

The effect of losartan on cardiac hypertrophy and serum lipid profile in the aging model induced by D-galactose in rats

Amir Hossein Shamsi¹, Farnaz Fariba², Siamak Shahidi³, Abdolrahman Sarihi⁴, Fatemeh Ramezani-Aliakbari^{3*}

1. Medical School, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Department of Cardiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
3. Department of Physiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
4. Department of Neuroscience, School of Sciences and Advanced Technology in Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Corresponding author e-mail: f.ramezani@umsha.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Aging is a major risk factor for developing cardiovascular diseases. Losartan is an antihypertensive drug that has shown promising effects in improving cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the effect of Losartan on cardiac hypertrophy, cardiac damage markers including lactate dehydrogenase (LDH) and cardiac creatine kinase (CK-MB), and lipid profile due to D-galactose induced aging model in male rats.

Materials and Methods: The rats were randomly divided into 3 groups, with 8 rats in each group, including the control group, the aged group induced with D-galactose, and the aged group induced with D-galactose and receiving Losartan. Cardiac hypertrophy was measured by histological examination and measurement of heart weight and body weight. Also, serum lipid profile and heart damage markers were measured.

Results: The findings showed that aging induced by D-galactose causes cardiac hypertrophy, hyperlipidemia and increased serum levels of heart damage markers. In addition, treatment with Losartan decreased cardiac hypertrophy, decreased cholesterol, decreased low density lipoprotein (LDL), and decreased cardiac injury markers in aged rats.

Conclusion: The results of the present study show that Losartan is effective in improving cardiac hypertrophy and reducing heart damage caused by D-galactose-induced aging, which is partially done by improving lipid profile.

Keywords: Aging, Losartan, Hypertrophy, Lactate Dehydrogenase, Creatine Kinase

Received: Jun 11, 2024

Revised: Aug 01, 2024

Accepted: Aug 16, 2024

How to cite this article: Shamsi AM, Fariba F, Shahidi S, Sarihi A, Ramezani-Aliakbari F. The effect of losartan on cardiac hypertrophy and serum lipid profile in the aging model induced by D-galactose in rats. *Daneshvar Medicine* 2024; 32(3):1-11. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.19253.1507

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and build up the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

اثر لوزارتان بر هایپرتروفی قلبی و پروفایل لیپیدی سرم در مدل پیری القاء شده توسط د-گالاکتوز در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

امیرحسین شمسی^۱، فرناز فریبا^۲، سیامک شهیدی^۳، عبدالرحمن صریحی^۴، فاطمه رضانی علی اکبری^{۳*}

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۴. گروه علوم اعصاب، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته در پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

Email: f.ramezani@umsha.ac.ir

*نویسنده مسئول: فاطمه رضانی علی اکبری

چکیده

مقدمه و هدف: افزایش سن یک عامل خطر اصلی برای ایجاد بیماری های قلبی عروقی است. لوزارتان یک داروی ضد فشارخون است که اثرات امیدوار کننده ای در بهبود بیماری های قلبی عروقی نشان داده است. هدف این مطالعه بررسی تاثیر لوزارتان بر هایپرتروفی قلبی، مارکهای آسیب قلبی شامل لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) و پروفایل لیپیدی ناشی از مدل سالخوردگی القا شده با د-گالاکتوز در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی نرمی باشد.

مواد و روش ها: موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی به طور تصادفی به ۳ گروه که در هر گروه ۸ سر موش قرار گرفت، شامل گروه کنترل، گروه سالخورده القا شده با د-گالاکتوز و گروه سالخورده القا شده با د-گالاکتوز و دریافت کننده لوزارتان تقسیم شدند. اندازه گیری هایپرتروفی قلبی توسط بررسی بافت شناسی و اندازه گیری وزن قلب و وزن بدن، انجام شد. همچنین سطح سرمی پروفایل لیپیدی و مارکهای آسیب قلبی اندازه گیری شد.

نتایج: یافته ها نشان داد که پیری القا شده با د-گالاکتوز باعث هایپرتروفی قلبی، هایپرلیپیدمی و افزایش سطح سرمی مارکهای آسیب قلبی می شود. در حالی که درمان با لوزارتان باعث کاهش هایپرتروفی قلبی، کاهش کلسترول، کاهش در لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و کاهش مارکهای آسیب قلبی در موش های سالخورده شد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که لوزارتان در بهبود هایپرتروفی قلبی و کاهش آسیب های قلبی ناشی از پیری القا شده با د-گالاکتوز که تا حدی با بهبود پروفایل لیپیدی انجام می شود موثر است.

واژه های کلیدی: پیری، لوزارتان، هایپرتروفی، لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۳/۲۲

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۰۵/۱۱

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۲۶

مقدمه

پیری به عنوان یک فرآیند پیشرونده از دست دادن عملکرد فیزیولوژیک در اثر افزایش سن تعریف می شود. همچنین به عنوان فاکتور خطر اصلی بیماری های قلبی عروقی در نظر گرفته می شود (۱). بنابراین فهم مکانیسم های درگیر در بیماری های قلبی عروقی مرتبط با پیری حائز اهمیت است. استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری های شامل فرآیند پیری با اهمیت در نظر گرفته می شود. گونه های فعال اکسیژن به لیپیدها، پروتئین ها و DNA آسیب می رسانند و موجب مهار عملکردشان می شود. وجود بیش از حد رادیکال های آزاد می تواند باعث پیری و مرگ سلولی شود. مطالعات زیادی نشان دهنده این مورد است که استرس اکسیداتیو در طول بیماری های ناشی از پیری اتفاق می افتد (۲). استرس اکسیداتیو در تولید رادیکال های آزاد که در فرآیند پیری تجمع می یابند نقش دارد. یکی از این ارگان ها که تحت تاثیر قرار می گیرد قلب است و سلول های عضله قلب دچار آسیب می شوند. بنابراین، استرس اکسیداتیو نقش مهمی را در طی روند پیری بازی می کند و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو شاید یک روش درمانی امیدوار کننده برای به تأخیر انداختن یا درمان بیماری های مرتبط با سن باشد (۳). التهاب ناشی از رادیکال های آزاد، اختلال در عملکرد میتوکندری و اختلال یونی باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو و پیری در قلب می شود (۴). علاوه بر این، آنزیم های آنتی اکسیدانی در قلب آسیب دیده کاهش یافته که به نوعی آسیب اکسیداتیو را بیشتر می کند (۵).

مطالعات قلبی نشان دادند که موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز، سطح کلسیم داخل سلولی بالاتر، زمان برداشت کلسیم بالاتر و بیان پروتئین های برداشت کننده کلسیم کمتر دارند (۶). مطالعات زیادی نشان داده اند که د-گالاکتوز باعث افزایش هایپرتروفی و التهاب در قلب می شوند (۷-۹). از طرفی د-گالاکتوز می تواند باعث افزایش استرس اکسیداتیو از طریق افزایش متابولیسم غیر طبیعی

مثل اکسیداسیون گالاکتوز، در نتیجه افزایش بیش از حد رادیکال های آزاد اکسیژن شود که می تواند در هایپرتروفی قلبی نقش داشته باشد. در موش های صحرایی، سطح کلسترول پلاسما با افزایش سن افزایش می یابد. این افزایش را می توان با درمان با هورمون رشد کاهش داد، و فرض بر این بود که این کاهش از طریق تأثیرات بر متابولیسم لیپوپروتئین رخ می دهد (۱۰). شواهد اخیر نشان می دهد که درمان با آنژیوتانسین ۷-۱، جزء سیستم رنین آنژیوتانسین، باعث بهبود متابولیسم، هموستاز گلوکز و پروفایل لیپیدی در مدل های حیوانی چاقی و سندرم متابولیک می شود (۱۱). افزایش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ اعمال متابولیکی مفیدی را اعمال می کند که چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب را در موش های جوان و مسن ختنی می کند (۱۲).

مسدودکننده های گیرنده آنژیوتانسین دو عوامل ضد فشار خون کارآمدی هستند که از طریق مهار گیرنده های نوع یک عمل می کنند. در مدل های تجربی، و همچنین برخی مطالعات انسانی، مسدودکننده های گیرنده آنژیوتانسین دو توانایی تأثیرگذاری بر متابولیسم لیپید را به روشی متوسط اما قابل توجه نشان داده اند. به طور دقیق تر، مسدودکننده های گیرنده آنژیوتانسین دو تولید بیش از حد و تجمع تری گلیسرید در کبد را در مدل های تجربی، از طریق مکانیسم هایی مستقل از عملکرد کاهش فشار خون بهبود بخشیدند (۱۳، ۱۴). لوزارتان یک آنتاگونیست گیرنده نوع یک آنژیوتانسین دو با فعالیت ضد فشار خون است. در کنترل فشار خون بالا و نارسایی قلبی استفاده می شود (۱۵). لوزارتان اولین آنتاگونیست خوراکی گیرنده آنژیوتانسین بدون خاصیت آگونیستی است. پس از مصرف خوراکی، لوزارتان به سرعت جذب می شود و ۱ تا ۲ ساعت پس از مصرف به حداکثر غلظت می رسد. هیچ اثر بالینی قابل توجهی از نظر سن، جنس یا نژاد بر روی فارماکوکینتیک لوزارتان وجود ندارد و در بیماران مبتلا به

۱- کنترل (دریافت کننده نرمال سالین به مدت هشت هفته).
 ۲- موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالخورده القا شده با د-گالاکتوز
 ۳- موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالخورده القا شده با د-گالاکتوز و دریافت کننده لوزارتان
 القای سالخوردگی در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی جهت ایجاد سالخوردگی در حیوانات، د-گالاکتوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم را یکبار در روز از طریق داخل پریوتن به مدت هشت هفته دریافت کردند (۱۹). در طی این هشت هفته، حیوانات لوزارتان ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز به روش گاواژ روزانه دریافت کردند (۲۰). وزن در ابتدا و انتها پروتکل اندازه گیری شد. جهت بررسی هایپرتروفی قلبی نسبت وزن قلب به وزن بدن به عنوان شاخص هایپرتروفی محاسبه شد (۲۱).

بررسی های بیوشیمیایی

انتهای پروتکل، حیوانات در گروه های مختلف با استفاده از پنتوباریتال بیهوش شدند (۲۲)، نمونه های خون از طریق خون گیری از ورید کلیه، جمع آوری گردید. نمونه ها بلافاصله سانتریفیوژ و سرم آن ها جدا شد و اندازه گیری مارکرهای آسیب قلبی لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) در سرم توسط کیت شرکت پارس آزمون (ایران) انجام شد. همچنین پروفایل لیپیدی در سرم شامل تری گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL)، کلسترول (CHOL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و HDL در سرم توسط کیت شرکت پارس آزمون (ایران) با روش الیزا به وسیله دستگاه ELISA plate reader مورد اندازه گیری قرار گرفت.

بررسی بافت شناسی

برای ارزیابی ساختاری و بافت شناسی، بافت های قلب از حیوانات برداشته و در بافر فرمالین خنثی ۱۰ درصد فیکس شد. بافت های قلب برش داده شد و با هوماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی گردید. نمونه های قلب از نظر بافت شناسی زیر میکروسکوپ نوری بررسی شدند. اندازه کاردیومیوسیت ها با استفاده از نرم افزار Image J اندازه گیری شد.

نارسایی خفیف کبدی یا درجات مختلف نارسایی کلیوی نیازی به تنظیم دوز نیست (۱۶). مطالعات قبلی نشان دادند که برخلاف سایر آنتاگونیست های آنژیوتانسین دو، لوزارتان دارای خاصیت کاهش دهنده لیپید در بیماران مبتلا به فشار خون است و در نتیجه خطر عوارض قلبی عروقی بعدی را در بیماران مبتلا به فشار خون بالا کاهش می دهد (۱۷). همچنین در مطالعه ای دیگری نشان دادند که لوزارتان علاوه بر اثر کاهش فشار خون، در درمان بیماران پرفشاری خون مبتلا به دیس لیپیدی، ایمن و مؤثر است و همچنین دارای مزایای کاهش سطح گلوکز و چربی سرم و بهبود کیفیت زندگی است (۱۸). تاکنون مطالعه ای بر روی اثرات لوزارتان بر پروفایل لیپیدی، گلوکز خون و سطح سرمی مارکرهای آسیب قلبی مثل لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی در طول پیری انجام نشده است. بنابراین با توجه با اثرات مفید لوزارتان بر سیستم قلبی عروقی این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات لوزارتان بر هایپرتروفی قلبی، تغییرات پروفایل لیپیدی و مارکرهای آسیب قلبی در موش های صحرایی نر سالخورده القا شده با د-گالاکتوز انجام شد.

مواد و روش ها

د-گالاکتوز و سدیم پنتوباریتال از شرکت سیگما آلدریچ (آلمان) خریداری شد. به علاوه لوزارتان (شرکت داروسازی نصر، ایران) از داروخانه خریداری شد.

پروتکل تجربی

در این مطالعه ۲۴ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با سن دو و نیم ماه و وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات یک هفته پیش از کار به حیوان خانه منتقل شده و دوره ۱۲ - ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی را تجربه کرده و دستیابی به غذا و آب برایشان آزاد بود. این مطالعه توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی همدان (IR.UMSHA.AEC.1403.009) تایید شد. موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۸ سر موش قرار داشت.

تجزیه و تحلیل آماری

برای مقایسه بین گروه ها از One-Way ANOVA استفاده و پس از بررسی تساوی واریانس های گروه ها، تست تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروه ها استفاده شد. از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ جهت محاسبه آماری استفاده گردید. داده ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SE}$ محاسبه و $P < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

نتایج

وزن بدن و شاخص های پرتروفی قلبی

تفاوت معنی داری برای وزن بدن در گروه های مختلف مشاهده نشد. گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در نشانگر های پرتروفی قلب، وزن قلب به وزن بدن (HW/BW) نسبت به گروه کنترل نشان داد و این نسبت در گروه پیر درمان شده با لوزارتان به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز کاهش یافت (جدول ۱).

جدول ۱. وزن بدن و شاخص های پرتروفی قلبی

	CONT	D-GAL	D-GAL + LOS
BW (g)	۳۲۴ ± ۴/۸۱	۳۲۲ ± ۴/۷۲	۳۲۸ ± ۵
HW (g)	۱ ± ۰/۰۳	۱/۱۳ ± ۰/۰۲####	۱ ± ۰/۰۲*
HW/BW (g/g)	۰/۳۰ ± ۰/۰۱	۰/۳۴ ± ۰/۰۲###	۰/۳۰ ± ۰/۰۱**

برای مقایسه بین گروهها از One-Way ANOVA استفاده و از تست تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروه ها استفاده شد. یافته ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد در کنترل CONT، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با لوزارتان D-GAL + LOS، تعداد موش = ۸، $p < ۰/۰۰۱$ ####، $p < ۰/۰۱$ ## در مقایسه با گروه کنترل، $p < ۰/۰۵$ *، $p < ۰/۰۱$ ** در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. وزن قلب HW، وزن بدن BW، g گرم.

پروفایل لیپیدی

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در پروفایل لیپیدی شامل تری گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL)، کلسترول (CHOL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) نسبت به گروه کنترل نشان داد.

LDL و CHOL در گروه پیر درمان شده با لوزارتان به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز بهبود یافت. اگرچه لوزارتان هیچ گونه تغییری در غلظت تری گلیسرید و HDL ایجاد نکرد. (جدول ۲).

جدول ۲. پروفایل لیپیدی

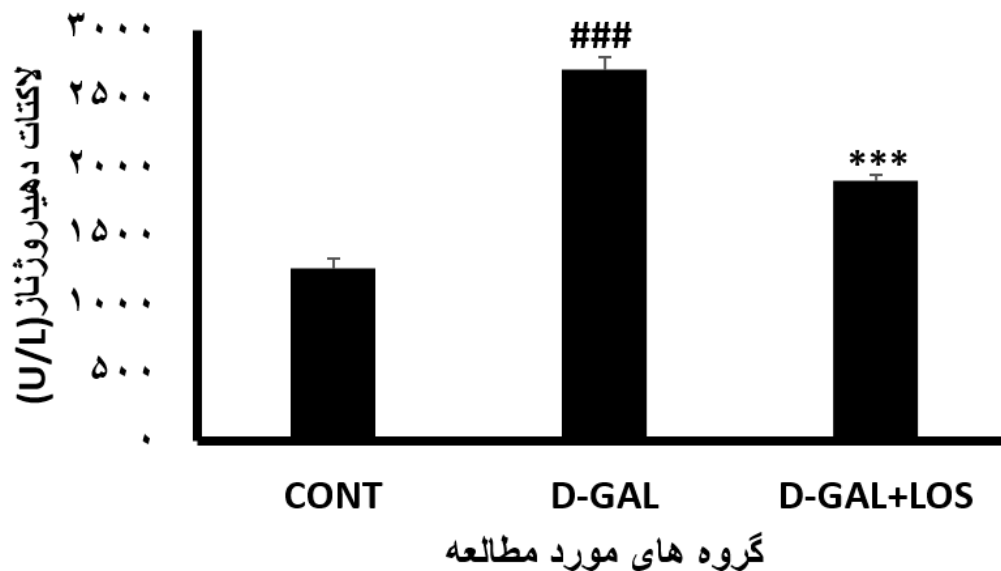
	CONT	D-GAL	D-GAL + LOS
TG (mg/dl)	۲۳ ± ۲	۳۶ ± ۴/۴۳##	۳۶ ± ۳/۴۵##
VLDL (mg/dl)	۴/۵۰ ± ۰/۴۱	۷/۲۵ ± ۰/۸۸###	۷/۱۱ ± ۰/۶۹###
CHOL (mg/dl)	۴۸ ± ۱/۰۹	۶۰/۲۵ ± ۱/۱۲###	۴۳ ± ۲/۶۳***
LDL (mg/dl)	۱۲/۵۰ ± ۰/۰۲	۱۶/۷۲ ± ۰/۶۷##	۱۱/۶۲ ± ۱***
HDL (mg/dl)	۶ ± ۰/۴۲	۴/۷۶ ± ۰/۵۰##	۴/۸۱ ± ۰/۵۰##

برای مقایسه بین گروهها از One-Way ANOVA استفاده و از تست تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروه ها استفاده شد. یافته ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد در کنترل CONT، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با لوزارتان D-GAL + LOS، تعداد موش = ۸، $p < ۰/۰۰۱$ ####، $p < ۰/۰۱$ ## در مقایسه با گروه کنترل، $p < ۰/۰۰۱$ *** در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. تری گلیسرید TG، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم VLDL، کلسترول CHOL، لیپوپروتئین با چگالی کم LDL، لیپوپروتئین با چگالی بالا HDL، میلی گرم بر دسی لیتر mg/dl.

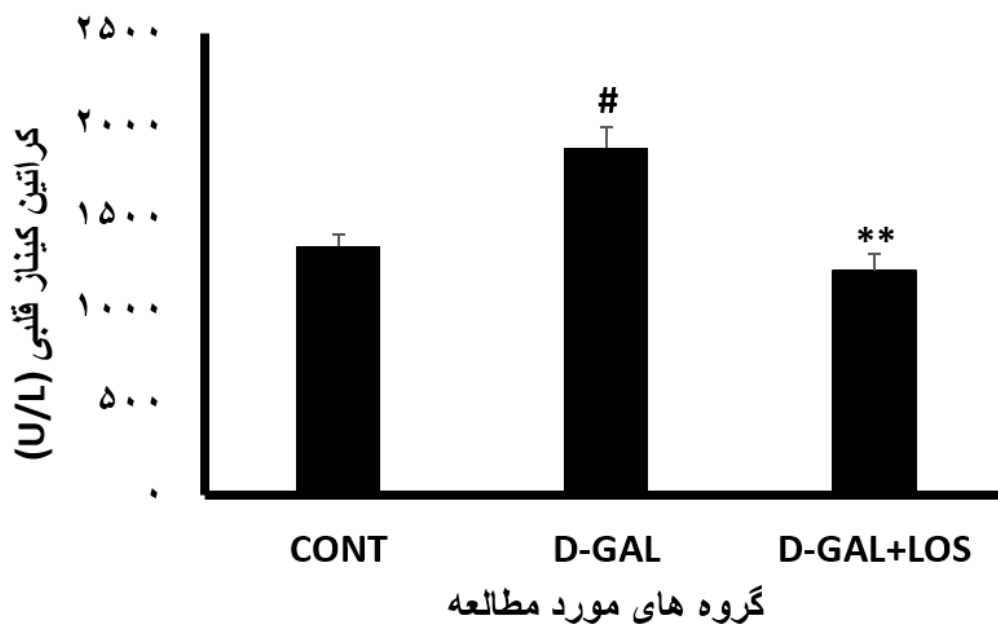
نشانگرهای آسیب قلبی

و این نشانگرهای آسیب قلبی در گروه پیر درمان شده با لوزارتان به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز کاهش یافت (نمودار ۱ و ۲).

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در نشانگرهای آسیب قلبی، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) نسبت به گروه کنترل نشان داد



نمودار ۱. یافته ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد در کنترل CONT، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با لوزارتان-D GAL + LOS، تعداد موش=۸، $p < 0/001$ ### در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0/001$ *** در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. لاکتات دهیدروژناز LDH، واحد بین المللی بر لیتر U/L

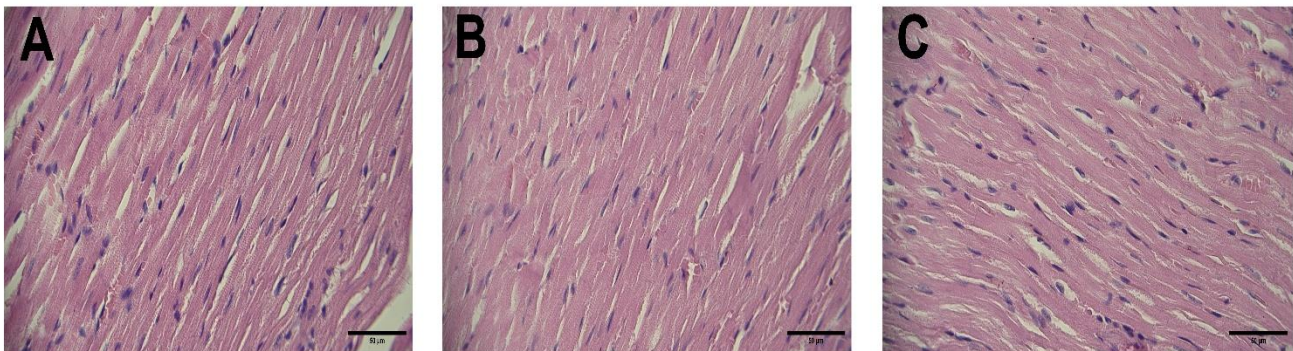


نمودار ۲. یافته ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد در کنترل CONT، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با لوزارتان D-GAL + LOS، تعداد موش=۸، $p < 0/05$ # در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0/01$ ** در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. کراتین کیناز قلبی CK-MB، واحد بین المللی بر لیتر U/L

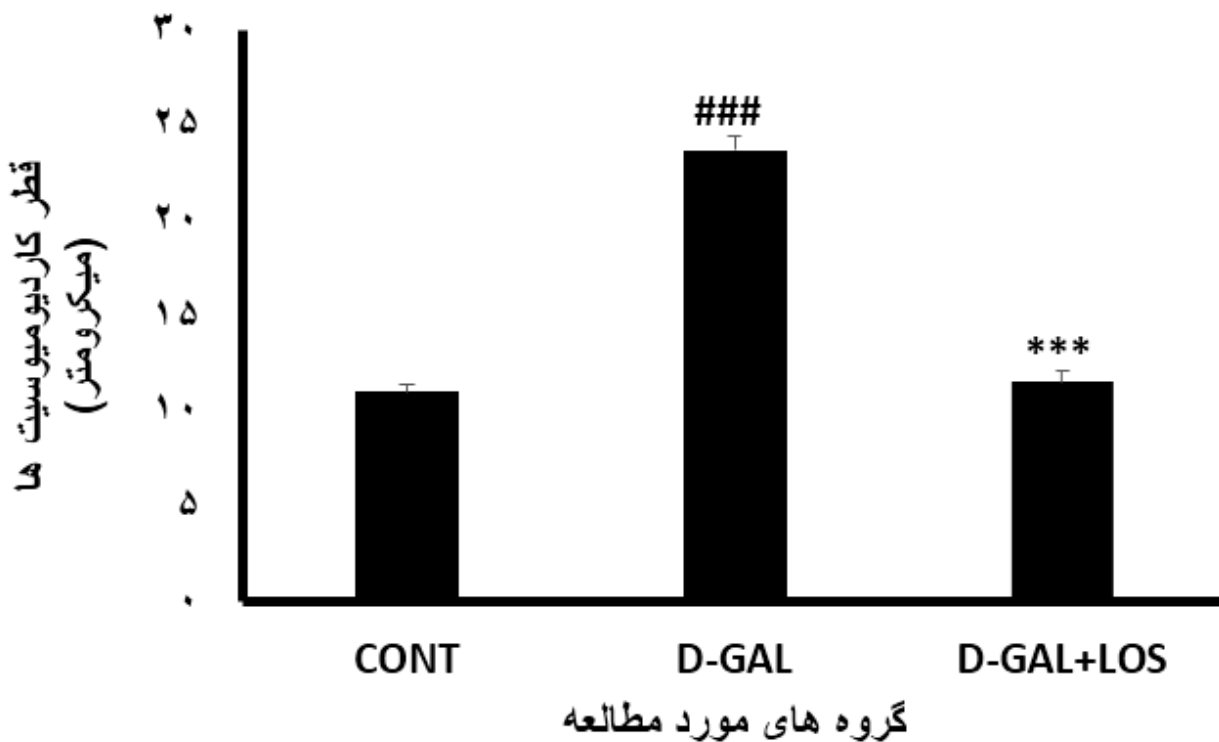
بافت شناسی

بعد از بلوک گیری و تهیه برشهای بافتی، لام ها با هماتوکسیلین انوزین رنگ آمیزی شدند. نتایج بافت شناسی وجود هایپرتروفی قلبی را در گروه پیر تایید کرد. بررسی لام ها نشان داد که در گروه د-گالاکتوز کاردیومیوسیت ها دچار هایپرتروفی هستند. اگر چه درمان با لوزارتان باعث کاهش هایپرتروفی شده است

(شکل ۱). گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در اندازه کاردیومیوسیت ها در مقایسه با گروه کنترل نشان داد و اندازه کاردیومیوسیت ها در گروه پیر درمان شده با لوزارتان به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز کاهش یافت (نمودار ۳).



شکل ۱. رنگ آمیزی هماتوکسیلین انوزین در گروههای کنترل (A)، دی گالاکتوز (B)، دی گالاکتوز + لوزارتان (C). بزرگ نمایی 100 x.



نمودار ۳. یافته ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد در کنترل CONT، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با لوزارتان D-GAL + LOS، تعداد موش=۸، $p < 0/001$ ### در مقایسه با گروه کنترل، $p < 0/001$ *** در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز

بحث

قلب نسبت به روند پیری بسیار حساس است. در پیری، قلب مستعد هایپرتروفی می شود و هایپرتروفی قلبی یکی از ویژگی های اصلی پیری قلب است. جالب این است که ما نیز مشاهده کردیم که پیری ناشی از د-گالاکتوز باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن به عنوان شاخص هایپرتروفی در موش های مسن شد. از طرفی بررسی بافت شناسی و اندازه گیری قطر کاردیومیوسیت ها هایپرتروفی قلبی را در موش های پیر تایید کرد. این داده ها نشان می دهد که تزریق د-گالاکتوز باعث هایپرتروفی قلبی با واسطه پیری می شود. مطالعات قبلی ما، هایپرتروفی قلبی را در موش های تزریق شده با د-گالاکتوز نشان داده اند (۲۵-۲۳).

Chang و همکاران به این نتیجه رسیدند که د-گالاکتوز باعث ایجاد هایپرتروفی قلبی، و افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلب موش های صحرایی می شود. همچنین نتایج نشان داد که درمان موش ها با د-گالاکتوز منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک می شود که از تغییر مورفولوژی، افزایش وزن بطن چپ/وزن کل قلب و بیان نشانگرهای مرتبط با هایپرتروفی مشهود است (۱۹).

پیری با ایجاد بیماری های مختلفی از جمله بیماری های قلبی عروقی و دیس لیپیدی همراه است. دیس لیپیدی با زیرمجموعه ای از اختلالات متابولیسم لیپید مشخص می شود که شامل افزایش غیرطبیعی سطوح پلازما یا اختلال عملکردی لیپیدها یا لیپوپروتئین ها شامل افزایش کلسترول تام، LDL و تری گلیسرید می شود. شواهد زیادی وجود دارد مبنی بر اینکه LDL و تغییرات آن از طریق القای پیری سلول های عروقی، اثرات پیش آتروژنیک دارند (۲۶-۲۷). دیس لیپیدی یک عامل خطر ثابت برای بیماری های قلبی عروقی است. سطوح کلسترول تام و LDL پلازما در ارتباط با بیماری های قلبی عروقی کشنده در مردان و زنان در سنین مختلف از جمله افراد مسن بسیار مهم است. به طور قابل توجهی، سطح کلسترول تام و LDL با افزایش سن افزایش می یابد، همانطور که بروز بیماری های قلبی عروقی نیز افزایش می یابد (۲۸). دیس لیپیدی یکی از عوامل خطری است که منجر به تشکیل پلاک به دلیل کلسترول اضافی می شود. پلاک هایی که

روی رگ های دیواره کرونری رسوب می کنند جریان خون را کاهش می دهند و باعث ایسکمی می شوند و در نتیجه به سلول های میوکارد آسیب می رسانند. پس از آسیب میوسیت، پروتئین های سلولی شامل لاکتات دهیدروژناز، و کراتین کیناز قلبی وارد گردش خون می شوند (۲۹، ۳۰). مطالعات قبلی گزارش کرده اند که میانگین سطح کلسترول تام، LDL و تری گلیسرید در بیماران هایپرتروفی قلبی به طور قابل توجهی افزایش می یابد. در مقابل، میانگین سطح HDL سرم در بیماران مبتلا به هایپرتروفی قلبی به طور قابل توجهی کمتر بود (۳۱). علاوه بر این، HDL که معمولاً به عنوان یک لیپوپروتئین ضد پیری در نظر گرفته می شود، در غلظت های بالا می تواند منجر به پیری سلولی شود. این مشاهدات نشان می دهد که دیس لیپیدی ممکن است یک عامل کمک کننده کلیدی باشد که پیری سلولی و بیماری قلبی عروقی را به هم مرتبط می کند (۳۲).

گزارش شده است که LDL بیش از حد می تواند در لیزوزوم ها اکسید شود و منجر به تغییر pH لیزوزومی شود که به نوبه خود باعث پیری سلول ها و همچنین افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و ترشح سایتوکاین های التهابی می شود. مهار اکسیداسیون LDL در لیزوزوم ها به طور قابل توجهی پیری سلولی را در سلول ها کاهش می دهد (۲۷). همچنین در مطالعه ای دیگر نشان داده شده است که LDL باعث التهاب (۳۳) و سمیت سلولی در سلول های اندوتیال عروق کرونر قلب می شود و به اختلال عملکرد اندوتلیال و تصلب شرایین کمک می کند (۳۴). این فرآیندهای پاتولوژیک همچنین ممکن است منجر به پیری سلولی در قلب شود. به طور کلی LDL باعث افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در سلول های قلبی می شود و فرآیند پیری و آسیب به سلول های قلبی را تسریع می کند. استرس اکسیداتیو و التهاب از عوامل اصلی ایجاد کننده هایپرتروفی قلبی هستند (۳۵). اکثر بیماران مبتلا به این دیس لیپیدی دارای هیپرتری گلیسریدی و افزایش سطح اسیدهای چرب پلازما هستند که در ذرات چربی در قلب جذب و ذخیره می شوند. لیپیدهای داخل میوکارد که بیش از ظرفیت ذخیره سازی و

کاهش داد (۳۸). استرس اکسیداتیو یکی از ویژگی های اصلی فرآیند پیری است (۳۹). استرس اکسیداتیو به عنوان عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و ظرفیت آنتی اکسیدانی تعریف می شود. مطالعات تجربی، استرس اکسیداتیو را به عنوان یک عامل مهم هایپرتروفی قلب نشان می دهند (۴۰). استرس اکسیداتیو منجر به آسیب سلولی توسط پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای می شود. غشاهای سلولی و سایر ساختارهای حاوی چربی تحت تأثیر پراکسیداسیون لیپیدی قرار می گیرند (۴۱). تغییرات در نفوذپذیری و یکپارچگی غشاء به دنبال پراکسیداسیون لیپیدی باعث نشت آنزیم های سیتوزولی مانند لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی می شود که به عنوان نشانگرهای آسیب قلبی شناخته می شوند (۴۲). در مطالعه حاضر، موش های مسن القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در سطوح لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی در مقایسه با موش های کنترل نشان دادند. اگرچه درمان با لوزارتان باعث کاهش سرمی مارکرهای آسیب قلبی در موش ها پیر شد. در مجموع لوزارتان با بهبود پروفایل لیپیدی در موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز باعث بهبود هایپرتروفی قلبی و آسیب های قلبی می شود.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که لوزارتان در بهبود هایپرتروفی قلبی ناشی از پیری القا شده با د-گالاکتوز که تا حدی با بهبود CHOL و LDL انجام می شود موثر است. اگرچه لوزارتان هیچ گونه تغییری در غلظت تری گلیسرید و HDL ایجاد نکرد. بهبود CHOL و LDL احتمالاً از طریق سیستم رنین آنژیوتانسین اعمال می گردد. همچنین کاهش نشانگرهای آسیب قلبی در درمان با لوزارتان در موش های پیر دیده شد. بنابراین، تجویز لوزارتان می تواند به عنوان یک رویکرد درمانی کارآمد برای بهبود هایپرتروفی و آسیب های قلبی در نظر گرفته شود. اگرچه مطالعات حیوانی و بالینی بیشتر برای تایید این روش درمانی مورد نیاز است.

اکسیداسیون هستند، می توانند ایجاد سمیت ناشی از لیپید کند و باعث ایجاد هایپرتروفی غیر ایسکمیک و غیر وابسته به فشار خون شوند که به آن هایپرتروفی ناشی از سمیت چربی می گویند. اگرچه پاتوژنز هایپرتروفی قلبی چند عاملی است، دیس لیپیدی و تجمع چربی درون میوکارد ویژگی های پاتولوژیک کلیدی هستند که باعث ایجاد سیگنال های سلولی و تغییرات پروتئین ها و لیپیدها از طریق تولید واسطه های متابولیک سمی می شوند (۳۶). در مطالعه حاضر، هایپرتروفی قلبی با دیس لیپیدی شامل افزایش LDL و تری گلیسرید و همچنین کلسترول و از طرفی کاهش HDL در موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز همراه بود. اگرچه درمان با لوزارتان باعث بهبود هایپرتروفی قلبی همراه با پروفایل لیپیدی در موش ها پیر شد. سیستم رنین آنژیوتانسین نقش مهمی در پیری دارد. آنژیوتانسین ۱-۷ اثرات متفاوتی با آنژیوتانسین دو دارد. تمام اجزای سیستم رنین آنژیوتانسین به صورت موضعی در بافت چربی بیان می شوند. بیان ژن و تجزیه و تحلیل فعالیت آنژیوتانسین دو سرم نشان داده است که افزایش فعال شدن محور آنژیوتانسین دو و گیرنده های ۱-۷ آن در کاهش توده چربی نقش دارد (۱۱). آنژیوتانسین ۱-۷ تغییرات متابولیک را معکوس می کند و اثر بهبود دهنده بر مقاومت به انسولین، هیپرتری گلیسریدمی، کبد چرب، چاقی، و تمایز میوژنیک و چربی زایی در بافت عضلانی در موش های دریافت کننده رژیم غذایی با فروکتوز بالا دارد (۳۷). از آن جایی که داروی لوزارتان به عنوان ترکیبی که از طریق آنتاگونیست گیرنده نوع یک آنژیوتانسین دو اثر می کند بهبود سطح سرمی CHOL، LDL در این مطالعه در گروه پیر درمان شده با لوزارتان احتمالاً از طریق اثر آنتاگونیستی بر گیرنده آنژیوتانسین دو می باشد. تحقیقات قبلی به این نتیجه رسیدند که لوزارتان باعث کاهش معنی دار میانگین فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، میانگین کلسترول تام، میانگین LDL و میانگین تری گلیسرید در بیماران با فشار خون بالا شد (۱۸). همچنین مطالعه دیگری نشان داد که لوزارتان با کاهش مقاومت عروقی و اضافه بار فشاری، هایپرتروفی بطنی و حفظ عملکرد کلیه، خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی مرتبط با سن و فشار خون را

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد IR.UMSHA.AEC.1403.009 به تصویب رسیده است

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

- Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology* 2012;22(17):R741-R52.
- Tasatargil A, Kuscu N, Dalaklioglu S, Adiguzel D, Celik-Ozenci C, Ozdem S, et al. Cardioprotective effect of nesfatin-1 against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: role of the Akt/GSK-3 β pathway. *Peptides* 2017;95:1-9.
- Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine* 2000;29(3-4):222-230.
- Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* 2018;1859(9):940-950.
- Klimiuk A, Zalewska A, Sawicki R, Knapp M, Maciejczyk M. Salivary oxidative stress increases with the progression of chronic heart failure. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(3):769.
- Sun S-L, Guo L, Ren Y-C, Wang B, Li R-H, Qi Y-S, et al. Anti-apoptosis effect of polysaccharide isolated from the seeds of *Cuscuta chinensis* Lam on cardiomyocytes in aging rats. *Molecular Biology Reports* 2014;41:6117-6124.
- Cebe T, Yanar K, Atukeren P, Ozan T, Kuruç AI, Kunbaz A, et al. A comprehensive study of myocardial redox homeostasis in naturally and mimetically aged rats. *Age* 2014;36:1-14.
- Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Advances in Pharmacology* 1992;23:1-34.
- Chang Y-M, Chang H-H, Kuo W-W, Lin H-J, Yeh Y-L, Padma Viswanadha V, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effect of alpinate oxyphyllae fructus (AOF) in a d-galactose-induced aging heart. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17(4):466.
- Parini P, Angelin B, Rudling M. Cholesterol and lipoprotein metabolism in aging: reversal of hypercholesterolemia by growth hormone treatment in old rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19(4):832-839.
- Rubio-Ruiz M, Del Valle-Mondragón L, Castrejón-Tellez V, Carreón-Torres E, Díaz-Díaz E, Guarner-Lans V. Angiotensin II and 1-7 during aging in Metabolic Syndrome rats. Expression of AT1, AT2 and Mas receptors in abdominal white adipose tissue. *Peptides* 2014;57:101-108.
- Bruce EB, Sakarya Y, Kirichenko N, Toklu HZ, Summers C, Morgan D, et al. ACE2 activator diminazene aceturate reduces adiposity but preserves lean mass in young and old rats. *Experimental Gerontology* 2018;111:133-140.
- Meredith PA. Angiotensin II receptor antagonists alone and combined with hydrochlorothiazide: potential benefits beyond the antihypertensive effect. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2005;5:171-183.
- Ran J, Hirano T, Adachi M. Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates overproduction and accumulation of triglyceride in the liver of Zucker fatty rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2004;287(2):E227-E32.
- Al-Majed A-RA, Assiri E, Khalil NY, Abdel-Aziz HA. Losartan: comprehensive profile. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* 2015;40:159-194.
- Sica DA, Gehr TW, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clinical pharmacokinetics* 2005;44:797-814.
- Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney International* 2004;65(3):1041-1049.
- Sivasubramaniam S, Kumarasamy B. Pleiotropic effects of losartan in hypertensive patients with dyslipidemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11(9):FC05.
- Chang Y-M, Chang H-H, Lin H-J, Tsai C-C, Tsai C-T, Chang H-N, et al. Inhibition of cardiac hypertrophy effects in d-galactose-induced senescent hearts by alpinate oxyphyllae fructus treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017; 2017:2624384. doi: 10.1155/2017/2624384.
- Nekooeian AA, Pour AR, Dehghani F, Mashghoolozekr E, Esmaeilpour T. Effects of Captopril and Losartan on Cardiac

- Stereology in Rats with Renovascular Hypertension. *Iranian Journal of Medical Sciences* 2021;46(3):169.
21. Javidanpour S, Dianat M, Badavi M, Mard SA. The inhibitory effect of rosmarinic acid on overexpression of NCX1 and stretch-induced arrhythmias after acute myocardial infarction in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;102:884-893.
 22. Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Hoseinkhani Z, Ramezani-Aliakbari F. Gallic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology* 2022;41:09603271211064532.
 23. Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Pashaei M, Yarmohammadi F, Ramezani-Aliakbari F. Cardioprotective effect of naringin against the ischemia/reperfusion injury of aged rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2023:1-10.
 24. Shahidi S, Ramezani-Aliakbari K, Komaki A, Salehi I, Hashemi S, Asl SS, et al. Effect of vitamin D on cardiac hypertrophy in D-galactose-induced aging model through cardiac mitophagy. *Molecular Biology Reports* 2023;50(12):10147-10155.
 25. Zarei M, Sarihi A, Zamani A, Raoufi S, Karimi SA, Ramezani-Aliakbari F. Mitochondrial biogenesis and apoptosis as underlying mechanisms involved in the cardioprotective effects of Gallic acid against D-galactose-induced aging. *Molecular Biology Reports* 2023;50(10):8005-8014.
 26. Wang J, Bai Y, Zhao X, Ru J, Kang N, Tian T, et al. oxLDL-mediated cellular senescence is associated with increased NADPH oxidase p47phox recruitment to caveolae. *Bioscience Reports* 2018;38(3):BSR20180283.
 27. Ahmad F, Leake DS. Lysosomal oxidation of LDL alters lysosomal pH, induces senescence, and increases secretion of pro-inflammatory cytokines in human macrophages [S]. *Journal of Lipid Research* 2019;60(1):98-110.
 28. Liu H-H, Li J-J. Aging and dyslipidemia: a review of potential mechanisms. *Ageing research reviews*. 2015;19:43-52.
 29. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2010;3(6):602-610.
 30. Reddy RK, Reddy S, Kumar AN. Lipid Profile levels on the second day of Acute Myocardial Infarction; is it the right time for estimation? *Internet Journal of Medical* 2012;7(1).
 31. Patil N, Chavan V, Karnik N. Antioxidant status in patients with acute myocardial infarction. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007;22:45-51.
 32. Park K-H, Kim J-Y, Choi I, Kim J-R, Won KC, Cho K-H. Fructated apolipoprotein AI exacerbates cellular senescence in human umbilical vein endothelial cells accompanied by impaired insulin secretion activity and embryo toxicity. *Biochemistry and Cell Biology* 2016;94(4):337-345.
 33. Lu J, Jiang W, Yang J-H, Chang P-Y, Walterscheid JP, Chen H-H, et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF2) autoregulation. *Diabetes* 2008;57(1):158-166.
 34. Tai M-H, Kuo S-M, Liang H-T, Chiou K-R, Lam H-C, Hsu C-M, et al. Modulation of angiogenic processes in cultured endothelial cells by low density lipoproteins subfractions from patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;186(2):448-457.
 35. Liberale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology* 2022;79(8):837-847.
 36. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The Journal of Physiology* 2020;598(14):2977-2993.
 37. Henriksen EJ. Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2007;293(3):R974-R80.
 38. Mihailovic-Stanojevic N, Miloradovic Z, Grujic-Milanovic J, Ivanov M, Jovovic D. Effects of angiotensin II type-1 receptor blocker losartan on age-related cardiovascular risk in spontaneously hypertensive rats. *General Physiology and Biophysics* 2009;28:112-118.
 39. Dai D-F, Rabinovitch PS. Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2009;19(7):213-220.
 40. Ramachandra CJ, Cong S, Chan X, Yap EP, Yu F, Hausenloy DJ. Oxidative stress in cardiac hypertrophy: From molecular mechanisms to novel therapeutic targets. *Free Radical Biology and Medicine* 2021;166:297-312.
 41. Girotti AW. Mechanisms of lipid peroxidation. *Journal of free radicals in biology & medicine*. 1985;1(2):87-95.
 42. Hassan MQ, Akhtar MS, Akhtar M, Ali J, Haque SE, Najmi AK. Edaravone protects rats against oxidative stress and apoptosis in experimentally induced myocardial infarction: Biochemical and ultrastructural evidence. *Redox Report* 2015;20(6):275-281.