

## میزان سطح سرمی سائتوکین IFN- $\gamma$ در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ همراه نفروپاتی

رضا نصرت آبادی<sup>۱</sup>، محمد کاظمی عرب آبادی<sup>۲</sup>، غلامحسین حسن شاهی<sup>۳</sup>، نرگس یقینی<sup>۴</sup>، وحید پولادوند<sup>۵</sup>،  
علی شمسی زاده<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد ایمنی شناسی پزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان  
<sup>۲</sup> استادیار ایمنی شناسی پزشکی، گروه میکروبیولوژی، ایمونولوژی و هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
<sup>۳</sup> استادیار خون شناسی پزشکی، گروه میکروبیولوژی، ایمونولوژی و هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
<sup>۴</sup> کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، بیوفیزیک و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
<sup>۵</sup> کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، بیوفیزیک و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
<sup>۶</sup> استادیار تخصصی فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

نشانی نویسنده مسؤول: زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده پزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی، رضا نصرت آبادی  
E-Mail: rz\_nosratabadi@yahoo.com

وصول: ۸۸/۱۲/۱۹، اصلاح: ۸۹/۲/۱۳، پذیرش: ۸۹/۳/۲۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** سائتوکین‌ها از جمله عوامل مربوط به سیستم ایمنی می‌باشند که اثر آن‌ها بر ایجاد دیابت به اثبات رسیده است. میزان بیان سائتوکین‌ها مانند IFN- $\gamma$  در افراد و جوامع مختلف، متفاوت می‌باشد. با توجه به این که نفروپاتی ایجاد شده در طی دیابت نوعی بیماری التهابی بوده و از طرفی نقش سائتوکین IFN- $\gamma$  در ایجاد التهاب به خوبی شناخته شده است، هدف از انجام مطالعه حاضر، تعیین میزان سطح سرمی سائتوکین IFN- $\gamma$  در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای عوارض نفروپاتی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه توصیفی مقطعی، نمونه خون محیطی از ۱۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ مبتلا به نفروپاتی و ۱۰۰ نفر از افراد غیر دیابتی سالم با کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه و رضایت کتبی از بیماران، جمع‌آوری شد که پس از انتقال به آزمایشگاه، بلافاصله سرم از خون محیطی جدا شده و توسط کیت‌های تجاری شرکت بیوسنس از نظر میزان سطح سرمی IFN- $\gamma$  مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های به دست آمده در نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون آماری آنالیز واریانس جهت انجام مقایسه‌ها استفاده گردید؛ مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنادار تلقی شد.

**یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی IFN- $\gamma$  در بیماران دیابتی دارای عوارض نفروپاتی و افراد سالم به ترتیب به میزان  $16.09 \pm 7.74$  pg/ml و  $4.03 \pm 2.00$  pg/ml بود که طبق بررسی‌های آماری، اختلاف بین دو گروه بیماران دیابتی دارای عوارض نفروپاتی و گروه سالم معنادار نبود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به معنادار نبودن اختلاف بین دو گروه به نظر می‌رسد که سطح سرمی IFN- $\gamma$  با نفروپاتی در بیماران دیابتی نوع ۲ ارتباطی ندارد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۷/شماره ۱ / صص ۳۸-۳۳).

**واژه‌های کلیدی:** دیابت نوع ۲، نفروپاتی، IFN- $\gamma$

## مقدمه

دیابت یکی از مشکلات کنونی در دنیای امروز می‌باشد و در این میان، دیابت نوع ۲ شایع‌ترین نوع می‌باشد (۱). برخی از بیماران دیابتی نوع ۲ از عوارض التهابی ناشی از این بیماری مثل نفروپاتی رنج می‌برند (۲). محققین عوامل ژنتیکی و محیطی زیادی را در ایجاد این بیماری و عوارض التهابی ناشی از آن مثل نفروپاتی دخیل می‌دانند (۳). در میان عوامل ژنتیکی، عوامل مربوط به سیستم ایمنی از اهمیت زیادی برخوردار هستند (۳). یکی از عوامل سیستم ایمنی که امروزه توجه خاصی به عملکرد آن‌ها می‌شود سایتوکین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها می‌باشند (۳). در مطالعات مختلف، اختلال سایتوکاین‌ها و برهم خوردن تعادل سایتوکینی را در ایجاد این نوع از دیابت دخیل دانسته‌اند (۴، ۵). اکثر محققین بر این باورند که بیماری دیابت نوع ۲ همانند نوع یک، به سیستم ایمنی وابسته است به گونه‌ای که با تغییر الگوی سایتوکینی همراه خواهد بود (۵، ۶). همچنین مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به دیابت در توازن بین سایتوکین‌ها دچار اختلال نسبی می‌باشند (۴). بنابراین به نظر می‌رسد که این دسته از بیماران در قسمتی از الگوی سایتوکینی جهت توازن تولید سایتوکین‌ها دچار نقص می‌باشند. مثلاً در یکی از مطالعات نشان داده شده است که سلول‌های مونوسیت بیماران دیابتی نوع ۲ تمایل بیشتری به تولید سایتوکین‌های التهابی دارند (۶). مطالعات زیادی نیز به افزایش سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی همچون IL-18 (۷)، IL-6 (۳، ۸) و TNF- $\alpha$  (۸) در این دسته بیماران اشاره دارند. به‌طور ویژه، IFN- $\gamma$  سایتوکینی است که عمده‌تاً توسط لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK cell) تولید و ترشح می‌شوند (۹). محققین علم ایمنی‌شناسی بر این عقیده هستند که IFN- $\gamma$  نقطه کلیدی جهت تنظیم مکانیسم‌های مربوط به بیماری‌های خود ایمنی می‌باشد (۱۰). تغییرات سطح سرمی این سایتوکین در بیماری‌های وابسته به سیستم ایمنی همچون ام‌اس یا

مولتیپل اسکلروزیس (۱۱)، systemic lupus erythematosus (۱۲)، سندرم نفروتیک (۱۳)، رد پیوند (۱۴)، آسم (۱۵) و دیابت نوع یک (۱۶) نشان‌دهنده اهمیت این سایتوکین در پاتوژنز بیماری‌های مذکور می‌باشد.

نقش این سایتوکین در پاتوژنز بیماری‌های خود ایمن هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، زیرا محققین به اثر دوگانه این سایتوکین در بیماری‌های خود ایمن اشاره دارند، به گونه‌ای که برخی مطالعات به اثر این سایتوکین بر القاء بیماری‌های خود ایمن اشاره دارند (۱۶) و برخی دیگر، نقش مهارکنندگی در ایجاد و گسترش بیماری‌های خود ایمن را برای این سایتوکین قائل شده‌اند (۱۷). بنابراین با توجه به مطالب ذکر شده به نظر می‌رسد که IFN- $\gamma$  در شرایط مختلف و در بیماری‌های مختلف دارای نقش‌های متفاوتی می‌باشد. از آن‌جا که مکانیسم‌های اصلی ایجاد عوارض التهابی مثل نفروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ هنوز به‌طور کامل مشخص نشده و برخی محققین به خودایمن بودن این بیماری اشاره دارند، به نظر می‌رسد که بررسی مکانیسم‌های مربوط به بیماری‌های خود ایمن در این دسته از بیماران می‌تواند به درک بهتر این مکانیسم‌ها کمک شایانی بکند. از طرفی، با توجه به این‌که مطالعات انجام شده در زمینه بررسی سطح سرمی IFN- $\gamma$  در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ همراه نفروپاتی بسیار کم می‌باشد و همچنین با توجه به این مطلب که الگوی سطح سرمی سایتوکین‌ها در جوامع مختلف به دلیل تفاوت‌های ژنتیکی و محیطی با یکدیگر متفاوت می‌باشد (۱۸)، لذا این مطالعه به‌منظور تعیین سطح سرمی این سایتوکین در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به نفروپاتی شهرستان رفسنجان انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

طی این مطالعه توصیفی مقطعی، نمونه خون محیطی از ۱۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ (قند خون ناشتای

بیماری‌های عفونی و آلرژی بودند و سیگار نیز نمی- کشیدند. پس از انتقال نمونه خون محیطی بیماران و افراد گروه کنترل به آزمایشگاه، بلافاصله سرم از خون محیطی جدا شده و سطح سرمی سایتوکین IFN- $\gamma$  با استفاده از کیت‌های تجاری (Biosense, UK) و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده مورد بررسی قرار گرفت. حساسیت کیت مورد استفاده به میزان اندازه‌گیری تا  $2 \text{ pg/ml}$  ذکر شده بود و مطالعات اینتراسی و اینتراسی نیز در مورد این کیت به انجام رسید. داده‌های به‌دست آمده با نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون آماری آنالیز واریانس جهت انجام مقایسه‌ها استفاده گردید؛ مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنادار تلقی شد.

### یافته‌ها

یافته‌ها نشان داد که میانگین سن افراد در دو گروه بیمار و سالم به ترتیب  $45 \pm 9$  سال و  $45 \pm 8$  سال بوده است، ولی بر اساس آزمون تی، اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۱). از نظر جنسیت، تعداد ۴۰ نفر (۴۰ درصد) از گروه سالم مرد و تعداد ۶۰ نفر (۶۰ درصد) زن بوده اند. این نسبت‌ها به ترتیب در گروه بیمار ۳۹ نفر (۳۹ درصد) و ۶۱ نفر (۶۱ درصد) بود. اما بر اساس آزمون مجذور کای، این اختلاف‌ها از نظر آماری معنادار نبود (جدول شماره ۱). همچنین نسبت افراد دو گروه از نظر میزان در آمد ماهانه و میزان تحصیلات نیز اختلاف معناداری نداشته است اما نتایج

بالای  $150 \text{ mg/ml}$  در دو نوبت) دارای عوارض نفروپاتی (میکروآلبومین اوری بالای  $1000$  میلی‌گرم در دسی لیتر، فشار خون کنترل نشده و افزایش اسید اوریک خون) و ۱۰۰ نفر از افراد سالم غیر دیابتی (قند خون پایین تر از  $100 \text{ mg/ml}$  در سه نوبت) جمع آوری شد. قند خون تمام نمونه‌ها (دیابتی و سالم) قبل از انجام آزمایشات ELISA مورد اندازه‌گیری قرار گرفت، به گونه‌ای که در سه نوبت از دو گروه در فواصل زمانی یک ماهه نمونه-گیری به‌عمل آمد و قند خون ناشتای این افراد مورد بررسی قرار گرفت. انتخاب بیماران به‌صورت تصادفی از بین مراجعه‌کنندگان به کلینیک دیابت علی ابن ابیطالب (ع) رفسنجان صورت گرفت. بیماران به گونه‌ای انتخاب شدند که دیابت آن‌ها کنترل شده باشد (با اندازه‌گیری HbA1c توسط کلینیک دیابت) و فقط تحت درمان دارویی بودند (انسولین دریافت نمی‌کردند). گروه کنترل را مراجعین به سازمان انتقال خون رفسنجان (به علت همکاری بیشتر این گروه و همچنین سالم‌تر بودن نسبت به دیگر افراد) تشکیل می‌داد که از نظر سن، جنس و میزان درآمد ماهانه و تحصیلات با گروه مورد مطالعه یکسان‌سازی شده بودند. نمونه‌گیری پس از کسب مجوز اخلاق از دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان با تفهیم کامل بیماران و افراد سالم مبنی بر تحقیقاتی بودن مطالعه و با اخذ رضایت کتبی آگاهانه از افراد جمع‌آوری شد. دو گروه به گونه‌ای انتخاب شدند که عوامل مخدوش‌کننده به‌طور کامل حذف شوند، مثلاً هر دو گروه عاری از

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیرهای سن، جنس، سطح تحصیلات و میزان درآمد ماهانه در دو گروه سالم و بیمار

بیمار	سالم	گروه‌ها	
		متغیر	سالم
سال $45 \pm 9$	سال $45 \pm 8$	سن	
۶۱ (۶۱٪)	۶۰ (۶۰٪)	زن	
۳۹ (۳۹٪)	۴۰ (۴۰٪)	مرد	
۲۲ (۲۲٪)	۲۴ (۲۴٪)	ضعیف (زیر ۲۰۰ هزار تومان)	میزان درآمد ماهانه
۴۹ (۴۹٪)	۴۴ (۴۴٪)	متوسط (۲۰۰-۶۰۰ هزار تومان)	
۲۹ (۲۹٪)	۳۲ (۳۲٪)	بالا (بالتر از ۶۰۰ هزار تومان)	
۵۶ (۵۶٪)	۵۷ (۵۷٪)	پایین (زیر مقطع دبیرستان)	سطح تحصیلات
۳۱ (۳۱٪)	۳۰ (۳۰٪)	متوسط (مقطع دبیرستان و دیپلم)	
۱۳ (۱۳٪)	۱۳ (۱۳٪)	بالا (تحصیلات دانشگاهی)	

حاصل از بررسی سطح سرمی IFN- $\gamma$  نشان داد که میانگین میزان سرمی IFN- $\gamma$  در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای عوارض نفروپاتی به میزان  $16709 \pm 774$  pg/ml و در افراد سالم به میزان  $403 \pm 200$  pg/ml می‌باشد که آزمون آماری آنالیز واریانس، این اختلاف را معنادار نشان نداد ( $P < 0.05$ ). همچنین نتایج حاصل از بررسی‌های اینتراسی و اینترا اسی به ترتیب  $CV < 14\%$  و  $CV < 0.03$  را نشان داد.

## بحث

در مطالعه حاضر، نتایج تجزیه و تحلیل آماری بر روی دو گروه بیمار و سالم نشان داد که جهت حذف عوامل مخدوش‌کننده دو گروه به خوبی از نظر سن، جنس، میزان درآمد ماهانه و میزان تحصیلات همسان سازی شده بودند. گرچه میزان سطح سرمی بالای از سایتوکین IFN- $\gamma$  در بیماران مورد مطالعه مشاهده شد اما با توجه به پراکندگی شدید داده‌ها، این اختلاف معنادار نبود. بنابراین به نظر می‌رسد که سایتوکین مورد نظر در ایجاد نفروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دخالت ندارند. مطالعه وانگ و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی IL-6، IL-18 و TNF- $\alpha$  در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای عوارض نفروپاتی نسبت به بیماران دیابتی بدون عوارض نفروپاتی و گروه کنترل، افزایش معناداری دارند (۱۹). در مطالعه دیگری نشان داده شد که سطح سرمی کموکین IP-10 که در بسیج سلول‌های ایمنی به کلیه‌ها نقش مؤثری دارد، در بیماران دیابتی نوع ۲ نفروپاتیکی افزایش می‌یابد (۲۰). در همین راستا مطالعه چاو و همکاران نیز به نقش IFN- $\gamma$  در فعال‌سازی ماکروفاژها در کلیه اشاره دارد (۲۱).

با توجه به این مطالب به نظر می‌رسد که سایتوکین‌های التهابی نقش مؤثری در ایجاد عوارض کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارا می‌باشند. لازم به ذکر است که مطالعه دیگر مؤلفین بر روی ۱۸۰ بیمار

دیابتی نوع ۲ بدون عوارض نفروپاتی نشان داد که افزایش معناداری از سطح سرمی IFN- $\gamma$  در این دسته بیماران وجود دارد [مقاله منتشر نشده]. بنابراین به نظر می‌رسد که افزایش سطح سرمی این سایتوکین بیشتر از این‌که مربوط به نفروپاتی باشد، به وجود دیابت نوع ۲ در این افراد مربوط می‌باشد.

در مورد ارتباط سطح سرمی IFN- $\gamma$  و بیماری دیابت وقتی به مطالعاتی بر می‌خوریم که به کاهش توانایی سلول‌های سیستم ایمنی بیماران مبتلا به دیابت نوع یک در تولید و ترشح IFN- $\gamma$  اشاره دارند (۲۲)، موضوع کمی پیچیده می‌شود. نویسندگان مقاله حاضر بر این عقیده هستند که عدم توانایی سلول‌های ایمنی این افراد در تولید مقادیر کافی IFN- $\gamma$  خود دلیلی بر عدم فعالیت تنظیمی سیستم ایمنی در تولید سایتوکین IL-17A و در نتیجه ایجاد بیماری خودایمن دیابت نوع یک می‌باشد (۲۲). محققین دیگری از کشور آمریکا نیز به عدم توانایی کافی سلول‌های ایمنی بیماران دیابتی نوع یک برای تولید IFN- $\gamma$  در پاسخ به محرک‌ها در محیط آزمایشگاهی اشاره دارند (۲۳).

همان‌گونه که مشاهده می‌شود، مطالعات در زمینه دو بیماری دیابت نوع یک و ۲ نتایج کاملاً ضد و نقیضی را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد که علت را می‌توان در این مطلب جستجو کرد که بیماری دیابت نوع یک، نوعی بیماری کاملاً خود ایمن بوده (۲۲) و بنابراین نقش IL-17 در این میان می‌تواند مهم‌تر باشد. این در حالی است که در ایجاد دیابت نوع ۲ عوامل دیگری غیر از سیستم ایمنی نیز شرکت دارند. لازم به ذکر است که تیم تحقیقاتی ما (مؤلفین مقاله حاضر) در حال بررسی سطح سرمی دیگر سایتوکین‌ها و کموکین‌های درگیر در بیماری‌های خود ایمن در این دسته بیماران می‌باشند. در مجموع، بیماری نفروپاتی همراه دیابت نوع ۲ یک بیماری پیچیده بوده و به نظر می‌رسد که عوامل محیطی و ژنتیکی زیادی در ایجاد آن دخیل باشند. لذا بررسی جنبه‌های مختلف عوامل

کردند و همچنین از همه بیمارانی که بدون چشم‌داشتی اقدام به اهدای خون جهت انجام آزمایش‌ها کردند، تشکر و قدردانی را دارند. این مطالعه بر اساس یک طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است.

ژنتیکی و محیطی در این بیماران می‌تواند به درک بهتر این بیماری کمک نماید.

### تشکر و قدر دانی

از کارکنان محترم کلینیک دیابت بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) که در مرحله نمونه‌گیری کمک شایانی

### References

- Nathanson D, Nystrom T. Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: Targeting the endothelium. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 297(1-2):112-26.
- 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.
- Mavridis G, Souliou E, Diza E, Symeonidis G, Pastore F, Vassiliou AM, et al. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18(7):471-6.
- Tsiavou A, Degiannis D, Hatziagelaki E, Koniavitou K, Raptis SA. Intracellular IFN-gamma production and IL-12 serum levels in latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and in type 2 diabetes. *J Interferon Cytokine Res*. 2004; 24(7): 381-7.
- Cruz M, Maldonado-Bernal C, Mondragon-Gonzalez R, Sanchez-Barrera R, Wachter NH, Carvajal-Sandoval G, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon-gamma in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31(8): 694-9.
- Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 77(1): 47-57.
- Skopinski P, Rogala E, Duda-Krol B, Lipinska A, Sommer E, Chorostowska-Wynimko J, et al. Increased interleukin-18 content and angiogenic activity of sera from diabetic (Type 2) patients with background retinopathy. *J Diabetes Complications* 2005; 19(6): 335-8.
- Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci*. 2000; 67(3): 291-300.
- Tsiavou A, Hatziagelaki E, Chaidaroglou A, Koniavitou K, Degiannis D, Raptis SA. Correlation between intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) production by CD4+ and CD8+ lymphocytes and IFN-gamma gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Cytokine*. 2005; 31(2): 135-41.
- Cooke A. Th17 cells in inflammatory conditions. *Rev Diabet Stud*. 2006; 3(2): 72-5.
- Bever CT Jr, Panitch HS, Levy HB, McFarlin DE, Johnson KP. Gamma-interferon induction in patients with chronic progressive MS. *Neurology*. 1991; 41(7): 1124-7.
- Xie HF, Li J, Shi W. Effect of corticosteroids on the balance of Th cytokines in patients with systemic lupus erythematosus. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2002; 27(6): 533-5.
- Seconi J, Watt V, Ritchie DS. Nephrotic syndrome following allogeneic stem cell transplantation associated with increased production of TNF-alpha and interferon-gamma by donor T cells. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32(4): 447-50.
- Hoerbelt R, Benjamin CL, Shoji T, Houser SL, Muniappan A, Hasse RS, et al. The effects of tolerance on allograft damage caused by the innate immune system. *Transplantation*. 2008; 85(3): 314-22.
- Litonjua AA, Sparrow D, Guevarra L, O'Connor GT, Weiss ST, Tollerud DJ. Serum interferon-gamma is

- associated with longitudinal decline in lung function among asthmatic patients: the Normative Aging Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90(4): 422-8.
16. Ozer G, Teker Z, Cetiner S, Yilmaz M, Topaloglu AK, Onenli-Mungan N, et al. Serum IL-1, IL-2, TNFalpha and INFgamma levels of patients with type 1 diabetes mellitus and their siblings. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16(2): 203-10.
  17. Chen J, Liu X. The role of interferon gamma in regulation of CD4+ T-cells and its clinical implications. *Cell Immunol.* 2009; 254(2): 85-90.
  18. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Daneshmandi S, Hassanshahi G, Zarandi ER, Shamsizadeh A, et al. Evaluation of relation between IL-4 and IFN-g polymorphisms and type 2 diabetes. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 2009; 12 (2): 100-4.
  19. Wong CK, Ho AW, Tong PC, Yeung CY, Kong AP, Lun SW, et al. Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149(1):123-31.
  20. Xu H, Nakayama K, Ogawa S, Sugiura A, Kato T, Sato T, et al. [Elevated plasma concentration of IP-10 in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2005;47(5):524-30.
  21. Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC, Tesch GH. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury. *Kidney Int.* 2004; 65(1): 116-28.
  22. Halminen M, Simell O, Knip M, Ilonen J. Cytokine expression in unstimulated PBMC of children with type 1 diabetes and subjects positive for diabetes-associated autoantibodies. *Scand J Immunol.* 2001; 53(5): 510-3.
  23. Kukreja A, Cost G, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J Clin Invest.* 2002; 109(1):131-40.