ORIGINAL ARTICLE

Serum Level and rs1800799 Polymorphism of MGP Gene Promoter in Patients with Coronary Arteries Stenosis

Asghar Mohammadi[1],
Seyyed Reza Hosseini-Fard[1],
Abazar Roustazadeh[2],
Mohammad Naiafi[3],
Abdollah Amirfarhangi[4]

[1] MSc Student in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biochemistry, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
[3] Associate Professor, Department of Biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Assistant Professor, Rajaee Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received February 22, 2016 ; Accepted August 22, 2016)

Abstract

Background and purpose: Coronary artery stenosis is a progressive process associated with artery calcification. Although the role of matrix Gla protein (MGP) is not completely clear but its expression in vascular smooth muscle cells (VSMCs) and sub-endothelial macrophages suggests a role in vascular calcification. The rs1800799 is one of the polymorphisms oriented within transcription factor elements in the promoter region of the MGP gene that may modify MGP expression patterns resulting in artery calcification. In this study, we examined the serum level and rs1800799 polymorphism of MGP gene promoter in patients with stenosis of coronary artery in Tehran.

Materials and methods: One hundred sixty three individuals undergoing coronary angiography were divided into two groups: patients (n=100) and controls (n=63). The lipid profile, serum MGP concentration and rs1800799 genotypes were measured by routine laboratory, ELIZA, and RFLP-PCR assays, respectively.

Results: In this study, we observed positive relationships between the two groups in LDL, total cholesterol, and TG levels ($P< 0.05$). The HDL, BMI, history of renal disease, diastolic blood pressure and systolic blood pressure were not significantly different between the patients and controls ($P> 0.05$). Also, genotype and allele distributions did not differ significantly between the cases and controls ($P> 0.05$). Furthermore, the serum levels of MGP were not significantly different between genotypes ($P> 0.1$).

Conclusion: In this study, the rs1800799 genotype distribution and serum MGP value were not significantly associated with coronary heart disease. Moreover, the serum MGP level showed no major role in the progression of coronary artery stenosis.

Keywords: stenosis, MGP, rs 1800799 polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (144): 144-151 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۴ دی سال ۱۳۹۵ (۱۵۱-۱۴۴)

مطالعه غلظت سرمی و پلی مورفیسم rs1800799 پروموتور ژن MGP در بیماران با تنگی عروق کرونر

اصغر محمدی[۱]
سید رضا حسینی فرد[۱]
اباذر روستازاده[۲]
محمدنجفی[۳]
عبداله امیرفرهنگی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: استنوزیس عروق کرونری یک فرآیند پیشرونده است که با کلسیفیکاسیون عروق همراه می‌شود. اگر چه هنوز نقش ماتریکس Gla پروتئین (MGP) کاملاً مشخص نیست، اما بیان آن در ماکروفاژهای ساب‌اندوتلیال و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق (VSMCs) نقش این پروتئین را در کلسیفیکاسیون عروقی پیشنهاد می‌کند. پلی‌مورفیسم rs1800799 یکی از پلی‌مورفیسم‌های قرار گرفته در عناصر فاکتورهای نسخه‌برداری موجود در پروموتور ژن MGP بوده که ممکن است با تغییر میزان بیان MGP، منجر به تغییر در میزان کلسیفیکاسیون عروق شود. لذا در این مطالعه به بررسی غلظت سرمی و پلی‌مورفیسم rs1800799 پروموتور ژن MGP در بیماران با تنگی عروق کرونر شهر تهران پرداختیم.

مواد و روش‌ها: ۱۶۳ نفر از افراد آنژیوگرافی شده به دو دسته بیمار (۱۰۰ نفر) و کنترل (۶۳ نفر) تقسیم کرده و پس از نمونه‌گیری، پروفایل لیپیدی با تست‌های روتین آزمایشگاهی، غلظت سرمی MGP

یافته‌ها: در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی LDL، کلسترول تام و تری‌گلیسرید در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده شد (P <۰/۰۵). هم چنین رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی HDL، BMI، سابقه بیماری های کلیوی و فشار خون سیستولی و دیاستولی در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نگردید (P >۰/۰۵). توزیع آللی و ژنوتیپی بین دو گروه بیمار و کنترل معنی‌دار نبود (P >۰/۰۵). هم چنین سطوح سرمی MGP بین ژنوتیپ‌ها معنی‌دار نبود (P >۰/۱).

استنتاج: در این جامعه آماری، توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs1800799 و سطح سرمی MGP ارتباط معنی‌داری با بیماری‌های عروق کرونری نداشت. هم‌چنین سطح سرمی MGP نقش مهمی در پیشرفت استنوزیس عروق کرونری ندارد.

واژه های کلیدی: استنوزیس، MGP، پلی‌مورفیسم rs1800799

مقدمه

با وجود کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی، گزارشات سازمان جهانی بهداشت (WHO) نشان می‌دهد که بیماری‌های مربوط به عروق کرونری هنوز هم مهم‌ترین عامل مرگ و میر می‌باشند پیشرونده است که با کلسیفیکاسیون عروق همراه می‌شود(۲). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که کلسیفیکاسیون عروق یک فرایند فعال و تنظیم شده همانند تشکیل استخوان می‌باشد که در آن کلسیم

مولف مسئول: سیدرضا حسینی فرد– تهران: دانشگاه علوم پزشکی ایران E-mail:rezahoseinifard1@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
۳. دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سلولی ومولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۴. استادیار، بیمارستان حضرت رسول، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۱۲/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۱۲/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۶/۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

فسفات در رگ‌های خونی، قلب و دریچه‌های قلبی رسوب می‌کند(۳، ۴). عواقب بالینی کلسیفیکاسیون‌های قلبی و عروقی بستگی به میزان درگیری عضو مربوطه دارد(۵). هیدروکسی آپاتیت مهم‌ترین شکل کلسیم می باشد که در عروق رسوب می‌کند و دیده شده است که در بیش از ۹۰ درصد بیماران با بیماری‌های قلبی عروقی (CAD) سطوح آن بالا می‌باشد(۶). کلسیفیکاسیون خارج سلولی جزو شایع‌ترین و مهم‌ترین رویداد برخی از بیماری‌های مهم مانند آترواسکلروزیس و استنوزیس دریچه‌های قلبی می‌باشد. قبلاً نقش پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی در پاتوژنزیس کلسیفیکاسیون عروقی در مراحل ابتدایی آترواسکلروزیس پیشنهاد شده است(۷، ۸). به نظر می‌رسد سلول‌های دیواره عروق در برخی شرایط می‌توانند یک فنوتیپ استئوبلاست مانند را بروز دهند که ممکن است در بیان پروتئین‌های ماتریکس خارج‌سلولی مانند پروتئین ماتریکسی Gla (MGP) درگیر باشد(۹). MGP در روی سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق (VSMCs)، ماکروفاژها و در کندروسیت‌ها بیان شده ولی در استئوبلاست‌ها بیان نمی‌شود. MGP در ابتدا از استخوان جدا شده بود و مشاهده شده است که در بافت‌های مختلف از جمله کلیه، ریه، قلب، غضروف و VSMC دیواره عروق خونی بیان می‌شود(۱۰،۱۱). این پروتئین دارای ۸۴ اسید آمینه (حدود ۱۲ کیلو دالتون) بوده و دارای پنج ریشه گاما-کربوکسی گلوتامیک اسید (Gla) می‌باشد. ریشه‌های Gla در MGP به وسیله گاما-کربوکسیلاسیون ریشه‌های خاصی از گلوتامیک اسید توسط آنزیم گاما-کربوکسیلاز که نیازمند شکل احیا ویتامین k می‌باشد، تولید می‌شوند(۱۲،۱۳). ژن MGP (NCBI-Gene ID: 4256) روی بازوی کوچک کروموزوم ۱۲ (۱۲p۱۲,۳) قرار دارد. تاکنون بیش از ۹۰ پلی‌مورفیسم از ژن MGP در dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/snp) گزارش شده است(۱۴،۱۵). برخی از این پلی‌مورفیسم‌ها می‌توانند عملکرد این پروتئین را تغییر دهند. یکی از پلی‌مورفیسم‌های مهم در ژن MGP پلی‌مورفیسم rs1800799 می‌باشد(۱۲،۱۶). رابطه بین پلی‌مورفیسم‌های MGP و سکته قلبی(۱۵)، کلسیفیکاسیون عروق کرونری(۱۳) و کلسیفیکاسیون واسکولار آترواسکلروتیک(۱۷) در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اما نتایج با هم تطبیق نداشتند. هم‌چنین مطالعه‌ای که به بررسی استنوزیس عروق کرونر پرداخته باشد، انجام نگرفته است. هدف این مطالعه بررسی غلظت سرمی و پلی‌مورفیسم rs1800799 پروموتور ژن MGP در بیماران با تنگی عروق کرونر شهر تهران بود.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت مقطعی-توصیفی (Descriptive Cross-Sectional) و نمونه‌گیری به صورت تصادفی (Randomized Sampling Method) انجام شد. تعداد افراد مورد مطالعه ۱۶۳ نفر از کسانی بودند که به منظور انجام آنژیوگرافی عروق کرونری به بیمارستان حضرت رسول شهر تهران مراجعه کرده بودند (number per group=۶۳ ،p =۰/۵۱ ،q=۰/۴۹ ،$Z\alpha$ =۱/۹۶ ،d =۰/۲۹ ،$Z\beta$ =۱/۲۸) پس از کسب رضایت و آگاه کردن فرد از این که این مطالعه به سطح بهداشت جامعه کمک خواهد کرد، تاریخچه پزشکی افراد داوطلب توسط پزشک متخصص آنژیوگرافی پرسیده شد. افراد با سابقه سکته قلبی، دیابت (FBS<120mg/dl) و بیماری‌های کلیوی و کبدی از مطالعه حذف شدند. بیماران (۱۰۰ نفر) بر اساس تعداد رگ قلبی گرفته شده به سه گروه تقسیم شدند:

- Single Vessel Disease(SVD): در این بیماران یک رگ گرفته با حداقل گرفتگی ۵۰ درصد وجود داشت.
- Two Vessel Disease (2VD): در این بیماران دو رگ گرفته با حداقل گرفتگی ۵۰ درصد در هر کدام از رگ‌ها وجود داشت.
- Three Vessel Disease(3VD): در این بیماران سه رگ گرفته با حداقل گرفتگی ۵۰ درصد در هر کدام از رگ‌ها وجود داشت.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

کنترل‌ها (۶۳ نفر) عروق کرونری نرمال (حداکثر ۵ درصد گرفتگی عروق کرونری) داشتند. نمونه‌گیری در دو لوله حاوی ضد انعقاد EDTA و فاقد ضد انعقادخون (هر کدام ۵ سی‌سی خون) از افراد مورد مطالعه گرفته شد. به منظور جدا کردن سرم، لوله فاقد انعقاد خون را به مدت ۱۰ دقیقه در دور 2500 RPM سانتریفیوژ(۱۸) و پروفایل لیپیدی شامل کلسترول تام، تری‌گلیسرید، HDL-Cholesterol به وسیله روش‌های روتین آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. LDL-Cholesterol به وسیله فرمول Friedwald محاسبه و هم‌چنین غلظت MGP سرمی به وسیله تست الایزا (Antibodies Online, Cusabio Biotech Co) اندازه‌گیری شد.

جداسازی بافی‌کوت و استخراج DNA

به منظور جداسازی بافی‌کوت، لوله حاوی EDTA را ۱۰ دقیقه در دور 2800 RPM سانتریفیوژ و بافی‌کوت تشکیل شده جداسازی شد(۱۹). DNA گلبول‌های سفید با استفاده از روش نمکی (salting-out) استخراج شد(۲۰). (Restriction Fragment Length Polymorphism-PCR) RFLP-PCR: با استفاده از تکنیک RFLP-PCR پلی‌مورفیسم rs1800799 به صورت زیر تعیین شد:

حجم نهایی واکنش PCR برابر با ۲۵ میکرولیتر و غلظت مواد استفاده شده به صورت زیر بود: Mgcl2 (۱/۵ میلی‌مولار)، تک پلی مراز (1.5U) Hot start، DNA ژنومی (۰/۲ میکرو گرم)، primer(1µM; 5'-ATAATTATATTATTGGCACTGAACTAGC F-ATTGGAACTTTTCCCAACC-3' و R-primer (1µM;5'-TTATAATATTCTGATTAGTCTGG GATTGATAGATTGGTCTAGGATTGAG-3') پروتکل دمایی PCR استفاده شده به صورت زیر بود:

دناتوراسیون اولیه (Initial Denaturation): دناتوراسیون اولیه DNA به مدت ۵ دقیقه در دمای c ° ۹۵ بود.

– تعداد سیکل PCR برابر با ۲۰ سیکل و به صورت زیر بود:

– دناتوراسیون (Denaturation): دمای دناتوراسیون به مدت ۳۰ ثانیه در c ° ۹۵ بود.

– اتصال پرایمر (Annealing): دمای Annealing به مدت ۳۵ ثانیه در c ° ۶۲ بود.

– طویل شدن (Extension): دمای Extension به مدت ۳۵ ثانیه در c ° ۷۲ بود.

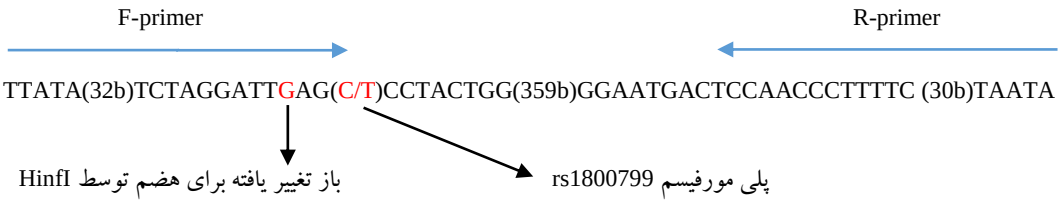
در پایان ۴ دقیقه در دمای c ° ۷۲ به عنوان Extension نهایی منظور شد.

محصول PCR که ۴۷۳ باز طول داشت، روی ژل آگارز (۲ درصد) حاوی رنگ DNA Green Viewer (Bioran, Germany) مشاهده شد. rs1800799 فاقد مکان برش بود، بنابراین همان طور که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است، جایگاه برش آنزیم HinfI (Fermentas, Finland) که پیوند بین گوانین و آدنین در سکونس'5'GANTC3 را برش می‌دهد، بر روی پرایمر ریورس طراحی شد. پس از اضافه کردن آنزیم بر روی محصول PCR، محصولات هضم شده بر روی ژل آگارز (۲ درصد) حاوی رنگDNA Green Viewer برده شده و سپس به وسیله UV transillumination مشاهده شدند. آنزیم HinfI قادر بود که محصول PCR را که حاوی آلل T باشد را برش دهد. انتظار می‌رفت که در هموزیگوت‌های TT، قطعاتی به طول ۴۲۵ و ۴۸ جفت باز، در هموزیگوت‌های CC قطعه‌ای به طول ۴۷۳ جفت باز و در هتروزیگوت‌های CT قطعاتی به طول ۴۷۳، ۴۲۵ و ۴۸ جفت باز روی آگارز مشاهده شود (تصویر شماره ۲).

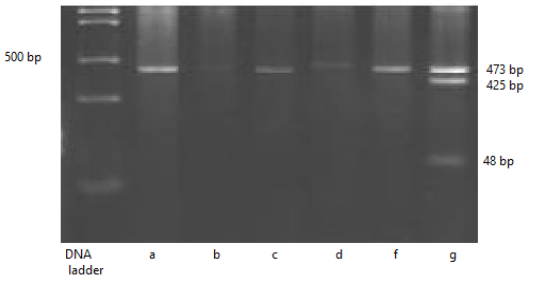
نتایج آماری

با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸، آنالیز انجام شد و نتایج کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند. تفاوت بین گروه‌ها به وسیله تست‌های student-t، Chi square و ANOVA به دست آمد. از آنالیز رگرسیون لجستیک به منظور ارزیابی فاکتورهای مهم در استنوزیس عروق کرونر و غلظت MGP سرمی استفاده شد. p کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]



تصویر شماره ۱: قطعه تکثیر داده شده با PCR و محل برش آن توسط آنزیم HinfI



تصویر شماره ۱: محصول PCR که با آنزیم HinfI شکسته شده است. محصول PCR دارای ۴۷۳ جفت‌باز بود. a، b، c، d و f موارد هموزیگوت CC بودند که به دلیل عدم جایگاه برش برای آنزیم HinfI دست نخورده ماندند. مورد g هتروزیگوت CT بود که در آن قطعاتی به طول ۴۷۳، ۴۲۵ و ۴۸ جفت باز ایجاد شد. فراوانی مورد TT صفر بود.

یافته ها

ویژگی‌های جمعیتی

برخی از ویژگی‌های ۱۶۳ نفر مورد مطالعه (۱۰۰ مرد و ۶۳ زن) در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در مقایسه با گروه کنترل، بیماران به طور معنی داری مسن‌تر بودند. نتایج ما نشان داد که بیماران در مقایسه با افراد کنترل به طور معنی‌داری سطوح بالاتری از LDL-Cholesterol، کلسترول تام و تری‌گلیسرید داشتند. در این‌جا تفاوت معنی‌داری بین غلظت سرمی HDL-cholesterol، BMI، مصرف سیگار، سابقه بیماری کلیوی، فشار خون سیستولی و فشار خون دیاستولی دو گروه مشاهده نشد.

ژنوتیپ rs1800799 (C/T)

نتایج ما تفاوت معنی‌داری را بین ژنوتیپ‌ها (CC و CT) و آلل‌ها (C و T) در بین گروه کنترل و بیمار نشان نداد. ژنوتیپ TT در بین جمعیت مورد مطالعه دیده نشد و بنابراین فراوانی ژنوتیپ CT نادر بود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه

پارامتر	کنترل (N=63)	بیمار (N=100)	سطح معنی داری
جنسیت (مرد/زن)	۴۵/۱۸	۳۰/۷۰	۰/۰۰۱
سن (سال)	۱۴/۷۴ ± ۵۵/۴۳	۱۱/۸۳ ±۶۱/۸۲	۰/۰۰۳
BMI(kg/m2)	۶/۳۰ ±۲۶/۶۱	۴/۴۸ ±۲۵/۲۱	۰/۱۱۸
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۲۸/۴۹ ±۱۲۳/۶۸	۲۳/۵۲ ±۱۳۰/۸۹	۰/۰۸
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۱۹/۳۲ ±۷۵/۲۱	۱۷/۵۹ ±۷۸/۷۸	۰/۲۲
سیگار (بله/خیر)	۵۱/۱۲	۷۵/۲۵	۰/۳۷
LDL-Cholesterol (mg/dl)	۲۹/۳۹ ±۹۷/۲۷	۲۶/۴۷ ±۱۲۱/۸۳	۰/۰۰۱
HDL-Cholesterol(mg/dl)	۱۰/۵۵ ±۴۱/۱۱	۱۱/۶۳ ±۴۰/۱۷	۰/۶
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی‌لیتر)	۶۶/۴۶ ±۱۶۳/۸۳	۷۸/۲۷ ±۱۹۵/۴۵	۰/۰۰۹
کلسترول تام (میلی گرم در دسی‌لیتر)	۴۲/۴۶ ±۱۶۱/۱۹	۴۰/۶۸ ±۱۸۳/۳۸	۰/۰۰۱
سابقه بیماری کلیوی (ندارد/دارد)	۰/۶۳	۳/۹۷	۰/۱۶

جدول شماره ۲: توزیع ژنوتیپی و آللی در گروهای کنترل و بیمار

آلل/ژنوتیپ	کنترل (n=63) تعداد (درصد)	بیمار (n=100) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
rs1800799			
آلل C	(۹۹/۰)۱۹۸	(۹۷/۶۱)۱۲۳	
آلل T	(۱/۰)۲	(۲/۳۹)۳	۰/۳۱۸
ژنوتیپ CC	۹۸(۹۸)	(۹۵/۲)۶	
ژنوتیپ TC	(۲) ۲	(۴/۸)۳	۰/۳۱۹
ژنوتیپ TT	(۰)۰	(۰)۰	

سطح سرمی MGP

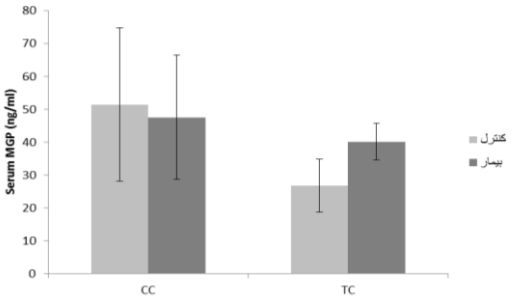
تفاوت معنی‌داری بین سطح MGP و ژنوتیپ‌های CC و CT در گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد (به ترتیب p =۰/۲۴۸ و p =۰/۱۳۶) (نمودار شماره ۱). هم‌چنین سن، جنس، LDL- Cholesterol، HDLCholesterol و تری‌گلیسرید اثری بر غلظت MGP نداشتند (جدول شماره ۳).آنالیز رگرسیون لوجستیک چندگانه نشان داد که در جامعه آماری مطالعه شده، پلی‌مورفیسم rs1800799

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

در پیشرفت استنوزیس نقش نداشته است. جنسیت با SVD، 2VD و 3VD رابطه معنی‌داری داشت. رابطه معناداری بین LDL-C با 3VD مشاهده شد (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۳: اثر پارامترهای جنس، سن و پروفایل لیپیدی بر روی غلظت سرمی MGP

پارامتر	Unstandardized coefficients B	SD	Standardized coefficients Beta	T	سطح معنی داری
سن (سال)	-۰/۱۸	۰/۱۲	-۰/۱۱	-۱/۴۸	۰/۱۴
جنس (مرد/زن)	۵/۶۸	۳/۲۶	۰/۱۳۸	۱/۷۴۵	۰/۰۸۳
LDL-cholesterol(mg/dl)	۰/۰۸۷	۰/۶۲	۰/۱۲۷	۱/۴۰۱	۰/۱۶۳
HDL-cholesterol(mg/dl)	-۰/۰۶۹	۰/۱۴۵	-۰/۰۳۸	-۰/۴۷۹	۰/۶۳۳
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۰۰۷	۰/۰۲۴	۰/۰۲۶	۰/۲۸۸	۰/۷۷۳



نمودار شماره ۱: رابطه بین غلظت MGP با ژنوتیپ های CC و CT

بحث

MGP یک مهارکننده قوی در کلسیفیکاسیون عروق و غضروف می‌باشد. بنابراین می‌تواند در کلسیفیکاسیون پلاک‌ها و در بیماری‌های قلبی- عروقی نقش داشته باشد. در استنوزیس عروق کرونری، کلسیفیکاسیون یک مشکل پزشکی مهم محسوب می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم rs1800799 در پروموتور MGP منجر به تغییر بیان ژن MGP می‌شود(۲۱). از آن‌جایی که موقعیت پلی‌مورفیسم rs1800799 در محل اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری قرار دارد، لذا در این پلی‌مورفیسم مورد توجه قرار گرفت. در این مطالعه ما برای اولین بار به بیان رابطه بین پلی‌مورفیسم rs1800799 مربوط به پروموتور MGP با سطح MGP در بیماران CAD پرداختیم. با این وجود فراوانی تغییرات این سایت بسیار اندک بود و در مطالعه ما تنها ۵ مورد هتروزیگوت مشاهده گردید. اگرچه در مطالعات معدودی از جمله مطالعه Herrmann و همکاران(۱۶) در جمعیت فرانسوی و فنلاندی چنین نتایجی به دست آمده است، ولی در بسیاری از مطالعات به اهمیت این مکان پلی مورفیک اشاره نشده است. به عبارتی مطالعه کنونی و مطالعه Herrmann تنها مطالعاتی هستند که این موقعیت را بررسی نموده‌اند. هم‌جهت با نتایج ما، Ataman، Harbuzova و همکارانشان(۲۳،۲۲) گزارش کرده بودند که پلی‌مورفیسم rs1800799 در ایجاد سندرم حاد کرونری و سکته ایسکمیک نقش ندارد. در مطالعه ما گروهای بیمار و کنترل بر اساس درجه استنوزیس عروق کرونر تقسیم‌بندی شدند، در حالی که اکثر مطالعات از لحاظ آنژیوگرافی، عروق کرونر را ارزیابی نکرده بودند. بدین ترتیب، میزان آسیب عروق

جدول شماره ۴: اثر متغیرهای مورد بررسی بر روی استنوزیس عروق کرونر بر اساس آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه

پارامترها	SVD OR(CI)	SVD P value	2VD OR(CI)	2VD P value	3VD OR(CI)	3VD P value
سن (سال)	۰/۵۶۹ (۱/۰۱۵ -۰/۹۶۴ ۱/۰۷۰)		۱/۰۷۰ (۱/۰۱۹-۱/۱۲۳)	۰/۰۰۷	۱/۰۲۶ (۰/۹۸۵-۱/۰۶۹)	۰/۲۱۳
جنس (مرد/زن)	۰/۲۱۶ (۰/۰۶۱-۰/۷۶۵)	۰/۰۱۸	۰/۱۶۱ (۰/۰۵۲-۰/۵۰۰)	۰/۰۰۲	۰/۰۷۸ (۰/۰۲۸-۰/۲۲۱)	۰/۰۰۰
LDL-C (mg/dl)	۱/۰۲۹ (۰/۹۹۴-۱/۰۶۴)	۰/۱۰۴	۱/۰۲۵ (۰/۹۹۵-۱/۰۵۵)	۰/۱۰۲	۱/۰۴۲ (۱/۰۱۴-۱/۰۷۰)	۰/۰۰۳
HDL-C (mg/dl)	۱/۰۳۹ (۰/۹۷۶-۱/۱۰۶)	۰/۲۳۲	۱/۰۱۵ (۰/۹۶۳-۱/۰۷۰)	۰/۵۷۶	۰/۹۹۲ (۰/۹۴۶-۱/۰۴۰)	۰/۷۴۱
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر	۱/۰۰۳ (۰/۹۹۳-۱/۰۱۲)	۰/۵۵۴	۱/۰۰۷ (۰/۹۹۸-۱/۰۱۵)	۰/۱۴۳	۱/۰۰۱ (۰/۹۹۴-۱/۰۰۹)	۰/۷۰۲
کلسترول (میلی گرم در دسیلیتر	۱/۰۰۶ (۰/۹۸۳-۱/۰۲۹)	۰/۶۳۰	۰/۹۹۴ (۰/۹۷۵-۱/۰۱۳)	۰/۵۲۱	۰/۹۹۶(۰/۹۸۰-۱/۰۱۴)	۰/۶۸۷
BMI(km/m2)	۱/۰۶۰ (۰/۹۳۴-۱/۲۰۳)	۰/۳۷۰	۰/۹۴۰ (۰/۸۵۵-۱/۰۳۲)	۰/۱۹۵	۰/۹۸۱ (۰/۸۹۷-۱/۰۷۳)	۰/۶۷۵
* SBP (mmHg)	۰/۹۵۲ (۰/۹۰۱-۱/۰۰۶)	۰/۳۲۰	۱/۰۱۷ (۰/۹۸۴-۱/۰۵۰)	۰/۳۱۸	۱/۰۲۸ (۰/۹۹۹-۱/۰۵۹)	۰/۰۶۲
** DBP (mmHg)	۱/۰۱۵ (۰/۹۶۵-۱/۰۶۸)	۰/۵۶۳	۱/۰۰۵ (۰/۹۵۷-۱/۰۵۵)	۰/۸۴۹	۰/۹۷۵ (۰/۹۳۴-۱/۰۱۷)	۰/۲۴۲
MGP(ng/ml)	۰/۹۸۶ (۰/۹۵۴-۱/۰۱۹)	۰/۳۹۵	۱/۰۰۹ (۰/۹۸۴-۱/۰۳۴)	۰/۴۴۹	۰/۹۹۱(۰/۹۶۷-۱/۰۱۶)	۰/۴۸۳
rs1800799	۰/۹۸۶ (۰/۹۵۴-۱/۰۱۹)	۰/۹۸۵	۱/۰۷۶ (۰/۰۸۳-۱۳/۹۹)	۰/۹۵۶	۰/۷۰۱(۰/۰۵۰-۹/۹۰۸)	۰/۷۹۳

** DBP: فشار خون دیاستولی * SBP: فشار خون سیستولی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

به‌عنوان معیاری برای تقسیم‌بندی، خصوصاً برای افراد سالم، کمی مبهم بود. اگرچه برخی مطالعات رابطه بین غلظت MGP سرمی با میزان کلسیفیکاسیون عروقی را گزارش کرده بودند(۲۴)، اما در موش‌هایی که ژن MGP آن‌ها از بین برده شده است، افزایش سطح سرمی MGP کلسیفیکاسیون عروقی را مهار نمی‌کند(۲۵). نتایج ما با نتایج Farzaneh-Far و همکارانش در مورد عدم رابطه بین سطح سرمی MGP و پلی‌مورفیسم rs1800799 مشابه بود(۱۲).

در نهایت در جامعه مطالعه شده، رابطه‌ای بین توزیع ژنوتیپ و فنوتیپ پلی‌مورفیسم rs1800799 پروموتور ژن MGP با استنوزیس عروق مشاهده نشد. هم‌چنین رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی پروتئین MGP، به عنوان یک جاروب‌کننده کلسیم، در فرآیند آترواسکلروزیس مشاهده نشد؛ بنابراین کلسیفیکاسیون عروقی ممکن است به سایر مسیرهای فعال‌شده مولکولی مربوط باشد. البته مطالعات باید ادامه پیدا کنند، زیرا در مطالعه حاضر، عملکرد MGP روی بهبود پلاک‌های آترواسکلروزی در عروق کرونر ارزیابی نشد.

References

1. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. Eur Heart J 2012; 33(10): 1201-1213.
2. Lee KB, Budoff MJ, Zavodni A, Polak JF, Jeffrey Carr J, Burke GL. Herrington DM Coronary artery calcium is associated with degree of stenosis and surface irregularity of carotid artery. Atherosclerosis 2012; 223(1): 160-165.
3. Takeda Y, Hoshiga M, Tatsugami F, Morinaga I, Takehara K, Hotchi J, et al. Clinical significance of calcification in ascending aorta as a marker for the requirement of coronary revascularization. J Atheroscler Thromb 2009; 16(4): 346-354.
4. Brancaccio D, Biondi ML, Gallieni M, Turri O, Galassi A, Cecchini F, et al. Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. Am J Nephrol 2005; 25(6): 548-552.
5. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJ, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 15(4): 827-832.
6. Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. Herz 2001; 26(4): 245-251.
7. Sanz-Garcia A, Oliver-de-la-Cruz J, Mirabet V, Gandía C, Villagrasa A, Sodupe E, Escobedo-Lucea C. Heart valve tissue engineering: how far is the bedside from the bench? Expert Rev Mol Med 2015; 17: e16.
8. Mohler ER 3rd. Are atherosclerotic processes involved in aortic valve calcification? Lancet 2000; 356(9229): 524-525.
9. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, et al. Di?erential expression of bone matrix regulatory pro- teins in human atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21(12): 1998-2003.
10. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. J Cell Biol 2004; 165(5): 625-630.
11. Hansson K, Ma X, Eliasson L, Czerwiec E, Furie B, Furie BC, et al. The first gamma-carboxyglutamic acid-containing contryphan. A selective L-type calcium ion channel

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

blocker isolated from the venom of Conus marmoreus. J Biol Chem 2004; 279(31): 53-63.

12. Farzaneh-Far A, Davies JD, Braam LA, Spronk HM, Proudfoot D, Chan SW, et al. A polymorphism of the human matrix gamma-carboxyglutamic acid protein promoter alters binding of an activating protein-1 complex and is associated with altered transcription and serum levels. J Biol Chem 2001; 276(35): 32466–32473.
13. Crosier MD, Booth SL, Peter I, Dawson-Hughes B, Price PA, O'Donnell CJ, et al. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification in men. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2009; 55(1): 59-65.
14. Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: Role of matrix Gla protein. Nephrology (Carlton) 2006; 11(5): 455-461.
15. Jono S, Ikari Y, Vermeer C, Dissel P, Hasegawa K, Shioi A, et al. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electronbeam computed tomography. Thromb Haemost 2004; 91(4): 790-794.
16. Herrmann SM, Whatling C, Brand E, Nicaud V, Gariepy J, Simon A, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20(11): 2386-2393.
17. Kobayashi N, Kitazawa R, Maeda S, Schurgers L, Kitazawa S. T-138C polymorphism of matrix gla protein promoter alters its expression but is not directly associated with atherosclerotic vascular calcification. Kobe J Med Sci 2004; 50(3-4): 69-81.
18. Lv W, Ma W, Yin X, Chai Z, Li B, Situ B, et al. Optimization of the Original TRIzol-Based Technique Improves the Extraction of Circulating MicroRNA from Serum Samples. Clin Lab 2015; 61(12): 1953-1960.
19. Brenier-Pinchart MP, Capderou E, Bertini RL, Bailly S, Fricker-Hidalgo H, Varlet-Marie E. Molecular diagnosis of toxoplasmosis: value of the buffy coat for the detection of circulating Toxoplasma gondii. Diagn Microbiol Infect Dis 2015; 82(4): 289-291.
20. Shaik M, Shivanna DK, Kamate M, Ab V4, Tp KV1. Single Lysis-Salting Out Method of Genomic DNA Extraction From Dried Blood Spots. J Clin Lab Anal 2016.
21. Ladich E, Nakano M, Carter-Monroe N, Virmani R. Pathology of calcific aortic stenosis. Future Cardiol 2011; 7(5): 629-642.
22. Ataman AV, Garbusova VY, Ataman YA, Matlaj OI, Obuchova OA. Investigation of the MGP promoter and exon 4 polymorphisms in patients with ischemic stroke in the Ukrainian population. J Cell Mol Biol 2012; 10(1): 19-26.
23. Harbuzova VIu, Hur'ianova VL, Parkhomenko OM, Dosenko VIe, Ataman OV. The frequency of allelic polymorphism of matrix Gla-protein gene in acute coronary syndrome patients. Fiziol Zh 2011; 57(3): 16-24.
24. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 18(9): 1400-1407.
25. Pombinho AR, Laize V, Molha DM, Marques SM, Cancela ML. Development of two bone-derived cell lines from the marine teleost Sparus aurata; evidence for extracellular matrix mineralization and cell-type-specific expression of matrix Gla protein and osteocalcin. Cell Tissue Res 2004; 315(3): 393-406.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]