

مروری بر اثر درمانی Humanin، پپتیدی نوین در درمان دیابت نوع ۲

• عاطفه علیرضایی

دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

• فاطمه صفری

دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

• راشد علیاری

دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

• دکتر ناهید عین الهی

دکترای تخصصی بیوشیمی، معاون پژوهشی و دانشیار گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

einolah@tums.ac.ir

خلاصه

دیابت نوع ۲ یک همه گیری به سرعت در حال رشد است که درمان های معمول کاهنده گلوکز و درمان های مبتنی بر انسولین افزایش های گزینیهایی را فراهم آورده اند ولی روشن نیست که آیا این درمان ها می توانند جلوی پیشرفت بیماری را بگیرند یا خیر. اهداف درمانی جدید بالقوه ای شناسایی شده اند و ترکیب های تازه ای در حال تولید هستند که موجب کاهش غلظت گلوکز خون با حداقل خطر هیپوگلیسمی و افزایش وزن می شوند و در عین حال حتی باعث حفظ توده سلول های بتا و افزایش کارایی می گردند. Humanin یک پپتید مشتق شده میتوکندریایی است که از ۲۴ آمینو اسید تشکیل شده است. میزان این پپتید همراه با افزایش سن رو به کاهش می گذارد که می تواند منجر به بروز بیماری های قلبی - عروقی، آلزایمر و... گردد. قدرت پپتید Humanin در بهبود عملکرد انسولین می تواند یک روش درمانی جدید برای بیماری دیابت به شمار رود. Humanin با مهار فاکتور رشد شبه انسولینی متصل به پروتئین (IGFBP-3) اثر قوی تری را در بهبود عملکرد انسولین اعمال می کند که می تواند یک هدف برای تولید دارو به شمار رود. لذا هدف از این مقاله، مروری بر عملکرد پپتید Humanin در بدن و مکانیسم عمل آن در بهبود بیماری دیابت می باشد.

روش کار: این مطالعه مروری، با جستجوی مقالات در پایگاه های اطلاعاتی Pubmed، scopus، magiran، Ovid، proquest با کلیدواژه های Humanin peptide، دیابت شیرین و دیابت نوع ۲ طی سال های ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۴ انجام گردید. از بین ۴۵ مقاله به دست آمده ۳۸ مقاله که متن کامل آن ها موجود بود، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها و نتایج: نتایج مطالعات نشان می دهد که Humanin مرگ سلولی را سرکوب کرده و باعث حفاظت سلول ها از استرس اکسیداتیو می گردد. همچنین این پپتید باعث افزایش ترشح انسولین و متابولیسم گلوکز و سبب کاهش قند خون می گردد.

پیشنهادهای: با توجه به یافته های مقالات به نظر می رسد که پپتید Humanin اثرات مفیدی را در شرایط داخل بدن و آزمایشگاهی داشته باشد. کشف این پپتید می تواند یک روش درمانی جدید برای بهبود بیماری دیابت به شمار رود. با این وجود لازم است که تحقیقات بیشتری در رابطه با اثر بخشی این ماده و همچنین بی ضرر بودن آن با در نظر گرفتن متغیرهای مختلف نظیر سن، جنس، ژنتیک و دوز مصرفی صورت بگیرد.

کلید واژه ها: Humanin peptide، دیابت شیرین، دیابت نوع ۲



مقدمه

از دیابت می‌باشد. بیش از ۸۰٪ هزینه‌های دیابت مربوط به بستری شدن به ویژه بستری به دلیل عوارض مزمن آن می‌باشد [۱۱]. اهداف درمانی جدید بالقوه‌ای شناسایی شدند و ترکیبات تازه‌ای در حال تولید هستند که موجب کاهش غلظت گلوکز خون با حداقل خطر هیپوگلیسمی و افزایش وزن می‌شوند و در عین حال باعث حفظ توده سلول‌های بتا و افزایش کارایی می‌گردند. Humanin یک پپتید مشتق شده میتوکندریایی است که از ۲۴ اسید آمینه تشکیل شده است. قدرت پپتید Humanin در بهبود عملکرد انسولین می‌تواند یک روش درمانی جدید برای بیماری دیابت به شمار رود [۱۲]. لذا هدف از این مطالعه مروری بر عملکرد پپتید Humanin در بدن و مکانیسم عمل آن در بهبود بیماری دیابت می‌باشد.

روش جستجو

این مطالعه مروری، با جستجو در متون موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی، Scopus، Google scholar، Pubmed، proquest و فارسی شامل، Iranmedex، SID، Magiran و با کلیدواژه‌های Humanin، دیابت شیرین، دیابت نوع دو، هایپرگلیسمی^۳ مربوط به سال‌های ۱۹۹۷ تا ۲۰۱۴ انجام گردید. جستجو به مقالات با زبان انگلیسی و فارسی که متن کامل آن‌ها موجود بود، محدود گردید. به طور کلی از بین ۴۵ مقاله به دست آمده ۳۸ مقاله که متن کامل آن‌ها موجود بود، مورد بررسی قرار گرفت.

ساختار پپتید Humanin

طول پپتید Humanin به محل تولید آن بستگی دارد، اگر داخل میتوکندری تولید شود از ۲۱ اسید آمینه و اگر خارج از میتوکندری تولید شود از ۲۴ اسید آمینه تشکیل می‌شود. هر دوی این پپتیدها دارای فعالیت بیولوژیکی هستند [۱۳]. توالی پپتید ۲۴ اسید آمینه‌ای شامل Met, Ala, Pro, Arg, Gly, Phe, Ser, Cys, Leu, Leu, Leu, Leu, Thr, Ser, Glu, Ilo, Asp, Leu, Pro, Val, lys, Arg, Arg, Ala است [۱۲]. این پپتید به دنبال تحقیقات انجام شده در بیماری آلزایمر، فرایند آپوپتوز و بررسی سیگنالینگ IGF-1^۴ کشف شد [۱۶-۱۴].

دیابت قندی شایع‌ترین اختلال متابولیک مزمن، همراه با افزایش قند خون در انسان است که می‌تواند ناشی از فقدان انسولین (دیابت نوع ۱) یا مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین همراه با کاهش ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده (دیابت نوع ۲) باشد [۱]. دیابت یک بیماری مزمن پیشرونده است که عوارض جانبی و مرگ‌ومیر زیادی در پی دارد [۲]. شیوع جهانی آن بسیار زیاد بوده و همچنان در حال افزایش است [۳]. تقریباً ۱۵۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به آن مبتلا هستند و انتظار می‌رود این رقم در ۲۰ سال آینده دو برابر شود [۴]. این بیماری عوارض میکرو و سکولار^۱ و ماکرو و سکولار^۲ را افزایش می‌دهد [۵]. به گونه‌ای که عوارض قلبی عروقی، سکته مغزی و قطع اندام تحتانی از علل اصلی هزینه‌های درمانی می‌باشند [۶]. طی دهه‌های اخیر، مطالعات همه گیر شناختی (اپیدمیولوژیک) متعددی درباره شیوع دیابت نوع ۲ در کشور ایران به انجام رسیده که بر پایه آن‌ها جمعیت افراد مبتلا به دیابت در ایران بیش از ۱/۵ میلیون نفر برآورد شده است. بر اساس پیش‌بینی سازمان جهانی بهداشت (WHO) انتظار می‌رود که تعداد بزرگسالان (۲۰ ساله و بالاتر) مبتلا به دیابت در سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر برسد [۷]. هم اکنون بیش از سه میلیون نفر در ایران مبتلا به دیابت هستند که بر اساس برآورد سازمان جهانی بهداشت، چنانچه اقدامات موثری صورت نپذیرد این تعداد تا سال ۲۰۳۰ نزدیک به ۷ میلیون نفر خواهد رسید [۸]. طبق آمار جهانی در سال ۱۹۹۷ تعداد مبتلایان به دیابت ۱۲۴ میلیون نفر بود که اغلب آنان (۹۷٪) مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند [۹]. دیابت به عنوان یک مشکل بهداشتی که کیفیت زندگی بیماران را تهدید می‌کند، می‌تواند منجر به عوارض حاد و مزمن شود و یکی از علل مهم ناتوانی و مرگ و میر در بسیاری از کشورها محسوب می‌شود [۱۰]. با توجه به این که طول عمر افراد دیابتی به دلیل عوارض آن حدود ۱۰ سال کمتر از جمعیت عمومی است که تعدادی از این سال‌ها به دلیل مرگ زودرس ناشی از بیماری و تعدادی، به دلیل زندگی توأم با ناتوانی ناشی

1- Micro vascular

2- Macro vascular

3- hyperglycemia

4- Insulin-like growth factor 1

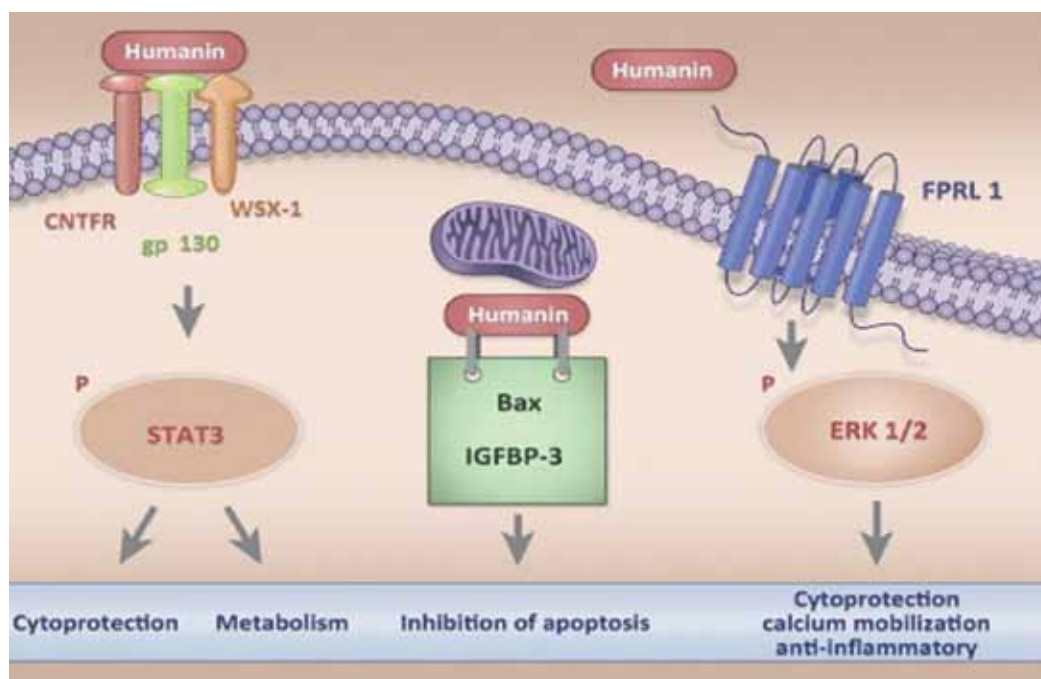
اثر محافظتی Humanin

بدن یافت می‌شود. بررسی‌ها نشان داده که این پپتید در بیضه موش سالم و روده بزرگ آن و همچنین در مغز، روده بزرگ، قلب، تخمدان، کلیه، پانکراس و بیضه جوندگان وجود دارد و در انسان نیز در CSF، مایع منی و پلاسما یافت می‌شود [۱۲].

مکانیسم عمل Humanin

مکانیسم عمل Humanin از طریق تعادل خارج سلولی با رسپتور سه گانه متشکل از gp130^۲، wsx1^۳ و CNTFR^۴ و همچنین تعامل با رسپتور شبه فرمیل پپتیدی^۱ می‌باشد. تعامل درون سلولی از طریق ارتباط با BAX^۵، Tbid^۶، IGFBP3^۷ و TRIM11^۸ صورت می‌گیرد [۱۴، ۱۵، ۲۵، ۲۶]. (شکل ۱)

نتایج آزمایش‌ها نشان می‌دهد که پپتید Humanin در محیط کشت سلولی اثر محافظتی بر نورون‌ها و سایر سلول‌ها دارد. همچنین تحقیقات حاکی از آن است که این پپتید باعث مصونیت نورون‌ها از بیماری هانتینگتون^۱، سکنه مغزی و بیماری‌های پریونی می‌شود [۱۷-۱۹]. همچنین ثابت شده است که این پپتید در حفاظت سلول‌های بتای پانکراس و افزایش حساسیت سلول‌ها به انسولین نقش دارد [۱۲، ۲۰]. از طرف دیگر این پپتید سلول‌ها را در برابر استرس اکسیداتیو حفظ کرده و از تشکیل پلاک‌های آترو اسکروز جلوگیری می‌نماید و خطر حمله قلبی را کاهش می‌دهد [۲۱-۲۴]. Humanin به دو فرم داخل سلولی و خارج سلولی در



شکل ۱

- 1 - huntington
- 2- Glycoprotein 130
- 3-ciliary neurotrophic factor receptor
- 4-formylpeptid-like 1
- 5-Bcl-2-associated X protein
- 6-truncated Bid
- 7-Insulin-like growth factor-binding protein 3
- 8-tripartite motif containing 11



استرس اکسیداتیو

ثابت شده که استرس اکسیداتیو عامل مهمی در بروز بیماری‌های مختلف است. در بیماری دیابت اکسیداسیون خود به خودی قند خون، باعث تولید استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۷]. آزمایش‌های مختلفی روی تاثیر Humanin بر استرس اکسیداتیو صورت گرفته است. مطالعه yong و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان می‌دهد که کشت سلول‌های شبکه رت‌ها به همراه Humanin می‌تواند سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو ناشی از پر اکسید هیدروژن^۱ حفظ نماید. همچنین این مطالعه نشان داد که افزایش مقادیر هیدروژن پر اکسید باعث کاهش سطح Humanin در پلاسما می‌شود [۲۸]. علاوه بر این، یافته‌های تحقیقات نشان می‌دهند که غلظت پلاسمایی LDL در رت‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابد که این فاکتور، همراه با افزایش استرس اکسیداتیو باعث ایجاد آترواسکلروز می‌گردد [۳۰]. بررسی‌های Bachar و همکاران نیز بیان می‌کند که Humanin قادر به حفاظت سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از LDL اکسید شده می‌باشد [۲۱].

مرگ سلولی^۲

مطالعات نشان می‌دهند که غلظت بالای گلوکز سبب افزایش بیان پروتئین Bax در سلول می‌شود. Bax یکی از پروتئین‌های تنظیم کننده آپوپتوز می‌باشد که موجب افزایش نفوذ پذیری غشای میتوکندری می‌شود که به تبع آن سیتوکروم C از میتوکندری آزاد می‌شود و با Apaf1 تشکیل کمپلکس آپوپتوزوم می‌دهد. این کمپلکس موجب فعال شدن مسیر کاسپاز ۹ و مسیر کاسپاز ۳ می‌گردد. Bax همچنین می‌تواند موجب آپوپتوز غیر وابسته به کاسپاز نیز شود [۳۰-۳۲]. Humanin فعالیت ضد آپوپتوزی خود را از طریق تعامل با پروتئین‌های ضد آپوپتوز از جمله BCL و از طریق کاهش سیگنال‌های آبخاری آپوپتوز اعمال می‌کند [۳۳].

متابولیسم گلوکز

هورمون‌های رشد شبه انسولینی (IGF) به دلیل این که اثرات شبه انسولینی به سلول‌ها اعمال می‌کند، فاکتورهای

شبه انسولینی نامیده می‌شوند. این فاکتورها باعث تحریک و افزایش ورود گلوکز به سلول‌ها و متابولیسم قندها می‌شوند [۳۴]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که Humanin در تنظیم هموستاز گلوکز نقش دارد. مقاومت به انسولین و تغییر در ترشح انسولین با بیماری‌های مربوط به سن مانند دیابت نوع ۲ و آلزایمر همراه است. از آنجایی که بین بیماری آلزایمر و مقاومت به انسولین ارتباطی وجود دارد، فرض می‌شود که Humanin در حساسیت به انسولین تاثیر بگذارد. گروه Muzumdar اخیراً نقش Humanin را در متابولیسم گلوکز نشان داده اند آنان با تزریق Humanin به داخل بطن مغز نشان داده اند که Humanin باعث بهبود حساسیت به انسولین از طریق افزایش فسفریلاسیون STAT3 در کبد و سلول‌های محیطی در موش‌ها می‌شود [۱۲]. مولکول‌های مبدل سیگنال و فعال کننده نسخه برداری (STAT) در پی اتصال هورمون‌های رشد، انسولین و هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی فعال می‌شوند و اثرات خود را اعمال می‌کنند [۳۵]. نتایج مطالعات نشان داده اند که پیام‌های STAT3 در هیپوتالاموس برای اثرات Humanin در متابولیسم گلوکز ضروری است. تزریق همزمان Humanin با مهار کننده‌های STAT3 در بطن سوم مغز به طور کامل توانایی Humanin را در تنظیم عملکرد انسولین محیطی کاهش داد، به طوری که سیگنال‌های STAT3 در هیپوتالاموس مهار شده و اثرات آنالوگ‌های Humanin در کبد به طور کامل از بین می‌رود. فسفریلاسیون و فعالیت STAT3 در هیپوتالاموس به عنوان نقش محوری در تنظیم تعادل انرژی عمل می‌کند. همچنین تاثیر Humanin در بهبود متابولیسم گلوکز با اتصال Humanin به پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولین 3 (IGFBP-3) در هیپوتالاموس اتفاق می‌افتد [۱۲]. پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولین ۳، یک تنظیم کننده منفی برای فاکتور رشد شبه انسولین است، به طوری که با اتصال به IGF1 و مهار آن مانع از تقسیم سلولی شده و آپوپتوز را القا می‌کند [۳۶]. بنابراین Humanin با میل پیوندی بالایی به IGFBP-3 متصل شده و در نهایت با بلوک کردن

1-hydrogen peroxide
2-apoptosis

IGFBP-3 باعث مهار مرگ سلولی می‌گردد. اثر تنظیمی Humanin در متابولیسم گلوکز، شامل حفاظت سلول‌های پانکراس می‌باشد [۳۷]. مطالعه اخیر توسط Hoang و همکاران نشان داد که Humanin ممکن است یک عامل بقای قوی برای سلول‌های اندوکراین پانکراس باشد و از آنجایی که در تحقیقات ثابت شده است که آپوپتوز سلول‌های پانکراس، نقش مهمی را در پاتوژنز بیماری دیابت ایفا می‌کند، در نتیجه پیشنهاد می‌شود که Humanin می‌تواند یک گزینه درمانی مناسب برای بیماران دیابتی به شمار رود [۳۸].

بحث و نتیجه‌گیری

دیابت، بیماری متابولیک مزمنی است که منجر به صدمه به ارگان‌های مختلف بدن و کاهش طول عمر فرد می‌شود. این بیماری با عواقب جدی کلینیکی، اجتماعی و اقتصادی همراه است. دیابت به دلیل افزایش سن جمعیت، افزایش شیوع چاقی به علت کم تحرکی، مصرف بیشتر قندهای ساده و غذاهای با کالری بالا شیوع فزاینده‌ای یافته است، به طوری که انتظار می‌رود تعداد افراد مبتلا به دیابت در سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر برسد. Humanin یک پپتید

مشتق شده میتوکندریایی است که مقدار آن با افزایش سن رو به کاهش می‌گذارد. این پپتید می‌تواند مکانیسم‌های دخیل در پاتوژنز دیابت را تغییر دهد. مطالعات بالینی متعددی نشان می‌دهد که نتایج امیدوار کننده‌ای در استفاده از پپتید Humanin در بهبود عملکرد انسولین و افزایش حساسیت سلول‌ها نسبت به آن وجود دارد و همچنین این پپتید باعث افزایش بقای سلول‌های بتای پانکراس از طریق مهار پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولین 3 (IGFBP-3) می‌شود. بررسی‌ها نشان داده است که Humanin ترشح انسولین را در سلول‌های جزایر لانگرهانس و همچنین در سلول‌های محیط کشت افزایش می‌دهد. با توجه به این یافته‌ها، Humanin اثر مستقیم روی سلول‌های بتا دارد. Humanin با تاثیر بر ترشح انسولین وابسته به گلوکز و تنظیم عملکرد آن می‌تواند یک گزینه درمانی مناسب محسوب شود. با این وجود لازم است که تحقیقات بیشتری در رابطه با اثر بخشی این پپتید و همچنین بی ضرر بودن آن با در نظر گرفتن متغیرهای مختلف مانند جنس، سن، ژنتیک و میزان مصرفی صورت بگیرد.



References

- 1- Sreemantula S; Kilari EK; Vardhan VA; Jaladi R. Influence of antioxidant (L- ascorbic acid) on tolbutamide induced hypoglycemia/antihyperglycemia in normal and diabetic rats. *BMC Endocr Disord* 2005; 5:2.
- 2- Kleefstra N; Houweling ST; Bakker SJ; Verhoeven S; Gans RO; Meyboom-De Jong B, et al. Chromium Treatment Has no Effect in Patients With Type 2 Diabetes in a Western Population: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2007;30(5):1092-6.
- 3- King H; Aubert RE; Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025: Prevalence, Numerical Estimates, and Projections. *Diabetes Care* 1998;21(9):1414-31.
- 4- Freeman H; Cox RD. Type-2 Diabetes: a Cocktail of Genetic Discovery. *Hum Mol Genet* 2006 Oct 15;15 Spec No 2:R202-9.
- 5- Huang ES; Brown SE; Ewigman BG; Foley EC; Meltzer DO. Patient Perceptions of Quality of Life With Diabetes-Related Complications and Treatments. *Diabetes Care* 2007;30:2478-2483.
- 6- Gaede P; Vedel P; Larsen N; Jensen GV; Parving HH; Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-93.
- 7- World Health Organization. The world Health Report 1997: Conquering suffering, enriching humanity Geneva: World Health Organization; 1997;18(3-4):248-60.
- 8- Recommendations for Health care system and self-management Education Interventions to reduce morbidity and mortality from diabetes, *American Journal of Preventive Medicine*, 2002; 22: 10-14.
- 9- Amos AF; MC Carty DJ; Zimmer P. The rising global burden of Diabetes and its complications: estimates and projection to the year 2010. *Diabetes Med* 1997; 14: 81-5.
- 10- Welschen L. Disease management for patients with type 2 diabetes: towards patient empowerment. *International Journal of Integrated Care*. 2008; 8: 992.
- 11- Dunn SM; Welch GW; Butow PN; Coates AS. Refining the measurement of psychological adjustment in cancer. *Australian Journal of psychology* 1997; 144-151.
- 12- Muzumdar RH; Huffman DM; Atzmon G; Buettne C; Cobb LJ; Fishman S; Budagov T; Cui L; Einstein FH; Poduval A; Hwang D; Barzilay N; Cohen P. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. *PLoS One*. 2009 Jul 22;4(7):e6334.
- 13- Yen Kelvin; Lee Changan; Mehta Hemal. The emerging role of the mitochondrial-derived peptide humanin in stress resistance. *J Mol Endocrinol*. 2013 Jan 11;50(1):R11-9.
- 14- Ikonen M; Liu B; Hashimoto Y; Ma L; Lee KW; Niikura T; Nishimoto I. Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 28;100(22):13042-7.
- 15- Guo B; Zhai D; Cabezas E; Welsh K; Nouraini S; Satterthwait AC. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. *Nature*. 2003 May 22;423(6938):456-61.
- 16- Hashimoto Y; Niikura T; Tajima H; Yasukawa T; Sudo H; Ito Y; Kita Y; Kawasumi M; Kouyama K; Doyu M; Sobue G; Koide T; Tsuji S; Lang J; Kurokawa K; Nishimoto I. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Aβ. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22;98(11):6336-41.
- 17- Kariya S; Hiran M; Nagai Y; Furiya Y; Fujikake N; Toda T. Humanin attenuates apoptosis induced by DRPLA proteins with expanded polyglutamine stretches. *J Mol Neurosci*. 2005;25(2):165-9.
- 18- Mahboobi H; Golmirzaei J; Gan SH; Jalalian M; Kamal MA. Humanin: a possible linkage between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014 Apr;13(3):543-52.
- 19- Xu X; Chua CC; Gao J; Hamdy RC. Humanin is a novel neuroprotective agent against stroke. *Stroke*. 2006 Oct;37(10):2613-9.
- 20- Hoang PT; Park P; Cobb LJ; Paharkova-Vatchkova V; Hakimi M; Cohen P; Lee KW. The neurosurvival factor Humanin inhibits beta-cell apoptosis via signal transducer and activator of transcription 3 activation and delays and ameliorates diabetes in nonobese diabetic mice. *Metabolism*. 2010 Mar;59(3):343-9.
- 21- Bachar AR; Scheffler L; Schroeder AS; Nakamura HK; Cobb LJ; Oh YK; Lerman LO; Pagano RE; Cohen P; Lerman

A. Humanin is expressed in human vascular walls and has a cytoprotective effect against oxidized LDL-induced oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2010 Nov 1;88(2):360-6.

22- Oh YK; Bachar AR; Zacharias DG; Kim SG; Wan J; Cobb LJ; Lerman LO; Cohen P; Lerman A. Humanin preserves endothelial function and prevents atherosclerotic plaque progression in hypercholesterolemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):65-73.

23- Zacharias DG; Kim SG; Massat AE; Bachar AR; Oh YK; Herrmann J; Rodriguez-Porcel M; Cohen P; Lerman LO; Lerman A. Westernmark Per. Humanin, a cytoprotective peptide, is expressed in carotid atherosclerotic [corrected] plaques in humans. *PLoS One*. 2012;7(2):e31065.

24- Muzumdar RH; Huffman DM; Calvert JW; Jha S; Weinberg Y; Cui L; Nemkal A; Atzmon G; Klein L; Gundewar S; Ji SY; Lavu M; Predmore BL; Lefer DJ. Acute humanin therapy attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Oct;30(10):1940-8.

25- Zhai D; Luciano F; Zhu X; Guo B; Satterthwait AC; Reed JC. Humanin binds and nullifies Bid activity by blocking its activation of Bax and Bak. *J Biol Chem*. 2005 Apr 22;280(16):15815-24.

26- Niikura T; Hashimoto Y; Tajima H; Ishizaka M; Yamagishi Y; Kawasumi M; Nawa M; Terashita K; Aiso S; Nishimoto I. A tripartite motif protein TRIM11 binds and destabilizes Humanin, a neuroprotective peptide against Alzheimer's disease-relevant insults. *Eur J Neurosci*. 2003 Mar;17(6):1150-8.

27- Nishikawa T; Edelstein D; Du XL; Yamagishi S; Matsumura T; Kaneda Y. Normalizing mito-chondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404:787-90.

28- Yang Z; Zhang Q. Protective effects of tetramethyl-pyrazine on rat retinal cell cultures. *Neurochemistry International*. *Neurochem Int*. 2008 May;52(6):1176-87.

۲۹- ولیان- بروجنی، صادق، مدنی، حسین؛ نقش، نوشین. مجله زیست شناسی ایران- بررسی یک مدل آزمایشگاهی مناسب جهت مطالعه آترواسکلروز در دیابت وابسته به انسولین. بهار و تابستان ۱۳۸۱. دوره ۱۲. شماره ۲-۱. از ص ۲۱ تا ص ۲۷.

30- Scorrano L; Korsmeyer S.J. Mechanisms of cytochrome c release by proapoptotic BCL-2 family members. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 May 9;304(3):437-44.

31- Selznick L.A; Zheng T. S; Flavell R. A; Rakic P; Roth K.A. Amyloid beta-induced neuronal death is bax-dependent but caspase-independent. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Apr;59(4):271-9.

32- Xiang J; Chao D.T; Korsmeyer S. J. BAX-induced cell death may not require interleukin 1 beta-converting enzyme-like proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Dec 10;93(25):14559-63.

33- Luciano F; Zhai D; Zhu X; Bailly-Maitre B; Ricci J-E; Satterthwait AC; Reed JC. 2005 Cytoprotective peptide humanin binds and inhibits proapoptotic Bcl-2/Bax family protein BimEL. *J Biol Chem*. 2005 Apr 22;280(16):15825-35.

۳۴- ضرغامی، نصرت الله؛ اشتباقی، رادینا؛ خسرویگی، علی؛ دایر، دیان- حلاج زاده، جمال- ارتباط بین فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و هموگلوبین گلیکوزیله- مجله دیابت و متابولیسم ایران. ۱۳۸۳؛ ۳(۱): ۲۷-۲۳.

35- Darnell J.E. STATs and gene regulation. *Science*. 1997 Sep 12;277(5332):1630-5.

36- Lee KW; Cohen P. Nuclear effects: unexpected intracellular actions of insulin-like growth factor binding protein-3. *J Endocrinol*. 2002 Oct;175(1):33-40.

37- Ikonen M; Liu B; Hashimoto Y; Ma L; Lee KW; Niikura T; Nishimoto I; Cohen P. Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 28;100(22):13042-7.

38- Hoang PT; Park P; Cobb LJ; Paharkova-Vatchkova V; Hakimi M; Cohen P; Lee KW. The neurosurvival factor Humanin inhibits β -cell apoptosis via signal transducer and activator of transcription 3 activation and delays and ameliorates diabetes in nonobese diabetic mice. *Metabolism*. 2010 Mar;59(3):343-9.

