پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۶، صفحات ۳۰۵ تا ۳۰۹

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی غلظت سرمی TNF-α در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن و ارتباط آن با ایجاد فیبروز کبدی

دکتر امیرهوشنگ محمد علیزاده[۱]، دکتر فرحناز فلاحیان[۱]، دکتر سید مؤید علویان[۲]، دکتر فرزانه رحیمی[۳]، دکتر مهدی هدایتی[۴]، الهه عینی[۱]، دکتر محمدرضا زالی[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۴]

[۱] مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش وکبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۲] گروه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
[۳] گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۴] مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *پلی‌مرفیسم‌های ژن TNF می‌توانند بر فعالیت ویروس هپاتیت C در بیماری مزمن کبدی تاثیر بگذارند. در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی TNF-α و بیماری هپاتیت مزمن C مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *ارتباط بین سطح سرمی TNF-α و مرحله بندی فیبروز/نکروز التهابی و همچنین ارتباط آن با اندکس‌های آنتروپومتریک (اندکس توده بدن (BMI)، نسبت دور کمر به لگن (WHR)، دور کمر، دورلگن، سن و جنس)، اندکس‌های بیوشیمیایی (سطح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول، FBS، HOMA-IR، AST و ALT، انسولین، پپتید–C، سطح HOMA-IR، شمارش پلاکت و INR) و سایر یافته‌های آسیب‌شناسی (رسوب آهن در کبد، استئاتوز) در ۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C بررسی شد.*

یافته‌ها: *میانگین سنی بیماران در زمان مطالعه ۱۱/۸±۳۶/۶ سال و میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص هپاتیت C ۱۰/۶±۳۴/۹ سال بود. ۵۰ بیمار (۸۳/۳٪) مرد و ۱۰ بیمار (۱۶/۷٪) زن بودند. میانگین سطح سرمی TNF-α ۳۰pg/ml ± ۳۱/۱۳ (محدوده طبیعی: ۶۶pg/ml-۵) بود. سطح سرمی TNF-α ارتباط معنی‌داری با متغیرهای دموگرافیک (سن، وزن، قد، BMI ، WHR، دور کمر و دور ران)، متغیرهای بیوشیمیایی (تری‌گلیسیرید، کلسترول، FBS، HOMA-IR، انسولین، پپتید C، پلاکت، INR، فریتین، ترانسفرین، آهن سرم) و نمره‌دهی آسیب‌شناسی، stage، grade و وجود استئاتوز و رسوب آهن در کبد نداشت. سطح سرمی TNF-α با مصرف مواد مخدر و الکل ارتباط آماری معنی‌داری داشت (به ترتیب P=۰/۰۰۸ و P=۰/۰۱۷). با استفاده از مدل رگرسیون خطی، FBS، تری‌گلیسیرید، آهن سرم، پپتید C، قد و بیلی‌روبین توتال و مستقیم ارتباط معنی‌داری با سطح سرمی TNF-α داشتند (به ترتیب P=۰/۱۲، P=۰/۱۲، P=۰/۰۴۵، P=۰/۰۴۶، P=۰/۰۴۹، P=۰/۰۴۰).*

نتیجه‌گیری: *TNF-α سرمی با قند ناشتای خون، تری گلیسیرید، آهن سرم، پپتید C، بیلی روبین توتال و مستقیم، قد، مصرف الکل و مواد مخدر در ارتباط است و ارتباط معنی‌داری با مرحله بندی فیبروز/ نکروز التهابی کبد ندارد.*

واژگان کلیدی: *TNF-α، فیبروز، نکروز التهابی، هپاتیت مزمن C.*

مقدمه

در کل ۱۰۰ میلیون نفر در دنیا به ویروس هپاتیت C مبتلا هستند. به دنبال التهاب مزمن کبد، حدود ۳۰–۲۰٪ بیماران در نهایت دچار سیروز کبدی می‌شوند. بهترین استراتژی در این بیماران برای جلوگیری از پیشروی بیماری به سمت مراحل انتهایی بیماری کبدی، کنترل یا نابودی ویروس هپاتیت C است. علاوه بر عوامل ویروسی، باور عمومی بر آن است که عوامل میزبان نقشی حیاتی در پاسخ میزبان به عفونت ویروسی هپاتیت بازی می‌کنند. ترکیبی از

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دکتر امیرهوشنگ محمدعلیزاده **(email:** ahmaliver@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱/۲۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۱۰/٤

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-23]

پلی‌مورفیسم‌ها نوکلئوتیدی تکی میزبان و ویروس با پیشگویی کننده‌های مرسوم، می‌تواند پاسخ بیمار را قبل از درمان پیشگویی کند. مطالعات اخیر شواهدی دال بر نقش TNF-α در چاقی و دیابت قندی نوع ۲ را نشان داده‌اند و ممکن است در ایجاد اختلالات قلبی عروقی هم نقش داشته باشند.

پلی‌مرفیسم‌های ژن TNF می‌توانند بر فعالیت ویروس هپاتیت C در بیماری مزمن کبدی تاثیر بگذارند. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط بین سطح سرمی TNF-α با ضایعه کبدی و اندکس‌های دموگرافیک و بیوشیمیایی از قبیل مقاومت به انسولین و وضعیت لیپید پلاسما در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن است.

مواد و روشها

۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن C که به طور متوالی به بیمارستان طالقانی مراجعه کرده بودند و حداقل ۶ ماه افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی داشتند، وارد مطالعه شدند. هیچ کدام آنها سابقه درمان ضدویروسی (اینترفرون و اینترفرون pegylated) نداشتند. بیماران شواهد بالینی دال بر عدم جبران کبدی (انسفالوپاتی کبدی، آسیت، خونریزی واریس، بیلی‌روبین بیش از ۲ برابر حد نرمال)، هموگلوبینوپاتی و نارسایی کلیه نداشتند.

در ۴۳ بیمار بر اساس اندیکاسیون طبی، نمونه‌برداری کبدی انجام گرفت.

تشخیص هپاتیت C بر اساس مثبت شدن Anti-HCV در ایمونواسی‌آنزیمی نسل سوم (EIA) نمونه سرمی بیماران بود. پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن بیماران در شب، خون وریدی بیماران گرفته شد و مطالعات بیوشیمیایی توسط دستگاه اتوآنالانیزر (Vita Lab Selecta2, Finland) صورت گرفت. غلظت TNF-α سرمی با روش ELISA (Bendermed System, Vienna, Austria) اندازه‌گیری شد. انسولین و C-peptide سرم نیز با روش ELISA (Monobind, California, USA) اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین (IR) با روش ارزیابی مدل هموستاز (HOMA) و با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

(homa-ir) مقاومت به انسولین = ۲۲/۵ (mmol/L) گلوکز ناشتا X(μg/ml) انسولین ناشتا

بیماران زیر از مطالعه خارج شدند: بیمارانی با دیابت از قبل تشخیص داده شده به صورتی که گلوکز خون در نمونه تصادفی بالای ۲۰۰ mg/dl (≥۱۱/۱mmol/L) همراه با علامت دیابت یا FBS≥126 mg/dl باشد یا تحت درمان با داروهای کاهنده گلوکز باشند، عفونت همزمان هپاتیت B و C. قبل از دریافت خون از تمام بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد و مرکز تحقیقات غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تائید شد.

ارزیابی بافت شناسی: Staging و آسیب کبدی بر اساس اندکس فعالیت بافت‌شناسی (hai) اصلاح شده نمره‌دهی شد که بین ۲۴ - ۰ بود. این سیستم بر اساس امتیاز نکروز التهابی اصلاح شده (نمره کلی ۱۸) برای grading و تغییرات ساختمانی، فیبروز و سیروز (نمره کلی ۶) برای Staging اصلاح شده می‌باشد.

برای آنالیز آماری داده‌های اسمی از کای دو و در صورت لزوم از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. برای داده‌های عددی از t-test استفاده شد. رگرسیون خطی برای آنالیز تاثیر عوامل مداخله‌گر استفاده شد. P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در زمان مطالعه ۱۱/۸± ۳۶/۶ سال و در زمان تشخیص بیماری آنها ۱۰/۵۷ ± ۳۴/۹۱ سال بود. ۵۰ بیمار (۸۳/۳٪) مرد و ۱۰ بیمار (۱۶/۷٪) زن بودند. میانگین شاخص توده بدنی kg/m^2 ۴/۱۹±۲۳/۹۰ و میانگین WHR ۰/۲۴±۰/۸۳ بود. میانگین سطح سرمی انسولین و پپتید C به ترتیب ۱۱/۸۸±۱۴/۸۷ (محدوده طبیعی: ۹ng/ml -۰/۷) و ۱/۰۹±۱/۵۷ (محدوده طبیعی: ۱/۹ng/ml – ۰/۷) بود. میانگین سطح سرمی TNF-α ۳۰±۳۱/۱۳ (محدوده طبیعی ۶۶pg/ml- ۵) بود. یافته‌های آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شده است.

میانگین Staging، Grading، نمره‌دهی آهن کبد و امتیاز استئاتوز به ترتیب ۱/۷۸±۱/۷۶، ۴/۴۵±۸/۴۶، ۱/۰۴±۰/۶۲ و ۰/۹۱±۱/۱۷ بود. سطح سرمی TNF-α ارتباط آماری معنی‌داری با مصرف مواد مخدر و الکل (به ترتیب P=۰/۰۰۸ و P=۰/۰۱۷) داشت. با استفاده از رگرسیون خطی، قد، بیلی‌روبین توتال و مستقیم، FBS، تری‌گلیسرید، آهن سرم و پپتید C ارتباط آماری معنی‌داری با غلظت TNF-α داشتند. جدول ۲ ارتباط TNF-α را با متغیرهای دموگرافیک، بیوشیمیایی و آسیب‌شناسی در یک مدل رگرسیون خطی نشان می‌دهد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-23]

جدول ۱– مشخصات آزمایشگاهی بیماران مبتلا به هپاتیت C

خصوصیات	سطح سرمی	محدوده طبیعی
ALT (IU/L)	۷۶/۹۴ ± ۵۶/۹۳	۵-۳۵
AST(IU/L)	۶۹/۷۲ ± ۵۹/۰۱	۵-۳۵
بیلی‌روبین توتال (mg/dl)	۲/۴ ± ۸/۰۳	<۱/۱
بیلی‌روبین مستقیم(mg/dl)	۰/۴۴ ± ۱/۰۲	<۰/۲
شمارش پلاکت ($/mm^3$)	۱۹۷۲۱۰ ± ۶۹۹۳۴	۱۵۰/۰۰۰-۳۰۰/۰۰
HOMA-IR	۳/۱۳ ± ۲/۵۸	۰/۱۲-۴/۶۱
INR	۱/۱۹ ± ۰/۲۹	<۱
قند ناشتا (mg/dl)	۸۷/۱۲ ± ۱۵/۵۲	۷۵-۱۱۵
کلسترول (mg/dl)	۱۶۶/۷۲ ± ۴۳/۳۶	<۲۰۰
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۲۰/۹۴ ± ۵۰/۷۲	<۱۶۰
انسولین (mu/ml)	۱۴/۸۷ ± ۱۱/۸۸	۰/۷-۹
فریتین (mg/ml)	۱۷۳/۹۴ ± ۱۴۱/۹۳	۱۷-۲۵۰ در مرد ۸-۱۲۰ در زن
آهن سرم (mg/dl)	۱۶۳/۹۶ ± ۸۶/۸۵	۵۹-۱۵۸ در مرد ۳۷-۱۴۵ در زن
پپتید C (ng/ml)	۱/۵۷ ± ۱/۰۹	۰/۷-۱/۹
ترانسفرین (mg/dl)	۲۶۵/۷۲ ± ۴۰/۰۷	۲۵۰-۴۵۰
TNF-α (pg/ml)	۳۱/۱۳ ± ۳۰/۷۴	۵-۶۶

بحث

در این مطالعه ارتباط سطح سرمی TNF-α با عوامل دموگرافیک، بیوشیمیایی، مرحله‌بندی فیبروز و التهاب کبد در هپاتیت C مزمن مورد بررسی قرار گرفت. سطح سرمی TNF-α ارتباط آماری معنی‌داری با متغیرهای دموگرافیک، بیوشیمیایی و امتیاز آسیب شناسی، فیبروز، نکروز التهابی و وجود استئاتوز و رسوب آهن در کبد نداشت. اما با استفاده از رگرسیون خطی، قد، بیلی‌روبین توتال و مستقیم، FBS، تری‌گلیسرید، آهن سرم و پپتید C با غلظت TNF-α ارتباط معنی‌داری داشتند. وقتی که سطح انسولین و پپتید C را با هم مقایسه می‌کنیم، هیپرانسولینمی این بیماران به دلیل ترشح بیش از حد انسولین نیست. TNF-α نوعی ژن کاندید در ایجاد مقاومت به انسولین است (۱). عوامل خطرساز عمده شناخته شده برای ایجاد دیابت نوع ۲ عبارتند از: سابقه قبلی عدم تحمل گلوکز، هیپرانسولینمی، چاقی، پرفشاری‌خون، فعالیت جسمی کم و سابقه خانوادگی دیابت (۲). به علاوه دیابت نوع ۲ با پروتئین‌های فاز حاد وابسته به سایتوکاین در ارتباط است (۳). سایتوکاین‌هایی در گردش، نظیر TNF-α، IL-6 و پروتئین‌های فاز حاد مانند پروتئین واکنشی C در چاقی، سندرم‌های متابولیک و دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابند (۴).

جدول ۲– ارتباط سطح سرمی TNF-α با متغیرهای دموگرافیک، بیوشیمیایی و آسیب‌شناسی در بیماران مبتلا به هپاتیت C

	ضرایب استاندارد نشده		ضرایب استاندارد شده (β)	t	p-value
	β	خطای استاندارد			
عدد ثابت	۶۵۷/۷	۳۱۱/۴		۲/۱	۰/۰۴
سن	-۰/۶	۱/۸	-۰/۲	-۰/۴	۰/۷۳
سن هنگام تشخیص هپاتیت	-۰/۸	۱/۷	-۰/۳	-۰/۵	۰/۶۲
جنس	-۱۹/۸	۲۰/۹	-۰/۳	-۰/۹	۰/۳۵
مصرف تریاک	۱۲/۵	۱۵/۲	۰/۲	۰/۸	۰/۴۲
سابقه خانوادگی دیابت	-۳۳/۷	۱۷/۰	-۰/۴	-۱/۹	۰/۰۶
مصرف الکل	۲۲/۹	۱۵/۴	۰/۴	۱/۵	۰/۱۵
قد	۲/۹	۱/۵	-۲/۸	-۲/۱	۰/۰۵
وزن	۲/۹	۱/۵	۱/۶	۱/۹	۰/۰۶
BMI	-۷/۵	۵/۰	-۱/۰	-۱/۵	۰/۱۵
دور کمر	-۱/۷	۱/۲	-۰/۸	۱/۴	۰/۱۷
دور هیپ	۰/۷	۰/۹	۰/۳	۰/۷	۰/۴۹
WHR	-۱۵/۹	۳۰/۲	-۰/۱	-۰/۵	۰/۶۰
ALT	۰/۲	۰/۲	۰/۴	۰/۹	۰/۳۴
AST	-۰/۲	۰/۲	-۰/۴	-۰/۸	۰/۵
AST/ALT	۲۴/۵	۱۴/۵	۰/۵	۱/۷	۰/۱۰
بیلی‌روبین توتال	-۱۹/۶	۹/۳	-۵/۹	-۲/۱	۰/۰۴
بیلی‌روبین مستقیم	۱۴۴/۵	۶۸/۰	۵/۵	۲/۱	۰/۰۴
عدد ثابت	۲۲۱۱/۶	۱۰۵۲/۴		۲/۱	۰/۲۸
هموگلوبین	۳/۳	۸/۷	۰/۳	۰/۴	۰/۸
پلاکت	-۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	-۴/۶	-۲/۱	۰/۳
HOMA-IR	۳/۳	۴/۱	۰/۴	۰/۸	۰/۶
INR	۹/۸	۱۸/۱	۰/۲	۰/۵	۰/۷
استئاتوز	-۳۷/۳	۱۹/۳	-۱/۸	-۱/۹	۰/۳
عدد ثابت	۲۶۶/۵	۶۵/۹		۴/۰	۰/۰۱
آهن	-۱۱/۱	۶/۲	-۰/۴	-۱/۸	۰/۱
نمره کل	۴۷/۴	۳۸/۶	۸/۹	۱/۲	۰/۳
درجه التهاب نکروزی	-۶۲/۳	۳۹/۸	-۹/۰	-۱/۶	۰/۲
مرحله فیبروز	-۱۱/۹	۳۹/۲	-۰/۶	-۰/۳	۰/۷
FBS	۲/۰	۰/۵	۱/۱	۳/۹	۰/۰۱
کلسترول	۲/۱	۱/۲	۲/۴	۱/۸	۰/۱
تری گلیسرید	-۱/۳	۰/۳	-۱/۶	-۳/۸	۰/۰۱
انسولین	۰/۵	۱/۱	۰/۲	۰/۴	۰/۷
فریتین	۰/۱	۰/۱	۰/۳	۱/۳	۰/۲
آهن سرم	-۰/۲	۰/۱	-۰/۶	-۳/۸	۰/۰۱
پپتید C	-۲۸/۵	۱۰/۴	-۱/۱	-۲/۷	۰/۰۴
ترانسفرین	۰/۲	۰/۲	۰/۳	۱/۲	۰/۳

در مطالعه‌ای آینده‌نگر، افزایش غلظت سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های فاز حاد با ایجاد دیابت نوع ۲ ارتباط داشت (۵). در مقایسه با ژنوتیپ G-308G، آلل 308A- ، ژن TNF-α با افزایش ترجمه (Transcription) و در نتیجه افزایش غلظت TNF-α همراه بوده است (۶،۷). TNF-α از signaling انسولین ممانعت می‌کند (۸) و ترشح انسولین را مختل می‌کند (۹). ژنوتیپ C-174C ژن اینترلوکین ۶ با مقاومت به انسولین در افراد ترموگلیسمیک همراه بوده است (۱۰).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-23]

TNF-α در ایجاد پاسخ ایمنی در مقابل عفونت و ویروس هپاتیت C نیز اهمیت دارد (۱۱). می‌توان از سطح سرمی TNF-α به عنوان مارکر درجه التهاب بیماران مبتلا به هپاتیت C استفاده کرد در حالی که از میزان ALT نمی‌توان به این عنوان استفاده کرد (۱۲). هم اکنون به خوبی مشخص شده است که ماکروفاژها و سلول‌های اندریتیک با عرضه پروتئین‌های ویروس به سلول‌های B، سلول‌های T کمکی و سلول‌های T سیتوتوکسیک پاسخ ایمنی اختصاصی را در مقابل هر گونه عفونت ویروسی راه‌اندازی می‌کند. گر چه هپاتوسیت‌ها، سلول هدف ویروس هپاتیت C هستند، پاسخ ایمنی اختصاصی، سایر سلول‌ها نظیر سلول‌های دندرتییک و ماکروفاژها هم در عرضه آنتی‌ژن به سیستم ایمنی نقش دارند. پاسخ ایمنی ضدویروسی از سلول‌های سیتوتوکسیک، اینترلوکین، کمپلکس سازگاری بافتی ماژور (MHC)، گیرنده سلول T، سلول‌های T کمکی با پروفایل سایتوکاین نوع ۱ و ۲ و فاکتور نکروز توموری تشکیل شده است. در مطالعه‌ای دیگر افزایش بیان ژنوتیپ‌های TNF-α و IL-10 با هم، افزایش بارزی در ژنوتیپ ضد التهابی (تولید کننده TNF-α کم / IL) در عفونت HCV بهبود یافته را نمایان ساخت (۱۳). پیشنهاد شد کنترل پاسخ التهابی ناشی از HCV که بطور ژنتیکی تعیین می‌شود می‌تواند در بهبود هپاتیت C نقش داشته باشد.

TNF-α در پاتوژنز هپاتیت C مزمن درگیر است. پلی‌مرفیسم‌های ناحیه Promoter ژن TNF-αمی‌توانند بیان آن را تغییر داده و پاسخ ایمنی میزبان را تعدیل کنند. به نظر می‌رسد پلی‌مرفیسم‌های ناحیه Promoter ژن TNF-α با شدت‌های بافت‌شناسی متنوعی از عفونت مزمن هپاتیت C در ارتباط باشند (۱۹). ژن TNF-α انسان بر بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار دارد (۲۰) و جایگزینی G→A در محل 308 در ناحیه Promoter ژن شناسایی شده است (۱۴).

تعدادی از مطالعات نقشی کلیدی را برای واریانت 308- ژن TNF-α در پاتوژنز چاقی و مقاومت به انسولین ناشی از چاقی قائل شده‌اند (۱۵). به نظر می‌رسد اثر پاراکرین مستقیم TNF-α بافت چربی از تولید لپتین ممانعت می‌کند (۱۶،۱۷). در یک مطالعه ارتباطی بین BMI، HOMA-IR و اختلالات متابولیک با فراوانی آلل پلی‌مرفیسم G-308A ژن TNF-α یافت شد (۱۸).

در مجموع، در مطالعه حاضر غلظت TNF-α در ارتباط با مصرف مواد مخدر و الکل، FBS، تری‌گلیسرید، آهن سرم، پپتید-C، قد و بیلی‌روبین بود. این در حالیست که با مرحله‌بندی فیبروز و نکروز التهابی کبد بیماران مبتلا به هپاتیت C در ارتباط نبود.

REFERENCES

1. Dalziel B, Gosby AK, Richman RM, Bryson JM, Caterson ID. Association of the TNF-α-308 G/A polymorphism with insulin resistance in obesity. Obese Res 2002;10(5):401-7.
2. Kahn CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin dependent diabetes mellitus. Annu Rev Med 1996;47:509-31.
3. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. Diabetologia 1997;40:1286-92.
4. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin dependent diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1199-202.
5. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286:327–34.
6. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. Mol Immunol 1997;34:391–99.
7. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:3195–99.
8. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: central role of tumor necrosis factor-alpha. J Clin Invest 1994;94:1543–49.
9. Tsiotra PC, Tsigos C, Raptis SA. TNF alpha and leptin inhibit basal and glucose-stimulated insulin secretion and gene transcription in the HIT-T15 pancreatic cells. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:1018–26.
10. Kubaszek A, Pihlajamäki J, Punnonen K, Karhapää P, Vauhkonen I, Laakso M. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity. Diabetes 2003;52:558–61.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-23]

11. Thio CL, Goedert JJ, Mosbruger T, Vlahov D, Strathdee SA, O Brien SJ, et al. An analysis of TNF-α gene promoter polymorphisms and haplotypes with natural clearance of hepatitis C virus infection. Genes and Immunity 2004;5(4):294-300.

12. Neuman MG, Behamou JP, Malkiewicz IM. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis. J Viral Hepatol 2002;9(2):134-40.

13. Lio D, Caruso C, Di Stefano R, Colonna RG, Ferraro D, Scola L, et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms and the recovery from HCV infection. Hum Immunol 2003;64(7):674-80.

14. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW**.** Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor α gene detectable by NcoI restriction of PCR product. Hum Mol Genet 1992;1:353-56.

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;95:2111–19.

16. Fawcett RL, Waechter AS, Williams LB. Tumor necrosis factor-α inhibits leptin production in subcutaneous and omental adipocytes from morbidly obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:530–35.

17. Zhang HH, Kumar S, Barnett AH, Eggo MC. Tumor necrosis factor- α exerts dual effects on human adipose leptin synthesis and release. Mol Cell Endocrinol 2000;159:79–88.

18. Romeo S, Sentinelli F, Capici F, Arca M, Berni A, Vecci E. The G-308 variant of the tumor necrosis factor - α gene is not associated with obesity ,insulin resistance and body fat distribution. BMC Medical Genetics 2001;10.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-23]