

العلاقة بين تعدد الأشكال الجينية للانترلوكين - 10 (Interlukin - 10) و زيادة خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني (Type 2 diabetes mellitus)

عباس جميل عوده¹

المستخلص

الهدف من هذه الدراسة: ركزت هذه الدراسة على ملاحظة العلاقة بين تعدد الأشكال الجينية للانترلوكين -10- (rs1800896) G / A1082 والنوع الثاني من داء السكري عند المرضى العراقيين من محافظة واسط المصابين بهذا المرض.

طرق العمل: تم جمع اثنين مليلتر من الدم من جميع العينات المشاركة في الدراسة وتمييز عينات المرضى من عينات الاصحاء وحفظ العينات جميعها بالتجميد العميق ثم بعد ذلك تم استخلاص DNA و اجراء عملية التتميط الجيني.

النتائج: حللت هذه الدراسة توزيع تعدد الأشكال الجيني (IL-10-1082G / A) بين المجموعات التي تم دراستها. يرتبط النمط الوراثي (GG) بداء السكري من النوع الثاني ويزيد هذا النمط الجيني من احتمال الإصابة بالمرض. يقل النمط الجيني (AA) من احتمالية ظهور مرض داء السكري من النوع الثاني. كما يقلل التركيب الوراثي (AG) من القابلية للإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

الاستنتاج: وبحسب نتائج الدراسة الحالية يعد الانترلوكين 10 عاملاً مهماً في تطور داء السكري من النوع الثاني إذ قد يكون هناك ارتباط بين المستويات المنخفضة من الانترلوكين 10_ ومرض السكري من النوع الثاني.

الكلمات المفتاحية: الانترلوكين 10_، داء السكري من النوع الثاني، الأنماط الوراثية، الانترلوكينات

The Relationship between Genetic Polymorphisms Interlukin 10 and Increased Risk of Infection with Type 2 Diabetes Mellitus

Abbas Jameel Oudah¹

Abstract

Objective: This study focused on observing the relationship between the gene polymorphism of interleukin-10-1082G/A (rs1800896) and type 2 diabetes mellitus in Iraqi patients from Wasit province with this disease.

Methods: Two milliliters of blood were collected from all samples participating in the study, patient samples were distinguished from healthy samples, and all samples were preserved by deep freezing, then DNA was extracted and genotyping was performed.

Results: This study analyzed the distribution of gene polymorphisms (IL-10-1082G/A) among the studied groups. The genotype (GG) is associated with type 2 diabetes and this genotype increases the risk of developing the disease. The AA genotype reduces the likelihood of developing type 2 diabetes. The genotype (AG) also reduces susceptibility to type 2 diabetes.

Conclusion: According to the results of the current study, interleukin-10 is an important factor in the development of type 2 diabetes, as there may be a link between low levels of interleukin-10 and type 2 diabetes.

Keywords: Interleukin-10, Type 2 Diabetes Mellitus, Genotypes, Interleukins

المقدمة

تؤدي الالتهابات دوراً مهماً في المسببات والتسبب في مرض السكري من النوع الثاني (Type 2 Diabetes Mellitus) والذي يرمز له اختصاراً (T2DM). إذ تم الإبلاغ عن العديد من

الأشكال المتعددة للنوكليوتيدات المفردة (Single Nucleotide

Polymorphisms) في جينات مختلفة بما في ذلك السيتوكينات الالتهابية باعتبارها خطراً للإصابة بداء السكري من النوع الثاني، وترتبط الإنترلوكينات ارتباطاً وثيقاً بزيادة خطر الإصابة بهذا

Affiliations of Author

¹The Open Educational College, Wasit Study Center, Iraq Wasit ,Kut, 52000

¹ abbasj1100@uowasit.edu.iq

¹ Corresponding Author

Paper Info.

Published: Dec. 2024

انتساب الباحث

¹ الكلية التربوية المفتوحة، مركز واسط الدراسي، العراق، واسط، الكوت، 52000

¹ abbasj1100@uowasit.edu.iq

¹ المؤلف المراسل

معلومات البحث

تاريخ النشر: كانون الاول 2024

الثاني من داء السكري عند المرضى العراقيين من محافظة واسط المصابين بهذا المرض.

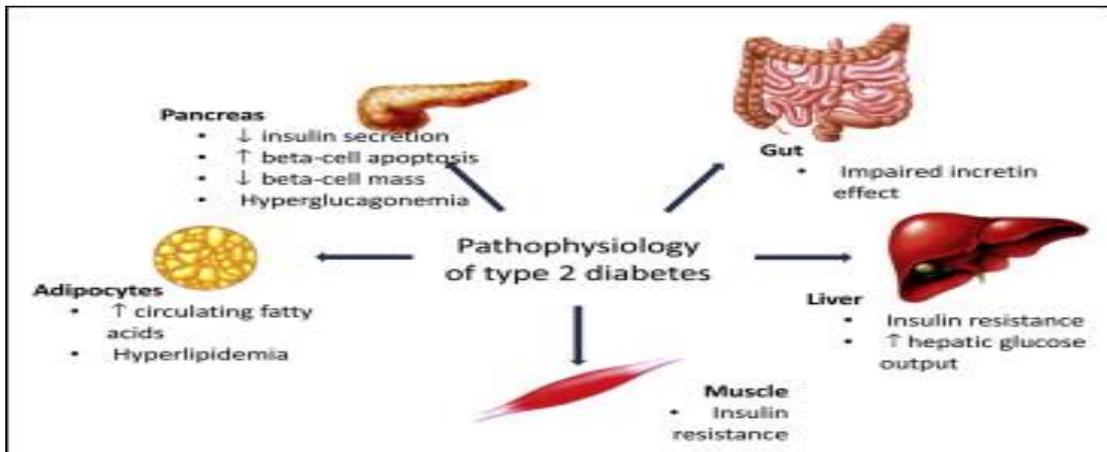
داء السكري من النوع الثاني (T2DM):

هو اضطراب استقلابي ناتج عن مقاومة الأنسولين ، أو إنتاج الأنسولين غير الكافي ، أو إفراز الجلوكاجون المفرط أو غير الصحيح [8]. داء السكري من النوع الثاني هو أكثر أنواع مرض السكري انتشارًا ، ويحدث عندما لا يستجيب الجسم للأنسولين بشكل صحيح [9]. حوالي 90% إلى 95% من مرضى السكري لديهم النوع الثاني [10]. في المراحل المبكرة من مرض السكري ، ترتفع مستويات كل من الجلوكوز والأنسولين (يشار إليها باسم ارتفاع السكر في الدم وفرط أنسولين الدم ، على التوالي)؛ بينما تنخفض مستويات الأنسولين وترتفع مستويات الجلوكوز في الدم بشكل كبير في المراحل الأخيرة [11]. يتميز داء السكري من النوع الثاني بانخفاض استجابة الخلايا للأنسولين (يشار إليها باسم مقاومة الأنسولين) ، وعادة ما يعاني المرضى من نقص نسبي في الأنسولين (الأنسولين المنتج ولكن غير كافٍ لمنع ارتفاع السكر في الدم) كما موضح في الشكل (1). يتم تشخيص داء السكري من النوع الثاني بشكل أكثر شيوعًا بين سن 35-40 عامًا ، ولكنه قد يظهر في سن أصغر في الفئات السكانية التي تنتشر فيها الإصابة بمرض السكري بشكل كبير. غالبًا ما يرتبط داء السكري من النوع الثاني، ولكن ليس دائمًا، بخلل في التمثيل الغذائي مثل السمنة، وقد يكون لدى غالبية مرضى هذا النوع من السكري نسبة متزايدة من الدهون في الجسم تتركز بشكل أساسي في منطقة البطن، مما قد يؤدي إلى مقاومة الأنسولين وارتفاع مستويات السكر في الدم. بالمقارنة مع النوع الأول، قد لا يحتاج المرضى الذين يعانون من النوع الثاني إلى الأنسولين الخارجي ولكن قد يحتاجون إلى الأنسولين لتنظيم مستويات الجلوكوز إذا كان النظام الغذائي المقترح أو أدوية سكر الدم وحدها غير كافية [12].

المرض [1]. من المحتمل الالتهاب البسيط المستمر لمدد طويلة قد يؤدي في النهاية إلى التعبير السريري عن داء السكري. يمكن وصف هذه العملية الالتهابية في الأجهزة الجسمية الحاوية على مستويات عالية من السيتوكينات الالتهابية بما في ذلك البروتين التفاعلي C (CRP) والإنترلوكين 6 (IL-6) وعامل نخر الورم _ الفا (TNF- alpha) [2]. إنترلوكين 10 (IL-10) عبارة عن سيتوكين متعدد الاتجاهات مضاد للالتهابات يتم إنتاجه بواسطة معظم خلايا أجهزة المناعة بنوعها التكيفية والفطرية ، بما في ذلك الكريات البيض والخلايا التغصنية والبلاعم الكبيرة [3]. بما أن إنترلوكين 10 (IL-10) مضاداً للالتهابات فإنه يمكن أن يثبط إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات ، وانتشار الخلايا التائية [4]؛ ويعد المضاد الالتهابي الأكثر انتشارًا حتى الآن. إذ يعمل على قمع الاستجابات المؤيدة للالتهابات عن طريق منع تخليق وإطلاق السيتوكينات الالتهابية وتجنيد البلاعم [5]. في عام 2019 ، تشير التقديرات إلى أن 4.2 مليون بالغ تتراوح أعمارهم بين 20 و 79 عامًا ماتوا بسبب مرض السكري ، وهو ما يمثل 11.3 % من الوفيات من جميع الأسباب. هذا يعادل ثمان حالات وفاة كل دقيقة. يُقدر أن نصف هذه الوفيات تقريبًا (46.2% ، 1.9 مليون) تحدث في البالغين الذين تقل أعمارهم عن 60 عامًا [6]. يصنف العراق من بين الدول التي تزيد من انتشار داء السكري من النوع 2 (T2DM) ، بمعدل انتشار قدره 19.60% [7]. لذلك ، قد تؤدي الأشكال المتعددة للنيوكليوتيدات المفردة (SNPs) في المناطق المحفزة للسيتوكينات التنظيمية بما في ذلك إنترلوكين 10 إلى تفاقم الاستجابة المناعية وزيادة خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

هدف الدراسة

تهدف الدراسة الحالية إلى استقصاء العلاقة بين تعدد الأشكال الجيني للإنترلوكين 10-10- A1082 / G (rs1800896) والنوع

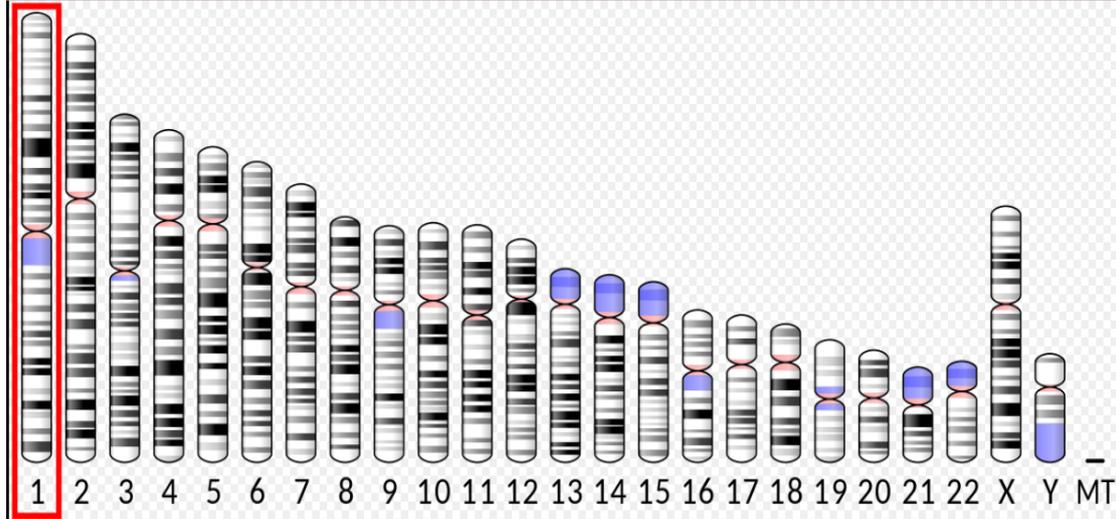


الشكل (1): الفيزيولوجيا المرضية لداء السكري من النوع الثاني [13]

انترلوكين - 10 (Interleukin-10)

في المنطقة المحيطة بـ IL-10 ، وهي تخلق أنماطاً فردية مرتبطة بكميات متفاوتة من إنتاج IL-10. يقوم جين IL-10 بتشفير متعدد الببتيد بطول 178 من الأحماض الأمينية [15]. منطقة التحفيز في جين الانترلوكين - 10 والتي تعد منطقة متعددة الاشكال للغاية أيضاً، تتحكم في تخليق IL-10 وراثياً [14]. IL-10 هو السيوتوكين المضاد للالتهابات الأكثر انتشاراً حتى الآن. إنه يعمل عن طريق تثبيط نشاط السيوتوكينات المؤيدة للالتهابات [5].

هو سيتوكين متعدد الوظائف مضاد للالتهابات يتم التعبير عنه بواسطة غالبية الخلايا في أنظمة المناعة التكيفية والفطرية ، بما في ذلك الكريات البيض والخلايا المتغصنة والضامة [3]. ويمكن أن يمنع انترلوكين - 10 إنتاج السيوتوكينات المؤيدة للالتهابات ، وعرض المستضد ، وانتشار الخلايا التائية [4]. يقع على الكروموسوم الأول وهو متعدد الأشكال للغاية [14] كما في الشكل (2). تم تحديد العديد من الأشكال المتعددة للنيوكليوتيدات المفردة



الشكل (2): موقع الجين في الكروموسوم البشري رقم 1

التحليل الإحصائي

تم استخدام برنامج نظام التحليل الإحصائي (SAS _ 2012) للكشف عن تأثير عوامل الاختلاف في معايير الدراسة. تم استخدام اختبار (LSD) للمقارنة المهمة بين المتوسطات. تم استخدام اختبار Chi-square للمقارنة المعنوية بين النسبة المئوية (0.05) و (0.01 احتمالية). تم تقدير نسبة الاحتمال (Odd ratio). تم استخدام اختبار T أيضاً للمقارنة المهمة بين الوسائل في هذه الدراسة.

النتائج

حظت هذه الدراسة توزيع تعدد الأشكال الجيني (IL-10-1082G / A) بين المجموعات التي تم دراستها. يوضح الجدول (1) ارتباط كل نمط وراثي من الأنماط الجينية (IL-10-1082G / A) مع القابلية للإصابة بداء السكري من النوع الثاني. يرتبط النمط الوراثي (GG) ببدء السكري من النوع الثاني ويزيد هذا النمط الجيني من احتمال الإصابة بالمرض (P- odd ratio GG 49.6, value 0.0001). يقلل النمط الجيني (AA) من احتمالية ظهور

المواد وطريقة العمل

1. تضمنت هذه الدراسة (50) مريضاً يعانون من داء السكري النوع الثاني (25 ذكراً و 25 أنثى) تراوحت أعمارهم بين 40 و 80 عاماً ، و (30) أفراداً اصحاء على الظاهر (15 ذكراً و 15 أنثى) تراوحت أعمارهم بين 37 و 65 سنة. تم اختيارهم في مستشفيات مختلفة في محافظة واسط والتي تشمل: مستشفى الزهراء ، ومستشفى الكرامة ، وعيادات خاصة من مناطق مختلفة في محافظة واسط. تم استخدام حالة نسبة السكر في الدم لمرضى السكري والأصحاء للتمييز بينهم.
2. تم أخذ الموافقة الشفوية من جميع المشاركين. تم قياس العمر والجنس والوزن ومؤشر كتلة الجسم والتدخين والأدوية والتاريخ الطبي أو العائلي لمرض السكري باستخدام استبيانات موحدة.
3. تم جمع اثنين مليمتر من الدم من جميع المشاركين وحفظه بعد تسميته بالتجميد العميق حتى يتم استخلاص DNA و إجراء عملية التنميط الجيني.

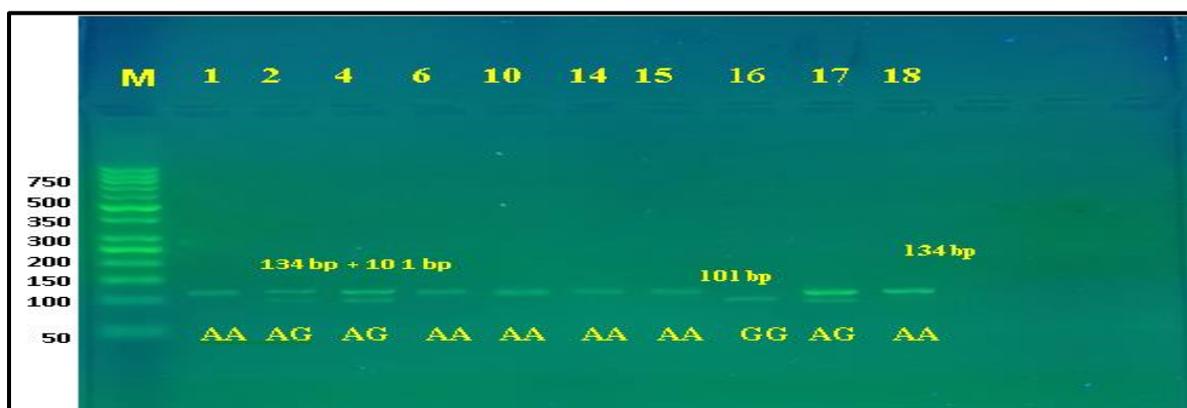
الشكلين (3) و (4) يبينان نتائج الترحيل الكهربائي بعد استخدام إنزيم التقييد على هلام الاكاروز لكل من عينات الأصحاء و المرضى.

مرض داء السكري من النوع الثاني (P- value 0.0001) كما يقلل التركيب الوراثي (AG) من القابلية للإصابة بداء السكري من النوع الثاني (odd ratio AG 0.81, Odd ratio AA 0.02, P- value 0.0001)

جدول (1) : يبين نتائج ارتباط الأنماط الجينية (IL-10-1082G / A) ذات القابلية للإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

| Genotypes | Control | Patients | p-value | OR (CI 95%) |
|-----------|-------------|-------------|-----------|--------------------|
| AA | 23 (76.67%) | 4 (8.00%) | 0.0001 ** | 0.02 (0.32-2.58) |
| AG | 5 (16.67%) | 7 (14.00%) | 0.633 NS | 0.81 (0.26-1.72) |
| GG | 2 (6.67) | 39 (78.00%) | 0.0001 ** | 49.6 (21.07-75.33) |

NS=Non-significant, ** Significant at p value \leq 0.01.



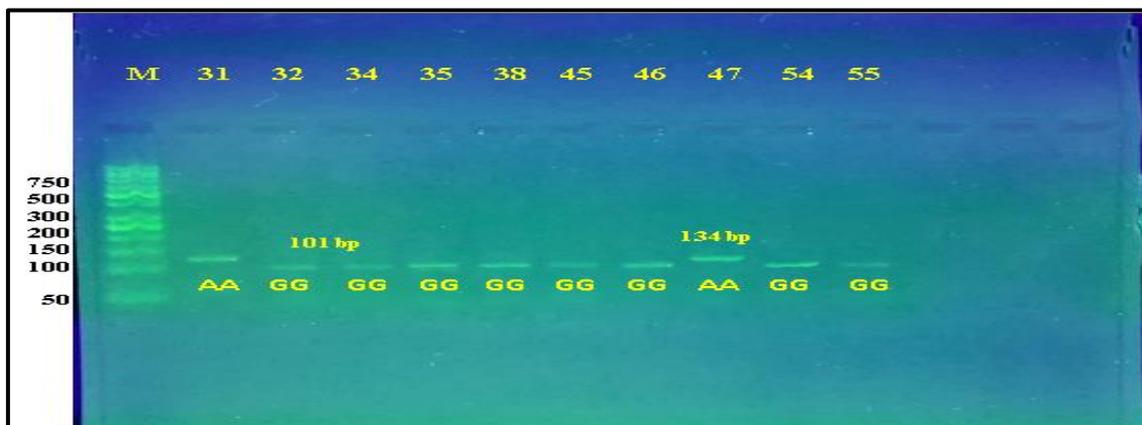
الشكل (3): يبين نتائج الترحيل الكهربائي الهلامي بعد استخدام إنزيم التقييد على هلام الاكاروز. عرض النطاقات من 134 , 101 , 134+101 bp في عينات الأصحاء

* الاعداد الأفقية تشير الى ارقام العينات.

* الأعداد العمودية على اليسار تشير الى الأطوال المختلفة في سلم الـ DNA.

* الحروف الإنجليزية تشير الى الأنماط الجينية لكل عينة

* الارقام الأفقية في الاعلى تشير الى ارقام العينات حسب الترتيب،



الشكل (4): يبين نتائج الترحيل الكهربائي الهلامي بعد استخدام إنزيم التقييد على هلام الاكاروز. عرض النطاقات من 134 , 101 bp في عينات المرضى

* الأعداد الأفقية تشير الى ارقام العينات.

* الأعداد العمودية على اليسار تشير الى الأطوال المختلفة في سلم الـ DNA.

* الحروف الإنجليزية تشير الى الأنماط الجينية لكل عينة

* الأرقام الأفقية في الأعلى تشير الى ارقام العينات حسب الترتيب.

المناقشة

قدمت نتائج الدراسة الحالية إجابات واضحة وكافية لأسئلة البحث وهذه النتائج تتوافق مع نتائج العديد من الدراسات المماثلة. فقد أظهرت البيانات التي تم الحصول عليها من هذا البحث هي وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين مرضى السكري من النوع الثاني و تعدد الأشكال الجيني للانترلوكين _ 10 مقارنة مع الأشخاص الأصحاء. كشفت نتائج الدراسة الحالية أن الأليل G هو الأليل الرئيس في المجموعات المدروسة. هذا الأليل شائع في مرضى السكري من النوع الثاني مقارنة بالأصحاء ؛ تقدم هذه النتائج دليلاً على أن تعدد الأشكال لجين الانترلوكين _ 10 مرتبط بزيادة مخاطر الإصابة بداء السكري النوع الثاني. انه يشير الى ان حاملي الأليل G اكثر عرضة لتطور المرض من الأفراد الذين ليس لديهم هذا الأليل. سيؤدي استبدال النوكليوتيدات A بواسطة G في المنطقة التنظيمية لهذا الجين إلى تقليل نسخ كلا الجينين ، ونتيجة لذلك يقلل من إنتاج هذا السيتوكين. نتيجة لهذه الحقيقة ، من المتوقع أن يكون النمط الجيني متعدد الأشكال مرتبطاً بزيادة وتيرة ظهور داء السكري من النوع الثاني [16]. كانت هذه النتيجة متوافقة مع العديد من الدراسات، فقد ذكرت احدى الدراسات ان الأشخاص الذين يحملون النمط الجيني GG لديهم زيادة كبيرة في خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني مقارنة بالنمطين الجينيين AA و AG في السكان الصينيين [17]. و بينت دراسة اخرى أيضاً أن المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع الثاني أظهروا تواتراً أعلى بكثير للنمط الجيني GG مقارنةً بالأصحاء (37.7% مقابل 5.1% ، $P < 0.001$). كذلك أظهرت الدراسة زيادة في تواتر الأليل AG بين المرضى المصريين (67.4% مقابل 48.5% ، $p < 0.001$). إذ تبين أن التكرار الأعلى الملحوظ للنمط الجيني GG مع تواتر أعلى للأليل G بين المصريين المصابين بداء السكري من النوع الثاني مقابل المجموعة غير المصابة بالسكري [18]. أيضاً ، تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة اخرى اجريت في الهند، إذ وجدت ان هنالك زيادة ملحوظة في التركيب الجيني GG في المرضى الهنود المصابين بداء السكري من النوع الثاني [19]. بينما كانت النتائج متعارضة مع العديد من الدراسات ، فقد وجد أردوغان وآخرون أن تواتر الأليل G متعدد الأشكال كان مشابهاً للمجموعة الذين لديهم اصابة بداء السكري

مقارنة بمجموعة الأصحاء بنسبة 37.9% و 36.6% على التوالي [20]. كذلك ، في دراسة ايطالية لم يجد الباحثون فرقاً كبيراً بين ترددات النمط الجيني عند المرضى و الأصحاء في السكان الإيطاليين القوقازيين [21]. يمكن أن يُعزى الاختلاف بين نتائج الدراسة الحالية ونتائج الدراسات السابقة إلى عدد من العوامل ، بما في ذلك الاختلافات في مجموعات الدراسة ، أحجام العينات المتغيرة ، الجنس ، والاختلافات في البيئات البيئية والاجتماعية ، ومدة وجود المرض. أو أن بعض هذه الدراسات لم تكن متوافقة مع توازنات هاردي واينبرغ ، مما يشير إلى أن عينة هذه الدراسة قد لا تمثل مجتمع الدراسة [22].

الاستنتاجات

وبحسب نتائج الدراسة الحالية نستنتج ما يأتي:

1. ان الانترلوكين _ 10 هو عامل مهم في تطور داء السكري من النوع الثاني.
2. قد يكون هناك ارتباط بين المستويات المنخفضة من الانترلوكين _ 10 ومرض السكري من النوع الثاني.
3. تشير الدراسة الحالية إلى أن التركيب الجيني IL-10- GG / A 1082G / A يمكن اعتباره نمطاً وراثياً محفوفاً بالمخاطر للإصابة بداء السكري من النوع الثاني، بينما يمكن اعتبار النمط الجيني IL-10-1082G / A AA عاملاً وقائياً من خطر الإصابة بداء السكري من النوع الثاني.

المصادر

- [1] Li, Y., Li, M., Cui, X., Rong, S., Jin, G., & Zhang, H. et al. (2016). Research Progress on the Relationship between Interleukins Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes. Proceedings Of The 2016 International Conference On Biomedical And Biological Engineering. <https://doi.org/10.2991/bbe-16.2016.54>

- Qalbani, and Anhar Ullah. 2019. "Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus Among Men in the Middle East: A Retrospective Study." *American Journal of Men's Health* 13 (3). <https://doi.org/10.1177/1557988319848577>.
- [8] Khardori, R. (2018, April 25). Type 2 Diabetes Mellitus. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/117853-overview#a1>
- [9] Dastain, Z.; Marie, H.; Nicholas T.; John ,R. B.; perry, X.Y .; Robert, A. and Peter ,H. (2012). Novel loci for adiponectin levels and their influence on type diabetes and metabolic traits: A multi-ethnic meta-analysis of individuals. *Plos Genetics*. 8(3): e1002607.
- [10] DeFronzo, R. (2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773-795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- [11] Skyler, J.S. (2000). Type 2 diabetes: insulin secretion versus insulin action. *International diabetes Monitor*. 2: 1-3
- [12] Thévenod, F. (2008). Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: roles of obesity, insulin resistance and β -cell dysfunction *Diabetes and Cancer* (Vol. 19, pp. 1-18): Karger Publishers.
- [13] Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., & Uribe, K. et al. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- [14] Kube, D., Rieth, H., Eskdale, J., Kremsner, P., & Gallagher, G. (2001). Structural characterisation of the distal 5' flanking region of the human interleukin-10 [2] TANG, Z., FANG, Z., & ZHOU, L. (2013). Human genetics of diabetic vascular complications. *Journal Of Genetics*, 92(3), 677-694. <https://doi.org/10.1007/s12041-013-0288-1>
- [3] Da Silva Pereira, B., Polina, E., Crispim, D., Sbruzzi, R., Canani, L., & dos Santos, K. (2018). Interleukin-10 $-1082A > G$ (rs1800896) polymorphism is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 138, 187-192. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.023>
- [4] Saxena, A., Khosraviani, S., Noel, S., Mohan, D., Donner, T., & Hamad, A. (2015). Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*, 74(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.031>
- [5] Moore, K., de Waal Malefyt, R., Coffman, R., & O'Garra, A. (2001). INTERLEUKIN-10 AND THE INTERLEUKIN-10 RECEPTOR. *Annual Review Of Immunology*, 19(1), 683-765. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
- [6] Saeedi, P., Salpea, P., Karuranga, S., Petersohn, I., Malanda, B., & Gregg, E. et al. (2020). Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 162, 108086. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108086>
- [7] Meo, Sultan Ayoub, Saeed A Sheikh, Kamran Sattar, Ashfaq Akram, Asim Hassan, Anusha Sultan Meo, Adnan Mehmood Usmani, Erum

- V. et al. (2009). Association of tumor necrosis factor alpha, interferon gamma and interleukin 10 gene polymorphisms with peripheral neuropathy in South Indian patients with type 2 diabetes. *Cytokine*, 47(3), 173-177. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.06.007>
- [20] Erdogan, M., Cetinkalp, S., Ozgen, A., Saygili, F., Berdeli, A., & Yilmaz, C. (2012). Interleukin-10 (-1082G/A) Gene Polymorphism in Patients With Type 2 Diabetes With and Without Nephropathy. *Genetic Testing And Molecular Biomarkers*, 16(2), 91-94. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0075>
- [21] Scarpelli, D., Cardellini, M., Andreozzi, F., Laratta, E., Hribal, M., & Marini, M. et al. (2006). Variants of the Interleukin-10 Promoter Gene Are Associated With Obesity and Insulin Resistance but Not Type 2 Diabetes in Caucasian Italian Subjects. *Diabetes*, 55(5), 1529-1533. <https://doi.org/10.2337/db06-0047>
- [22] Hoffmann, S., Stanley, E., Cox, E., DiMercurio, B., Koziol, D., & Harlan, D. et al. (2002). Ethnicity Greatly Influences Cytokine Gene Polymorphism Distribution. *American Journal Of Transplantation*, 2(6), 560-567. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20611.x>
- gene. *Genes & Immunity*, 2(4), 181-190. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363750>
- [15] Dagdeviren, S., Young Jung, D., Friedline, R., Noh, H., Kim, J., & Patel, P. et al. (2016). IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *The FASEB Journal*, 31(2), 701-710. <https://doi.org/10.1096/fj.201600832r>
- [16] Smith, A., & Humphries, S. (2009). Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20(1), 43-59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>
- [17] Bai, H., Jing, D., Guo, A., & Yin, S. (2014). Association between interleukin 10 gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Journal Of International Medical Research*, 42(3), 702-710. <https://doi.org/10.1177/0300060513505813>
- [18] Helaly, M., Hatata, E., Abu-Elmagd, M., Ibrahem, E., Alsaid, A., Abd El-Aal, I., & Settin, A. (2013). Association of IL-10 and IL-6 Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus among Egyptian Patients. *Electronic Journal Of General Medicine*, 10(3). <https://doi.org/10.29333/ejgm/82250>
- [19] Kolla, V., Madhavi, G., Pulla Reddy, B., Srikanth Babu, B., Yashovanthi, J., & Valluri,