مجله دیابت و لیپید ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۶) ۶۰۰-۵۸۵

بررسی نقش MMPs و پروتئین ۳-۳-۱۴ در ایجاد و بروز عوارض دیابت

سید علیرضا مهاجرانی[۱]، باقر لاریجانی[۱*]

چکیده

در بیماری دیابت، هیپرگلیسمی بیشترین نقش را در پیشرفت ضایعات بافتی دارد و با تأثیرگذاری بر روی عوامل ماتریکس بین سلولی می‌تواند منجر به تغییر ساختار، عملکرد و در نهایت نارسایی بافت یا ارگان مربوطه گردد. مهمترین اجزای تأثیرگذار بر روی ماتریکس، خانواده ماتریکس متالوپروتئین‌ها (MMPs) و آنزیم کنترل کننده تولید آنها در سلول یعنی ۳-۳-۱۴ می‌باشد. در سال‌های اخیر حجم زیادی از مقالات و طرح‌های پژوهشی به شناخت دقیق عملکرد و ارتباطات درون و برون سلولی این آنزیم‌های پروتئینی اختصاص یافته که گویای نقش مهم این آنزیم‌ها در تغییرات ساختار بافت، ترمیم و نیز بسیاری فرآیندهای بیماری‌زا می‌باشد. چگونگی ایجاد عوارض ناخواسته دیابت (عوارض قلبی و عروقی، نفروپاتی، درگیری‌های سیستم عصبی و ...) و همچنین تغییرات بافتی ناشی از آن و ارتباط آن با ماتریکس متالوپروتئین‌ها هدف اصلی این مطالعه می‌باشد. از سوی دیگر با نگاه کوتاهی بر خانواده جدیدی از داروها که با تأثیر بر این آنزیم‌ها در کاهش عوارض دیابت دخیلند راه‌های ایجاد تغییرات درمانی در سطح این پروتئین‌ها را بررسی می‌کنیم. لذا در این مقاله بر آن شدیم با مروری بر تازه‌ترین داده‌های علمی به بررسی عملکرد و تأثیرگزاری این آنزیم‌ها و مولکول‌های کنترل کننده آنها در اختلالات هیپرگلیسمی بپردازیم.

واژگان کلیدی: ماتریکس متالوپروتئیناز، دیابت، هیپرگلیسمی

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ ، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ ، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

مقدمه

بررسی دیابت و عوارض آن نشان می‌دهد که هیپرگلیسمی بیشترین نقش را در پیشرفت ضایعات بافتی دارد و با تأثیرگذاری بر روی عوامل ماتریکس بین سلولی می‌تواند منجر به تغییر ساختار، عملکرد و در نهایت نارسایی بافت یا ارگان مربوطه گردد [۲،۱]. مهمترین اجزای تأثیرگذار بر روی ماتریکس، خانواده MMPs و آنزیم کنترل کننده تولید آنها یعنی ۳-۳-۱۴ است.

ماتریکس متاوپروتئینازها و مهارکننده‌های بافتی آنها

MMPs گروهی از آنزیم‌ها هستند که مهمترین نقش را در شکل‌دهی ماتریکس خارج سلولی (ECM) ایفا می‌کنند. این آنزیم‌ها از نظر ساختار در محل فعال خود واجد یک اتم Zn می‌باشند که برای فعالیت کاتالیتیک آنزیم ضروری است [۳]. از آنجا که فعالیت این پروتئین‌ها نیاز به تنظیم دقیق و کنترل شده‌ای، دارد باید توسط مهارکننده‌های اختصاصی کنترل و مهار شوند. مهارکننده این آنزیم‌ها خانواده TIMPs بوده که از غلظت بالایی در سرم برخوردارند. از آنجا که این آنزیم‌ها در بسیاری از فرآیندها دخالت دارند، از سلول‌های مختلفی ترشح می‌گردند از جمله کراتینوسیت، فیبروبلاست، سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها، نوتروفیل، ماست سل و ائوزینوفیل که در بسیاری از فرآیندها دخیلند [۴]. این آنزیم‌ها به چندین زیر گروه که شامل کلاژنازها، ژلاتینازها، استروملایزین‌ها و نوع غشایی هستند تقسیم می‌شوند که هر زیر گروه شامل چندین MMP بوده که هر یک در شرایط و سلول خاصی نقش ایفا می‌کنند [۵].

ترجمه و ترشح MMPs به وسیله سایتوکین‌ها [(اینترلوکین-۱و۶ (IL-1,6)، tumor necrotic factor alpha (α TNF-) و هورمون‌های رشد مثل Transforming growth factor (TGFβ)، Endothelial growth factor (EGF) و Platete basic fibroblast growth factor و (PDGF) growth factor (bFGF)] تحریک شده و توسط داروها و مدیاتورهایی همچون کورتیکوستروییدها، رتینوییک اسید، هپارین و-IL 4مهار می‌شود [۶]. این تولید با کنترل ۳-۳-۱۴انجام شده و با بالا رفتن غلظت۳-۳-۱۴، تولید MMPs بالا رفته و کلاژن‌هایی که در جای مناسب نیستند تخریب می‌شوند اما در برخی از بیماری‌ها، عدم کنترل ۳-۳-۱۴، منجر به تولید بیش از حد MMPs شده که تخریب بیش از حد کلاژن‌های ماتریکس، کلاژن‌های غشای سلولی، کلاژن‌های تخریب شده (Denature) و ژلاتین‌ها را در پی دارد و مانع بازسازی بافت می‌شود [۷].

MMPs در پاتوژنز بیماری‌های قلبی- عروقی، کانسرها و بیماری‌های ریوی نقش اساسی دارند. در بیماری‌های قلبی- عروقی به خصوص در زمینه دخالت در روند آترواسکلروز و آنژیوژنز دخالت این پروتئین‌ها مشهود است. در سرطان‌ها در شروع کارسینوژنز و تخریب ساختمان بافت‌های اطراف و در نتیجه گسترش متاستاتیک تومور مؤثرند. در بیماری‌های مزمن ریوی سلول‌های التهابی بیشتری در بافت وجود دارند که با فعال شدن آنها و آزاد سازی الاستازها، تخریب ECM همراه با ترمیم غیر طبیعی آن رخ می‌دهد. همچنین MMPs نقش مهمی را در بازسازی بافت همبند پوست ایفا می‌کند و در اکثر بیماری‌های پوستی نقش عملیاتی دارد [۸،۹].

از سوی دیگر هیپرگلیسمی نیز می‌تواند منجر به تغییر در ماتریکس خارج سلولی شود؛ به این شکل که حتی در پانکراس موجب افزایش فیبروز و التهاب شده و طول عمر و برون ده این غده را کاهش می‌دهد [۱۰].

در حال حاضر مطالعات اندکی در مورد سطح سرمی MMPs صورت گرفته است؛ به عنوان یک مثال از تفاوت‌های بیماران دیابتی با افراد سالم می‌توان به یکی از تحقیقات انجام شده اشاره کرد که در شرکت کنندگانی که به طور کامل همسان شده بودند و تنها از نظر ابتلا به دیابت با هم تفاوت داشتند، نشان داده شد که غلظت MMP-9 و TIMP-1 در مقایسه با گروه سالم بالاتر است [۱۱]. در مطالعه دیگر نشان داده شد که با درمان هیپرگلیسمی، سطح سرمی MMPs و سایر فاکتورهای محرک تولید آن کاهش می‌یابد [۱۲]. پس می‌توان نتیجه گرفت که بررسی و مطالعه MMPs به عنوان تأثیرگذارترین مولکول‌های ماتریکس، می‌تواند دریچه‌های متعددی از یافته‌ها و تغییرات را در پاتوژنز بیماری دیابت به روی ما باز کند.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

پروتئین‌های ۳- ۳-۳-۱۴

پروتئین‌های ۳-۳-۱۴، خانواده بزرگی از پروتئین‌های اسیدی دایمریک با وزن تقریبی KD ۳۰ هستند که بنا به موقعیت آنها در ژل الکتروفورز و نیز شکست‌های بعد از DEAE سلولز کروماتوگرافی نامگذاری شدند. این آنزیم‌ها با بسیاری از مولکول‌های درون سلول باند شده و باعث تحریک یا مهار بسیاری از واکنش‌های درون و برون سلولی می‌شوند [۱۳]. این خانواده در بسیاری از سازوکارهای حساس درون سلولی مانند انتقال سیگنال‌ها، کنترل سیکل سلولی، آپوپتوز، پاسخ به استرس و نیز تغییرات منجر به بدخیمی دخیلند [۱۴]. عملکرد این پروتئین‌ها ابتدا به عنوان فعال کننده آنزیم تیروزین و تریپتوفان هیدروکسیلاز [۱۵،۱۶] و سپس به عنوان مهار کننده PKC [۱۷] شناخته شد. این خانواده در تمام یوکاریوت‌ها وجود دارد [۱۸،۱۹]. ارگانیسم‌های مختلف، ایزوفرم‌های مختلفی از آن را در بر دارند. در پستانداران ۷ ایزوفرم ($\gamma,\tau,\sigma,\zeta,\eta,\varepsilon,\beta$) به همراه گونه‌های فسفریله شده آنها وجود دارد.

پروتئین‌های ۳-۳-۱۴، ابتدا در داخل سلول کشف شدند اما در مطالعات بعدی نشان داده شد که این پروتیین‌ها می‌توانند در CSF بیماران کروتسفلد ژاکوب [۲۰] و در بیماری‌های ویروسی حاد مثل آنسفالیت و منتژیت به عنوان یک فاکتور تشخیصی و یک عامل شناسایی پاتوژنز بیماری [۲۱] در ترشحات خارج سلولی که توسط کراتینوسیت‌ها ترشح شده [۲۲] و نیز سرم و مایع سینوویال بیماران [۲۳] وجود داشته باشند.

این پروتئین‌ها در تولید MMPs نیز دخالت داشته و باعث تخریب کلاژن و از بین رفتن بافت فیبرو می‌شوند [۲۴،۲۵]. در سال‌های اخیر ارتباط پروتئین‌های ۳-۳-۱۴ با هیپرگلیسمی، تنظیم سیگنال‌های درون سلولی انسولین و متابولیسم قندها و چربی‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۶-۲۹].

نقش ماتریکس متاوپروتئینازها، مهارکننده‌های بافتی آنها و ۳-۳-۱۴ در پاتوژنز عوارض دیابت

عوارض میکروواسکولار

رتینوپاتی و ضایعات عصبی

یکی از عوارض سخت دیابت که منجر به از کار افتادگی بیماران می‌شود رتینوپاتی است. عامل اصلی تخریب رتین بیماران دیابتی آنزیم PKC (Protein Kinase C) می‌باشد که با تخریب عروق ریز رتین، منجر به اختلال در همودینامیک رتین شده و کاهش بینایی را به دنبال دارد و این آنزیم در بیمارن دیابتی از غلظت بالاتری برخوردار است [۳۰-۳۴].

علاوه بر آن، Kim و همکاران نشان داده‌اند که ζ ۳-۳-۱۴مهار کننده آنزیم PKC بوده و غلظت درون سلولی آن در بیماران دیابتی کمتر است و PKC بیشتر اجازه تخریب می‌یابد. نگاه به این ایزوتایپ از ۳-۳-۱۴ از آنجا جلب شد که این ایزوتایپ در تمایز سلول‌های عصبی، شکل پذیری سیناپس‌ها و اگزوسیتوز مؤثر بود. در واقع در این تحقیق نتیجه‌گیری شده که حفظ اتصال کمپلکس PKC/۱۴-۳-۳ می‌تواند در حفظ بینایی بیمار نقش آفرینی کند [۳۵].

از سوی دیگر با کاهش درون سلولی ۳-۳-۱۴، غلظت MMPs هم کاهش یافته؛ در نتیجه تجمع کلاژن‌ها در دیواره عروق رتین رخ داده و خون‌رسانی به مناطق انتهایی عروق کاهش می‌یابد و در نتیجه این عمل، آنژیوژنز صورت می‌گیرد و ترشح MMPs در مناطقی که فاقد رگ بودند، احتمالاً تحت تأثیر هیپوکسی بالا رفته تا تخریب کلاژن‌ها افزایش یافته و فضا برای ساخت رگ جدید فراهم آید. در برخی مطالعات پیشنهاد شده که می‌توان از سنجش غلظت این آنزیم‌ها به عنوان یک نشانگر فعال بودن رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو استفاده کرد [۳۶،۳۷].

در مطالعات مختلف نشان داده شده که افزایش قند خون با افزایش تولید MMPs در رتین همراه است. Giebel و همکاران نشان دادند که در مراحل اولیه رتینوپاتی دیابتی ژن‌های MMP-2, -9, -14 زیاد شده است [۳۸]. حتی در مورد سطح خونی MMP-9 نیز گزارش شده که در بیماران

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

دیابتی مبتلا به رتینوپاتی، MMP-9 از سطح بالاتری نسبت به بیماران بدون این عارضه برخوردار بوده است [۳۹].

مطالعاتی نیز بر روی ویتره چشم بیماران دیابتی انجام شده که نشان می‌دهد در رتینوپاتی دیابتی، غلظت MMP-2, -3, -9 در ویتره افزایش یافته که به منظور رگ‌زایی جدید[1] و تخریب ماتریکس برای پیشروی عروق جدید لازم است [۴۰،۴۱].

در مطالعه دیگری نشان داده شد MMP-2, -9 در روند آنژیوژنز موثر بوده و برای آنژیوژنز در رتین بیماران دیابتی لازم و ضرورند تا هم تهاجم به سلول‌های اندوتلیال انجام شود و هم Pigment epithelium-derived factor که عامل اصلی آنژیوژنیک در چشم است کاهش یابد [۴۲].

در مجموع و با توجه به مطالعات صورت گرفته بر روی ۳-۳-۱۴، MMP-2 و MMP-9 و دخالت‌های این پروتئین‌ها در آنژیوژنز در بافت‌های مختلف، به نظر می‌رسد در رتین نیز همین آنزیم‌ها منجر به پیشرفت عارضه و اختلال بینایی گردند.

عارضه شایع دیگر در بین بیماران دیابتی، نوروپاتی است که شایع‌ترین نوروپاتی در کشورهای غربی محسوب می‌شود. در مورد ارتباط MMPs و آنزیم‌های کنترل کننده آن مطالعات اندکی انجام شده اما به نظر می‌رسد که هیپرگلیسمی موجب اختلال عملکرد نورون‌ها می‌شود. از سوی دیگر با اختلال در عملکرد متالوپروتئینازها، هدایت عصبی و تخریب میلین[2] و بازتولید[3] آکسون‌ها نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۴۳]. در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده، از MMP-9 به عنوان یک عامل مؤثر در تشخیص Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) در بیماران دیابتی و افتراق آن از نوروپاتی ناشی از این بیماری یاد شده است [۴۴].

زخم پای دیابتی

زخم پای دیابتی یکی از ناتوان کننده‌ترین عوارض دیابت می‌باشد که بسیار شایع بوده و هزینه‌های زیادی را بر سیستم بهداشت و درمان تحمیل می‌کند [۴۵]. یکی از علل ایجاد این عارضه رابطه مختل بین سیتوکاین‌های پیش التهابی و غلظت‌های بالای MMPs می‌باشد.

در دیابت تمام مراحل ترمیم زخم به صورت غیر طبیعی انجام می‌شود و با کنترل هیپرگلیسمی به حالت طبیعی بر می‌گردد [۴۸-۴۶]. این مراحل شامل هموستاز (شامل انعقاد خون و پاسخ عروقی) التهاب (شامل مهاجرت سلول‌ها) تکثیر (شامل شکل‌دهی زخم و اپیتلیالیزاسیون) تجدید ساختار (شامل انقباض و بازآرایی[4])است [۴۹]. به عنوان مثال نشان داده شده که فیبروبلاست‌ها در مجاورت با هیپرگلیسمی با سرعت کمتری تکثیر می یابند [۵۰] و یا در جای دیگر در بیماران با کنترل نا مطلوب قند خون، مطالعات میکروسکوپی نشان داده است که خون‌رسانی کاپیلاری بسیار ضعیف‌تر بوده و ایسکمی در زخم‌های پای دیابتی در همین ارتباط است [۵۱].

مهمترین عامل در تخریب کلاژن‌ها و عدم بسترسازی مناسب برای ترمیم زخم، برخی از انواع ماتریکس متالوپروتئیننازها هستند که به عنوان کلاژنازها عمل می‌کنند. این MMP ها با تحریک IL-1، IL-6 و TNF-α و با کنترل ۳-۳-۱۴ تولید شده و با بالا رفتن غلظت ۳-۳-۱۴، تولید MMPs بالا رفته و کلاژن‌هایی که در جای مناسب نیستند تخریب می‌شوند؛ اما در برخی بیماری‌ها، عدم کنترل ۳-۳-۱۴ منجر به تولید بیش از حد MMPs شده که تخریب بیش از حد کلاژن‌های ماتریکس، کلاژن‌های غشای سلولی، کلاژن‌های دناتوره شده و ژلاتین‌ها را در پی دارد و مانع ترمیم زخم می‌شود [۵۲]. MMPs بالا در همراهی با پایین بودن مهارکننده‌های آنها در بافت‌های زخم پای دیابتی گزارش شده است [۵۳،۵۴]. در بسیاری از زخم‌های پوستی بیماران دیابتی، این نکته دیده شده که MMP-1, -2, -8 و 9 بالا رفته و در مقابل از غلظت TIMP-2 کاسته شده است [۵۵]. در زخم‌های مزمن هم در مقایسه با زخم‌های با ترمیم نرمال، تفاوت‌های ثابت شده‌ای بین دو گروه دیده شده است به نحوی که آنزیم‌های مخرب در زخم مزمن بیماران از غلظت بالاتری برخوردارند [۵۶]. در فیبروبلاست بیماران دیابتی در مقایسه با بیماران غیر دیابتی، MMP-2, -3

1- Neovascularization
2- Demyelinisation
3- Regeneration
4- Remodeling

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

افزایش چشم‌گیری داشتند [۵۷]. در یکی از مطالعات انجام شده توسط Ghahary و همکاران، نشان داده شد که ۳-۳-۱۴ سیگما، نقش اصلی را در تحریک کلاژنازها ایفا می‌کند.در واقع با ترشح ۳-۳-۱۴ از کراتینوسیت‌ها و عبور آن از غشای پایه، کلاژنازها (MMPS) فعال شده و کلاژن‌ها تخریب می‌شوند [۵۸].

در ارتباط با ترمیم زخم در بیماران دیابتی می‌توان گفت که بازوهای اجرایی تخریب ارگان‌ها، MMPS و ۳-۳-۱۴ هستند. به طور مثال در مورد دخالت‌های جلدی این آنزیم‌ها باید اشاره کرد که در مطالعه Lam و همکاران تزریق انسولین، بعد از ۳۶ ساعت در بیماران با هیپرگلیسمی، باعث مهار استراتیفین ترشحی از کراتینوسیت‌ها (۳-۳-۱۴) شده و در نتیجه ظهور ژن کلاژنازها کمتر شده و با کم شدن تولید MMPs تخریب کلاژن در درم کاهش یافته و محصولات فیبروبلاست‌ها در فضای درم باقی خواهند ماند و ترمیم زخم انجام خواهد شد [۵۹].

۳-۳-۱۴ در این قسمت یک فاکتور منفی در ترمیم زخم بوده به نحوی که از طریق تاثیر بر روی ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP) به خصوص MMP-1 به عنوان یک کلاژناز، مانع ایجاد بافت کلاژنی در محل آسیب شده و به طرق مختلف از بسته شدن لبه‌های زخم و ترمیم بافت زیر جلدی جلوگیری می‌کند؛ در واقع MMP-1 اولین خط ارتباطی ۳-۳-۱۴با خارج از سلول جهت اثر بر روی فیبرو بلاست‌هاست [۶۰].

در زخم‌های مزمن، سطوح بالایی از عوامل التهابی وجود دارند که به علت اختلال در سیستم ایمنی این افراد در محل باقی مانده‌اند و با تحریک ۳-۳-۱۴ و در نتیجه ترشح MMPs، در تخریب فضای زخم دخیلند [۶۱،۶۲]. در مورد زخم‌های مزمن و دخالت MMPs برای مثال به اثر MMP-2 در ترمیم زخم اشاره می‌شود. این پروتئین در حال حاضر به عنوان یک شاخص برای تعیین میزان بهبودی زخم معرفی شده است زیرا همزمان با کاهش آن، ترمیم زخم بهتر انجام می‌شود [۶۳] و یا نشان داده شده که غلظت MMP-1 در زخم‌های پای دیابتی در مقایسه با زخم‌های ترومایی افراد سالم بالاتر است؛ در مقابل TIMP-2 از غلظت کمتری برخوردار است [۶۴].

Muller و همکاران در مطالعه خود نشان داده‌اند که نسبت MMP-1/TIMP-1 می‌تواند به عنوان یک عامل پیشگویی کننده برای ترمیم زخم در بیماران دیابتی عمل کند به نحوی که اگر در هفته دوم بعد از آسیب این نسبت بالای ۰/۳۹ باشد، به معنای ترمیم مناسب زخم پای دیابتی نوروپاتیک است [۶۵].

علاوه بر تأثیراتی که هیپرگلیسمی بر روی ۳-۳-۱۴ دارد، قند خون بالا با گلیکاسیون برخی از اجزای ماتریکس نیز موجب اختلال در چینش کلاژن‌ها می‌گردد [۶۷،۶۶]. در مطالعاتی که بر پایه اطلاعات به دست آمده فعلی انجام شده، اثرات استفاده از داروهای حاوی مهارکننده‌های MMPs بررسی شده است به نحوی که امید این می‌رود با استفاده از ترکیبات TIMPs بتوان پروفایل ماتریکس بین سلولی را به نفع بهبود زخم تغییر داد [۶۸]. در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که در زخم‌های مزمن، سطوح بالایی از سلول‌های التهابی، پروتئینازها، هورمون رشد و گیرنده‌های ECM وجود دارد که با تحریک ۳-۳-۱۴ و در نتیجه افزایش MMPs در التیام زخم دخیلند [۶۹].

نفروپاتی

یکی از شایعترین دلایل End-stage renal disease نفروپاتی دیابتی است. بین ۲۰ تا ۳۰ درصد بیمارانی که به دیابت نوع ۱ یا ۲ مبتلا هستند، به سمت نفروپاتی پیش می‌روند که نیاز به درمان‌هایی بسیار پر هزینه و امکانات فراوانی دارد [۷۰،۷۱]. مطالعات اندکی بر روی ارتباط ۳-۳-۱۴ و نفروپاتی دیابتی انجام شده است. در حال حاضر بیشترین مطالعات بر روی نقش MMPs در نفروپاتی دیابتی است. همانطور که در دیگر عوارض دیابت اختلال در سطوح MMPs دیده شده است، در نفروپاتی دیابتی نیز این اختلاف مشاهده شده است.

در مراحل اولیه دیابت، اختلال نفوذپذیری گلومرول‌ها تابلوی غالب اتفاقات دیابتی در کلیه است در این حد که سطح بالای MMP-9 به عنوان یک عامل پروگنوستیک برای میکروآلبومینوری پیشنهاد شده است [۷۲]. در مراحل

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

پیشرفته‌تر فیبروز و افزایش ضخامت گلومرول‌ها رخ داده که نشان از کاهش فعالیت متالوپروتئینازها دارد [۷۳]. در این مرحله به دلیل افزایش ضخامت غشای پایه در گلومرول‌ها، کلیه‌ها به تدریج به سمت نارسایی پیش می‌روند و فیلتراسیون کاهش می‌یابد. در حال حاضر به خوبی مشخص شده است که هیپرگلیسمی منجر به افزایش اجزای ECM همچون کلاژن، فیبرونکتین و لامینین شده و سطح فیلتراسیون گلومرول‌ها کاهش می‌یابد [۷۴،۷۵].

در گلومرول‌های کلیه، هیپرگلیسمی باعث تخریب ماتریکس شده و آنزیم‌های پروتئولیتیک را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. گلوکز می‌تواند با افزایش تولید آنژیوتانسین ۲ در سلول‌های مرانژیال، منجر به ترشح TGF-ß1 شده که در نهایت موجب کاهش تخریب ماتریکس و انباشت بیش از حد کلاژن‌ها و در نتیجه ضخیم شدن لایه بازال گلومرول‌ها می‌گردد [۷۶]. برخی از انواع MMPs در این پاتوژنز دخیلند. کاهش MMP-2, -9 و افزایش TIMP-1در گلومرول‌های بیماران دیابتی در مقایسه با افراد سالم دیده شده که این یافته با تخریب ماتریکس خارج سلولی و انباشت کلاژن‌ها همخوانی دارد [۷۷]. علاوه بر این به دلیل بالا بودن قند، آنژیوتانسین II، TNF-β و Connective tissue growth factor (CTGF) در سلول‌های مزانژیوم مانع تولید MMPs شده و این منجر به افزایش عملکرد مهارکننده‌های آنها و تولید اجزای ماتریکس می‌شود [۷۸]. Yang و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی رت‌ها انجام دادند، نشان دادند که در سلول‌های کلیوی رت‌هایی که دیابتی streptozotocin-induced شده‌اند، غلظت MMP-3 کاهش یافته است [۷۹]. این نشان می‌دهد که سازوکارهای مهاری با تأثیر بر روی تعادل MMP/TIMP، موجب ایجاد نفروپاتی دیابتی می‌گردند [۸۰].

حال در طرف مقابل دیده شده که اگر انسولین در حیوانات آزمایشگاهی که قند خون بالا دارند استفاده شود، غلظت MMP-2 در گلومرول‌ها بالا رفته و در نتیجه اجزای ماتریکس تخریب شده و از ضخامت گلومرول کاسته خواهد شد [۸۱].

از سوی دیگر CTGF در نفروپاتی دیابتی افزایش یافته که خود منجر به مهار تخریب مختلط با واسطه TIMP-1, -2 در سرم بیماران دیابتی مبتلا به نفروپاتی نسبت به دیابتی‌های بدون این عارضه پایین‌تر بود؛ از طرف دیگر در مرحله بدتر شدن نفروپاتی و پیشرفت ضایعات گلومرولی، غلظت آنها بالاتر از حد طبیعی است؛ بدین معنی که با جلوگیری از عمل MMPs باعث افزایش بافت همبند در گلومرول می‌شوند [۸۲،۸۳].

عوارض ماکروواسکولار

عارضه دیگری که در بین بیماران دیابتی مشاهده می‌شود عوارض قلبی- عروقی است. این عوارض شامل درگیری‌های عضله میوکارد، آترواسکلروز، پرفشاری خون و هیپرلیپیدمی است [۸۴]. در مطالعات گذشته در مدل‌های آزمایشگاهی دیابت نوع ۲، دیده شده است که پرشدگی غیر طبیعی بطن‌ها با بالا بودن کلاژن در بافت میوکارد همراهی دارد. بدین معنی که در دیابت به دلیل عدم تخریب کلاژن‌ها، فضای خارج سلولی بزرگ شده و از قابلیت پذیرش بطن‌ها می‌کاهد [۸۵]. از سوی دیگر در عوارض دیابت همچون پرفشاری خون نشان داده شده است که دیواره عروقی به دلیل فیبروز ضخیم شده و در نهایت به فشار خون منجر می‌شوند [۸۶]. اینها همه نشان می‌دهند که احتمالاً در بیماران دیابتی، پروفایل کلاژن در دیواره عروق و عضله میوکارد زیادتر از معمول بوده و عوارض دیابت از نظر پاتوفیزیولوژیک بیشتر وابسته به این تغییرات مولکولی است. این مطالعه تغییر در تخریب کلاژن به دلیل فعالیت کمتر آنزیم MMPs و ۳-۳-۱۴ و افزایش فعالیت مهارکننده‌های آنها را مورد بررسی قرار می‌دهد. از سوی دیگر بر اثر هیپرگلیسمی، رادیکال‌های آزاد در خون تولید و باعث ایجاد استرس اکسیداتیو شده و عوارض دیابت را تشدید می‌کند. بسیاری از روندهای منجر به آسیب اکسیداتیو دیابتی، با میانجی‌گری ۳-۳-۱۴ انجام می‌شود [۸۷،۸۸].

آترواسکلروز

همانطور که مدت‌هاست مشخص شده، دیابت یک عامل خطر اصلی در ایجاد آترواسکلروز و عوارض قلبی- عروقی می‌باشد. از سوی دیگر افراد دیابتی بسیار زودتر و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

شدیدتر از جمعیت نرمال دچار آترواسکلروز می‌شوند [۸۹]. یکی از دلایل این امر، اختلال در سیستم MMP/TIMP است [۹۰]. آترواسکلروز یک فرآیند مزمن التهابی بوده که در اثر تجمع ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های عضله صاف و ماکروفاژها در جدار عروق و تشکیل پلاک ایجاد می‌گردد. فعال کننده‌های پلاسمینوژن موجب فعال شدن MMPs مربوط به ماکروفاژها شده و در نتیجه تخریب لایه عروقی را در پی دارند که این تخریب با ترمیم نامناسب همراه بوده و به ذخیره‌سازی چربی‌ها در جدار رگ و افزایش ضخامت دیواره عروق منتهی شده و پلاک حاصله دیواره رگ را تنگ می‌کند. بازهم در درگیری عروقی، نقش MMP-2, -9 بارزتر است. مشاهده شده که در سرم بیماران دیابتی نوع ۲ که مبتلا به آترواسکلروز اندام‌ها بوده‌اند، MMP-2, -9 از غلظت بالاتری برخوردار است [۹۱]. در برخی مطالعات نیز به دخالت MMPs بیشتری اشاره شده است. به عنوان مثال نشان داده شده است که MMP-1, -3, -7 در کنار MMP-2, -9 بیشترین اثرگذاری را بر روند آترواسکلروز دارند [۹۲،۹۳].

دیگر عارضه قابل ذکر در این بیماران، آترواسکلروز عروق بزرگ اندام‌هاست که منجر به ایسکمی در اندام‌های مذکور می‌گردد. اغلب این عارضه در اندام تحتانی مشاهده شده و نمود بالینی آن بصورت لنگش متناوب، از بین رفتن نبض‌های محیطی و ضایعات ایسکمیک جلدی در ناحیه اندام تحتانی می‌باشد. این ضایعات فرد را به مستعد پای دیابتی می‌کنند [۹۴]. در روند آترواسکلروز در عروق بزرگ اندام تحتانی نیز نقش MMPs تحت بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که در پلاک آترواسکلروتیک بیماران دیابتی، غلظت MMPs بالاتر بوده و تأکید شده که استفاده از TIMPs می‌تواند مانع پیشرفت ضایعات عروقی دیابت گردد [۹۵].

اما نتایج متناقضی نیز گزارش شده که با مطالعات بالا متفاوت است. در یکی از این مطالعات مشخص شد که MMP-3 و MMP-9 مانع رشد پلاک شده و پلاک را پایدار می‌کنند؛ ولی MMP-12 برعکس عمل می‌کند [۹۶]. این تناقضات احتمالاً به این دلیل است که مشخص نیست نمونه مورد بررسی در مطالعات قبلی در مراحل اولیه تشکیل پلاک بوده و یا در مرحله پایداری پلاک. شاید در آینده با طراحی مطالعه‌ای که پلاک‌ها را مرحله به مرحله بررسی کند و تأثیر هیپرگلیسمی را بر روی لایه‌های مختلف جدار رگ به صورت جداگانه مورد آزمایش قرار دهد، بتوان به نتایج دقیق‌تری دست یافت.

کاردیومیوپاتی

حدوداً ۱۲٪ مبتلایان به دیابت دچار کاردیومیوپاتی دیابتی می‌شوند [۹۷] و یک سوم بیماران نارسایی قلب بستری شده در بیمارستان، دچار دیابت هستند [۹۸]. بیماری دیابت از جهات گوناگون این بیماران را مستعد ضایعات قلبی- عروقی می‌کند این عوامل عبارتند از: دیس لیپیدمی، فشارخون بالا و اختلالات پلاکتی و انعقادی. با اختلال عصبی اتونوم که در دیابت اتفاق می‌افتد، این بیماران دچار ضایعات ایسکمیک بدون درد می‌گردند [۹۹]. کاردیومیوپاتی دیابتی از سه مرحله هیپرتروفی، آپوپتوز و فیبروز تشکیل شده است. در برخی مطالعات نشان داده شده که ۳-۳-۱۴، در آپوپتوز میوکارد که بر اثر افزایش بیش از حد فشار خون به وجود آمده و یا آپوپتوز بر اثر دیابت دخیل است [۱۰۰،۱۰۱]. در عوارض کاردیو واسکولار دیابت مثل فیبروز و هیپرتروفی، افزایش فعالیت پروتئین کیناز C دیده شده است [۱۰۲] که در بسیاری از مطالعات در قلب و آئورت حیوانات آزمایشگاهی دیابتی، دیده شده است [۱۰۳]. نکته قابل تأمل این که تنظیم این آنزیم به عهده ۳-۳-۱۴ است و با باند شدن با ایزوفرم‌های مختلف آن، نقش یک مهارکننده را ایفا می‌کند [۱۰۴] و در صورتی که ۳-۳-۱۴ غیر فعال شود، پروتئین کیناز C فعال شده و منجر به ایجاد عوارض قلبی می‌گردد [۱۰۵].

نشان داده شده است که هیپرگلیسمی به فیبروز میوکارد و هیپرتروفی بطن‌ها می‌انجامد [۱۰۶،۱۰۷]. در اینجا به یکی از اتفاقاتی که در نارسایی قلب از نظر فیزیوپاتولوژیک می‌افتد اشاره می‌کنیم و آن بازآرایی بطن‌هاست. تنظیم این تغییرات و تحول در ECM (Extracellular Matrix) بر عهده MMPs و این امر با کمک ۳-۳-۱۴ امکان‌پذیر است. پپتیدهای وازواکتیو به نسبت درگیری و شدت نارسایی قلبی، به عنوان عامل ساختن و تخریب بافت فیبروز در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

میوکارد عمل می‌کنند. فاکتورهای پیش‌ساز بافت فیبرو در قلب همچون نوراپینفرین، آنژیوتنسین II و اندوتلین-۱ به عنوان محرک سیستم MMP/TIMP عمل کرده و سنتز کلاژن را تحریک می‌کنند. در مقابل می‌توان با تحریک بیشتر MMPs توسط پپتیدهای ناتریورتیک و نیتریک اکساید مانع بازآرایی میوکارد شده و بافت فیبرو تشکیل شده را از بین برد. در واقع با یک دخالت فارماکولوژیک در سطح این مولکول‌های بیواکتیو مانع نارسایی قلبی در بیماران و جایگزینی بافت فیبرو به جای بافت طبیعی میوکارد شد [۱۰۸].

بعد از انفارکتوس میوکارد هم بازسازی ECM اتفاق می‌افتد که به ایجاد کاردیومیوپاتی اتساعی می‌انجامد [۱۰۹،۱۱۰]. بررسی اثرات MMPs در کاردیومیوپاتی دیابتی تا بدانجا پیش رفته که همراهی HDL پایین را با غلظت بالای سرمی MMP-9، به عنوان مهمترین عوامل خطر انفارکتوس میوکارد به حساب می‌آورند.

در مطالعه انجام شده توسط Lu و همکاران مشخص شد که در موش‌های دیابتی، سطح TIMP-1,4 افزایش داشته و سطح MMP-2, -9 کاهش یافته بود و در نتیجه نشان می‌دهد که MMP-TIMP dysregulation با هیپرتروفی بطن چپ، کژکاری میوکارد و فیبروز کاردیو واسکولار در ارتباط است [۱۱۱].در یک مطالعه دیگر نشان داد شد که TIMP-3، موجب کاردیو میوپاتی اتساعی خودبخودی می‌شود [۱۱۲]. از سوی دیگر دیده شده که در این بیماران آنژیوتانسین II و مواد اکسیدان حاصل از استرس، افزایش چشم‌گیر دارند [۱۱۵-۱۱۳]. آنژیوتانسین در پاسخ به تحریک هیپرگلیسمی بر روی سیستم رنین تولید می‌شود که با اثرگذاری مستقیم بر روی سیستم اکسیداتیو، منجر به پاسخ‌های سلول‌های میوکارد به این استرس‌ها می‌گردد. آنزیمی به نام Glycogen Synthase Kinase3β (GSK3β) که توسط ۳-۳-۱۴مهار می‌گردد، موجب این پاسخ‌ها در سلول‌های میوکارد می‌شود. در واقع در اینجا نشان داده شده که ۳-۳-۱۴ در جلوگیری از پاسخ‌های مخرب سلول‌های میوکارد به اثرات هیپرگلیسمی نقش اصلی را دارد و با مهار آنزیم فوق، می‌تواند این روند را کُند کند. مطالعه‌ای که در آینده می‌توان انجام داد این است که آیا می‌توان غلظت درون سلولی ۳-۳-۱۴ را بالا برد و تعادل را به نفع حفظ زندگی سلول بر هم زد و از پیشرفت کاردیو میوپاتی دیابتی جلوگیری کرد؟ در حال حاضر درمانی که برای این عارضه دیابت به کار می‌رود شامل بتا بلاکرها، تیازولیدینودیون و مهار کننده‌های ACE (مثلاً لوزارتان و تمپول) می‌باشد که شاید مورد آخر اساسی‌ترین نقش را ایفا می‌کند [۱۱۶].

می‌توان نتیجه گرفت که تغییرات حاصل از دیابت در عضله میوکارد به حدی است که مطالعات بیشتر برای استفاده درمانی از قابلیت‌های MMPs و ۳-۳-۱۴، می‌تواند به درمان بسیاری از عوارض پایدار قلبی دیابت که در کاهش شدید طول عمر بیماران مؤثرند، بیانجامد.

اختلالات دریچه‌ای قلب

نکته دیگر در بیماری‌های قلبی که بسیار شایع است، بحث کلسیفیکاسیون و دژنراسیون دریچه‌های قلب می‌باشد. آنچه مسلم است این که یکی از مهمترین گرفتاری‌ها که می‌تواند منجر به افت برون ده قلب، ایجاد آمبولی و تعویض دریچه شود، کلسیفیکاسیون دریچه‌ها می‌باشد. در مطالعات جدید دیده شده در بیمارانی که کلسیفیکاسیون دریچه دارند، بیان، ترجمه و تولید پروتئین ۳-۳-۱۴ و همین طور ژن P21 نسبت به گروه شاهد چندین برابر کمتر است. در واقع ۳-۳-۱۴ در همراهی با P21 به عنوان یک نقطه کنترل چرخه سلولی، چه در فاز G1 و چه در فاز G۲ عمل می‌کنند و محرک میتوز می‌باشند و کمبود آنها نشان از عدم تکثیر سلولی و ترمیم دارد و در نتیجه سلول‌های دریچه‌های قلبی دچار کلسیفیکاسیون و دژنراسیون می‌شوند. این کمبودها شاید به خاطر تهاجم طولانی ماکروفاژها و نیز جایگیری نابجای سلول‌های چربی باشد [۱۱۷]. شاید باز بتوان اضافه کرد که فیبروز اتفاق افتاده در روند دژنراسیون هم می‌تواند ناشی از کمبود کلاژنازها (MMPS) باشد که خود در راستای کمبود ۳-۳-۱۴ است. در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که از این دو نقطهٔ حساس چرخه سلولی، می‌توان به عنوان دو عامل پیشگیری کننده از اختلالات دریچه‌ای استفاده کرد و از طریق مداخلات دارویی، به غلظت لازم از آنها در درون سلول دست یافت.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

درگیری‌های عروقی

در سال‌های اخیر این نکته مورد توافق نظر است که MMPs نقش کلیدی را در بیماری‌های عروقی دارند و شناخت کامل آنها برای طراحی درمان‌های مؤثرتر، لازم است [۱۱۸]. دیابت عروق ریز و درشت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. حدود ۵۵٪ بیماران دیابتی از مشکلات عروق کرونر رنج می‌برند [۱۱۹]. معمولاً شدت و وسعت درگیری عروق کرونر در این بیماران از افراد عادی جامعه بیشتر است [۱۲۰]. در بیمارانی که مقاومت به انسولین دارند در گردش خون کرونری، MMP-2 غلظت کمتری دارد [۱۲۱] که این نشان دهنده بیشتر شدن بافت همبندی در جدار عروق کرونر و بسته شدن رگ دارد.

مشخص شده است که این خانواده (MMPs) در بازسازی دیواره عروقی نیز نقش مهمی را ایفا می‌کنند [۱۲۲]. ضایعات عروقی دیابت معمولاً به علت گسترش ECM، هیپرتروفی سلول‌های عضله صاف و پرولیفراسیون و ضخیم شدگی انتیمای اندوتلیوم می‌باشد [۱۲۳]. گلیکاسیون کلاژن‌ها یکی از تغییرات فضای خارج سلولی است که در اثر دیابت در عروق بزرگ به وجود می‌آید [۱۲۴] که در نتیجه منجر به سفتی دیواره عروق و افزایش فشار داخل آن خواهد شد. این اتفاقات طبیعتاً در عروق کوچکتر هم رخ می‌دهند. باز در بحث عروقی به نقش MMP-2, -9 اشاره شده است. در یکی از این مطالعات بیان شده که MMP-2 و 9 مانع شکل‌گیری انتیمای جدید در آسیب‌های عروقی شده و همچنین از پارگی پس از انفارکتوس میوکارد جلوگیری می‌کند [۱۲۵،۱۲۶] که دقیقاً MMP-11 و TIMP-1 عمل عکس آن را انجام می‌دهند [۱۲۸،۱۲۷].

همان طور که می‌دانیم نه تنها در دیابت آترواسکلروز بیشتر اتفاق می‌افتد، بلکه ترمیم عروق هم با مشکل روبه روست. نخست باید گفت که ترمیم عروق تحت تاثیر VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال) قرار دارد و با آنژیوستاتین مهار می‌شود. جالب است بدانیم که آنژیوستاتین بر اثر یک فرایند پروتیولیتیک که بر روی پلاسمینوژن اتفاق می‌افتد و توسط MMP-2 و 9 تحریک شده، ساخته می‌شود. بر همین پایه، فرضیات مختلفی طراحی شده که در یکی از فرضیات بررسی شده، ثابت شده است که در عروق بیماران دیابتی در پاسخ به انقباض عروقی، مقدار بیشتری MMPs در مقایسه با بیماران غیر دیابتی ترشح می‌گردد که این به معنای اثر هیپرگلیسمی بر روی ترشح MMPs می‌باشد. در واقع دیابت با تولید بیش از حد آنژیوستاتین، مانع اثرگذاری VEGF و ترمیم سلول‌های اندوتلیال می‌شود [۱۲۹].

در آزمایشی که بر روی سلول‌های عضله صاف عروق انجام شد، مشخص گردید که این سلول‌ها زمانی که در معرض هیپرگلیسمی قرار می‌گیرند، MMP-2 کمتری از خود بروز می‌دهند؛ در نتیجه شاید به همین دلیل دچار افزایش ضخامت لایه عضلانی رگ شده و تنگی عروق اتفاق می‌افتد [۱۳۰].

آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال و ترشح MMPs و مهارکننده‌های آنها تحت تاثیر هیپرگلیسمی قرار دارد. مثلاً ثابت شده که هیپرگلیسمی که منجر به آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال می‌شود را می‌توان با استفاده از اسید آسکوربیک یا TIMP-2 مهار کرد [۱۳۱]. در بررسی‌های دیگر، نشان داده شده که سلول‌های اندوتلیال در مجاورت هیپرگلیسمی TIMP-2 را کاهش داده که این در تقابل با عملکرد MMP-2 می‌باشد. یعنی بیشترین اثر مهاری بر روی MMP-2، از سوی TIMP-2 اعمال می‌شود و در هیپرگلیسمی این مهار وجود ندارد. در واقع استرس‌هایی مانند هیپرگلیسمی موجب آپوپتوز در سلول‌های اندوتلیال با واسطه تقویت MMP-2 می‌شود [۱۳۲]. البته باید یادآوری کرد که ۳-۳-۱۴، یکی از عوامل کلیدی در مرگ سلولی است و در نهایت هیپرگلیسمی با تأثیر بر روی آن، منجر به آپوپتوز می‌گردد.

داروهای جدید علیه عوارض دیابت با رویکرد اثرگذاری بر ماتریکس متاوپروتئینازها

اکثریت داروهایی که برای درمان دیابت استفاده می‌شوند، بر روی سیستم MMP/TIMP هم اثرگذارند. به عنوان مثال نشان داده شده است که فیبرات‌ها و استاتین‌ها که برای درمان هیپرلیپیدمی در بیماران دیابتی استفاده می‌شوند، باعث پایداری پلاک آترواسکلروتیک و بهبود عملکرد عروقی شده که این کار را با کاهش عملکرد سیستم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

MMP/TIMP انجام می‌دهند؛ همچنین مانع بازآرایی بطن‌ها در میوکارد ایسکمیک می‌شوند [۱۳۴،۱۳۳].

مصرف داروی شایع تیازولیدین دیون‌ها هم باعث کاهش غلظت سرمی MMP-2, -9 می‌شود [۱۳۵] و مت‌فورمین موجب کاهش فعالیت تخریبی MMPs می‌گردد [۱۳۶]. مصرف مهار کننده‌های ACE هم مانع میکروآلبومینوری می‌شود و هم سطح MMP-9 را در سلول‌های کلیوی کاهش می‌دهد [۱۳۷]. از سوی دیگر مصرف مهار کننده‌های ACE و ARB[1] باعث تغییرات مثبت در دیواره عروق شده و غلظت MMP-9 را افزایش داده تا از تراکم کلاژن نوع ۱ بکاهد و ضخامت دیواره عروق کم شود [۱۳۸]. مسدود کننده‌های کانال کلسیم و آسپرین هم با تأثیر بر روی سیستم MMP-9/TIMP-1 اثرات مثبتی در سیستم قلبی- عروقی بیماران دیابتی ایجاد می‌کنند [۱۴۰،۱۳۹].

استفاده از مهار کننده‌های MMPs هم اخیراً مورد مطالعه قرار گرفته است. مهار کننده‌های سنتتیک در درمان کانسرها و بیماری‌های روماتیسمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به نظر می‌رسد که کنترل عملکرد MMPs می‌تواند در کاهش مناطق ایسکمیک و جلوگیری از نارسایی بطن چپ مفید باشد [۱۴۱].

در یکی از روش‌های نوین درمانی که روی حیوانات آزمایشگاهی بررسی شد، با تزریق یک ویروس حاوی ژن MMP-1، فیبروز گلومرول‌ها کاهش یافته و عملکرد کلیوی بهبود یافت [۱۴۲]. از این روش شاید بتوان در آینده برای درمان بسیاری از اختلالات استفاده کرد. شایان ذکر است که هنوز برای استفاده از قابلیت‌ها و کاربردهای ۳-۳-۱۴ برای درمان عوارض دیابت، مطالعه عملی صورت نگرفته است.

نتیجه‌گیری

با توجه به وسعت مباحث در مورد دخالت‌های هیپرگلیسمی در تغییرات ماتریکس خارج سلولی، باید اشاره کرد که پیشگیری با کنترل دقیق قند خون، بهبود شاخص‌های زندگی و کاهش دیگر عوامل خطر موثر بر عوارض دیابت، بهترین راه جلوگیری از بروز اختلالات ارگان‌های مختلف بوده و می‌تواند به متعادل کردن سیستم MMPs/TIMPs منتهی گردد [۱۴۳] و بررسی بسیار گسترده‌تری برای شروع بکارگیری محرک‌ها یا مهار کننده‌های MMPs به ویژه در ارتباط با ۳-۳-۱۴ نیاز است.

1- Angiotensin Receptor Inhibitor

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

مأخذ

1. Alvin C.Powers. Diabetes Mellitus. In: Braunwald, Fauci, Kasper. Hamsons principles of Internal Medicine. 15th ed. *Mc Graw Hill* 2001. P2109-37.
2. Monnier VM, Bautista O, Kenny D, Sell DR, Fogarty J, Dahms W, Cleary et all. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1999; 48: 870-80.
3. Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic mplications. *Diabetes Care* 2005; 28: 461–471.
4. Abelardo Medina, Paul G. Scott, Aziz Ghahary, Edward E. Tredget. Pathophysiology of Chronic Nonhealing Wounds. *Journal of Burn Care & Rehabilitation* 2005; 4: 306-319.
5. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. Mol Aspects Med 2008; 29: 290-308.
6. Murphy G, Willenbrock F, Crabbe T, et al. Regulation of matrix metalloproteinase activity. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732: 31-41.
7. Soo C, Shaw WW, Zhang X, Longaker MT, Howard EW, Ting K. Differential expression of matrix Metalloproteinases and their tissuederived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 638–647.
8. Liju Yang, Paul G Scott, Carole Dodd, Abelardo Medina, Haiyan Jiao, Heather A Shankowsky, et al. Tredget. Identification of fibrocytes in postburn hypertrophic scar. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 398-404.
9. Skoog T, Ahokas K, Orsmark C, Jeskanen L, Isaka K, Saarialho-Kere U. MMP-21 is expressed by macrophages and fibroblasts in vivo and in culture. *Exp Dermatol Journal compilation Blackwell Munksgaard* 2006: 15: 775-783.
10. Ko SH, Hong OK, Kim JW, Ahn YB, Song KH, Cha BY, et al. High glucose increases extracellular matrix production in pancreatic stellate cells by activating the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2006; 98: 343-355.
11. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Ueda Y, Koide H. Effects of low-density lipoprotein apheresis on plasma matrix metalloproteinase-9 and serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in diabetic hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *ASAIO J* 2003; 49: 430-434.
12. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-684.
13. Jin J, Smith FD, Stark C, Wells CD, Fawcett JP, Kulkarni S, et al. Proteomic, functional, and domain-based analysis of in vivo 14-3-3 binding proteins involved in cytoskeletal regulation and cellular organization. *Curr Biol* 2004; 14: 1436-1450.
14. Xing H, Zhang S, Weinheimer C, Kovacs A, Muslin AJ. 14-3-3 proteins block apoptosis and differentially regulate MAPK cascades. *EMBO J* 2000; 19: 349-58.
15. Michael R. Roberts .14-3-3 Proteins find new partners in plant cell signaling. *Plant cell TRENDS in Plant Science* 2003; 8: 218-223.
16. Ichimura T, Isobe T, Okuyama T, Takahashi N, Araki K, Kuwano R, et al. Molecular cloning of cDNA coding for brain-specific 14-3-3 protein, a protein kinase-dependent activator of tyrosine and tryptophan hydroxylases. *Proc Nati Acad Sci USA* 1988; 85: 7084-7088.
17. Toker A, Ellis CA, Sellers LA, Atiken A. Protein kinase C inhibitor proteins. Purification from sheep brain and sequence similarity to lipocortins and 14-3-3 protein. *Eur J Biochem* 1990; 191: 421-429.
18. Van Heusden GP, Griffiths DJ, Ford JC, Chin-A-Woeng TF, Schrader PA, Carr AM, et al. The 14-3-3 proteins encoded by the BMH1 and BMH2 genes are essential in the yeast Saccharomyces cerevisiae and can be replaced by a plant homologue. *Eur J Biochem* 1995; 229:45-53.
19. Van Heusden GP, Wenzel TJ, Lagendijk EL, de Steensma HY, van den Berg JA. Characterization of the yeast BMH1 gene encoding a putative protein homologous to mammalian protein kinase II activators and protein kinase C inhibitors. *FEBS Lett* 1992; 302:145-50 .
20. Boston PF, Jackson P, Thompson RJ. Human 14-3-3 protein: radioimmunoassay, tissue distribution, and cerebrospinal fluid levels in patients with neurological disorders. *J Neurochem* 1982; 38, 1475-82.
21. Takeoka T. Cerebrospinal fluid examination in the infectious meningitis and encephalitis. *Nippon Rinsho* 1997; 55: 809-14.
22. Katz AB, Taichman, LB. A partial catalog of proteins secreted by epidermal keratinocytes in culture. *Invest Dermatol* 1999; 112: 818-821.
23. Ruhangiz Kilani, Walter Maksymowych, Alastair Aitken, Gilles Boire, Yves St-Pierre, Yunyuan Li, et al. Detection of High Levels of 2 Specific Isoforms of 14-3-3 Proteins in Synovial Fluid from Patients with Joint Inflammation. *J Rheumatol* 2007; 34: 1650-1657.
24. Poulalhon N, Farge D, Roos N, Tacheau C, Neuzillet C, Michel L, et al. Modulation of collagen and MMP-1 gene expression in fibroblasts by the immunosuppressive drug

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

rapamycin. A direct role as an antifibrotic agent?. *J Biol Chem* 2006; 281: 33045-33052.
25. Ghahary A, Karimi-Busheri F, Marcoux Y, Li Y, Tredget EE, Taghi Kilani R, et al. Keratinocyte-releasable stratifin functions as a potent collagenase-stimulating factor in fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1188-1197.
26. Ramm G, Larance M, Guilhaus M, James DE. A role for 14-3-3 in insulin-stimulated GLUT4 translocation through its interaction with the RabGAP AS160. *J Biol Chem* 2006; 281: 29174-29180.
27. Kirsten F. Hewlett, Kei Sakamoto, Andrew Garnham, David Cameron-Smith, Mark Hargreaves. Resistance Exercise and Insulin Regulate AS160 and Interaction With 14-3-3 in Human Skeletal Muscle. *Diabetes* 2007; 56: 1608-1614
28. Merla G, Howald C, Antonarakis SE, Reymond A. The subcellular localization of the ChoRE-binding protein, encoded by the Williams-Beuren syndrome critical region gene 14, is regulated by 14-3-3. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1505-1514.
29. Li MV, Chen W, Poungvarin N, Imamura M, Chan L. Glucose-mediated transactivation of carbohydrate response element-binding protein requires cooperative actions from Mondo conserved regions and essential trans-acting factor 14-3-3. *Mol Endocrinol* 2008; 22:1658-1672 .
30. Van Der Hoeven PC, Van Der Wal JC, Ruurs P, Van Dijk MC, Van Blitterswijk J. 14-3-3 isotypes facilitate coupling of protein kinase C-zeta to Raf-1: negative regulation by 14-3-3 phosphorylation. *Biochem J* 2000; 345: 297-306.
31. Van Der Hoeven PC, Van Der Wal JC, Ruurs P, Van Blitterswijk WJ. Protein kinase C activation by acidic proteins including 14-3-3. *Biochem J* 2000; 347: 781-785.
32. Meller N, Liu YC, Collins TL, Bonnefoy-Bérard N, Baier G, Isakov N, et al. Direct interaction between protein kinase C theta (PKC theta) and 14-3-3 tau in T cells: 14-3-3 over expression results in inhibition of PKC theta translocation and function. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 5782-91.
33. Wheeler-Jones CP, Leannonth MP, Martin H, Aitken A. Identification of 14-3-3 proteins in human platelets: effects of synthetic peptides on protein kinase C activation. *Biochem J* 1996; 315: 414-417
34. Matto-Yelin M, Aitken A, Ravid S. 14-3-3 inhibits the Dictyostelium myosin 11 heavy-chain-specific protein kinase C activity by a direct interaction: identification of the 14-3-3 binding domain. *Mol Biol Cell* 1997; 8: 1889-1899
35. Kim YH, Kim YS, Kang SS, Noh HS, Kim HJ, Cho GJ, et al. Expression of 14-3-3 zeta and interaction with protein kinase C in the rat retina in early diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1411-1415.
36. Jacqueminet S, Ben Abdesselam O, Chapman MJ, et al. Elevated circulating levels of matrix maealloproteinase-9 in type 1 diabetic patients with and without retinopathy. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 103-107.
37. Golubnitscheja G, Jaksche A, Moenkemann H, et al. Molecular imaging system for possible prediction of active retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Amino Acids* 2005; 28: 229-237.
38. Giebel SJ, Menicucii G, McGuire PG, et al. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest* 2005; 85: 597-607.
39. Jacqueminet S, Ben Abdesselam O, Chapman MJ, Nicolay N, Foglietti MJ, Grimaldi A, Beaudeux JL. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in type 1 diabetic patient with and without retinopathy. *Clin Chim Acta* 2006; 367: 103-107.
40. Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y, Tanaka Y, Imai M, Tsukahara S. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina* 2001; 21: 28-33.
41. Salzmann J, Limb GA, Khaw PT, Gregor ZJ, Webster L, Chignell AH, et al. Matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1091-6.
42. Naduk-Kik J, Hrabec E. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of diabetes mellitus and progression of diabetes retinopathy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008; 62: 442-450.
43. Jann S, Ramerio MA, Beretta S, et al. Diagnostic value of sural nerve matrix metalloproteinase–9 in diabetic patients with CIDP. *Neurology* 2003; 61: 1607-1610.
44. Jann S, Bramerio MA, Beretta S, Koch S, Defanti CA, Toyka KV, et al. Diagnostic value of sural nerve matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients with CIDP. *Neurology* 2003; 61: 1607-10.
45. Larijani B, Hasani RS. Overview of diabetic foot; novel treatments in diabetic foot ulcer. *Daru-Journal of Faculty of Pharmacy* 2008; 16: 1-6.
46. Tengrup I, Hallmans G, Agren MS. Granulation tissue formation and metabolism of zinc and copper in alloxan-diabetic rats. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1988; 22:41-5 .
47. Schaffer MR, Tantry U, Efron PA, Ahrendt GM, Thornton FJ, Barbul A. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible patho-physiologic correlation. *Surgery* 1997: 121: 513-519.
48. Bitar MS, Farook T, Wahid S, Francis IM. Glucocorticoid-dependent impairment of wound healing in experimental diabetes: amelioration

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

by adrenalectomy and RU 486. *J Surg Res* 1999:82:234-243.
49. Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil* 2005; 26: 306-19.
50. Hehenberger K, Hansson A. High glucose-induced growth factor resistance in human fibroblasts can be reversed by antioxidants and protein kinase C-inhibitors. *Cell Biochem Funct* 1997:15:197-201.
51. Flynn MD, Boolell M, Tooke JE, Watkins PJ. The effect of insulin infusion on capillary blood flow in the diabetic neuropathic foot. *Diabet Med* 1992; 9: 630-634.
52. Poulalhon N, Farge D, Roos N, Tacheau C, Neuzillet C, Michel L, et al. Modulation of collagen and MMP-1 gene expression in fibroblasts by the immunosuppressive drug rapamycin. A direct role as an antifibrotic agent? *J Biol Chem* 2006; 281: 33045-52.
53. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines,growth factors and proteases in acute and chronic wound. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 411– 420.
54. Bullen EC, Longaker MT, Updike DL, Benton R, Ladin D, Hou Z, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 236–240.
55. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweek S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloprotein ases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1011-1016.
56. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101:64-8.
57. Wall SJ, Sampson MJ, Levell N, Murphy G. Elevated matrix metalloproteinase-2 and -3 productions from human diabetic dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 2003; 149:13-6.
58. Ghahary A, Karimi-Busheri F, Marcoux Y, Li Y, Tredget EE, Taghi Kilani R, et al. Keratinocyte-releasable stratifin functions as a potent collagenase-stimulating factor in fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1188-97.
59. Eugene Lam, Edward E Tredget, Yvonne Marcoux, Yunyuan Li, Aziz Ghahary. Insulin suppresses collagenase stimulatory effect of stratifin in dermal fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 167-74
60. Aziz Ghahary,Yvonne Marcoux, Feridoun Karimi-Busheri, Yunyaun Li, Edward E, Tredget Ruhangiz, et al. Differentiated Keratinocyte-Releasable Stratifin (14-3-3 Sigma) Stimulates MMP-1 Expression in Dermal Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2005; 124:170-177
61. Wall SJ, Sampson M, Levell N, Murphy G. EIevatcd matrix metalloproicinasc-2 and -3 productions from human dia¬betic dermal fibroblasts. *Br I Dermarol* 2003, 149: 13-16.
62. Wctzler C, Kampfer H, Stallmeycr B, Frank S. Large and sustained induction of chcmokines during impaired wound healing in the genetically diabetic mouse: prolonged persistence of neutrophils and macrophages during the late phase of repair. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 245-53.
63. Karim RB, Brito BL, Dutrieux RP, Lassance FP, Hage JJ. MMP-2 assessment as an indicator of wound healing: A feasibility study. *Adv Skin Wound Care* 2006; 19: 324-7.
64. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1011-6.
65. Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med* 2008; 25: 419-26.
66. Duraisamy Y, Slevin M, Smith N, et al. effect of glycation on basic fibroblast growth factor induced angiogenesis and activation of associated signal transduction pathways in vascular endothelial cells: possible relevance to wound healing in diabetes. *Angiogenesis* 2001; 4: 277-288.
67. Abe H, Matsubara T, lehara N, et al. Type IV collagen is transcriptionally regulated by Smadi under advanced glycation end product (AGE) stimulation. *Biol Chem* 2004; 279:14201-6.
68. Gupta A, Upadhyay NK, Sawhney RC, Kumar R. A poly-herbal formulation accelerates normal and impaired diabetic wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16(6):784-90.
69. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, et al . Analysis of the acute and chronic wounds environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Rep Reg* 1999; 7: 442–452.
70. Thrailkill KM, Clay Bunn R, Fowlkes JL. Matrix metalloproteinases: their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Endocrine* 2009; 35: 1-10.
71. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Meysamie A, Abbasi M, Forouzanfar M, et al. The economic costs of diabetes: a population-based study in Tehran, Iran. *Diabetologia* 2009; 52: 1520-7.
72. Zaoui P, Cantin JF, Alimardani M, et al. Role of metalloproteinases and inhibitors in the occurrence and progression of diabetic renal lesion. *Diabetes-Matabol* 2000; 4: 25-29.
73. McLennan SV, Kelly DJ, Cox AJ. Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia* 2002; 45: 268-275
74. Kreisberg JI, Garoni JA, Radnik R, Ayo SH. High glucose and TGFß1 stimulate fibronectin

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

gene expression through a cAMP response element. *Kidney Int* 1994; 46: 1019–1024
75. Zhuang S, Kinsey GR, Rasbach K, Schnellmann RG. Heparin-binding epidermal growth factor and Src family kinases in proliferation of renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 459-68.
76. Singh R, Alavi N, Singh AK, Leehey DJ. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. *Diabetes* 1999; 48: 2066-73 .
77. McLennan SV, Martell SK, Yue DK. Effects of mesangium glycation on matrix metalloproteinase activities: possible role in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2002; 51(8): 2612-8.
78. Lindner TH, Mönks D, Wanner Ch, et al. Genetic aspects of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63:186-191.
79. Yang Q, Xie RJ, Yang T, Fang L, Han B, Zhang GZ, et al. Transforming growth factor-beta1 and Smad4 signaling pathway down-regulates renal extracellular matrix degradation in diabetic rats. *Chin Med Sci J* 2007; 22: 243-9.
80. McLennan SV, Wang XY, Moreno V, Yue DK, Twigg SM. Connective tissue growth factor mediates high glucose effects on matrix degradation through tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1: implications for diabetic nephropathy. *Endocrinology* 2004; 145: 5646-55.
81. Lee MP, Sweeney G. Insulin increases gelatinase activity in rat glomerular mesangial cells via ERK- and PI-3 kinase-dependent signalling. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 281-8.
82. Kanauchi M, Nishioka H, Nakashima Y, Hashimoto T, Dohi K. Role of tissue inhibitors of metalloproteinase in diabetic nephropathy. *Nippon Jinzo Gakkai* Shi 1996; 38: 124-8.
83. Rysz J, Banach M, Stolarek RA, Pasnik J, Cialkowska-Rysz A, Koktysz R, et al. Serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and metalloproteinase tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in diabetic nephropathy. *J Nephro*. 2007; 20: 444-52.
84. Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GY. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1737-48.
85. Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, et al. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a Type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101: 899–907.
86. Van Hoeven K, Factor S. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82: 848–855.
87. Watanabe K, Thandavarayan RA, Gurusamy N, Zhang S, Muslin AJ, Suzuki K, et al. Role of 14-3-3 protein and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Acta Physiol Hung* 2009; 96: 277-87.
88. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 365-73.
89. Rogowicz A, Zozulińska D, Wierusz-Wysocka B. The role of matrix metalloproteinases in the development of vascular complications of diabetes mellitus clinical implications. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 43-8.
90. Portic-Dobos V, Anstadt MP, Hutchinson J, et al. Evidence for a matrix metalloproteinases induction/activation system in arterial vasculature and decreased synthesis and activity in diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3063-3068.
91. Signorelli SS, Malaponte G, Libra M, et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripherial arterial disease. *Vasc Med* 2005; 10: 1-6.
92. Whalting C, McPheat W, Hurt-Camejo E. Matrix management assigning different role of MMP-2 and MMP-9 in vascular remodeling. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 2004; 24: 10-11.
93. Lottus JM, Naylor AR, Bell PRF. Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability. *Br J Surg* 2002; 89: 680-694.
94. Mark A ،creager victor J ،dzau VJ. Vascular disease of the extremities. In: isselbacher. Kj ، braunwald. E ،wilson. J ،martin. J and kasper. D (eds.). Harrison's principles of internal medicine. *New york: mcgraw hill*, 1998: 1135.
95. Kadoglou NP, Daskalopoulou SS, Perrea D, Liapis CD. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. *Angiology* 2005; 56: 173-89.
96. Johnson JL, George SJ, Newby AC, Jackson CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:15575-80.
97. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 612-6.
98. Reis SE, Holubkov R, Edmundowicz D, McNamara DM, Zell KA, Detre KM, et al. Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 733-8.
99. Nesto RW. Epidemiology of and risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus. Uptodate 8.1. 1998.
100. Xing H, Zhang S, Weinheimer C, Kovacs A, Muslin AJ. 14-3-3 proteins block apoptosis and differentially regulate MAPK cascades. *EMBO J* 2000; 19: 349-58.
101. Gurusamy N, Watanabe K, Ma M, Zhang S, Muslin AJ, Kodama M, et al. Dominant negative 14-3-3 promotes cardiomyocyte

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

apoptosis in early stage of type I diabetes mellitus through activation of JNK. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 773-80.
102. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-66.
103. Guo M, Wu MH, Korompai F, Yuan SY. Up regulation of PKC genes and isozymes in cardiovascular tissues during early stages of experimental diabetes. *Physiol Genomics* 2003; 12: 139-46.
104. Aitken A, Howell S, Jones D, Madrazo J, Martin H, Patel Y, Robinson K. Post-translationally modified 14-3-3 isoforms and inhibition of protein kinase C. *Mol Cell Biochem* 1995; 149-150: 41-9.
105. Gurusamy N, Watanabe K, Ma M, Zhang S, Muslin AJ, Kodama M, et al. Inactivation of 14-3-3 protein exacerbates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhanced expression of protein kinase C beta 2 in experimental diabetes. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:957-62.
106. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-99.
107. Brown RA, Anthony MJ, Petrovski P, Ren J. The influence of gender, diabetes, and acetaldehyde on the intrinsic contractile properties of isolated rat myocardium. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1(1):35-42.
108. Tsuruda T, Costello-Boerrigter LC, Burnett JC Jr. Matrix metalloproteinases: *pathways of induction by bioactive molecules* 2004; 9(l):53-61.
109. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherosclerosis: the good, the bad, the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251-262.
110. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; 378: 151-160.
111. Lin Lu, Qi Zhang, Li Jin Pu, Wen Hui Peng, Xiao Xiang Yan, Lin Jie Wang, et al. Dysregulation of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors is related to abnormality of left ventricular geometry and function in streptozotocin-induced diabetic minipigs. Int. *J Exp Path* 2008; 89: 125–137
112. Fedak PW, Smookler DS, Kassiri Z, Ohno N, Leco KJ, Verma S, et al. TIMP-3 deficiency leads to dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 2401-9.
113. Fiordaliso F, Li B, Latini R, Sonnenblick EH, Anversa P, Leri A, et al. Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats is angiotensin II-dependent. *Lab Invest* 2000; 80: 513-527.
114. Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, Li B, Chimenti S, Medow MS, et al. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes* 2001; 50:1414-24.
115. Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonoda N, et al. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S227-32.
116. Bell DSH (2002) Treatment of heart failure in patients with diabetes: clinical update. *Ethn Dis* 12, S1-S8.
117. Golubnitschaja, K. Yeghiazaryan, D. Skowasch, H. Schild, G. Bauriedel. p21 WAF1/CIP114-3-3 σ- gene expression in degenerated aortic valves: A link between cell cycle checkpoints and calcification. *Amino Acids* 2006; 31: 309-316
118. Newby AC, Johnson JL. Genetic strategies to elucidate the roles of matrix metalloproteinases in atherosclerotic plaque growth and stability. *Circ Res* 2005; 97: 958-60.
119. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-46.
120. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968; 18: 538-51.
121. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2021-6.
122. Beaudeux JL, Giral P, Brukert E. Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. Therapeutic aspects. *Ann Biol Clin* 2003; 61: 147-158.
123. Vraners D, Cooper ME, Dilley RJ, et al. Cellular mechanism of diabetic vascular hypertrophy. *Microvasc Res* 1999; 57: 8-18.
124. Turk Z, Misur I, Turk N, Benko B. Rat tissue collagen modified by advanced glycation: correlation with duration of diabetes and glycaemic control. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 813–820.
125. Johnson C, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 54-60.
126. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55-62.
127. Lijnen HR, Van Hoef B, Vanlinthout I, Verstreken M, Rio MC, Collen D. Accelerated neointima formation after vascular injury in mice with stromelysin-3 (MMP-11) gene inactivation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2863-70.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]

128. Creemers EE, Davis JN, Parkhurst AM, Leenders P, Dowdy KB, Hapke E, et al. Deficiency of TIMP-1 exacerbates LV remodeling after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H364-71
129. Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, McManus BM, van Breemen C, Okon EB. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. *Circ Res* 2006; 99: 140-8.
130. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW, Iguchi A. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 2001; 44: 433-6.
131. Yoshino A, Suzuki K, Urano T, Aoki K, Takada Y, Kazui T, et al. Enhanced secretion of tissue plasminogen activator by simultaneous use of retinoic acid and ascorbic acid from tissue cultured gastroepiploic artery. *Life Sci* 2002; 70: 1461-70.
132. Ho FM, Liu SH, Lin WW, Liau CS. Opposite effects of high glucose on MMP-2 and TIMP-2 in human endothelial cells. *J Cell Biochem* 2007; 101: 442-50.
133. Nakaya R, Uzui H, Shimizu H, Nakano A, Mitsuke Y, Yamazaki T, et al. Pravastatin suppresses the increase in matrix metallo-proteinase-2 levels after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 105(1): 67-73.
134. Lui KZ, Li JB, Lu HL, et al. Effects of Astragulus and sapanins of Panax notoginseng on MMP-9 in patients with type 2 diabetic macroangiopathy. *Zhonguo Zhong Yao Za Zi* 2004; 29: 264-266.
135. Dong FQ, Li H, Cai WM, Tao J, Li Q, Ruan Y, et al. Effects of pioglitazone on expressions of matrix metalloproteinases 2 and 9 in kidneys of diabetic rats. *Chin Med J* 2004; 117: 1040-4.
136. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2227-34.
137. Ebihara I, Nakamura T, Shimada N, Koide H. Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of micro-albuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 544-50.
138. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, Sleiman I, Rodella L, Rezzani R, et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005; 45:659-65.
139. Bellosta S, Canavesi M, Favari E, Cominacini L, Gaviraghi G, Fumagalli R, et al. correction of Lalsoacidipine, modulates the secretion of matrix metalloproteinase-9 by human macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 736-43.
140. Sampson M, Wall S, Baugh M, Worley J, Davies I, Hughes D, et al. Monocyte matrix and ADAM metalloproteinase expression in type 2 diabetes after aspirin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 45-51.
141. Kim MP, Zhou M, Wahl LM. Angiotensin II increases human monocyte matrix metalloproteinase-1 through the AT2 receptor and prostaglandin E2: implication for atherosclerotic plaque rupture. *J Luekoc Biol* 2005; 78: 195-201.
142. Aoyama T, Yamamoto S, Kanematsu A, Ogawa O, Tabata Y. Local delivery of matrix metalloproteinase gene prevents the onset of renal sclerosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Tissue Eng* 2003; 9:1289-99.
143. Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. What role do extracellular matrix changes contribute to the cardiovascular disease burden of diabetes mellitus? *Diabet Med* 2005; 22:1628-35.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-16]