

Agnieszka DETTLAFF-POKORA¹
 Julian ŚWIERCZYŃSKI¹
 Marek SZOŁKIEWICZ²
 Bolesław RUTKOWSKI²

Genetyczne podłoże dyslipidemii

Genetic basis of dyslipidemia

¹Katedra i Zakład Biochemii
 Akademia Medyczna w Gdańsku
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Julian Świerczyński

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
 i Chorób Wewnętrznych
 Akademia Medyczna w Gdańsku
 Kierownik: prof. dr hab. med.
 Bolesław Rutkowski

Dodatkowe słowa kluczowe:
 miażdżycza
 dyslipidemia
 polimorfizm genowy

Additional key words:
 arteriosclerosis
 dyslipidemia
 genetic polymorphism

PODZIĘKOWANIA
 Praca powstała w ramach realizacji
 pracy statutowej ST-41

Zaburzenia genetyczne odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie procesów chorobowych zachodzących u człowieka. W niniejszej pracy opisaliśmy udokumentowane polimorfizmy genowe, w następstwie których rozwija się dyslipidemia. Niektóre z przedstawionych polimorfizmów są znane od lat, niektóre zostały odkryte zupełnie niedawno. Przedstawiamy ich krótką charakterystykę, wpływ na profil lipidowy i dyskutujemy ich bezpośredni związek z miażdżycą tętnic i chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Rozważania dotyczące etiopatogenezy procesów chorobowych zachodzących u człowieka byłyby dalece niewystarczające, gdyby pominąć w nich rolę podłoża genetycznego. Twierdzenie to odnosi się zarówno do chorób, w których defekty genetyczne mają znaczenie podstawowe i dominujące, jak również chorób, w których podłoże genetyczne jedynie sprzyja ich rozwojowi. W niniejszej pracy przedstawiliśmy udokumentowane polimorfizmy genetyczne, w następstwie których powstają zaburzenia lipidowe mogące skutkować postępującą miażdżycą. Według zaprezentowanej pod koniec XX wieku koncepcji *Russella Rossa*, miażdżycza jest przewlekłym procesem zapalnym tętnic rozwijającym się w następstwie działania różnych czynników uszkadzających śródbłonek. Czynnikiem takim może być nadciśnienie tętnicze, składniki dymu tytoniowego, czynniki infekcyjne (chlamydie), stres oksydacyjny, reakcje immunologiczne, czy też produkty glikacji powstające w przebiegu cukrzycy. Najważniejszym jednak czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy jest hiperlipidemia, która nie tylko uszkadza śródbłonek, ale prowadzi również do akumulacji lipoprotein w ścianach naczyń krwionośnych, biorąc tym samym czynny udział w powstawaniu blaszki miażdżycowej. Im bardziej aktywny proces zapalny i im bardziej obfitujący w lipidy rdzeń blaszki miażdżycowej, tym większa jej niestabilność i skłonność do pęknięcia, co skutkuje ostrymi zespołami wieńcowymi i udarami mózgu.

Istnieje szereg uwarunkowań genetycznych sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Istotne znaczenie mają te, które wpływają na obecność niektórych klasycznych czynników ryzyka (np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze) i/lub determinują podatność śródbłonna na działanie czynników uszkadzających. Nie bez znaczenia są polimorfizmy genów, których produkty są zaangażowane w procesy krzepnięcia i fibrylizy. Kluczo-

Genetic disorders play an important role in the etiopathogenesis of disease processes in humans. In the present paper we have described documented genes polymorphisms associated with dyslipidemia. Some of them have been known for years, but some have been discovered quite recently. Their characteristics and impact on lipid profile are presented. Discussed are their direct relationship with atherosclerosis and cardiovascular diseases.

we jednak znaczenie w rozwoju miażdżycy odgrywają najpewniej defekty genetyczne prowadzące do hiperlipidemii. Istnieją hiperlipidemie, których przyczyną jest defekt jednego genu. Jej najlepszym przykładem jest hipercholesterolemia rodzinna, wywołana mutacją genu receptora dla LDL. Jednakże zwykle przyczyną hiperlipidemii (lub również toksycznej dyslipidemii) są złożone i wieloczynnikowe. Najczęstsze postaci mają charakter wielogenowy, uwarunkowany licznymi polimorfizmami genowymi, na które nakładają się czynniki dodatkowe takie jak nieprawidłowa, wysokokaloryczna, obfitująca w lipidy dieta, czy też niska aktywność fizyczna. Niniejsza praca podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat genetycznego podłoża zaburzeń lipidowych mogących prowadzić do rozwoju miażdżycy. Krótko opisuje geny i białka, których warianty polimorficzne skutkują dyslipidemią. Część z nich jest znana od kilku, a nawet kilkunastu lat, ale w pracy tej przedstawiono również grupę nowo poznanych polimorfizmów w obrębie siedmiu nowych genów, które opisano na początku 2008 roku [4,8,9,19].

Polimorfizmy genowe skutkujące różnorodnymi zaburzeniami lipidowymi opisano dotychczas w genach kodujących: a) apolipoproteiny, b) białko transportujące cholesterol z komórek obwodowych (pozawątrobowych), c) białko transportujące estry cholesterolu pomiędzy lipoproteinami, d) lipazy katalizujące hydrolizę triglicerydów zawartych w lipoproteinach, e) białka receptorowe odpowiedzialne za transport niektórych lipoprotein do komórek, f) enzymy szlaku syntezy cholesterolu, g) białka regulujące aktywność glikolizy oraz h) białka, których rola w metabolizmie lipidów wydawała się mało prawdopodobna jak gen kodujący podjednostkę receptora NMDA (tabela I, II) [8,9,19].

Apolipoproteiny są białkami wchodzącymi w skład lipoprotein osocza. Utrzymują one strukturę lipoprotein, umożliwiają ich

Adres do korespondencji:
 Prof. dr hab.med. Bolesław Rutkowski
 Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i
 Chorób Wewnętrznych
 Akademia Medyczna w Gdańsku
 ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
 Tel: 0583492505, Fax: 0583461186
 e-mail: bolo@amg.gda.pl

rozpoznawanie przez odpowiednie receptory występujące na powierzchni komórek i za ich wychwyt przez tkanki (np. apo B-100, apo E), a także regulują aktywność enzymów odpowiedzialnych za ich metabolizm (np. apo CII jest aktywatorem lipazy lipoproteinowej, a apo CIII jest jej inhibitorem). Opisane warianty polimorficzne apolipoprotein (A I, A IV, A V, C III, B 48, B 100, E, C I, C II, C IV) wykazują związek ze zmianami stężeń lipoprotein osocza. Nawet niewielkie zmiany w budowie apolipoprotein wpływają na proces powstawania lipoprotein w wątrobie, na ich ilościowy i jakościowy skład, wrażliwość na czynniki utleniające, a także na ich wychwyt z osocza. Prowadzi to do istotnych zmian osoczkowego stężenia i cholesterolu i triglicerydów [3,14,15].

Opisano również polimorfizmy w genach kodujących białka transportujące cholesterol z komórek obwodowych (pozawątrobowych) do HDL. Polimorfizm taki znaleziono w genie kodującym pozawątrobowy, błonowy przenośnik cholesterolu oznaczany symbolem ABCA1 (z ang: *ATP binding cassette type A1*). Odgrywa on istotną rolę w początkowym etapie procesu zwanego zwrotnym transportem cholesterolu. Z białkiem tym łączą się HDL3, obładowane uzyskanym z komórek narządów obwodowych cholesterolom (i fosfolipidami). Polimorfizm genu kodującego ABCA1, skutkujący jego brakiem lub nieprawidłową funkcją prowadzi do zaburzeń dojrzewania HDL i powoduje obniżenie osoczkowego stężenia cholesterolu HDL. W efekcie opóźdza to transport zwrotny cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, co niewątpliwie sprzyja rozwojowi miażdżycy. [5].

Polimorfizm w genie kodującym białko CETP (z ang: *Cholesteryl Ester Transfer Protein*), transportujące estry cholesterolu pomiędzy lipoproteinami również wykazuje związek ze stężeniem cholesterolu zawartego w HDL. Podczas transportu zwrotnego z tkanek obwodowych, cholesterol zawarty w HDL podlega estryfikacji pod wpływem acylotransferazy lecytyna/cholesterol (LCAT, z ang: *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase*). Białko CETP transportuje powstałe tą drogą estry cholesterolu do VLDL, IDL i LDL. Cholesterol zawarty w tych lipoproteinach (głównie LDL i IDL) jest następnie wychwytywany przez wątrobę, metabolizowany do kwasów żółciowych i wraz z żółcią wydalany do światła przewodu pokarmowego. Jest to jedna z dwóch głównych dróg wydalania nadmiaru cholesterolu z organizmu. Brak lub zaburzona funkcja CETP zaburza wydalanie nadmiaru cholesterolu i tą drogą przyczynia się do rozwoju miażdżycy [2]. Opóźdzone wydalanie nadmiaru cholesterolu może być również związane z wykrytym polimorfizmem opisanej powyżej LCAT [13]. Jej defekt także prowadzi do zaburzonego dojrzewania HDL i spadku stężenia zawartego w HDL cholesterolu, co także skutkuje rozwojem niekorzystnego profilu lipidowego.

Opisane powyżej białka ABCA1, CEPT i LCAT odgrywają kluczową rolę w procesie zwrotnego transportu cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby. Najważniejszym jednak białkiem biorącym udział w tym procesie jest najpewniej receptor LDL (LDL-

Tabela I

Geny, w przypadkach których stwierdzono warianty polimorficzne związane ze zmianami stężenia triglicerydów (TG), cholesterolu LDL (LDL-CH) i cholesterolu HDL (HDL-CH).

Genes with confirmed variants associated with plasma concentration of triglycerides (TG), LDL-cholesterol (LDL-CH) and HDL-cholesterol (HDL-CH).

Gen/Geny	Potwierdzony związek ze stężeniem	Funkcja białka	Piśmiennictwo
ABCA1	HDL-CH	Błonowy transporter cholesterolu z komórek do HDL	8, 9, 19
APO A1-C3-A4-A5	HDL-CH, TG	Apolipoproteina AI (CIII, AIV, AV)	8, 9, 19
APO B	LDL-CH, TG	Apolipoproteina B (B100, B48)	8, 19
APO E-C1-C4-C2	LDL-CH	Apolipoproteina E (E, CI, CIV, CII)	8, 19
CETP	HDL-CH	Białko transportujące estry cholesterolu pomiędzy lipoproteinami	8, 9, 19
GCKR	TG	Białko regulujące aktywność glukokinazy	8, 19
GRIN3A	HDL-CH	Podjednostka receptora NMDA	19
HMGCR	LDL-CH	Reduktaza 3-hydroksy-3- metyloglutarylo-CoA, enzym szlaku syntezy cholesterolu	8
LCAT	HDL-CH	Acylotransferaza lecytyna:cholesterol estryfikująca cholesterol w HDL	19
LDLR	LDL-CH	Receptor LDL	8, 19
LIPC	TG, HDL-CH	Lipaza wątrobowa (HL)	8, 9, 19
LIPG	HDL-CH	Lipaza endotelialna (EL)	8, 19
LPL	TG, HDL-CH	Lipaza lipoproteinowa (LPL)	8, 9, 19
PCSK9	LDL-CH	Konwertaza probiałek z rodziny subtilisin/kexin typ 9, bierze udział w degradacji LDLR	8, 19

Tabela II

Nowe geny, w których znaleziono pojedyncze polimorfizmy genowe związane ze zmianami stężenia triglicerydów (TG), cholesterolu LDL (LDL-CH) i cholesterolu HDL (HDL-CH).

New genes with confirmed single nucleotide polymorphism associated with plasma concentration of triglycerides (TG), LDL-cholesterol (LDL-CH) and HDL-cholesterol (HDL-CH).

Gen/Geny	Potwierdzony związek ze stężeniem	Funkcja białka	Piśmiennictwo
MLXIPL	TG, HDL-CH	Czynnik transkrypcyjny, aktywuje geny związane z lipogenezą, glikolizą i sekrecją lipoprotein	9, 19
SORT1	LDL-CH	Białko uczestniczące w procesie sortowania białek w aparacie Golgiego	8, 19
MVK, MMAB	HDL-CH	MVK - kinaza mawalonianu, enzym szlaku syntezy cholesterolu MMAB - adenozylotransferaza ATP:kobalamina	19
GALNT2	TG, HDL-CH	Galaktozoaminotransferaza glikozylująca apolipoproteiny, receptory lipoprotein i lipazy	8, 19
ANGPTL3	TG	Hormon peptydowy obniżający aktywność lipazy endotelialnej i lipoproteinowej	8, 19
NCAN	TG, LDL-CH	Proteoglikan występujący w centralnym układzie nerwowym	8, 19
TRIB1	TG	Receptor sprzężony z białkami G	8, 19

R, z ang: *Low Density Lipoprotein-Receptor*), którego warianty polimorficzne mają bezpośredni wpływ na stężenie tej lipoproteiny w osoczu [18]. Gęstość tego receptora na powierzchni komórek wątrobowych jest regulowana między innymi przez proteazę serynową PCSK9 (z ang: *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*). Jest to enzym konwertujący białka z rodziny subtilisin/kexin typu 9. Mutacje sensu (*missense mutations*) PCSK9 zwiększają zdolność tego enzymu do degradacji receptora LDL i prowadzą do hipercholesterolemii. Z kolei mutacje PCSK9 typu nonsens (*nonsense mutations*) opóźdza degradację receptora LDL i prowadzą do spadku stężenia cholesterolu LDL w osoczu. Biorąc pod uwagę wpływ aktywności tej serynowej proteazy na

stężenie cholesterolu we krwi, można przypuszczać, że stanie się ona w przyszłości jednym z celów terapii stosowanej w leczeniu hipercholesterolemii [10].

Polimorfizm występuje również w przypadku genów kodujących enzymy szlaku syntezy cholesterolu. Podstawowe znaczenie przypisuje się zwłaszcza wariantom genu HMGCR, kodującemu reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (reduktazę HMG-CoA). Jest to kluczowy enzym biosyntezy cholesterolu, w decydującym stopniu wpływający na aktywność tego procesu. Liczne badania dowiodły, że podawanie leków hamujących jego aktywność (statyny) obniża stężenie cholesterolu, hamuje postęp miażdżycy, zmniejsza częstość incydentów wieńcowych i co najważniejsze wydłuża ży-

cie [17].

Niekorzystny profil lipidowy, sprzyjający rozwojowi miażdżycy to nie tylko wysokie stężenie cholesterolu, ale również wysokie stężenie triglicerydów. Podczas transportu w osoczu podlegają one enzymatycznej hydrolizie pod wpływem enzymów zwanych ogólnie lipazami. Znajdują się one na powierzchni komórek śródbłonki naczyń krwionośnych. Poznano trzy główne lipazy: lipoproteinową (LPL), wątrobową (HL) i endotelialną (EL) kodowane odpowiednio przez geny LPL, LIPC i LIPG. Zidentyfikowano warianty polimorficzne tych genów, których następstwem jest upośledzona degradacja zawartych w lipoproteinach triglicerydów. Prowadzi to do wzrostu ich stężenia we krwi, a także wzrostu stosunku TG/HDL, co jak dowodzą badania sprzyja rozwojowi miażdżycy [6,7,12].

Zmiany osoczowego stężenia triglicerydów obserwowano także w różnych wariantach polimorficznych genu kodującego białko regulujące aktywność glukokinazy (GKRP, z ang: *Glucokinase Regulatory Protein*). Glukokinaza jest enzymem ciągu glikolitycznego. Występuje w wątrobie oraz trzustce i jest odpowiedzialny za przemianę glukozy w glukozo-6-fosforan. Enzym ten wpływa na wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki, a tym samym wpływa na przemianę glukozy w organizmie. Zmiana aktywności glukokinazy, spowodowana zmianą ilości, bądź efektywności działania białka regulatorowego GKRP prowadzi do zaburzeń wydzielania insuliny przez komórki trzustkowe, co w efekcie skutkuje zaburzeniami metabolizmu lipidów [11,16].

Genem, którego polimorfizm związany jest ze stężeniem cholesterolu HDL, a którego związek z metabolizmem lipidów nie był dotychczas dostrzegany jest GRIN3A (z ang: *Glutamate Receptor Ionotropic, N-methyl-D-aspartate 3A*). Gen ten koduje podjednostkę NR3A receptora NMDA (z ang: *N-methyl-D-aspartate*). Jest to receptor o kluczowym znaczeniu w kontrolowaniu zdolności mózgu w procesach adaptacyjnych. Bierze udział w procesach uczenia się i zapamiętywania. Nie wiadomo, w jaki sposób polimorfizm genu tego występującego w ośrodkowym układzie nerwowym receptora wpływa, na metabolizm cholesterolu HDL, niemniej korelację taką udowodniono [1].

Omówione powyżej geny, funkcje białek kodowanych przez te geny oraz ich związek ze stężeniem lipidów we krwi przedstawiono w tabeli I.

W jednym z ostatnich wydań *Nature Genetics* ukazały się trzy prace, które dokumentują badania przeprowadzone u ponad 50 000 osób w poszukiwaniu pojedynczych polimorfizmów genowych (SNP, z ang: *single nucleotide polymorphism*), których obecność jest ściśle skorelowana ze stężeniem cholesterolu LDL, HDL i triglicerydów [8,9,19]. Z wykorzystaniem analiz statystycznych jednoznacznie potwierdzono istnienie takich korelacji dla SNP zlokalizowanych w 14 genach, które już wcześniej uznawano za odpowiedzialne za powstawanie zaburzeń lipidowych i wpływających na rozwój miażdżycy (tabela I). Jednocześnie odkryto powiązanie pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL, HDL i triglicerydów, a po-

limorfizmami siedmiu nowych genów, które przedstawiono w tabeli II. Wyniki tych badań ponownie wywołały dyskusję nad wpływem zaburzeń genetycznych na rozwój miażdżycy tętnic i prawdopodobieństwo zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego.

Pierwszym z genów jest MLXIPL (z ang: *Max Like Protein Interacting Protein-like*) kodujący czynnik transkrypcyjny ChREBP (z ang: *Carbohydrate Responsive Element Binding Protein*) z rodziny bHLHZ (z ang: *Basic Helix-Loop-Helix Leucine Zipper*). Czynniki ten ulega aktywacji pod wpływem wysokiego stężenia glukozy i w formie aktywnej (zdefosforylowanej), po translokacji do jądra komórkowego, łączy się z ChoRE (z ang: *carbohydrate response element*) – określonymi sekwencjami DNA docelowych genów, kontrolując w ten sposób ich aktywność transkrypcyjną. W przypadku ChREBP są to przede wszystkim geny kodujące enzymy lipogenezy, glikolizy i sekrecji lipoprotein. Wykazano, że jeden z wariantów polimorficznych w obrębie genu MLXIPL (rs799160 Gln241His) istotnie zwiększa aktywność transkrypcyjną genów kodujących enzymy lipogenne prowadząc tym samym do nasilenia lipogenezy i wzrostu stężenia triglicerydów w osoczu.

SORT1 jest kolejnym genem, w przypadku którego udokumentowano, że jeden z jego wariantów polimorficznych prowadzi do zmian stężenia cholesterolu LDL. Gen ten koduje sortilinę, która jest zaangażowana w procesy sortowania białek. Pełni ona również rolę niespecyficznego białka receptorowego znajdującego się na powierzchni komórki. Związek polimorfizmu genu SORT1 ze zmianami stężenia LDL jest o tyle zaskakujące, że sortilina jako białko receptorowe wiąże między innymi lipazę lipoproteinową. Biorąc pod uwagę, że jest to główny enzym odpowiedzialny za rozkład zawartych w lipoproteinach triglicerydów, to właśnie zmian stężenia tej frakcji lipidowej należałoby się raczej spodziewać. Niemniej, dokonana analiza statystyczna wyraźnie wskazuje na związek polimorfizmu genu SORT1 ze zmianami stężenia LDL, a nie triglicerydów (tabela II).

Geny dwu następnych białek tj. MVK (kinaza mewalonianu), jak i MMAB (adenozylotransferaza ATP: kobalamina) znajdują się pod kontrolą wspólnego promotora. Promotor ten ulega aktywacji od wpływem czynnika transkrypcyjnego SREBP-2 (z ang: *Sterol Regulatory Element Binding Protein 2*) kontrolującego transkrypcję genów związanych głównie z syntezą cholesterolu. Wariant polimorficzny tych genów wykazuje przede wszystkim związek ze zmianami stężenia cholesterolu HDL.

Galaktozoaminotransferaza (UDP-N-acetylo- α -D-galaktozoamino: N-acetylogalaktozo amino transferaza polipeptydowa 2) jest kodowana przez gen GALNT2, którego wariant polimorficzny koreluje ze stężeniem triglicerydów i cholesterolu HDL. Enzym ten uczestniczy w glikozylacji apolipoprotein, receptorów lipoprotein i lipaz. Jednym z substratów galaktozyloaminotransferazy jest między innymi lipaza endotelialna (EL). Glikozylacja tej lipazy zmienia jej aktywność i specyficzność wobec poszczególnych frakcji HDL (HDL₁, HDL₂, HDL₃) prowadząc do

zmian stężenia cholesterolu HDL w osoczu.

Polimorfizm genu ANGPTL3 prowadzi do hipertriglicerydemii. Gen ten koduje białko (*Angiopoietin-like 3*), które reguluje homeostazę glukozy i wrażliwość tkanek na insulinę, ale przede wszystkim bierze udział w regulacji przemian lipidowych. Obniża aktywność lipaz lipoproteinowej i endotelialnej, podnosząc stężenie triglicerydów w osoczu.

Nie jest znany związek pomiędzy funkcją dwóch kolejnych białek i patogenezą chorób sercowo-naczyniowych. Neurocan, kodowany przez gen NCAN jest proteoglikanem ośrodkowego układu nerwowego, uczestniczącym w procesach adhezji i migracji komórek. Gen TRIB1 koduje sprzężony z białkami G receptor, zaangażowany w regulację kinaz białkowych regulujących proces mitozy. Polimorfizmy położone w pobliżu tych dwu genów są związane ze zmianami stężenia triglicerydów we krwi, a polimorfizm genu NCAN jest dodatkowo skorelowany ze stężeniem cholesterolu LDL.

Wyniki przedstawione w *Nature Genetics* jednoznacznie wskazują na istnienie powiązań pomiędzy określonymi wariantami genetycznymi, a zaburzeniami przemian lipidów mogącymi sprzyjać rozwojowi miażdżycy. Warto podkreślić, że autorzy tych prac wykazali również zwiększone występowanie niektórych z opisanych polimorfizmów genowych wśród populacji osób z chorobą wieńcową. Rozwój technik biologii molekularnej stwarza możliwości dalszych tego typu poszukiwań, a jednocześnie pozwala patrzeć z nadzieją na wczesną ocenę ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, zastosowanie odpowiedniej profilaktyki, leczenia farmakologicznego, a być może także genowej terapii.

Piśmiennictwo

1. Andersson O., Steqvist A., Attersand A.: Nucleotide sequence, genomic organization, and chromosomal localization of genes encoding the human NMDA receptor subunits NR3A and NR3B. *Genomics* 2001, 78, 178.
2. Boggreve S., Hillege H., Wolffbuttel B. et al.: An increased coronary risk is paradoxically associated with common Cholesterol Ester Transfer Protein gene variations that relate to higher High-Density Lipoprotein Cholesterol: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 3382.
3. Dalongeville J., Cottel D., Montaye M. et al.: Impact of APOA5/A4/C3 genetic polymorphisms on lipid variables and cardiovascular disease risk in French men. *Int. J. Cardiol.* 2006, 106, 152.
4. Dettlaff-Pokora A., Świerczyński J.: Nowe geny związane z miażdżycą. *Post. Bioch.* 2008, 53, 11.
5. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B., Jensen G. et al.: Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J. Clin. Invest.* 2004, 114, 1343.
6. Hutter C., Austin M., Farin F. et al.: Association of endothelial lipase gene (LIPG) haplotypes with high-density lipoprotein cholesterol subfractions and apolipoprotein A1 plasma levels in Japanese Americans. *Atherosclerosis* 2005, 185, 78.
7. Javorsky M., Gasperikova D., Ukropec J. et al.: Lipoprotein lipase HindIII polymorphism influences HDL-cholesterol levels in statin-treated patients with coronary artery disease. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2007, 119, 476.
8. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al.: Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat. Gen.* 2008, 40, 189.
9. Kooner J., Chambers J., Aguilar-Salinas C. et al.:

Genome-wide scan identifies variation in MLXIPL associated with plasma triglycerides. *Nat. Gen.* 2008, 40, 149.

10. **Kotowski I., Pertsemlidis A., Luke A. et al.:** A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 78, 410.
11. **Matschinsky F.:** Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes* 1996, 45, 223.
12. **Nettlaton J., Steffen L., Ballantyne C. et al.:** Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and White adults. *Atherosclerosis* 2007, 194, 131.
13. **Pare G., Serre D., Brisson D. et al.:** Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between Endothelin-1 and High Density Lipoprotein Cholesterol. *Am. J. Hum. Genet.* 2007, 80, 673.
14. **Sherva R., Yue O., Schonfeld G. et al.:** Evidence for a quantitative trait locus affecting low levels of apolipoprotein B and low density lipoprotein on chromosome 10 in Caucasian families. *J. Lipid. Res.* 2007, 48, 2632.
15. **Singh P., Singh M., Bhandnagar D. et al.:** Apolipoprotein E polymorphism and its relation to plasma lipids in coronary heart disease. *Indian. J. Med. Sci.* 2008, 62, 105.
16. **Sparso T., Andersen G., Nielsen T. et al.:** The GKCR rs780094 polymorphism is associated with elevated fasting serum triacylglycerol, reduced fasting and OGTT-related insulinaemia, and reduced risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008, 51, 70.
17. **Tong Y., Zhang S., Li H. et al.:** 830A/C and (TTA)_n polymorphisms in the HMG-CoA reductase gene may be associated with some plasma lipid metabolic phenotypes in patients with coronary heart disease. *Lipids* 2004, 39, 239.
18. **Wang C., Zhou X., Ye S. et al.:** Combined effects of apoE-CI-CII cluster and LDL-R gene polymorphisms on chromosome 19 and coronary artery disease risk. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2006, 209, 265.
19. **Willer C., Sanna S., Jackson A. et al.:** Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat. Gen.* 2008, 40, 161.