

Derleme

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):241-248

doi:10.26559/mersinsbd.675368

Ateroskleroz patofizyolojisinde Kruppel Benzeri Faktör 14'ün rolü

Ulaş Değirmenci, Metin Yıldırım, Serap Yalın

Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

Öz

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde ölümlerin üçte birinden sorumludur. Bu hastalıklarda görülen ortak patolojik durum aterosklerozdur. Ateroskleroz, erken safhalarında endotelial hücre aktivasyonu/disfonksiyonunun görülmesi sebebiyle inflamatuvar bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Ateroskleroz patolojisinin kötü kolesterol olarak bilinen düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-C) kandaki düzeyinin artması ve iyi kolesterol olarak bilinen yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (HDL-C) düzeyinin ise azalması gibi lipit metabolizma bozuklukları (dislipidemi) ile karakterize olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda Tip II diyabetli (T2D) hastaların ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) komplikasyonları geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çinko parmak motif transkripsiyon faktörü ailesinin üyesi olan Kruppel benzeri faktörler (KLF) normal biyolojik süreçlerde ve patolojik durumlarda gerekli olan genlerin aktivitesini düzenlemektedirler. Yapılan çalışmalarda KLF14'ün aterosklerotik KVH'da önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede KLF14'ün ateroskleroz patofizyolojisindeki rolüne değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, Kruppel benzeri faktör 14, dislipidemi, obezite, diyabet

The role of Kruppel-Like Factor 14 in the pathophysiology of atherosclerosis

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are responsible for one third of deaths worldwide. The common pathological condition seen in these diseases is atherosclerosis. Atherosclerosis is characterized as an inflammatory disease due to endothelial cell activation / dysfunction in its early stages. It has been shown in many studies that atherosclerosis pathology is characterized by lipid metabolism disorders (dyslipidemia), such as increased levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) known as bad cholesterol and decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) known as good cholesterol. Various epidemiological studies have reported that patients with Type II diabetes (T2D) have a higher risk of developing complications of atherosclerosis and Coronary Artery Disease (CAD). Kruppel-like factors (KLF), a member of the zinc-finger motif transcription factor family, regulate the activity of genes required in normal biological processes and pathological conditions. KLF 14 has been shown to play an important role in atherosclerotic CVDs. In this review, the role of KLF14 in the pathophysiology of atherosclerosis will be discussed.

Key words: Atherosclerosis, Kruppel-like Factor 14, dyslipidemia, obesity, diabetes

Yazının geliş tarihi:15.01.2020 Yazının kabul tarihi: 19.03.2020

Sorumlu Yazar: PhD, Ulaş Değirmenci, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yenişehir Kampüsü 33160 Yenişehir/ Mersin, Türkiye, Tlf: 0 505 716 05 07, Eposta: ulas_degirmenci@yahoo.com

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen dünya genelindeki ölümlerin başlıca nedenidir. Koroner Arter Hastalığı, Periferik Arter Hastalıkları ve İskemik İnme gibi KVH'da ortak görülen patolojik durum kan damarlarında plak oluşumu ile başlayan ve stenoz ile sonuçlanan aterosklerozdur.^{1,2} Ateroskleroz hayatın erken evrelerinde başlayan, akut koroner sendromlar ve inme gibi trombotik komplikasyonlar ortaya çıkıncaya kadar belirti vermeyen bir hastalıktır.³

Aterosklerotik hastalıklarla ilgili birçok genetik ve çevresel risk faktörü bulunmaktadır (Tablo 1). Klinik olarak anlamlı kabul edilen aterosklerotik lezyonlar genellikle dislipidemi, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, obezite, fiziksel inaktivite ve aile öyküsü ile ilişkilendirilmektedir.^{3,4}

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyon, dislipidemi, obezite, insülin direnci ve diyabet gibi aterosklerotik risk faktörlerinin KLF14 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁻¹²

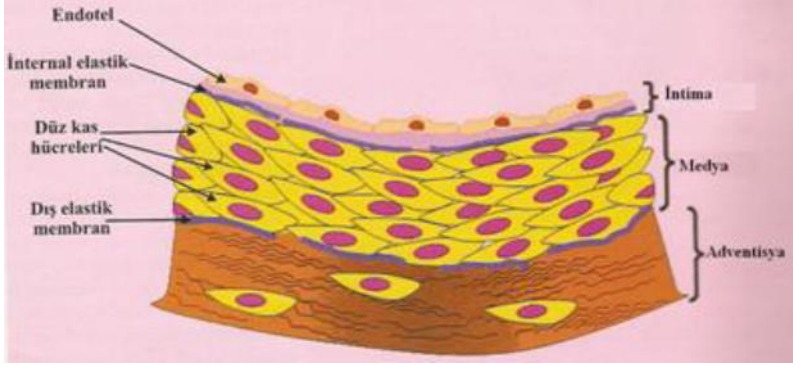
Tablo 1. Aterosklerotik hastalıklarda risk faktörleri (13)

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	
Majör Risk Faktörleri	1. Dislipidemi <ul style="list-style-type: none">• Hiperkolesterolemi• HDL kolesterol düşüklüğü
	2. Hipertansiyon
	3. Sigara
	4. Diabetes Mellitus
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	
Minör Risk Faktörleri	1. Yaş
	2. Cinsiyet
	3. Kalıtım
	1. Hipertrigliseridemi
2. Fiziksel aktivite azlığı	
3. Obezite	
4. Stresli kişilik yapısı	
Yeni Risk Faktörleri	1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler <ul style="list-style-type: none">• Fibrinojen• Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)• Hiperhomosisteinemi• Lipoprotein (a) yüksekliği• F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği
	2. İnflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-α gibi)

Ateroskleroz

Arter duvarı morfolojik olarak intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakaya ayrılmaktadır. İntima tabakası tek sıra halinde dizili endotel hücreleri,

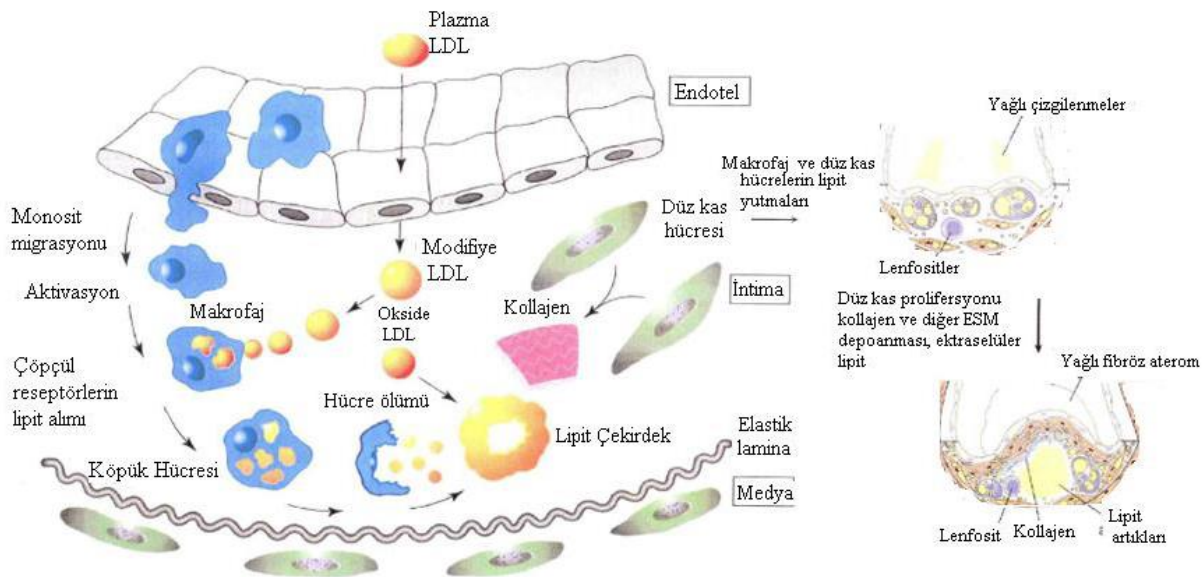
subendotelyal matriks, bazal membran ve az sayıda düz kas hücrelerinden oluşur. Medya tabakası kollajen ve elastin lifleriyle sarılı düz kas hücrelerinden, adventisya tabakası ise kollajen lifleri ve sinir uçlarından oluşmaktadır (Şekil 1).¹⁴



Şekil 1. Arter duvarının yapısı¹⁴

Ateroskleroz orta ve büyük çaplı arterlerin endotel disfonksiyonuna bağlı olarak, subendotelyal bölgelerinde (intima) lipit birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Aterosklerotik süreç kan dolaşımındaki lipoproteinlerin (başta LDL olmak üzere IDL, VLDL ve şilomikron kalıntıları) subendotelyal bölgeye geçişi ve okside olması, okside olan lipoproteinlerin immün hücrelerin göçünü sağlayan sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerini salgılamasıyla başlar. Aterosklerotik plaktaki ilk oluşum monositlerden türeyen makrofajların okside düşük yoğunluklu lipoproteinleri (oxLDL)

fagosite ederek birikmesiyle ortaya çıkan yağ çizgileridir.¹⁵ Daha sonra intima tabakasında monosit ve T lenfosit infiltrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, kolesterol ve bağ dokusu matriksi elemanları (kollajen ve elastin lifler) birikimi görülmektedir.¹⁶ Plağın iç kısmı lipit, hücre artıkları, kollajen, kalsiyum ve düz kas hücrelerinden oluşurken, dış kısmı ise fibröz bir tabaka ile kaplıdır (Şekil 2).¹⁷ Aterosklerotik plaklar damarlarda daralmaya (stenoza) neden olarak ya da plakların yırtılması sonucunda akut koroner sendromlara yol açabilmektedirler.¹⁸



Şekil 2. Ateroskleroz süreci¹⁹

Kruppel Benzeri Faktör 14

Kruppel benzeri faktörler DNA'daki hedef gen bölgesine bağlanarak inflamasyon, proliferasyon, apoptoz, hücre farklılaşması ve plastisitesi, migrasyon gibi hücrel olayları düzenleyen, çinko parmak motif sınıfı transkripsiyon faktörleridir. KLF ailesinin ilk üyesi 1993 yılında eritrositlerde keşfedilmiş ve *Drosophila melanogaster*'de sentezlenen kruppel proteinine benzerliğinden dolayı eritroid kruppel benzeri faktör olarak adlandırılmıştır.²⁰ Takip eden yıllarda toplamda onsekiz KLF keşfedilmiş ve kronolojik olarak 1'den 18'e kadar (KLF1-18) adlandırılmışlardır. KLF proteinin karboksi terminalinde (C-terminal) herbiri iki sistein ve iki histidin amino asidi (Cys2/His2) içeren toplamda üç adet çinko parmak motifi bulunur.²¹⁻²³ 2000 yılında Scohy ve ark.²⁴ tarafından keşfedilen KLF ailesi üyesi KLF14 olarak adlandırılmıştır. KLF14 geni insan koromozomunda 7q32.2 bölgesinde lokalize olup 323 amino asit uzunluğundaki KLF14 proteinini sentezlemektedir. KLF14, çinko parmak motifi vasıtasıyla hedef genin CACCC ya da CGCCC dizilimli motiflerine bağlanarak ekspresyonunu aktive eder veya baskılar.²⁵

Kruppel Benzeri Faktör 14'ün inflamasyon ile ilişkisi

Ateroskleroz, erken safhalarında endotel hücre aktivasyonu/disfonksiyonunun görülmesi sebebiyle inflamatuvar bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Kan damarlarının iç çeperini tek sıra halinde kaplayan endotel hücreleri vasküler inflamasyon, trombosit agregasyonu, vasküler tonüs ve kapiller permeabilityi düzenlemektedir. Normal endotel hücreleri adezyon moleküllerini çok az üretir ya da hiç üretmezler, bu sayede lökositlerin yüzeylerine bağlanmalarına direnç gösterirler. Ancak tümör nekroz faktörü α , interlökin 1 β (IL-1 β) okside lipoproteinler gibi proaterojenik faktörler endotel hücreleri inflamatuvar kaskadı nükleer faktör-kapa B (NF- κ B) yolağı üzerinden aktive edebilirler. Bu faktörler vasküler hücre adezyon protein 1, endotel selektin, hücrelerarası adezyon molekül 1 gibi

adezyon moleküllerinin ve monosit çeken protein 1, IL-1 β gibi kemokinlerin endotel hücrelerdeki ekspresyonlarını başlatır. Bu moleküllerin ekspresyonlarının artması üzerine inflamatuvar hücrelerin endotel yüzeyine yönelmeleri, yuvarlanmaları (rolling), yapışmaları ve damar duvarı içine migrasyonları gerçekleşmektedir. Endotel hücre altına giren monositler makrofajlara farklılaşarak sırasıyla oxLDL'yi fagosite eder, köpük hücrelerine dönüşür ve ömürlerini tamamlayıp lipit birikimine neden olarak aterosklerotik plak oluşturmaya başlarlar. Aterosklerotik plakta kolesterol birikimi lokal inflamasyonu tetikleyerek habis bir döngüye sebep olur.²⁶

NF- κ B, ateroskleroz patogenezinde rol oynayan birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu genlerin bir kısmı monositlerin endotel yüzeyine yönelmelerini ve yapışmalarını sağlayan proinflamatuvar sitokinler, kemotaktan faktörler ve adezyon moleküllerini sentezleyen genlerdir (Şekil 3).²⁷

Hu ve ark.²⁶ yapmış olduğu çalışmada KLF14'ün endotelial inflamasyonu NF- κ B yolağı üzerinden inhibe ettiği gösterilmiştir.

Kruppel Benzeri Faktör 14'ün dislipidemi ve obezite ile ilişkisi

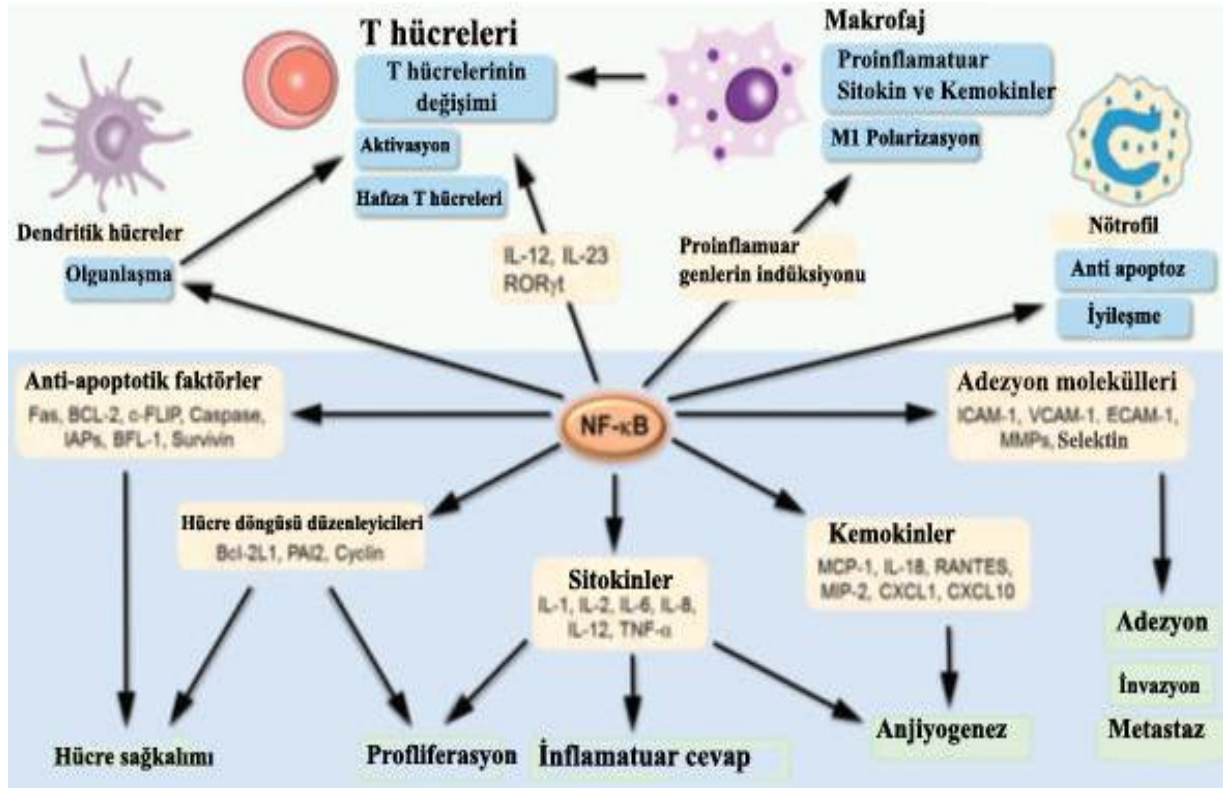
Ateroskleroz patolojisinin kötü kolesterol olarak bilinen LDL-C'nin kandaki düzeyinin artması ve iyi kolesterol olarak bilinen HDL-C düzeyinin ise azalması gibi lipit metabolizma bozuklukları (dislipidemi) ile karakterize olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Son yıllarda KLF14'ün lipit metabolizmasında kritik bir düzenleyici olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) KLF14 genindeki tek nükleotid polimorfizminin (SNP) Avrupalılarda HDL-C ve trigliserit (TG) düzeyleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.²⁸ Huang ve ark.¹² yapmış olduğu çalışmada rs4731702 T allelini taşıyan bireylerin HDL-C düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. Sfingozin kinaz 1 (SK1) enziminin ürünü olan sfingozin-1-fosfat HDL-C fonksiyonelliğini sağlayarak lipit sinyalizasyonunda görev yapar. Khera ve

ark.²⁹ yapmış olduğu çalışmada HDL fonksiyonelliğinin kandaki HDL-C konsantrasyonundan daha önemli olduğu bildirilmiştir. KLF14'ün lipit metabolizmasındaki düzenleyici etkisini hepatik SK1 geninin transkripsiyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir.^{6,30} Ayrıca Guo ve ark.³¹ yapmış olduğu çalışmada KLF14'ün HDL-C konsantrasyonunu hepatik apoA-I üretimi üzerinden düzenlediği gösterilmiştir.

Kanda TG konsantrasyonunun yükselmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda risk belirteci olarak bilinmektedir.³² Kong ve ark.³³ çalışmasında Çin popülasyonunda KLF14 gen bölgesi yakınındaki rs972283 allelinin TG konsantrasyonunun yükselmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada KLF14 genindeki rs1562398 polimorfizminin Avrupalı kadınlarda TG düzeyleri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.⁷ Small ve ark.³⁴ yapmış olduğu GWAS çalışmasında da KLF14'ün lipit

metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar KLF14'ün ateroskleroz ilişkili serum lipit profilini düzenleyebileceğini göstermektedir.

Lipit metabolizma ve enerji homeostazisinin sürdürülmesi büyüme, gelişme ve üreme için gereklidir. Lipit depolanması ve kullanılması arasındaki dinamik dengenin bozulması ateroskleroz ile ilişkilendirilmektedir.²⁸ Lipit metabolizması ve sinyalizasyonu ile ilişkilendirilen KLF14'ün aynı zamanda adipoz gen ekspresyonunda ana düzenleyici olduğu gösterilmiştir.¹¹ Voight ve ark.³⁵ yapmış olduğu çalışmada KLF14 genindeki rs738134 ve rs972283 SNP'lerinin adipoz dokudaki KLF14 ekspresyonu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Koza ve ark.⁹ yaptığı çalışmada dört hafta obezjenik diyetle beslenen farelerin normal diyetle beslenen farelerle karşılaştırılması sonucunda, obez farelerin kasık yağ dokusunda KLF14 ekspresyonunun anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir.



Şekil 3. NF-κB'nin transkripsiyonunu düzenlediği moleküller²⁷

Kruppel Benzeri Faktör 14'ün diyabet ile ilişkisi

Birçok epidemiyolojik çalışmada T2D'li hastaların ateroskleroz ve KAH komplikasyonları geliştirme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Günümüzde T2D ile korele genetik faktörlerle ilgili çalışmalar artmaktadır.²⁸ Yaş ile pankreas adacıklarında artan KLF14 metilasyonunun T2D şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da kandaki metilasyona uğramış KLF14 düzeylerinin pankreas adacıklarının fonksiyonelliği ile ilgili belirteç olabileceğini düşündürmektedir.^{36,37} GWAS çalışmalarında KLF14 lokusundaki SNP'lerin hem dislipidemi hem de T2D ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{34,35,38} Daha ileri araştırmalar KLF14 gen bölgesi veya yakınındaki rs1562398, rs972283, rs4731702, rs738134 ve rs 13234269 gibi SNP'lerin açlık kan şekeri düzeyi ve T2D görülme sıklığıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.³⁹⁻⁴¹ Bunların yanında KLF14'ün HDL-C düzeyini arttırdığı gösterilmiş olup, HDL-C'nin de pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu ve 5'AMP aktive protein kinaz yolağı üzerinden kas hücrelerinin glukoz alımını arttırdığı bilinmektedir.^{42,43}

Sonuç

KLF 14'ün serum lipit profilini, lipit metabolizmasını ve glukoz metabolizmasını düzenleyerek aterosklerotik risk faktörlerinden dislipidemi, obezite, insülin direnci ve diyabetle ilişkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. KLF14'ün söz konusu metabolik faaliyet ve yolaklar üzerindeki etkisini ortaya çıkarmaya yönelik daha ileri araştırmalar KVH'nın tedavisinde yeni bir teröpatik hedef olup olmayacağını anlaşılmamasını sağlayacaktır.

Yazar katkıları: UD ve MY literatür taraması yaptı ve derlemeyi hazırladı. SY derlemeyi revize etti.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmadı.

Kaynaklar

1. Değirmenci U. Koroner Arter Hastalıklarında Kruppel Benzeri Faktör 2 gen varyasyonlarının araştırılması (Doktora Tezi), Serap Yalın, Mersin, 2019.
2. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017;18(6): 331-344.
3. Charakida M, Tousoulis D, Stefanadis C. Early atherosclerosis in childhood: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Int J Cardiol* 2006;109(2):152-159.
4. Waqar AB, Koike T, Yu Y, Inoue T, Aoki T, Liu E, Fan J. High-fat diet without excess calories induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis rabbits. *Atherosclerosis* 2010;213(1):148-155.
5. Wei X, Yang R, Wang C, Jian X, Li L, Liu H, Yang G, Li Z. A novel role for the Kruppel-like factor 14 on macrophage inflammatory response and atherosclerosis development. *Cardiovasc Pathol* 2017; 27: 1-8.
6. Sarmiento OF, Svingen PA, Xiong Y, Xavier RJ, McGovern D, Smryk TC, Papadakis KA, Urrutia RA, Faubion WA. A novel role for KLF14 in T regulatory cell differentiation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015; 1(2): 188-202.
7. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466 (7307): 707-713.
8. Anunciado-Koza RP, Manuel J, Koza RA. Molecular correlates of fat mass expansion in C57BL/6J mice after short-term exposure to dietary fat. *Ann NY Acad Sci* 2016; 1363: 50-58.
9. Koza RA, Nikonova L, Hogan J, et al. Changes in gene expression foreshadow diet-induced obesity in genetically identical mice. *PLoS Genet* 2006; 2(5):81.
10. Yang M, Ren Y, Lin Z, et al. Kruppel-like factor 14 increases insulin sensitivity through activation of PI3K/Akt signal

- pathway. *Cell Signal* 2015; 27(11): 2201-2208.
11. Civelek M, Lusis AJ. Conducting the metabolic syndrome orchestra. *Nat Genet* 2011; 43(6): 506-508.
 12. Huang P, Yin RX, Huang KK, et al. Association of the KLF14 rs4731702 SNP and serum lipid levels in the Guangxi Mulao and Han populations. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 231515.
 13. Tanrıverdi B, Savaş TŞ. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2017; 21: 1-9.
 14. Özcan N. Koroner Kalp Hastalıkları. Kişisel Yayın: Ankara, 1997; s31-58.
 15. Seidman MA, Mitchell RN, Stone JR. Pathophysiology of Atherosclerosis. Willis MS, Homeister JW, Stone JR (editors). Cellular And Molecular Pathobiology Of Cardiovascular Disease. Kindle Edition, San Diego: Elsevier Inc., 2014: 221-237.
 16. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
 17. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2000; 35: 1065-1093.
 18. Andrassy M, Volz HC, Schuessler A, Gitsioudis G, Hofmann N, Laohachewin D, et al. HMGB1 is associated with atherosclerotic plaque composition and burden in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One* 2012; 7: 52081.
 19. Davies MJ. Atlas of Coronary Artery Disease, atherosclerosis. Lippincott Raven Publishers 1998.
 20. Preiss A, Rosenberg UB, Kienlin A, et al. Molecular genetics of Kruppel, a gene required for segmentation of the Drosophila embryo. *Nature* 1985; 313:27-32.
 21. Bieker JJ. Kruppel-like factors: three fingers in many pies. *J Biol Chem* 2001; 276:34355-34358.
 22. Bieker JJ. Isolation, genomic structure, and expression of human erythroid Kruppel-like factor (EKLF). *DNA Cell Biol* 1996; 15:347-352.
 23. Turner J, Crossley M. Basic Kruppel-like factor functions within a network of interacting haematopoietic transcription factors. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31:1169-1174.
 24. Scohy S, Gabant P, Van Reeth T, et al. Identification of KLF13 and KLF14 (SP6), novel members of the SP/XKLF transcription factor family. *Genomics* 2000; 70(1):93-101.
 25. McConnell BB, Yang VW. Mammalian Kruppel like factors in health and diseases. *Physiol Rev* 2010; 90(4):1337-1381.
 26. Hu W, Lu H, Zhang J, et al. Kruppel-like factor 14, a coronary artery disease associated transcription factor, inhibits endothelial inflammation via NF-κB signaling pathway. *Atherosclerosis* 2018; 278: 39-48.
 27. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017; 2: 17023.
 28. Xie W, Li L, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. The role of Kruppel-like factor 14 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2017; 263: 352-360.
 29. Khera AV, Demler OV, Adelman SJ, et al. Cholesterol efflux capacity, HDL particle number, and incident cardiovascular events. An analysis from the jupiter trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *Circulation* 2017; 135(25): 2494-2504.
 30. Sattler K, Gräler M, Keul P, et al. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: correction by sphingosine1-phosphate-loading. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(13): 1470-1485.
 31. Guo Y, Fan Y, Zhang J, et al. Perhexiline activates KLF14 and reduces atherosclerosis by modulating ApoA-I production. *J Clin Invest* 2015; 125(10): 3819-3830.
 32. Rosenson RS1, Davidson MH2, Hirsh BJ3, Kathiresan S4, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(23): 2525-2540.
 33. Kong X, Zhang X, Xing X, Zhang B, Hong J, Yang W. The association of type 2 diabetes loci identified in genome-wide association studies with metabolic

- syndrome and its components in a Chinese population with type 2 diabetes. *PLoS One*2015; 10(11): 143607.
34. Small KS, Hedman AK, Grundberg E, et al. Identification of an imprinted master trans regulator at the KLF14 locus related to multiple metabolic phenotypes. *Nat Genet* 2011; 43(6): 561-564.
 35. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*2010; 42(7): 579-589.
 36. Kananen L, Marttila S, Nevalainen T, et al. Aging-associated DNA methylation changes in middle-aged individuals: The Young Finns study. *BMC Genomics*2016; 17: 103.
 37. Bacos K, Gillberg L, Volkov P, et al. Blood-based biomarkers of age-associated epigenetic changes in human islets associate with insulin secretion and diabetes. *Nat Commun* 2016; 7: 11089.
 38. Nair AK, Piaggi P, McLean NA, et al. Assessment of established HDL-C loci for association with HDL-C levels and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetologia*2016; 59(3):481-491.
 39. Elouej S, Rejeb I, Attaoua R, et al. Gender-specific associations of genetic variants with metabolic syndrome components in the Tunisian population. *Endocr Res* 2016; 41(4): 300-309.
 40. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell*2001; 104(4):503-516.
 41. Wang J, Zhang J, Shen J, et al. Association of KCNQ1 and KLF14 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus: a global meta-analysis. *Hum Immunol*2014; 75(4): 342-347.
 42. Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*2010; 30(8): 1642-1648.
 43. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, Barter P, Kingwell BA. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(4): 237-245.