مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال۶۲، شماره۲
خرداد-تیر۹۸ ، صفحه ۱۴۲۹-۱۴۲۰

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 62,No.2 P: 1420-1429
May- June 2019

مقاله اصلی

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم آلفا و میزان کلسیفیکاسیون عروق کرونر در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۱/۱۸- تاریخ پذیرش: ۰٤ /۹۸/۰۸

مرتضی معینیان[۱]
فاطمه مصفا[۲]
امیر هوشنگ محمدپور[۳]
سعید ناظم[۴]
آریانه صدر نبوی[۵*]

[۱] *دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[۲] *مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[۳] *مرکز داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*
[۴] *دپارتمان بیماری‌های قلبی و عروقی، بیمارستان رضوی، مشهد، ایران*
[۵] *دپارتمان ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران*

* *مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، میدان آزادی*
تلفن: ۰۹۱۸۸۱۶۴۳۶۶
Email: sadrnabavia1@gmail.com

خلاصه

مقدمه

مطالعات قبلی ارتباط میان پلی‌مورفیسم ژن PPARα و بیماری‌های عروق کرونر(CAD) و آترواسکلروز به اثبات رسیده است و نشان داده شده که بیماری‌های عروق کرونر به طور مستقیم با میزان کلسیفیه شدن عروق کرونری (CAC) ارتباط دارد. با این حال، ارتباط میان پلی‌مورفیسم ژن *PPARα* و CAC مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف این پژوهش، بررسی ارتباط احتمالی بین پلی‌مورفیسم ژن *PPARα* و CAC در بیماران عروق کرونر بود.

روش کار

۹۰ بیمار عروق کرونر و ۹۰ نفر کنترل در این مطالعه ثبت نام کرده‌اند. آنژیوگرافی توموگرافی کامپیوتری (CT)برای همه موارد انجام شد و CAC کرونری چپ (left coronary)، عروق اصلی چپ (left main coronary)، عروق راست (right coronary) و سرخرگ‌های سیرکومفلکس (circumflex arteries)مورد بررسی قرار گرفت. پلی‌مورفیسم ژن *PPARα* توسط تکنیک PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط احتمالی میان پلی‌مورفیسم *PPARα* و CAC در بیماران عروق کرونر و کنترل‌های سالم مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

تفاوت قابل توجهی بین فراوانی آلل‌ها (G,C) یا ژنوتیپ (GG,GC) میان دو گروه به ترتیب (p=۰/۴۳؛ GC=٪۲۸/۹؛ GG=٪ ۷۰/۱ vs ، (p=۰/۵۲ ، (G = ۸۴/۶٪vs. C= ٪ ۱۵/۴) وجود نداشت. اختلاف معناداری بین ژنوتیپ یا فراوانی اللها در بیماران یا کنترل‌های سالم با میزان کلسیفیه شدن عروق کرونر وجود نداشت (p=۰/۴۱).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، ارتباط معناداری میان فراوانی آللها و ژنوتیپ‌ها با میزان CAC در بیماران CAD وجود نداشت.

کلمات کلیدی

میزان کلسیفیه شدن عروق کرونر (CAC)، بیماری عروق کرونر (CAD)، گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی‌زوم آلفا (PPARα).

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

مقدمه

بیماری عروق کرونر(CAD) علت اصلی مرگ و میر، گسترش و کاهش کیفیت زندگی (۱، ۲) می‌باشد، که تقریبا نیمی از مرگ سالانه را شامل می‌شود (۳). عوامل خطر برای بیماران CADدر جمعیت عمومی به خوبی مشخص شده است. فرامینگهام (Framingham) و مطالعات دیگر چندین عامل خطر آتروژنی شامل افزایش سن، جنسیت، سابقه خانوادگی مثبت بیماری قلبی عروقی، دیابت، فشار خون بالا، سیگار کشیدن و بالا بردن سطح کلسترول سرم را شناسایی کرده‌اند (۴). آتروژنز یک فرآیند پیچیده است که فاکتورهای متعددی از جمله دیس‌لیپیدمی، التهاب، اختلال عملکرد اندوتلیال و استرس اکسیداتیو در آن موثر است و شامل برهمکنش ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف است(۵). یکی از نشانه‌های بیماری عروق کرونری میزان کلسیفیه عروق کرونر (CAC) است. میزان کلسیفیه شدن عروق کرونر یک فرایند تخریب کننده با نقش فعال در توسعه پلاک آترواسکلروتیک است. میزان کلسیفیه شدن در شریان‌های کرونری، شاخصی از توسعه پلاک است و میزان کلسیم عروق کرونری به میزان پیشرفت و شدت بیماری CAD مرتبط است (۶-۸). شاخص CAC به عنوان امتیاز کلسیم آگاتسون محاسبه می‌شود(۸).

گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی‌زوم آلفا (PPARα) اعضای دسته‌ای از عوامل رونویسی فعال‌شده در متابولیسم چربی، هموستاز بافت و التهاب هستند (۹، ۱۰). PPARα در کبد، ماهیچه اسکلتی، قلب و کلیه بیان می‌شوند و در تنظیم چربی و متابولیسم بدن دخالت دارند. نقش PPARα در بیماری‌های قلبی و عروقی یک منطقه پژوهشی فعال به دلیل ارتباط آن با متابولیسم و التهاب چربی است. به طور کلی، فعال‌سازی PPARα، توسط لیگاندهای طبیعی و مصنوعی برای سلامت قلبی عروقی مفید در نظر گرفته می‌شوند(۱۱). ارتباط بین CADو آترواسکلروز که با CAC مرتبط هستند، مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، تا کنون ارتباط احتمالی میان پلی مورفیسم *PPARα* و CAC مورد بررسی قرار نگرفته است. ما این ارتباط احتمالی را در پژوهش حاضر بررسی کرده‌ایم.

روش کار

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد (کد:۹۴۰۲۴۹) به تصویب رسید و در بیمارستان رضوی و مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران از فروردین ۹۵ لغایت شهریور ۹۶ انجام شد. در مجموع ۹۰ بیمار CADو ۹۰ داوطلب سالم پس از پر کردن یک فرم رضایت آگاهانه وارد این مطالعه شدند. تشخیص بیماری عروق کرونر براساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی (میانگین سنی ۴۳ سال، محدوده ۲۶ -۵۰) توسط یک متخصص قلب انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل اختلالات متابولیسم کلسیم و فسفر (براساس یافته‌های آزمایشگاهی)، بیماری التهابی مزمن (براساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی)، نارسایی مزمن کلیه (بر طبق GFR و پروتئینوری در ادرار) است.

روش کار

همه شرکت‌کنندگان در این مطالعه توسط دستگاه سی تی آنژیو 64 slice (زیمنس آلمان) سی تی آنژیو شدند و CAC در عروق کرونری مختلف تعیین شد. قبل از گرفتن خون بیمار، پرسشنامه متشکل از سوالاتی در مورد اطلاعات جمعیتی، سابقه پزشکی، سابقه دارو و عوامل خطر قلبی و عروقی از جمله دیابت، چاقی و دیس‌لیپیدمی توسط بیماران تکمیل شد. نمونه خون وریدی، از هر بیمار برای آنالیز بیوشیمیایی تهیه شد و در ادامه استخراج DNA ژنومی جمع‌آوری شد. آزمون‌های بیوشیمیایی، شامل پروفایل‌های چربی پلاسما، قند ناشتا، Ca، فسفر، هورمون پاراتیروئید و هورمون کراتینین تعیین شد. DNA از لکوسیت‌های خون استخراج شد و نمونه‌ها با تکنیک RFLP-PCR آنالیز شدند.

آنالیز ژنتیکی

لکوسیت‌های محیطی، که بعد از سانتریفوژ ۳ میلی‌لیتر خون به دست آمد، برای ایزوله کردن DNA ژنومی با استفاده از کیت استخراج آنزیمی مناسب (تجهیز آزما، ایران) استفاده شد.

غلظت‌های DNA و درصدهای خالص‌سازی توسط نانودراپاندازه‌گیری شد و جهت تشکیل باندها از الکتروفورز ژل آگاروز بر روی ژل ۱/۵٪ و ولتاژ ۸۵ استفاده شد. تعیین ژنوتیپ توسط واکنش زنجیره پلیمراز(PCR) و هضم آنزیم محدودکننده (RFLP) انجام شد. تعیین ژنوتیپ $PPAR\alpha$ در مخلوط واکنش ۲۰ میکرولیتر شامل ۵۰ نانوگرم در میکرولیتر DNA هدف، ۱۵ پیکو مول (۱ میکرولیتر) از هر پرایمر، ۱/۵ میلی مولار کلرور منیزیم (۱/۲ میکرومولار)، ۰/۲ میلی‌مولار (۰/۴ میکرومولار) از هر dNTP و ۲-۱ واحد در میلی‌لیتر Taqپلی‌مراز، بافر 1X(۲ میکرولیتر) و با آب مقطر تا ۲۰ میکرولیتر.

توالی پرایمر مستقیم شامل:
ACAATCACTCCTTAAATATGGTGG
معکوس شامل:
AAGTAGGGACAGACAGGACCAGTA
می‌باشد. در شرایط زیر یک قطعه bp ۲۶۶ تکثیر خواهد شد: محصولات PCR با استفاده از TaqI 3U (سیناژن) هضم شدند. برای مدت ۲ ساعت در ۶۵ درجه سانتیگراد انکوبه شده و محصولات هضم شده به دو قطعه bp ۲۱۶ و bp۵۰ تقسیم می‌شوند.

آنالیز آماری

آنالیز آماری با نرم افزارSPSS ۱۶ (SPSS, Inc., Chicago, IL) انجام شد. مقایسه تعداد آلل و توزیع ژنوتیپ بین بیمار و کنترل و در گروه‌های مختلف مطابق با امتیاز کلسیم آن‌ها، با تست $\chi 2$ تجزیه و تحلیل شد. مقایسه میانگین امتیاز کلسیم در ژنوتیپ‌هاو آلل‌های متفاوت و در گروه‌های بیمار و کنترل توسط آزمون t مستقل انجام شد. نتایج به عنوان میانگین mean ± SDثبت شدند. $p\leq$ ۰/۰۵ به عنوان ارتباط معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

جمعیت مورد مطالعه

نمونه مورد مطالعه شامل ۹۰ بیمار و ۹۰ کنترل بود. ویژگی‌های اصلی جمعیت مورد مطالعه شامل ویژگی‌های جمعیتی، پارامترهای بیوشیمیایی، CAC و فراوانی فنوتیپ و ژنوتیپ $PPAR\alpha$ است که در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- ویژگی‌های جمعیتی مورد مطالعه

شرح	بیماران	کنترل
	اطلاعات دموگرافیک	
تعداد نمونه	۹۰	۹۰
درصد زنان	٪۴۷/۸	۵۲/۲
سن (سال)	۱۰/۲۴±۵۷/۴۱[1]	۳۵/۴۵±۱۰/۱۶
BMI[2] (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۵۲±۸۹/۴	۹۰
	یافته‌های آزمایشگاهی	
غلظت کلسترول تام خون(mg/dl)	۳۶/۵±۱۸۴	۱۷۱± ۴۰/۶۲
غلظت HDLکلسترول خون-(mg/dl)	۴۳/۲۴±۱۳/۴	۹۵/۸۶±۲۹/۷۵
غلظت LDLکلسترول خون-(mg/dl)	۹۳/۳±۳۱/۳	۴۷/۰۷±۱۰/۴۴
غلظت تری گلیسرید(mg/dl)	۱۴۴/۴±۵۴	۱۴۴/۶۵±۸۱/۴۳

[1] Mean ± SD
[2] Body Mass Index

غلظت قند خون ناشتا(mg/dl)	۲۰/۸±۱۰۳/۳	۴۱/۶۶±۸۴/۴۴
میزان کلسیفیکاسیون تام عروق کرونر (آگاتسون)	۳۶۵/۰۲±۵۸۷/۶	۵۱/۸۴±۵۱/۵۴
درصد نمونه های مبتلا به فشار خون	۴۷/۸	۰
درصد نمونه های دیس لیپیدمیک	۶۳/۳	۰
درصد نمونه های دیابتی	۱۶/۷	۰
درصد نمونه های سیگاری	۳۱/۱	۰
درصد نمونه با سابقه خانوادگی مثبت	۴۵/۶	۰
	یافته های ژنتیکی	
GGژنوتیپ	٪۶۵/۶	٪۷۵/۶
GCژنوتیپ	٪۴۳/۳	۲۴/۴
CCژنوتیپ	۰	۰
Gالل	٪۸۲/۲	٪۸۷
Cالل	٪۱۷/۸	٪۱۳

مقایسه CAC بین گروه‌های بیمار و کنترل

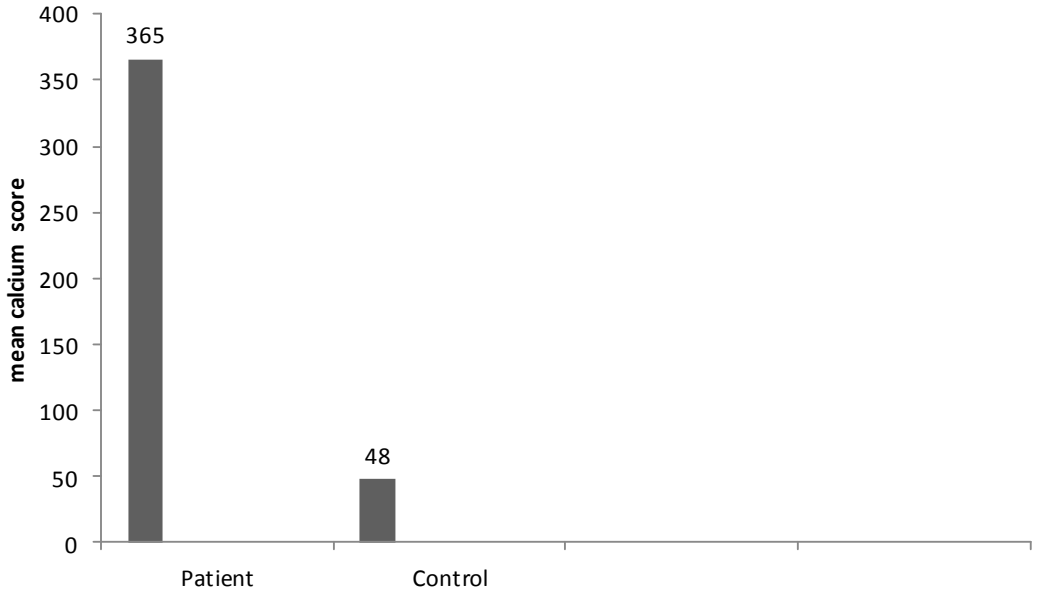
جمعیت مورد مطالعه (کنترل و بیمار) بر اساس امتیاز کلسیم به ۳ گروه تقسیم شدند (گروه ۱= >۱۰۰؛ گروه ۲ = ۱۰۰ -۴۰۰، گروه۳= > ۴۰۰). امتیاز کلسیم در بیماران CAD به میزان قابل توجهی بالاتر از میزان کنترل بود (شکل ۱).

مقایسه فراوانی ژنوتیپ و آللی بین گروه‌های بیمار و کنترل

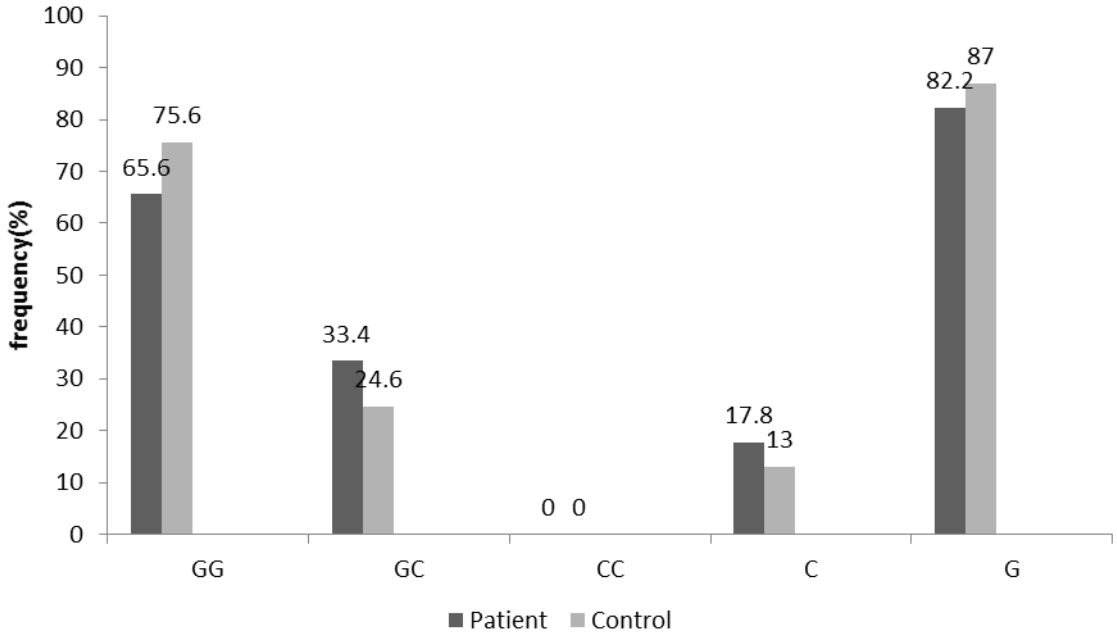
در جمعیت مورد مطالعه، اختلاف معناداری در ژنوتیپ و تعداد آلل میان بیماران و کنترل‌ها وجود نداشت (شکل ۲).

مقایسه CAC با فراوانی‌های ژنوتیپ و آللی در جمعیت مورد مطالعه

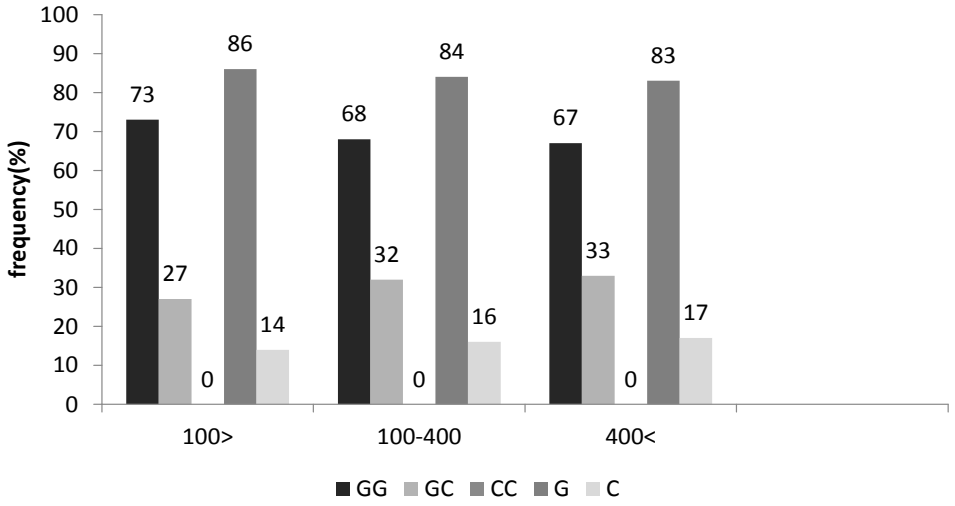
اختلاف معناداری در فراوانی ژنوتیپ و آلل در کل جمعیت مورد مطالعه میان بیماران و کنترل‌ها با مقادیر کلسیم مختلف وجود نداشت (شکل ۳، ۴). این مساله در میان دو جنس به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت و هیچ ارتباطی با جنسیت یافت نشد (نشان داده نشده).



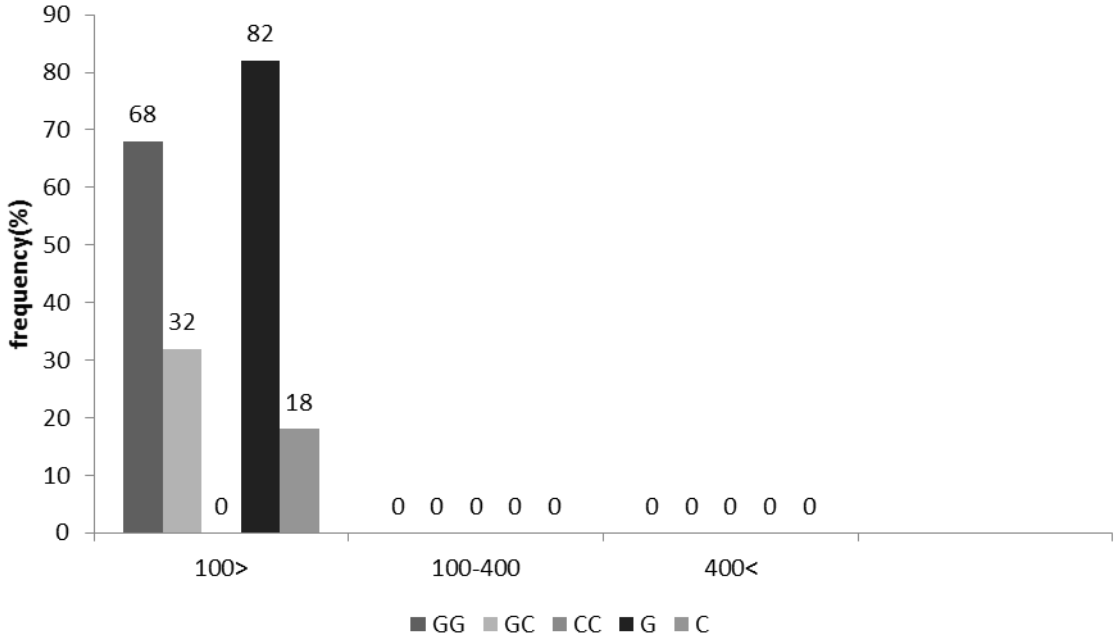
شکل ۱– امتیاز متوسط ملسیفیه شدن گروه‌های بیماران و کنترل



شکل ۲– فراوانی‌های ژنوتیپی و اللی بیماران و گروه‌های کنترل



شکل ۳- فراوانی‌های ژنوتیپی و اللی در مطالعه شرکت‌کنندگانی که بر اساس امتیاز کلسیم گروه‌بندی شده‌اند.



شکل ٤- فراوانی‌های ژنوتیپی و اللی در کنترل‌ها که توسط امتیاز ملسیفیه شدن گروه‌بندی شده‌اند.

بحث

اگرچه جهش G/C در اینترن ۷ *PPARα* در ناحیه غیر کد کننده وجود دارد مطالعات، اهمیت بیولوژیکی آن را نشان داده است. در نتیجه موقعیت آن در اینترن، ممکن است واریانت آن کاربردی نباشد، اگرچه ممکن است ارتباط اللی با واریانت کاربردی در پروموتر یا عنصر افزایش دهنده *PPARα* منجر به کاهش بیان PPARα شوند. با توجه به نتایج مطالعه ما،

فراوانی‌های ژنوتیپ GG و GC به ترتیب ۷۰/۶ ٪ و ۲۹/۴٪ بودند. فقط یک هموزیگوت CC در نمونه بیمار وجود داشت؛ از این رو برای تجزیه و تحلیل آماری با ژنوتیپ GC ترکیب شد. نتایج نشان داد که میزان کلسیفیه شدن عروق کرونر به طور متوسط در ژنوتیپ‌ها و الل‌های مختلف $PPAR\alpha$ در جمعیت عمومی (P=۰,۴۳) و بطور جداگانه در بیماران (p=۰/۴۴۱) و کنترل‌های سالم (p=۰/۵۱) می‌باشد. PPARα بیان ژن‌ها را در متابولیسم چربی، هموستاز بافت و التهاب تنظیم می‌کند و آن را ژن کاندید برای آترواسکلروز و بیماری قلبی ایسکمی (IHD)می‌سازد. آترواسکلروز فرآیند اصلی بیماری قلبی و عروقی است که منجر به آنژین سینه، سکته قلبی و مرگ می‌شود. همانطور که سال‌ها پیش توسط رودولف ویرچو (Rudolf Virchow)بیان شد، آترواسکلروز التهاب مزمن ناشی از کلسترول است (۱۲).

بیماری عروق کرونر علت اصلی مرگ در کشورهای توسعه یافته است و در حال نزدیک شدن به کشورهای در حال توسعه مانند ایران است(۱۳). CAC یک مارکر واضح برای بیماری آترواسکلروز است که مطالعات متعدد نشان دهنده حساسیت CAC در محدوده ۹۲ تا ٪۱۰۰ بیماران CAD می‌باشد (۱۴). مطالعات دیگر نشان داده‌اند که امتیاز کلسیم با توسعه پلاک‌های آترواسکلروزی مرتبط است (۱۵). یک اسکن CAC مثبت وجود آترواسکلروز را نشان می‌دهد و تشخیص CAD را تایید می‌کند.

بدیهی است که هم عوامل خطر ژنتیکی و هم عوامل محیطی می‌توانند علل CAD باشند. همچنین عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی مانند دیس‌لیپیدمی، فشار خون بالا، دیابت و چاقی می‌تواند علل ژنتیکی و محیطی داشته باشند. یک علت ژنتیکی پلی‌مورفیسم در $PPAR\alpha$ است. در این تحقیق بیماران مبتلا به CAD بر اساس علائم بالینی و تست ورزش مثبت انتخاب شدند و با توجه به اینکه آنژیوگرافی روش تهاجمی می‌باشد جزء محدودیت مقاله می‌باشد.

قلبی ایسکمی ارتباط دارد. این مطالعه بر اساس این فرضیه هست که ارتباطی میان پلی‌مورفیسم $PPAR\alpha$و CAC وجود دارد. با جمشیدی و همکاران (۱۶) نشان دادند که واریانت $PPAR\alpha$ G/Cبر توسعه بطن چپ انسان در واکنش به فشار خون بالا و ورزش تاثیر می‌گذارد. در مطالعه آن‌ها، ارتباط پلی‌مورفیسم G به C در اینترن ۷ $PPAR\alpha$ و پیشرفت آترواسکلروز فوکال (MLD) شناسایی شد. حاملین الل C به طور معناداری کاهش زیادی در قطر لومینال عروق کرونری در مقایسه با الل G دارند (۱۷).

در مطالعه‌ای دیگر، ارتباط واریانت‌های اللی G/C در اینترن ۷ $PPAR\alpha$در بیماران CAD در جمعیت هندی مورد بررسی قرار گرفت. تعیین ژنوتیپ $PPAR\alpha$ در ۱۱۰ بیمار مرد مبتلا به CAD و ۱۲۰ کنترل که مردانی سالم و از نظر نژادی سازگار بودند، توسط تکنیک PCR انجام شد و پس از آن هضم DNA توسط روش RFLP انجام شد (PCR RFLP) . در این پژوهش مشخص شد وجود الل C ارتباط مثبتی با CAD دارد (p=۰/۰۰۹ ؛ OR= ۲/۹). اختلال در متابولیسم چربی در حاملین الل C اینترن ۷$PPAR\alpha$ احتمالا مسئول استعداد ابتلا به CAD است (۱۸).

در یک بررسی گسترده، S. Cresci (۱۹) پیشنهاد کرد که پلی مورفیسم اللی $PPAR\alpha$ با بیماری‌های قلبی و عروقی مرتبط است. شواهد نشان می‌دهند که واریانت $PPAR\alpha$ منجر به تنوع بین فردی در مقدار چربی و هیپرتروفی قلبی می‌شود. آنها ارتباطی میان پلی‌مورفیسم G/C $PPAR\alpha$ و رویدادهای اختلال قلبی–عروقی پیدا کردند.

نتیجه گیری

با توجه به موارد ذکر شده، مقدار پلاک‌های آترواسکلروزی و CAC شاخصی از توسعه پلاک است و شدت CAC با پیشروی آترواسکلروز در عروق کرونر مرتبط است و بنابراین با توسعه بیماری قلبی ایسکمی ارتباط دارد. همچنین میزان کلسیفیه شدن در پلاک‌های آترواسکلروزی کرونر شاخصی از رشد پلاک است و شدت CAC با پیشروی آترواسکلروز در عروق کرونر و توسعه بیماری

توجه به نتایج آزمایشات تفاوت معناداری میان فراوانی‌های الل C و ژنوتیپ GC وجود نداشت.

با توجه به محدودیت زمان و حمایت مالی، در این مطالعه امکان بررسی بر روی جمعیت با تعداد بیشتر میسر نبود. این نتیجه ممکن است تحت تأثیر اندازه ناکافی نمونه باشد و پیشنهاد می‌شود مطالعه دیگر با نمونه بیشتر انجام شود. همچنین در مطالعات آینده می‌توان بررسی‌ها را بر روی بیماران دیابتی و دیس‌لیپیدمی انجام داد.

تشکر و قدردانی

ضمن قدردانی از حمایت مالی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی از این پروژه، از تمامی همکاران بخش ژنتیک پزشکی این دانشگاه بابت مشارکت در امور این پژوهش سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Mohammadpour AH, Nazemi S, Foroughi M, Ghorbani M, Shamsara J, Behravan J. Evaluation of the association between AT1R1166C polymorphism and the incidence of cad and CAC score in the Iranian population. Arch Biol Sci 2012; 64:401-7.
2. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. Nature Med 2011; 17:1410.
3. Hatmi ZN, Tahvildari S, Motlag AG, Kashani AS. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey. BMC Cardiovasc Disord 2007; 7:32.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, Multiple risk factor intervention trial research group. diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 1993; 16:434-44.
5. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407:233-41.
6. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. Circulation 2001; 104:412-7.
7. Nasir K, Budoff MJ, Shaw LJ, Blumenthal RS. Value of multislice computed tomography coronary angiography in suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007; 49:2070-1.
8. Tesche C, De Cecco CN, Stubenrauch A, Jacobs BE, Varga-Szemes A, Litwin SE, et al. Correlation and predictive value of aortic root calcification markers with coronary artery calcification and obstructive coronary artery disease. La Radiol Med 2017; 122:113-20.
9. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. Nature 2000; 405:421-4.
10. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. Endocr Rev 1999; 20:649-88.
11. Bordet R, Ouk T, Petrault O, Gele P, Gautier S, Laprais M, et al. PPAR: a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. Int Symposium Neurodegenerat Neuroprot 2006; 34:1341-6.
12. Lüscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. Ann Rev Med 1993; 44:395-418.
13. Zahra PM, Azizollah AS, Masoud R, Hamed S, Mehrdad H, Ebrahim E. Coronary artery disease in critical patients of Iran. Age 2012; 30:1-6.
14. Forster BB, Isserow S. Coronary artery calcification and subclinical atherosclerosis: What's the score? Br Columbia Med J 2005; 47:181.
15. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. Arterioscleros Thrombos Vascular Biol 2004; 24:1161-70.
16. Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP, Staels B, et al. Peroxisome proliferator–activated receptor α gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. Circulation 2002; 105:950-5.
17. Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda Torra I, Taskinen MR, Frick MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. Circulation 2002; 105:1440-5.
18. Purushothaman S, Ajitkumar VK, Renuka Nair R. Association of PPAR α intron 7 polymorphism with coronary artery disease: a cross-sectional study. ISRN Cardiol 2011; 2011:816025.

19. Cresci S. The PPAR genes, cardiovascular disease and the emergence of PPAR pharmacogenetics. Exp Opin Pharmacother 2005; 6:2577-91.

Main Article

Evaluation of association between polymorphism of proxisome proliferator-activated receptor-α and coronary artery calcification in coronary artery disease patients

Received: 07/04/2019 - Accepted: 26/10/2019

Morteza Moeinian[1]
Mosaffa Fateme[2]
Amir Hooshang Mohammadpour[3]
Saeed Nazem[4]
Ariane Sadr nabavi[5*]

[1] Mashhad university of medical sciences. Mashhad, Iran
[2] Biotechnology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] Clinical Pharmacy Center, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[4] Department of Cardiovascular Diseases, Razavi Hospital, Mashhad, Iran
[5] Department of Medical Genetics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

** Department of Human Science, Khomeinishahr Branch, Islamic Azad University, Khomeinishahr/Isfahan, Iran*

Tel: 09188184366
Email: sadrnabavia1@gmail.com

Abstract

Introduction: In previous studies the association between PPARα gene polymorphism and coronary artery calcification (CAC) CAD and atherosclerosis have been demonstrated and, CAD has been shown to be a directly related to CAC. However, an association between *PPARα* gene polymorphism and CAC has not been studied in our population. The aim of this study was to evaluate a possible association between *PPARα* gene polymorphisms and CAC in CAD patients.

Materials and Methods: A total of Ninety CAD patients and 90 controls enrolled in this study. Computed tomography (CT) angiography was performed for all subjects and CAC was analyzed in the left coronary, left main coronary, right coronary and circumflex arteries. Polymorphism of *PPARα* was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and possible associations between PPARα polymorphism and coronary artery calcification in CAD patients and healthy controls were investigated.

Results: No significant differences in the allele frequencies (G, C) or genotypes (GG, GC) were found between the two groups (G = 84.6% vs. C = 15.4%; P = 0.52) and (GG = 70.1% vs. GC = 28.9%; P = 0.43), respectively. No significant differences were found between genotype or allele frequencies in patients or healthy control with different CAC (P = 0.41).

Conclusion: No significant association was found between allele – genotype frequencies in subjects with CAC.

Key words:
coronary artery calcification (CAC), coronary artery disease (CAD), peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARα).

Acknowledgement: There is no conflict of interest.