ارتباط چند ریختیG-308A ژن TNF-α با نمایه توده بدنی و فاکتورهای موثر در چاقی در مطالعه قند و لیپید تهران

کبری شریفی: کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
ksharife@yahoo.com
فاطمه رستمی: کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
frostamii@yahoo.com
بیتا فام: کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
bitafaam@yahoo.com
دکتر مریم السادات دانشپور: دکتری ژنتیک، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
m_daneshpour@yahoo.com
دکتر فریدون عزیزی: استاد و فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. azizi@endocrine.ac.ir
***دکتر مهدی هدایتی:** استادیار و دکتری بیوشیمی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
(*نویسنده مسئول). hedayati@endocrine.ac.ir

این مقاله حاصل پایان نامه خانم کبری شریفی در مقطع کارشناسی ارشد به راهنمایی دکتر مهدی هدایتی و دکتر رضا حاج حسینی در سال۱۳۸۸ می باشد.

تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: چاقی با بسیاری از بیماری ها مخصوصا امراض قلبی، دیابت نوع ۲، مشکلات تنفسی حین خواب، انواع خاصی از سرطان ها و استئوآرتریت در ارتباط است. گزارش ها حاکی از افزایش نسخه برداری ژن TNF-α درسلول های چربی در صورت وجود چند ریختی (پلی مورفیسم poly morphism G-308A) در ناحیه پروموتور ژن مذکور می باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط این پلی مورفیسم با نمایه توده بدنی به عنوان شاخص چاقی وسایر فاکتورهای موثر در چاقی در جمعیت ایرانی میباشد.

روش کار: از افراد شرکت کننده در مطالعه مقطعی(Cross Sectional Study) قند و لیپید تهران در مجموع ۲۴۴ نفر در دو گروه سنی زیر ۱۸ سال و بالای ۱۸ سال انتخاب شدند. میزان لیپوپروتئین های با دانسیته بالا(High-density lipoprotein= HDL-C)به روش رسوبی فسفوتنگستات سدیم اندازه گیری گردید. میزان لیپوپروتئین های با دانسیته پایین (Low-density lipoprotein= LDL-C) با استفاده ازفرمول فریدوالد و میزان قند خون ناشتا ، تری گلیسرید و کلسترول تام به روش رنگ سنجی آنزیمی وCRP(C-reactive protein) 10(Interleukin-) IL-6 (Interleukin-6)،10 ادیپونکتین به روش الایزا اندازه گیری شد وشاخص مقاومت به انسولین (Homeostatic Model =HOMA) Assessment محاسبه گردید. سایر عوامل موثر در چاقی مانند نمایه توده بدنی و فشار خون مشخص گردیدند. قطعه‌ای به طول ۱۰۷ جفت باز از ژن مورد نظر با استفاده از تکنیک PCR(Polymerase Chain Reaction) تکثیر و پلی مورفیسم مورد نظر با استفاده از تکنیک (Restriction Fragment Length Polymorphism) RFLP بررسی گردید. برای مقادیری که توزیع نرمال نداشتند، از آزمون Kruskal-Wallis و مقادیری با توزیع نرمال از آزمون ANOVA بهره گرفته شد و همچنین از آزمون ANOVA دو دامنه به دنبال post-hoc با آزمون های چندگانه توکی برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی گروه‌های نمایه توده بدنی استفاده شد. داده‌ها به وسیله نر م افزار SPSS v.16 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: فراوانی الل‌های TNF-α از قانون هاردی واینبرگ تبعیت کرد. فراوانی ژنوتیپ‌ها در ۲۴۴ فرد مورد بررسی عبارت بود از AA (۱/۲٪)؛ GG (۸۵/۷٪)؛ GA (۱۳/۱٪) که با نمایه توده بدنی ارتباط معنی داری نشان نداد . درگروه جوانان فشار خون سیستولی دختران درحالت GA به طور معنی‌داری بیشتر از GG می‌باشد و CRP در پسران در حالت AA به طور معنی داری بیشتر از دو حالت دیگر بود. در گروه بزرگسالان میزان کلسترول تام در مردان درحالت AA به طور معنی‌داری بیشتر از دو حالت دیگر بود و LDL-C در زنان در حالت GG بیشتر از دو حالت دیگر بود.

نتیجه‌گیری: داده های بدست آمده بر عدم وجود ارتباط بین پلی مورفیسم G-308A ژن TNF-α با افزایش نمایه توده بدنی دلالت داشته و لذا نتیجه‌گیری می‌شود احتمالا این پلی مورفیسم در افزایش خطر بروز چاقی در جمعیت ایرانی نقشی ندارد.

کلیدواژه‌ها: چاقی، پلی مورفیسم، فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا، فاکتورهای تن سنجی، اینترلوکین

مقدمه

چاقی با بسیاری از بیماری‌ها، نظیر دیابت نوع دو، بیماری‌های قلبی-عروقی و تعدادی از سرطان‌ها ارتباط دارد[۱]. تاثیر چاقی در ایجاد بیماری‌های مرتبط با چاقی به خاطر بر هم کنش میان فاکتورهای ژنتیکی، تغذیه ای و متابولیکی پیچیده می باشد[۲،۳]. مطالعه در جمعیت

هندیان پیما (pima Indians) ارتباط معنی‌داری را میان یک نشان‌گر (مارکر) نزدیک ژن TNF-α برروی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ (6p21) با چاقی نشان داد[۴]. سایتوکاین TNF-α، به عنوان یک تنظیم کننده بیان ژن در سلول های چربی عمل میکند و سبب افزایش مقاومت به انسولین و چاقی می شود[۵]. با توجه به این که بافت چربی یکی از منابع مهم تولید TNF-α است، لذا بیان سایتوکاین در بافت چربی و عضله انسانی در زمان ابتلا به چاقی افزایش می‌یابد[۶، ۷]. ارتباط قابل ملاحظه ای میان افزایش بیان TNF-α با سطح بالای انسولین و میزان دفع گلوکز در طی آزمایش Glycemic clamp گزارش شده است[۷، ۸]. یکی از پلی مورفیسم های شناخته شده در ژن TNF-α واقع بر بازوی کوتاه کروموزوم ۶، جابه جایی گوانین با آدنین در جایگاه ۳۰۸- در پروموتر ژن مذکور می باشد[۹، ۱۰]. در مطالعه ای به منظور بررسی ارتباط پلی مورفیسم ۳۰۸- ژن TNF-α با چاقی، شاخص توده بدنی، سطح لپتین و حساسیت به انسولین، ارتباط معنی داری گزارش شد. به علاوه در بررسی میزان توده چربی بدن به روش بیوامپدانس الکتریکی، ارتباط معنی داری میان پلی مورفیسم ۳۰۸- ژن مذکور با درصد توده چربی بدن دیده شده است[۱۱]. هم چنین در مطالعه دیگری ارتباط معنی داری بین افزایش شاخص توده بدنی با پلی مورفیسم مذکور در زنان سوئدی گزارش گردیده است[۱۲]. این پلی مورفیسم با شماره rs 1800629 مشخص می گردد و نوکلئوتید نوع وحشی G می باشد که می تواند در موارد پلی‌مورفیک به A تبدیل گردد. پلی مورفیسم مذکور بسته به جمعیت مورد مطالعه اثرهای متفاوتی را نشان می دهد و از آنجا که بررسی ارتباط این پلی مورفیسم با چاقی هنوز در جمعیت ایرانی انجام نشده است، این مطالعه به منظور بررسی پلی‌مورفیسم ۳۰۸- ژن TNF-α در ارتباط با نمایه توده بدن افراد تهرانی برنامه‌ریزی شد.

روش کار

جامعه مورد بررسی از میان شرکت کنندگان مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شد. مطالعه قند و لیپید تهران بررسی آینده نگری است که جهت بررسی عوامل خطرساز بیماری های غیرواگیر در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام شد.

بر اساس معیارهای مذکور به طور تصادفی تعداد ۲۴۴ نفر در دو گروه سنی زیر ۱۸سال و بالای ۱۸ سال انتخاب شدند . ابتدا کل افراد بزرگسال شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران براساس نمایه توده بدنی (حاصل تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد برحسب متر) به ۳ گروه تقسیم شدند (BMI<۲۵، ۳۰ > BMI ≥ ۲۵، BMI ≥ ۳۰). در تقسیم بندی مذکور افراد با نمایه توده بدنی کمتر از ۲۵کیلوگرم برمتر مربع به عنوان افراد معمولی، بین ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم برمترمربع به عنوان افراد دارای اضافه وزن و بیش تر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع به عنوان افراد چاق در نظر گرفته شدند. افراد کمتر از ۱۸ سال در دو گروه بر اساس صدک نمایه توده بدنی (کمتراز ۸۵ و بیشتر از ۸۵)تقسیم گردیدند. در جمعیت مذکور، برای سن بالای ۱۸ سال‌تری گلیسیرید کمتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر، عدم مصرف دارو و فقدان بیماری قلبی عروقی و فشار خون معیارهای ورود به مطالعه بودند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف سیگار، سطح فعالیت بدنی، بیماری قلبی عروقی و وضعیت زنان از نظر بارداری و یا یائسگی به صورت پرسش نامه ای ثبت شد. داده های مربوط به قد، وزن و فشارخون اندازه‌گیری گردیدند. از کلیه افراد مراجعه کننده به واحد تحقیقات قند و لیپید تهران، دو نمونه خون محیطی، یکی لخته و دیگری حاوی ضدانعقاد (EDTA:Ethylene Di-amine Tetra Acetic acid)گرفته شد. به کمک کیت های تجاری شرکت پارس آزمون، میزان کلسترول تام، تری گلیسرید سرم و قند خون ناشتا به روش رنگ سنجی آنزیمی و میزان HDL-C(High-density lipoprotein) به روش رسوبی فسفوتنگستات سدیم اندازه‌گیری گردید. میزان low-density LDL-C (lipoprotein) با استفاده ازفرمول فریدوالد برای نمونه هایی که میزان تری‌گلیسرید آن‌ها کمتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود، محاسبه و افراد با سطح تری‌گلیسرید بالاتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر از مطالعه حذف شدند و نیز (C- (CRP) reactive protein)، IL- (Interleukin-10) IL-6 (Interleukin-6 10 و ادیپونکتین به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

جدول ۱- مقایسه متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس براساس ژنوتیپ ها در گروه سنی زیر ۱۸ سال

متغیر (واحد)	پسران (n =۲۱)						
	GG (۱۷)	GA (۳)	AA (۱)	P	GG(۱۷)	GA(۴)	AA(۰)	P
سن (سال)	۱۱/۷۹±۲/۷۳	۱۴/۳۳±۲/۰۸	۱۰/۵۰	۰/۲۲۹	۱۳/۲۳±۲/۷۵	۱۴/۱۲±۲/۶۸	–	۰/۵۵۹
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۰۳/۳۵±۸/۴۵	۱۰۱/۶۶±۷/۶۳	۹۷	۰/۷۹۴	۹۹/۲۶±۸/۲۰	۱۰۶/۱۲±۱/۴۹	–	۰/۰۳۹
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۶۸/۰۸±۷/۱۷	۷۱/۱۶±۴/۷۵	۵۷/۵۰	۰/۲۳۶	۶۶/۳۵±۴/۱۸	۷۱/۲۵±۵/۶۹	–	۰/۱۱۷
نسب دور کمر به دور باسن	۰/۸۶±۰/۰۴	۰/۸۷±۰/۹۰	۰/۹۸	۰/۲۵۳	۰/۷۹±۰/۰۴	۰/۷۹±۰/۰۱	–	۱
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۱۹/۵۹±۳/۸۰	۱۸/۷۶±۱/۱۱	۲۶/۷۱	۰/۳۲۲	۱۹/۸۷±۳/۹۹	۲۰/۷۸±۲/۳۴	–	۰/۷۲۰
قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۸۶±۵	۸۷±۷	۷۳	۰/۲۵۴	۸۶±۵	۸۷±۶	–	۰/۵۶۰
کلسترول تام (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۵۹±۲۳	۱۶۳±۲۲	۱۷۸	۰/۵۱۲	۱۵۸±۲۵	۱۷۴±۲۴	–	۰/۳۲۵
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۹۰±۳۳	۹۳±۲۴	۱۷۸	۰/۲۰۶	۹۸±۴۴	۸۰±۲۱	–	۰/۴۴۶
HDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۶±۱۰	۴۰±۸	۲۹	۰/۱۹۲	۴۲±۶	۴۴±۶	–	۰/۶۲۲
LDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۹۴±۲۱	۱۰۴±۲۶	۱۱۳	۰/۷۶۰	۹۷±۲۰	۱۱۳±۲۳	–	۰/۱۹۴
IL-6 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۵/۰۲±۳۳/۱	۱/۵±۲/۶	۱۶/۴	۰/۲۲۲	۲/۵±۲۵/۹	۱۱/۱±۲۱/۳	–	۰/۳۲۵
IL-10 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۵/۳±۹۷/۹	۳/۵±۱/۳	۱۰/۷	۰/۳۰۹	۵/۴±۳/۹	۵/۱±۲/۱	–	۱
ادیپونکتین (نانو گرم در میلی لیتر)	۱۳/۸±۸/۷	۱۱/۷±۲/۹	۷۶/۴	۰/۳۲۰	۱۵/۲±۹/۹	۲۵/۳±۱۰/۶	–	۰/۱۰۷
دور باسن (سانتیمتر)	۷۹/۵۵±۹/۷۹	۷۸/۸۳±۲/۸۴	۹۲/۵۰	۰/۴۱۵	۸۵/۵۲±۸/۷۷	۸۹/۳۷±۱۰/۶۶	–	۰/۳۰۲
شاخص HOMA	۸/۵۱±۵/۴۵	۹/۰۸±۱/۴۹	۱۲/۱۵	۰/۳۷۲	۱۱/۷۰±۵/۸۵	۹/۷۳±۳/۸۵	–	۰/۶۵۴
CRP (نانو گرم در میلی لیتر)	۳۹۴±۱۶۴۲	۳۶±۵۳	۴۳۶۴	۰/۰۳	۴۱۷±۶۸۴	۸۱۶±۱۳۲۴	–	۰/۷۲۰
دور کمر (سانتیمتر)	۶۹/۰۵±۱۰/۷۸	۶۹/۱۶±۶/۴۲	۹۱	۰/۳۰۱	۶۸/۰۸±۹/۰۲	۷۰/۷۵±۸/۰۵	–	۰/۵۶۰

*اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند، † ۰۵ />P معنی دار در نظر گرفته شده است

تکثیر قطعه ۱۰۷ جفت بازی از ژن TNF-α با استفاده از تکنیک PCR انجام گردید. هر مخلوط PCR به حجم ۱۶ میکرولیتر، شامل 10X PCR buffer (۱/۵میکرولیتر)؛ 1.5 میلی مول بر لیتر، ($MgCl_2$ ۰/۴۵ میکرولیتر)؛ میلی مول بر لیتر dNTPs 0.2 (Nucleotide Tri Phosphate di) (۰/۳ میکرولیتر)؛ Taq DNA Polymerase (۰/۲ میکرولیتر) و جفت پرایمرهای رفت و برگشت با توالی های ذیل(۱/۲ میکرولیتر) (تهیه شده از شرکت سینا ژن) بود:

5'-AGGCAATAGTTTTGAGGGCCAT-3'

5'- TCCTCCCTGCTCCGATTCCG-3'

مراحلPCR به ترتیب زیر انجام شدند:

۱)مرحله واسرشت (Denaturation) ابتدایی، ۱۰ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد (یک سیکل).

۲) مرحله واسرشت، ۱دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد.

۳) مرحله اتصال (Annealing):۳۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد.

۴)مرحله طویل سازی(Extension)، ۶۰ ثانیه ودر دمای۷۲ درجه سانتیگراد (مراحل ۲ تا ۴ ، ۳۵ سیکل تکرار شد).

۵) مرحله Extension نهایی، ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد(یک سیکل).

نمونه‌های تکثیر شده جهت برش با آنزیم دارای اثر محدود آماده گردیدند. میزان ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR تحت اثر هضم آنزیم NCOI (شرکت Fermentas) انکوبه شدند. نتیجه الکتروفورز محصولات RFLP: Restricted fragment (length polymorphism) برروی ژل آگارز ۳٪، پس از رنگ آمیزی با اتیدیوم برمایـد توسط دستگاه Transilluminator مشاهده گردید. در صورت

جدول۲- مقایسه متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس براساس ژنوتیپ ها در گروه سنی بالای ۱۸ سال

متغیر (واحد)	مرد (n =۸۱)					زنان (n=۱۲۱)			
	GG (۷۰)	GA (۱۰)	AA (۱)	P	GG (۱۰۵)	GA (۱۵)	AA (۱)	P
سن (سال)	۴۵/۵۸±۱۶/۳۴	۴۷/۸۵±۱۹/۰۹	۵۲/۵۰	۰/۸۴۲	۴۱/۸۵±۱۵/۰۲	۳۶/۳۶±۱۲/۲۷	۵۰	۰/۳۹۳
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۱۶/۲۵±۱۷/۴۴	۱۱۷±۹/۸۶	۱۴۷	۰/۳۲۷	۱۱۳/۶۴±۱۶/۷۱	۱۱۳/۳۶±۱۱/۵۲	۱۱۵/۵۰	۰/۸۴۸
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۷۵/۲۷±۸/۹۱	۷۵/۵۵±۹/۸۱	۹۴/۵۰	۰/۲۴۳	۷۳/۷۵±۷/۴۷	۷۵/۲۰±۸/۷۴	۷۱/۵۰	۰/۷۲۹
نسب دور کمر به دور باسن	۰/۹۳±۰/۰۶	۰/۹۴±۰/۰۵	۱	۰/۵۳۴	۰/۸۳±۰/۰۷	۰/۸۰±۰/۰۶		۰/۲۲۶
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۵/۱۷±۳/۵۹	۲۶/۶۲±۲/۸۲	۳۰/۲۱	۰/۱۹۱	۲۷/۶۳±۴/۸۶	۲۹/۷۹±۵/۸۴	۳۴/۱۶	۰/۳۷۳
قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۹۰±۱۱	۹۳±۶	۱۴۷	۰/۶۸۹	۸۸±۲۷	۸۹±۹	۸۲	۰/۵۱۲
کلسترول تام (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۸۷±۴۲	۲۲۲±۴۷	۲۴۰	۰/۰۲۷	۲۰۲±۴۲	۱۷۹±۴۰	۱۷۷	۰/۱۱۶
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۳۷±۷۵	۱۷۹±۹۷	۲۱۰	۰/۱۳۳	۱۱۶±۸	۱۱۹±۱۸۶	۲۷۲	۰/۲۴۷
HDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۳۸±۸	۳۸±۷	۴۱	۰/۷۲۳	۴۴±۹	۴۵±۹	۲۲	۰/۲۱۸
LDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۱۷±۳۳	۱۴۳±۴۷	۱۵۷	۰/۱۲۲	۱۲۹±۳۴	۱۰۱±۳۲	۱۰۰	۰/۰۱۵
IL-6 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۴/۴±۵۱/۳	۱/۹±۵	۳/۴	۰/۱۵۵	۳/۳±۳۰/۵	۹/۲±۲۲/۳	۱/۳	۰/۰۹۰
IL-10 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۴/۳±۲۲/۰	۳/۴±۴	۳/۰	۰/۸۶۸	۴/۲±۵/۰	۳/۷±۵/۹	۱/۵	۰/۲۹۲
آدیپونکتین (نانو گرم در میلی لیتر)	۱۲/۷±۹/۱	۱۴/۶±۸/۵	۲۹/۸	۰/۲۴۲	۱۵/۸±۱۰/۴	۱۸/۳±۹/۰	۳۲/۳	۰/۲۵۰
دور باسن (سانتیمتر)	۹۶/۰۵±۵/۸۰	۹۷/۸۰±۴/۶۹	۱۰۳/۵۰	۰/۳۰۱	۱۰۳/۴۴±۹/۰۴	۱۰۴/۶۰±۱۲/۵۶	۱۱۲	۰/۴۴۴
شاخص HOMA	۷۰/۸۸±۴۴۴/۴۱	۱۵/۹۹±۵/۵۷	۱۰/۱۷	۰/۵۸۲	۱۰/۳۶±۸/۲۵	۱۵/۲۷±۱۰/۶۵	۱۰/۱۴	۰/۸۲۰
CRP (نانو گرم در میلی لیتر)	۱۱۸۶±۱۲۸۵	۱۲۱۳±۲۵۵۲	۳۴۲۲	۰/۳۶۴	۱۱۸۶±۲۱۶۸	۱۲۱۶±۲۱۲۹	۳۱۶۴	۰/۶۰۳
دور کمر (سانتیمتر)	۸۹/۹۵±۱۰/۲۷	۹۲/۳۰±۷/۸۵	۱۰۳/۵۰	۰/۳۰۶	۸۶/۴۹±۱۲/۴۲	۸۴/۴۶±۱۱/۵۹	۱۰۲	۰/۳۴۱

* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند، † ۰۵ /P<۰ معنی دار در نظر گرفته شده است

وجود جایگاه برش قطعه ۱۰۷ جفت بازی به قطعاتی به طول 87 و 20 جفت بازی برش می‌یابد. نمونه های حاوی ژنوتیپ GG حاوی قطعات 87 bp و 20 bp نمونه‌های حاوی ژنوتیپ GA حاوی قطعات، 87 bp 107 bp , 20bp,نمونه‌های حاوی ژنوتیپ AAحاوی قطعات 107 bpمی‌باشند.

روش‌های آماری

داده‌ها به وسیله نرم افزارSPSS تجزیه و تحلیل شدند. متغیرهای کمی با میانگین± انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند .برای مقایسه یافته های تن سنجی، بالینی و بیوشیمیایی برای مقادیری که توزیع نرمال نداشتند، از آزمون Kruskal-Wallis و مقادیری با توزیع نرمال از آزمون ANOVA بهره گرفته شد. از آزمون چندگانه توکی برای مقایسه یافته های آزمایشگاهی سه گروه نمایه توده بدنی استفاده گردید.سطح معنی دار آماری۰۵ /۰در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۴۴ نفر در دو گروه سنی زیر ۱۸سال با میانگین سنی۲/۷±۱۲/۷سال شامل ۲۱ پسر (۲/۷±۱۲/۱ ساله) و۲۱ دختر (۲/۷±۱۳/۴ساله) و بالای ۱۸ سال با میانگین سنی۱/۶±۴۳/۱سال شامل ۸۱ مرد (۱۶/۵±۴۵/۹ ساله) و ۱۲۱ زن (۱۴/۷±۴۱/۲ساله) از مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند.

فراوانی ژنوتیپ ها ۳۰۸- TNF-α در جمعیت مورد مطالعه از قانون هاردی واینبرگ تبعیت کرد. فراوانی ژنوتیپ ها در گروه جوانان عبارت بود از GG(۸۱%)؛ GA(۱۶/۷%)؛ AA(۲/۴%) که ۳۴ نفر ژنوتیپ GG ۷ نفر ژنوتیپ GA و ۱ نفر ژنوتیپ AA داشتند. درگروه بزرگسالان فراوانی ژنوتیپ‌ها به این شرح بود: GG (۸۶/۶%)، GA (۱۲/۴%)و AA(۱%). به عبارتی, ۱۷۵ نفر ژنوتیپ GG ،۲۵ نفر ژنوتیپ GA و

۲ نفر ژنوتیپ AA داشتند. در جدول ۱ متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی مورفیسم گروه سنی زیر ۱۸ سال بررسی شده است. فشار خون سیستولی در دختران درحالت(۱۰۶/۱۲±۱/۴۹)GA به طور معنی‌داری بیشتر از GG (۹۹/۲۶±۸/۲۰) می‌باشد P =۰/۰۳۹ و CRP (C-reactive protein)در پسران در حالت (۴۳۶۴) AA به طور معنی داری بیشتر از دو حالت دیگر می‌باشدP.=۰/۰۳ سایر متغیرها در سه ژنوتیپ GG , GA , AA در دو جنس دختر و پسر تفاوت معنی داری نشان ندادند.

درجدول ۲ متغیرهای بالینی، تن سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی مورفیسم رده سنی بزرگسال بررسی شده است. میزان کلسترول تام در مردان حالت (۲۴۰) AA به طور معنی داری بیشتر از دو حالت دیگر می باشد و LDL-C (low-density lipoprotein) در زنان در حالت(۱۲۹±۳۴ GG)بیشتر از دو حالت دیگر است P.=۰/۰۱۵ سایر متغیرها در سه ژنوتیپ،GG GA، AA در دو جنس مرد و زن تفاوت معنی‌داری نشان ندادند.

متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی در افراد مورد مطالعه بر اساس نمایه توده بدنی در نوجوانان در دو گروه و در بزرگسالان در سه گروه نمایه توده بدنی قرار گرفتند که به ترتیب در جدول ۳ و ۴ آمده است. در رده سنی نوجوانان میانگین متغیرهای مذکور در گروه دوم شامل شاخص توده بدن(۲۳/۶۳±۲/۶۰)، اندازه دورکمر(۷۷/۸۴±۸/۱۴)، دورباسن (۸۹/۹۰±۷/۰۶)، CRP(۱۷۰۱±۱۷۴۱)، نسبت دور کمر به دور باسن (۰/۸۶±۰/۰۶)بود که به طور معنی داری در مقایسه با گروه اول بیشتر بود. این مقادیر در گروه اول عبارت

جدول۳- مقایسه متغیرهای بالینی ، بیوشیمیایی و فراوانی پلی مورفیسم های ژن TNF- براساس گروه های نمایه توده بدن در افراد زیر ۱۸ سال

متغیر	گروه اول	گروه دوم	
	(n=۲۶)صدک کوچکتراز۸۵	(n=۱۶)صدک بزرگتر-مساوی ۸۵	P
GG (فراوانی)	۲۱(۸۰/۸٪)	۱۳(۸۱/۲٪)	-
GA (فراوانی)	۵(۱۹/۲٪)	۲(۱۲/۵٪)	-
AA (فراوانی)	-	۱(۶/۲٪)	-
سن (سال)	۱۲/۸۸±۲/۷۶	۱۲/۵۳±۲/۸۱	۰/۶۹۲
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۰۰/۷۸±۸/۱۴	۱۰۳/۱۵±۷/۶۵	۰/۳۵۵
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۶۷/۵۱±۶/۳۶	۶۷/۸۷±۵/۵۲	۰/۸۵۴
نسب دور کمر به دور باسن	۰/۸۱±۰/۰۵	۰/۸۶±۰/۰۶	۰/۰۰۸
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۱۷/۶۴±۲/۰۳	۲۳/۶۳±۲/۶۰	۰/۰۰۰
قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۸۶±۶	۸۶±۵	۰/۹۴۸
کلسترول تام (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۵۵±۲۲	۱۶۹±۲۵	۰/۰۸۶
تری گلیسرید(میلی گرم در دسی لیتر)	۸۶±۲۷	۱۰۸±۴۹	۰/۰۷۷
HDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۳±۷	۴۴±۹	۰/۶۱۲
LDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۹۶±۱۹	۱۰۲±۲۳	۰/۳۳۲
IL-6 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۵/۲±۳۳/۴	۵/۰±۵/۲	۰/۱۷۸
IL-10 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۴/۸±۷۷/۹	۵/۵±۲۵/۷	۰/۷۳۶
آدیپونکتین (نانو گرم در میلی لیتر)	۱۵/۹±۱۰/۵	۱۳/۷±۷/۶	۰/۴۷۸
دور باسن (سانتیمتر)	۷۹/۰۱±۸/۵۲	۸۹/۹۰±۷/۰۶	۰/۰۰۰
شاخص HOMA	۹/۹۴±۴/۸۰	۱۰/۲۲±۶/۲۷	۰/۸۷۰
CRP (نانو گرم در میلی لیتر)	۴۵۲±۶۶۲	۱۷۰۱±۱۷۴۱	۰/۰۰۳
دور کمر (سانتیمتر)	۶۴/۱۳±۶/۶۰	۷۷/۸۴±۸/۱۴	۰/۰۰۰

*اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند، † P<۰/ ۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است.

جدول۴- مقایسه متغیرهای بالینی، بیوشیمیایی و فراوانی پلی مورفیسم های ژن TNF-α براساس گروه های نمایه توده بدن در افراد بالای ۱۸ سال

متغیر	گروه۱	گروه۲	گروه۳	P
	BMI<۲۵ (n=۷۵)	۲۵≤BMI<۳۰ (n=۸۱)	BMI≥۳۰ (n=۴۶)	
GG (فراوانی)	۶۷(٪۸۹/۳)	۷۱(٪۸۷/۷)	۳۷(٪۸۰/۴)	-
GA (فراوانی)	۸(٪۱۰/۷)	۱۰(٪۱۲/۳)	۷(٪۱۵/۲)	-
AA (فراوانی)	-	-	۲(٪۴/۳)	-
سن (سال)	۳۶/۳۷±۱۶/۶۵	۴۵/۵۶±۱۴/۳۶	۴۹/۸۵±۱۱/۴۶	۰/۰۰۰
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۱۱/۵۰±.۱۱/۷۸	۱۱۶±۱۸	۱۱۹±۱۷/۷۵	۰/۰۰۰
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۷۱/۵۷±۷/۲۳	۷۵/۵۱±۸/۱۱	۷۷/۷۹±۸/۶۹	۰/۰۰۰
نسب دور کمر به دور باسن	۰/۸۳±۰/۰۷	۰/۸۹±۰/۰۸	۰/۹۰±۰/۰۷	۰/۰۰۰
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۲/۲۷±۱/۹۳	۲۷/۴۹±۱/۴۲	۳۲/۹۰±۳/۳۷	۰/۰۰۰
قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۸۷±۲۱	۹۱±۱۶	۹۱±۲۶	۰/۰۰۱
کلسترول تام (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۸۱±۴۲	۲۰۱±۴۳	۲۱۳±۳۶	۰/۰۰۰
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۰۸±۶۷	۱۵۴±۱۱۷	۱۳۵±۷۰	۰/۰۰۰
HDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۲±۹	۳۶±۸	۴۵±۱۱	۰/۰۰۵
LDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۱۳±۳۶	۱۲۵±۳۴	۱۳۶±۳۲	۰/۰۰۲
IL-6 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۲/۸۳±۴۸/۶	۴/۴۶±۲۸/۸	۴/۳±۳۲/۴	۰/۱۰۷
IL-10 (پیکوگرم در میلی لیتر)	۴/۳±۲۱/۷	۳/۷±۳/۷	۳/۸±۲/۷	۰/۰۵۷
آدیپونکتین (نانو گرم در میلی لیتر)	۱۳/۳±۹/۳	۱۱/۸±۹/۸	۱۴/۲±۱۱/۴	۰/۳۳۱
دور باسن (سانتیمتر)	۹۳/۶۶±۴/۷۳	۱۰۱/۰۹±۴/۹۵	۱۱۱/۶۰±۸/۳۷	۰/۰۰۰
شاخص HOMA	۱۲/۳۴±۱۰/۱۸	۱۲/۴۷±۴۱۳/۴۰	۱۰/۳۱±۵/۷۸	۰/۰۷۱
CRP (نانو گرم در میلی لیتر)	۶۵۰ ±۱۸۰۹	۱۵۷۲ ±۱۵۷۴	۲۱۴۰±۲۳۱۶/۹۷	۰/۰۰۰
دور کمر (سانتیمتر)	۷۷/۸۳±۷/۴۱	۹۰/۴۱±۷/۷۲	۱۰۰/۲۷±۸/۲۹	۰/۰۰۰

* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند، † P<۰/ ۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است

بودند از میانگین شاخص توده بدن(۱۷/۶۴±۲/۰۳)، اندازه دورکمر (۶۴/۱۳±۶/۶۰)، دور باسن(۷۹/۰۱±۸/۵۲)، (CRP(۴۵۲±۶۶۲، نسبت دور کمر به دور باسن (۷۹/۰۱±۸/۵۲) و سایر متغیرها که در دو جنس دختر و پسر تفاوت معنی‌داری نشان ندادند.

همان طور که مشاهده می گردد، درگروه بزرگسالان در جدول شماره۴، متغیرهای سن P =۰/۰۰۰، فشارخون سیستولی۰/۰۰۰=P، فشار خون دیاستولی ۰/۰۰۰=P، نسبت دور کمر به دور باسن P =۰/۰۰۰، شاخص توده ی بدن P= ۰/۰۰۰، قند خون ناشتا ۰/۰۰۱=p، کلسترول ۰/۰۰۰=p، تری‌گلیسرید ۰/۰۰۰=P، HDL-C p=۰/۰۰۵، LDL-C P=۰/۰۰۲، دور باسن ۰/۰۰۰=P، CRP P=۰/۰۰۰، دور کمر ۰/۰۰۰=P، تفاوت معنی‌داری دارد. سایر متغیرهای مورد بررسی در دو جنس مرد و زن تفاوت معنی داری نشان ندادند. بر طبق آزمون توکی میانگین قند خون ناشتا درگروه یک و دو در یک دسته و گروه دو با سه در یک دسته قرار می گیرند. همین طور سن، فشار خون سیستولی، فشارخون دیاستولی، کلسترول، نسب دور کمر به دور باسن، CRP (C-reactive protein) درگروه دو و سه در یک دسته قرار می‌گیرد، ولی در گروه یک با دو گروه دیگر در دسته جداگانه ای قرار می‌گیرد. میانگین HDL-C (High-lipoprotein density)گروه دو با یک در یک دسته و یک با سه در دسته دیگر قرار می‌گیرد. میانگین تری‌گلیسرید گروه یک با سه و گروه سه با دو در یک دسته می باشد. میزان LDL-C(low-density lipoprotein) گروه یک با دو و گروه دو با سه در یک دسته می باشد و میانگین های دور کمر و دور باسن هر یک در دسته های جداگانه قرار می‌گیرند.

بحث

مطالعه حاضر رابطه پلی مورفیسم G-308A ژن

TNF-αرا با نمایه توده بدن و پارامترهای تن سنجی در جمعیت قند و لیپید تهران بررسی نمود. نتایج این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی داری بین افـراد حامـل پلـی مورفیسم مذکور از نظر نمایه توده بدن به عنوان شاخص چاقی وجود ندارد. چاقی یک نارسـایی سـوخت و سـازی پیچیده با اجزا ژنتیکی قوی می باشد و ژن های داوطلب زیادی برای چاقی و فنوتیپ های مرتبطش مطـرح شـده است[۱۳]. از آنجا که TNF-α یکی از پروتئین هایی است که میزان ترشح آن درچاقی افزایش می یابد ,ژن آن می تواند یکی از ژن های انتخابی برای بررسی چاقی و بیمار یهای قلبی عروقی و بیماری های مرتبط با آن باشد. در رابطه با نقش احتمالی TNF-α با چاقی و یـا اخـتلالات سوخت و سازی مرتبط با آن، مطالعـات ژنتیکـی زیـادی انجام شده است کـه متاسـفانه نتـایج ناهمسـویی دارنـد. اخیرا ارتباطی بـین چنـد ریختـی G-308A TNF-α و انباشتگی چربی در زنان گزارش شده است، کـه متفـاوت ازنتایج مطالعه حاضر می باشـد[۱۴]. جهـش G-308A در ناحیه پروموتور ژن TNF-α در شـرایط آزمایشـگاهی) (in vitro، به عنوان فاکتور نسخه بـرداری قـوی تـری نسبت به نوع وحشی عمل می‌کند، لـذا احتمـالا فعالیـت نسخه برداری بیشتر منجر به افزایش غلظت TNF-α و متعاقبا کاهش حساسـیت بـه انسـولین مـی‌گـردد[۱۵]. در نتیجه این متغیر میتوانـد نقشـی را در پیشـرفت چـاقی و فنوتیپ‌های (Phenotype) مرتبط بازی کند[۱۶]. عـلاوه بر ایـن سـطح TNF-α mRNA در بافـت چربـی بـه طورآشکاری با درصد چربی بـدن در افـراد چـاق ارتبـاط دارد[۱۷]. مطالعه دیگـری حـاکی از بیـان و ترشـح لپتـین توسط TNF-α، در سلول های چربـی در محـیط کشـت می باشد[۱۸]. در تحقیقی، ضمن تایید ارتباط ژن TNF-α با چاقی در خانواده های فرانسـوی- کانـادایی, ارتبـاط مهمی بین این جایگاه ژنی و فشار خون بالا یافـت شـده است[۱۹]. ارتباط مثبت مهمی بین غلظـت سـرمی TNF-αو فشار خـون سیسـتولی در افـرادی از جمعیـت صـرفا کانادایی, در طیف وسیعی از چاقی مشاهده شده است[۲۰]. ترکیب TNF-α در واقع می تواند در ازدیاد فشـار خـون بالا سهیم باشد[۲۱]. هم چنین این فاکتور تولید سوبسترای رنین- انژیوتنسینوژن در بافت چربی را تحریک میکند[۲۲]. در برخی مطالعات بین چند ریختـی مربـوط بـه چـاقی و بیماری های مـرتبط ارتبـاطی وجـود نداشـته اسـت کـه ازجهاتی مشابه با نتایج حاصل از مطالعه حاضر می باشـد به طور مثال بررسـی اثـرات ژن TNF-α بـر متابولیسـم گلوکز و چربی ارتباط معنی داری با پارامترهای سوخت و سازی مانند انسولین ناشتا، گلـوکز ناشـتا،(HOMAIR Homeostatic Model Assessment) یا با شـاخص های تن سنجی (توزیع چربی بـدن)، Fat Free Mass (FFM)، Total Body Water(TBW) یافت نشده و ارتباطی بـین پلـی مورفیسـم TNF-α و ایـن پارامترهـا گزارش نشد[۲۴,۲۳]. هم چنین در مطالعه بـر روی جمعیـت ایتالیائی هـیچ ارتبـاطی بـین G-308A ژن TNF-α بـا چاقی، مقاومت به انسولین و توزیع چربی بدن یافت نشـد [۲۵]. با توجه به نتایج متفاوت، این احتمال وجود دارد کـه پلی مورفیسم بسته بـه جمعیـت مـورد مطالعـه اثرهـای متفاوتی را نشان می دهد واجمـاعی در خصـوص ارتبـاط پلی مورفیسـم ژن TNF-α بـا چـاقی در جمعیـت هـای مختلف وجود ندارد. در مطالعه حاضر فراوانی آللـی ایـن پلی مورفیسم، از تعادل هاردی وینبرگ تبعیـت نمـود و نتایج، حاکی ازعدم وجود ارتباط معنی دار میان افـزایش نمایه توده بدنی با پلی مورفیسم مذکور یعنی حضور الـل A می‌باشـد. البتـه در گـروه دوم جوانـان و گـروه سـوم بزرگسالان با نمایه توده بدنی بالا، فراوانی پلی‌مورفیسم AA افزایش پیدا نموده، اما این افزایش معنـی دار نمـی باشد. از آن جا که چاقی به‌عنوان یک بیمـاری مـزمن از زمـان کنگـره مرکـز بـین‌المللـی توافقـات بهداشـتی(National Institute of Health consensus)درسال ۱۹۸۵ شناخته شده است، مطالعه در خصوص عوامل مؤثر در بـروز چـاقی، راهکارهـای پیشـگیری و درمـان آن، ازاهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. بیماری چاقی معمـولا همراه با اختلال های گسترده و بیمـاری هـای مختلـف است ,که قدرمسلم این اخـتلال هـا برعملکـرد افـراد در جامعه اثر سوء دارند. با بررسـی هـای ژنتیکـی و تعیـین ارتباط آلل ها با بروز بیماری میتوان از طریـق تشـخیص پلی مورفیسم های مرتبط این عارضـه را از بـدو تولـد و حتی قبل از آن تشخیص داد و برای پیشـگیری از بـروز بیماری اقدام نمود. تقدم پیشـگیری بردرمـان مـی‌توانـد صرفه جویی در هزینه های مادی و معنـوی رابـه دنبـال داشته باشد. یافته های حاصل از ایـن مطالعـه، بررسـی یکی ازدلایل احتمالی ژنتیکی‌در بروز بیمـاری چـاقی در جمعیت ایرانی را بررسی نمود. در ضمن مطالعه با حجـم نمونه بیشتر و در سایر جمعیت ها می‌تواند به تایید یافتـه های ما کمک کند. درتفسیر یافته هـای مطالعـه حاضـر

باید به برخی محدودیت ها توجه نمود. محدودیت اصلی این مطالعه تعداد افراد چاق یعنی با شاخص توده بدنی ۳۰ و بالاتر بود.

نتیجه گیری

یافته های این مطالعه ارتباط معنی‌داری میان پلی مورفیسم TNF-α G-308A و افزایش نمایه توده بدنی در افراد مورد مطالعه نشان نداد. لذا با توجه به دخیل بودن عوامل ژنتیکی متعدد در چاقی، نیاز به بررسی سایر ژن‌های موثر در چاقی، در کنار این پلی مورفیسم در افراد ایرانی احساس می شود.

تشکر و قدردانی

ازمدیریت محترم و کارکنان پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم به ویژه آزمایشگاه بیولوژی سرکار خانم آذر دلبرپور به خاطر همکاری در اجرای این طرح تحقیقاتی تشکر و قدردانی به عمل می آید.

فهرست منابع

1. Hart CL, Hole DJ, Lawlor DA, Smith GD. Obesity and use of acute hospital services in participants of the Renfrew/Paisley study.J Public Health (Oxf). 2007.29:53-6.
2. Alan R. Shuldiner. Obesity Genes and Gene–Environment–Behavior Interactions: Recommendations for a Way Forward. Obesity (Silver Spring). Obesity (2008). 16.S79S81;doi:10.1038/oby.2008.523.PMC ID:PMC2703439
3. Daniel Pomp, Karen L Mohlke. Obesity genes: so close and yet so far. Science Journal of Biology 2008.7: 36doi:10.1186 /jbiol93: PubMed ID: 19046411
4. Norman RA, Bogardus C, Ravussin E: Linkage between obesity and marker near the tumor necrosis factor-alpha locus in Pima Indians. J Clin Invest. 1995. 96:158-162.
5. HotamisligilG. S., Spiegelman B. M., Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes. 1994. 43: 1271−1278.
6. Hotamisligil, G. S., ArnerP., Caro J. F., Atkinson R. L., and Spiegelman B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest.1995. 95: 2409−2415.
7. Saghizadeh M., Ong J. M., Garvey W. T., Henry R. R., and Kern P. A., The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. J. Clin. Invest.1996. 97:1111−1116
8. HotamisligilG. S., Shargill N. S. and Spiegelman B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993. 259: 87−91
9. NedwinG. E., Naylor S. L., Sakaguchi A. Y., Smith D., Jarrett-Nedwin J., Pennica et al.) Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. Nucleic Acids Res. 1985.13: 6361−6373.
10. Wilson A. G., di Giovine F. S., Blakemore A. I., and Duff G. W. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor α (TNF α) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. Hum. Mol. Genet.1992 .1: 353.
11. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernandez-Castaner M, Vendrell J, et al. The TNF-α gene NCO I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels. Diabetes .1997. 46:1468-1471.
12. Hoffstedt J, Eriksson P, Hellstrom L, Rossner S, Ryden M, Arner P.Excessive fat accumulation is associated with the TNF-

factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab .1999. 84: 272 - 278.

21. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. Clin Exp Rheumatol .1997.15:163 -167.
22. Nyui N, Tamura K, Yamaguchi S, Nakamaru M, Ishigami T, Yabana M, et al. Tissue angiotensinogen gene expression induced by Lipopolysaccharide in hypertensive rats. Hypertension 1997. 30: 859 – 867.
23. Da Sliva B, Gaspur SM, Achenbach YH, Schuh TS, Kotla TJ, Liu K, et al. Lack of association between the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene and the insulin resistance syndrome. J Investig Med 2000.48(4):236-44.
24. Koch M, Rett K, Volk A, Maerker E, Haist K, Weisser Met al. The tumor necrosis factor alpha -238 G → A and 308 G → A promoter polymorphisms are not associated with insulin sensitivity and insulin secretion in young healthy relatives of type II diabetic patients. Diabetologia 2000. 43.181-184.
25. Stefano R, Federica S, Francesca C, Marcello A, Andrea B, Elio V, et al. The G-308A variant of the Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) gene is not associated with obesity, insulin resistance and body fat distribution BMC Medical Genetics. 2001. 2-10 .

alpha-308 G/A promoter polymorphism in women but not in men. Diabetologia 2000. 43(1):117-120.

13. Bouchard C., Perusse L., Leblac C., Tremblay A., and Theriault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. Int. J. Obesity.1998. 12: 205−215.
14. Hoffstedt J, Eriksson P, HellstroÈm L, RoÈssner S, RydeÂn M, Arner P. Excessive fat accumulation is associated with the TNFa-308 G-A promoter polymorphism in women but not in men. Diabetologia. 2000. 43: 117 - 120.
15. Wilson AG, Simons JA, McDowell TL, McDevitt HO.Effects of polymorphism of the human Tumor Necrosis Factor α promoter on trascriptional activation. ***Proc Natl Acad Sci .USA.*** 1997. 94:3195-3199.
16. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes. 1994. 43:1271 - 1278. .
17. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. J Clin Invest. 1995. 95: 2111 - 2119. .
18. Kirchgessner TG, Uysal K, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor-a contribute to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. J Clin Invest. 1997.100: 2777 - 2782. .
19. Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Larochelle P, et al. Role of tumor necrosis factor alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. Hypertension. 2000. 36: 14 - 19.
20. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis

Original Article

Association of TNF-α promoter G-308A Polymorphism and Body Mass Index and other obesity effective factors in Tehran Lipid and Glucose Study

Kobra Sharifi, MSc in Biochemistry, Obesity research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ksharife@yahoo.com
Fatemeh Rostami, MSc in Biochemistry. Obesity research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. FRostamii@yahoo.com
Bita Faam, MSc in Biochemistry. Obesity research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran. Iran. bitafaam@yahoo.com
Marayam Sadat Daneshpour, PhD of Genetics, Obesity research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. m_daneshpour@yahoo.com
Fereydoon Azizi, MD. Professor of Endocrinology, Obesity research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. azizi@endocrine.ac.ir
***Mehdi Hedayati, MD.** Assistant Professor of Biochemistry, Obesity research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Tehran, Iran. (*Corresponding author). Hedayati@endocrine.ac.ir

Abstract

Background: obesity cause a lot of disease such as cardiovascular, type 2 diabetes, obstructive sleep apnea, some types of cancers and osteoarthritis. Reports show polymorphism at position -308 in the promoter region of TNF-*α* increase transcription of the gene in adipocytes. We, therefore, examined the relationship between this variant and BMI as an obesity criterion and other obesity affective factors in an Iranian population.

Methods: 244 Subjects were randomly selected from the Tehran lipid and Glucose study which is a Cross Sectional Study and they were classified in two age groups under 18 and above 18. We measured FBS, HDL-C, LDL-C, triglyceride, cholesterol levels, CRP, IL-6, IL-10, Adiponectin, and HOMA for all individuals. Factors including Body mass index and blood pressure were measured too .A 107bp segment of the mentioned gene with PCR (Polymerase Chain Reaction) was amplified and the polymorphism with RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) revealed. Undistributed Data were analyzed by kruskal-Wallis test and distributed Data were analyzed by ANOVA. We used one-way ANOVA test followed by post hoc multiple comparison (Tukey) to compare laboratory findings of BMI groups. All data were analyzed using SPSS 16.

Results: The allele frequency of TNF-α polymorphism was in the Hardy Weinberg equilibrium and the Genotype of all 244 subjects were GG(85.7%), GA(13.1%),AA(1.2%) and there was no relation between BMI and the frequency of this allele. In adolescent sbp (systolic blood pressure) in girls at GA state was significantly more than GG and CRP in boys at AA state was significantly more than the two other state In adult cholesterol in men at AA was significantly more than the two other state and LDL-C in women in GG was more than the two other state .

Conclusion: Data from this study shows no association between G-308A TNF-a promoter polymorphism with increasing BMI, so probably it is not important risk factor for obesity in Iranian populations.

Keyword: Obesity, Polymorphism, Tumor Necrosis Factor-alpha, Anthropometric factors, Interleukin.