ORIGINAL ARTICLE

DRD2 Dopamine Receptor and IL-1β Gene Expression Changes Involved in Wound Healing in Type 2 Diabetic Patients with Foot Ulcer

Neda Ebrahimzadeh[1],
Hajar Vaseghi[2],
Garshasb Rigi[3],
Gholamreza Esmaeeli Djavid[2],
Shahla Mohammad Ganji[4]
Amirreza Farhoud[5],
Majid Pornour[2]

[1]MSc Student in Genetics, Department of Biology, Islamic Azad University, Damghan Branch, Damghan, Iran
[2] Assistant Professor, Photo Healing and Regeneration Group, Medical Laser Research Center, ACECR, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Basic Science, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran
[4] Assistant Professor, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
[5] Assistant Professor, Department of Orthopedics, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran

(Received September 19, 2017 ; Accepted December 11, 2017)

Abstract

Background and purpose: Diabetic foot ulcer is a complication of type 2 diabetes. Various factors, such as changes in the level of cytokines (especially IL-1β) can interfere with the development of diabetic foot ulcer. Several factors affect the level of IL-1β levels, including the rate of neurotransmitter, especially dopamine and its receptors. The aim of this study was to investigate the changes in IL-1β and dopamine DRD2 receptor in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in diabetic foot ulcers.

Materials and methods: In a cross sectional comparative study, peripheral blood samples were collected from 31 subjects with diabetic foot ulcer, 29 without ulcer, and 25 healthy individuals (control). Total mRNA was extracted from PBMCs and cDNA was synthesized to study the DRD2 and il-1β gene expression variations by real time PCR. Concentration of il-1β was also investigated in sera.

Results: Significant decrease was seen in gene expression and sera concentration of il-1β in PBMCs in diabetic patients with foot ulcer. There was also a significant reduction in the expression of DRD2 receptor gene in patients with and without foot ulcer.

Conclusion: Reduction of IL-1β expression seems to be related to changes in the expression of DRD2 receptor gene. Therefore, after supplementary studies, reducing the expression of DRD2 could be regarded as a prognostic factor and as an effective factor in the spread of diabetic foot ulcer.

Keywords: diabetes, foot ulcer, dopamine receptor, gene expression changes, Il-1β

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (162): 47-58 (Persian).

* **Corresponding Author: Majid Pornour -** Medical Laser Research Center, ACECR, Tehran, Iran (Email: pornour@acecr.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۲ تیر سال ۱۳۹۷ (۵۸-۴۷)

تغییرات بیان گیرنده DRD2 دوپامین و سیتوکین IL-1β دخیل در روند بهبود زخم های دیابتی در مبتلایان دیابت نوع ۲

ندا ابراهیم زاده[۱]
هاجر واثقی[۲]
گرشاسب ریگی[۳]
غلامرضا اسماعیلی جاوید[۲]
شهلا محمد گنجی[۴]
امیررضا فرهود[۵]
مجید پرنور[۲]

چکیده

سابقه و هدف: زخم پای دیابتی یکی از معضلات بیماری دیابت نوع ۲ می‌باشد. عوامل مختلفی از جمله تغییرات میزان سیتوکین‌هایی مثل اینترلوکین- ۱ β (IL-1β) می تواند در روند بهبود زخم پای دیابتی اختلال ایجاد کند. فاکتورهای مختلفی در تغییرات میزان IL-1β می‌تواند مؤثر باشد که از جمله آن‌ها می‌توان به تغییرات میزان نوروترانسمیترها (خصوصا دوپامین) و گیرنده های آن ها اشاره نمود. هدف از انجام این مطالعه بررسی تغییرات IL-1β و گیرنده دوپامین DRD2 در سلول های تک هسته ای خون محیطی(PBMC) در زخم دیابت بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی و مقایسه‌ای در سال ۱۳۹۶، نمونه خون محیطی از ۳۱ بیمار دیابتی دارای زخم پا و ۲۹ بیمار دیابتی بدون زخم و ۲۵ نفر غیر مبتلا به دیابت به عنوان گروه کنترل جمع‌آوری شد. پس از جدا سازی سلول‌های PBMCs از آن‌ها RNA کلی استخراج و cDNA سنتز و در نهایت میزان تغییرات بیان ژن‌های IL-1β و گیرنده DRD2 با تکنیک real time PCR اندازه‌گیری شد. هم‌چنین غلظت سرمی IL-1β در سرم این بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: کاهش معنی‌داری در بیان ژن IL-1β، هم چنین کاهش غلظت سرمی این سیتوکین در افراد دیابتی با زخم پا دیده شد. هم چنین کاهش معنی‌دار بیان ژن گیرنده DRD2 در بیماران با و بدون زخم پا مشاهده شد.

استنتاج: به نظر می‌رسد کاهش بیان IL-1β در ارتباط با تغییرات بیان ژن گیرنده DRD2 می‌باشد. بنابراین بعد از انجام مطالعات تکمیلی شاید بتوان چنین اظهار داشت که کاهش بیان DRD2 را به عنوان یک عامل پیش آگهی معرفی کرده و به عنوان عاملی موثر در گسترش زخم پای دیابتی دانست.

واژه های کلیدی: دیابت، زخم پا، گیرنده های دوپامین، تغییرات بیان ژن، IL-1β

مقدمه

دیابت نوع ۲(Type 2 Diabetes(T2D) به عنوان یک بیماری با واسطه سیستم ایمنی است که منجر به اختلال در مسیر پیام رسانی انسولین و تخریب انتخابی سلول های β با واسطه سیتوکین ها می‌شود(۱) زخم پای دیابتی

مولف مسئول: مجید پرنور– تهران: جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی E-mail: pornour@acecr.ac.ir
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان، ایران
۲. استادیار، گروه پژوهشی ترمیم نوری مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
۴. استادیار، پژوهشگاه ملی و مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران، ایران
۵. استادیار، گروه ارتوپدی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۶/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۶/۷/۳ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۹/۲۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

(Diabetic Foot Ulcer(DFU)) یکی از آسیب‌ها و پاتولوژی که نتیجه مستقیم دیابت و یا عوارض مزمن دیابت می‌باشد و از معضلات مهم بهداشتی با عوارض و مرگ و میر ناشی از این بیماری است. گرچه نوروپاتی، بیماری عروق و تروما عامل اصلی توسعه DFU است، اما ضعف بهبود زخم عامل اصلی ایجاد زخم های مزمن و قطع انتهایی عضو می‌باشد(۲). تقریبا تمام سلول های هسته‌دار، به ویژه سلول‌های اندو/ اپیتلیال و ماکروفاژها توانایی تولید سیتوکین‌های اینترلوکین- ۱ (IL-1)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروزه‌کننده تومور- آلفا (TNF-α) را دارند. خانواده IL-1 یک گروه از سیتوکین‌ها است که نقش اصلی را در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی بازی می‌کند(۳). IL-1β یکی از سیتوکاین‌های پیش التهابی اصلی است که به‌طور گسترده فرآیندهای التهابی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و کنترل دقیق تولید آن در سطوح رونویسی و پس از ترجمه مورد نیاز است(۴). غلظت‌های بالای گلوکز، تولید IL-1β را در سلول‌های پانکراس انسانی القا می‌کند و منجر به اختلال در ترشح انسولین، کاهش تکثیر سلولی و مرگ و میر سلول‌های بتا از طریق آپوپتوز می‌شود(۵). سلول‌های بتای تولیدکننده IL-1β در ترشحات پانکراس به دست آمده از بیماران T2D مشاهده شده‌اند(۶). شواهد نشان می‌دهد که نه تنها عملکرد سلول‌های بتا، بلکه کاهش پیشرونده در توده این سلول‌ها به تظاهر T2D منجر می‌شود، که ممکن است به دلیل افزایش آپوپتوز سلول‌های بتا باشد(۷). در نتیجه با فراخوانی سلول‌های ایمنی، التهاب بافت آغاز شده و باعث آزادسازی سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها از بافت چربی به گردش خون و در نتیجه افزایش التهاب در بافت‌های دیگر می‌شود(۸). از طرفی دوپامین یکی از بزرگ‌ترین انتقال دهنده‌های عصبی مغز است و انواع مختلفی از رفتارهای فیزیولوژیک مانند شناخت، رفتار تغذیه‌ای، کنترل حرکت و ترشح هورمون‌های غدد درون‌ریز مختلف را کنترل می‌کند(۹). مطالعات مختلف نمایان‌گر تاثیرات متفاوت دوپامین روی انواع سلول‌ها و بافت‌ها می‌باشد که به واسطه وجود گیرنده‌های مختلف آن در سلول‌ها اتفاق می‌افتد(۱۰). بروز تغییرات در پروفایل بیانی این گیرنده‌ها باعث بروز انواع اختلالات فیزیولوژیک وبیماری‌های مختلف می‌شود(۱۲،۱۱). سیستم دوپامینرژیکی نیز در تنظیم مرکزی و محیطی سوخت‌های کل بدن و هوموستاز انرژی دخیل است. تغییرات این مسیر تنظیم مرکزی در مدل‌های مقاوم به انسولین جوندگان(۱۳) و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش شده است(۱۲). مسیر پیام رسانی دوپامین به وسیله دو نوع مختلف گیرنده -G پروتئینی مرتبط با خانواده‌های D1 (D1وD5) و D2 (D2,D3,D4) می‌باشد(۱۴).

جالب توجه است که تمام این گیرنده‌ها در سلول‌های بتای پانکراس بیان می‌شوند، و این نشان می‌دهد که برخی از این ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوکز می‌تواند، در تنظیم ترشح انسولین دخیل باشد(۱۵). بر این اساس، دوپامین و هم‌چنین گیرنده‌های مختلف گیرنده دوپامین D2 (DRD2) مانند کینپیرول و بروموکریپتین، مانع ترشح انسولین در هر دو سلول بتا و سلول‌های جدا شده از جوندگان می‌شود(۱۶). علاوه بر این، یک فرم انتشار زمان بروموکریپتین اخیراً برای درمان دیابت نوع ۲ تایید شده است(۱۷)، که نشان می‌دهد DRD2 احتمالاً در تنظیم فرآیندهای متابولیک کلیدی دخیل باشد، اگر چه مکانیسم دقیق عمل هنوز معلوم نیست. علاوه بر این، فقط ناک داون DRD2 توسط siRNA، و نه سایر زیرپروتئین‌های گیرنده دوپامین، بر ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوکز در سلول‌هایINS-1E بر انسداد انسولین تأثیر می‌گذارد(۱۸). هم‌چنین در سال‌های گذشته مطالعاتی مبنی بر تاثیر گیرنده‌های دوپامینی در سلول‌های مختلف ایمنی و بیان فاکتورها و سایتوکین‌های پیش التهابی انجام شده است. گیرنده‌های دوپامینی D2 باعث تغییر در میزان سیتوکین‌ها به خصوص سیتوکین‌های پیش التهابی و ضد التهابی در مونوسیت‌های مشتق شده از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

ماکروفاژها در شرایط التهابی می‌شوند(۱۹)، در حالی که علی‌رغم اهمیت IL-1β و نقش آن به عنوان یک فاکتور پیش التهابی در ترمیم زخم (به خصوص در مراحل اولیه ترمیم) و نقش گیرنده‌های دوپامین به ویژه DRD2 در تحریک سیتوکین‌ها (به خصوص IL-1β)، به نظر می‌رسد که مطالعاتی در مورد ارزیابی میزان IL-1β در زخم‌های دیابتی، نقش آن در بهبود این زخم‌ها و ارتباط آن با بیان گیرنده DRD2 در سلول‌های تک هسته‌ای انجام نشده است. بنابراین هدف از انجام این مطالعه ارزیابی تغییرات IL-1β و گیرنده DRD2 دوپامین در سلول‌هایPBMC در بیماران مبتلا به زخم‌های دیابتی در مقایسه با افراد دیابتی بدون زخم پا و افراد غیردیابتی بوده است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی و مقایسه ای در سه گروه بیماران دیابتی بدون زخم مزمن پای دیابتی، بیماران دیابتی با زخم مزمن پای دیابتی و افراد سالم انجام شده است. نمونه‌گیری به صورت غیرتصادفی در دسترس از بین مراجعه‌کننده به درمانگاه تخصصی دیابت مرکز جامع ترمیم زخم جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران بین سال‌های ۱۳۹۴ لغایت ۱۳۹۶ انجام شد. معیار ورود در خصوص بیماران مبتلا به دیابت، تشخیص قطعی دیابت بر اساس دستورالعمل کشوری (قندخون ناشتای بیش از 126 mg/dl) که تحت درمان با انسولین بودند. در گروه بیماران دیابتی مبتلا به زخم مزمن دیابتی، بیماران دیابتی تحت درمان انسولین که مبتلا به زخم مزمن پای دیابتی (بیش از ۶ هفته) با درجه وگنر ۲ (بدون شواهدی مبنی بر استئومیلیت) که از نظر سنی و سابقه دیابتی با گروه دیابتی همسان شده بودند، انتخاب شدند. افراد سالم نیز از بین همراهان مراجعه کننده که به لحاظ سنی و جنسی همسان بودند، انتخاب شدند. در صورت وجود عفونت فعال یا درگیری استخوان، شواهدی مبنی بر مصرف داروهای ضد افسردگی و یا مواد اپیوئیدی طی شش ماه گذشته این بیماران از مطالعه کنار گذاشته شدند. از تمامی بیماران جهت نمونه خون و اطلاعات بالینی رضایت‌نامه کتبی براساس کمیته اخلاق در پژوهش علوم زیستی و پزشکی جهاد دانشگاهی (کد کمیته اخلاق ir.acecr.ibcrc.rec.1394.38) اخذ گردید. با توجه به این که در خانواده D2 سه گیرنده دوپامینی مدنظر می‌باشد لذا برای محاسبه حجم نمونه از روش تخمین برآورد رگرسیونی براساس تعداد متغیرهای مستقل استفاده می شود و به ازای هر خانواده D2 ده بیمار در هر گروه مورد نیاز است. لذا با توجه به این که این خانواده شامل سه عضو می باشد لذا در هر گروه مقایسه ۳۰ بیمار مورد در نظر گرفته شد. در نهایت ۳۱ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی با میانگین سنی ۵۸ سال (بین ۵۰ تا ۷۵ سال)، ۲۹ بیمار دیابتی بدون زخم پا با میانگین سنی ۵۹ سال (بین ۴۸ تا ۷۶ سال) و ۲۵ نفر افراد غیردیابتی با میانگین سنی ۵۳ سال (بین ۴۷ تا ۷۰ سال) مورد مطالعه قرار گرفتند. تعدادی از نمونه‌ها در گروه بیماران دیابتی بدون زخم و افراد سالم به دلیل مشکلات تکنیکی و مشخص شدن سابقه مثبت مصرف داروهای ضدافسردگی از مطالعه کنار گذاشته شدند.

جداسازی سلول

جداسازی سلول‌های PBMC با استفاده از روش شیب غلظت فایکول انجام شد(۱۱) نمونه های خون محیطی (۵ میلی‌لیتر) از ورید به‌دست آمد و در لوله‌های آماده‌سازی سلولی حاوی ماده ضد انعقاد (هپارین) جمع‌آوری شد. ابتدا نمونه های خون به مدت ۵ دقیقه با دور g ۳۰۰ سانتریفوژ شدند و سرم نمونه‌ها برای ارزیابی IL-1β نگهداری شد. سپس نمونه‌های خون با حجم مساوی محلول نمکی فسفات بافر (PBS) رقیق شدند. سلول‌های محیطی تک هسته خون (PBMCs) از ۵ میلی لیتر هر نمونه خون توسط شیب غلظت فایکول، (Pharmacia, Uppsala, Sweden) جدا شدند. تراکم سلول و اسمولیت به ترتیب ۰/۰۰۱ ± ۰/۰۰۱ گرم در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

میلی‌لیتر (۲۰ درجه سانتی‌گراد) و ۱۵ ± ۲۹۰ گرم بود. برای جداسازی سلول، سانتریفیوژ در مدت ۲۰ دقیقه استفاده شد. لایه ابری تشکیل شده (لایه‌ای که در آن لنفوسیت‌ها قرار دارند) جمع‌آوری شد و سانتریفیوژ با دور g ۳۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. در آخر پلت سلولی با محلول PBS شسته شد(۱۱).

RT-PCR

مجموع mRNA تام از سلول های PBMC با استفاده از کیت استخراج RNA (Roche، آلمان)، بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، جدا شد. برای یکسان‌سازی غلظت تمام نمونه‌های استخراج شده RNA و بررسی خلوص و غلظت RNA از دستگاه NanoDrop استفاده شد. یک µg از RNA در هر نمونه برای سنتز cDNA توسط کیت سنتز cDNA (Fermentase، آلمان) استفاده شد. پرایمرها با استفاده از نرم افزار oligo5 (WWW.oligo.net) برای DRD2، IL-1β و ژن β-actin به عنوان ژن خانه‌دار، براساس توالی‌های ثبت شده در GenBank طراحی شدند. علاوه بر این، جستجوی پایگاه داده BLAST از پایگاه داده مرجع نوکلئوتیدی NCBI (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) برای نظارت بر اختصاصیت آن ها از لحاظ نظری استفاده شد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده برای RT-PCR

Product length	Accession number	Primers sequences	Genes
161bp	NM_001101.3	5'-AGACGCAGGATGGCATGGG-3'	β-actin- Forward
		5'-GAGACCTTCAACACCCCAGCC-3'	β-actin -Reverse
127bp	NM_016574.3	5'-TGTACAATACGCGCTACAGCTCCA-3'	drd2 -Forward
		5'-ATGCACTCGTTCTGGTCTGCGTTA-3'	drd2 -Reverse
115bp	NM_000576.2	5'-TGGCAGAAGTACCTGAGCTCG-3'	IL-1β - Forward
		5'-AGGTCCTGGAAGGAGCACTTC-3'	IL-1β - Reverse

برای ارزیابی بیان ژن‌های DRD2 و IL-1β در سلول‌های PBMC، یک روش PCR معمولی برای تمام نمونه‌ها در حجم نهایی ۲۰ میلی‌لیتر با یک واحد DNA پلیمراز Taq (سیناژن، ایران) انجام شد. مخلوط واکنش حاوی ۲- ۲/۵ میلی‌مولار MgCl2، ۰,۵ میلی مولار از هر نوع dNTPs، ۰/۸- ۱ پیکومول پرایمر، ۲/۵ میکرولیتر DNA پلیمراز Taq (سیناژن، ایران) و ۱ میکرولیتر از cDNA به عنوان یک الگو در هر واکنش RT-PCR مورد استفاده قرار گرفت. به منظور تکثیر ژن‌های DRD2، IL-1β و β-actin، PCR در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه آغاز شد و در طول ۳۵ سیکل در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد (برای DRD2) و ۶۲ درجه سانتی‌گراد (برای IL-1β و b-actin) به مدت ۴۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و سپس یک مرحله طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه ادامه یافت. در نهایت محصولات PCR با استفاده از آگارز ۲درصد در ژل الکتروفورز مشاهده شد. علاوه بر این، تکثیر کنترل مثبت به منظور بررسی عملکرد پرایمرها استفاده شد. از کیت فلوروژنیک نوکلئوتید سایبرگرین (Roche، آلمان) برای نظارت بر تکثیر cDNA برای انجام Real time PCR استفاده شد. این کار با اندازه‌گیری شدت فلوئورسانس و با استفاده از جفت پرایمرها برای DRD2، IL-1β و β-actin به عنوان کنترل داخلی با تکنیک Real Time-PCR انجام شد (Corbett, Germany). Real time PCR برای هر نمونه در ۱۰ میکرولیتر محلول، شامل محلول ۲ میلی‌لیتر Fast Start Master و ۰/۳ میکرومولار از هر پرایمر انجام شد. در مجموع ۹ میکرولیتر از این مخلوط واکنش در ویال با حجم ۰/۱ میلی‌لیتر قرار داده شد و ۱ میکرولیتر از cDNA به عنوان الگو اضافه شد. چرخه حرارتی شامل یک مرحله اولیه واسرشت‌سازی در ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ دقیقه و سپس یک برنامه تکثیر (اتصال پرایمر اولیه، تکثیر و اندازه‌گیری) برای ۴۵ سیکل تکرار شد. برنامه طویل‌سازی به مدت ۱۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد (DRD2) و ۶۲ درجه سانتی‌گراد (IL-1β و β-آکتین) و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ ثانیه با اندازه‌گیری فلوئورسانت در پایان هر مرحله از فاز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

طویل‌سازی می‌باشد. گام سوم شامل یک برنامه منحنی ذوب اجرا شده توسط برنامه پیش‌فرض دستگاه Real time PCR بود. تجزیه و تحلیل منحنی ذوب، تنها یک پیک برای هر واکنش را نشان داد و این توسط الکتروفورز محصولات PCR تایید شد و فقط یک باند با اندازه مورد انتظار مشاهده شد.

توالی‌یابی

برای تایید توالی‌های تکثیر شده، قطعات DRD2، IL-1β و β-actin با استفاده از سیستم تعیین توالی مویرگی ABI 3700(Applied Bio System, USA) توالی‌یابی شدند.

آزمایش ELIS

برای ارزیابی غلظت سرمی IL-1β برای هر نمونه، از کیت ارزیابی IL-1β (eBioscience, USA) استفاده شد. غلظت IL-1β با تکنیک ELISA با استفاده از دستگاه ELISA plate reader (ELX800TM, USA) بر اساس پروتکل شرکت مذکور مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور از یک روش ایمونواسی آنزیمی رقابتی ساندویچ کمی که در آن شدت گسترش رنگ در طول موج ۴۵۰ نانومتر متناسب با غلظت IL-1β در سرم اندازه‌گیری شد.

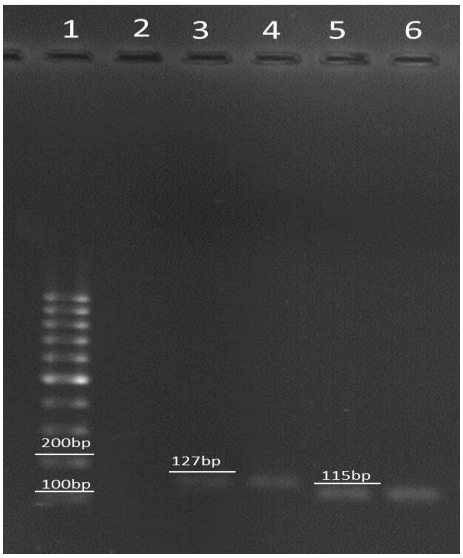
تجزیه و تحلیل آماری

تعداد نمونه ها به وسیله نرم‌افزار Minitab 16.1 تعیین شد و بازده هر واکنش به وسیله نرم‌افزار Linreg مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های Real time PCR با استفاده از روش ΔΔCt و نرم‌افزار Rest (۲۰۰۵ و ۲۰۰۹) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت(۲۰). تغییرات نسبی بیان سرمی IL-1β و DRD2، هم‌چنین بیان ژن‌های آن‌ها در سلول‌های PBMC با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One Way ANOVA) و در صورت معنی‌داری به روش Post Hoc Tukey مورد مقایسه انجام شد. برای تعیین همبستگی بین تغییرات در نرخ سرم IL-1β و DRD2، هم‌چنین تعیین همبستگی بیان این ژن‌ها در PBMCs، نرم‌افزار SPSS 18 مورد استفاده قرار گرفت. در مطالعه حاضر، مقدار p کم‌تر از ۰/۰۵(p <۰/۰۵) به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد.

یافته ها

RT-PCR

در این مطالعه، بیان ژن های DRD2 و IL-1β در سلول های PBMC افراد مبتلا به دیابت با و بدون زخم پا و افراد غیر مبتلا به دیابت به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. نتایج RT-PCR نشان داد که گیرنده دوپامین و سیتوکین IL-1β در سلول‌های PBMC هر دو گروه دیابتی با زخم پا و بدون زخم و هم چنین کل افراد غیر مبتلا به دیابت بیان می شوند (تصویر شماره۱).



تصویر شماره ۱: نشان دهنده بیان ژن های DRD2 و IL-1β در سلول‌های PBMC افراد مبتلا است. چاهک ۱: مارکر ۱۰۰ جفت بازی محصول شرکت فرمتاز، چاهک ۲: نمونه کنترل منفی PCR، چاهک ۳ و ۴: محصول ژن DRD2، چاهک ۵ و ۶: محصول ژن IL-1β.

توالی یابی

نتایج به دست آمده از توالی یابی مؤید اختصاصیت قطعات تکثیر شده، مربوط به DRD2 و IL-1β است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

آنالیز بیان ژن

در این مطالعه، بیان ژن‌های DRD2 و IL-1β در سلول‌های PBMC بیماران دیابتی با و بدون زخم و نیز افراد غیر مبتلا به دیابت به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. تمام ژن‌ها در PBMCs هر ۳ گروه بیان داشتند. تجزیه و تحلیل داده‌های مشتق شده از Real time PCR با نرم‌افزار rest نشان داد که تفاوت قابل توجهی در میزان بیان ژن بین گروه‌ها وجود دارد. در مورد بیان ژن DRD2 در سلول‌های PBMC از بیماران مبتلا به دیابت با و بدون زخم پا در مقایسه با افراد گروه غیر مبتلا به دیابت کاهش قابل ملاحظه‌ای (معنی‌دار) مشاهده شد. با این حال، تغییرات قابل توجهی در بیان ژن DRD2 بین دو گروه مبتلایان به دیابت با زخم پا و بدون زخم پا دیده نشد (جدول شماره ۲). علاوه بر این، در مورد تغییرات بیان ژن IL-1β در هر ۳ گروه کاهش بیان مشاهده شد. میزان این کاهش در سلول‌های PBMC افراد مبتلا به دیابت با زخم پا در مقایسه با افراد غیر مبتلا به دیابت معنی‌دار بود؛ در حالی‌که بین مبتلایان به دیابت بدون زخم پا و افراد غیر مبتلا به دیابت، هم‌چنین بین افراد دیابتی با زخم و بدون زخم پا تغییرات معنی‌دار نبود.

جدول شماره۲: میزان تغییرات بیان ژن‌هایDRD2 وIL-1β در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی و مبتلایان بدون زخم در مقایسه با افراد غیر مبتلا به دیابت. (آنالیز با rest ۲۰۰۵ و۲۰۰۹).

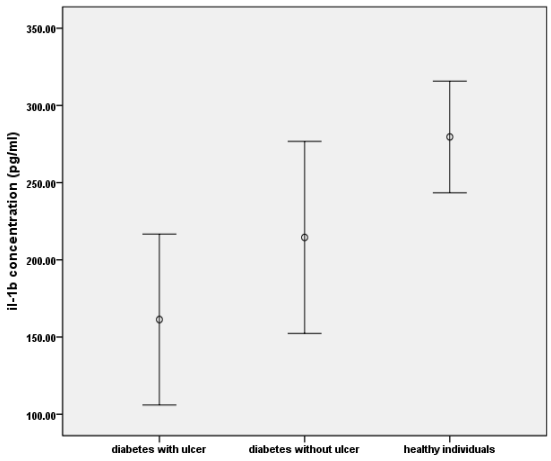
مقایسه بیان ژن ها بین گروه	نرخ تغییرات (× چند برابر شدگی)	انحراف معیار	سطح معنی داری	تغییرات
DRD2-u/n	2.47ns	±0.11435	۰/۱۳۶	بی معنی
DRD2-u/i	10.16*	±0.01542	۰/۰۰۰۰۱	کاهش
DRD2-n/i	۷/۶۹ *	±0.01241	۰/۰۰۰۲	کاهش
IL-1β -u/n	۱/۴۹۹	±0.575574	۰/۰۷۷	بی معنی
IL-1β -u/i	۲/۷۷۶ **	±0.688842	۰/۰۳۳۷	کاهش
IL-1β -n/i	۱/۲۷۷	±0.926858	۰/۲۱۶۳	بی معنی

u: دیابت با زخم، n : دیابت بدون زخم، i :افراد غیر مبتلا به دیابت
significant at p-value≤0.001 *
significant at p-value≤0.01 **
no significant : ns

آنالیز داده‌های مربوط به Real time PCR توسط ΔΔCt، تجزیه و تحلیل‌های قبلی و ΔCt هر نمونه مورد استفاده برای تعیین روند کاهش ژن در هر سه گروه در مقایسه با یکدیگر را تایید کرد. هم چنین تمام قطعات توالی یابی شده در پایگاه دادهBLAST در مقابل پایگاه داده نوکلئوتید مرجع NCBI مورد بررسی قرار گرفت و توالی قطعه تایید شد.

تجزیه و تحلیل آزمون Elisa

داده های حاصل از تجزیه و تحلیل الایزا نشان داد که غلظت سرمی IL-1β در گروه بیماران دیابتی مبتلا به زخم نسبت به افراد غیر مبتلا در حال کاهش است (p <۰/۰۵). در افراد مبتلا با زخم پای دیابتی در مقایسه با افراد گروه غیر مبتلا به دیابت میزان غلظت سرمی IL-1β، ۱/۶۳ برابر کاهش داشته است (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: غلظت سرمی IL-1β در بیماران دیابتی با زخم پا، بدون زخم پا و هم چنین افراد گروه غیر مبتلا. روی محور x بیماران و گروه کنترل و روی محور y میزان غلظت سرمی IL-1β نمایش داده شده است.

تحلیل و تحلیل آماری

آزمون همبستگی بین بیان IL-1β و گیرنده DRD2، نشان دهنده ارتباط معنی دار بین کاهش بیان این دو ژن (با ضریب همبستگی ۰/۶۴۵ و p-≤۰/۰۳) است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

بحث

با توجه به فرضیه، تغییرات قابل توجهی در غلظت سرمی IL-1β بین افراد مبتلا به دیابت با زخم پا و افراد غیر مبتلا به دیابت وجود دارد. هم‌چنین تغییرات قابل ملاحظه‌ای در گیرنده‌های دوپامین DRD2 در PBMCs مبتلا به دیابت با و بدون زخم پا دیده شد. مطالعات قبلی نقش گیرنده‌های دوپامین، به ویژه DRD2 را در تحریک سیتوکین‌های ضد التهابی توضیح داده‌اند. مطالعات متعددی نشان دادند که غلظت چندین پروتئین فاز حاد، سیتوکین‌ها و کموکین‌ها در بیماران T2D نسبت به افراد غیرمبتلا افزایش می‌یابد. به‌طور خاص، سیتوکین پروتئین التهابی IL-1β باعث مهار عملکرد سلول بتا و گسترش مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌شود. علاوه بر این، نقش IL-1β در T2D نیز به اثبات رسیده است(۲۲،۲۱).

Eizirik و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که تحت شرایط آزمایشگاهی، با قرار گرفتن سلول‌های ترشح‌کننده انسولین (جزایر پانکراس) در معرض IL-1β به تنهایی و یا در ترکیب با IFN-γ و یا TNF-α منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های بتا و القا مرگ برنامه‌ریزی شده آن‌ها می‌شود(۲۳). هم‌چنین دو مطالعه Palmi و همکاران و Recasens و همکاران به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۵ نشان دادند که روند بیماری زایی دیابت نوع ۲ شامل التهاب درجه پایین می‌باشد. این التهاب به علت فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی توسط غلظت‌های بالایی از نشانگرهای التهابی مختلف در گردش خون مانند IL-6، IL-1β، TNF-α، گیرنده‌های TNF-α محلول، واکنش C پروتئین و سیستم کمپلمان که واکنش‌های التهابی را کنترل می کند، است(۲۵،۲۴).

در همین راستا دو تیم Lobmann و همکاران و Siqueira و همکاران در سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۱۰ گزارشات مشابهی مبنی بر این که در زخم پای دیابتی، افزایش مرگ برنامه ریزی شده سلول‌های فیبروبلاست، کاهش پرولیفراسیون این سلول‌ها و گسترش واکنش‌های التهابی، که نشان‌دهنده تعداد زیادی از گرانولوسیت‌های نوتروفیل در زخم است، ارائه دادند. نوتروفیل‌ها ترشح سیتوکین‌های پروتئین التهابی، به ویژه TNF-α و IL-1β را به عهده دارند. هر دو این سیتوکین‌ها سنتز متالوپروتئیناز ماتریکس (MMP) را تحریک می کنند، باعث کاهش تجزیه پروتئین ماتریکس و فاکتور رشد می‌شوند به‌طوری‌که بهبود زخم متوقف و یا غیر هماهنگ می‌شود(۲۷،۲۶) Mirza و همکاران در سال ۲۰۱۳ در مطالعه‌ای نشان دادند که مهار مسیر IL-1β با استفاده از یک آنتی‌بادی خنثی‌کننده و ماکروفاژها از موش‌های ناک اوت شده گیرنده IL-1، مانع تنظیم افزایش مقادیر ژن‌های پیش التهابی ایجاد شده توسط محیط کشت و باعث تنظیم کاهشی بیان فاکتورهای پیش بهبودی می‌شود. مهم این است که مهار مسیر IL-1β در زخم موش‌های دیابتی با استفاده از یک آنتی‌بادی خنثی‌کننده باعث سوئیچ بین فاکتورهای پیش‌التهابی و فنوتیپ‌های ماکروفاژی مرتبط با بهبودی و هم‌چنین افزایش سطح فاکتور رشد زخم و بهبود زخم ها می شود. این یافته ها نشان می‌دهد که احتمالاً هدف قرار دادن مسیر IL-1β می‌تواند یک روش درمانی جدید برای بهبود زخم‌های دیابتی باشد(۲۸). در حالی که بیش‌تر مطالعات افزایش غلظت سرمی و بیان ژن IL-1β و اثرات جانبی آن بر بهبود زخم‌های دیابت را نشان دادند(۲۹)، نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده روند کاهش بیان IL-1β در مبتلایان به دیابت با بیش از ۵۰ سال سن داشته و سابقه بیماری آن‌ها به بیش از ۱۰ سال رسیده و دارای زخم پای دیابتی هستند، می‌باشد. بر اساس اطلاعات ما، مطالعات قابل توجهی سطح بالاتری از سیتوکین‌های پیش التهابی را چه در سرم و چه در مناطق موضعی در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی در مقایسه با افراد سالم نشان ندادند(۳۰) مطالعه قبلی این گروه نشان می‌دهد که تغییرات بیان گیرنده DRD2 در سلول‌های PBMC افراد مبتلا به زخم پای دیابتی در ارتباط با کاهش بیان سیتوکین التهابی TNF-α می‌باشد، که نتایج حاصل از مطالعه اخیر نیز بیان‌گر کاهش بیان ژن DRD2 و ارتباط مستقیم آن با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

کاهش بیان دیگر فاکتور پیش التهابی یعنی IL-1β می‌باشد(۳۱).

در مقایسه با مطالعات نشان دهنده افزایش سطح IL-1β در دیابت، با آنالیز بیان ژن مربوط به این مطالعه، روند نزولی بیان ژن IL-1β در جمعیت سلول‌های تک هسته‌ای (منبع اصلی سیتوکین‌های پروتئین‌های التهابی) در مبتلایان به دیابت با زخم پا در مقایسه به افراد غیر مبتلا به دیابت مشاهده شد. جالب توجه است که سطح سرمی IL-1β در گروه مبتلایان به دیابت با زخم کم‌تر از افراد غیر مبتلا است.

این در حالیست که نتایج مطالعه‌ای که توسط Seth و همکاران در سال ۲۰۱۳ که روی یک مدل زخم تجربی در موش‌ها انجام شد، مشابه نتایج مطالعه حاضر است. گرچه مطالعه آن‌ها بر اساس بیماری‌های مزمن کلیوی (CKD) در منطقه قاعده گلومرولی کلیه، بافت شناسی و ایمونوفلورسانس، اندازه‌گیری عددی بافتی و واکنش زنجیره‌های پلیمراز بود، اما نتیجه آن به درک ما کمک کرد. از نظر تکثیر سلولی و رگ زایی، این فعالیت‌ها در مراحل اولیه بهبود زخم‌ها به طور قابل توجهی کاهش یافت. در همان زمان، حالت التهابی به مدت ۱۴ روز حفظ و افزایش یافت. به‌طور شگفت انگیز، این تحقیق نشان داد که بین IL-1β، TNF-α و بهبود زخم هیچ ارتباط معنی‌داری بین موش‌های مدل و گروه کنترل وجود ندارد(۳۲). این ممکن است بیان گر این نکته باشد که IL-1β و TNF-α در پیشرفت دیابت مهم هستند و نه در زخم. ولی با توجه به نقش مؤثر بیان این فاکتورهای پیش التهابی در مراحل اولیه ترمیم زخم سطح پایین این سیتوکین‌ها در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ را می‌توان عاملی موثر در عدم آغاز فرآیند ترمیم زخم در این افراد دانست. هم‌چنین در سایر مراحل ترمیم زخم سطوح پایین بیان این فاکتورهای پیش التهابی به دلیل خاصیت مهاری آن‌ها روی سلول‌های دخیل در فرآیند ترمیم مانند فیبرو بلاست‌ها و کراتینوسیت‌ها می‌باشد(۳۵-۳۳). بنابراین، در توجیح این تناقض می‌توان چنین اشاره نمود که پایین بودن سطح میزان عوامل التهابی مانند IL-1β، دلیلی برای اختلالات ناشی از مراحل ترمیم زخم، خصوصاً در مراحل آغازین ترمیم (یعنی مرحله التهاب)، به خصوص اختلال در کموتاکسی و در نهایت بهبود زخم در دیابت باشد. از جمله عوامل دیگر که می‌توانند ترشح انواع مختلف سیتوکین‌ها را ایجادکنند، گیرنده‌های دوپامین هستند(۳۶). تغییرات در پروفایل بیانی گیرنده‌های دوپامین می‌تواند در پاتوژنز بیماری‌های مختلف با ایجاد تغییرات در شرایط فیزیولوژیکی و ایمونولوژیک مؤثر باشد(۱۱). در سال ۲۰۱۳ طبق مطالعه Shao و همکاران، به نظر می‌رسد، مسیر پیام‌رسانی DRD2 می‌تواند رونویسی از سیتوکین‌های پروتئین التهابی، از جمله pro-IL-1β و TNF-α را تحت تاثیر قرار دهد(۳۷). نتایج مطالعه Yan و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان می‌دهد که سیگنال‌های DRD1 و DRD2 نقش مهمی در سرکوب التهاب دارند: مسیر پیام رسانی DRD2 باعث مهار رونوشت سیتوکین‌های پیش التهابی می‌شود، درحالی که مسیر پیام رسانی DRD1 باعث مهار پردازش و ترشح IL-1β و IL-18 از طریق سرکوب التهاب می‌شود(۳۸). نتایج مطالعه حاضر در این زمینه بیان گر آن است که در کنار IL-1β، DRD2 نیز در PBMCهای بیماران دیابتی بیان شده‌اند. اما نرخ بیان ژن DRD2 در بیماران مبتلا به دیابت با یا بدون زخم پا در مقایسه با افراد سالم روند نزولی معنی‌داری نشان داد. بنابراین، می‌توان توضیح داد که کاهش بیان IL-1βدر افراد دارای زخم پای دیابتی با تغییر DRD2 همراه است.

در نهایت ممکن است این گونه استنباط شود که این گیرنده‌ها در بهبود زخم‌ها به واسطه القای بیان سیتوکین‌های التهابی به ویژه IL-1β نقش دارند. در نتیجه، با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، اهمیت IL-1β در روند بهبود زخم با القای مهاجرت سلولی و پتانسیل DRD2 در تحریک این سیتوکین، پس از انجام برخی از مطالعات مکمل، ممکن است توضیح دهد که تغییرات DRD2 می‌تواند نشان‌گر پیش‌آگهی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

دهنده و مؤثر در توسعه دیابت و زخم‌های آن‌ها باشد. هم‌چنین می‌توان با مقایسه جامع‌تری از تغییرات بیان سیتوکین‌های دیگر به نتایج دقیق‌تری دست یافت. با این حال، تحقیقات بیش‌تر با استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامین به عنوان عوامل جدید درمانی در بهبود زخم‌های دیابت پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری

این مطالعه در راستای اجرای بخشی از طرح پژوهشی جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران با شماره ۲۳۳۷ و با حمایت مالی این مجموعه انجام شد که نویسندگان مراتب سپاسگزاری خود را اعلام می‌نمایند.

References

1. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52(3): 812-817.
2. Tecilazich F, Dinh T, Pradhan-Nabzdyk L, Leal E, Tellechea A, Kafanas A, et al. Role of endothelial progenitor cells and inflammatory cytokines in healing of diabetic foot ulcers. PloS one 2013; 8(12): e83314.
3. Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. Clin Chim Acta 2012; 413(15): 1163-1170.
4. Dinarello CA. The role of the interleukin-1–receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. N Engl J Med 2000; 343(10): 732-734.
5. Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of ß-cell life and death? Science 2005; 307(5708): 380-384.
6. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nature reviews. Nat Rev Immunol 2011;11(2): 98-107.
7. LeRoith D. β-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. Am J Med 2002; 113(6): 3s-11s.
8. Guigas B, de Leeuw van Weenen JE, van Leeuwen N, Simonis-Bik AM, van Haeften TW, Nijpels G, et al. Sex-specific effects of naturally occurring variants in the dopamine receptor D2 locus on insulin secretion and Type 2 diabetes susceptibility. Diabetic Med 2014; 31(8): 1001-1008.
9. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. Annu Rev Psychol 2008; 59: 55-92.
10. Pornour M, Ahangari G, Hejazi SH, Deezagi A. New perspective therapy of breast cancer based on selective dopamine receptor D2 agonist and antagonist effects on MCF-7 cell line. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2015; 10(2): 214-223.
11. Pornour M, Ahangari G, Hejazi SH, Ahmadkhaniha HR, Akbari ME. Dopamine receptor gene (DRD1-DRD5) expression changes as stress factors associated with breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 15(23): 10339-10343.
12. Barnard ND, Noble EP, Ritchie T, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, et al., D2 dopamine receptor Taq1A polymorphism, body weight, and dietary intake in type 2 diabetes. Nutrition. 2009; 25(1): 58-65.
13. Anderzhanova E, Covasa M, Hajnal A. Altered basal and stimulated accumbens dopamine release in obese OLETF rats as a function of age and diabetic status. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 293(2): R603-R611.
14. Beaulieu JM, Gainetdinov RR, The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev 2011; 63(1): 182-217.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

15. Rubí, B, Ljubicic S, Pournourmohammadi S, Carobbio S, Armanet M, Bartley C, et al. Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. J Biol Chem 2005; 280(44): 36824-3632.
16. de Leeuw van Weenen JE, Parlevliet ET, Maechler P, Havekes LM, Romijn JA, Ouwens DM, et al. The dopamine receptor D2 agonist bromocriptine inhibits glucose-stimulated insulin secretion by direct activation of the α2-adrenergic. Biochem Pharmacol 2010; 79(1): 1827-1836.
17. DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34(4): 789-794.
18. Wu W, Shang J, Feng Y, Thompson CM, Horwitz S, Thompson JR, et al., Identification of glucose-dependent insulin secretion targets in pancreatic β cells by combining defined-mechanism compound library screening and siRNA gene silencing. J Biomol Screen 2008; 13(2): 128-134.
19. García-Tornadú I, Ornstein AM, Chamson-Reig A, Wheeler MB, Hill DJ, et al. Disruption of the dopamine d2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. Endocrinology 2010; 151(4): 1441-1450.
20. Mehdi A, Arabi N, Pornour M, Vaseghi H, Ganji SM, Alivand MR, et al. The diversity in the expression profile of caveolin II transcripts, considering its new transcript in breast cancer. J Cell Biochem 2018; 119(2): 2168-2178.
21. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. J Clin Invest 2002; 110(6): 851-860.
22. Fève B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2009; 5(6): 305-311.
23. Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T. A choice of death–the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. Diabetologia 2001; 44(12): 2115-2133.
24. Palmi M, Meini A.Role of the nitric oxide/cyclic GMP/Ca2+ signaling pathway in the pyrogenic effect of interleukin-1β. Mol Neurobiol 2002; 25(2): 133-147.
25. Recasens M ,López-Bermejo A, Ricart W, Vendrell J, Casamitjana R, Fernández-Real JM. An inflammation score is better associated with basal than stimulated surrogate indexes of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(1): 112-116.
26. Lobmann R, Schultz G, Lehnert H. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications. Diabetes Care 2005; 28(2): 461-471.
27. Siqueira MF, Li J, Chehab L, Desta T, Chino T, Krothpali N, et al. Impaired wound healing in mouse models of diabetes is mediated by TNF-α dysregulation and associated with enhanced activation of forkhead box O1 (FOXO1). Diabetologia 2010; 53(2): 378-388.
28. Mirza RE, Fang MM, Ennis WJ, Koh TJ. Blocking interleukin-1β induces a healing-associated wound macrophage phenotype and improves healing in type 2 diabetes. Diabetes 2013; 62(7): 2579-2587.
29. Oncul O, Yildiz S, Gurer US, Yeniiz E, Qyrdedi T, Top C, Gocer P, et al. Effect of the function of polymorphonuclear leukocytes and interleukin-1 beta on wound healing in patients with diabetic foot infections. J Infect 2007; 54(3): 250-256.
30. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Giorgino F, Ebeling P, Fuller JH, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes : the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetes Care 2003: 26(7): 2165-2173.

31. Vaseghi H, Pornour M, Djavid GE, Rigi G, Ganji SM, Novin L. Association of the gene expression variation of tumor necrosis factor-α and expressions changes of dopamine receptor genes in progression of diabetic sever foot ulcer. Iran J Basic Med Sci 2017; 20(11): 1213-1219.
32. Seth AK, De la Garza M, Fang RC, Hong SJ, Galiano RD. Excisional wound healing is delayed in a murine model of chronic kidney disease. PloS one 2013; 8(3): e59979.
33. Reinke J, Sorg H. Wound repair and regeneration. European Surgical Research 2012; 49(1): 35-43.
34. Rückert R, Lindner G, Bulfone-Paus S, Paus R. High-dose proinflammatory cytokines induce apoptosis of hair bulb keratinocytes in vivo. British Journal of Dermatology 2000; 143(5): 1036-1039.
35. Petrache I, Otterbein LE, Alam J, Wiegand GW, Choi AM. Heme oxygenase-1 inhibits TNF-α-induced apoptosis in cultured fibroblasts. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278(2): L312-L319.
36. Besser MJ, Ganor Y, Levite M. Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNFα or both. J Neuroimmunol 2005; 169(1): 161-171.
37. Shao W, Zhang SZ, Tang M, Zhang XH, Zhou Z, Yin YQ, et al. Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via [alpha] B-crystallin. Nature 2013; 494(7435): 90-94.
38. Yan Y, Jiang W, Liu L, Wang X, Ding C, Tian Z ,et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome. Cell 2015; 160(1-2): 62-73.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]