Archive of SID

Physiology and Pharmacology, 13(4), 362 - 370

Winter 2010 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Study of the correlation between ACE gene polymorphism and coronary artery disease

Habibolah Saadat[4], Seyed Ali Ziai[1*], Sima Nasri[2], Mina Sakenshaft[2], Atefe Ansarian[3]

1. Dept. Pharmacology, Shahid Beheshti Medical Sciences of University (SBMU),Tehran, Iran
2. Dept. Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran
3. Modares hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Cardiovascular Research Center, Shahid Beheshti Medical Sciences of University (SBMU), Tehran, Iran

Received: 1 Aug 2009 **Accepted: 16 Jan 2010**

Abstract

Introduction: Angiotensin converting enzyme (ACE) is an exopeptidase that converts Angiotensin I to Angiotensin II. Angiotensin II is a potent vasoconstrictor and releases aldosterone, and have a critical role in hypertension. In this study, ACE insertion / deletion (I/D) polymorphism and ACE activity was determined in patients with coronary artery disease (CAD) and normal subjects. The correlation of these parameters with important CAD risk factors were also evaluated.

Methods: 204 subjects were assigned to patients and normal groups based on their angiography results. Serum ACE activities were assayed by HPLC and I/D polymorphism were analyzed by PCR method. Important risk factors such as diabetes mellitus, hypertension, lipid profiles, ejection fraction, smoking and opium consumption were also recorded.

Results: CAD was higher in DD genotype subjects (OR= 2.45; CI= 1.05-5.73), and ACE activity was about twice in DD compared to II genotypes. ACE activity was higher in hypertensives and diabetics in CAD group ($p<0.001$), but in the normal group it did not have any correlation with these risk factors. The rate of opium use was higher in ID and DD subjects.

Conclusion: DD genotype is a risk factor for CAD and ACE activity is higher in this genotype. However, there is not any correlation between ACE activity and CAD.

Key words: Angiotensin converting enzyme, Coronary artery disease, CAD, Insertion / deletion polymorphism.

* Corresponding author e-mail: saziai@gmail.com

Available online @:www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۳ (٤)، ۳٦۲ - ۳۷۰
زمستان ۱۳۸۸

ارتباط بین پلی مورفیسم ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و بیماری عروق کرونر

حبیب الله سعادت[۳]، سید علی ضیایی[۱*]، سیما نصری[۲]، مینا ساکن[۲]، عاطفه انصاریان[۳]
۱. گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. گروه زیست شناسی دانشگاه پیام نور تهران
۳. گروه قلب بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۱۰ مرداد ۸۸ پذیرش: ۲۶ دی ۸۸

چکیده

مقدمه: آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، اگزوپپتیدازی است که باعث تبدیل آنژیوتانسین I به II می شود. آنژیوتانسین II سبب انقباض عروق و ترشح آلدسترون می شود. به این ترتیب ACE نقش مهمی در تنظیم فشار خون بازی می کند. در این مطالعه رابطه بین میزان فعالیت آنزیم ACE و پلی مورفیسم (I/D) ژن ACE در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر و افراد نرمال با دیگر ریسک فاکتورهای موجود با هم مقایسه شد.

روش‌ها: پلاسمای ۲۰۴ فرد که با آنژیوگرافی به دو گروه بیمار و سالم تقسیم شدند استخراج و میزان فعالیت آنزیم ACE با روش HPLC بررسی و پلی مورفیسم (I/D) ژن ACE با روش PCR تعیین شد. همچنین پارامترهای قند، فشار خون، چربی، کسر جهشی، مصرف سیگار و مواد مخدر اندازه گیری و ثبت و آنالیز شد.

یافته‌ها: شانس بیماری عروق کرونر در افراد دارای ژنوتیپ DD بالا بود (OR= 2.45; CI= 1.05-5.73) . فعالیت ACE در بین گروههای پلی مورفیسم حاکی از افزایش حدود ۲ برابری فعالیت در گروه DD نسبت به گروه II بود. فعالیت ACE در کل افراد و در گروه بیماران قلبی که دچار فشار خون و دیابت بودند بالاتر از افراد غیر فشار خونی و غیر دیابتی بود (p< 0.00 1). در حالی که در گروه نرمال رابطه ای بین فشار خون و دیابت و فعالیت ACE وجود نداشت. از جالبترین نتایج بدست آمده این بود که شانس مصرف تریاک در گروه با پلی مورفیسم ID وDD بالا بود.

نتیجه‌گیری: ژنوتیپ DD با شانس بیشتر بیماری عروق کرونر همراه است و همچنین باعث فعالیت بیشتر ACE می شود ولی رابطه ایی بین فعالیت ACE و بیماری عروق کرونر دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: آنزیم مبدل آنژیوتانسین، ACE، بیماری عروق کرونر، پلی مورفیسم I/D

مقدمه

بیماری های قلبی عروقی یکی از اصلی ترین علل مرگ و میر بزرگسالان است [۲۹]. آترواسکلروز عروق کرونری با ایجاد ایسکمی و انسداد عروق تغذیه کننده قلبی باعث بیماری های عروق کرونری[1] (CAD) و انفارکتوس میوکارد[2] (MI) می شود.

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: saziai@gmail.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

1. Coronary Artery Disease
2. Myocardial Infarction

www.SID.ir

Archive of SID

یکی از عوامل متعدد دخیل در بروز و توسعه فشار خون بالا و آترواسکلروز سیستم رنین‌ت آنژیو تانسین[1] (RAS) است [۲۲, ۲۸]. فعال شدن سیستم رنین‌ت آنژیوتانسین با تولید آنژیو تانسین II (AngII) موجب بروز تغییرات ساختاری و عملکردی در سیستم قلبی عروقی می شود. از جمله این تغییرات می توان به هایپرتروفی بطن چپ افزایش ضخامت عضله صاف جدار عروق و اختلال در عملکرد اندوتلیوم عروق اشاره کرد [۱۶]. در سیستم رنین-آنژیوتانسین ACE یک متالوپروتئاز متصل به اتم روی است [۱۳]. این آنزیم هیدرولیز باند دی پپتید انتهای کربوکسیلی بسیاری از پپتیدها را کاتالیز می کند ولی بهترین سوبسترای آن آنژیو تانسین I و برادی کینین است [۵, ۲۴].

میزان ACE پلاسما در یک فرد ثابت است اما در بین افراد مختلف متفاوت است [۲]. ۵۰ درصد این تفاوت بین افراد تحت تأثیر یک ژن اصلی است [۶]. بعد از کلون شدن ژن ACE [۳۰] این تأثیر ژنی با پلی موفیسم I/D در اینترون ۱۶ ژن ACE وابسته بود [۳۱]. در چند مطالعه صورت گرفته ژنوتیپ DD ژن ACE با فعالیت بیشتر آنزیم ACE سرم رابطه مثبتی داشت [۱, ۸, ۱۱, ۲۳, ۲۵]. میزان ACE پلاسما در افراد DD حدوداً ۲ برابر افراد II بود و افراد ID در این میان قرار می گرفتند [۲۵]. در مطالعات پلی مورفیسم انجام گرفته نتایج ضد و نقیض زیادی وجود دارد به طوری که حتی در یک نژاد خاص گروهی بین بیماری CAD و پلی مورفیسم DD ژن ACE رابطه معنی دار گزارش کرده [۲۳] و گروهی رابطه ای در این میان ندیده اند [۱۱].

در این تحقیق پلی مورفیسم ژن ACE و فعالیت آنزیم ACE در سرم افراد دچار بیماری عروق کرونرو افراد نرمال اندازه گیری شد و رابطه احتمالی بین آنها با دیگر ریسک فاکتورها بررسی شد و همچنین اثر بحث بر انگیز مصرف تریاک بر روی بیماری CAD نیز به عنوان معضلی در درمان در نظر گرفته شد.

مواد و روشها

استاندارد هیپوریک اسید (HA) و سوبسترای هیپوریل هیستیدیل لوسین (HHL) از شرکت سیگما تهیه شدند. اسید فسفریک، اسید بوریک، پتاسیم کلراید، پتاس، KH_2PO4 و متا نول HPLC همگی از شرکت مرک خریداری شدند.

ساخت پرایمرها توسط شرکت Eurofins MWG Operon آلمان انجام شد، کیت استخراج DNA: Genomic DNA Extraction kit از شرکت Bioneer تهیه شد وژل آگارز، dNTP mix، Taq DNA Polym erase، همگی از شرکت سیناژن تهیه شد.

جهت انتخاب بیمار در فاصله بین فروردین تا مرداد سال ۱۳۸۷, از بین افراد مراجعه کننده به مرکز بهداشتی درمانی شهید مدرس تهران که مورد عمل آنژیو گرافی عروق کرونر قرار گرفتند ۲۰۴ نفر که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند انتخاب شدند. پس از انجام آنژیوگرافی و بر اساس رویت فیلم آن توسط متخصصین قلب و عروق افراد به دو گروه مبتلایان به بیماری عروق کرونر و افراد بدون این بیماری تقسیم شدند. طبق تعریف افراد نرمال افرادی بودند که زیر ۵۰٪ گرفتگی عروق کرونر داشتند و گروه مبتلایان نیز بر اساس تعداد رگهای با درگیری بیش از ۵۰٪ به گروه های با درگیری ۱ رگ (SVD) ، درگیری ۲ رگ (2VD) و درگیری ۳ رگ (3VD) تقسیم شدند. اطلاعات کلینیکی و دموگرافی مورد نیازدر این مطالعه نیزاز طریق پرسشنامه و آزمایشات و پرونده بیمار جمع آوری شد. پرسشنامه حاوی سووالاتی در مورد سن، جنس، سابقه خانوادگی، دیس لیپیدمی، دیابت، فشار خون، مصرف سیگار و مصرف تریاک بود . یک نمونه خون ازبیماران درهنگام عمل آنژیوگرافی بعد از اخذ رضایتنامه کتبی گرفته شد. نمونه گرفته شده دو قسمت شد از یک قسمت آن سرم استخراج شد و بلا فاصله در فریزر ۸۰- قرار گرفت تا در زمان بررسی فعالیت آنزیم استفاده شود، و قسمت دیگر آن جهت استخراج DNA استفاده شد که DNA استخراج شده نیز تا زمان آزمایش در فریزر ۸۰- قرار گرفت. این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تصویب شده بود.

برای اندازه گیری فعالیت ACE طبق کارهای قبلی [۳۲] به این صورت عمل می کنیم برروی ۱۰میکرولیتر سرم فرد ۴۰ میکرولیتر سوبسترای هیپوریل هیستیدین لوسین (HHL) ۳ میلی مولار اضافه کرده و بعد از ۳۰ دقیقه انکوباسیون در دمای ۳۷ ^{o}C با افزودن ۱۵۰ میکرولیتر اسید فسفریک ۵ مولار واکنش

1. Renin Angiotensin System

www.SID.ir

Archive of SID

بیماری	تعداد	Normal	SVD	2VD	3VD	*P value
فشار خون	مثبت	۳۰	۱۴	۱۴	۲۵	۰/۰۰۰
	منفی	۸۴	۱۴	۱۵	۸	
دیابت	مثبت	۲۲	۱۴	۱۷	۲۵	۰/۰۰۰
	منفی	۹۲	۱۴	۱۲	۸	
دیس لیپیدمی	مثبت	۵۰	۱۵	۱۸	۱۷	۰/۳۲۰
	منفی	۶۴	۱۳	۱۱	۱۶	
سابقهٔ خانوادگی	مثبت	۴۴	۱۵	۱۳	۱۱	۰/۳۸۰
	منفی	۷۰	۱۳	۱۶	۲۲	
مصرف سیگار	مثبت	۲۴	۸	۱۳	۱۴	۰/۰۱۹
	منفی	۹۰	۲۰	۱۶	۱۹	
مصرف تریاک	مثبت	۲۱	۶	۱۲	۱۴	۰/۰۰۸
	منفی	۹۳	۲۲	۱۷	۱۹	
جنسیت	زن	۶۴	۹	۱۱	۱۳	۰/۰۴۶
	مرد	۵۰	۱۹	۱۸	۲۰	
پلی مورفیسم	II	۲۳	۵	۱	۶	۰/۲۱
	ID	۵۰	۱۰	۱۴	۱۲	
	DD	۲۹	۱۰	۱۳	۱۴	

جدول ۱- میزان بروز ریسک فاکتورهای بررسی شده در بین افراد سالم وگروههای بیمار با درگیری ۱ رگ (SVD)، درگیری ۲ رگ (2VD) و درگیری ۳ رگ (3VD) بر حسب تعداد نفرات دارای ریسک فاکتور (مثبت) و افراد فاقد آن (منفی) و تفاوت آماری بین گروه ها بر اساس آزمون X^2.
* بر اساس آزمون X^2

را متوقف می کنیم. میزان اسید هیپوریک (HA) آزاد شده بر حسب میکرومول در دمای ۳۷ ^oC و مدت یک دقیقه را بعنوان فعالیت آنزیم ACE محاسبه می کنیم .

جهت اندازه گیری محصول تو لید شده (HA) از دستگاه HPLC با مشخصات زیر استفاده می شود .

دستگاه HPLC ساخت کمپانی Shimadzu، پمپ مدل LC 10 A Vp، دتکتور مدل SPD 10 A Vp ، کنترلر پمپ مدل SCL 10 A Vp، و نرم افزار Shimadzu Class Vp، ستون: Bondapak C18ت µ با ابعاد 4.6X 250 mm ، فاز متحرک ترکیب ۵۰ :۵۰ متانول با بافر KH2PO4 ۱۰ میلی مولار pH= 3 بود که با جریان ۱ml/min از ستون عبور کرده و در طول موج ۲۲۸ نانومتر ثبت گردید.

بررسی پلی مورفیسم I/D ژن ACE بر روی ۲۰۰ میکرو لیتر خون افراد هر دو گروه سالم و بیمار انجام شد.DNA ژنوم افراد با استفاده از کیت Genomic DNA Extraction kit (BIONEER) از لکوسیتهای خون استخراج شد. واکنش زنجیره پلی مر از (PCR) با پرایمر های اختصاصی با سکانس زیرانجام شد.

F=5ب CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT 3'

(24)

R=3ب GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT 5ب (25)

مخلوط PCR درحجم ۲۵ میکرو لیتر شامل:

2.5 µL Buffer 10x (pH=8.3)

0.75 µL MgCl2 (50 mM)

1 µL of each primer (10 µM)

1 µL of dNTP (10mM)

0.25 µL of Taq DNA polymerase

مراحل PCR پس از دناتوره کردن در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه طی تعداد ۳۵ سیکل (۹۵ درجه ۱ دقیقه و ۶۷ درجه ۱ دقیقه و۷۲ درجه ۱ دقیقه) و سپس یک مرحله طویل سازی به مدت ۱۰ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد انجام شد.

محصول PCR روی ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز و پس از رنگ آمیزی با اتیدیم بروماید زیر نور UV بررسی شد.

محصول PCR ژنوتیپ ژن ACE دو قطعه ایجاد می کند: محصول ژنوتیپ DD , قطعه ای به اندازه ۱۹۰ bp است. و در ژنوتیپ II اندازه این قطعه ۴۹۰ bp می شود. در صورت ژنوتیپ ID محصول دارای هر دو قطعه ۱۹۰ و ۴۹۰ bp خواهد بود.

www.SID.ir

Archive of SID

با استفاده از نرم افزار SPSS 16 روشهای آماری Logistic regression, ANOVA, Student t Test, Chi square و Correlation جهت آنالیز آماری استفاده شد.

یافته ها

نمونه سرمی ۲۰۴ نفر شرکت کننده در مطالعه بررسی گردید. که میانگین سنی آنها ۰/۷۰۰ ± ۶۱/۱۶ سال بود. بر اساس نتایج آنژیوگرافی افراد بیمار به گروههای نرمال (NL) درگیری ۱ رگ (SVD)، درگیری ۲ رگ (2VD) و درگیری ۳ رگ (3VD) تقسیم بندی شدند جدول ۱ میزان پراکندگی فاکتورهای بررسی شده را در بین این گروهها و افراد سالم نشان می دهد. بررسی ها نشان داد که شانس بیماری عروق کرونر در افراد دچار فشار خون، دیابت، جنس مذکر، سیگاری، مصرف کننده تریاک و پلی مورفیسم DD بیشتر از افراد سالم است (جدول ۲). فعالیت آنزیم ACE در بین گروه های نرمال و بیمار تفاوت معنی داری نداشت ولی در بین گروه های پلی مورفیسم در گروه DD دو برابر گروه II بود و در گروه ID بین این دو مقدار قرار داشت. این الگو هم در گروه افراد سالم و هم در گروه افراد بیمار حفظ شده بود. فعالیت آنزیم ACE در گروه بیماران فشار خونی تقریبا ۲ برابر گروه بدون فشار خون بود (۱/۴۴± ۱۳/۹ در برابر ۲/۸۳ ± ۲۵/۸ P< 0.001). همین اختلاف در بین بیماران دیابتی و غیر دیابتی نیز دیده شد (۱/۵۳ ± ۱۵/۸۳ در برابر ۲/۸۶ ± ۲۲/۹۶ P<0.05). فعالیت آنزیم ACE فقط در بیماران CAD و نه در افراد نرمال در بین افراد دیابتی و فشار خونی بالاتر از افراد بدون فشار خون و غیر دیابتی بود.

نکته جالب توجه این بود که شانس مصرف تریاک در افراد دارای پلی مورفیسم ID (OR= 5.82; CI= 1.64-20.6) و DD (OR= 3.48; CI= 0.94- 12.9) بالا بود.

بحث

تاکنون مطالعات زیادی بر روی بیماری های عروق کرونر قلب به خاطر اهمیت موضوع انجام گرفته است. این بیماری دارای ریسک فاکتورهای عمده ای همچون فشار خون است[۳, ۱۵]. هدف از این مطالعه بررسی رابطه بین پلی مورفیسم و میزان ACE (که نقش مهمی در فشار خون و تغییرات remodeling در قلب و عروق دارد) با بیماری عروق کرونری و ریسک فاکتورهای مهم بود. نتایج ما حاکی از آن بود که فعالیت ACE با فشار خون و دیابت تنها در بیماران قلبی ونه در افراد سالم رابطه دارد ولی رابطه ای بین فعالیت ACE و خود بیماری عروق کرونر مشاهده نگردید. چنین رابطه ای نیز قبلاً دیده نشده بود [۱۱] احتمال بیماری CAD در افراد دیابتی و فشار خونی خیلی زیاد بود ولی با اینحال احتمال بیماری عروق کرونری در پلی مورفیسم DD ژن ACE هم پای مصرف سیگار، جنس مذکر، و افراد مصرف کننده تریاک بود (جدول ۲). اما نکتهٔ جالب توجه در این مطالعه وضعیت افراد مصرف کنندهٔ اوپیوئید از نظر بیماری های قلبی‌ت عروقی بود. نه تنها هیچ نشانه ای از منفی بودن بیماریها یی مثل فشار خون، دیابت، چربی خون در مصرف کنندگان اوپیوم دیده نشد، بلکه حتی بر عکس، مصرف کنندگان اوپیوم عمدتاً افراد فشار خونی بودند. بر خلاف نظر عامه ، رابطه ای بین مصرف اوپیوم و کاهش بیماری های قلبی عروقی مشاهده نگردید بلکه حتی درصد مصرف کنندگان اوپیوم در بیماران عروق کرونری، بیشتر از افراد نرمال بود (جدول ۱).

در مطالعه ای که بین تأثیر پلی مورفیسم بر فعالیتACE انجام شد ۱۴۱ نوجوان سفید پوست و ۶۲ نوجوان سیاه پوست سالم با میانگین سنی ۱۴/۷ سال بررسی شدند [۴] و آلل D در جمعیت سفید پوست با افزایش فعالیت ACE هماهنگ بود در حالی که در بین نوجوانان سیاه پوست چنین رابطه ای دیده نشد [۴]. نکته دیگر این بود که رابطه مثبتی بین فعالیت ACE و فشار خون دیاستولی وجود داشت [۴]. در مطالعه ای در بین ۹۲۰ نفری که آنژیوگرافی شده بودند پلی مورفیسم I/D و فعالیت ACE بررسی شد [۱۲]. در کل جمعیت مورد مطالعه و هم چنین در بین گروه CAD و MI رابطه ای قوی بین پلی مورفیسم ژن و فعالیت ACE مشاهده شد. به طوری که فعالیت ACE در گروه DD حدوداً دو برابر گروه II بود.

اما رابطه ای بین ژنوتیپ های ACE و فعالیت ACE با CAD در کل جمعیت مشاهده نشد. در گروه های خاص مثل افراد غیر سیگاری و با BMI یا چربی پایین رابطه ای بین ژنوتیپ DD با MI و CAD دیده شد. از طرف دیگر رابطه فعالیت ACE با CAD یا MI در گروه های کم خطر نیز

www.SID.ir

Archive of SID

ریسک فاکتور	OR*	CI**		P value
		حد بالا	حد پایین	
افراد با فشار خون بالا	۴/۰۱۱	۷/۲۴۸	۲/۲۲۰	۰/۰۰۰
افراد دیابتی	۶/۸۸۸	۱۲/۹۴۳	۳/۶۶۵	۰/۰۰۰
جنس مذکر	۲/۲۱۱	۳/۸۹۵	۱/۲۵۵	۰/۰۰۶
افراد سیگاری	۲/۳۸۶	۴/۴۲۹	۱/۲۸۶	۰/۰۰۶
مصرف کنندگان تریاک	۲/۴۴۳	۴/۶۳۷	۱/۲۸۷	۰/۰۰۶
افراد دارای پلی مورفیسم DD	۲/۴۴۵	۵/۷۲۵	۱/۰۴۵	۰/۰۳۹
افراد دارای پلی مورفیسم DD که دارای فشار خون و دیابت نیز هستند	۳/۰۵۴	۸/۰۹۱	۱/۱۵۳	۰/۰۲۵

جدول ۲- اثر ریسک فاکتورها بر شانس ابتلا (OR) به بیماری عروق کرونری با استفاده از رگرسیون منطقی

* OR= Odds ratio

مشاهده نگردید [۱۲].

در مطالعه دیگری که در ۹۸ فرد نژاد قفقازی با بیماری CAD صورت گرفت پلی مورفیسم I/D فقط با میزان فعالیت ACE همراه بود و تأثیری بر غلظت آنژیوتانسین II، رنین و اندوتلین نداشت [۱]. در مطالعه ای که قبلاً در ایران صورت گرفته است میزان فعالیت ACE و رابطه آن با پلی مورفیسم در یک جمعیت سالم ۸۸ نفری بررسی شد که تعداد ژنوتیپ DD=31 , ID=22 و II=33 نفر بود و چنین نتیجه گیری شد که شایع ترین ژنوتیپ، ژنوتیپ هموزیگوت I است و این گروه نیز کمترین فعالیت ACE را داشتند [۲۱]. در مطالعه ای در ژاپن [۱۱] ژنوتیپ ACE در بین ۹۴۷ بیمار CAD و ۸۹۳ فرد سالم مقایسه شد. هیچ رابطه ای بین ژنوتیپ DD با CAD در بین مردان و زنان مشاهده نشد. در افراد بدون ریسک فاکتور (BMI کم، بدون سابقه فشار خون، دیابت شیرین و چربی خون) نیز رابطه ای مشاهده نشد. هم چنین رابطه ای بین میزان ACE سرمی و بیماری CAD به تنهایی و یا در گروه های ژنوتیپی بدست نیامد. اما رابطه بین فعالیت ACE و ژنوتیپ آنزیم ACE در افراد سالم و CAD در بین مردان و زنان دیده شد و نویسندگان نتیجه گیری کردند که بین پلی مورفیسم ACE و تغییرات فعالیت ACE ناشی از ژنوتیپ با بیماری CAD در افراد ژاپنی رابطه ای وجود ندارد [۱۱]. مطالعه دیگری نیز نشان می دهد که بین ژنوتیپ ACE از نظر پلی مورفیسم DD و فعالیت آنزیم ACE رابطه ای وجود ندارد [۸]. در مطالعه دیگری که در ژاپن با مقایسه ۱۰۰ فرد سالم با ۱۷۸ بیمار دچار CAD به عمل آمد ژنوتیپ DD همبستگی نزدیکی با CAD نشان داد ($r=0.58$; $P<0.05$) و هر چه تعداد عروق درگیر بیشتر بود این همبستگی قوی تر بود [۲۳]. بررسی پلی مورفیسم I/D و فعالیت ACE در بین ۲۷۱ چینی (۱۱۴ فرد بیمار و ۱۵۵ فرد سالم) نشان داد که توزیع آلل ها و فعالیت آنزیم ACE در بین افراد CAD و سالم با هم فرقی ندارد. و در بین افراد با ریسک کمتر نیز رابطه ای دیده نشد.

هم چنین در بین افراد سکته کرده نیز رابطه ای وجود نداشت و این ارتباط با شدت CAD نیز مشاهده نگردید [۸]. در مطالعه ای که در اتریش انجام شد پلی مورفیسم ژن ACE در ۳۱۵ بیمار قلبی با ۱۴۹ فرد نرمال مقایسه شد و هیچ همبستگی بین ژنوتیپ DD و بیماری قلبی در گروه بیماران کم خطر مشاهده نشد [۱۰]. همچنین مقایسه پلی مورفیسم ACE در ۸۲ فرد جوان دچار CAD و ۵۰ فرد سالم در همان گروه سنی هیچ رابطه‌ای را نشان نداد [۲۰]. اما در مطالعه ای دیگر در بیماران دیابتی تیپ ۲ این همبستگی بسیار قوی بود [۲۶]. این مطالعه بر روی ۱۳۲ بیمار قلبی و ۱۸۴ فرد به ظاهر سالم انجام گرفته بود [۲۶]. در مطالعه (Caerphilly Prospective Heart Disease Study) [۱۹] در بین ۱۲۲۶ نفر ژنوتیپ‌های ACE با ریسک فاکتورهای دیگر بررسی شدند.

در کل جمعیت رابطه‌ای بین پلی مورفیسم و CAD یافت نشد ولی با محدود کردن جمعیت و حذف افراد با ریسک فاکتور چربی بالا (TC/HDL بالا) از کل جمعیت این رابطه برقرار شد و با محدودتر کردن جمعیت مانند فشار خون بالای ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه و BMI بالا این رابطه بیشتر تقویت شد و چنین نتیجه گیری شد که ژنوتیپ DD در افراد بدون ریسک فاکتورهای کلاسیک می‌تواند بیماری CAD را پیش‌گویی کند [۱۹]. در یک مطالعه کوهورت که بر روی ۹۰۷ نفر انجام گرفت،

www.SID.ir

Archive of SID

۴۰۸ نفر قبل از سن ۵۵ سالگی دچار CAD شدند که شانس حضور ژنوتیپ DD در این افراد بعد از اعمال فاکتورهای مداخله گر ۱/۲۲ =OR بود [۱۷]. از آن جا که ژن ACE یکی از کاندیداهای بیماری های قلبیت عروقی است بنابراین در مطالعه ECTIM وابستگی احتمالی بین پلی مورفیسم ACE و سکته قلبی مورد بررسی قرار گرفت [۷]. در کل جمعیت همبستگی بین ژنوتیپ کوتاه تر DD و تعداد بیشتر MI مشخص شد [۷]. ولی از طرف دیگر توزیع پلی مورفیسم در بین گروه های پرخطر مانند فشار خونی، BMI بالا، دیس لیپیدمی، سیگاری و فیبرینوژن بالا تفاوتی با یکدیگر نشان ندادند. بنابراین پلی مورفیسم ژن ACE می تواند در افراد کم خطر قابل توجه باشد. نتایج نشان داده که شانس سکته قلبی در گروه کم خطر با پلی مورفیسم DD افزایش یافته است ۳/۲ =OR و بر عکس در گروه پرخطر (عاری از افراد گروه کم خطر) اصلاً رابطه ای وجود نداشت [۷]. هیچ رابطه ای بین پلی مورفیسم ژن ACE و میزان فشار خون مشاهده نشده است [۱۴].

وجود چنین رابطه ای می توانست به علت تأثیر ACE بر تونیسیته و ساختمان عروق خونی باشد اما اثرات تخریبی DD فقط محدود به جریان خون کرونری است [۱۸]. یا مربوط به عروق آترواسکلروزه شده است. هم چنین مکانیسم های تنظیمی مانند افزایش ناتریوز اثر ACE را بر روی عروق محیطی خنثی می کند[۱۸]. با توجه به مطالعات مختلف و زیادی که بین جوامع و نژادهای مختلف صورت گرفته به نظر می رسد که رابطه بین ژنوتیپ ACE و بیماری عروق کرونر مخصوص نژاد قفقازی باشد [۷]. در مطالعه ما هم شانس بیماری عروق کرونر در بین ژنوتیپ DD بیشتر بود و این احتمال با احتساب افراد دیابتی و فشار خونی بیشتر می شد (جدول ۲). در حالی که در گروه فاقد ریسک فاکتورهای دیابت و فشار خون رابطه ای بین بیماری و پلی مورفیسم DD دیده نشد. در مطالعه ای دیگر که به پیش آگهی ونتایج کوتاه مدت انفارکتوس حاد میوکارد در بین معتادان به تریاک در مرکز قلب تهران می پرداخت حدود ۲۸٪ از ۱۶۰ بیمار پذیرفته شده در مطالعه معتاد به تریاک بودند.

نتایج نشان داد که فقط طول مدت بستری در بیماران معتاد نسبت به غیر معتاد طولانی تر بوده (۱۱/۳ روز در مقابل ۸/۷ روز) و دو گروه در سن، EF، محل MI، پیک آنزیمی، یافته های آنژیوگرافی، ریسک فاکتورها (بجز مصرف سیگار و میزان تری گلیسرید)، مرگ و میر در بیمارستان ، احتیاج به بستری مجدد ، مرگ ومیر ۶ ماهه بعد و نیاز به روسکولاریزاسیون تفاوت معنی داری نداشتند [۹].

در مطالعه ای دیگر که در شهر یزد در بین سال های ۱۳۷۹ الی ۱۳۸۰ انجام شد از ۵۵۶ بیمار بستری شده به علت انفارکتوس حاد میوکارد، شیوع اعتیاد در بین بیماران ۱۹٪ بود حال آنکه این میزان در جمعیت شهر چیزی حدود ۲/۸-۲ درصد گزارش شد. هیچ تفاوت معنی داری در شیوع ریسک فاکتورهای دیگر در بین دو گروه مشاهده نشد. با این حال مرگ و میر در بیمارستان در بین معتادان ۱۸/۶ درصد و در بین افراد غیر معتاد ۶/۲ درصد بود و اعتیاد به تریاک به عنوان یک ریسک فاکتور در نظر گرفته شد [۲۷].

در مطالعه ما هم درصد مصرف تریاک در بین بیماران بیشتر از افراد عادی بود و احتمال بیماری در مصرف کنندگان تریاک بالاتر از افراد عادی بود (جدول ۲).

نکته دیگر اینکه شانس مصرف تریاک در پلی مورفیسم ID و DD بیشتر از گروه II بود. با توجه به اینکه داروهای مهار کنندهٔ ACE جایگاه شناخته شده ای در درمان بیماری های قلبی، عروقی دارند ولی فعالیت ACE فقط با بیماری فشار خون رابطه دارد پس احتمالاً فعالیت ACE به صورت غیر مستقیم با بیماری های قلبی عروقی در ارتباط است.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد (طرح تحقیقاتی). از زحمات جناب آقای دکتر میر فخرایی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب نیز تشکر می شود.

www.SID.ir

Archive of SID

References

[1] Al-Fakhri N, Linhart RE, Philipp M, Heidt M, Hehrlein FW, Gardemann A, Katz N, Endo thelin-1 and vasopressin plasma levels are not associated with the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin I-converting enzyme gene in patients with coronary artery disease. ***J Hum Hypertens*** 17 (2003) 133-138.

[2] Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, Warnet JM, Corvol P, Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. ***J Lab Clin Med*** 117 (1991) 33-39.

[3] Almas A, Ham eed A, Sultan FA, Knowledge of coronary artery disease (CAD) risk factors and coronary intervention am ong university students. ***J Pak Med Assoc*** 58 (2008) 553-557.

[4] Bloem LJ, Manatunga AK, Pratt JH, Racial difference in the relationship of an angiotensin I-converting enzyme gene polym orphism to serum angiotensin I-converting enzyme activity. ***Hypertension*** 27 (1996) 62-66.

[5] Bull HG, Thornberry NA, Cordes EH, Purification of angiotensin-converting enzy me from rabbit lung and human plasma by affinity chromatography. ***J Biol Chem*** 260 (1985) 2963-2972.

[6] Cambien F, Alhenc-G elas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovao R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C, Familial resemblance of plasma angiotensin-con verting enzyme level: the Nancy Study. ***Am J Hum Genet*** 43 (1988) 774-780.

[7] Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al., Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. ***Nature*** 359 (1992) 641-644.

[8] Chiang FT, Lai ZP, Chern TH, Tseng CD, Hsu KL, Lo HM, Tseng YZ, Lack of association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and coronary heart disease in a Chinese population. ***Jpn Heart J*** 38 (1997) 227-236.

[9] Davoodi G, Sadeghian S, Ak hondzadeh S, Darvish S, Alidoosti M, Amirzadegan A, Comparison of Specifications, Short Term Outcome and Progno-sis of Acute Myocardial Infarction in Opium Dependent Patients and Nondependents. ***Journal Of Tehran Heart Center*** 1 (2006) 43-47.

[10] Friedl W, Krempler F, Paulweber B, Pichler M, Sandhofer F, A deletion polymorphism in the angiotensin converting enzy me gene is not associated with coronary heart disease in an Austrian population. ***Atherosclerosis*** 112 (1995) 137-143.

[11] Fujimura T, Yokota M, Kato S, Hirayama H, Tsunekawa A, Inagaki H, Takatsu F, Nakashima N, Yamada Y, Lack of association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism or serum enzyme activity with coronary artery disease in Japanese subjects. ***Am J Hypertens*** 10 (1997) 1384-1390.

[12] Gardemann A, Weiss T, Schwartz O, Eberbach A, Katz N, Hehrlein FW, Tillmanns H, Waas W, Haberbosch W, Gene polymorphism but not cataly tic activity of angiotensin I-converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low-risk patients. ***Circulation*** 92 (1995) 2796-2799.

[13] Guy JL, Lambert DW, Warner FJ, Hooper NM, Turner AJ, Membrane-associate d zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2. ***Biochim Biophys Acta*** 1751 (2005) 2-8.

[14] Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM, Absence of linkage between the angiotensin converting enzy me locus and human essential hypertension. ***Nat Genet*** 1 (1992) 72-75.

[15] Krishnaswami S, Jose VJ, Joseph G, Lack of correlation between coronary risk factors and CAD severity. ***Int J Cardiol*** 47 (1994) 37-43.

[16] Lee YA, Lindpaintner K, Role of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive cardiac hypertrophy. ***Eur Heart J*** 14 Suppl J (1993) 42-48.

[17] Loew M, Hoffmann MM, Hahmann H, Maerz W, Brenner H, Rothenb acher D, Genotype combinations of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin-converting enzy me genes and risk for early onset of coronary heart disease. ***Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*** 13 (2006) 449-456.

[18] Magrini F, Shimizu M, Roberts N, Fouad FM, Tarazi RC, Zanchetti A, Converting-enzyme inhib ition and coronary blood flow. ***Circulation*** 75 (1987) I168-174.

[19] Mattu RK, Needham EW, Galton DJ, Frangos E, Clark AJ, Caulfield M, A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary

www.SID.ir

Archive of SID

artery disease in the Caerphilly Heart Study. ***Circulation*** 91 (1995) 270-274.

[20] Miettinen HE, Korpela K, Hamalainen L, Kontula K, Polymorphisms of the apolipoprotein and angiotensin converting enzyme genes in young North Karelian patients with coronary heart disease. ***Hum Genet*** 94 (1994) 189-192.

[21] Mohammadi F, Zabani S, Ziaei A, Effect of angiotensin converting enzyme (ACE) insertion (I)/ deletion (D) gene polymorphism on serum ACE level in Iranian people. ***J Urmia Univ Med Sci*** 1 (2001) 74-82.

[22] Motwani JG, Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. ***J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*** 3 (2002) 72-78.

[23] Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K, Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. ***Circulation*** 90 (1994) 2199-2202.

[24] Pantoliano MW, Holmquist B, Riordan JF, Affinity chromatographic purification of angiotensin converting enzyme. ***Biochemistry*** 23 (1984) 1037-1042.

[25] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soub rier F, An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzy me gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. ***J Clin Invest*** 86 (1990) 1343-1346.

[26] Ruiz J, Blanche H, Cohen N, Velho G, Cambien F, Cohen D, Passa P, Froguel P, Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-i nsulin-dependent diabetes mellitus. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 91 (1994) 3662-3665.

[27] Sadr Bafghi SM, Rafiei M, Bahadrzadeh L, Namayandeh SM, Soltani MH, Motafaker M, Andishmand A, Is opium addiction a risk factor for acute my ocardial infarction. ***Acta Medica Iranica*** 43 (2005) 218-222.

[28] Sibley S, Hypertension, obesity, and the renin-angiotensin system: a tale of tight associations. ***Minn Med*** 86 (2003) 46-48.

[29] Snyder FA, Drug combinations and all cause mortality in heart disease: dosages and types of ACE inhibitors need to be known. ***BMJ*** 331 (2005) 159; author reply 160.

[30] Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, Corvol P, Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 85 (1988) 9386-9390.

[31] Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F, Evidence, from combined segregation and linkage analys is, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. ***Am J Hum Genet*** 51 (1992) 197-205.

[32] Ziai SA, Salehian P, Mahmoudian M, Study of serum and tissues angiotensin converting enzyme (ACE) activity in rat with gentam icin induced renal toxicity. ***Ren Fail*** 25 (2003) 923-933.

www.SID.ir