

مقاله پژوهشی

ارتباط بین سندروم متابولیک و پلی مورفیسم $308 A>G$ در ژن $TNF-a$ در شهر کرمان، جنوب شرق ایران

مژگان محمدی^{۱،۲*}، محمد مهدی حیاتبخش^۳، محمد حسین گذشتی^۴، مجید آفاداوود^۵

^۱ مرکز تحقیقات آلرژی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ مرکز تحقیقات هیپرتنزی و گوارش، پژوهشکده علوم پایه و بالینی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

^۴ مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

^۵ گروه گوارش، بیمارستان افضل ی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۶/۰۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۹

چکیده

مقدمه: سندروم متابولیک در میان بزرگسالان بسیار شایع بوده و اصلی ترین علائم بالینی آن شامل: چاقی مرکزی، بالا بودن قند خون، فشار خون و تری گلیسرید و پایین بودن سطوح چربی های فوق اشباع می باشد. عوامل ژنتیکی مختلفی در ایجاد سندروم متابولیک نقش دارند. در این راستا، مطالعه حاضر در ارتباط با بررسی رابطه بین دو پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ و $IL-6-174 G>C$ با سندروم متابولیک و اجزای تشکیل دهنده آن انجام شد.

مواد و روش ها: در مطالعه مورد-شاهدی حاضر ۲۵۰ نفر (شامل: ۱۲۵ فرد مبتلا به سندروم متابولیک و ۱۲۵ فرد سالم) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی مردان در گروه بیماران و گروه کنترل به ترتیب معادل ۵۴/۵ و ۳۹/۴۴ سال بود. میانگین سنی زنان در گروه بیماران و گروه کنترل نیز به ترتیب معادل ۵۳/۰۵ و ۳۳/۶۹ به دست آمد. در پژوهش حاضر در گروه مورد ۴۰ نفر (۳۲ درصد) مرد و ۸۵ نفر (۶۸ درصد) زن بودند و در گروه شاهد، ۴۳ نفر (۳۴/۴ درصد) مرد و ۸۲ نفر (۶۵/۶ درصد) زن شرکت داشتند. شایان ذکر است که تفاوت معناداری در ارتباط با جنسیت بین دو گروه مشاهده نشد ($P=۰/۸۴۲$). در این مطالعه پس از استخراج DNA از خون با استفاده از روش مولکولی (PCR-RFLP) (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) به بررسی دو پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ و $IL-6-174 G>A$ پرداخته شد.

یافته ها: نتایج به دست آمده نشان از وجود ارتباط معنادار بین پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ و سندروم متابولیک داشتند ($P<۰/۰۵$). این در حالی است که هیچ گونه ارتباطی بین پلی مورفیسم $IL-6-174 G>A$ و سندروم متابولیک مشاهده نشد. بین پلی مورفیسم های مطرح شده و تک تک اجزای تشکیل دهنده سندروم متابولیک نیز ارتباطی وجود نداشت. **نتیجه گیری:** مشاهدات نشان دادند که بین پلی مورفیسم $308 G>A$ در ژن $TNF-a$ و سندروم متابولیک ارتباط وجود دارد.

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم، سندروم متابولیک، $TNF-alpha$ ، $IL-6$

مقدمه

توده بافت چربی و مقاومت به انسولین عنوان شده است. از سوی دیگر $TNF-\alpha$ و $IL-6$ که واسطه‌های شیمیایی ترشح شده از بافت چربی هستند، میانجی‌گرهای مهم ایجاد مقاومت به انسولین در افراد چاق می‌باشند (۷). به تازگی نشان داده شده است که جذب ماکروفاژها از گردش خون توسط بافت چربی مهم‌ترین علت ایجاد فرایندهای التهابی و منبع اصلی سنتز فاکتورهای التهابی $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در افراد چاق می‌باشد؛ اگرچه تمایل به لانه‌گزینی ماکروفاژها در بافت چربی احشایی بیشتر است (۸). فرایندهای التهابی نقش ویژه‌ای را در پاتوژنز و پیشروی آترواسکلروز، بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت نوع دو و سندروم متابولیک ایفا می‌کنند. مطالعات متعددی افزایش سطح سرمی بیومارکرهای التهابی را به‌عنوان یکی از عوامل خطرناک برای بسیاری از بیماری‌های مزمن مطرح نموده‌اند؛ به‌طوری که سندرم متابولیک (۹)، چاقی (۱۰) و آترواسکلروز (۱۱) از جمله بیماری‌های التهابی قلمداد می‌گردند که با سطح سرمی بیومارکرهای التهابی در ارتباط می‌باشند. علاوه بر این، فرایندهای التهابی نقش ویژه‌ای را در پاتوژنز سندروم متابولیک ایفا می‌کنند (۱۲-۱۴). از سوی دیگر نتایج مطالعات متعدد نشان از ارتباط بین سایتوکاین‌هایی نظیر $TNF-\alpha$ و $IL-6$ با سندروم متابولیک و یا اجزای آن دارند (۱۵-۱۷). از بعد ژنتیکی، یکی از پلی‌مورفیسم‌های شناخته‌شده در ژن $TNF-\alpha$ به نام $308G > A$ در پروموتور ژن مذکور بوده و پلی‌مورفیسم دیگر $174G > C$ در پروموتور ژن مولد $IL-6$ می‌باشد که هر دو پلی‌مورفیسم مذکور می‌توانند بر نسخه‌برداری و سطوح پروتئینی این سایتوکاین‌ها اثرگذار باشند (۱۸، ۱۹). مطالعات متعددی با نتایج متناقضی در رابطه با تعیین ارتباط بین پلی‌مورفیسم $308G > A$ در ژن $TNF-\alpha$ و همچنین پلی‌مورفیسم $174G > C$ - $IL-6$ با سندروم

سندروم متابولیک (سندروم مقاومت به انسولین، سندرم X) شامل مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک است که بیمار را در معرض بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت قرار می‌دهد. تظاهرات اصلی سندروم متابولیک شامل: چاقی مرکزی، فشار خون بالا، کم‌بودن لیپوپروتئین با دانسیته بالا و بالا بودن تری‌گلیسرید خون می‌باشد (۱). براساس تعریف فدراسیون بین‌المللی دیابت (۲)، سندروم متابولیک عبارت است از: دور کمتر بیش از ۹۴ سانتی‌متر در مردان نژاد قفقازی و بیش از ۸۰ سانتی‌متر در زنان این نژاد (در صورت وجود شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰، نیازی به اندازه‌گیری دور کمتر نمی‌باشد)، حضور حداقل دو عامل خطر از عوامل خطر تری‌گلیسرید بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا مصرف داروی ضد لیپیدی، لیپوپروتئین فوق اشباع سرمی کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در مردان و کمتر از ۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در زنان و یا مصرف داروی ضد لیپیدی، فشار خون سیستولیک بالای ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا فشار دیاستولیک بالای ۸۵ میلی‌متر جیوه و یا مصرف قرص ضد فشار خون، قند خون ناشتای بالای ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا دیابت نوع ۲ از قبل تشخیص داده شده (۳-۵). در حال حاضر به خوبی نشان داده شده است که بافت چربی، تعدادی پروتئین فعال زیستی که به‌طور کلی "آدیپوکین" نامیده می‌شود را ترشح می‌کند و از این طریق در هموستاز انرژی با موادی نظیر آدیپوکین و لپتین و در التهاب سیستمیک از طریق موادی مانند $TNF-\alpha$ (که به نظر می‌رسد در بیماری‌زایی سندروم متابولیک کلیدی هستند) نقش بازی می‌کند (۶، ۷). شواهد اخیر پیشنهاد می‌کنند که چاقی به‌ویژه آدیپوسیتی احشایی با وضعیت مزمن، نشانگرهای التهابی $IL-6$ و $TNF-\alpha$ و پروتئین واکنشگر C همراه می‌باشد (۸). در حقیقت، التهاب مزمن در افراد چاق مهم‌ترین عامل مرتبط‌کننده افزایش

پوشش و بدون کفش توسط ترازوی دیجیتالی Beurer (ساخت آلمان) با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری و ثبت گردید. قد آن‌ها نیز با استفاده از متر نواری در وضعیت ایستاده کنار دیوار و بدون کفش درحالی که کتف‌ها در شرایط عادی قرار داشتند، با دقت ۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. علاوه‌براین، نمایه توده بدنی از طریق تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه گردید. ذکر این نکته ضرورت دارد که دور کمر در باریک‌ترین ناحیه آن در حالتی که فرد در انتهای بازدم طبیعی خود قرار داشت، اندازه‌گیری شد که این اندازه‌گیری با استفاده از یک متر نواری غیرقابل ارتجاع، بدون تحمیل هرگونه فشار به بدن با دقت ۰/۱ سانتی‌متر صورت گرفت. فشار خون بیماران نیز با استفاده از دستگاه فشارسنج جیوه‌ای استاندارد (مارک Mercury، ساخت ژاپن) از بازوی چپ تمامی بیماران اندازه‌گیری شد. لازم به ذکر است که به‌منظور حذف اختلاف اندازه‌گیری بین افراد، تمامی اندازه‌گیری‌ها توسط یک نفر (رزیدنت گوارش) انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مورد، تشخیص سندروم متابولیک و عدم ابتلا به هرگونه بیماری زمینه‌ای دیگر اعم از آلرژی، بیماری‌های خودایمن، بدخیمی و عفونی و نیز تمایل نسبت به شرکت در پژوهش بود. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه کنترل نیز عبارت بودند از: منفی بودن جواب آزمایشات روتین غربالگری از سوی سازمان انتقال خون کرمان (شامل: آزمایشات تشخیصی چهار عفونت ویروسی (Hepatitis B Virus) HBV، (Hepatitis C Virus) HCV و (Human T-lymphotropic Virus) HTLV-1، (Immunodeficiency Viruses) و (Human T-lymphotropic Virus) HCV و (Hepatitis C Virus) HCV)) و اطمینان از عدم ابتلا به بیماری‌های دیگر نظیر خودایمنی، بدخیمی، آلژیک و سندروم متابولیک که از طریق پرسشنامه و توسط یک پزشک عمومی شاغل در سازمان انتقال خون مشخص می‌گردیدند. باید خاطرنشان ساخت

متابولیک و یا هریک از اجزای آن وجود دارند (۲۴-۲۰). با توجه به این تناقضات در مطالعات گذشته و از آنجایی که تاکنون هیچ‌گونه گزارشی در ارتباط با بررسی ارتباط همزمان دو پلی‌مورفیسم $308 G>A$ - در ژن $TNF-a$ و نیز پلی‌مورفیسم $174 G>C$ - در ژن $IL-6$ با سندروم متابولیک و اجزای تشکیل‌دهنده آن در جمعیت جنوب شرق ایران ارائه نشده است، در پژوهش حاضر بر آن شدیم تا در جمعیت شهر کرمان (واقع در جنوب شرق ایران) به بررسی این ارتباط بپردازیم.

مواد و روش‌ها

انتخاب بیماران و گروه کنترل

پژوهش مورد- شاهدهی حاضر پس از کسب کد اخلاق از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان (به شماره K/۹۲/۳۵۲) طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ در ارتباط با ۱۲۵ بیمار مبتلا به سندروم متابولیک (گروه مورد) و ۱۲۵ فرد سالم (گروه شاهد) به روش نمونه‌گیری آسان از بیماران سرپایی و بستری مراجعه‌کننده به بیمارستان افضل‌پور کرمان (دانشگاه علوم پزشکی کرمان) و افراد اهداکننده خون در سازمان انتقال خون کرمان انجام شد. میانگین سنی مردان در گروه بیمار و گروه کنترل به ترتیب معادل ۵۴/۵ و ۳۹/۴۴ سال بود. میانگین سنی زنان نیز در گروه بیمار و گروه کنترل به ترتیب برابر با ۵۳/۰۵ و ۳۳/۶۹ به‌دست آمد. در این مطالعه در گروه مورد ۴۰ نفر (۳۲ درصد) مرد و ۸۵ نفر (۶۸ درصد) زن و در گروه شاهد ۴۳ نفر (۳۴/۴ درصد) مرد و ۸۲ نفر (۶۵/۶ درصد) زن شرکت داشتند. شایان ذکر است که تفاوت معناداری بین جنسیت دو گروه مشاهده نشد ($P=0/842$). بیماران گروه مورد براساس تعریف فدراسیون بین‌المللی دیابت (۲) پس از تشخیص توسط پزشک متخصص گوارش و غدد به‌عنوان سندروم متابولیک وارد مطالعه شدند. وزن افراد با حداقل

که پیش از خونگیری، فرم رضایت آگاهانه توسط شرکت‌کنندگان گروه کنترل تکمیل گردید. به‌منظور انجام این پژوهش، ۲ میلی‌لیتر نمونه خون سیاهرگی پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن برای اندازه‌گیری سطح گلوکز خون، لیپیدهای سرم و سایر فاکتورهای آزمایشگاهی از گروه مورد جمع‌آوری شد. شایان ذکر است که برای اندازه‌گیری قند و چربی خون از کیت پارس آزمون استفاده شد. به‌منظور انتخاب افراد شرکت‌کننده در گروه کنترل، افرادی که برای اهدای خون به سازمان انتقال خون مراجعه می‌کردند، پس از تکمیل رضایت‌نامه کتبی برای شرکت در پژوهش و نیز تکمیل پرسشنامه استاندارد توسط پزشک عمومی مستقر در سازمان انتقال خون کرمان و احراز سلامت آن‌ها در ارتباط با عدم ابتلا به هر نوع بیماری اعم از التهابی، خودایمنی، عفونی، آلرژی و بدخیمی‌ها و نیز عدم وجود معیارهای تعریف‌شده توسط فدراسیون بین‌المللی دیابت (۲) (دور کمر زیاد، تری‌گلیسیرید بالا، فشار خون بالا یا مصرف داروهای فشار خون، قند خون بالا یا مصرف داروهای دیابت و HDL پایین (High-density Lipoprotein) وارد مطالعه شدند. از سوی دیگر برای تعیین ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم‌های $G>A$ 308-TNF-a و $C>G$ IL-6-174 و تعیین ارتباط آن‌ها با سندروم متابولیک و اجزای تشکیل‌دهنده این سندروم به‌منظور تعیین پلی‌مورفیسم $G>A$ 308- در ژن TNF-a و پلی‌مورفیسم $C>G$ 174- در ژن IL-6، پس از اخذ ۲ سی‌سی خون از بیماران و افراد سالم در ماده ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic

که پیش از خونگیری، فرم رضایت آگاهانه توسط شرکت‌کنندگان گروه کنترل تکمیل گردید.

به‌منظور انجام این پژوهش، ۲ میلی‌لیتر نمونه خون سیاهرگی پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن برای اندازه‌گیری سطح گلوکز خون، لیپیدهای سرم و سایر فاکتورهای آزمایشگاهی از گروه مورد جمع‌آوری شد. شایان ذکر است که برای اندازه‌گیری قند و چربی خون از کیت پارس آزمون استفاده شد. به‌منظور انتخاب افراد شرکت‌کننده در گروه کنترل، افرادی که برای اهدای خون به سازمان انتقال خون مراجعه می‌کردند، پس از تکمیل رضایت‌نامه کتبی برای شرکت در پژوهش و نیز تکمیل پرسشنامه استاندارد توسط پزشک عمومی مستقر در سازمان انتقال خون کرمان و احراز سلامت آن‌ها در ارتباط با عدم ابتلا به هر نوع بیماری اعم از التهابی، خودایمنی، عفونی، آلرژی و بدخیمی‌ها و نیز عدم وجود معیارهای تعریف‌شده توسط فدراسیون بین‌المللی دیابت (۲) (دور کمر زیاد، تری‌گلیسیرید بالا، فشار خون بالا یا مصرف داروهای فشار خون، قند خون بالا یا مصرف داروهای دیابت و HDL پایین (High-density Lipoprotein) وارد مطالعه شدند.

از سوی دیگر برای تعیین ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم‌های $G>A$ 308-TNF-a و $C>G$ IL-6-174 و تعیین ارتباط آن‌ها با سندروم متابولیک و اجزای تشکیل‌دهنده این سندروم به‌منظور تعیین پلی‌مورفیسم $G>A$ 308- در ژن TNF-a و پلی‌مورفیسم $C>G$ 174- در ژن IL-6، پس از اخذ ۲ سی‌سی خون از بیماران و افراد سالم در ماده ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic

جدول ۱: توالی پرایمرهای فرورارد و ریورس برای پلی‌مورفیسم‌های $G>A$ 308-TNF-a و $C>G$ IL-6-174

پرایمر	پلی‌مورفیسم
F 5'-AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' R 5'-ACACTCCCCATCCTCCCTGCT-3'	TNF-a-308 G>A
F 5'-TGT CAA GAC ATG CCA AGT GCT-3' R 5'-GCC TCA GAG ACA TCT CCA GTC C-3'	IL-6-174 G>C

زیرگروهی در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک به منظور یافتن ارتباط بین پلی مورفیسم $IL-6-174 G>C$ در ژن $IL-6$ و پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ در ژن $TNF-a$ و نیز هریک از چهار جزء از اجزای چهارگانه سندروم متابولیک شامل: بالا بودن شاخص توده بدنی، فشار خون بالا، چربی خون بالا و قند خون بالا با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis انجام شد. برای انجام محاسبات آماری نیز از نرم افزار SPSS 15 استفاده گردید. شایان ذکر است که سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

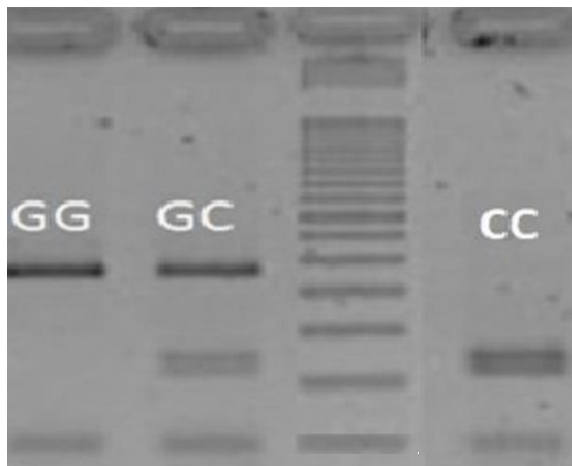
نتایج

نتایج الکتروفورز ژنوتیپ‌های مربوط به آزمون‌های PCR-RFLP در مورد پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ در ژن $TNF-a$ و پلی مورفیسم $IL-6-174 G>C$ در ژن $IL-6$ به ترتیب در تصاویر ۱ و ۲ ارائه شده است. نتایج مربوط به پارامترهای آنتروپومتریک، شاخص‌های بالینی بیماران مبتلا به سندروم متابولیک، سوابق دارویی و

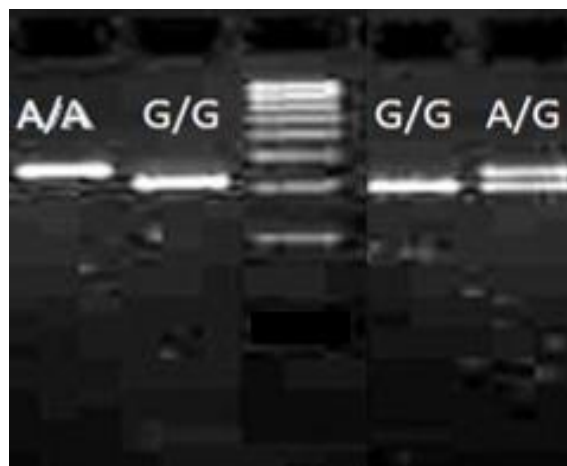
در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. علاوه بر این، محصول واکنش PCR-RFLP برای پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ بر روی ژل ۳ درصد آگارز و برای پلی مورفیسم $IL-6-174 G>C$ بر روی ژل ۲ درصد آگارز رنگ شده با اتیدیوم بروماید با خلوص بالا قرار گرفت و پس از اتمام الکتروفورز، تصویر ژل توسط دستگاه ژل‌نگار تهیه گردید.

آنالیزهای آماری

در این مطالعه تمامی داده‌ها برای متغیرهای کمی به صورت میانگین±انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی به صورت فراوانی مطلق و درصد نشان داده شده‌اند. شایان ذکر می‌باشد که میزان فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم‌های مورد مطالعه از طریق شمارش مستقیم محاسبه گردید. تعادل هاردی-وینبرگ (Hardy-Weinberg Equilibrium) نیز از طریق آزمون χ^2 اندازه‌گیری شد. از این آزمون برای شناسایی و مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها بین گروه‌های مورد و شاهد نیز استفاده گردید. از سوی دیگر، آنالیزهای



شکل ۲: تصویر ژل آگارز ۲ درصد برای تشخیص ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ (ژنوتیپ‌ها براساس وزن مولکولی قطعات برش خورده توسط آنزیم محدودالایر NcoI روی ژل مشخص می‌شوند) (از راست به چپ: ژنوتیپ C/C (۱۱۸+۱۰۹+۵۰) bp، مارکر ۵۰ bp، G/C (۲۲۷+۱۱۸+۱۰۹+۵۰) bp و G/G (۲۲۷+۵۰) bp).



شکل ۱: تصویر ژل آگارز ۳ درصد برای تشخیص ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $IL-6-174 G>C$ (ژنوتیپ‌ها براساس وزن مولکولی قطعات برش خورده توسط آنزیم محدودالایر NcoI روی ژل مشخص می‌شوند) (از راست به چپ: ژنوتیپ A/G (۱۱۷، ۹۷) bp، G/G (۹۷) bp، مارکر ۵۰ bp، G/G (۹۷) bp و A/A (۱۱۷) bp).

در ژن مولد $TNF-a$ رابطه معناداری مشاهده گردید. بدین صورت که فراوانی ژنوتیپ GA در گروه مورد، ۳۸ نفر (۳۰/۴ درصد) و در گروه شاهد، ۲۴ نفر (۱۹/۲ درصد) بود ($P=۰/۰۵$). در این مطالعه ارتباط بین ژنوتیپ‌های مربوط به پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ و $IL-6 G>C$ -174 با متغیرهای آنروپومتریکی، اجزای سندروم متابولیک و فاکتورهای آزمایشگاهی بررسی گردید که بر مبنای نتایج، هیچ گونه ارتباط معناداری به دست نیامد (جداول ۴ و ۵). لازم به ذکر است که بازه نرمال فاکتورهای آزمایشگاهی و واحد اندازه گیری آن‌ها در جداول ۴ و ۵ به صورت میانگین و انحراف معیار به شرح زیر می باشد:

قند خون (۱۸۷/۱۳±۵۸/۹ میلی گرم بر دسی لیتر)، تری گلیسیرید (۲۲۶/۸۵±۹۲/۲۲ میلی گرم بر دسی لیتر)، لیپوپروتئین با دانسیته کم (۱۲۶/۶۹±۳۶/۵۸ میلی گرم بر

مصرف مواد مخدر و سیگار به طور خلاصه در جدول ۲ ارائه شده است.

در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ‌های مربوط به هریک از پلی مورفیسم‌های $IL-6 G>C$ و $TNF-a-308 G>A$ در افراد سالم و بیماران مبتلا به سندروم متابولیک در شهر کرمان محاسبه گردید و در ادامه به منظور بررسی ارتباط ژنوتیپ‌های مطرح شده با سندروم متابولیک، مقایسه آماری بین دو گروه انجام شد (جدول ۳). شایان ذکر است که توزیع ژنوتیپ‌ها در گروه کنترل و بیماران در تعادل هاردی-وینبرگ قرار گرفت.

مطابق با داده‌های جدول ۳، مقایسه فراوانی پلی مورفیسم $IL-6 G>C$ -174 در ژن مولد $IL-6$ در دو گروه مورد و شاهد هیچ گونه رابطه معناداری را نشان نداد ($P=۰/۷۱۷$). این در حالی است که در پی مقایسه پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$

جدول ۲: ویژگی‌های آنروپومتریکی، شاخص‌های بالینی بیماران مبتلا به سندروم متابولیک، سوابق دارویی و مصرف مواد مخدر و سیگار

متغیرها	میانگین±انحراف معیار	متغیرها	فراوانی (درصد)
قد (سانتی متر)	۱۶۰/۱۸±۹/۰۸	کشیدن سیگار	بله (۷/۲) خیر (۹۲/۸)
وزن (کیلوگرم)	۱۲/۶۵±۸۴/۶۸	مصرف مواد مخدر	بله (۹/۶) خیر (۹۰/۴)
دور کمر (سانتی متر)	۱۴/۹۸±۱۰/۱۲	دیابت نوع ۲	بله (۸۸/۸) خیر (۱۱/۲)
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)	۳/۸۱±۳۱/۶۳	فشار خون بالا	بله (۶۳/۲) خیر (۳۶/۸۹)
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	۱۷/۰۱±۱۳۴/۷۲	بیماری‌های قلبی-عروقی	بله (۸/۸) خیر (۹۱/۲)
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۸/۵۱±۷۹/۵۶	کبد چرب	بله (۳۶) خیر (۶۴)
-	-	چربی خون بالا	بله (۴۰) خیر (۶۰)
-	-	سابقه مصرف دارو برای فشار خون	بله (۶۲/۴) خیر (۳۷/۶)
-	-	سابقه مصرف دارو برای قند خون	بله (۸۸) خیر (۱۲)

بیلی روبین توتال ($1/14 \pm 0/42$) میلی گرم بر دسی لیتر)،
بیلی روبین دایرکت ($0/39 \pm 0/25$) میلی گرم بر دسی لیتر).
محاسبات آماری در مورد ارتباط بین ژنوتیپ‌های
پلی مورفیسم‌های $TNF-a-308 G>A$ و $IL-6-174 G>C$
با جنسیت، مصرف سیگار، مواد مخدر، بیماری دیابت،

دسی لیتر)، لیپوپروتئین با دانسیته بالا ($35/63 \pm 6/5$) میلی گرم
بر دسی لیتر)، کلسترول ($225/53 \pm 52/62$) میلی گرم بر
دسی لیتر)، آسپارات ترانس آمیناز ($32/80 \pm 14/76$) واحد
بر لیتر)، آلکالین فسفاتاز ($243/24 \pm 73/09$) واحد بر لیتر)،
آلانین ترانس آمیناز ($31/94 \pm 16/55$) واحد بر لیتر)،

جدول ۳: مقایسه بین فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ و $IL-6-174 G>C$ در افراد مبتلا به سندروم متابولیک و افراد سالم

سطح معناداری	گروه‌ها		ژنوتیپ‌ها
	کنترل تعداد (درصد)	سندروم متابولیک تعداد (درصد)	
			پلی مورفیسم $IL-6-174 G>C$
	۵ (۴)	۶ (۴/۸)	CC
۰/۷۱۷	۸۸ (۷۰/۴)	۸۳ (۶۶/۴)	GG
	۳۲ (۲۵/۶)	۳۶ (۲۸/۸)	CG
			پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$
	۰ (۰)	۲ (۱/۶)	AA
۰/۰۵	۱۰۱ (۸۰/۸)	۸۵ (۶۸)	GG
	۲۴ (۱۹/۲)	۳۸ (۳۰/۴)	GA

جدول ۴: بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ در گروه بیماران با متغیرهای آنروپومتریک، اجزای سندروم متابولیک و فاکتورهای آزمایشگاهی

سطح معناداری*	ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$			شاخص‌ها
	GA	GG	AA	
۰/۸۳۰	$12/30 \pm 53/89$	$12/26 \pm 52/47$	$2/12 \pm 48/50$	سن
۰/۱۲۵	$10/69 \pm 165/56$	$8/12 \pm 166/15$	$12/72 \pm 179$	قد
۰/۷۶۲	$11/67 \pm 83/39$	$13/18 \pm 85/23$	$9/89 \pm 85$	وزن
۰/۱۸۹	$14 \pm 98/48$	$15/35 \pm 102/54$	$2/12 \pm 88/50$	دور کمر
۰/۱۰۸	$3/17 \pm 30/94$	$4/02 \pm 32/02$	$0/70 \pm 27/50$	شاخص توده بدنی
۰/۷۱۷	$16/26 \pm 135/13$	$17/53 \pm 134/76$	$7/07 \pm 125$	فشار ماکسیمم
۰/۷۲۵	$7/28 \pm 79/32$	$9/07 \pm 79/76$	$7/07 \pm 75$	فشار مینیمم
۰/۴۲۷	$57/08 \pm 195/67$	$58/93 \pm 184/26$	$10/60 \pm 152/50$	قند خون ناشتا
۰/۵۸۹	$71/85 \pm 215/59$	$100/54 \pm 232/39$	$19/79 \pm 197$	تری گلیسرید
۰/۲۰۹	$34/19 \pm 118/13$	$37/34 \pm 129/98$	$33/23 \pm 143/50$	LDL
۰/۲۲۱	$4/40 \pm 34/48$	$7/21 \pm 35/98$	$0/70 \pm 41/50$	HDL
۰/۸۷۱	$53/44 \pm 223/45$	$52/91 \pm 226/79$	$42/42 \pm 210$	کلسترول
۰/۵۷۹	$12/20 \pm 34/94$	$15/87 \pm 31/89$	$3/53 \pm 32/50$	AST
۰/۶۶۹	$14/65 \pm 33/72$	$17/48 \pm 31/31$	$5/65 \pm 26$	ALT
۰/۵۱۰	$13/61 \pm 82/81$	$69/30 \pm 239/11$	$10/60 \pm 217/50$	ALP
۰/۴۲۶	$0/47 \pm 1/18$	$0/40 \pm 1/12$	$0 \pm 0/8$	Billi.T
۰/۷۵۴	$0/31 \pm 0/41$	$0/23 \pm 0/38$	$0 \pm 0/3$	Billi.D

جدول ۵: بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $IL-6-174 G>C$ در گروه بیماران با متغیرهای آنتروپومتریک، اجزای سندروم متابولیک و فاکتورهای آزمایشگاهی

شاخص‌ها	ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $IL-6-174 G>C$		
	GA	GG	CC
سن	۱۴/۸۱±۵۱/۲۱	۱۰/۵۰±۵۴/۴۵	۱۵/۴۱±۵۵
قد	۸/۵۵±۱۶۹/۱۸	۹/۰۷±۱۶۵/۲۵	۷/۹۴±۱۶۰/۳۳
وزن	۱۴/۴۳±۸۸/۹۴	۱۱/۴۴±۸۳/۲۹	۱۱/۰۲±۷۷/۵۰
دور کمر	۱۳/۹۹±۱۰۰/۱۰	۱۵/۶۳±۱۰۱/۵۲	۱۳/۷۴±۱۰۱/۸۳
شاخص توده بدنی	۳/۸۰±۳۱/۸۶	۳/۹۱±۳۱/۵۲	۲/۸۷±۳۱/۶۶
فشار ماکسیمم	۱۵/۳۳±۱۳۳/۷۸	۱۷/۸۵±۱۳۵/۶۰	۱۶/۰۲±۱۲۸/۳۳
فشار مینیمم	۹/۹۳±۷۸/۹۱	۷/۷۹±۷۹/۹۳	۹/۸۳±۷۸/۳۳
قند خون ناشتا	۵۷/۵۰±۱۸۷/۵۹	۵۹/۸۴±۱۸۷/۰۳	۴۳/۱۱±۱۸۵/۶۶
تری گلیسرید	۱۱۷/۷۴±۲۲۳/۸۱	۷۹/۰۷±۲۳۰/۲۵	۹۲/۹۴±۱۹۹/۱۶
LDL	۳۴/۷۷±۱۲۷/۴۵	۳۷/۳۶±۱۲۴/۹۸	۳۷/۳۷±۱۴۵/۳۳
HDL	۷/۲۸±۳۶/۵۶	۶/۲۵±۳۵/۱۲	۴/۴۴±۳۶/۸۳
کلسترول	۵۲/۸۴±۲۳۲/۳۲	۵۳/۱۱±۲۲۲/۵۰	۴۸/۵۶±۲۲۵/۱۶
AST	۱۷/۴۸±۳۲/۱۳	۱۳±۳۳/۰۷	۲۱/۴۴±۳۳/۳۳
ALT	۱۶/۲۷±۳۲/۷۲	۱۶/۴۲±۳۱/۸۶	۲۲/۲۶±۲۸/۱۶
ALP	۶۹/۸۱±۲۳۹/۳۱	۷۴/۹۱±۲۴۵/۸۹	۷۸/۳۰±۲۳۲/۵۰
Billi.T	۰/۴۰±۱/۱۲	۰/۴۴±۱/۱۵	۰/۱۵±۰/۹۵
Billi.D	۰/۲۴±۰/۴۱	۰/۲۶±۰/۳۹	۰/۱۵±۰/۲۵

جدول ۶: ارتباط معنادار بین مصرف سیگار و تریاک با ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $TNF-a-308 A>G$ در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک

سطح معناداری	ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم $TNF-a-308 A>G$			متغیرها
	GA (درصد)	GG (درصد)	AA (درصد)	
۰/۰۳۵	۱ (۱۱/۱)	۷ (۷۷/۸)	۱ (۵۰)	مصرف سیگار
	۳۶ (۹۷/۳)	۷۹ (۹۱/۹)	۱ (۵۰)	بله
۰/۰۴۵	۱ (۲/۷)	۱۰ (۱۱/۶)	۱ (۵۰)	مصرف تریاک
	۳۶ (۹۷/۳)	۷۶ (۸۸/۴)	۱ (۵۰)	بله
				خیر

(جدول ۶).

بحث

سندروم متابولیک (سندروم مقاومت به انسولین، سندرم X) شامل مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک است که بیمار را در معرض بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت قرار

فشار خون، بیماری قلبی، چربی خون، کبد چرب و دریافت دارو برای فشار خون و قند خون، هیچ‌گونه ارتباط معناداری را نشان نداد (داده‌ها نشان داده نشده‌اند). در این مطالعه تنها ارتباط معنادار بین عدم مصرف سیگار ($P=۰/۰۳۵$) و عدم مصرف تریاک ($P=۰/۰۴۵$) با ژنوتیپ‌های GG و GA در پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ مشاهده گردید

آرژانتین، ارتباط معناداری با اجزاء سندروم متابولیک گزارش نمی‌شود که از این نظر با نتایج مطالعه حاضر مشابهت دارد (۲۸). همچنین در مطالعه‌ای که در مورد جمعیت ایرانی انجام شد، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم $308 G>A$ در ژن $TNF-\alpha$ و چاقی گزارش نگردید که از این نظر با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد (۲۹) (نتایج مشابهی در جمعیت اطفال رومانی نیز گزارش شده است) (۳۰). علاوه بر این در مطالعه دیگری که در مورد جمعیت کرد ایران صورت گرفت، نشان داده شد که ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم مذکور و دیابت نوع ۲ وجود دارد که از این نظر با نتایج مطالعه حاضر مغایر می‌باشد (۲۲).

از بعد ژنتیکی، یکی از پلی‌مورفیسم‌های مهم در مورد ژن $IL-6$ ، پلی‌مورفیسم $174 G>C$ در پروموتور ژن این سایتوکاین است. در این راستا، نتایج مطالعه حاضر نشان از عدم ارتباط این پلی‌مورفیسم و سندروم متابولیک و اجزای تشکیل‌دهنده آن داشتند. مطالعات متعدد با نتایج متناقضی در مورد تأثیر این پلی‌مورفیسم بر سندروم متابولیک و اجزای تشکیل‌دهنده آن وجود دارند که در ادامه به نتایج آن‌ها اشاره می‌گردد. در مطالعه‌ای که Stephens و همکاران در سال ۲۰۰۷ در ارتباط با ۵۷۱ فرد بیمار و ۵۰۰ فرد سالم انجام دادند، ارتباطی را بین پلی‌مورفیسم $174 G>C$ در ژن $IL-6$ و بیماران مبتلا به سندروم متابولیکی که دارای دیابت نوع ۲ بودند، مشاهده نکردند که این نتایج با یافته‌های پژوهش حاضر مشابهت دارد (۳۱)؛ اما در متآنالیزی که اخیراً منتشر شده است، ارتباط معناداری بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به چاقی به چشم می‌خورد که از این نظر با نتایج پژوهش حاضر متفاوت می‌باشد (۲۳). همچنین در مطالعه دیگری که در مورد جوانان مکزیک - آمریکایی تبار انجام شد، ارتباط معنادار پلی‌مورفیسم $174 G>C$ در ژن $IL-6$ با سندروم متابولیک و چاقی گزارش گردید که بدین لحاظ با نتایج پژوهش

می‌دهد. تظاهرات اصلی سندروم متابولیک شامل: چاقی مرکزی، فشار خون بالا، کم‌بودن لیپوپروتئین با دانسیته بالا و بالا بودن تری‌گلیسرید خون می‌باشد (۱). نتایج مطالعات متعدد نشان از ارتباط بین سایتوکاین‌هایی نظیر $TNF-\alpha$ و $IL-6$ با سندروم متابولیک و یا اجزای آن دارند (۱۷-۱۵). در این راستا در مطالعه حاضر ارتباط پلی‌مورفیسم‌های $308 G>A$ در ژن $TNF-\alpha$ و $174 G>C$ در ژن $IL-6$ با سندروم متابولیک و اجزای چهارگانه این سندروم در جمعیت شهر کرمان در جنوب شرقی ایران مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که پلی‌مورفیسم $308 G>A$ در ژن $TNF-\alpha$ نقش مهمی را در ایجاد سندرم متابولیک ایفا می‌کند؛ این درحالی است که هیچ‌گونه ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم $174 G>A$ در ژن $IL-6$ با سندروم متابولیک در جمعیت حاضر به چشم نمی‌خورد. از سوی دیگر، نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که هیچ‌گونه ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های ذکر شده و اجزای سندروم متابولیک وجود ندارد. در این ارتباط در پژوهشی که Pausova و همکاران در مورد خانواده‌های فرانسوی-کانادایی انجام دادند، ارتباط مهمی را بین پلی‌مورفیسم $308 G>A$ با چاقی و فشار خون بالا گزارش نمودند (۲۷) که این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مغایرت دارد. علاوه بر این، نتایج پژوهشی که در ارتباط با جمعیت نژاد آسیایی - هندی در شمال هند انجام شد، گویای آن بودند که بین پلی‌مورفیسم $308 G>A$ در ژن $TNF-\alpha$ با سندروم متابولیک، چاقی و همچنین مقاومت به انسولین ارتباط معناداری وجود دارد که از نظر ارتباط بین پلی‌مورفیسم مذکور با سندروم متابولیک با یافته‌های پژوهش حاضر همخوان است؛ اما به لحاظ ارتباط با اجزای سندروم متابولیک با یافته‌های مطالعه حاضر متفاوت می‌باشد (۲۱). همچنین در مطالعه‌ای که در مورد پلی‌مورفیسم $308 G>A$ در ژن $TNF-\alpha$ در جمعیت مبتلا به چاقی در

پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ و سندروم متابولیک داشتند؛ از این رو، این احتمال وجود دارد که بتوان از این فاکتور ژنتیکی برای پیش‌بینی خطر ابتلا به سندروم متابولیک در افراد استفاده نمود.

حمایت مالی

ضمن تشکر از بیماران مبتلا به سندروم متابولیک و افراد سالم اهداگر خون که ما را در این تحقیق یاری کردند، از مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان در خصوص حمایت‌های مالی از طرح حاضر قدر دانی می‌گردد (کد طرح مصوب: ۹۳/۳۱۸).

ملاحظات اخلاقی

طرح حاضر پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه با کسب کد K/۹۳/۳۵۲ و اخذ رضایت آگاهانه از افراد شرکت کننده در این مطالعه و با در نظر گرفتن تمام ملاحظات اخلاقی شکل گرفت.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی بین نویسندگان این مقاله وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری سرکار خانم قاضی‌زاده (به دلیل انجام هماهنگی‌های مورد نیاز به‌منظور دریافت نمونه خون از افراد اهداکننده خون مراجعه‌کننده به سازمان انتقال خون کرمان) قدردانی می‌گردد. پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه جناب آقای دکتر آقادات؛ دستیار گوارش دانشگاه علوم پزشکی کرمان می‌باشد.

حاضر مغایرت دارد (۲۴). علاوه‌براین، نتایج مطالعه دیگری نشان از ارتباط بین این پلی مورفیسم با فشار خون بالا داشت که این یافته با نتایج پژوهش حاضر متفاوت می‌باشد (۳۲). وجود چنین تناقضاتی بین نتایج پژوهش حاضر و سایر مطالعات احتمالاً می‌تواند به دلیل هتروژن بودن جمعیت‌ها، تأثیر پلی مورفیسم‌های شناخته‌شده و ناشناخته بر سندروم متابولیک، تأثیر عوامل محیطی، تفاوت در حجم نمونه و نیز تفاوت‌های نژادی در مطالعات مختلف باشد. از سوی دیگر در مطالعه حاضر ارتباط معنادار بین ژنوتیپ‌های GA و GG مربوط به پلی مورفیسم $G>A$ 308 - در ژن $TNF-a$ و مصرف سیگار و مواد مخدر مشاهده می‌شود که به دلیل تعداد بسیار کم بیماران که سیگار و مواد مخدر مصرف می‌کردند، استنتاج دقیق و قابل‌اعتماد در این رابطه امکان‌پذیر نبوده و افزایش حجم نمونه در مطالعات آتی شاید بتواند جواب دقیق‌تری را برای وجود یا عدم وجود چنین ارتباطی ارائه نماید.

در ارتباط با محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به فرکانس پایین ژنوتیپ AA مربوط به پلی مورفیسم $TNF-a-308 G>A$ در گروه بیماران و عدم مشاهده آن در گروه کنترل اشاره کرد. در این راستا پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی با افزایش حجم نمونه به نتایج دقیق‌تری در زمینه ارتباط این ژنوتیپ با سندروم متابولیک دست یافت. همچنین پیشنهاد می‌گردد با افزایش حجم نمونه و یکسان‌سازی تعداد نمونه‌ها در هر یک از گروه‌های مربوط به اجزای سندروم متابولیک به نتیجه‌گیری‌های بهتری در زمینه ارتباط بین پلی مورفیسم‌های مطرح‌شده با اجزای سندروم متابولیک دست پیدا کرد.

نتیجه‌گیری

نتایج نهایی مطالعه حاضر نشان از ارتباط بین

References

1. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017; 11(8):215-25.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Med.* 2006; 23(5):469-80.
3. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Takayama S, et al. Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults. *Lipids Health Dis.* 2011; 10(1):79.
4. Carey RM, Whelton PK. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med.* 2018; 168(5):351-8.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33(Suppl 1):S62-9.
6. Nakayama Y, Komuro R, Yamamoto A, Miyata Y, Tanaka M, Matsuda M, et al. RhoA induces expression of inflammatory cytokine in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 379(2):288-92.
7. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17(1):4-12.
8. Kirk EA, Sagawa ZK, McDonald TO, O'Brien KD, Heinecke JW. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency fails to restrain macrophage infiltration into adipose tissue. *Diabetes.* 2008; 57(5):1254-61.
9. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005; 111(11):1448-54.
10. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Increased levels of inflammation among women with enlarged waist and elevated triglyceride concentrations. *Ann Nutr Metab.* 2010; 57(2):77-84.
11. Williams KJ, Tabas I. Atherosclerosis and inflammation. *Science.* 2002; 297(5581):521-2.
12. Mazloomzadeh S, Khazaghi ZR, Mousavinasab N. The prevalence of metabolic syndrome in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2018; 47(4):473-80.
13. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest.* 2017; 127(1):43-54.
14. Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu J. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res.* 2012; 135(1):127-30.
15. Mohammadi M, Gozashti MH, Aghadavood M, Mehdizadeh MR, Hayatbakhsh MM. Clinical significance of serum IL-6 and TNF- α levels in patients with metabolic syndrome. *Rep Biochem Mol Biol.* 2017; 6(1):74-9.
16. Sarbijani HM, Khoshnia M, Marjani A. The association between metabolic syndrome and serum levels of lipid peroxidation and interleukin-6 in Gorgan. *Diabetes Metab Syndr.* 2016; 10(1):S86-9.
17. Lukic L, Lalic N, Rajkovic N, Jotic A, Lalic K, Milicic T, et al. Hypertension in obese type 2 diabetes patients is associated with increases in insulin resistance and IL-6 cytokine levels: potential targets for an efficient preventive intervention. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(4):3586-98.
18. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 94(7):3195-9.
19. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998; 102(7):1369-76.
20. Vikram NK, Bhatt SP, Bhushan B, Luthra K, Misra A, Poddar PK, et al. Associations of 308G/A polymorphism of tumor necrosis factor (TNF)- α gene and serum TNF- α levels with measures of obesity, intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat, subclinical inflammation and insulin resistance in Asian Indians in North India. *Disease Markers.* 2011; 31(1):39-46.
21. Gupta V, Gupta A, Jafar T, Gupta V, Agrawal S, Srivastava N, et al. Association of TNF- α promoter gene G-308A polymorphism with metabolic syndrome, insulin resistance, serum TNF- α and leptin levels in Indian adult women. *Cytokine.* 2012; 57(1):32-6.
22. Golshani H, Haghani K, Dousti M, Bakhtiyari S. Association of TNF- α 308 G/A polymorphism with type 2 diabetes: a case-control study in the Iranian Kurdish Ethnic Group. *Osong Public Health Res Perspect.* 2015; 6(2):94-9.
23. Ma H, Sun G, Wang W, Zhou Y, Liu D, Tong Y, et al. Association between interleukin-6-572 C> G and-174 G> C polymorphisms and hypertension: a meta-analysis of case-control studies. *Medicine.* 2016; 95(2):e2416.
24. Boeta-Lopez K, Duran J, Elizondo D, Gonzales E, Rentfro A, Schwarzbach A, et al. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity or

- metabolic traits in young Mexican-Americans. *Obes Sci Pract.* 2018; 4(1):85-96.
25. Despotovic M, Stoimenov TJ, Stankovic I, Pavlovic D, Sokolovic D, Cvetkovic T, et al. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and antioxidant enzymes in bronchial asthma. *Adv Clin Exp Med.* 2015; 24(2):251-6.
26. Białecka M, Jurewicz A, Machoy-Mokrzyńska A, Kurzawski M, Leźnicka K, Dziedziejko V, et al. Effect of interleukin 6-174G> C gene polymorphism on opioid requirements after total hip replacement. *J Anesth.* 2016; 30(4):562-7.
27. Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Larochelle P, et al. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension.* 2000; 36(1):14-9.
28. Wingeyer SDP, Graffigna MN, Belli SH, Benetucci J, de Larranaga GF. Role of-675 4G/5G in the plasminogen activator inhibitor-1 gene and-308g/a tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in obese argentinean patients. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16(5):372-5.
29. Hedayati M, Sharifi K, Rostami F, Daneshpour M, Yeganeh MZ, Azizi F. Association between TNF- α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity. *Mol Biol Rep.* 2012; 39(2):825-9.
30. Mărginean CO, Mărginean C, Iancu M, Moldovan VG, Melit LE, Bănescu C. The impact of TNF- α 308G> a gene polymorphism on children's overweight risk and an assessment of biochemical variables: a cross-sectional single-center experience. *Pediatr Neonatol.* 2019; 60(1):19-27.
31. Stephens JW, Hurel SJ, Lowe GD, Rumley A, Humphries SE. Association between plasma IL-6, the IL6- 174G> C gene variant and the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Mol Genet Metab.* 2007; 90(4):422-8.
32. Teixeira AA, Quinto BM, Dalboni MA, Rodrigues CJ, Batista MC. Association of IL-6 polymorphism-174G/C and metabolic syndrome in hypertensive patients. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:927589.

Original Article

Association between Metabolic Syndrome and the Polymorphism of TNF-a-308 G>A Gene in Kerman, Iran

Mojgan Mohammadi^{1,2*}, Mohammad Mahdi Hayatbakhsh³, Hossein Gozashti⁴, Majid Aghadavood⁵

¹ Allergy Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Immunology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁴ Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁵ Department of Gastroenterology, Afzalipour hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Received: 09 May 2019

Accepted: 26 August 2019

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is currently prevalent in adults. The main clinical symptoms of MetS include central obesity, hyperglycemia, high triglycerides, low high-density lipoprotein levels, and hypertension. Genetic factors play an important role in the development of MetS. The present study aimed to evaluate the correlation between two gene polymorphisms, including TNF-a -308 G>A (rs 1800629) and IL-6 -174 G>C (rs1800795) with MetS and its components.

Materials and Methods: This case-control study included 250 participants who were assigned into the case group with MetS (n=125) and control group (n=125). The mean ages of males in the case and control groups were 54.5 and 39.44 years, respectively. Moreover, the mean ages of females in the case and control groups were 53.05 and 33.69 years, respectively. In addition, the number of male and female in the case group was 40 (32%) and 85 (68%), respectively. Additionally, 43 (34.4%) and 82 (65.6%) males and females participated in the control group, respectively. There was no significant difference between the groups regarding gender (P=0.842). In this study, DNA was extracted from the blood, and Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was employed to detect two gene polymorphisms, including TNF-a -308 G>A and IL-6 -174 G>C among participants.

Results: The results obtained from this study showed a significant association between TNF-a-308 G>A and MetS (P<0.05). However, there was no significant association between IL-6 174 G>C and MetS. Additionally, no association was observed between MetS components and the aforementioned polymorphisms.

Conclusion: According to the results, an association was observed between TNF-a-308 G>A gene polymorphism and MetS.

Keywords: Genetic polymorphism, IL-6, Metabolic syndromes, TNF-alpha
