SJKUMS
Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences
No.2/ Apr-May 2026; 31(2):150-158
DOI: 10.22034/31.2.150
https://sjku.muk.ac.ir

Original Article

The Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphism (VEGF-2578 C/A; rs699947) and Lipid Profile in Iranian Patients with Rheumatoid Arthritis

Ebrahim Mohammadi[1], Akram Rostamzadeh[2], Khaled Rahmani[3], Ali Jalili[4], Borhan Moradveisi[4], Nasrin Moghimi[4*]

[1] Associate Professor, Environmental Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
[2] Resident of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
[3] Associate Professor, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
[4] Associate Professor, Cancer and Immunology Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Article history:
Received: August 05, 2020
Revised: June 13, 2026
Accepted: June 14, 2026
ePublished: June 16, 2026

***Corresponding author:** Nasrin Moghimi, Associate Professor, Cancer and Immunology Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

E-mail: nasrin_43ir@yahoo.com

Abstract

Background and Aim: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with a genetic and environmental etiology. Evidence suggests an increased risk of atherosclerosis and its associated mortality in patients with RA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most important pro-angiogenic factor implicated in the pathogenesis of both RA and atherosclerosis. Therefore, this study aimed to determine the role of the VEGF -2578 polymorphism (rs699947) in changes in lipid profiles in Kurdish patients with RA.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted in 2020 and included 130 patients with a confirmed diagnosis of RA who were referred to the Rheumatology Clinic of Tohid Hospital, Sanandaj, Iran. Pain severity was assessed using the Visual Analog Scale (VAS). Plasma lipid profiles, including triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and HDL-cholesterol, were measured by an auto-analyzer. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and rheumatoid factor (RF) values were recorded, and the severity of disease was calculated according to disease activity score-28 (DAS28) criteria. VEGF-2578 polymorphism was also genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Results: The genotype distributions of AA, AC, and CC and allele frequencies for the VEGF-2578 at rs699947 did not show any significant difference from the expected value of the Hardy-Weinberg equilibrium. The frequencies of AA, AC, and CC genotypes were 42.3%, 43.8%, and 13.8%, respectively. The VEGF-2578 CC genotype was shown to be inversely associated with atherogenic index ($P = 0.01$) and total cholesterol levels ($P = 0.01$). No significant relationship was found between the VEGF-2578 polymorphism and other lipid parameters, CRP, RF, and disease severity ($P > 0.05$).

Conclusion: The findings indicate that genetic variation in the VEGF gene is associated with plasma lipid profiles, including total cholesterol levels and the atherogenic index, in patients with RA, and may have implications for RA-related complications via its relationship with lipid metabolism.

Keywords: Atherosclerosis, Genetic polymorphism, Rheumatoid arthritis, VEGF polymorphism

Please cite this article as follows: Mohammadi E, Rostamzadeh A, Rahmani Kh, Jalili A, Moradveisi B, Moghimi N. The Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphism (VEGF-2578 C/A; rs699947) and Lipid Profile in Iranian Patients with Rheumatoid Arthritis. SJKUMS. 2026;31(2):150-158. DOI: 10.22034/31.2.150.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

Copyright © 2026 Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits copying and redistributing the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

SJKUMS
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان
دوره ۳۱، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۵،صفحات:۱۵۰-۱۵۸
https://sjku.muk.ac.ir

مقاله اصلی

ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-2578 C/A; rs699947) با پروفایل لیپید در بیماران ایرانی مبتلا به آرتریت روماتوئید

ابراهیم محمدی[۱]، اکرم رستم‌زاده[۲]، خالد رحمانی[۳]، علی جلیلی[۴]، برهان مرادویسی[۴]، نسرین مقیمی[۴]*

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات بهداشت محیط، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۲. دستیار گروه داخلی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۳. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان و ایمونولوژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۱۵
ویرایش: ۱۴۰۵/۰۳/۲۳
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۲۴
انتشار: ۱۴۰۵/۰۴/۱۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

* **نویسنده مسئول:** نسرین مقیمی، دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان و ایمونولوژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

ایمیل: nasrin_43ir@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید (RA) نوعی بیماری مزمن خودایمنی با علل ژنتیکی و محیطی است. شواهد حاکی از افزایش خطر ایجاد آترواسکلروز و مرگ‌ومیر ناشی از آن در بیماران مبتلابه RA هستند. عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) مهم‌ترین مولکول پروآنژیوژنیک است که هم در پاتوژنز RA و هم در روند آترواسکلروز، نقش مهمی را ایفا می‌کند. ژن *VEGF* بسیار پلی‌مورفیک است. بنابراین، هدف مطالعهٔ حاضر، تعیین نقش پلی‌مورفیسم ۲۵۷۸- ژن *VEGF* (rs699947) در تغییر پروفایل لیپید در بیماران نژاد کرد مبتلابه RA بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعهٔ مقطعی، که در سال ۱۳۹۹ انجام شد، ۱۳۰ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان توحید سنندج، که تشخیص آرتریت روماتویید در آنها مسجل شده بود، وارد مطالعه شدند و برای تعیین درد در آن‌ها از شاخص VAS استفاده شد. مقادیر ESR (سرعت رسوب گلبول‌های قرمز خون)، CRP (پروتئین واکنشگر C) و RF و پروفایل لیپیدی بیماران شامل سطوح پلاسمایی تری گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول HDL-C (لیپوپروتئین با چگالی بالا) ثبت و شدت بیماری براساس معیار DAS28 محاسبه شد. همچنین پلی‌مورفیسم موقعیت ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با PCR-RFLP سنجیده شد.

یافته‌ها: توزیع فراوانی پلی‌مورفیسم‌های CC، AA، AC و فراوانی آلل‌های ژن *VEGF* در نقطهٔ rs699947 با مقدار قابل انتظار تعادل هاردی-واینبرگ سازگار بود. فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AC و CC به‌ترتیب ۴۲/۳، ۴۳/۸ و ۱۳/۸ درصد بود. ژنوتیپ CC موقعیت ۲۵۷۸- ژن *VEGF*، ارتباط معکوسی را با شاخص آتروژنیک (P=۰/۰۱) و نیز سطوح کلسترول تام (P=۰/۰۱) نشان داد. بین پلی‌مورفیسم موقعیت ۲۵۷۸- ژن *VEGF* و دیگر پارامترهای لیپید، CRP، RF و شدت بیماری، رابطهٔ معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که تغییرات ژنتیکی در ژن *VEGF* با پروفایل لیپیدهای پلاسما، ازجمله سطح کلسترول تام و شاخص آتروژنیک، در بیماران مبتلابه آرتریت روماتوئید مرتبط و ممکن است از طریق ارتباط با متابولیسم لیپیدها در بروز عوارض مرتبط با RA نقش داشته باشد.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، پلی موفیسم *VEGF*، آترواسکلروز، پلی‌مورفیسم ژنتیکی

استناد: محمدی، ابراهیم؛ رستم‌زاده، اکرم؛ رحمانی، خالد؛ جلیلی، علی؛ مرادویسی، برهان؛ مقیمی، نسرین. ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-2578 C/A; rs699947) با پروفایل لیپید در بیماران ایرانی مبتلابه آرتریت روماتوئید. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، خرداد و تیر ۱۴۰۵؛۳۱(۲):۱۵۰-۱۵۸.

مقدمه

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis; RA) نوعی بیماری التهابی مزمن و سیستمیک با مکانیسم اتوایمیون است که با پلی‌آرتریت قرینه در مفاصل محیطی مشخص می‌شود و می‌تواند مفاصل و بافت‌های دیگری را درگیر کند [۱]. در این بیماری نوعی التهاب مزمن در غشای سینویال ایجاد می‌شود که تخریب غضروف مفصلی را به‌دنبال دارد [۱]. شیوع جهانی این بیماری بین ۰/۳ تا ۱ درصد و در کشورهای توسعه‌یافته شایع‌تر است. این بیماری در زن‌ها، دو تا سه برابر بیشتر از مردان رخ می‌دهد [۲]. RA می‌تواند

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

بیمار را در هر سنی متأثر کند، اما اوج بروز آن در دهۀ ششم زندگی است [۲]. در گذشته، این بیماری یکی از عواملی بود که به ازکارافتادگی منجر می‌شد و مرگ‌ومیر زیادی را به‌همراه داشت، اما امروزه، پیشرفت‌های فراوان در زمینۀ درک بهتر پاتوفیزیولوژی آن به بهبود کیفیت زندگی افراد و حصول رویکردهای درمانی مؤثرتر منجر شده است [۳،۴].

هرچند RA تظاهرات ویژه‌ای دارد که به‌طور معمول با آن‌ها شناخته می‌شود، تظاهرات دیگری نیز قابل انتظار است که ازجملۀ آن‌ها می‌توان به تظاهرات قلب و عروقی اشاره کرد [۵]. مطالعات نشان داده‌اند که مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران مبتلابه RA بیشتر بوده است و خطر بروز این بیماری‌ها در بیماران مبتلابه RA تا ۴۸ درصد افزایش پیدا می‌کند [۶]. آنژیوژنز سینوویال مرحلۀ مهم و اساسی در پاتوژنز بیماری RA محسوب می‌شود. آنژیوژنز هم در فرایند التهاب/ فعال‌سازی سیستم ایمنی و هم در تهاجم به مفصل و تخریب آن، نقش مهمی ایفا می‌کند. شایع‌ترین نوع بیماری‌های قلبی و عروقی آترواسکلروز است که نوعی وضعیت التهابی مزمن است [۷].

متابولیسم لیپید در بیماری‌های التهابی مزمن دستخوش تغییر می‌شود و به همین علت، بسیاری از بیماری‌های اتوایمیون با ناهنجاری‌های لیپیدی همراه هستند. سنجش پروفایل لیپید تست روتینی در بیماران مبتلابه بیماری‌های التهابی و اتولیمیون است. شواهد حاکی از آن هستند که RA فعال زودرس با ایجاد دیس‌لیپیدمی در بیمار همراه است. فعالیت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، نظیر اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۶ و عامل نکروزدهندۀ توموری آلفا (TNF-α) هم در پاتوژنز RA و هم در ایجاد آترواسکلروز، نقش مهمی را ایفا می‌کنند [۸]. نتایج مطالعات مختلف دربارۀ پروفایل لیپید در بیماران مبتلابه RA متناقض بوده‌اند، اما به‌طور کلی، به نظر می‌رسد که رابطۀ مستقیمی بین فعالیت RA (شدت بیماری) و سطوح بالای لیپید وجود دارد [۹-۱۱].

عامل رشد اندوتلیال عروقی (*VEGF*) یکی از مهم‌ترین عوامل تحریک‌کنندۀ رگ‌زایی است که در مهاجرت، تکثیر، تجزیۀ ماتریکس سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه‌های عروقی نقش دارد. *VEGF* عاملی است که موجب تنظیم آنژیوژنز، افزایش نفوذپذیری عروق، تکثیر سلول‌های اندوتلیال و کمک به مهاجرت و کموتاکسی می‌شود و بدین ترتیب، در پیشرفت التهاب نقش دارد [۱۲]. مطالعات حاکی از آن هستند که بیان *VEGF* در غشای سینوویال بیماران مبتلابه RA افزایش یافته است و سطوح آن می‌تواند منعکس‌کننده‌ی شدت سینوویت در RA زودرس باشد [۱۲]. *VEGF* قوی‌ترین مولکول پروآنژیوژنیک است که باعث تقویت رگ‌زایی در RA می‌شود و ممکن است بیان آن در این بیماری افزایش داشته باشد [۱۳]. ژن *VEGF* انسانی از ۸ اگزون روی کروموزوم ۱۲ تشکیل شده و دو واریانت از ژن *VEGF* با اسامی ENST00000280193 و ENST00000507638 در پایگاه Ensemble ثبت شده است که یکی از آن‌ها یک پروتئین ۴۲۰ آمینواسیدی را می‌سازد که حاوی چندشکلی‌های ژنتیکی (پلی‌مورفیسم) مهم است [۱۴].

چندین پلی‌مورفیسم عملکردی به‌صورت پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) در ژن *VEGF* گزارش شده است که برخی از آن‌ها می‌توانند بر بیان پروتئین *VEGF* مؤثر باشند. پلی‌مورفیسم شمارۀ rs699947 ژن *VEGF* در ناحیۀ پروموتور این ژن در نقطۀ ۲۵۷۸- قرار دارد و به تغییر نوکلئوتیدی سیتوزین (C) به آدنین (A) منجر می‌شود، که سبب تغییر بیان ژن و پروتئین عامل رشد اندوتلیال عروقی می‌شود [۱۵]. پلی‌مورفیسم جایگاه ۲۵۷۸- (rs699947)، با شدت بیماری‌های قلبی و عروقی و آترواسکلروز عروق کرونر مرتبط بوده است. این موضوع در مطالعات حاکی از آن بوده‌اند که ژنوتیپ CC، با درجۀ پایین‌تر آترواسکلروز و احتمالاً با تولید بیشتر *VEGF* در مقایسه با ژنوتیپ AA همراه است [۱۶].

دربارۀ ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن *VEGF* با پروفایل لیپیدی، به‌ویژه در بیماران مبتلابه RA، اطلاعات زیادی در دست نیست. مطالعات نشان داده‌اند که عوامل ژنتیکی، شامل پلی‌مورفیسم‌های مختلف در ژن‌های دخیل در متابولیسم لیپید و عواملی نظیر رگ‌زایی، می‌توانند در ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی مؤثر باشند. لذا، به‌منظور روشن‌شدن نقش پلی‌مورفیسم ۲۵۷۸- ژن *VEGF* (rs699947) در پیشرفت آترواسکلروز در بیماران مبتلابه RA، در مطالعۀ حاضر، ارتباط این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی با شدت فعالیت بیماری، تغییرات در پروفایل لیپید و اندیس آترواسکلروز ارزیابی شده است.

روش کار

بیماران

مطالعۀ حاضر مطالعه‌ای مقطعی است که در سال ۱۳۹۹ در کلینیک فوق‌تخصصی روماتولوژی بیمارستان توحید سنندج انجام شد. در این مطالعه، تمام بیماران (تعداد ۱۳۰ بیمار) مبتلابه بیماری RA مراجعه‌کننده به کلینیک، که تشخیص بیماری درآن‌ها براساس معیارهای ۲۰۱۰ انجمن روماتولوژی آمریکا/ شبکۀ همکاری اتحادیه اروپا علیه روماتیسم (ACR-EULAR 2010) برای طبقه‌بندی RA، مسجل شده بود، به‌صورت سرشماری وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلابه دیگر اشکال آرتریت، بیماری‌های اتوایمیون، دیابت مزمن، نارسایی کلیه و نیز بیماران مبتلابه RA دریافت‌کنندۀ داروهای بیولوژیکی، لیپید و استاتین‌ها از مطالعه خارج شدند. تمامی بیماران ایرانی و از نژاد کرد بودند که این موضوع در زمان تکمیل پرسش‌نامۀ مطالعه به‌عنوان یکی از معیارهای ورود در نظر گرفته شد.

اطلاعات بالینی

مشخصات دموگرافیک بیماران در پرسش‌نامه‌های ازپیش‌ساخته ثبت شد. در تمام بیماران شاخص VAS، که معیار سنجش کیفیت درد توسط بیمار است، به‌صورت خط افقی به طول ۱۰ سانتی‌متر با فواصل یکسان ۱ سانتی‌متر از ۰ تا ۱۰ محاسبه شد که بیمار شخصاً میزان درد را به‌صورت عدد روی خط نشان می‌دهد. براساس این شاخص، عدد ۰ به معنی نبود درد و عدد ۱۰ به معنی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

شدیدترین دردی است بیمار احساس می‌کند. همچنین، شدت بیماری براساس معیار DAS28 (Disease Activity Score-28) محاسبه شد که با معاینهٔ بالینی ۲۸ مفصل درگیر در بیماری RA مربوط می‌باشد. DAS-28 این معیار با درنظرگرفتن تعداد مفاصل حساس (۰-۲۸)، تعداد مفاصل دارای تورم (۰-۲۸)، مقدار ESR (سرعت رسوب گلبول‌های قرمز خون) و همچنین، مقدار VAS (Visual Analog Scale) در یک فرمول معین قابل محاسبه است و مقدار به‌دست‌آمدهٔ آن منعکس‌کنندهٔ شدت بیماری است. تعداد مفاصل دارای تورم و تعداد مفاصل حساس توسط رزیدنت بیماری‌های داخلی ثبت شد. براساس معیار DAS28، مقادیر کمتر از ۲/۶ به‌عنوان خاموشی بیماری تلقی می‌شود. شدت بیماری در کسانی که DAS28 بین ۲/۶-۳/۲ دارند، خفیف است و بیمارانی که DAS28 بین ۳/۲-۵/۲ دارند، بیماری با شدت متوسط دارند. مقادیر DAS28 بیش از ۵/۲ نیز حاکی از شدیدبودن بیماری است.

اطلاعات آزمایشگاهی

مقادیر پروفایل لیپید با استفاده از نمونه‌های خون ناشتای بیماران و با روش کالریمتری آنزیمی با استفاده از کیت‌های تجاری (شرکت پارس آزمون) اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری میزان کلسترول تام (Total Cholesterol; TC) وکلسترول ـ لیپوپروتئین با چگالی بالا (High-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C) با استفاده از کلسترول اکسیداز-فنل آمینوآنتی‌پیرین و میزان تری‌گلیسرید (Triglyceride; TG)، با استفاده از گلیسرول ۳-فسفات اکسیداز- فنل‌آمینوآنتی‌پیرین انجام شد. مقادیر کلسترول ـ لیپوپروتئین با چگالی پایین (Low-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C) براساس مقادیر TC، TG و HDL-C و با فرمول Friedwald محاسبه شد. شاخص‌های آتروژنیک براساس نسبت TC/HDL-C و LDL-C /HDL-C محاسبه شدند. ESR با روش Westergren و RF (RF IgM)، به‌صورت کیفی، به کمک اسلایدهای آگلوتیناسیون اندازه‌گیری شدند.

آزمایش‌های مولکولی

DNA ژنومیک با کمک کیت تجاری جداسازی DNA (GeneAll، سئول، کره جنوبی)، براساس دستورالعمل سازنده، از ۳۰۰ میکرولیتر خون محیطی بیماران استخراج شد. تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم ژن *VEGF* در جایگاه C/A۲۵۷۸ (rs699947)، با روش PCR-RFLP انجام شد. جفت پرایمر PCR برای رؤیت جایگاه ۲۵۷۸-، 5’-GGCCTTAGGACACCATACC-3’ (مستقیم) و 5’-CACAGCTTCTCCCCTATCC-3’ (معکوس) بود. واکنش‌های PCR با استفاده از ۱۲/۵ میکرولیتر واکنشگر محتوی ۶/۵ میکرولیتر Taq DNA Polymerase 2x Master Mix RED، ۰/۴ میکرومول در لیتر از هر پرایمر (مستقیم و معکوس) ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومیک و ۴ میکرولیتر آب مقطر دیونیزه، انجام شد. شرایط انجام PCR عبارت بود از: مرحلهٔ آغاز یا واسرشت شامل دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۵ دقیقه و به‌دنبال آن، ۳۵ چرخه دناتوراسیون به‌مدت ۳۰ ثانیه، مرحلهٔ اتصال پرایمرها در دمای ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه، مرحلهٔ گسترش در دمای ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه و مرحلهٔ گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۵ دقیقه.

محصولات PCR با کمک ۵ واحد آنزیم محدود الاثر *BglII* به‌مدت ۱۶ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد و غیرفعال‌سازی آنزیم در دمای ۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۲۰ دقیقه، جداسازی شدند. این آنزیم توالی پالیندرومی AGATCT را برش می‌دهد که در جایگاه rs699947 ژن *VEGF* به ایجاد قطعات محصولات تکثیرشدهٔ ژن منجر می‌شوند. ژنوتیپ وحشی (wild-type)، که دو آلل C دارد، یک محصول PCR ۴۵۵ جفت بازی ایجاد کرد. پس از تأثیر، آنزیم بدون تغییر باقی ماند (قطعهٔ ۴۵۵ جفت باز)، درحالی‌که ژنوتیپ هوموزیگوت (دارای دو آلل A) به قطعه‌های ۲۴۸ و ۲۰۷ جفت بازی شکسته شد. نمونه‌های هتروزیگوت (آلل AC) هم یک قطعه ۴۵۵ جفت بازی تجزیه‌نشده و دو قطعهٔ ۲۴۸ و ۲۰۷ جفت بازی را در ژل الکتروفورز ایجاد کردند. امپلیکون‌های PCR و محصولات RFLP در ژل آگارز ۳ درصد الکتروفورز و مشاهده شدند.

تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها

آماره‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism® نسخهٔ ۸.۰ به دست آمدند. برای بررسی نرمال‌بودن داده‌های، کمی از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد. برای ارتباط بین متغیرهای کیفی (CRP، RF، جنسیت و شدت بیماری) از آزمون کای دو و تست دقیق فیشر استفاده شد. برای مقایسهٔ میانگین پروفایل لیپید در سه نوع پلی‌مورفیسم ژن *VEGF*، از آزمون آنالیز واریانس استفاده شد. یکی از گروه‌های پلی‌مورفیسم (هوموزیگوت نرمال) به‌عنوان رفرنس در نظر گرفته شد و میانگین پروفایل لیپید و شدت بیماری در دو گروه دیگر از تست Kruskal-Wallis و Dunn چندگانه مقایسه شدند. در تمامی تحلیل‌ها، P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه، تعداد کل بیماران بررسی‌شده ۱۳۰ نفر بود که از این تعداد، ۱۱۱ نفر زن و ۱۹ نفر مرد و میانگین سنی آن‌ها ۱۳/۲۹ ± ۵۱/۱۶ بود. اطلاعات دموگرافیک و مقدار فاکتورهای بیوشیمیایی در جدول ۱ ارائه شده است. جدول ۲ فراوانی ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم موقعیت ۲۵۷۸- ژن *VEGF* را نشان می‌دهد. همان‌طور که قابل مشاهده است، درصد فراوانی ژنوتیپ AC در جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با تعداد ۵۷ (۴۳/۸ درصد) در مقایسه با ژنوتیپ‌های دیگر بیشتر بود. تعداد ژنوتیپ‌های CC و AA در جمعیت مورد مطالعه، به ترتیب ۱۸ (۱۳/۸ درصد) و ۵۵ (۴۲/۳ درصد) بود. توزیع فراوانی پلی‌مورفیسم‌های CC، AA و AC و فراوانی آلل‌های ژن *VEGF* در نقطهٔ rs699947 منطبق بر تعادل هاردی-واینبرگ بود و از آن انحراف نداشت (جدول ۲). نتایج تکثیر ژن *VEGF* با PCR و برش قطعات با آنزیم *BglII* در

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

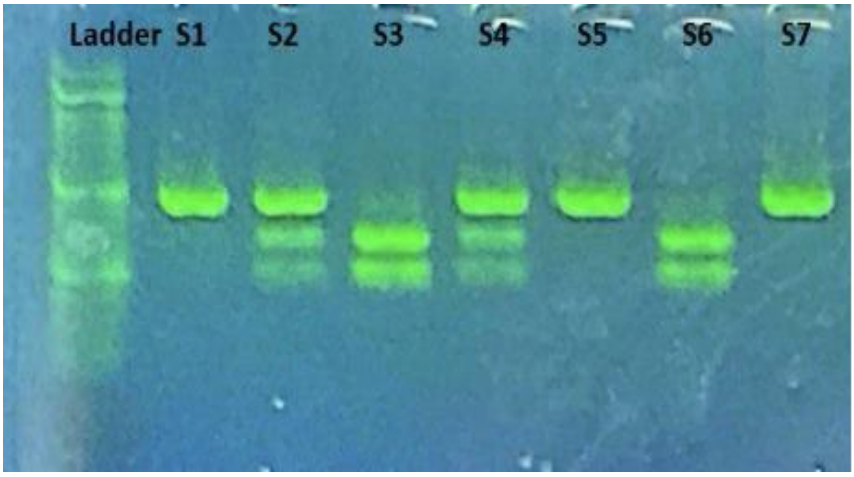
تصویر ژل آگارز در شکل ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و فاکتورهای بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه (تعداد=۱۳۰)

متغیر		میانگین± انحراف معیار	حداقل	حداکثر
سن (سال)		۵۱/۱۶±۱۳/۲۹۸	۱۸	۸۵
جنسیت	زن (تعداد، درصد)	۱۱۱ (۸۵/۳)	–	–
	مرد (تعداد، درصد)	۱۹ (۱۴/۷)	–	–
مدت زمان بیماری (ماه)		۹۶/۹۵±۷۰/۲۰۴	۲	۳۶۰
تری گلیسرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۱۵۲/۴۶±۷۸/۳۷	۵۱	۶۵۴
کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۱۸۶/۳۰±۳۹/۴۸	۱۱۵	۳۲۷
کلسترول با چگالی کم (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۱۰۰/۵۱±۲۳/۵۴	۴۵	۱۸۵
کلسترول با چگالی بالا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۴۶/۲۵±۱۱/۱۸	۲۵	۸۰
نسبت کلسترول توتال به کلسترول با چگالی بالا		۲/۰±۱۴/۷۵	۰/۷۷	۴/۸۸
نسبت کلسترول با چگالی کم به کلسترول با چگالی بالا		۳/۱±۷۹/۲۶	۰/۸۴	۹/۳۴
شدت بیماری (DAS28)		۳/۰۶±۱/۰۸	۰/۹۱	۶/۵

جدول ۲. توزیع فرآوانی آلل‌های ژن *VEGF* در جایگاه ۲۵۷۸-

ژن	پلی‌مورفیسم	هوموزیگوت نرمال AA (%)	هتروزیگوت AC (%)	هوموزیگوت واریانت CC (%)
VEGF	rs699947	۵۵ (۴۲/۳)	۵۷ (۴۳/۸)	۱۸ (۱۳/۸)



شکل ۱. تصویر ژل آگارز PCR-RFLP؛ در این شکل قطعات تکثیرشدهٔ ژن *VEGF* با PCR با آنزیم *BglII* برش داده شده‌اند. ستون‌های قابل مشاهده در تصویر مربوط به نمونه‌های هموزیگوت نرمال AA (ستون‌های S3 و S6)، نمونه‌های هتروزیگوت AC (ستون‌های S2 و S4) و نمونه‌های هموزیگوت واریانت CC (ستون‌های S1، S5 و S7) هستند. ستون اول مربوط به نشانگر DNA است.

بررسی رابطهٔ بین جنسیت، CRP، RF و نیز شدت بیماری برحسب معیار DAS28 با واریانت مختلف VEGF، در هیچ موردی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. مقادیر P value آن‌ها به‌ترتیب ۰/۹۱، ۰/۸۲، ۰/۵۷ و ۰/۱۱ بود. فراوانی افراد مورد مطالعه در هرکدام از متغیرهای ذکر شده و نیز درجهٔ معنی‌داری آن‌ها در ارتباط با واریانت‌های ژن *VEGF* در جدول ۳ ذکر شده است.

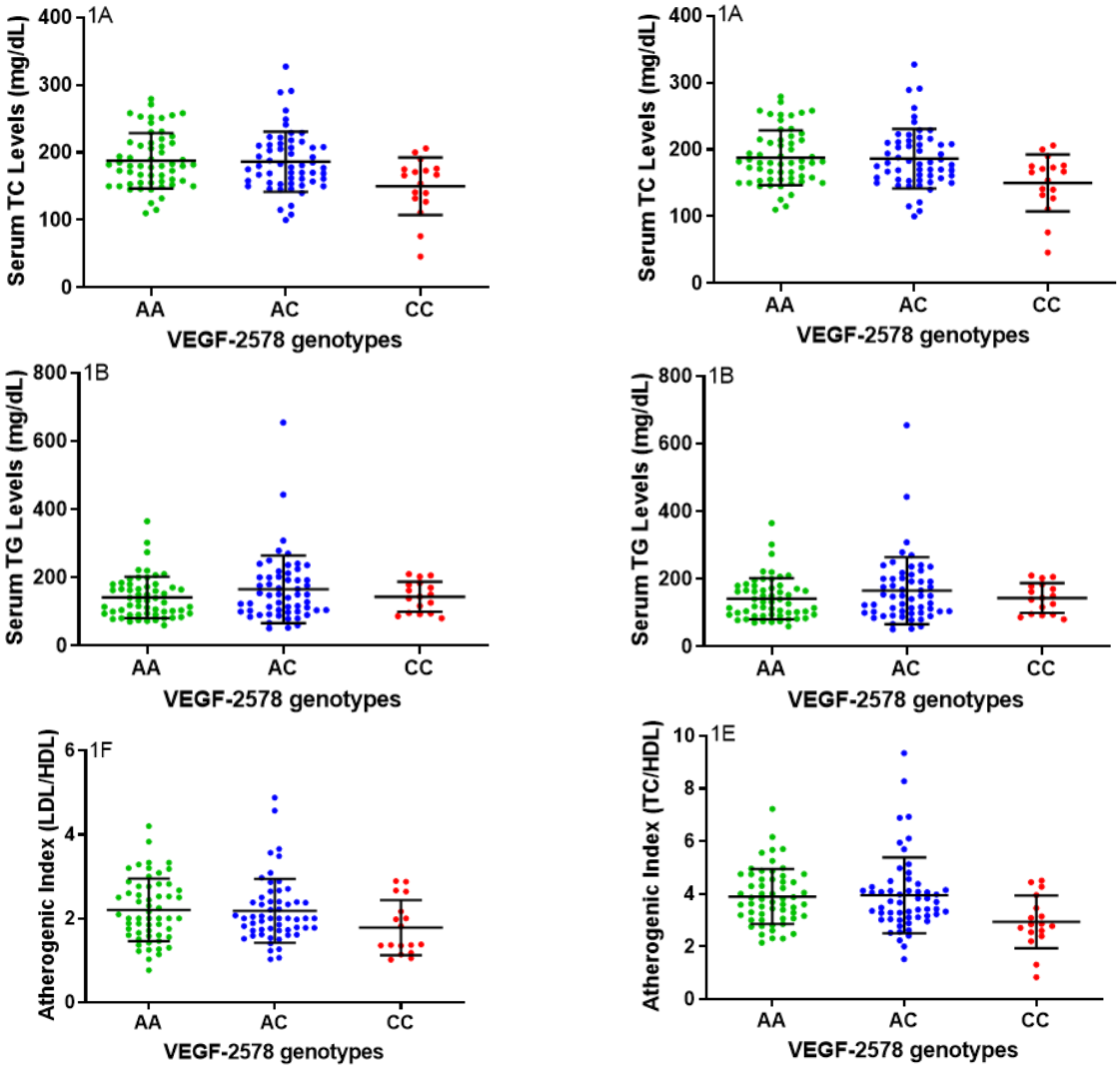
جدول ۳. ارتباط بین CRP، RF، جنسیت و شدت بیماری (DAS28) با واریانت‌های مختلف جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF*

متغیر		هوموزیگوت نرمال AA (%)	هتروزیگوت AC (%)	هوموزیگوت واریانت CC (%)	*P* value
جنسیت	مرد	۸ (۱۴/۵)	۸ (۱۴/۰)	۳ (۱۶/۷)	۰/۹۱
	زن	۴۷ (۸۵/۵)	۴۹ (۸۶/۰)	۱۵ (۸۳/۳)	
CRP	منفی	۴۵ (۸۳/۶)	۴۸ (۸۴/۲)	۱۴ (۷۷/۸)	۰/۸۲
	مثبت	۹ (۱۶/۴)	۹ (۱۵/۸)	۴ (۲۲/۲)	

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

RF	منفی	(۶۰/۰) ۳۳	(۵۰/۹) ۲۹	(۵۰/۰) ۹	۰/۵۷
	مثبت	(۴۰/۰) ۲۲	(۴۹/۱) ۲۸	(۵۰/۰) ۹	
DAS28	۲/۶>	(۲۵/۵) ۱۴	(۴۳/۹) ۲۵	(۳۸/۹) ۷	۰/۱۱
	۳/۲-۲/۶۱	(۳۸/۲) ۲۱	(۲۶/۳) ۱۵	(۳۳/۳) ۶	
	۵/۱-۳/۲۱	(۳۴/۵) ۱۹	(۲۱/۱) ۱۲	(۲۲/۲) ۴	
	۵/۱<	(۱/۸) ۱	(۸/۸۶) ۵	(۵/۶) ۱	

ارتباط بین میانگین شاخص‌های پروفایل لیپیدی با واریانت‌های مختلف *VEGF* در شکل ۲ و جدول ۴ آورده شده است. میانگین متغیرهای TC و TC/HDL در بین واریانت‌های مختلف تفاوت معنی‌دار آماری داشت (اشکال 1A و 1E). میانگین TC در واریانت AA، ۱۸۷/۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که به‌طور معنی‌داری بیشتر از میانگین TC در واریانت CC (۱۵۰/۱) بود (P=۰/۰۱). همچنین، میانگین TC/HDL در واریانت AA، ۳/۹۰ بود که به‌طور معنی‌داری بیشتر از میانگین TC/HDL در واریانت CC (۲/۹۴) بود (P=۰/۰۱). متغیرهای دیگر و اختلاف آن‌ها در واریانت‌های مختلف *VEGF* با همدیگر تفاوت معنی‌دار آماری نشان ندادند (P>۰/۰۵). نتایج تکثیر ژن *VEGF* با PCR و برش قطعات با آنزیم *BglII* در تصویر ژل آگارز در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۲. پروفایل لیپید سرم براساس پلی‌مورفیسم‌های جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* در بیماران مورد مطالعه. محور افقی نشان‌دهندهٔ میانگین ± مقدار خطای استاندارد TC (1A)، TG (1B)، LDL-C (1C)، HDL-C (1D)، TC/HDL-C (1E) و LDL-C/HDL-C (1F) در گروه‌های VEGF است. میانگین سطوح سرمی TC و شاخص آتروژنیک (TC/HDL)، در واریانت CC، در هر دو آنالیز، به‌طور معنی‌داری کمتر از واریانت‌های AA و AC بود (P<۰/۰۵).

جدول ۴. مقایسه پروفایل لیپید سرم بر اساس پلی‌مورفیسم‌های جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* در بیماران (تعداد=۱۳۰)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

متغیر	هوموزیگوت نرمال AA (٪)	هتروزیگوت AC (٪)	هوموزیگوت واریانت CC (٪)	P value
کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۴۱/۰۰±۱۸۷/۹	۴۴/۵۰±۱۸۶/۴	۴۲/۵۱±۱۵۰/۱	۰/۰۱*
تری گلیسرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۶۰/۷۸±۱۴۱/۸	۹۹/۱۵±۱۶۵/۴	۴۴/۱۲±۱۴۳/۶	۰/۴۶
کلسترول با چگالی کم (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۲۴/۹۹±۱۰۴/۲	۲۱/۴۶±۱۰۲/۸	۲۰/۶۷±۸۹/۳۲	۰/۱۶
کلسترول با چگالی بالا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱۱/۵۸±۵۰/۰۶	۱۰/۸۸±۴۹/۷۵	۱۱/۲۶±۵۳/۰۶	۰/۵۶
نسبت کلسترول توتال به کلسترول با چگالی بالا	۱/۰۴±۳/۹۰	۱/۴۴±۳/۹۵	۱/۰۰±۲/۹۴	۰/۰۱*
نسبت کلسترول با چگالی کم به کلسترول با چگالی بالا	۰/۷۵±۲/۲۰	۰/۷۶±۲/۱۸	۰/۶۶±۱/۷۸	۰/۰۸

بحث

این مطالعه نخستین مطالعه‌ای است که در آن، در یک جمعیت ایرانی به‌طور اختصاصی، تأثیر پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی ژن *VEGF* در شدت بیماری در بیماران مبتلابه RA بررسی شده است. همچنین، در مطالعهٔ حاضر فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AC و CC در جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* و نیز ارتباط آن با پروفایل لیپیدی، در جمعیت کرد مبتلابه RA بررسی شد. ما برای اولین بار در این مطالعه رابطه‌ای معکوس را بین ژنوتیپ CC جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با شاخص‌های آتروژنیک و کلسترول بالا در بیماران مبتلابه RA نشان دادیم. نتایج ما نشان داد که درصد فراوانی ژنوتیپ AC در جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با تعداد ۵۷ مورد از ۱۳۰ بیمار (۴۳/۸ درصد) در مقایسه با ژنوتیپ‌های دیگر بیشتر بود. تعداد ژنوتیپ‌های CC و AA به ترتیب ۱۸ (۱۳/۸ درصد) و ۵۵ (۴۲/۳ درصد) نفر در جمعیت مورد مطالعه (تعداد کل ۱۳۰ مورد) بود.

بررسی فاکتورهای مربوط به پروفایل لیپیدی، شامل TG، TC، LDL-C و HDL-C، نشان داد که تنها تفاوت مقدار TC در ژنوتیپ‌های مختلف جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* از نظر آماری معنی‌دار است (P=۰/۰۱). همچنین، برای بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با شدت بیماری RA، ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با پارامترهای CRP، RF، ESR و پارامترهای DAS28 بررسی شد که هیچ‌یک از پارامترهای ذکرشده در ژنوتیپ‌های مختلف جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* تفاوت معنی‌داری نداشتند (در تمام موارد P>۰/۰۵).

در مطالعات قبلی ارتباط پلی‌مورفیسم جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* به‌عنوان یک ریسک‌فاکتور ژنتیکی مرتبط با بیماری RA در جمعیت‌های مختلف نشان داده شده است. در مطالعهٔ Paradowska-Gorycka نشان داده شده است که زنان دارای آلل طبیعی CC و AC در معرض خطر کمتر ابتلای به RA هستند و در مقایسه با زنان دارای آلل AA، میزان CRP سرمی کمتری دارند که یکی از شاخص‌های شدت بیماری و التهاب در بدن است [۱۷]. مشابه با این مطالعه نیز در کشور پاکستان به دست آمد، به‌طوری که آلل C این پلی‌مورفیسم به‌عنوان عامل محافظتی در بیماران RA مطرح شد [۱۸]. محققان دیگر نشان داده‌اند که دیس‌لیپیدمی در پلی‌مورفیسم‌های مختلف جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با هم تفاوت معنی‌داری دارند که با مطالعهٔ ما هم‌خوانی دارد [۱۹]. همچنین، مطالعهٔ ما با نتیجهٔ مطالعهٔ Howell و همکاران هم‌خوانی دارد که در بیماری‌های همراه با آترواسکلروزیس نشان داده شده است که هاپلوتایپ‌های حامل آلل C جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* دارای اثر محافظتی بوده و بیماران دارای این آلل به‌طور معنی‌داری بیماری کمتری نسبت به بیماران دارای آلل A دارند [۱۵].

مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های *VEGF* با استعداد ابتلا به RA مرتبط هستند. بنابراین، رگ‌زایی در پاتوژنز این بیماری نقشی اساسی را ایفا می‌کند. چندین پلی‌مورفیسم مربوط به ژن *VEGF*، ازجمله پلی‌مورفیسمی که در این مطالعه بررسی شده، با افزایش بیان این پروتئین در بیماری RA و دیگر بیماری‌های التهابی همراه است [۱۷،۱۸]. مطالعات حاکی از ارتباط بین افزایش بیان VEGF-A با فعالیت بیماری، تخریب و التهاب در RA بوده‌اند [۱۲،۲۰،۲۱]. همچنین، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی *VEGF* در rs699947 با استعداد ابتلا به RA در جمعیت‌های مختلف همراه بوده است، هرچند در مطالعات متاآنالیزی این نکته هنوز ثابت نشده است [۲۱،۲۲].

مطالعهٔ ما فاقد گروه کنترل برای ارزیابی نقش *VEGF* در استعداد ابتلا به RA بود و این خود یکی از نقاط ضعف این مطالعه است. هرچند مارکرهای شدت بیماری ارزیابی و در بین پلی‌مورفیسم VEGF مقایسه شدند، تفاوت معنی‌داری در آن‌ها دیده نشد (P>۰/۰۵). این یافته بر خلاف گزارش Chen و همکاران بود که مطالعهٔ آن‌ها حاکی از همراهی ژنوتیپ AA جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* با مارکرهای DAS28 کمتر در بیماران مبتلابه RA بود [۲۳]. Han و همکاران در مطالعهٔ خود نشان دادند که پلی‌مورفیسم‌های ژن *VEGF* می‌توانند در پیشرفت بیماری RA مؤثر باشند، اما با میزان پیشرفت تخریب مفصل در تصاویر رادیولوژی ارتباطی ندارند [۲۴]. در مقام قیاس، ما در مطالعهٔ حاضر، گروه کنترل نداشتیم، اما فعالیت بیماری به کمک CRP، ESR، RF و DAS28 سنجیده شد و بین ژنوتیپ‌های مختلف جایگاه ۲۵۷۸- ژن *VEGF* تفاوت معنی‌داری از این نظر یافته نشد (P>۰/۰۵).

در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است، اثر دو پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن *VEGF* بر خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران مبتلابه RA ارزیابی شد و برخلاف شواهد دال بر تأثیر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

VEGF به‌عنوان یک عامل اساسی در رگ‌زایی RA، هیچ ارتباطی بین پلی‌مورفیسم در rs2010963 و rs1570360 ژن *VEGF* و آترواسکلروز تحت بالینی در این مطالعه مشاهده نشد [۲۵]. در مطالعهٔ ما، کلسترول تام و شاخص آتروژنیک، که با نسبت TC/HDL-C ارزیابی شد، به‌طور معنی‌داری با ژنوتیپ CC مرتبط بود. به‌علاوه، LDL-C و نسبت LDL-C/HDL-C در بیماران مبتلابه RA با ژنوتیپ CC در مقایسه با بیماران دارای ژنوتیپ AA، تمایل به محافظت در مقابل خطر حوادث قلبی و عروقی داشت، هرچند این تفاوت به سطح معنی‌داری نرسید (شکل ۲ و جدول ۴). در گذشته، نشان داده شده است که ژنوتیپ CC، در مقایسه با ژنوتیپ AA، با تولید بیشتر پروتئین *VEGF* در گردش همراه است [۲۶]. این بدان معناست که بیماران حامل ژنوتیپ CC حفاظت بیشتری در برابر آترواسکلروز دارند. ازجمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کم‌بودن حجم نمونه و نیز فقدان گروه کنترل اشاره کرد. با توجه به ماهیت چندعاملی بیماری RA و تأثیر عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی در آن، ممکن است نتایج این مطالعه، در جمعیت‌های دیگر به‌دلیل تفاوت در محتوای ژنتیک یا حجم نمونه، تغییر کند و نتایج قطعی نیازمند انجام مطالعاتی با جمعیت‌های آماری بزرگ‌تر است. لذا، مطالعات بیشتر با نگاهی جامع‌تر به نقش ژنوتیپ‌های *VEGF* برای اثبات این ادعا مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که تفاوت‌های ژنتیکی در ژن *VEGF* با پروفایل لیپیدهای پلاسما، شامل سطح کلسترول تام و شاخص آتروژنیک، در بیماران مبتلابه آرتریت روماتوئید مرتبط است. در مطالعهٔ حاضر نشان داده شد که در جمعیت مورد بررسی، بیماران مبتلابه RA، که حامل آلل C در موقعیت ۲۵۷۸- ژن *VEGF* هستند، کمتر دچار دیس‌لیپیدمی مرتبط با این بیماری می‌شوند، درحالی‌که وجود آلل A ممکن است با استعداد بیشتر به تغییرات نامطلوب در پروفایل لیپید و افزایش خطر آترواسکلروز همراه باشد. با توجه به نقش شناخته‌شدهٔ اختلالات لیپیدی در پیامدهای قلبی و عروقی در RA، به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم ۲۵۷۸- ژن *VEGF* بتواند با تأثیر در پروفایل لیپیدی بیماران، در تعیین خطر عوارض قلبی‌عروقی این بیماری نقش داشته باشد. بنابراین، تعیین وضعیت ژنتیکی در این جایگاه ممکن است در آینده به طبقه‌بندی بهتر بیماران و بهبود راهبردهای درمانی کمک کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامهٔ دستیاری بیماری‌های داخلی خانم دکتر اکرم رستم‌زاده است و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان از این پژوهش حمایت کرده است. بدین‌وسیله، از تمامی بیماران و خانواده‌های آن‌ها که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان بررسی و با کد IR.MUK.REC.1398.127 تأیید شد. در این مطالعه، تمامی اهداف و مراحل به‌طور دقیق و واضح برای شرکت‌کنندگان شرح داده و رضایت‌نامهٔ آگاهانهٔ کتبی از آن‌ها دریافت شد.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی اعم از مالی یا سازمانی ندارند.

REFERENCES

1. Uke P, Maharaj A, Adebajo A. A review on the epidemiology of rheumatoid arthritis: an update and trends from current literature. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2025 Mar;39(1):102036. [DOI: 10.1016/j.berh.2025.102036]
2. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. Ann N Y Acad Sci. 2006 Jun;1069:212-22. [DOI: 10.1196/annals.1351.019]
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1576-82. [DOI: 10.1002/art.27425]
4. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):733-9. [DOI: 10.1136/ard.2010.138693]
5. Toosi TD, Rostamiyan A, Moharrami K, Movassaghi S, Nakhjavani M, Norooznezhad AH. Lipid profile changes in rheumatoid arthritis patients: investigation of different affecting factors. Acta Med Iran. 2018;665-70. [DOI: 10.22631/rr.2020.69997.1087]
6. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1524-9. [DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726]
7. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109(12):708-15. [DOI: 10.1016/j.acvd.2016.04.002]
8. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. Curr Opin Lipidol. 2007;18(4):427-34. [DOI: 10.1097/mol.0b013e3282364a17]
9. Urruela MA, Suarez-Almazor ME. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(5):428-37. [DOI: 10.1007/s11926-012-0269-z]
10. Steiner G, Urowitz MB, editors. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. Semin Arthritis Rheum. 2009. [DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.015]
11. Akiyama M, Mawatari T, Nakashima Y, Miyahara H, Yamada H, Okazaki K, et al. Prevalence of dyslipidemia in Japanese patients with rheumatoid arthritis and effects of atorvastatin treatment. Clin Rheumatol. 2015;34(11):1867-75. [DOI: 10.1007/s10067-015-3049-0]
12. Lee S, Joo Y, Kim W, Min D, Min J, Park S, et al. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2001;19(3):321-4. [DOI: 10.1002/art.10215]
13. Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witzenbichler B, Kearney M, et al. Reciprocal relation

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]

between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. Nat Med. 1997;3(8):879-86. [DOI: 10.1038/nm0897-879]
14. Hsieh MC, Hsu HT, Hsiao PC, Yang SF, Yeh CB, Bien MY, et al. Role of VEGF-C gene polymorphisms in susceptibility to hepatocellular carcinoma and its pathological development. J Clin Lab Anal. 2014 May;28(3):237-44. [DOI: 10.1002/jcla.21672]
15. Howell W, Ali S, Rose-Zerilli M, Ye S. VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. J Med Genet. 2005;42(6):485-90. [DOI: 10.1136/jmg.2004.025734]
16. Biselli PM, Guerzoni AR, de Godoy MF, Pavarino-Bertelli EC, Goloni-Bertollo EM. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population. Heart Vessels. 2008;23(6):371-5. [DOI: 10.1007/s00380-008-1057-6]
17. Paradowska-Gorycka A, Pawlik A, Romanowska-Prochnicka K, Haladyj E, Malinowski D, Stypinska B, et al. Relationship between VEGF gene polymorphisms and serum VEGF protein levels in patients with rheumatoid arthritis. PLoS One. 2016;11(8):e0160769. [DOI: 10.1371/journal.pone.0160769]
18. Hussain N, Mumtaz M, Adil M, Ali Nadeem A, Sarwar A, et al. Investigation of VEGF (rs 699947) polymorphism in the progression of rheumatoid arthritis (RA) and in-silico nanoparticle drug delivery of potential phytochemicals to cure RA. Acta Biochim Pol. 2023 Sep 5;70(3):591-8. [DOI: 10.18388/abp.2020_6654]
19. Yadav BK, Hong Y, Shin BS. Correlation of VEGF genetic polymorphisms and lipid profile to aortic calcification. Gene. 2014;550(1):33-9. [DOI: 10.1016/j.gene.2014.08.010]
20. Brogan IJ, Khan N, Isaac K, Hutchinson JA, Pravica V, Hutchinson IV. Novel polymorphisms in the promoter and 5′ UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene. Hum Immunol. 1999;60(12):1245-9. [DOI: 10.1016/s0198-8859(99)00132-9]
21. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marmé D, Feldmann M, Maini RN, et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44(9):2055-64. [DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9%3C2055::aid-art355%3E3.0.co;2-2]
22. Kurosaka D, Hirai K, Nishioka M, Miyamoto Y, Yoshida K, Noda K, et al. Clinical significance of serum levels of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2010;37(6):1121-8. [DOI: 10.3899/jrheum.090941]
23. Chen Y, Dawes PT, Mattey DL. Polymorphism in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene is associated with serum VEGF-A level and disease activity in rheumatoid arthritis: differential effect of cigarette smoking. Cytokine. 2012;58(3):390-7. [DOI: 10.1016/j.cyto.2012.02.018]
24. Han SW, Kim GW, Seo JS, Kim SJ, Sa KH, Park JY, et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(9):1173-7. [DOI: 10.1093/rheumatology/keh281]
25. Rodríguez-Rodríguez L, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, Vázquez-Rodríguez T, Miranda-Filloy J, Fernández-Gutiérrez B, et al. Vascular endothelial growth factor A and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. Tissue Antigens. 2011;77(4):291-7. [DOI: 10.1111/j.1399-0039.2010.01625.x]
26. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M, Del-Favero J, Desmet F, Marklund SL, et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. Nat Genet. 2003;34(4):383-94. [DOI: 10.1038/ng1211]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-09]