



## Association between ACE gene deletion/insertion polymorphism and mitral valve prolapse in Mazandaran Province, Northern Iran

Tanaz Taghavi <sup>1</sup>, Rasoul Zahmatkesh Roudsari <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Genetic, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

<sup>2</sup> Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

\*Corresponding author: Rasoul Zahmatkesh Roudsari, Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

Email: rasoul.zahmatkesh@iaou.ac.ir

Received: 29 November 2023 Revised: 15 May 2024 Accepted: 15 May 2024

### Abstract

**Background and Aim:** Mitral valve prolapse is a cardiac condition affecting the valve between the heart's left chambers, with genetic factors playing a significant role. This study aimed to assess the relationship between ACE gene deletion/insertion polymorphism and mitral valve prolapse in Mazandaran Province, located in northern Iran.

**Methods:** This case-control study included 90 patients with mitral valve prolapse and 95 healthy individuals as the control group. Genomic DNA was extracted from blood leukocytes, and genotypes and allelic frequencies were determined using the GAP-PCR method.

**Results:** The frequencies of II, ID, and DD genotypes of the ACE gene in patients were 22.22%, 42.22%, and 35.46%, respectively, while in the control group, they were 32.63%, 45.26%, and 22.1%, respectively. A statistically significant difference was observed in the frequency of the DD genotype in patients compared to the control group ( $P=0.048$ ,  $CI=1.00-3.70$ ,  $OR=1.92$ ). The odds ratio indicated that the D allele increased the probability of mitral valve prolapse by 1.58 times more than the I allele ( $OR=1.58$ ). Furthermore, the frequency of the DD genotype was significantly higher in patients with high blood pressure (33.9%) compared to those without high blood pressure (12.7%) ( $P=0.02$ ).

**Conclusion:** The results suggest a potential association between the I/D polymorphism of the ACE gene and mitral valve prolapse. However, further studies involving larger populations are necessary to confirm these findings.

---

**Keywords:** ACE gene, Polymorphism, Mitral valve prolapse



## ارتباط بین پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE و پرولاپس دریچه میترال در استان مازندران در شمال ایران

طناز تقوی<sup>۱</sup>، رسول زحمتکش رودسری<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران  
<sup>۲</sup> گروه زیست سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۹/۸ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۲۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۲۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** پرولاپس دریچه میترال، یک اختلال دریچه‌ای قلب است که دریچه بین حفره‌های چپ قلب را تحت تاثیر قرار می‌دهد. عوامل ژنتیکی نقش مهمی در بروز پرولاپس دریچه میترال دارند. هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE با پرولاپس دریچه میترال در استان مازندران بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه موردی-شاهدی، ۹۰ بیمار مبتلا به پرولاپس دریچه میترال و ۹۵ فرد سالم به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. پس از استخراج DNA ژنومی از لکوسیت‌های خون، ژنوتیپ‌ها و فراوانی آللی در بیماران و افراد کنترل به روش GAP-PCR تعیین شد.

**یافته‌ها:** فراوانی ژنوتیپ‌های II، ID و DD ژن ACE در بیماران به ترتیب ۲۲/۲۲، ۴۲/۲۲ و ۳۵/۴۶ درصد و در گروه کنترل به ترتیب ۳۲/۶۳، ۴۵/۲۶ و ۲۲/۱۱ درصد بود. تفاوت آماری معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ DD، در بیماران نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ( $P=0/048$ ،  $OR=1/92$ ،  $CI=1/00-3/70$ ). با توجه به نسبت شانس به‌دست آمده، آلل D احتمال ابتلا به پرولاپس دریچه میترال را ۱/۵۸ برابر بیشتر از آلل I افزایش می‌دهد ( $OR=1/58$ ). فراوانی ژنوتیپ DD، به‌طور معنی‌داری در بیماران (۳۳/۹ درصد) دارای فشار خون بالا نسبت به بیماران بدون فشار خون (۱۲/۷ درصد) بیشتر بود ( $P=0/02$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌رسد پلی مورفیسم I/D ژن ACE با پرولاپس دریچه میترال مرتبط باشد. اگرچه جهت تایید نیاز است مطالعاتی بر روی جمعیت‌های بزرگتر انجام شود.

**کلیدواژه‌ها:** ژن ACE، پلی مورفیسم، پرولاپس دریچه میترال

به ماهیچه‌های قلب رخ می‌دهد. در برخی از موارد، مانند افراد مبتلا به سندرم مارفان، پرکاری تیروئید و بارداری این مشکل با اختلالات بافت همبند همراه می‌باشد [۸،۹]. اگرچه MVP اغلب به عنوان یک بیماری خوش خیم در نظر گرفته می‌شود اما شواهد جدید نشان داده که MVP با آریتمی‌های پیچیده بطنی و مرگ ناگهانی قلبی مرتبط است [۱۰].

بیشتر موارد در بیماران، علائم متفاوتی همچون درد قفسه سینه، تنگی نفس، دیس ریتمی، اضطراب و بی‌خوابی مشاهده می‌شود، با این حال تعدادی از بیماران نیز فاقد علائم فوق هستند. با توجه به این نکته که اکثراً بیماری پرولاپس به طور ژنتیکی در افراد دیده می‌شود، بنابراین عوامل ژنتیکی تاثیر بیشتری در بیماری دارند. مطالعه روی خصوصیات MVP تنها با آنالیز شجره نامه‌ها، بررسی افرادی که بطور ارثی دچار بیماری بوده یا تشخیص صدای ناهنجار در قلب فرد مشخص می‌شوند. مطالعات گسترده غربالگری ژنومی انسان نشان‌دهنده پیوستگی کروموزوم‌های ۱۷، ۱۶، ۱۳، ۱۱ و X با بیماری MVP است. اگرچه رمزگشایی ژنتیکی در ارتباط با MVP در حال انجام است ولی تاثیر جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های ماتریکس خارج سلولی مانند FBN-1، TGF- $\beta$ ، FLNA، DCHS1 و DZIP1 با بیماری MVP مشخص شده است [۱۱]. برخی از مطالعات گزارش داده‌اند که بیماران مبتلا به MVP دارای اختلال در عملکرد اتونوم یا عصبی غدد درون ریز و همچنین تنظیم سیستم رنین-آلدوسترون هستند که می‌تواند منجر به انواع مختلفی از علائم در بیماران شود [۱۲]. سیستم رنین-آنژیوتانسین ممکن است در پاتوژنز MVP نقش داشته باشد. ژن آنزیم میدل آنژیوتانسین (Angiotensin-Converting Enzyme) به‌عنوان یک کاندید در رشد و عملکرد قلب و سیستم تنفسی مطرح بوده و از طریق سیستم رنین آنژیوتانسین (Renin-Angiotensin System) نقش اساسی در کنترل عملکرد غدد درون ریز بدن ایفا می‌نماید. آنزیم میدل آنژیوتانسین ACE باعث تبدیل آنژیوتانسین ۱ به پپتید فعال بیولوژیکی آنژیوتانسین ۲ می‌شود. آنژیوتانسین ۲ یک جزء کلیدی در گردش خون بوده نقش مهمی در کنترل فشار خون، هموستاز سدیم، حجم مایع و تعادل الکترولیت ایفا می‌کند [۱۳، ۱۴]. مطالعات تجربی نشان داده که آنژیوتانسین ۲، به صورت de novo در قلب دارای خواص اتوکراین و پاراکراین متفاوتی است، که با اثر بر پروتئین میوفیبروبلاست باعث افزایش سنتز کلاژن در بافت قلب می‌شود و این عمل در تشکیل بافت دریچه میترال موثر است. آنژیوتانسین مکانیسم مولکولی فوق را به واسطه تنظیم مسیر اتوکراین TGF- $\beta$ 1 در بافت همبند با فعال سازی پروتئین کینازهای فعال شده با میتوز انجام می‌دهد. علاوه بر این، مطالعات نشان داده که این آنزیم در بافت دریچه قلب انسان از فعالیت بالایی برخوردار است. اختلال در مسیر تنظیمی سیستم رنین آنژیوتانسین با پرولاپس دریچه میترال ارتباط دارد [۱۵]. از سوی دیگر فشار خون بالا یک عامل خطر قوی برای بیماری‌های دریچه‌ای قلب

بیماری‌های قلبی-عروقی (Cardiovascular Diseases) یکی از مهم‌ترین علل مرگ و میر در سراسر دنیا می‌باشد و بر اساس داده‌های آماری سازمان بهداشت جهانی هر ساله باعث ۱۷/۹ میلیون مرگ می‌شود [۱]. انواع مختلفی از بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد که از طرق مختلف بر قلب و رگ‌های خونی تاثیر می‌گذارند، مهم‌ترین این بیماری‌ها شامل بیماری عروق کرونر، بیماری دریچه‌ای قلب، بیماری رماتیسم قلبی است. انواع دیگر بیماری‌های قلبی در حدود ۲۰ درصد موارد بیماری را در افراد نشان می‌دهد [۱، ۲].

بیماری‌های دریچه‌ای قلب (Valvular Heart Disease) از جمله مشکلات جدی در سلامت هستند که می‌توانند زندگی بیماران را به شدت تحت تاثیر قرار دهند و یکی از علل اصلی عوارض قلبی عروقی و مرگ و میر می‌باشند. انواع بیماری‌های دریچه قلبی که منجر به کاهش کیفیت زندگی مبتلایان می‌شوند شامل تنگی دریچه، نارسایی دریچه قلبی و پرولاپس دریچه میترال هستند [۳، ۴]. قلب دارای چهار دریچه میترال، تریکوسپید، ریوی و آئورت است. شایعترین فرم ناهنجاری دریچه میترال در کشورهای در حال توسعه در سطح جهانی پرولاپس دریچه میترال (Mitral valve prolapse) است. میزان شیوع نارسایی دریچه میترال در بین زنان و مردان تقریباً با هم برابر بوده ولی شیوع MVP در زنان بیشتر است که در حدود ۳ تا ۵ درصد از کل جمعیت بزرگسال جهان را درگیر نموده و شیوع آن با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد [۴، ۵]. دریچه میترال طبیعی از یک ساختار ماتریکس خارج سلولی سه لایه تشکیل شده: لایه فیبری که کششی بوده و شامل الیاف کلاژن است، لایه اسفنجی که متراکم بوده و از کلاژن و پروتئولیکان تشکیل شده و لایه دهلیزی که توانایی کشش دارد و شامل رشته‌های الاستیک است [۶]. در دریچه میترال فرد بیمار، ضخیم شدن دیواره همراه با ضخیم شدن غیرطبیعی لایه اسفنجی مشاهده می‌گردد که ناشی از رسوب بیش از حد پروتئولیکان است که این حالت با کاهش فیبرهای کلاژن، تکه تکه شدن الاستین، فعال شدن میوفیبروبلاست و بیان بیش از حد آنزیم‌های پروتئولیتیک همراه است [۷].

پرولاپس به معنی افتادگی است، MVP وضعیتی است که در آن یک یا هر دو لت (فلپ) دریچه میترال ضخیم‌تر، شل‌تر و نرم‌تر از حد طبیعی می‌شوند. در این وضعیت دریچه میترال در هنگام انقباض قلب به سمت دهلیز چپ آویزان گشته و به طور کامل بسته نشده و باعث ورود خون به سمت دهلیز چپ می‌شود. اگرچه بیماری MVP اغلب اوقات خوش خیم است اما می‌تواند منجر به نارسایی شدید میترال، آریتمی فوق بطنی و نارسایی قلب و حتی باعث مرگ ناگهانی بیمار شود. در بیشتر موارد، پرولاپس این دریچه به دلایل ناشناخته رخ می‌دهد اما اغلب موارد MVP ژنتیکی بوده و معمولاً پرولاپس به دلیل وجود اشکال در بافت متصل کننده دریچه میترال

MVP و ۹۵ فرد سالم به عنوان گروه کنترل بررسی شدند. حجم نمونه برای هر گروه بر اساس جدول استاندارد مورگان مشخص شد.

افراد بیمار پس از تایید پزشک متخصص قلب و عروق (با روش اکوکاردیوگرافی) از بین مراجعه کنندگان به بیمارستان فاطمه زهرا ساری در بازه زمانی اردیبهشت تا مهر ۱۴۰۱ انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به پرولاپس دریچه میترال حالت غیرسندرمی با علائم بالینی تپش قلب، درد قفسه سینه همراه با سرگیجه و فشار خون بود. افرادی که همزمان مبتلا به سایر بیماری ها مانند دیابت بودند از مطالعه حذف شدند. تمامی افراد مورد مطالعه، بومی و ساکن استان مازندران بوده و افراد غیر بومی و مسافر نیز از مطالعه خارج شدند. همچنین به دلیل ارتباط داشتن پلی مورفیسم I/D ژن ACE با بیماری دیابت، افراد مبتلا به دیابت نیز از مطالعه خارج شدند [۲۱].

شرح حال بیماران شامل سن، جنس، سابقه فشار خون و شدت بیماری از پرونده پزشکی آنها جمع آوری گردید. افراد سالم در گروه کنترل در محدوده سنی افراد بیمار، بدون سابقه خانوادگی بیماری قلبی و فشار خون در خود و سایر بستگان درجه یک بودند.

#### استخراج DNA و تعیین پلی مورفیسم

از افراد متعلق به گروه های بیمار و کنترل یک میلی لیتر خون اخذ شد و به منظور جلوگیری از لخته شدن، نمونه های خون درون لوله های آغشته به EDTA ذخیره و لوله های حاوی نمونه به فریزر -۲۰- درجه سانتی گراد آزمایشگاه ژنتیک منتقل و تا زمان استخراج DNA نگهداری شدند. استخراج DNA از لوکوسیت های خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA ژنومی Roche genomic DNA isolation kit (Roche- ساخت کشور آلمان) طبق دستورالعمل انجام شد. غلظت و کیفیت DNA استخراج شده توسط اسپکتروفتومتری (ایندورف- آلمان) و الکتروفورز افقی (پدیده نوژن- ایران) بر روی ژل آگارز ۱ درصد ارزیابی شد. برای تعیین تنوع ژنتیکی جایگاه rs1799752 ژن ACE از روش GAP-PCR استفاده شد. در این روش جهت شناسایی پلی مورفیسم مورد نظر از یک جفت پرایمر (شرکت ژن فناوران ایران) که توالی آنها در جدول ۱- آمده، استفاده گردید. اختصاصی بودن پرایمرها برای توالی های مورد نظر با استفاده از برنامه NCBI Blast بررسی شد. حجم کلی هر واکنش ۲۵ میکرولیتر شامل، ۳ میکرولیتر DNA ژنومی، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها، ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس 2X red mastermix (آملیکون- دانمارک) و ۷/۵ میکرولیتر آب مقطر استریل بود. شرایط واکنش زنجیره ای پلیمرز با واسرشت سازی اولیه ۵ دقیقه ای در دمای ۹۴°C، ۳۵ سیکل در دمای ۹۴°C (۳۰ ثانیه)، ۵۸°C (۴۵ ثانیه)، ۷۲°C (۶۰ ثانیه) و سرانجام به مدت ۸ دقیقه در ۷۲°C در دستگاه ترموسایکلر (Bio-Rad) تنظیم گردید. محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲٪

مطرح بوده که با افزایش فشار اضافی به بطن چپ ارتباط دارد. این افزایش فشار خون در طولانی مدت می تواند منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی دریچه میترال شود. یکی از ژن های کاندید در بروز فشارخون بالا، ژن ACE در سیستم رنین آنژیوتانسین است که نقش حیاتی در کنترل فشار خون طبیعی بدن دارد. مطالعات متاآنالیز نشان دهنده ارتباط پلی مورفیسم ژن ACE با پاتوژنز فشارخون در جمعیت های مختلف دنیا است [۱۶].

ژن ACE روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۷ انسان قرار دارد (17q23.3). این ژن ۲۱ کیلوباز (kb) طول داشته و شامل ۲۶ اگزون و ۲۵ اینترون می باشد. تاکنون ۱۳ پلی مورفیسم متفاوت برای ژن ACE گزارش شده که یکی از متداول ترین پلی مورفیسم های این ژن، پلی مورفیسم حذف درج (I/D) در انسان می باشد. این پلی مورفیسم عامل تعیین کننده مقدار ACE در پلاسما خون است [۱۷]. در اینترون ۱۶ ژن ACE، یک پلی مورفیسم همراه با حذف یا اضافه شدن یک توالی ۲۸۷ جفت بازی بنام Alu شناسایی شده که باعث بروز سه ژنوتیپ (هموزیگوت II، هتروزیگوت ID و هموزیگوت DD) در انسان می گردد. اگرچه پلی مورفیسم I/D در یک منطقه غیرکدکننده (یعنی اینترون) از ژن ACE واقع شده اما محققین دریافته اند که نقش آل D، مربوط به افزایش فعالیت ACE در سرم بوده و بالاترین مقدار ACE مربوط به ژنوتیپ DD و کمترین مقدار آن مربوط به ژنوتیپ II در سرم است. همچنین افراد دارای ژنوتیپ ID مقدار متوسطی از ACE را دارند [۱۸، ۱۹]. اختلال در سیستم رنین-آنژیوتانسین نقش مهمی در پیشرفت بیماری های قلبی عروقی در انسان دارد. سطوح بالای آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ در پلاسما خون با افزایش خطر مرگ و میر در بیماری های قلبی عروقی مرتبط است. پلی مورفیسم I/D ژن ACE با مقدار و فعالیت ACE در پلاسما ارتباط مستقیم و معنی داری دارد. حضور آل D باعث افزایش میزان ACE شده و بر اثر این پلی مورفیسم مقدار آن در پلاسما دو برابر می شود (افراد دارای ژنوتیپ DD). میزان ACE2 به عنوان یک بیومارکر برای بیماری های قلبی-عروقی مطرح است [۲۰].

با توجه به اهمیت بیماری MVP به عنوان یکی از بیماری های شایع قلبی عروقی در کشور و تاثیر ارتباط ژن ACE با بروز بیماری فشارخون و ارتباط فشارخون با پرولاپس دریچه میترال، از سوی دیگر به دلیل نقش ژنتیک در پاتوژنز و علائم بیماری MVP، شناسایی مکانیسم های مولکولی، درک ما را نسبت به توسعه روش های درمانی بیشتر می کند. لذا مطالعه حاضر برای اولین بار در ایران به بررسی ارتباط پلی مورفیسم I/D ژن ACE با بیماری MVP در جمعیت استان مازندران پرداخته است.

#### روش ها

در این مطالعه موردی-شاهدی، ۹۰ فرد مبتلا به بیماری

بوده که مربوط به حالت درج (insertion) پلی مورفیسم است و آلل I نامیده می‌شود و این افراد دارای ژنوتیپ II هستند. نمونه‌هایی که دارای هر دو باند ۱۹۰ و ۴۹۰ جفت بازی هستند افراد هتروزیگوت با ژنوتیپ I/D می‌باشند (شکل-۱).

سطح معنی‌دار بودن فراوانی ژنوتیپ‌های II, ID, DD ژن ACE گروه‌های بیمار و کنترل در جدول-۲ مشاهده می‌گردد. نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ در افراد مورد مطالعه نشان داد که در گروه بیمار از مجموع ۹۰ فرد، ۲۰ نفر (۲۲/۲۲٪) ژنوتیپ II، ۳۸ نفر (۴۲٪/۲۲) ژنوتیپ ID و ۳۲ نفر (۳۵/۵۶٪) ژنوتیپ DD داشتند. همچنین از ۹۵ فرد سالم، ۳۱ نفر (۳۲/۶۳٪) ژنوتیپ II، ۴۳ نفر (۴۵٪/۲۶) ژنوتیپ ID و ۲۱ نفر (۲۲/۱۰٪) دارای ژنوتیپ DD بودند. آنالیز آماری با استفاده از آزمون  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و بیمار نشان داد ( $\chi^2=3/92$  و  $P=0/048$ ).

مقادیر OR، CI ۹۵ درصد و p-value محاسبه شد. با توجه به مقادیر بدست آمده ژنوتیپ DD احتمال ابتلا به بیماری را ۱/۹۲ برابر افزایش داده است. علاوه بر این نتایج آماری نشان داد فراوانی آلل D در گروه بیمار ۵۶/۵۷٪ و در گروه کنترل ۴۴/۷۳٪ بود. با در نظر گرفتن مقدار ( $\chi^2=4/38$  و  $P=0/036$ ) بین گروه بیمار و کنترل اختلاف آماری معنی‌داری در فراوانی آللی بدست آمد. با توجه به نسبت شانس بدست آمده آلل D احتمال ابتلا به پرولاپس دریچه میترال را ۱/۵۸ برابر افزایش داده است. آلل D به عنوان یک عامل خطر در پرولاپس دریچه میترال ارزیابی گردید ( $P=0/036$ ) (جدول-۳).

در افراد بیمار ارتباط پلی مورفیسم I/D ژن ACE با فشار خون بالا مورد مطالعه قرار گرفت. فراوانی ژنوتیپ‌های II, ID, DD در بیماران دارای فشارخون بالا به ترتیب ۳۳/۹٪، ۴۳/۴٪ و ۲۲/۶٪ و در بیماران بدون فشارخون به ترتیب ۱۲/۷٪، ۳۶/۲٪ و ۵۱٪ بود. آنالیز آماری با آزمون  $\chi^2$  ارتباط معنا داری بین ژنوتیپ DD در بیماران دارای فشار خون بالا نسبت به بیماران بدون فشار خون نشان داد ( $\chi^2=10/00$  و  $P=0/02$ )، همچنین مقادیر CI و OR نیز محاسبه شد ( $OR=3$ ،  $CI=1/38-6/49$ ). با توجه به نتایج به دست آمده، ژنوتیپ DD شانس ابتلا به بیماری را سه برابر افزایش می‌دهد. از نظر فراوانی آللی نیز ارتباط معناداری بین فراوانی آلل D با فشار خون بالا در بیماران مشاهده شد ( $\chi^2=12/42$ ). با توجه به نسبت شانس به دست آمده، آلل D خطر ابتلا به فشار خون را ۱/۸ برابر افزایش می‌دهد ( $P=0/004$ ،  $CI=1/2-27/55$ ،  $OR=1/80$ ) (جدول-۴).

الکتروفورز (پدیده نوژن ایران) شد و آشکارسازی باندها توسط دستگاه Gel Documentation (Bio-Rad) انجام گردید. طول قطعات DNA بدست آمده برابر با ۴۹۰ جفت بازی برای افراد با ژنوتیپ II، ۱۹۰ جفت بازی برای افراد با ژنوتیپ DD و دو قطعه ۴۹۰ و ۱۹۰ جفت بازی برای افراد با ژنوتیپ ID بود (شکل-۱). جهت اطمینان از نتایج، ۲۰٪ از تمامی نمونه‌ها مجدداً تعیین ژنوتیپ شدند.

### محاسبات آماری

به منظور تفسیر نتایج به دست آمده از بررسی‌های آزمایشگاهی از نرم افزار SPSS (ویرایش ۲۳) استفاده شد. تفاوت در فراوانی ژنوتیپی و آللی در دو گروه بیمار و کنترل، با آزمون آماری کای دو (Chi-square) انجام شد. در آنالیزهای آماری،  $P<0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری برای ژنوتیپ‌های دو گروه لحاظ شد. در نهایت نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه گردید.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی با کد IR.IAU.SARI.REC.1402.104 مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری می‌باشد. از تمامی بیماران، رضایت نامه کتبی و آگاهانه برای شرکت در پژوهش با توجه به بیانیه هلسینکی اخذ گردید.

### نتایج

نمونه خون محیطی ۱۸۵ فرد، شامل ۹۰ فرد مبتلا به پرولاپس دریچه میترال و ۹۵ فرد سالم بررسی شد. دامنه سنی افراد بین ۲۲ تا ۵۸ سال و میانگین سنی گروه بیمار  $35/5 \pm 7/4$  و گروه سالم  $41/7 \pm 6/2$  سال بود. در گروه بیمار ۶۱ (۶۷/۷٪) زن و ۲۹ (۳۲/۲) مرد و در بین افراد سالم ۴۱ (۴۳/۱٪) مرد و ۵۴ (۵۶/۸٪) زن بودند. در دو گروه کنترل و بیمار تفاوت آماری معناداری از لحاظ سن، جنس و مصرف سیگار مشاهده نشد ( $P>0/05$ ). میزان فشار خون در افراد بیمار به مراتب بیشتر از افراد سالم بود (جدول-۲).

برای تعیین پلی مورفیسم درج/حذف ژن ACE از تکنیک GAP-PCR استفاده شد. نتایج حاصل از الکتروفورز محصولات PCR مربوط به تکثیر پلی مورفیسم I/D ژن ACE با استفاده از پرایمرهای اختصاصی مناسب در شکل ۱- آمده است. در این شکل دو نوع باند مشاهده می‌گردد، باند ۱۹۰ جفت بازی مربوط به حالت حذف (deletion) پلی مورفیسم بوده و آلل D نامیده می‌شود و این افراد دارای ژنوتیپ DD هستند. باند دیگر ۴۹۰ جفت بازی

جدول-۱. توالی نوکلئوتیدی و دمای اتصال پرایمرهای مربوط به پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE.

نام پرایمر	توالی نوکلئوتیدی	منبع
Forward	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'	۳۰
Reverse	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGT-3'	۳۰

**جدول-۲. مشخصات دموگرافیک و بالینی گروه بیمار و سالم**

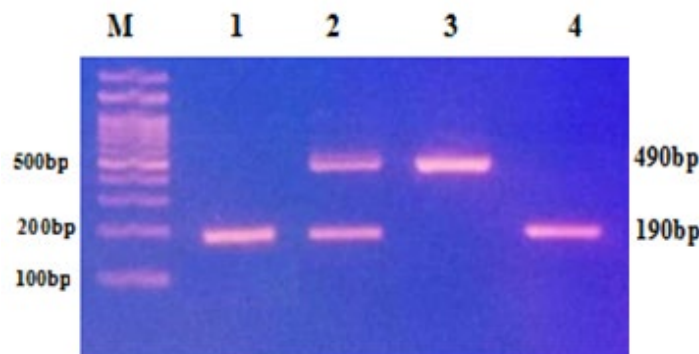
ویژگی	گروه بیمار N=۹۰	گروه کنترل N=۹۵	p
سن (سال)	۲۵/۵ ± ۷/۴	۴۱/۷ ± ۶/۲	P= ۰/۷۷
جنس	مرد	۴۱٪ (۴۳/۱)	P= ۰/۲۴
	زن	۵۴٪ (۵۶/۸)	
مصرف سیگار	بله	۲۶ (۲۷٪/۳)	P= ۰/۰۲
	خیر	۵۷ (۶۳٪/۳)	
سابقه فشار خون	بله	۸ (۸٪/۴)	P= ۰/۰۲
	خیر	۸۷ (۹۱٪/۲)	

**جدول-۳. توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی در افراد مبتلا به MVP و افراد سالم برای پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE**

ژنوتیپ ها	(%) تعداد بیمار	(%) تعداد سالم	OR (95% CI)	P value
II	۲۰ (۲۲/۲۲)	۳۱ (۳۲/۶۳)	-	-
ID	۳۸ (۴۲/۲۲)	۴۳ (۴۵/۲۶)	۰/۸۷ (۰/۱-۴۶/۵۶)	۰/۶۳۰
DD	۳۲ (۳۵/۴۶)	۲۱ (۲۲/۱۰)	۱/۹۲ (۱/۳-۰۰/۷۰)	۰/۰۴۸
آلها				
I	۷۸ (۴۳/۳۳)	۱۰۵ (۵۵/۲۶)	-	-
D	۱۰۲ (۵۶/۵۷)	۸۵ (۴۴/۷۳)	۱/۵۸ (۱/۲-۰۳/۴۴)	۰/۰۳۶

**جدول-۴. توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE در بیماران مبتلا به MVP داری فشار خون بالا و بیماران بدون فشار خون و افراد سالم**

ژنوتیپ ها	(%) بیماران بدون فشار خون	(%) بیماران دارای فشار خون بالا	OR (95% CI)	P value
II	۲۴ (۵۱)	۱۲ (۲۲/۶)	Ref	-
ID	۱۷ (۳۶/۲)	۲۳ (۴۳/۴)	۱/۵۸ (۱/۲-۰۲/۴۴)	۰/۰۳
DD	۶ (۱۲/۷)	۱۸ (۳۳/۹)	۳ (۱/۶-۳۸/۴۹)	۰/۰۲
آلها				
I	۶۵ (۶۹/۱)	۴۷ (۴۴/۳)	Ref	-
D	۲۹ (۳۰/۸)	۵۹ (۵۵/۶)	۱/۸۰ (۱/۲-۲۷/۵۵)	۰/۰۰۰۴



**شکل-۱. ژل آگارز ۲٪ محصولات GAP-PCR. چاهک M مربوط به مارکر مولکولی ۱۰۰ جفت بازی (پیشگام ایران) می باشد. چاهک های ۱ و ۴ دارای باند ۱۹۰ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ DD، چاهک ۲ دارای باندهای ۱۹۰ و ۴۹۰ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ ID و چاهک ۳ دارای باند ۴۹۰ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ II می باشند.**

آل D (با توجه به معنادار بودن فراوانی آلل D) در افراد بیمار می تواند به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری MVP مطرح باشد. MVP شایعترین حالت بیماری دریاچه ای قلب بوده که ۲ تا ۳ درصد از بیماران را تحت تاثیر قرار می دهد. MVP به دو حالت

### بحث

ارتباط معناداری بین ژنوتیپ DD ژن ACE با پرولاپس دریاچه میترال در جمعیت بررسی شده وجود داشت و تنوع در این جایگاه خطر ابتلا به MVP را افزایش می دهد. همچنین حضور

صورت گرفت. آنها با بررسی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به پرولاپس دریچه میترال و ۱۰۰ فرد سالم، گزارش دادند که افراد مبتلا به MVP دارای مقدار بیشتری ACE2 بوده و ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم فوق با پرولاپس دریچه میترال وجود دارد. برخلاف نتایج دیگران، آنها گزارش دادند فراوانی ژنوتیپ II با بیماری پرولاپس دریچه میترال در ارتباط بوده و آلل I را به عنوان فاکتور خطر معرفی نمودند [۲۹]. در مطالعه دیگری Fatini و همکاران ارتباط پلی مورفیسم I/D ژن ACE با پرولاپس دریچه میترال در افراد مبتلا به سندرم مارفان را بررسی کردند، نتیجه مطالعه آنها بر روی ۱۳۵ فرد مبتلا به سندرم مارفان نشان داد که ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم حذف/درج ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین با پرولاپس دریچه میترال در افراد مبتلا به سندرم مارفان وجود دارد. آنها آلل D را به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری MVP سندرمی مطرح نمودند [۳۰]. Rehman و همکاران در سال ۲۰۱۵ به ارتباط پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE با بیماری رماتیسم قلبی در جمعیت پاکستان پرداختند. آنها با مطالعه بر روی ۱۲۶ بیمار مبتلا به رماتیسم قلبی گزارش دادند که ارتباط معناداری بین ژنوتیپ II و بیماری رماتیسم قلبی وجود دارد. نتایج آنها نشان داد آلل I را می توان به عنوان یک فاکتور خطر معرفی نمود ( $P=0/024$ ) [۳۱]. Mondal و همکاران در سال ۲۰۲۲ در یک مطالعه مروری توزیع فراوانی پلی مورفیسم I/D ژن ACE را با بیماری های قلبی عروقی مورد بررسی قرار دادند. آنها گزارش دادند که بین ژنوتیپ DD و بیماری های قلبی عروقی ارتباط معناداری وجود دارد. آنها نشان دادند که آلل D در بیماران نسبت به آلل I فراوانی بیشتری داشته و آلل D را به عنوان یک فاکتور خطر معرفی نمودند [۳۲]. Yu-Xiang و همکاران در سال ۲۰۲۰ در یک مطالعه متاآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE با بیماری فیبریلاسیون دهلیزی را مورد بررسی قرار دادند. پس از ارزیابی مقالات و تجزیه و تحلیل داده ها، نتیجه مطالعه آنها نشان داد که ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE با بیماری فیبریلاسیون دهلیزی وجود دارد. آنها گزارش دادند که پلی مورفیسم فوق خطر ابتلا به بیماری فیبریلاسیون دهلیزی را در جمعیت چین افزایش می دهد [۳۳].

مطالعات مشابه بر روی بیماری های عروق کرونر (Coronary Artery Disease) در جمعیت ایران صورت گرفته است. در یک مطالعه، باقری و همکاران به ارتباط تغییرات ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین با بیماری عروق کرونر در جمعیت ارومیه پرداختند. آنها با مطالعه بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به عروق کرونر گزارش دادند که فراوانی آلل D در بیماران نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی بالاتر بوده و میزان ژنوتیپ های حاوی آلل D نیز بالا بود. آنها آلل D را به عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری عروق کرونر معرفی نمودند. در مقابل، فراوانی آلل I در گروه کنترل نسبت به بیمار بالاتر بود [۳۴]. در یک پژوهش دیگر، خواجهی و همکاران

سندرمی و غیرسندرمی در افراد ایجاد می شود [۲۲]. نتایج مطالعات مختلف نشان داده که بیماری MVP دارای وراثت اتوزومال غالب بوده و میزان درگیری آن برای بستگان درجه یک ۶۰ درصد می باشد [۲۳]. علت بیماری دقیقاً مشخص نیست، با این حال تنوع در شیوع MVP در نقاط مختلف جهان نشان دهنده تعامل بین فاکتورهای خطر محیطی و ژنتیکی است. فعال شدن سیستم رنین- آنژیوتانسین با تولید آنژیوتانسین ۲ 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. آنزیم مبدل آنژیوتانسین ACE جزء کلیدی سیستم رنین- آنژیوتانسین است و در تنگی دریچه قلب دخالت دارد [۲۳، ۲۴]. نتایج مطالعات نشان می دهد که بالا بودن میزان ACE در پلاسما با افزایش خطر بیماری های قلبی عروقی همراه است. پلی مورفیسم I/D ژن ACE باعث افزایش مقدار آنژیوتانسین در پلاسما شده و افزایش تعداد آلل D نشان دهنده فعالیت بالای ACE است. اگرچه فعالیت ACE در بین افراد بسیار متفاوت است، اما مقدار آن در بافت ها و اندام های مختلف یک فرد ثابت می ماند، چرا که به سختی تحت تاثیر عوامل خارجی قرار می گیرد [۲۵]. چندین مطالعه با نتایج متفاوت ارتباط پلی مورفیسم حذف/درج ژن ACE با بیماری های قلبی-عروقی، نارسایی قلبی، آترواسکلروز و عروق کرونر را در جمعیت های مختلف دنیا بررسی نموده است. Duy و همکاران در سال ۲۰۲۳، ارتباط بین پلی مورفیسم I/D ژن ACE با شدت بیماری عروق کرونر با تشخیص اولیه انفارکتوس حاد میوکارد در جمعیت ویتنام را بررسی کردند و نتیجه گرفتند ژنوتیپ DD در پلی مورفیسم I/D ژن ACE با شدت بیماری عروق کرونر که بیماری آنها در مرحله اول انفارکتوس حاد میوکارد تشخیص داده شد ارتباط معناداری دارد [۲۶]. Melake و همکاران تاثیر پلی مورفیسم I/D ژن ACE با بیماری فشار خون در جمعیت اتیوپی را مورد بررسی قرار دادند، نتیجه آنها نشان داد که آلل D در افراد دارای ژنوتیپ DD با افزایش خطر ابتلا به فشار خون بالا مرتبط است. آنها نشان دادند پلی مورفیسم I/D یک عامل خطر برای شروع بیماری فشار خون است و آلل D را به عنوان یک فاکتور خطر معرفی نمودند [۲۷]. Maria و همکاران به بررسی ارتباط پلی مورفیسم I/D ژن ACE با شدت بیماری عروق کرونر در بیماران مبتلا به بیماری قلبی و عروقی پرداختند. آنها با مطالعه بر روی ۱۵۴ بیمار مبتلا به عروق کرونر و ۲۰۶ فرد سالم، مشاهده کردند که ارتباط معناداری بین فراوانی آلل D و شدت بیماری عروق کرونر وجود دارد. آنها گزارش دادند که آلل D یک عامل خطر برای بروز تنگی شدید عروق کرونر، به ویژه زمانی که ژنوتیپ خطر و فنوتیپ خطر با هم تعامل دارند، مطرح می باشد [۲۸]. در مطالعه دیگری که توسط Chou و همکاران در مورد ارتباط پلی مورفیسم درج/حذف ژن ACE با پرولاپس دریچه میترال

نتایج متفاوت مطالعات شاید به علت تفاوت در جمعیت‌ها، خزانه ژنی و تاثیر فاکتورهای ژنتیکی باشد. در مطالعه ما فقط یک جهش عملکردی ژن ACE با بیماری پرولاپس دریچه میترال در جمعیت بومی و ساکن استان مازندران بررسی شد و سایر بیماری‌های قلبی مورد بررسی قرار نگرفت. از آنجاییکه نقش عوامل ژنتیکی و تعاملات در بروز بیماری پرولاپس دریچه میترال بسیار مهم است، شناسایی سایر پلی مورفیسم‌ها در ژن ACE و دیگر ژن‌های مختلف برای شناخت مسیرهای مولکولی بیماری حائز اهمیت است.

با توجه به محدودیت‌های مطالعه حاضر از جمله کوچک بودن جمعیت و ریسک فاکتورهای ژنتیکی متعدد و اینکه برخی از مبتلایان به MVP بدون علامت هستند، نیاز است بررسی‌های بیشتر در جمعیت‌های بزرگتر و فاکتورهای ژنتیکی دیگر نیز انجام شود.

### نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج حاصل از این بررسی، ارتباط معناداری را بین پلی مورفیسم I/D ژن ACE با MVP نشان داد و به احتمال زیاد آلل D در این جایگاه پلی مورفیک به‌عنوان یک فاکتور خطر ژنتیکی برای بیماری فوق در جمعیت مطالعه شده مطرح می‌باشد.

### تشکر و قدردانی: این مقاله حاصل پایان‌نامه طناز تقوی

مصوب پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن است. از واحد تحصیلات تکمیلی و مرکز آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، پژوهش دانشگاه آزاد واحد ساری، مرکز قلب و عروق بیمارستان فاطمه زهرا (س) ساری جهت تامین نمونه‌ها و از تمامی افراد بیمار و سالم که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

### نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

### تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

ارتباط پلی مورفیسم I/D ژن ACE با خطر زودرس بیماری‌های قلبی عروقی در جمعیت ایران را مورد مطالعه قرار دادند. آنها گزارش دادند بین ژنوتیپ DD ژن ACE و بیماری‌های قلبی عروقی زودرس ارتباط معناداری وجود دارد و در بیماران، آلل D به طور قابل توجهی بیشتر از آلل I بود [۳۵]. جمشیدی و همکاران نیز ارتباط بین پلی مورفیسم I/D ژن ACE با بیماری هیپرتروفی بطن را در یک جمعیت ایرانی بررسی کردند. آنها با مطالعه بر روی ۱۷۶ بیمار مبتلا به اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ همراه با فشارخون بالا نشان دادند فراوانی آلل D به‌طور چشمگیری نسبت به گروه کنترل بیشتر است. آنها اختلاف معنی‌داری در فراوانی آلل D بین دو گروه بیمار و کنترل گزارش کردند و بیان داشتند که حضور آلل D با بیماری ارتباط مستقیم دارد و آلل D را به‌عنوان یک فاکتور خطر برای بیماری معرفی نمودند [۳۶].

نتایج مطالعات ما نشان داد که پلی مورفیسم I/D ژن ACE با افزایش فشارخون نیز ارتباط معناداری دارد. فراوانی آلل D در بیماران دارای فشارخون بالا به مراتب بیشتر از افراد بدون فشارخون می‌باشد. در یک متآنالیز Hastuti و همکاران نشان دادند که ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم I/D ژن ACE با فشار خون بالا وجود دارد لذا این پلی مورفیسم می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر برای فشار خون در نظر گرفته شود [۳۷].

این پلی‌مورفیسم در سایر بیماری‌ها نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. Yara و همکاران به بررسی ارتباط پلی مورفیسم I/D ژن ACE با شدت ابتلا به کووید-۱۹ پرداختند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که افراد دارای ژنوتیپ DD نسبت به گروه کنترل شدت عفونت بیشتری دارند. آنها در ژنوتیپ DD کمترین مقدار لنفوسیت در مقایسه با ژنوتیپ‌های II و ID در خون بیماران مشاهده کردند. علاوه بر این، پروتئین واکنشی C به طور قابل توجهی بالاتر و اکسیژن اشباع به طور قابل توجهی پایین تر بود. آنها گزارش دادند که آلل D بر شدت عفونت تاثیرگذار است [۳۸]. Du و همکاران در یک متآنالیز ارتباط پلی‌مورفیسم I/D ژن ACE با خطر سرطان پروستات را بررسی کردند. آنها ۵ مدل ژن شامل مدل‌های آلی، غالب، مغلوب، هموزیگوت و هتروزیگوت را انالیز نمودند. نتایج مطالعه آنها نشان داد پلی‌مورفیسم جایگاه حذف/درج ژن آنژیوتانسین به طور قابل توجهی با خطر سرطان پروستات در تمام مدل‌های ژنی بجز حالت هتروزیگوت همبستگی دارد. آنها اعلام کردند آلل D حساسیت به سرطان پروستات را افزایش می‌دهد. بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر مولکولی تشخیصی و غربالگری بالقوه عمل کند [۳۹].

### منابع

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052 PMID:28527533
- Ding SJ, Ding H, Kan MF, Zhuang Y, Xia DY, Sheng

- SM, et al. A Computer-Aided Heart Valve Disease Diagnosis System Based on Machine Learning. *J Healthc Eng.* 2023; 73:1-16. doi:10.1155/2023/7382316 PMID:36726774 PMID:PMC9886464
- Aluru JS, Barsouk A, Kalyan Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med. Sci.* 2022; 22(3):10-32. doi:10.3390/medsci10020032



- PMid:35736352 PMCID:PMC9228968
4. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): 2980-9. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.021 PMid:33309174
  5. Yildiz G, Selvi F, Bedel C, Zortuk O, Yavuz Y. Clinical significance of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio in patients with renal colic. *J Prev Complement Med*. 2024; 3(1): 36-40. doi: 10.22034/ncm.2023.418250.1134
  6. Ronco D, Buttiglione G, Andrea Garatti A, Parolari A. Biology of mitral valve prolapse: from general mechanisms to advanced molecular patterns-a narrative review. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 7(84): 1-13. doi:10.3389/fcvm.2023.1128195 PMid:37332582 PMCID:PMC10272793
  7. Narula N, Nupoor Narula A, Argulian E. The Thickened Valve. *JACC Case Rep*. 2020; 2(12): 1845-8. doi:10.1016/j.jaccas.2020.09.010 PMid:34317064 PMCID:PMC8299234
  8. Griffith E, Nunlist E. Mitral valve prolapse in adolescent female with hyperthyroidism. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020; 58: 101264. doi:10.1016/j.ppedcard.2020.101264 PMid:32837146 PMCID:PMC7315958
  9. Althunayyan A, Petersen SE, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mitral valve prolapse. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019; 17(1): 43-51. doi:10.1080/14779072.2019.1553619 PMid:30484338
  10. Patel T, Brod B, Ahmed S, Khoja M, Sainvil F, Rizvi S. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) presenting as a right atrial myxoma- A case report and review of the literature. *Novel Clin Med*, 2023; 2(4): 209-218. doi: 10.22034/ncm.2023.407925.1100
  11. Delwarde C, Capoulade R, Mérot J, Le Scouarnec S, Bouatia-Naji N, Yu M, et al. Genetics and pathophysiology of mitral valve prolapse. *Cardiovasc Med*. 2023; 10(3): 1 - 14. doi:10.3389/fcvm.2023.1077788 PMid:36873395 PMCID:PMC9978496
  12. Cat AN, Touyz RM. A new look at the renin-angiotensin system-Focusing on the vascular system. *Peptides*. 2011; 32 (10): 2141-50. doi:10.1016/j.peptides.2011.09.010 PMid:21945916
  13. Wu CH, Moradi SM, Chen JZ, Sawada H, Daugherty A, Lu HS. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38(7): 108-16. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311282 PMCID:PMC6039412
  14. Vladeanu MC, Bojan IB, Bojan A, Iliescu D, Badescu MC, Badulescu OV, et al. Angiotensin-converting enzyme gene D-allele and the severity of coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2020; 20(4): 3407-11. doi:10.3892/etm.2020.8978 PMid: 32905120 PMCID: PMC7465281
  15. Gibb AA, Lazaropoulos MP, Elrod JW. Myofibroblasts and fibrosis: mitochondrial and metabolic control of cellular differentiation. *Circ Res*. 2020; 17(3): 427-47. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316958 PMid:32673537 PMCID:PMC7982967
  16. Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2021;22(1): 1-12. doi:10.1177/1470320321995074 PMid:33726555 PMCID:PMC7983243
  17. Abchee A, El-Sibai M, Youhanna S, Yeretzi JS, Estephan H, Makhoul NJ, et al. Abchee A, El-Sibai M, Youhanna S, et al. The I allele of the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism confers protection against coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2010; 21(3): 151-6. doi:10.1097/MCA.0b013e328335a042 PMid:20299978
  18. Mustafa AI, Ibrahim SE, Gohary YM, Al-Husseini NF, Fawzy E, El-Shimi OS. Association between angiotensin-converting enzyme gene insertion deletion polymorphism and androgenetic alopecia susceptibility among Egyptian patients: a preliminary case-controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2022; 21(6):2629-34. doi:10.1111/jocd.14434 PMid:34499796
  19. Niyonkuru, V. Computational Fluid Dynamics (CFD) for blood flow in cardiovascular medical devices and blood damage prediction. *Novel Clin Med* 2023;2(3):136-142. doi: 10.22034/ncm.2023.408048.1101
  20. Jay Ramchand J, Burrell LM. Circulating ACE: a novel biomarker of cardiovascular risk. *Lancet*. 2020; 396(10256): 937-9. doi:10.1016/S0140-6736(20)32011-0 PMid:33010824
  21. Momeni-Moghaddam MA, Chahkandi H, Amini Beidokhti NA, RahmaniM, Salarbashi D, Khorasani M. Angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism and type 2 diabetes risk in Iranian people. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2024;1-10. doi:10.1080/15257770.2024.2343904 PMid:38651253
  22. Guicciardi NA, De Bonis M, Di Resta C, Ascione G, Alfieri O, Maisano F, et al. Genetic background of mitral valve prolapse. *Rev. Cardiovasc Med*. 2022; 23(3): 17-25. doi:10.31083/j.rcm.2303096 PMid:35345263
  23. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbart A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart J*. 2018; 104(12): 978-84. doi:10.1136/heartjnl-2017-312420 PMid:29352010 PMCID:PMC6168077
  24. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002; 106(17):2224-30. doi:10.1161/01.CIR.0000035655.45453.D2 PMid:12390952
  25. Yuanyuan Lv, Wenying Zhao, Laikang Yu, Ji-Guo Yu, Li Zhao. Angiotensin-Converting Enzyme Gene D/I Polymorphism in Relation to Endothelial Function and Endothelial-Released Factors in Chinese Women. *Front Physiol*. 2020; 11(951): 1-11. doi:10.3389/fphys.2020.00951 PMid:33041838 PMCID:PMC7526498
  26. Tran DC, Gia Le LH, Thai TT, Hoang SV, Do MD, Truong BQ. Association between ACE I/D genetic polymorphism and the severity of coronary artery disease in Vietnamese patients with acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 3(10):1091612. doi:10.3389/fcvm.2023.1091612 PMid:37206099 PMCID:PMC10188916
  27. Melake A, Nega Brhanie N. Association between ACE I/D Gene Polymorphism and Dyslipidemia in Hypertensive Patients with Ischemic Heart Disease Complication among Ethiopian Population. *Front Neurol*. 2023; 14:1-8. doi:10.2147/RRCC.S395780 PMiD: 37034069 PMCID: PMC10073506
  28. Vladeanu MC, Bojan IB, Bojan A, Iliescu D, Badescu MC, Badulescu OV, et al. Angiotensin-converting enzyme gene D-allele and the severity of coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2020; 20(4): 3407-11. doi:10.3892/etm.2020.8978 PMid: 32905120 PMCID: PMC7465281
  29. Chou HT, PhD, Chen YT, Shi YR, Tsai FJ. Association between angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and mitral valve prolapse syndrome. *Am Heart J*. 2003; 145(1): 169-73. doi:10.1067/mhj.2003.26 PMid:12514670
  30. Fatini C, Attanasio M, Porciani C, Sticchi E, Padeletti L, Lapini I, et al. AGT and ACE genes influence classic

- mitral valve prolapse predisposition in Marfan patients. *Int J Cardiol.* 2008; 123(3): 293-7. doi:10.1016/j.ijcard.2006.12.015 PMID:17379330
31. Rehman S, Saba N, Naveed Akhtar N, Munir S, Ahmed W, Khanum A. Angiotensin Converting Enzyme Gene I/D Polymorphism in Pakistani Rheumatic Heart Disease Patients and Healthy Controls. *Int Cardiovasc Res J.* 2015; 9(3): 169-72. doi:10.238/icrj.2015.25405 PMID: 11238
32. Kumari N, Yadav A, Ahirwar R, Kumar Sagar S, P Mondal PR. Angiotensin converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism and its association with cardiovascular adversities- A systematic review. *Human Gene.* 2022; 34:201117. doi:1016/j.humgen.2022.201117
33. Zhu YX, Liu G. The relationship between the insertion/deletion gene polymorphism of ACE and atrial fibrillation in Chinese population: a meta-analysis. *Food Sci Technol.* 2020; 42(3): 1-6. doi:10.1590/fst.36020.
34. Ghaffarzadeh A, Nemati M, Hassan-Nejhad M, Khadem-Vatani K, Baghal-Sadriforoush S, Bagheri M. Association of angiotensin-converting enzyme gene variations with coronary artery disease in the Iranian population. *ARYA Atheroscler.* 2023; 19(1): 12-16. doi:10.48305/arya.2022.11869.2692 PMID: 26240
35. Poorzand H, Fazeli B, Khajavi O, Gholoobi A, Keihanian F, Morovatdar N. Association of polymorphisms of renin angiotensin system and endothelial nitric Oxide synthase genes with premature cardiovascular disease in an Iranian population. *BMC Cardiovascular Disord.* 2023; 23(254): 1-6. doi:10.1186/s12872-023-03276-x PMID:37193968 PMCID:PMC10189996
36. Bahramali E, Rajabi M, Jamshidi J, Mohammad Mousavi S, Zarghami M, Manafi AR. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ open* 2016; 6(2): 1-6. doi:10.1136/bmjopen-2015-010282 PMID:26861937 PMCID:PMC4762084
37. Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2021; 22(1): 1470320321995074. doi:10.1177/1470320321995074 PMID:33726555 PMCID:PMC7983243
38. El-Sayed Marei Y, Abdallah Bayoumy A, Mohamed Abulazm Nassar H, Mansour B, Bakeir Hamady A. The Relation between ACE Gene Polymorphism and the Severity of COVID-19 Infection. *Int J Microbiol.* 2023; 45:1-7. doi:10.1155/2023/4540287 PMID:36644496 PMCID:PMC9833908
39. Du J, Lan J, Yang H, Ying Q, Huang G, Mou J, et al. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) gene polymorphism with susceptibility to prostate cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2022; 20(354):1-9. doi:10.1186/s12957-022-02812-x PMID:36329458 PMCID:PMC9635097

**How to Cite this Article:**

Taghavi T, Zahmatkesh Roodsari R. Association between ACE gene deletion/insertion polymorphism and mitral valve prolapse in Mazandaran Province, Northern Iran. *Feyz Med Sci J.* 2024;28(2):216-224. doi:10.48307/FMSJ.2024.28.2.216