

Klinik Araştırma

Türk Kadınlarında ER α IVS1-401 Gen Polimorfizmi ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Uzm.Dr. Muhammet GÜRDOĞAN*, Prof.Dr. Ayşe EMRE**

Öz

Amaç: Çalışmada Türk kadınlarında östrojen reseptör α IVS1-401 gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın örneklemini miyokard perfüzyon sintigrafisi sonucuna göre koroner anjiyografi endikasyonu konularak işlem yapılan 114 kadın hasta oluşturdu. Koroner arter hastalığı, koroner anjiyografi sonucunda en az bir majör epikardiyal koroner arterde %50'den fazla darlık saptanması şeklinde tanımlandı. Hastalardan, gen analizi ve diğer biyokimyasal parametreler için venöz kan örneği alındı.

Bulgular: Yapılan koroner anjiyografi işlemi sonucunda çalışmaya dahil edilen hastaların %61,4'ünde koroner arter hastalığı saptandı. Koroner arter hastalığı olan hastaların genotiplerinin %66 TC, %20 CC ve %14 TT şeklinde dağılım gösterdiği bulundu. Koroner arter hastalığı olmayan hastalarda ise genotiplerin % 59 TC, % 18 CC ve % 23 TT olarak dağılım gösterdiği bulundu. Koroner arter hastalığı varlığı ile genotiplerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamız, Türk kadınlarında ER α IVS1-401 gen polimorfizmleri ile koroner arter hastalığı varlığı arasında ilişkinin olmadığını ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Kadın, Östrojen reseptör alfa, Genetik polimorfizim, Koroner arter hastalığı

The Relationship Between ER α IVS1-401 Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in Turkish Women

Abstract

Objective: The aim of the study was to determine the relationship between estrogen receptor α IVS1-401 gene polymorphism and coronary artery disease in Turkish women.

Material and Method: The sample of the study consist of 114 women patient, who underwent coronary angiography indications according to myocardial perfusion scintigraphy. Coronary artery disease was defined as coronary angiography with at least one major epicardial coronary artery with more than 50% stenosis. Venous blood samples were taken from the patients for gene analysis and other biochemical parameters.

Results: Coronary artery disease was detected in 61.4% of the patients included in the study as a result of coronary angiography. The genotypes of patients with coronary artery disease were found to be 66% TC, 20% CC, and 14% TT. In patients without coronary artery disease the genotypes were found to be 59% TC, 18% CC and 23% TT. There was no statistically significant correlation between presence of coronary artery disease and distribution of genotypes ($p>0,05$).

Conclusion: Our study has revealed that there is no relationship between ER α IVS1-401 gene polymorphisms and coronary artery disease in Turkish women.

Keywords: Women, Estrogen receptor alpha, Genetic polymorphism, Coronary artery disease


*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Edirne

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi: Muhammet Gürdoğan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Edirne

e-posta: drmgurdogan@gmail.com

Geliş Tarihi: 16.01.2018 Kabul Tarihi: 20.03.2018

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Gürdoğan M. ve Emre A. Türk Kadınlarında ER α IVS1-401 Gen Polimorfizmi ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. MN Kardiyoloji 2018;25(1):13-17

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da mortalite ve morbiditenin en sık nedenini oluşturmaktadır.^{1,2} Tüm dünyada toplam kadın ölümlerinin yaklaşık üçte birinin KAH'a bağlı olduğu bildirilmektedir.^{2,3} Epidemiyolojik çalışmalar, erkeklere göre kadınlarda KAH başlangıcının yaklaşık 10 yıl kadar sonra ortaya çıktığını ve prevelansının menopoz sonrası hızla artış gösterdiğinin altını çizmektedir.⁴ Bu durumun sebebi literatürde, premenopozal dönemde östrojenin kardiyoprotektif bir rol oynadığı ile açıklanmaktadır.^{5,6} Endojen östrojenin bu ilgi çekici etkisi, postmenopozal dönemdeki kadınlara hormon replasman tedavisi yapılmasına dair bilimsel araştırmaların önünü açmış olsa da, tedavilerin sonuçlarından elde edilen verilerin çelişkili olması,^{7,8} östrojenin kardiyovasküler etkilerinin karmaşıklığını göstermiştir. Bu durum östrojenin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması için genetik çalışmaların önünü açmıştır. Östrojenin 6 (q24-q27) ve 14 (q21-q22)'üncü kromozom üzerinde bulunan, farklı genler tarafından kodlanan, sırasıyla östrojen reseptör alfa (ER α) ve beta (ER β) olarak adlandırılan iki reseptör alt tipi bulunmaktadır.^{9,10} Östrojenin, kardiyak hücre apoptozisinde azalma, vazodilatasyon ve neovaskülarizasyonun uyarılması gibi kardiyoprotektif etkisine aracılık eden esas reseptör ER α 'dır. ER α geni üzerinde bilinen en yaygın polimorfizm alanı 1. intron bölgesidir. Şu ana kadar üzerinde en çok araştırma yapılan polimorfizmlerden birisi ER α IVS1-401 (c.454-397 ve PvuII restriksiyon bölgesi olarak da bilinir) varyantıdır.^{11,12} ER α IVS1-401 polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, çalışma sonuçlarının birbiriyle örtüşmediği ve popülasyondan popülasyona farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada ER α IVS1-401 gen varyantlarının (TT, TC, CC) Türk kadınlarında koroner arter hastalığı ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 01.01.2005-31.03.2005 tarihleri arasında İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, koroner arter hastalığı ön tanısı ile miyokard perfüzyon sintigrafisi istenen kadın hastalardan, sintigrafi sonucunda iskemi saptanan 114 hasta alındı. Daha önceden koroner arter hastalığı tanısı bulunan ve perkü-

tan koroner girişim uygulanan ya da koroner baypas operasyonu geçirenler ile kalp yetersizliği, kronik böbrek ve karaciğer hastalık öyküsü olanlar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların tümüne Judkins tekniği ile femoral yoldan koroner anjiyografi yapıldı ve en az bir majör epikardiyal koroner arterde >%50 darlık saptanması koroner arter hastalığı olarak tanımlandı. Hastaların demografik özellikleri, koroner arter hastalığı için geleneksel risk faktörleri, plazma 17-beta östradiol değerleri ve gen analizi sonucunda elde edilen ER α genotipleri kaydedildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olup, hastanemiz lokal etik kurul tarafından onaylandı.

İstatistik Analiz

Veriler SPSS 10.0 istatistik paketi (SPSS Inc., Chicago, IL, United States)) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzdelik, ortalama ve standart sapmalar, bağımsız gruplarda Student t testi ve ki-kare analizleri kullanıldı. Polimorfizmlere göre genotiplerin dağılımı ki-kare testi kullanılarak Hardy-Weinberg Dengesinde olup olmadığı hesaplandı. *P* değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 57,5 \pm 9 idi. Koroner arter hastalığının geleneksel risk faktörleri değerlendirildiğinde, KAH olan hastaların %51'inin sigara içtiği, %43'ünde hipertansiyon, %25'inin diyabet ve %31'inin ailesinde KAH öyküsü olduğu saptandı. Sigara kullanımı, diyabet varlığı ve ailede kalp hastalığı öyküsü KAH için anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi (*p*<0,05) (Tablo 1). Çalışmaya alınan hastaların yapılan anjiyografi sonrasında %61,4'ünde KAH saptanırken, %38,6'sının koroner arterlerinin normal olduğu görüldü. Yapılan genetik analizde hastaların %17,5'inde TT genotipi, %63,2'sinde TC genotipi, %19,3'ünde CC genotipi belirlendi (Tablo 2). Hastaların kolesterol düzeyleri, Apo A, Apo B ve Östradiol seviyeleri ortalaması tablo 3'te verilmiştir. Hastaların total kolesterol düzeyleri ve LDL kolesterol düzeyleri ortalaması ile KAH varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Tablo 3). Hastaların KAH varlığına göre ER α IVS1-401 genotiplerinin dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. KAH olan hastaların %66'sında TC, %20'sinde CC, %14'ünde TT genotipi mevcuttu. KAH olmayan hastaların %59'unda TC, %18'inde CC, %23'ünde TT genotipi mevcuttu. Yapılan ki kare analizinde KAH varlığı ile genotiplerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı belirlendi (*p*>0,05) (Tablo 4).

Tablo 1: Hastaların risk faktörleri ile koroner arter hastalığı varlığı arasındaki ilişki

Risk Faktörleri	KAH (+)		KAH (-)		p*
	n	%	n	%	
Sigara	36	51	14	31	0,04
Hipertansiyon	30	43	11	25	>0,05
Diyabet	18	25	4	9	0,02
Aile Öyküsü	22	31	4	9	0,006

*Ki-kare testi, KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 2: Hastalarda koroner arter hastalığı varlığı ve genotip dağılımı

Genotipler /KAH	n	%
TT	20	17,5
TC	72	63,2
CC	22	19,3
KAH (+)	70	61,4
KAH (-)	44	38,6

KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 3: Hastalarda koroner arter hastalığı varlığı ile risk faktörleri arasındaki karşılaştırmalar

Risk Faktörleri	KAH (+)	KAH (-)	p*
Total Kolesterol	199±16	175±22	0,04
Trigliserid	144±35	132±34	>0,05
HDL	40±5	42±4	>0,05
LDL	125±12	108±12	0,04
Apo A	114±7	118±11	>0,05
Apo B	112±11	104±8	>0,05
Östradiol düzeyi	9,2±4,6	11,2±6,2	>0,05

*Student t testi, KAH: Koroner arter hastalığı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Apo: Apolipoprotein

Tablo 4: Hastaların genotip dağılımlarına göre koroner arter hastalığı varlığının karşılaştırılması

Genotipler	KAH (+)		KAH (-)		p*
	n	%	n	%	
TT	10	14	10	23	0,249
TC	46	66	26	59	0,475
CC	14	20	8	18	0,811

*Ki-kare testi, KAH: Koroner arter hastalığı

Tartışma

Çalışmamızda Türk kadınlarında ERα IVS1-401 gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Hardy-Weinberg dengesi popülasyondaki genotip dağılımları (sıklıkları) arasında bir ilişki olup, bu sıklığın sabit kaldığını yani genetik dengeyi ifade etmektedir. Araştırma kapsamına alınan kadınlarda ERα IVS1-401 polimorfizm genotip dağılımı, Hardy-Weinberg dengesine göre beklenenden farklılık göstermemektedir (ki-kare=2,3 p=0,3). Çalışmamızın

sonuçları Türk kadınlarında ERα IVS1-401 gen polimorfizmi ile KAH arasında ilişki olmadığına işaret etmektedir.

Östrojenin koroner arterlerde reendotelizasyon ve endotelde nitrik oksit salınımının artırılması, vasküler hasar yanıtının önlenmesi gibi direkt etkilerine ek olarak, lipid metabolizması üzerinden indirekt olarak kardiyovasküler sistemi etkilediği bilinmektedir.¹³⁻¹⁵ Shearman ve ark.¹³ ERα'nın yapısındaki değişikliklerin östrojenin ateroskleroza karşı koruyucu özelliğini kay-

betmesine neden olduğunu ve bu nedenden dolayı ER α genetik polimorfizmlerinin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Literatürde ER α IVS1-401 genotip polimorfizmleri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin araştırıldığı farklı ülke popülasyonlarında, farklı sonuçlara ulaşılan epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Koroner arter hastalığı ile ER α IVS1-401 polimorfizmleri arasında ilişkinin olup olmadığının araştırıldığı ilk çalışma Matsubara ve ark.¹⁶ tarafından Japonya'da yapılmış, çalışmanın sonucunda KAH ile ER α IVS1-401 polimorfizmleri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Koch ve ark.'nın¹⁷ Almanya'da yaptığı 4.868 kişilik örneklem grubuna sahip diğer çalışmada kadın ve erkeklerde ER α IVS1-401 polimorfizmleri ile KAH varlığı arasında ilişki bulunmamıştır. Lehtimäki ve ark.'nın¹⁸ Finli beyaz erkekler üzerinde yaptıkları bir otopsi çalışmasında ER α IVS1-401CC polimorfizmine sahip olanlarda koroner arter ateroskleroza ve koroner tromboz gelişimini diğer gruplar ile (TC ve TT) karşılaştırdıklarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Yine bu sonuca benzer olarak Sherman ve ark.'nın¹³ Amerikalı beyaz ırk ile yapmış olduğu çalışmada da kardiyovasküler hastalıklar ile ER α polimorfizmleri arasında ilişki olduğu, miyokard enfarktüsü görülme sıklığının ER α IVS1-401CC genotipi bulunan hastalarda diğer gruplara (TT ve TC) göre 3 kat daha fazla olduğu ve özellikle erkeklerde daha yaygın olduğu rapor edilmiştir. Xu ve ark.'nın¹⁹ Çin'de yaptığı bir diğer çalışmada ise, KAH varlığı ile ER α polimorfizmleri (TT, TC ve CC) arasında kadınlarda ilişki bulunmadığı ancak CC genotipi bulunan erkeklerde KAH sıklığı ve ciddiyeti arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir.

Türkiye'de, ER α IVS1-401 polimorfizmlerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı farklı coğrafik bölgelerde yapılan 3 çalışmaya ulaşılmıştır. Karadağ ve ark.²⁰ ile Hazar ve ark.²¹ yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde koroner arter hastalığı ile ER α IVS1-401 polimorfizmleri arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak Yılmaz ve ark.'nın²² yaptığı bir diğer çalışmada ise CC polimorfizmine sahip bireylerde koroner arter hastalığı diğer gruplara (TT ve TC) göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Literatürde KAH ile ER α IVS1-401 gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı üç meta analiz yayınlanmıştır. Kjaergaard ve ark.²² Batı toplumlarında yapılan çalışmaları incelendiği metaanalizde, ER α IVS1-401 gen polimorfizmleri ile koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunmadığı, Wei ve

ark.²³ Çin popülasyonunda yapılan çalışmaları incelendiği metaanalizde ise, ER α IVS1-401 CC gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı risk artışı arasında önemli derecede ilişki olduğu bildirmişlerdir. Ding ve ark.¹¹ tarafından 2014 yılında yayınlanan 21 çalışmayı içeren bir metaanalizde ER α IVS1-401 genetik polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasında pozitif yönde ilişki olduğu rapor edilmiştir.¹¹ Ayrıca Ding ve ark.¹¹ metaanalizden elde edilen sonuçları bölgelere göre sınıflandırdığında Asya popülasyonlarında ER α IVS1-401 polimorfizmi ile KAH riski arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendiğini, Batı popülasyonlarında ise ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar Asya ve batı toplumları arasında ki bu çelişkili sonuçların, batı toplumundaki örneklemelerin nispeten daha küçük olmasına, doğu ve batı toplumları arasındaki ırksal farklılıklara, genetik ve çoklu çevresel etkilere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Tek merkez verileri kullanıldığı için tüm ülke profili ni yansıtamayacak olması çalışmamızın en büyük kısıtlılığıdır. Bir diğer kısıtlılık ise koroner arter hastası ve kontrol gruplarındaki olgu sayılarının göreceli olarak az olması ve birbirine eşit olmamasıdır.

Sonuç

ER α IVS1-401 genotip dağılımları farklı coğrafyalardaki popülasyonlar arasında benzerlik göstermesine rağmen, koroner arter hastalığı ile dağılımlar arasındaki ilişki kültürler arasında ve hatta aynı kültürün cinsiyetlerine göre farklılık gösterebilmektedir. Bu durum, ilişkinin pozitif olduğu bölgelerdeki popülasyonlar için ER α IVS1-401 polimorfizmlerinin gelecekte KAH için genetik bir prediktör olabileceğini düşündürülebilir. Özellikle östrojenin kardiyoprotektif etkisinin azaldığı postmenopozal kadınlarda, polimorfizimlerle KAH arasındaki ilişkinin geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalar ile araştırılması, günümüzde her ne kadar hem primer hem de sekonder korunmada kullanımı önerilmeyen hormon replasman tedavilerinin özellikle kimlerde yararlı olabileceği konusunda yol gösterici olabilir. Bizim çalışmamız sadece kadınlar üzerinde yapılmış olması nedeni ile diğer çalışmalardan ayrılmakta olup, çalışma kapsamına alınan Türk kadınlarında ER α 401 genotiplerinin KAH mevcudiyeti ile ilişkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

Kaynaklar

1. Thom T, Hasse N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85.
2. Pathak LA, Shirodkar S, Ronak Ruparelia R, et al. Coronary artery disease in women. *Indian Heart J* 2017;69: 512-4.
3. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 13:256.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
5. Gurevitz, O. Jonas. M. Boyko V. et al. 2000. Clinical profile and long-term prognosis of women \leq 50 years of age referred for coronary angiography for evaluation of chest pain. *Am J Cardiol* 2000;85:806-9.
6. Favre J, Gao J, Henry JP, et al. Endothelial estrogen receptor {alpha} plays an essential role in the coronary and myocardial protective effects of estradiol in ischemia/reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2562-7.
7. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336:1769-75.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
9. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308: 1583-7.
10. Klinge, C. M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res* 2001;29:2905-19.
11. Ding J, Xu H, Yin X, et al. Estrogen receptor α gene PvuII polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis of 21 studies. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014;15:243-55.
12. Yaich L, Dupont WD, Cavener DR, et al. Analysis of the PvuII restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in breast cancer and peripheral blood. *Cancer Res* 1992;52:77-83.
13. Sherman AM, Cupples LA, Demisse S, et al. Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease *JAMA* 2003;290:2263-70.
14. Liu H, Pedram A, Kim JK. Oestrogen prevents cardiomyocyte apoptosis by suppressing p38 α -mediated activation of p53 and by down-regulating p53 inhibition on p38 β . *Cardiovasc Res* 2011;89:119-28.
15. Jesmin S, Mowa CN, Sultana SN, et al. VEGF signaling is disrupted in the hearts of mice lacking estrogen receptor alpha. *Eur J Pharmacol* 2010;641:168-78.
16. Matsubara Y, Murata M, Kawano K, et al. Genotype distribution of estrogen receptor polymorphisms in men and postmenopausal women from healthy and coronary populations and its relation to serum lipid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3006-12.
17. Koch W, Hoppmann P, Pfeufer A, et al. No replication of association between estrogen receptor α gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction in a large sample of patients of European descent. *Circulation* 2005; 112:2138-42.
18. Lehtimäki T, Kunnas TA, Mattila KM, et al. Coronary artery wall atherosclerosis in relation to the estrogen receptor 1 gene polymorphism: an autopsy study. *J Mol Med* 2002; 80:176-80.
19. Xu H, Hou X, Wang N, et al. Gender-specific effect of estrogen receptor-1 gene polymorphisms in coronary artery disease and its angiographic severity in Chinese population. *Clin Chim Acta* 2008;395:130-3.
20. Karadağ B, Güven M, Hacıoğlu Y, et al. Relationship between two estrogen receptor- α gene polymorphisms and angiographic coronary artery disease. *Anadol Kardiyol Derg* 2009;9:267-72.
21. Hazar A, Dilmeç F, Koçarslan A, Göz M, Aydın MS, Demirkol AH. The ESR1 gene polymorphisms in patients with coronary artery disease in the southeastern Turkish population. *Turk J Med Sci* 2012;42:1050-57.
22. Yılmaz A, Menevse S, Erkan AF, et al. The relationship of the ESR1 gene polymorphisms with the presence of coronary artery disease determined by coronary angiography. *Genet Test* 2007;11:367-71.
23. Kjaergaard AD, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, et al. Estrogen receptor α polymorphism and risk of cardiovascular disease, cancer, and hip fracture: cross-sectional, cohort, and case-control studies and a meta-analysis. *Circulation* 2007;115:861-71.
24. Wei CD, Zheng HY, Wu W, et al. Meta-analysis of the association of the rs2234693 and rs9340799 polymorphisms of estrogen receptor alpha gene with coronary heart disease risk in Chinese Han population. *Int J Med Sci* 2013;10:457-66.