مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دوازدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۵۰ ـ ۲۴۳ (شهریور ۱۳۸۹)

مقاله‌ی پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم G-238A در پروموتور ژن TNF-α با چاقی در جمعیت ایرانی

کبری شریفی[۱]، دکتر رضا حاج‌حسینی[۱]، فاطمه رستمی[۱]، بیتا فام[۱]، دکتر مریم‌السادات دانشپور[۲]، دکتر فریدون عزیزی[۳]، دکتر مهدی هدایتی[۲]

۱) دانشگاه پیام نور، واحد تهران مرکز، ۲) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی، ۳) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده مسئول**: مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر مهدی هدایتی؛
e-mail:Hedayati@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: سلول‌های بافت چربی قادر به بیان فاکتور نکروز دهنده‌ی توموری آلفا (TNF-α) می‌باشند. سطح افزایش‌یافته‌ی این سیتوکین با چاقی و مقاومت به انسولین در ارتباط است. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین این پلی‌مورفیسم با چاقی در جمعیت ایرانی بود. مواد و روش‌ها: افراد شرکت‌کننده در مطالعه‌ی "قند و لپید تهران" (TLGS) در دو گروه سنی زیر ۱۸ سال و بالای ۱۸ سال تقسیم شدند. افراد بالای ۱۸ سال به سه گروه براساس نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI) بزرگتر و مساوی ۳۰، کوچک‌تر از ۳۰ و بزرگ‌تر و مساوی ۲۵ و کوچک‌تر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع و در زیر گروه ۱۸ سال در دو گروه براساس صدک BMI صدک بالاتر از ۸۵ و صدک کمتر از ۸۵ قرار گرفتند. از میان آنها، در مجموع ۲۳۹ نفر انتخاب شدند. میزان قند خون ناشتا، HDL-C، تری‌گلیسرید و کلسترول اندازه‌گیری و سایر عوامل مؤثر در چاقی مانند BMI و فشار خون مشخص شدند. قطعه‌ای ۱۵۲ جفت بازی از ژن مورد نظر با استفاده از روش PCR تکثیر و پلی‌مورفیسم مورد نظر با استفاده از روش RFLP مشخص شد. یافته‌ها: فراوانی آلل‌های TNF-α از قانون هاردی‌واینبرگ تبعیت کرد. فراوانی ژنوتیپ‌ها در ۲۳۹ نفر مورد بررسی عبارت بود از AA (۱/۳٪)، GG (۷۹/۵٪) و GA (۱۹/۲٪) که با BMI ارتباط معنی‌داری نشان نداد. فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه جوانان عبارت بود از GG (۸۰/۵٪)، GA (۱۹/۵٪) و AA (۰٪). ۳۳ نفر ژنوتیپ GG و ۸ نفر ژنوتیپ GA داشتند و هیچ‌یک ژنوتیپ AA نداشتند. در گروه بزرگسالان فراوانی ژنوتیپ‌ها به این شرح بود: GG (۷۹/۳٪)، GA (۱۹/۲٪)و AA (۱/۵٪). ۱۵۷ نفر ژنوتیپ GG، ۳۸ نفر ژنوتیپ GA و ۳ نفر ژنوتیپ AA داشتند. نتیجه‌گیری: داده‌های به دست آمده از این مطالعه بر عدم وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم G-238A ژن TNF-α با چاقی دلالت داشتند و نتیجه‌گیری می‌شود که این پلی‌مورفیسم در افزایش خطر بروز چاقی در جمعیت ایرانی نقش ندارد.

واژگان کلیدی: چاقی، نمایه‌ی توده‌ی بدن، پلی‌مورفیسم، فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور آلفا (TNF-α)

دریافت مقاله: ۸۸/۱۰/۳ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۸/۱۲/۱۸ ـ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۲/۲۰

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

مقدمه

چاقی به طور چشمگیری در حال افزایش است و با چند بیماری از جمله دیابت نو ع ۲، چربی و فشار خون بالا در ارتباط است.[۱] چاقی و اختلال‌های مرتبط با آن پیچیده بوده و احتمالاً بخاطر تعامل بین عوامل ارثی و اکتسابی مانند تغذیه و فعالیت بدنی است.[۲،۳] تحلیل ارتباطی در جمعیت هندیان پیما (pima Indians)، ارتباط بارز میان مارکرهای نزدیک ژن فاکتور نکروزدهنده‌ی بافتی (TNF-α) در ناحیه‌ی کروموزومی 6p21 را با چاقی نشان داد.[۴] سیتوکین TNF-α، به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی بیان ژن در سلول‌های چربی عمل می‌کند و سبب افزایش مقاومت به انسولین و چاقی می‌شود.[۵-۷] بافت چربی یکی از منابع مهم تولید TNF-α است. بیان این سیتوکین در بافت چربی و ماهیچه انسان در زمان ابتلا به چاقی افزایش می‌یابد.[۸-۱۰] ارتباط قابل ملاحظه‌ای میان افزایش بیان TNF-α با سطح بالای انسولین و میزان دفع گلوکز در طول اعمال روش Glycemic clamp گزارش شده است.[۱۰،۱۱] یکی از پلی‌مورفیسم‌های شناخته شده‌ی ژن TNF-α که روی بازوی کوتاه کروموزم ۶ قرار دارد، جا به جایی نوکلئوتید G با نوکلئوتید A در جایگاه ۲۳۸- ژن مذکور است. این پلی‌مورفیسم در جعبه‌ی فرضی Y قرار دارد که یک موتیف تنظیمی مشخص ناحیه‌ی پروموترMHC ژن‌های کلاس ۲ است.[۱۲] هیچ مطالعه‌ای برای بررسی بیان ژن در محیط آزمایشگاهی و سنجش ارتباط عملی این پلی‌مورفیسم تاکنون انجام نشده است. با توجه به تفاوت ذخیره‌ی ژنی جمعیت‌های مختلف و عدم گزارش ارتباط پلی‌مورفیسم ۲۳۸- ژن TNF-α با چاقی در جمعیت ایرانی، هدف از این مطالعه تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور با چاقی بود.

مواد و روش‌ها

جامعه‌ی مورد بررسی از میان شرکت‌کنندگان مطالعه‌ی قند و لپید تهران (TLGS) انتخاب شدند. مطالعه‌ی TLGS بررسی آینده‌نگری است که برای بررسی عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام شد. ابتدا کل افراد شرکت‌کننده در مطالعه‌ی TLGS براساس نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) (تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر) به سه گروه تقسیم شدند: در تقسیم‌بندی مذکور افراد دارای BMI کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع به عنوان معمولی، ۲۵ تا ۲۹/۹ کیلوگرم بر مترمربع دارای اضافه وزن و بیش‌تر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع چاق در نظر گرفته شدند. برای سن بالای ۱۸ سال، تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، عدم مصرف دارو و فقدان بیماری قلبی-عروقی و فشار خون بالا، معیارهای ورود به مطالعه بودند. براساس معیارهای مذکور به طور تصادفی ۲۳۹ نفر در دو گروه سنی زیر ۱۸ سال با میانگین سن۲/۶±۱۲/۹سال شامل ۱۷ مرد (۲/۷۸±۱۲/۰۸ ساله) و ۲۴ زن (۲/۶۶±۱۳/۸۵ساله) و بالای ۱۸ سال با میانگین سن ۱۵/۴±۴۲/۶ سال شامل ۷۸ مرد (۱۶±۴۴/۳۲ ساله) و ۱۲۰ زن (۱۴/۸۱±۴۰/۹۱ ساله) انتخاب شدند. تعداد افراد انتخاب شده در گروه جوانان به ترتیب ۲۶ و ۱۵، در گروه بزرگسال به ترتیب۸۰، ۷۷ و ۴۱ نفر بود. اطلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف سیگار، میزان فعالیت بدنی، بیماری قلبی-عروقی و وضعیت زنان از نظر بارداری و یائسگی به صورت پرسشنامه‌ای ثبت شد. داده‌های مربوط به قد، وزن و فشارخون اندازه‌گیری شدند. از همه‌ی افراد مراجعه‌کننده به واحد تحقیقات قند و لیپید واقع در شرق تهران، دو نمونه‌ی خون محیطی یکی لخته و دیگری دارای ماده‌ی ضدانعقاد EDTAگرفته شد. به کمک کیت‌های تجاری شرکت پارس‌آزمون، تهران، ایران، میزان کلسترول تام، تری‌گلیسر ید سرم و قند خون ناشتا به روش رنگ‌سنجی آنزیمی و میزان HDL-C به روش رسوبی فسفوتنگستات سدیم اندازه‌گیری شدند.

استخراج DNA از نمونه‌ی خون دارای ضد انعقاد به روش نمک اشباع/ پروتئیناز کا انجام شد. نمونه‌های DNA حاصل در۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. پس از بررسی‌های کمّی و کیفی DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر و الکتروفورز، تکثیر قطعه‌ی ۱۵۲ جفت بازی از ژن TNF-α با استفاده از روش PCR انجام شد. هر مخلوط PCR به حجم ۱۶ میکرولیتر، شامل بافر 10X PCR (۱/۵میکرولیتر)، ۱/۵ میلی‌مول بر لیتر MgC_{12} (۰/۵۵ میکرولیتر)، ۰/۲ میلی‌مول بر لیتر dNTPs (۰/۳ میکرولیتر)؛Taq DNA Polymerase (۰/۲ میکرولیتر)، معادل ۱ واحد آنزیمی و جفت پرایمرهای رفت و برگشت با توالی‌های زیر (۱/۲ میکرولیتر) (تهیه شده از شرکت سیناژن) بود:

5'-ATCTGGAGGAAGCGGTAGTG-3'
5'- AGAAGACCCCCCTCGGAACC-3 '

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

به هر لوله، ۲ میکرولیتر از DNA استخراج شده اضافه شد و پس از افزودن روغن معدنی استریل به نمونه‌ها، این لوله‌ها سانتریفوژ و سپس به دستگاه ترموسایکلر ساخت کارخانه‌ی Corbet استرالیا منتقل شدند. شرایط ترموسایکلر پس از بهینه‌سازی شرایط، شامل موارد زیر بود:

۱) مرحله‌ی واسرشت (Denaturation) ابتدایی ۱۰ دقیقه در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد (یک سیکل)

۲) مرحله واسرشت ۱دقیقه در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد

۳) مرحله‌ی اتصال (Annealing): ۳۰ ثانیه در دمای ۶۲/۱ درجه‌ی سانتی‌گراد

۴) مرحله‌ی طویل‌سازی (Extension) ۶۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد (مراحل ۲ تا ۴، ۳۵ سیکل تکرار شد)

۵) مرحله‌ی Extension نهایی ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد (یک سیکل).

جدول ۱- متغیرهای بالینی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی‌مورفیسم در گروه سنی زیر ۱۸ سال

متغیر(واحد)	پسران (۱۷=تعداد)				دختران (۲۴=تعداد)			
	GG (۱۳)	GA (۴)	AA (۰)	مقدار P	GG (۲۰)	GA (۴)	AA (۰)	مقدار P
سن (سال)	۱۱/۹±۲/۸	۱۲/۵±۲/۷	–	۰/۷۴	۱۴/۰±۲/۷	۱۲/۷±۱/۸	–	۰/۳۷
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۰۱/۱±۸/۱	۱۱۰/۶±۲/۳	–	۰/۰۳	۹۹/۹±۸/۹	۹۸/۵±۵/۹	–	۰/۷۵
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۶۷/۲±۶/۸	۶۷/۱±۷/۸	–	۰/۹۷	۶۵/۷±۳/۷	۷۳/۱±۲/۷	–	†۰/۰۰۱
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۸۶±۰/۰۴	۰/۸۹±۰/۰۶	–	۰/۲۴	۰/۸±۰/۰۳	۰/۷۱±۰/۰۵	–	†۰/۰۰۱
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۱۹/۲±۳/۷	۲۱/۰±۱/۱	–	۰/۳۶	۲۰/۶±۳/۴	۱۷/۰±۲/۷	–	۰/۰۶
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸۶/۶±۶/۲	۵/۸±۸۹/۵	–	۰/۴۲	۸۸/۳±۶/۳	۷۹/۵±۲/۷	–	۰/۰۱
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۶۰/۴±۲۵/۰	۱۵۰/۶±۲۸/۷	–	۰/۵۱	۱۶۳/۳±۲۳/۸	۱۴۲/۱±۲۸/۳	–	۰/۱۲
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸۷/۹±۳۱/۸	۸۹/۶±۳۰/۰	–	۰/۹۲	۹۸/۴±۴۱/۵	۷۰/۳±۳۱/۳	–	۰/۲۱
HDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۵/۳±۹/۱	۴۳/۰±۱۱/۴	–	۰/۶۷	۴۲/۸±۶/۵	۴۳/۲±۳/۲	–	۰/۹۰
LDL-C (میلی‌گرم در دسی لیتر)	۹۷/۴±۲۰/۵	۸۹/۸±۳۵/۱	–	۰/۵۸	۱۰۱/۷±۱۹/۱	۸۴/۸±۲۲/۹	–	۰/۱۳
اینترلوکین ۶ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۴/۱±۳۲/۷	۵/۴±۶/۶	–	۰/۳۶	۳/۱±۲۳/۹	۲۹/۹±۲۵/۲	–	۰/۱۴
اینترلوکین ۱۰ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۴/۸±۱۱۰/۱	۲۵/۹±۴۹/۴	–	۰/۳۶	۵/۷±۳/۶	۴/۳±۱/۰	–	۰/۵۸
آدیپونکتین (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۴/۵±۸/۳	۱۶/۳±۸/۹	–	۰/۷۲	۱۶/۶±۱۰/۴	۲۷/۳±۵/۸	–	۰/۰۶
دور باسن (سانتی‌متر)	۷۹/۳±۹/۸	۸۱/۵±۲/۷	–	۰/۶۷	۸۷/۸±۸/۴	۸۱/۰±۸/۸	–	۰/۱۶
شاخص HOMA	۸/۷±۵/۴	۹/۸±۴/۵	–	۰/۷۱	۱۲/۱±۶/۷	۱۰/۷±۰/۵	–	۰/۶۸
CRP (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۲۳۲/۷±۷۵۳/۱	۲۴۵۰/۸±۲۸۹۸/۰	–	۰/۰۲	۲۷۹/۳±۶۸۰/۸	۸۲۹/۱±۱۱۶۰/۴	–	۰/۲۰
دور کمر (سانتی‌متر)	۸۶/۸±۱۱/۰	۷۳/۱±۳/۳	–	۰/۴۶	۷۰/۵±۷/۶	۵۸/۰±۵/۴	–	†۰/۰۰۵

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

کنترل صحت تکثیر PCR با استفاده از کنترل‌های مثبت و منفی بررسی شد. درستی تکثیر قطعه‌ی مورد نظر روی ژل آگارز ۲ % بررسی شد و نمونه‌های تکثیر شده برای برش با آنزیم دارای اثر محدود آماده گردیدند. ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR توسط آنزیم MSPI (شرکت Fermentas) انکوبه شدند. نتیجه‌ی الکتروفورز محصولات RFLP[i] برروی ژل آگارز ۳٪ پس از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم‌بروماید توسط دستگاه Transilluminator مشاهده شد.

داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. متغیرهای کمّی به صورت میانگین±انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. از آزمون کروسکال–والیس و برای مقادیر دارای توزیع نرمال از آزمون آنووا بهره گرفته شد. برای مقایسه‌ی یافته‌های آزمایشگاهی سه گروه BMI استفاده شد. سطح معنی‌دار آماری، ۰/۰۵د ر نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۳۹ نفر شامل ۹۵ مرد (۱۷ نفر زیر ۱۸ سال و ۷۸ نفر بالای ۱۸ سال) و۱۴۴ نفر زن (۲۴ نفر زیر ۱۸ سال و۱۲۰ نفر بالای ۱۸ سال) از مطالعه TLGS انتخاب شدند.

فراوانی آللها ۲۳۸- TNF-α در جمعیت مورد بررسی از قانون هاردی‌واینبرگ تبعیت کرد. فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه جوانان عبارت بود از GG (۸۰/۵)؛ GA (۱۹/۵)؛ AA (۰). ۳۳ نفر ژنوتیپ GG، ۸ نفر ژنوتیپ GA و ۰ نفر ژنوتیپ AA داشتند. در گروه بزرگسالان، فراوانی ژنوتیپ‌ها به این شرح بود GG (۷۹/۳)، GA (۱۹/۲) و AA (۱/۵). ۱۵۷ نفر ژنوتیپ GG، ۳۸ نفر ژنوتیپ GA و ۳ نفر ژنوتیپ AA داشتند. در جدول ۱ شاخص‌های بالینی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی‌مورفیسم در گروه سنی زیر ۱۸ سال بررسی شده است. فشار خون سیستولی وCRP در پسران در حالت GA به طور معنی‌داری بیشتر از GG بود. در دختران، در حالت GA، فشارخون دیاستولی به طور معنی‌داری بیشتر از حالت دیگر بود و نسبت دور کمر به دور باسن، قند ناشتا و دور کمر در حالت GG بیشتر از GA می‌باشد. فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه سنی بالای ۱۸ سال عبارت بود از GG (۸۶/۶ ٪)، GA (۱۲/۴ ٪) و AA (۱٪). در جدول ۲ شاخص‌های بالینی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی‌مورفیسم این رده‌ی سنی بررسی شده است. میزان کلسترول تام و میانگین LDL-C در مردان در حالت AA به طور معنی‌داری بیشتر از دو حالت دیگر بود در حالی که LDL-C و کلسترول سرم در زنان در حالت GG بیشتر از دو حالت دیگر بود. متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی در افراد مورد بررسی بر اساس BMI در نوجوانان در دو گروه براساس صدک BMI گروه اول صدک کمتر از ۸۵ و گروه دوم صدک بالاتر از ۸۵ و در بزرگسالان در سه گروه نمایه ی توده بدنی گروه اول BMI< ۲۵ و گروه دوم ۳۰ >BMI ≤ ۲۵و گروه سوم ۳۰ ≤BMI قرار گرفتند که به ترتیب در جدول‌های ۳ و۴ آمده است.

در گروه نوجوانان میانگین BMI، اندازه‌ی دورکمر، دور باسن، CRP، نسبت دور کمر به دور باسن در گروه دوم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه اول بود. همان‌طور که مشاهده می‌شود در گروه بزرگسالان سن، فشارخون سیستولی، فشار خون دیاستولی، نسبت دور کمر به دور باسن، BMI، قند خون ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C، دور باسن، CRP و دور کمر تفاوت معنی‌داری دارند. بر اساس آزمون تعقیبی توکی میانگین سن، فشار خون سیستولی و فشار خون دیاستولی در گروه یک و دو همگن بود و در یک دسته قرار گرفت ولی میانگین سن، فشار خون سیستولی و فشار خون دیاستولی در گروه سه با دو گروه دیگر همگن نبوده و در دسته‌ی جداگانه‌ای قرار گرفت. هم‌چنین، نسبت دور کمر به دور باسن در گروه دو و سه همگن بود و در یک گروه قرار گرفت ولی در گروه یک با دو گروه دیگر همگن نبود و در دسته‌ی جداگانه‌ای قرار گرفت. میانگین کلسترول، CRP در گروه یک و دو با هم و گروه دو و سه با هم در یک دسته و میانگین تری‌گلیسرید در گروه یک و سه با هم و گروه دو و سه با هم در یک دسته قرار گرفتند. میانگین HDL-C گروه دو نیز با یک در یک دسته و یک با سه در دسته‌ی دیگر قرار گرفت. میانگین قند خون ناشتا در هر سه گروه با هم‌همگن بودند و در یک دسته قرار گرفتند و میانگین‌های دور کمر، BMI و دور باسن نیز هریک در دسته‌های جداگانه قرار گرفتند.

i-Restricted Fragment Length Polymorphism

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

جدول ۲ـ شاخص‌های بالینی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در سه گروه پلی‌مورفیسم جایگاه ۲۳۸- پرومـوتر ژن TNF-α در گروه سنی بالای ۱۸ سال

متغیر(واحد)	مردان (۷۸=تعداد)				زنان (۱۲۰=تعداد)			
	GG (۶۰)	GA (۱۷)	AA (۱)	مقدار P	GG (۹۷)	GA (۲۱)	AA (۲)	مقدار P
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	*۱۱۴/۵±۱۴/۶	۱۱۹±۱۴/۷	۱۳۴	۰/۲۸	۱۱۴±۱۵/۵	۱۱۰±۱۱۱/۰	۹۸±۷/۰	۰/۲۶
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۳/۵±۸/۸	۷۸/۰±۷/۰	۷۶/۵	۰/۱۵	۷۴/۰±۷/۱	۷۳/۳±۷/۷	۶۸±۶/۳	۰/۴۶
نسب دور کمر به دور باسن	۰/۹۳±۰/۰۶	۰/۹۴±۰/۰۷	۰/۹۶	۰/۷۹۳	۰/۸۳±۰/۰۷	۰/۸۱±۰/۰۸	۰/۷۶±۰/۰۳	۰/۲۹۹
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۵/۵±۳/۵	۲۶/۰±۳/۶	۲۰/۳	۰/۲۹	۲۶/۹±۴/۷	۲۷/۴±۵/۴	۲۴/۸±۲/۴	۰/۷۳
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹۰/۵±۵۶/۲	۹۰/۵±۳۲/۶	۱۰۶/۵	۰/۴۲	۸۹±۲۹/۴	۸۶/۵±۹/۰	۸۴/۵±۶/۳	۰/۳۴
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۵/۸±۴۰/۳	۱۹۴/۰±۴۴/۵	۳۲۱	۰/۰۱	۲۰۱/۰±۴۰/۶	۱۷۵/۴±۲۹/۶	۱۶۰/۷±۵/۳	۰/۰۱
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۴۱/۲±۹۷/۶	۱۵۳±۴۹/۹	۱۸۶/۵	۰/۶۲	۱۱۶±۹۵/۴	۱۴۲/۵±۵۹/۲	۹۰/۷±۱۸/۰	۰/۵۷
HDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۳۹/۵±۸/۷	۳۷/۷±۷/۲	۳۹	۰/۷۲	۴۴/۸±۸/۶	۴۵/۸±۱۰/۹	۴۳±۴/۹	۰/۸۷
LDL-C (میلی‌گرم در دسی لیتر)	۱۲۱/۶±۳۳/۱	۱۲۳/۷±۳۶/۴	۲۴۴/۹	۰/۰۰	۱۲۸/۵±۳۴/۶	۱۰۳/۶±۲۵/۸	۹۹/۶±۳/۱	†۰/۰۰
اینترلوکین ۶ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۳/۹±۵۳/۱	۴/۴±۵/۰	۵/۱	۰/۹۶	۳/۳±۳۰/۰	۳/۹±۲۰/۴	۱/۳±۰/۲	۰/۱۴
اینترلوکین ۱۰ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۴/۴±۳۴/۴	۴/۵±۲/۹	۸/۵	۰/۴۷	۴/۳±۴۱/۴	۳/۷±۳/۵	۴/۱±۰/۶	۰/۹۱

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

جدول۳ - شاخص‌های، بیوشیمیایی فراوانی پلـی‌مورفیـسم پرومـوتر ژن TNF-α در جایگـاه ۲۳۸- در افـراد مـورد مطالعـه براساس گروه‌های نمایه‌ی توده‌ی بدن افراد زیر ۱۸ سال

متغیر	صدک کوچک‌تراز ۸۵ (۲۶=تعداد)	صدک بزرگ‌تر- مساوی ۸۵ (۱۵=تعداد)	مقدار P
GG (فراوانی)	۲۱ (٪۸۰/۸)	۱۳ (٪۸۰)	
GA (فراوانی)	۵ (٪۱۹/۲)	۲ (٪۲۰)	
AA (فراوانی)	۰	۰	
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	*۹۹/۴±۸/۴	۱۰۴/۴±۷/۷	۰/۰۶
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۶۶/۹±۵/۶	۶۷/۳±۵/۴	۰/۸۴
نسب دور کمر به دور باسن	۰/۸۰±۰/۰۶	۰/۸۵±۰/۰۵	۰/۰۱
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۱۸/۰±۲/۲	۲۳/۱±۲/۶	†۰/۰۰
قند ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸۶/۸±۷/۲	۸۷/۳±۴/۸	۰/۸۳
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۵۴/۳±۲۲/۷	۱۶۷/۳±۲۷/۴	۰/۱۱
تری گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸۷/۸±۲۹/۷	۹۷/۹±۴۶/۶	۰/۴۰
HDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۲/۱±۶/۳	۴۶/۳±۸/۹	۰/۰۹
LDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹۵/۳±۱۹/۴	۱۰۱/۴±۲۵/۰	۰/۳۹
اینترلوکین ۶ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۶/۲±۳۱/۴	۳/۲±۴/۲	۰/۲۲
اینترلوکین ۱۰ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۴/۴±۷۷/۹	۵/۷±۲۸/۰	۰/۲۷
آدیپونکتین (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۸/۱±۱۰/۷	۱۴/۸±۷/۳	۰/۳۰
دور باسن (سانتی‌متر)	۸۰/۷±۸/۸	۸۹/۱±۷/۶	۰/۰۰۴
شاخص HOMA	۱۰/۹±۵/۶	۱۰/۲±۶/۳	۰/۶۹
CRP (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۲۳۸/۶±۶۸۵/۴	۵۸۲/۶±۱۶۷۷/۲	۰/۰۱
دور کمر (سانتی‌متر)	۶۴/۸±۷/۰	۷۶/۲±۷/۶	†۰/۰۰

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

جدول ۴- شاخص‌های بالینی، بیوشیمیایی وفراوانی پلی‌مورفیسم ژن TNF-α در افراد مورد بررسی براساس گروه‌های نمایه‌ی توده‌ی بدن در افراد بالای ۱۸ سال جایگاه ۲۳۸-

متغیر	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	مقدار P
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	کمتر از ۲۵ (تعداد=۸۰)	۳۰-۲۵ (تعداد=۷۷)	بیشتر و برابر ۳۰ (تعداد=۴۱)	
GG (فراوانی)	۶۵ (٪۸۱/۲)	۶۰ (٪۷۷/۹)	۳۲ (٪۷۸)	-
GA (فراوانی)	۱۳ (٪۱۶/۲)	۱۶ (٪۲۰/۸)	۹ (٪۲۲)	-
AA (فراوانی)	۲ (٪۲/۵)	۱ (٪۱/۳)	۰	-
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۱/۷±۱۲/۶	۱۱۵/۰±۱۴/۸	۱۱۸/۵±۱۷/۳	†۰/۰۰
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۲/۱±۷/۲	۷۴/۱±۷/۵	۷۸/۰±۷/۸	†۰/۰۰
نسب دور کمر به دور باسن	۰/۸۳±۰/۰۸	۰/۸۹±۰/۰۸	۰/۸۹±۰/۰۸	†۰/۰۰
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۲/۲۷±۱/۸	۲۷/۵۰±۱/۴	۳۲/۵۷±۳/۱	†۰/۰۰
قند ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸۷±۵۴	۸۹±۲۶/۰۳	۹۲/۰±۱۵/۰	۰/۰۱
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۶/۳±۴۱/۵	۲۰۰/۵±۴۲/۱	۲۰۸/۲±۳۴/۰	۰/۰۱
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۰/۵±۶۹/۱	۱۴۴/۵±۱۱۱/۴	۱۳۵/۰±۶۹/۸	†۰/۰۰
HDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۳/۳±۸/۴	۴۰/۶±۸/۲	۴۵/۳±۱۱/۳	۰/۰۲
LDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۷/۱±۳۶/۶	۱۲۶/۲±۳۴/۷	۱۳۱/۶±۳۰/۳	۰/۰۷
اینترلوکین ۶ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۲/۸±۴۸/۴	۴/۴۵±۲۸/۶	۳/۹±۲۰/۲	۰/۲۰
اینترلوکین ۱۰ (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۴/۶±۵۲/۲	۴/۴±۱۳/۸	۴/۰±۲/۶	۰/۲۱
آدیپونکتین (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۲/۶±۹/۴	۱۱/۲±۹/۵	۱۱/۳±۱۱/۷	۰/۳۲
دور باسن (سانتی‌متر)	۹۳/۹±۵/۰	۱۰۱/۱±۴/۸	۱۱۱/۰±۸/۳	†۰/۰۰
شاخص HOMA	۱۱/۳±۸/۹	۱۲/۱±۹/۷	۱۰/۴±۶/۷	۰/۳۸
CRP (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۷۶۱/۷±۱۳۸۸/۵	۱۵۷۲/۴±۱۵۳۰/۵	۲۰۷۰/۷±۲۱۷۰/۶	†۰/۰۰
دور کمر (سانتی‌متر)	۷۷/۹±۷/۷	۹۰/۲±۸/۰	۹۹/۵±۸/۱	†۰/۰۰

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

بحث

هدف از این مطالعه، تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم G-238A ژن TNF-α با چاقی و شاخص‌های تن‌سنجی در جمعیت مطالعه‌ی قند و لیپید تهران بود. یافته‌ها، ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور را با افزایش BMI در افراد مورد بررسی نشان ندادند از آنجا که TNF-α یکی از سیتوکین‌های مهم ترشح شده از بافت چربی در چاقی است، ژن آن می‌تواند یکی از ژن‌های انتخابی برای بررسی چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن باشد. چاقی یک نارسایی متابولیک پیچیده با اجزا ژنتیکی قوی است و ژن‌های داوطلب زیادی برای چاقی و فنوتیپ‌های مرتبط با آن وجود دارد. بیشتر این ژن‌ها به خاطر این داوطلب شده‌اند که جهش در آنها به ندرت منجر به بروز سندرم‌های ژنتیکی تأثیرگذار بر تمایز سلول‌های چربی می‌شود.[۱۳] مطالعه‌های اخیر درباره‌ی نقش ژن TNF-α در مقاومت به انسولین و چاقی متمرکز شده‌اند اما در مطالعه‌ی حاضر ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و چاقی بدون بیماری متابولیک بررسی شده است. به علاوه، دو مطالعه نقش بالقوه‌ی ژن TNF-α در چاقی توسط مطالعه‌ای وابستگی تأیید شده که در آن بررسی‌ها ارتباط بین جایگاه ژن TNF-α و اندازه‌های کلی و متفاوت چاقی در جمعیت هندیانِ پیما و اروپایی‌های قفقاز گزارش شده است.[۴،۱۱]

در مورد جایگاه ۲۳۸-، یافته‌های مطالعه‌های مختلف متناقض است. در مطالعه‌ای در کشور انگلستان بین بستگان غیردیابتی و گروه شاهد این متغیر با افزایش حساسیت به انسولین که توسط دو روش مستقل اندازه‌گیری شد، ارتباط

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

داشت،[۹] درحالی‌که این متغیر در مطالعه‌ای در نیوانگلند با دیابت نوع ۲ هیچ ارتباطی نشان نداد.[۱۰] در مطالعه‌ای در قفقازهای اروپایی و افراد آمریکایی-افریقایی هیچ ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و شاخص‌های مرتبط به چاقی و مقاومت انسولین یافت نشده است.[۱۴]

جالب این که چاقی به عنوان حالتی همراه با افزایش میزان TNF-α mRNA و پروتئین در بافت چربی هم در انسان‌ها و هم در جوندگان چاق ژنتیکی و جوندگان دیابتی شناخته شده است.[۶،۸] علاوه بر این، در مطالعه‌ای نشان داده شد که سطح TNF-α mRNA در بافت چربی به طورآشکاری با درصد چربی بدن در افراد چاق در ارتباط است.[۱۵] مطالعه‌ی دیگری حاکی از بیان و ترشح لپتین توسط TNF-α، در سلول‌های چربی کشت داده شده بود.[۱۶] به تازگی، در مطالعه‌ای با تأیید ارتباط ژن TNF-α با چاقی در خانواده‌های فرانسوی- کانادایی ارتباط مهمی بین این جایگاه ژنی و فشار خون بالا یافت شد.[۱۷] هم‌چنین، ارتباط مثبت مهمی بین غلظت سطح سرمی TNF-α و فشار خون سیستولی در افرادی از جمعیت کانادایی صرف، در طیف وسیعی از چاقی مشاهده شده است.[۱۸] ترکیب TNF-α در واقع می‌تواند در ازدیاد فشار خون بالا سهیم باشد. به طور مثال، معلوم شده که محرک تولید منقبض‌کننده‌ی قوی عروقی، اندوتلین ۱، در سلول‌های عضله‌ی صاف است.[۱۹] همین‌طور، تولید سوبسترای رنین - آنژیوتنسینوژن در بافت چربی را تحریک می‌کند.[۲۰]

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، حاکی از عدم وجود ارتباط معنی‌داری میان افزایش BMI با حضور آلل A بود، هر چند که در گروه دوم جوانان و گروه سوم بزرگسالان با BMI بیشتر که نماینده‌ی افراد چاق است، فراوانی ژنوتیپ AA افزایش پیدا نمود اما این افزایش معنی‌دار نبود (جدول‌های ۳ و ۴). متوسط BMI افراد با ژنوتیپ AA از متوسط BMI ژنوتیپ‌های دیگر بیشتر بود (جدول‌های ۱ و ۲). از آن جا که چاقی به عنوان یک بیماری مزمن از زمان کنگره‌ای در سال ۱۹۸۵[i] شناخته شده است، مطالعه‌ها در خصوص عوامل مؤثر در بروز چاقی، راهکارهای پیشگیری و درمان آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. بیماری چاقی معمولاً همراه با اختلال‌های گسترده و بیماری‌های مختلف است که قدر مسلم این اختلال‌ها بر عملکرد افراد در جامعه اثر سوء دارند.

با بررسی‌های ژنتیکی و تعیین ارتباط آلل‌ها با بروز بیماری می‌توان از طریق تشخیص پلی‌مورفیسم‌های مرتبط، این عارضه را از بدو تولد و حتی قبل از آن تشخیص داد و برای پیشگیری از بروز بیماری اقدام نمود. تقدم پیشگیری بر درمان می‌تواند صرفه‌جویی در هزینه‌های مالی و معنوی را به دنبال داشته باشد.

یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان‌دهنده‌ی یکی از دلایل احتمالی ژنتیکی در بروز بیماری چاقی در جمعیت ایرانی است و می‌تواند راهی مطمئن برای تشخیص زود هنگام و بررسی زمینه‌های ژنتیکی در بروز این بیماری باشد. اما با توجه به این که چاقی، یک مجموعه‌ی پیچیده از عوامل متفاوت با قابلیت انتقال ارثی است و ژن‌های متعددی در آن دخیل هستند تنها بررسی پلی‌مورفیسم یک ژن و ارتباط آن با چاقی کافی به نظر نمی‌رسد؛ بنابراین بررسی سایر ژن‌های دخیل در چاقی در مطالعه‌های بعدی ضروری به نظر می‌رسد.

i - National Institute of Health consensus

References

1. WHO Obesity preventing and managing the global epidemic, editor. WHO Consultation on Obesity, Geneva: WHO; 1997.p.1-276.
2. Pérusse L, Bouchard C. Genotype-environment interaction in human obesity. Nutr Rev 1999; 57: S31-7.
3. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. Science 1998; 280: 1374-7.
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: 158-62.
5. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes 1994; 43: 1271−8.
6. Hamann A, Mantzoros C, Vidal-Puig A, Flier JS. Genetic variability in the TNF-alpha promoter is not associated with type II diabetes mellitus (NIDDM). Biochem Biophys Res Commun 1995; 211: 833– 9.
7. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernandez-Castaner M, Vendrell J, et al. The TNF-alpha gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels. Diabetes 1997, 46: 1468-72.
8. Day CP, Grove J, Daly AK, Stewart MW, Avery PJ, Walker M. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism and decreased insulin resistance. Diabetologia 1998; 41: 430–4.
9. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995; 95: 2409−15.
10. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. J Clin Invest 1996; 97: 1111-6.
11. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259: 87−91.
12. D'Alfonso S, Richiardi PM. A polymorphic variation in a putative regulation box of the TNFA promoter region. Immunogenetics 1994; 39: 150-4.
13. Bouchard C, Pérusse L, Leblanc C, Tremblay A, Thériault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. Int J Obes 1988; 12: 205-15.
14. Walston J, Seibert M, Yen CJ, Cheskin LJ, Andersen RE. Tumor necrosis factor-alpha-238 and -308 polymorphisms do not associated with traits related to obesity and insulin resistance. Diabetes 1999; 48: 2096-8.
15. 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: 2111-9.
16. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. J Clin Invest 1997; 100: 2777-82.
17. Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, Tremblay J, Kotchen TA, Larochelle P. Role of tumor necrosis factor-alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. Hypertension 2000; 36: 14-9.
18. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 272-8.
19. Kahaleh MB, Fan PS. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 163-7.
20. 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: 859-67.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]

Original Article

Association of TNF-α promoter G-238A Polymorphism and Obesity in an Iranian Population

Sharifi k[1], Haj Hosseini R[1], Rostami F[1], Faam B[1], Daneshpour M[2], Azizi F[3], Hedayati M[2]
[1]Payam Nour University, Branch of Tehran, [2]Obesity Research Center, and [3]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran
e-mail:Hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 24/12/2009 **Accepted**: 03/11/2010

Abstract

Introduction: Tumor necrosis factor-α (TNF-α) is expressed primarily in adiposities, and elevated levels of this cytokine have been linked to obesity and insulin resistance. We, therefore, examined the relationship between this variant and obesity in an Iranian population. Materials and Methods: Subjects of the Tehran lipid and Glucose Study were classified in two age groups, the under 18 and the above 18; adults were classified in three groups according to their body mass index; BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 subjects aged under 18 years were classified in the two groups according to their body mass index: under the 85th percentile for their age and sex and above the 85th percentile for their age and sex. Overall 239 persons were selected. We measured FBS, HDL-C, LDL-C, triglycerides, cholesterol levels and blood pressure, CRP, IL-6, IL-10, Adiponectin, and HOMA for all individuals. A 152 base pair segment of the mentioned gene with PCR was amplified and the polymorphism with RFLP (MSPI) revealed. Results: The allele frequency of TNF-α polymorphism was in the Hardy Weinberg equilibrium and the allele frequency was GG (79.5%), GA (19.2%), AA (1.3%) and there was no relation between BMI and the frequency of this allele. The genotype frequency in adolescents was GG (80.5%), GA (19.5%), AA(0%); 33 persons were GG genotype 8 GA genotypes and none had AA genotype. In adults, the genotype frequency was GG (79.3%), GA (19.2%), AA(1.5%); 157 persons had the GG genotype, 38 persons the GA genotype and 3 persons the AA genotype. Conclusion: No association was found between G-238A TNF-a promoter polymorphism and obesity, indicating probably that it is not an important risk factor for obesity or consequently for cardiovascular disease.

Keywords: Obesity, BMI, Polymorphism, TNF-α

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-16]