yüksek olduğu bildirilmiştir (37). Plazma LDL-kolesterol seviyesinin CAV1-/-/ ApoE-/- farelerde CAV1+/+/ApoE -/- farelere göre iki kat arttığı gösterilmiştir (38).

İnsanlarda, CAV1 genindeki yaygın varyasyonlar, insülin direnci, yüksek tansiyon ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (18,22,39,40). CAV1'deki iki ekzon varyasyonu, Güney İspanya'da yüksek tansiyon ve metabolik sendrom ile ilişkili bulunmuştur (18). CAV1 rs926198 (intronik SNP) insülin direnci ve yüksek tansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Aynı intronik polimorfizm, Latin ve beyaz ırktan oluşan çalışma gruplarında yapılan bir araştırmada metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve düşük HDL kolesterol ile ilişkili bulunmuş ve bu bulgular, insanlarda lipid değişiklikleriyle metabolik hastalıkla CAV1'in gen polimorfizmlerinin ilişkisini doğrulamıştır (39).

Mora-Garcia ve ark. tarafından yapılan son çalışmalardan birinde de CAV1 polimorfizmleriyle (rs926198, rs3779512, rs10270569, rs11773845, rs7804372 ve rs1049337) yüksek serum trigliserid seviyeleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (17).

Hipertansif beyaz ırakta yapılan kohort çalışmasında iki CAV1 SNP'nin (rs926198, rs3807989) minör allelleri yüksek açlık insülin düzeyleri, artmış insülin direnci (HOMA-IR) ile ilişkilendirilmiş benzer ilişki hipertansif Latin kohort çalışmasında gösterilmiştir.

CAV1 gen varyasyonlarının kansere yakınlıkla ilişkisini öne- ren çalışmalar da mevcuttur. CAV1 geni G14713A varyasyonunun Mesane kanseri risk artışı ile ilişkili olduğu, T29107A varyasyonunun koruyucu olduğu gösterilmiş ve bu iki polimorfizm açısından AA/TT haplotipinin mesane kanseri gelişimi için en riskli haplotip olabileceği ve erken teşhis için yeni yararlı bir genomik belirteç olabileceği önerilmiştir (26).

Cav-1 proteininin plazma lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü çok sayıda çalışmada gösteril-

miştir (41,42). Ancak literatürde CAV1 gen varyasyonlarının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (27,29,30). Çalışmamızda incelediğimiz CAV1 rs3807989 polimorfizmi daha önceki çalışmalarda artmış atrial fibrilasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (30). Grilo ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada da CAV1 rs3807990 mutant T allelinin yüksek sistolik kan basıncı ile ilişkisi gösterilirken, serum lipid ve lipoprotein seviyeleri ile ilişki gösterilememiştir (18).

Bizim çalışmamızda diyabetik olmayan koroner kalp hastalığı olan grupta T alleli ile yüksek total-kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki bulunmuştur (p=0,021). Diyabetik koroner kalp hastalarında ise T alleli ile yüksek serum LDL-K düzeyleri arasında bir ilişki gözlenmiştir (p=0,037). Diyabetik KKH grubumuzda CAV1 geni rs3807990 T allelinin yüksek glukoz seviyeleri ve yüksek trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diyabetik-olmayan KKH'larda gözlenmezken, Diyabetik KKH'larda T allelinin yüksek glukoz seviyeleri ile ilişkisinin trigliserid seviyelerinde de görülmesi glukoz- trigliserid metabolizması arasındaki ilişkiyle örtüşmektedir. CAV1 rs3807990 T alleli ayrıca diyabetiklerde daha aşikar olmak üzere her iki grupta hiperkolesterolemi lehinde etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak bulgularımız CAV1 rs3807990 varyasyonunun diyabetik hastalarda dislipidemik profile katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda örnek sayımızın az olması en önemli limitasyonumuzdur. Sonuçlarımızı daha büyük ölçekli çalışmalarla tekrar ederek bulgularımızı güçlendirmeyi hedeflemekteyiz.

SONUÇ

Bulgularımız CAV1 rs3807990 T-allelinin koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden biri olan hiperkolesterolemi gelişiminde etkili genetik risk faktörleri arasında yer alabileceği yönündedir. Ayrıca CAV1 rs3807990 T-allelinin glukoz düzeylerindeki artışı etkileyebileceğini, bununla ilişkili olarak trigliserid yüksekliğine katkıda bulunabileceğini ve bunlardan yola çıkarak dislipidemik fenotipe katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, bulgularımız CAV1 rs3807990 varyasyonunun diyabetik koroner kalp hastalarında aterosklerotik lipid profilini etkileyebileceğini öngörmektedir.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alınmıştır (Etik Kurul karar numarası: 2011/1276-643).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- H.Y.A.; Veri Toplama- S.İ., Z.B.; Veri Analizi/Yorumlama- H.Y.A., Ö.K.G.; Yazı Taslağı- Ö.K.G., H.Y.A., S.İ.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- O.Ö., H.Y.A., Z.B.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.K.G., S.İ., Z.B., O.Ö., H.Y.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 37310).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Istanbul Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study H.Y.A.; Data Acquisition- S.İ., Z.B.; Data Analysis/Interpretation- H.Y.A., Ö.K.G.; Drafting Manuscript- Ö.K.G., H.Y.A., S.İ.; Critical Revision of Manuscript- O.Ö., H.Y.A., Z.B.; Final Approval and Accountability- Ö.K.G., S.İ., Z.B., O.Ö., H.Y.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. (Project No: 37310).

KAYNAKLAR

- Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):853-76.
- Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, Miana M, de las Heras N, Cachofeiro V, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr Med Chem* 2007;14(2):243-8. [CrossRef]
- Düzgün N, Atilla E. Aterosklerozis ve Sistemik Otoimmün İnflamatuvar Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:508-12.
- Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1(3):183-98.
- Wang H, Wang AX, Liu Z, Chai W, Barrett EJ. The trafficking/interaction of eNOS and Caveolin-1 induced by insulin modulates endothelial nitric oxide production. *Mol Endocrinol* 2009;23(10):1613-23. [CrossRef]
- Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP. Role of caveolae and caveolins in health and disease. *Physiol Rev* 2004;84:1341-79. [CrossRef]
- Hardin CD, Valloje J. Caveolins in vascular smooth muscle: Form organizing function. *Cardiovasc Res* 2006;69:808-15. [CrossRef]
- Minetti C, Bado M, Broda P, Sotgia F, Bruno C, Galbiatti F, et al. Impairment of Caveolae Formation and T-System Disorganization in Human Muscular Dystrophy with Caveolin-3 Deficiency. *Am J Pathol* 2002;160: 265-70. [CrossRef]
- Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1161-8. [CrossRef]
- Hnasko R, Lisanti MP. The biology of caveolae: lessons from caveolin knockout mice and implications for human disease. *Mol Interv* 2003;3:445-64. [CrossRef]
- Sessa WC. Atheroprotection in the absence of 'caves': is it the fat, the vessels, or both? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:4-6. [CrossRef]
- Williams TM, Lisanti MP. The caveolin proteins. *Genome Biol* 2004;5(3):214. [CrossRef]
- Cohen AW, Combs TP, Scherer PE, Lisanti MP. Role of caveolin and caveolae in insulin signaling and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1151-60. [CrossRef]
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233-41. [CrossRef]
- Frank PG, Lisanti MP. Caveolin-1 and caveolae in atherosclerosis: differential roles in fatty streak formation and neointimal hyperplasia. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:523-9. [CrossRef]
- Hassan GS, Jasmin JF, Schubert W, Frank PG, Lisanti MP. Caveolin-1 deficiency stimulates neointima formation during vascular injury. *Biochemistry* 2004;43:8312-21. [CrossRef]
- Mora-Garcia G, Ruiz-Diaz M, Gomez-Camargo D, Gomez-Alegria C. Frequency of common polymorphisms in Caveolin 1 (CAV1) gene in adults with high serum triglycerides from Colombian Caribbean Coast. *Colombia Médica* 2017;48(4):167-73. [CrossRef]
- Grilo A, Fernandez ML, Beltrán M, Ramirez-Lorca R, González MA, Royo JL, et al. Genetic analysis of CAV1 gene in hypertension and metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 2006;95:696-701. [CrossRef]
- Schwencke C, Braun-Dullaeus RC, Wunderlich C, Strasser RH. Caveolae and caveolin in transmembrane signaling: Implications for human disease. *Cardiovasc Res* 2006;70:42-9. [CrossRef]
- Hamilton A, Mittal S, Barnardo MC, Fuggle SV, Friend P, Gough SC, et al. Genetic variation in caveolin-1 correlates with long-term pancreas transplant function. *Am J Transplant* 2015;15(5):1392-9. [CrossRef]
- Conde MC, Ramirez-Lorca R, Lopez-Jamar JM, Molero E, Ramirez-Armengol JA, Moreno Nogueira JA, et al. Genetic analysis of caveolin-1 and eNOS genes in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006;16:353-9. [CrossRef]
- Pojoga LH, Underwood PC, Goodarzi MO, Williams JS, Adler GK, Jeunemaitre X, et al. Variants of the caveolin-1 gene: a translational investigation linking insulin resistance and hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):E1288-92. [CrossRef]
- Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, et al. Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 2013;47(6-7):498-506. [CrossRef]
- Fang X, Li X, Yin Z, Xia L, Quan X, Zhao Y, et al. Genetic variation at the microRNA binding site of CAV1 gene is associated with lung cancer susceptibility. *Oncotarget* 2017;8(54):92943-54. [CrossRef]
- Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA 3rd, et al. Whole Exome Sequencing to Identify a Novel Gene (Caveolin-1) Associated with Human Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5(3):336-43. [CrossRef]
- Bau DT, Chang CH, Tsai RY, Wang HC, Wang RF, Tsai CW, et al. Significant Association of Caveolin-1 Genotypes with Bladder Cancer Susceptibility in Taiwan) *Chin J Physiol* 2011;54(3):153-60. [CrossRef]

27. Chen S, Wang C, Wang X, Xu C, Wu M, Wang P, et al. Significant Association Between CAV1 Variant rs3807989 on 7p31 and Atrial Fibrillation in a Chinese Han Population. *J Am Heart Assoc* 2015;4(5):e001980. [\[CrossRef\]](#)
28. Carey RM, Schoeffel CD, Gildea JJ, Jones JE, McGrath HE, Gordon LN, et al. Salt sensitivity of blood pressure is associated with polymorphisms in the sodium-bicarbonate cotransporter. *Hypertension* 2012;60:1359-66. [\[CrossRef\]](#)
29. Chen S, Wang X, Wang J, Zhao Y, Wang D, Tan C, et al. Genomic variant in CAV1 increases susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2016;246:148-56. [\[CrossRef\]](#)
30. Jia W, Qi X, Li Q. Association Between Rs3807989 Polymorphism in Caveolin-1 (CAV1) Gene and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2016;22:3961-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Vogl-Willis CA, Edwards IJ. High glucose-induced alterations in subendothelial matrix perlecan leads to increased monocyte binding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:858-63. [\[CrossRef\]](#)
32. Betteridge DJ. Lipid control in patients with diabetes mellitus. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:278-90. [\[CrossRef\]](#)
33. Haffner SM, American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:68-71. [\[CrossRef\]](#)
34. Ergin E, Akin S, Kazan S, Erdem ME, Tekçe M, Aliustaoğlu M. Lipid Profile of Diabetic Patients: Awareness and the Rate of Treatment Success. *SCIE* 2013; 24(3):157-63. [\[CrossRef\]](#)
35. Muičević-Katanec D, Reiner Ž. Diabetic Dyslipidemia or 'Diabetes Lipidus'? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9(3):341-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:150-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Razani B, Combs TP, Wang XB, Frank PG, Park DS, Russell RG, et al. Caveolin-1 deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hyper-triglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J Biol Chem* 2002;277:8635-47. [\[CrossRef\]](#)
38. Frank PG, Lee H, Park DS, Tandon NN, Scherer PE, Lisanti MP. Genetic Ablation of Caveolin-1 Confers Protection Against Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:98-105. [\[CrossRef\]](#)
39. Baudrand R, Goodarzi MO, Vaidya A, Underwood PC, Williams JS, Jeunemaitre X, et al. A prevalent caveolin-1 gene variant is associated with the metabolic syndrome in Caucasians and Hispanics. *Metabolism* 2015;64(12):1674-81. [\[CrossRef\]](#)
40. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med* 2007;19(4):675-83. [\[CrossRef\]](#)
41. Frank PG, Pavlides S, Lisanti MP. Caveolae and transcytosis in endothelial cells: Role in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009;335:41-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Frank PG, Pavlides S, Cheung MW-C, Daumer K, Lisanti MP. Role of caveolin-1 in the regulation of lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295(1):C242-8. [\[CrossRef\]](#)