Original Article

Evaluating the association of CCR5-d32 mutation with type 2 diabetes in Rafsanjanese patients

Kazemi Arababadi M[1*], Naghavi N[2], Hassanshahi G[1], Sajadi M[3]

1- Molecular Medicine Research Center, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
2- Department of Microbiology, Immunology and Hematology, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
3- Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Received May 17, 2008; Accepted September 21, 2009

Abstract:

Background: Although type-2 mellitus diabetes is the most common type of diabetes, it's main cause yet to be identified. Chemokines and their receptors are probable effective systems on diabetes. CCR5 is a chemokine receptor playing an important role in immune responses. Studies showed that the known δ32 mutation in CCR5 gene leads to disorder in the expression and function of this receptor. Hence, this project aimed to analyze the known δ32 mutation in CCR5 chemokine receptor.

Materials and methods: Blood samples were collected from 200 type 2 diabetic patients and 300 healthy adult controls on EDTA pre-coated tubes. DNA was extracted using commercial kit. DNA samples were analyzed for δ32 mutation by Gap-PCR in diabetic patients in compared to controls. The demographic information were collected through questionnaire.

Results: Our results showed that none of the diabetic patients displayed CCR5 δ32 mutation. While 2 out of 300 healthy controls had heterozigotic form of this mutation. Statistical analysis didn't show any significant difference between the two groups.

Conclusion: Several different studies analyzed the relation of this mutation with different types of diseases including diabetes. All studies failed to find a relation between this mutation and type 2 diabetes. Since
these studies were performed in different geographical points and races, we studied this mutation in Rafsanjanese population. Based on the results of our study it could be probably concluded that this mutation does not play a key role in the establishment of type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type2; Receptors, CCR5; mutation

* **Corresponding Author.**
Email: kazemim@modares.ac.ir
Tel: 0098 913 292 6113
Fax: 0098 391 522 5209

Conflict of Interests: **No**

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn 2009; Vol 13, No 3, Pages 208-213

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14]

بررسی همراهی جهش CCR5-d32 با دیابت نوع دو در افراد مبتلا به این بیماری در شهرستان رفسنجان

محمد کاظمی عرب آبادی [۱*]، نیما نقوی [۲]، غلامحسین حسن شاهی [۱]، سید محمد علی سجادی [۳]

خلاصه

سابقه و هدف: درحالی که دیابت شیرین نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت‌هاست، اما علت اصلی ایجاد آن هنوز ناشناخته است. از جمله موارد احتمالی اثر گذار بر دیابت، برهم کنش سیستم کموکین‌ها و گیرنده‌های آنها می‌باشند. مطالعات نشان می‌دهد که جهش δ32 در ژن گیرنده CCR5 منجر به اختلال در بیان و عملکرد این گیرنده می‌شود. در این مطالعه به بررسی جهش شناخته شده δ32 در ژن CCR5 در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها: به منظور انجام این مطالعه به صورت مورد-شاهدی، نمونه خون محیطی از ۲۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ و ۳۰۰ فرد سالم در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع آوری شد. DNA از خون محیطی جدا شد. نمونه DNA بیماران از نظر وجود جهش δ32 با کمک تکنیک Gap-PCR بررسی شد و با گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفتند.

نتایج: بررسی‌ها در این جمعیت نشان داد که هیچ‌کدام از بیماران دیابتی نوع ۲ مورد مطالعه دارای جهش CCR5 δ32 نبودند. این در حالی است که تنها ۲ نفر از افراد سالم گروه کنترل دارای این جهش در ژن CCR5 خود بودند. بررسی‌های آماری هیچ‌گونه ارتباطی بین این جهش و بیماری دیابت نوع ۲ را نشان نداد.

نتیجه گیری: با توجه به این مطلب در اکثر قریب به اتفاق مطالعات انجام شده رابطه آماری بین ایجاد این نوع جهش و وقوع دیابت نوع ۲ پیدا نشده است و در مطالعه حاضر نیز چنین رابطه‌ای یافت نشد، می‌توان چنین نتیجه گرفت که به احتمال بسیار زیاد این جهش در ایجاد دیابت نوع ۲ نقشی ندارد.

واژگان کلیدی: دیابت شیرین نوع ۲، گیرنده CCR5، جهش

۱- استادیار مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۲- پزشک عمومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۳- استادیار گروه میکروبیولوژی ایمونولوژی و هماتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

* **نویسنده مسوول:** محمد کاظمی عرب آبادی

آدرس: رفسنجان، میدان انقلاب، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دانشکده پزشکی، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی

پست الکترونیک: kazemim@modares.ac.ir

تلفن: ۰۹۱۳ ۲۹۲ ۶۱۱۳

دورنویس: ۰۳۹۱ ۵۲۲ ۵۲۰۹

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۳

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۵/۳۱

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره سیزدهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۸، صفحات ۲۱۳-۲۰۸

مقدمه

دیابت یکی از مشکلات حال حاضر دنیای امروز می‌باشد [۱]. در این بین دیابت شیرین نوع ۲ شایع‌ترین فرم محققین عوامل ژنتیکی و محیطی زیادی را در ایجاد این بیماری دخیل می‌دانند که از مهمترین آنها می‌توان عوامل مربوط به سیستم ایمنی را نام برد [۲]. برخی محققین بر ابن عقیده هستند که دیابت نوع ۲ شاید نوعی بیماری خود ایمنی بوده [۴،۳]، لذا بررسی تفاوت‌های موجود در سیستم ایمنی این افراد با افراد سالم از جمله اهداف محققین در این زمینه می‌باشد [۳]. یکی از عوامل سیستم ایمنی که امروزه توجه خاصی به عملکرد آنها می‌شود، کموکین‌ها و گیرنده-های آنها می‌باشند [۲]. از جمله کموکین‌های مهم که محققین زیادی به اثر مهم آنها در طی پاسخ‌های ایمنی پی‌برده‌اند، کموکین‌های CCL3 (MIP-1α)، CCL4 (MIP-1β) و CCL5 (RANTES) می‌باشند [۲]. این کموکین‌ها اعمال خود را از طریق گیرنده CCR5

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14]

انجام می‌دهند [۵]. این گیرنده مذکور جزء گیرنده‌های متصل شونده با G پروتئین‌ها (G protein coupled receptor؛ GPCR) می‌باشد که عمل خود یعنی انتقال سیگنال به داخل سلول را نیز به کمک همین مولکول‌ها انجام می‌دهد [٦]. این گیرنده بر سطح زیر گروه‌هایی از لنفوسیت‌ها (لنفوسیت‌های $T\ CD8^+$ و NK Cells)، رده ماکروفاژ/مونوسیت‌ها و حتی بر سطح سلول‌های غیر ایمنی مثل فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال و در مناطق غیر التهابی نیز بیان می‌شود [۷]. به نظر می‌رسد که CCR5 در ایجاد کموتاکسی و بسیج سلول‌های صلاحیت‌دار ایمنی به محل‌های التهابی نقش عمده و وسیعی دارد؛ به گونه‌ای که مطالعات متعددی نیز این مطلب را تایید می‌کنند [۵]. مطالعات گذشته نشان می دهد که یک جهش در تنها اگزون ژن CCR5 و متعاقبا حذف ۳۲ نوکلئوتید (32 δ) از این ناحیه منجر به بیان کاهش یافته و غیر عملکردی این مولکول بر سطح سلول‌های این افراد می‌شود [۹،۸]. در برخی جوامع این جهش به صورت پلی مورفیسم در آمده است [۱۱،۱۰]. بنابراین به نظر می‌رسد که وجود این جهش به علت عمل تعدیل کنندگی که در بیماری‌های خودایمنی دارد [۱۲]، می‌تواند در جلوگیری از ایجاد دیابت نقش داشته باشد. مطالعات مختلفی به بررسی این جهش با انواع بیماری‌ها از جمله دیابت پرداخته‌اند؛ اما از آنجایی که این مطالعات در مناطق جغرافیایی و نژادی متفاوت از کشور ما به انجام رسیده است، ما نیز تصمیم گرفتیم تا به بررسی این جهش در بیماران دیابتی نوع ۲ شهرستان رفسنجان بپردازیم.

مواد و روش‌ها

نمونه گیری

این مطالعه به صورت مورد شاهدی طراحی و انجام شد. در طی این مطالعه، نمونه خون محیطی از ۲۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ (قند خون ناشتای بالای ۱۵۰ mg/ml در دو نوبت) و ۳۰۰ نفر از افراد غیر دیابتی (قند خون پایین تر از ۱۰۰ mg/ml در دو نوبت) در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع آوری شد. انتخاب بیماران به صورت تصادفی (خوشه‌ای چند مرحله‌ای) از بین مراجعه کنندگان به کلینیک دیابت علی ابن ابی طالب (ع) شهر رفسنجان صورت گرفت. بیماران به گونه‌ای انتخاب شدند که دیابت آنها کنترل شده بود (با اندازه‌گیری HbA1c توسط کلینیک دیابت) و فقط تحت درمان دارویی بودند (انسولین دریافت نمی‌کردند). نمونه‌گیری با تفهیم کامل مبنی بر تحقیقاتی بودن نمونه گیری و با کسب رضایت کتبی از افراد انجام شد. دو گروه به گونه‌ای انتخاب شدند که عوامل مخدوش کننده به طور کامل حذف شوند؛ مثلا دو گروه عاری از تمام علائم بیماری‌های عفونی و آلرژی بودند و سیگار نمی‌کشیدند.

استخراج DNA ژنومی

نمونه مورد بررسی در این بیماران و گروه کنترل، خون محیطی بود که با ماده ضد انعقاد EDTA مخلوط شده بود. DNA ژنومی افراد مورد بررسی از نمونه‌های خون محیطی و توسط کیت‌های استخراج DNA از شرکت Bioneer ساخت کشور انگلستان، مطابق با دستور العمل موجود، استخراج و در ویال‌های جداگانه تقسیم بندی شد و در دمای $-20^{o}c$ تا زمان انجام آزمایشات PCR نگهداری شدند.

واکنش Gap-PCR

به منظور بررسی وجود CCR5 δ 32 پرایمرها به گونه ای طراحی شدند که ناحیه حذف شده مورد نظر را به طور کامل دربر داشته باشند. بنابراین بر اساس اندازه قطعه مورد نظر می توان به وجود جهش در این ناحیه پی برد. پرایمرهای طراحی شده در این مطالعه یک قطعه ۱۸۸ bp را در نوع وحشی (بدون جهش) تکثیر می‌کردند و وجود محصول PCR با اندازه ۱۵٦ bp نشان دهنده وجود δ 32 در ژن مورد نظر خواهد بود. توالی پرایمرها به این صورت بود:

F: 5'-CAAAAAGAAGGTCTTCATTACACC-3'
R: 5'-CCTGTGCCTCTTCTTCTCATTTCG-3

PCR در حجم ۲۵µl انجام شد که شامل این موارد بود:

tris-HCL هر ۱۰ میلی مولار، $MgCl_2$ ۱/۵ میلی مولار، ژلاتین ۱ درصد، ۲۰۰ میکرومول از هر dNTP، ۰/٦ µM از هر پرایمر، ۵۰۰ نانوگرم از DNA استخراج شده به همراه آنزیم۵ واحد آنزیم Taq polymerase نوترکیب برای انجام PCR ابتدا یک سیکل به ترتیب روبه رو انجام می‌شد: $94^{\circ}c$ به مدت ۱ دقیقه، $58,5^{\circ}c$ به مدت ٤۰ ثانیه، $72^{\circ}c$ به مدت ٤۰ ثانیه و سپس ۳۵ سیکل با ترتیب مقابل انجام می‌شد: $94^{\circ}c$ به مدت ٤۰ ثانیه، $58,5^{\circ}c$ به مدت ٤۰ ثانیه، $72^{\circ}c$ به مدت ٤۰ ثانیه. برای الکتروفورز ابتدا یک ژل آگارز ۲ درصد به همراه اتیدیوم بروماید درست شد. سپس محصول PCR به همراه 50 bp ladder مورد الکتروفورز قرار گرفت. تمام مواد فوق از شرکت سیناژن تهیه شدند.

آنالیز آماری: نتایج با آزمون‌های t و مجذور کای و با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

در طول این تحقیق تعداد ۲۰۰ نفر از بیماران دیابتی و نیز ۳۰۰ نفر از افراد سالم از نظر جهش δ32 مورد بررسی قرارگرفتند. میانگین سن افراد در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب ۹±٤۰ و

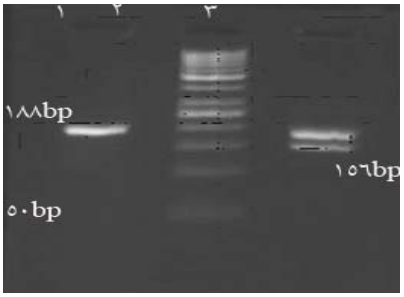
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14]

۴۰±۸ سال بوده است. آزمون آماری t هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری را در بین دو گروه از نظر سن نشان نداد (P=۰/۳۴). تعداد ۱۸۰ (۶۰ درصد) نفر از گروه شاهد، زن و تعداد ۱۲۰ (۴۰ درصد) نفر، مرد بوده‌اند. این نسبت‌ها به ترتیب در گروه مورد برابر ۱۲۱ (۶۰/۵ درصد) نفر و ۷۹ (۳۹/۵ درصد) نفر بوده‌اند. آزمون آماری مجذور کای نشان می‌دهد که این اختلاف‌ها از نظر آماری معنی‌دار نیستند (P=۰/۲۱). به علاوه نسبت افراد دو گروه در طبقات اجتماعی بر اساس میزان درآمد ماهانه نیز اختلاف معنی دار آماری نداشته است (P=۰/۱۴) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- مقایسه افراد شرکت کننده در مطالعه از نظر سن، جنس و سطح درآمد ماهانه

متغیرها		گروه های مورد مطالعه		نتیجه آزمون آماری
		سالم	بیمار	
سن		۴۰± ۹	۴۰± ۸	P=۰/۳۴
جنس	زن	۱۸۰ (٪۶۰)	۱۲۱ (٪۶۰/۵)	P=۰/۲۱
	مرد	۱۲۰ (٪۴۰)	۷۹ (٪۳۹/۵)	
سطح درآمد	ضعیف (زیر ۲۰۰ هزار تومان)	۷۲ (٪۲۴)	۴۴ (٪۲۲)	P=۰/۱۴
	متوسط (۲۰۰-۶۰۰ هزار تومان)	۱۳۲ (٪۴۴)	۹۸ (٪۴۹)	
	بالا (بالاتر از ۶۰۰ هزار تومان)	۹۶ (٪۳۲)	۵۸ (٪۲۹)	

نتایج حاصل از بررسی جهش δ32 در دو گروه نشان داد که هیچ‌کدام از بیماران مورد بررسی دارای جهش δ32 در ژن CCR5 خود نبودند. این در حالی است که تنها ۲ نفر از افراد سالم گروه کنترل دارای فرم هتروزیگوت این جهش بودند. آزمون‌های آماری هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. نتایج حاصل از این مطالعه در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.



شکل شماره ۱- نمونه‌ای از نتایج تکثیر ژن CCR5. ستون ۱، تکثیر ژن CCR5 بدون δ32 را نشان می‌دهد (قطعه ۱۸۸ bp)، ستون ۲، 50bp ladder و ستون ۳، محصول PCR که حاوی هر دو قطعه (هتروزایگوت) ۱۸۸ bp و ۱۵۶ bp (حاوی جهش δ32) را نشان می‌دهد.

بحث

به عقیده بسیاری از محققین عوامل مربوط به سیستم ایمنی سهم عظیمی در ایجاد دیابت نوع ۲ دارند [۱]. از جمله عواملی که موجب جهت گیری سیستم ایمنی و پاسخ‌های آن می‌شوند کموکین‌ها می‌باشند [۱۳]. کموکین‌های مهم که نقش موثری در بسیج سلول‌های ایمنی و فعال‌سازی آنها دارند RANTES، MIP-α و MIP-β را می‌توان نام برد [۱۴]. این سه کموکین از طریق گیرنده CCR5 جهت انجام اعمال خود استفاده می‌کنند [۱۴]. بنابراین، میزان بیان این گیرنده بر عملکرد سیستم ایمنی تاثیرگذار خواهد بود. از جمله مواردی که منجر به کاهش بیان این گیرنده می‌شود، جهش δ32 است [۱۰،۹]. در طی این جهش تعداد ۳۲ جفت باز از اگزون یک ژن CCR5 حذف شده و متعاقب آن میزان بیان این گیرنده به میزان زیادی کاهش می‌یابد [۱۰،۹]. ما در این مطالعه به بررسی وجود جهش δ32 در بیماران دیابتی نوع ۲ پرداختیم. همان‌گونه که نتایج حاصل از مطالعات آماری بر روی دو گروه مورد و شاهد نشان می‌دهد (جدول شماره ۱)، دو گروه به خوبی از نظر سن، جنس و طبقه اجتماعی همسان سازی شده بودند. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که بین دو گروه مورد و شاهد از نظر وجود جهش δ32 اختلاف معنی‌دار آماری وجود ندارد. با مطالعه تحقیقات گذشته می‌توان به این نکته دست یافت که اگر چه اکثر محققین به وجود این جهش در بین بیماران دیابتی پی برده بودند، اما در هیچ یک از مطالعات اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد. با مطالعه‌ای که Kalev و همکاران روی ۳۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۱۱۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام دادند، دریافتند که هیچ‌گونه اختلافی بین بیماران و گروه کنترل از نظر وجود جهش δ32 وجود ندارد [۱۵]. مطالعه اخیر ما بر روی بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به نفروپاتی نیز نشان داد که هیچ یک از بیماران دارای جهش δ32 در ژن CCR5 نبودند [۱۶]. بر اساس اطلاعات موجود، مطالعه دیگری که به بررسی این جهش در بیماران دیابتی نوع ۲ پرداخته باشد، وجود ندارد. Gambelunghe و همکاران با مطالعه ۱۱۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ به همراه ۱۲۷ فرد سالم نیز نتوانستند اختلافی بین

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14]

بیماران دیابتی و گروه سالم پیدا کنند [۱۷]. مطالعه Yang و همکاران که روی ۲٦۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۱۰٤ فرد سالم انجام شده است نیز نتایج یکسانی با مطالعات ذکر شده داشت؛ به گونه‌ای که آنها نیز به هیچ‌گونه اختلافی دست پیدا نکردند [۱۸]. نتایج مطالعات دیگر محققین که به بررسی افزایش بیان CCR5 موجود سطح سلول‌های تک هسته‌ای خون پرداخته‌اند نیز بر این ادعا صحه می‌گذارد که ارتباطی بین وجود جهش δ32 و وقوع بیماری دیابت وجود ندارد [۱۹،۱۳]. نویسندگان این مقاله پیشنهاد می‌کنند دیگر محققین بهتر است به بررسی تفاوت‌های ژنتیکی دیگری مثل چند شکلی‌های ژنی موجود در ژن‌های سایتوکین‌های این دسته بیماران و دیگر ژن‌های مرتبط با سیستم ایمنی بپردازند.

نتیجه گیری

به طور کلی با توجه به تمامی مطالعات انجام شده در این زمینه و همچنین نتایج حاصل از بررسی ما به نظر می‌رسد که این فرضیه که جهش δ32 با ایجاد دیابت در ارتباط می‌باشد، مورد تایید نمی‌باشد.

References:

[1] Nathanson D, Nystrom T. Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: Targeting the endothelium. ***Mol Cell Endocrinol*** 2009; 297(1-2): 112-26.

[2] Karam JG, McFarlane SI. Prevention of type 2 DM: implications for adolescents and young adults. ***Pediatr Endocrinol Rev*** 2008; 5 Suppl 4: 980-8.

[3] Arababadi MK, Pourfathollah AA, Daneshmandi S, Hassanshahi G, Zarandi ER, Shamsizadeh A, Rezaei MA, Eigder S. Evaluation of relation between IL-4 and IFN-g polymorphisms and type 2 diabetes. ***IJBMS*** 2009; 12(2): 100-4.

[4] Arababadi MK, Nosratabadi R, Hassanshahi G, Yaghini N, Pooladvand V, Shamsizadeh A. Nephropatic complication of type-2 diabetes is following pattern of autoimmune diseases? ***Diabetes Res Clin Pr*** 2009; article in press.

[5] Kasama T, Yajima N, Matsukura S, Adachi M. Macrophage inflammatory protein 1 and CCR5 as attractive therapeutic targets for HIV infection. ***Recent Pat Antiinfect Drug Discov*** 2006; 1(3): 275-80.

[6] Gamo K, Kiryu-Seo S, Konishi H, Aoki S, Matsushima K, Wada K, et al. G-protein-coupled receptor screen reveals a role for chemokine receptor CCR5 in suppressing microglial neurotoxicity. ***J Neurosci*** 2008; 28(46): 11980-8.

[7] Balistreri CR, Caruso C, Grimaldi MP, Listi F, Vasto S, Orlando V, et al. CCR5 receptor: biologic and genetic implications in age-related diseases. ***Ann N Y Acad Sci*** 2007; 1100: 162-72.

[8] Ungvari I, Tolgyesi G, Semsei AF, Nagy A, Radosits K, Keszei M, et al. CCR5 Delta 32 mutation, Mycoplasma pneumoniae infection, and asthma. ***J Allergy Clin Immunol*** 2007; 119(6): 1545-7.

[9] Chalmet K, Van Wanzeele F, Demecheleer E, Dauwe K, Pelgrom J, Van Der Gucht B, et al. Impact of Delta 32-CCR5 heterozygosity on HIV-1 genetic evolution and variability--a study of 4 individuals infected with closely related HIV-1 strains. ***Virology*** 2008; 379(2): 213-22.

[10] Ruiz-Ferrer M, Barroso N, Antinolo G, Aguilar-Reina J. Analysis of CCR5-Delta 32 and CCR2-V64I polymorphisms in a cohort of Spanish HCV patients using real-time polymerase chain reaction and fluorescence resonance energy transfer technologies. ***J Viral Hepat*** 2004; 11(4): 319-23.

[11] Zheng B, Wiklund F, Gharizadeh B, Sadat M, Gambelunghe G, Hallmans G, et al. Genetic polymorphism of chemokine receptors CCR2 and CCR5 in Swedish cervical cancer patients. ***Anticancer Res*** 2006; 26(5B): 3669-74.

[12] Favorova OO, Andreewski TV, Boiko AN, Sudomoina MA, Alekseenkov AD, Kulakova OG, et al. The chemokine receptor CCR5 deletion mutation is associated with MS in HLA-DR4-positive Russians. ***Neurology*** 2002; 59(10): 1652-5.

[13] Bogdanski P, Pupek-Musialik D, Dytfeld J, Jagodzinski PP, Jablecka A, Kujawa A, et al. Influence of insulin therapy on expression of chemokine receptor CCR5 and selected inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. ***Int J Clin Pharmacol Ther*** 2007; 45(10): 563-7.

[14] Herder C, Illig T, Baumert J, Muller M, Klopp N, Khuseyinova N, et al. RANTES/CCL5 gene polymorphisms, serum concentrations, and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. ***Eur J Endocrinol*** 2008; 158(5): R1-5.

[15] Kalev I, Oselin K, Parlist P, Zilmer M, Rajasalu T, Podar T, et al. CC-chemokine receptor CCR5-del32 mutation as a modifying pathogenetic factor in type I diabetes. ***J Diabetes Complications*** 2003; 17(6): 387-91.

[16] Arababadi MK, Naghavi N, Hassanshahi G, Mahmoodi M. Is CCR5-Delta32 mutation associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes? ***Ann Saudi Med*** 2009; 29(5): 413.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14]

[17] Gambelunghe G, Ghaderi M, Brozzetti A, Del Sindaco P, Gharizadeh B, Nyren P, et al. Lack of association of CCR2-64I and CCR5-Delta 32 with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. ***Hum Immunol*** 2003; 64(6): 629-32.
[18] Yang B, Houlberg K, Millward A, Demaine A. Polymorphisms of chemokine and chemokine receptor genes in Type 1 diabetes mellitus and its complications. ***Cytokine*** 2004; 26(3): 114-21.
[19] Dytfeld J, Bogdański P, Pupek-Musialik D, Jagodziński PP, Bryl W, Kujawa A. [Expression of chemokine receptor CCR5 in patients with type 2 diabetes]. ***Pol Merkur Lekarski*** 2006; 20(116): 195-8.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-06-14]