مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۲/هفته سوم آبان ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۶/۲۸

اثر محرک‌های گیرنده‌ی فعال کننده‌ی پرولیفراسیون پروکسی‌زوم (PPARها) بر بازسازی قلبی (Cardiac remodeling) در رت‌های سالم و مبتلا به دیابت

انسیه صالحی[۱]، دکتر مجید خزاعی[۲]، دکتر بهمن رشیدی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گیرنده‌های فعال کننده‌ی تکثیر پروکسی‌زوم‌ها (PPARs یا Peroxisome proliferator–activated receptors) گروهی از گیرنده‌های هسته‌ای وابسته به لیگاند می‌باشند که به عنوان عوامل نسخه‌برداری عمل می‌کنند و در انسان دارای ۳ ایزوفرم شناخته شده‌ی β/δ، γ و α هستند. مشخص شده است که PPARs اثرات متعددی بر سیستم قلبی- عروقی دارند. هدف از این مطالعه، بررسی اثر محرک‌های مختلف گیرنده‌ی فعال کننده‌ی پرولیفراسیون پروکسی‌زوم بر بازسازی قلبی (Cardiac remodeling) در رت‌های سالم و مبتلا به دیابت بود.

روش‌ها: ۶۰ موش صحرایی نر به دو دسته‌ی کلی مبتلا و غیر مبتلا به دیابت تقسیم شدند. حیوانات مبتلا و غیر مبتلا به دیابت به ۵ زیر گروه شاهد دریافت کننده‌ی حلال دارو؛ حیوانات دریافت کننده‌ی فنوفیبرات ۱۰۰ mg/kg/day (آگونیست PPAR آلفا)؛ حیوانات دریافت کننده‌ی رزیگلیتازون (Rosiglitazone) ۸ mg/kg/day (آگونیست PPAR گاما)؛ حیوانات دریافت کننده‌ی GWO۷۴۲ ۱ mg/kg/day (آگونیست PPAR بتا/دلتا)؛ حیوانات دریافت کننده‌ی بزافیبرات ۴۰۰ mg/kg/day (آگونیست Pan PPAR) تقسیم شدند. طول مدت درمان ۲۱ روز بود. در پایان آزمایش، بطن چپ رت‌ها خارج شد و نمونه‌ها با Picro-Sirius Red جهت بررسی محتوای کلاژنی رنگ‌آمیزی گردید.

یافته‌ها: محتوای کلاژن (Collagen content) در بطن چپ گروه مبتلا به دیابت بسیار بیشتر از گروه سالم (غیر مبتلا به دیابت) بود و این تفاوت، معنی‌دار بود (۱/۲۷ ± ۹/۰۰ درصد در مقابل ۱/۱۳ ± ۵/۰۰ درصد) و تجویز محرک‌های مختلف PPAR نتوانست تغییر معنی‌داری در فیبروز اینترستیسیال نه در گروه سالم و نه در گروه مبتلا به دیابت ایجاد نماید ($P > ۰/۰۵۰$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد محرکین مختلف PPARها اثری بر بازسازی قلبی در رت‌های سالم و مبتلا به دیابت ندارند. اثرات دیگر این داروها بر سیستم قلبی- عروقی باید مورد توجه و بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: بازسازی قلبی، دیابت، گیرنده‌های فعال کننده‌ی تکثیر پروکسی‌زوم‌ها

ارجاع: صالحی انسیه، خزاعی مجید، رشیدی بهمن. **اثر محرک‌های گیرنده‌ی فعال کننده‌ی پرولیفراسیون پروکسی‌زوم (PPARها) بر بازسازی قلبی (Cardiac remodeling) در رت‌های سالم و مبتلا به دیابت.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۲): ۱۵۳۶-۱۵۳۰

مقدمه

گیرنده‌های فعال کننده‌ی پرولیفراسیون پروکسی‌زوم (Peroxisome proliferator–activated receptors یا PPAR) عوامل نسخه‌برداری هسته‌ای وابسته به لیگاند هستند که اثرات متعدد بیولوژیکی و فیزیولوژیکی دارند، برای مثال در هومئوستاز گلوکز و

۱- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خزاعی
Email: khazaei@med.mui.ac.ir

لیپیدها، التهاب و ترمیم زخم نقش دارند (۱). سه ایزوفرم PPAR در انسان شناخته شده است که توسط ژن‌های متفاوتی کد می‌شوند: PPARα، PPARβ(δ) و PPAR γ.

PPARها با گیرنده‌ی رتینوئیک اسید هترودیمر تشکیل می‌دهند و با المان‌های پاسخی خاصی در نواحی پروموتور ژن‌های هدف تداخل می‌کنند (۲). البته PPARها همچنین می‌توانند بدون اتصال به مولکول DNA، با تداخل در مسیرهای سیگنالی بیان ژن را سرکوب کنند (۳). اگر چه PPARها همولوژی ساختمانی زیادی دارند، اما به نظر می‌رسد هر ایزوفرم عملکرد فیزیولوژیک خاصی دارد و از نظر وابستگی به لیگاند، بیان و ظهور و فعالیت‌های مختلف متابولیک متفاوت هستند.

PPAR آلفا به میزان زیادی در عروق و از جمله در سلول‌های اندوتلیال (۴) و سلول‌های عضله‌ی صاف (۵) بیان می‌شود. فعال شدن PPARα اثرات مفیدی بر متابولیسم لیپیدها دارد و سبب افزایش سطح HDL (High-density lipoprotein) و کاهش LDL (Low-density lipoprotein) پلاسما می‌گردد. به همین دلیل است که لیگاندهای سنتتیک PPARα امروزه در درمان دیس‌لیپیدمی کاربرد زیادی دارند (۷-۶). این داروها عبارت از ژمفیبروزیل، کلوفیبرات، فنوفیبرات و مواد جدیدی مثل WY۱۴۶۴۳ هستند.

PPAR γها به طور عمده در بافت چربی و عضلات اسکلتی ظاهر می‌شوند و اثرات متابولیک خود را اعمال می‌کنند، اما در عروق و از جمله سلول‌های اندوتلیال، عضلات صاف عروق و ماکروفاژها نیز ظاهر می‌شوند (۹-۸، ۴). فعال شدن PPAR γ سبب افزایش فعالیت سلول‌های بتای پانکراس و افزایش حساسیت به اعمال متابولیک انسولین می‌شود (۱۰). لیگاندهای سنتتیک PPAR γ شامل داروهای خانواده‌ی تیازولیدین دیون‌ها مثل Rosiglitazone و Pioglitazone می‌باشد.

PPARβ(δ) اغلب در عروق ظاهر می‌شود (۱۱). مطالعات نشان داده است که PPARβ(δ) می‌تواند نقش‌های زیادی در ترمیم زخم، پاسخ‌های التهابی و متابولیسم چربی‌ها داشته باشد (۱۲-۱۱). اگر چه امروزه آگونیست‌های سنتتیک PPARβ(δ) ساخته شده‌اند، اما کابرد بالینی چندانی ندارند.

امروزه مشخص شده است که داروی بزافیبرات (Bezafibrate) نه تنها به عنوان آگونیست PPAR آلفا محسوب می‌شود؛ بلکه وابستگی بسیار بالایی نیز به PPARهای گاما و بتا (دلتا) دارد (۱۳). در نتیجه از آن به عنوان Pan PPAR agonist نام می‌برند. در این مطالعه از این دارو با همین هدف استفاده شد.

یکی از آسیب‌ها به اندام‌های انتهایی (End organ damage) در بیماری دیابت، بازسازی قلبی است که با هیپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها و افزایش رسوب پروتئین‌های ماتریکس اکسترا سلولار و تشکیل فیبروز فضای میان بافتی و دور عروقی مشخص می‌گردد (۱۴). بازسازی قلبی می‌تواند منجر به ضعف عملکرد قلبی، نارسایی قلبی و در نهایت مرگ شود. از این رو، پیشگیری از بازسازی قلبی اثر زیادی بر عملکرد ارگان‌ها و میزان بقا خواهد داشت.

در سال‌های اخیر، مطالعات کمی در خصوص اثرات PPARها بر بازسازی قلبی به خصوص در مدل‌های مختلف فشار خون بالا انجام شده است (۱۶-۱۵)، اما در حد اطلاعات پژوهشگران، مطالعه‌ی

کمی در خصوص اثر انواع مختلف PPARها بر بازسازی قلبی در رت‌های مبتلا به دیابت انجام شده است. از این رو، هدف از این مطالعه، بررسی اثر محرک‌های گیرنده‌ی فعال کننده‌ی پرولیفراسیون پروکسی‌زوم (PPARها) بر بازسازی قلبی در رت‌های سالم و مبتلا به دیابت می‌باشد.

روش‌ها

در این مطالعه، از ۶۰ موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۳۰-۱۸۰ g استفاده شد. رت‌ها از انستیتو پاستور تهیه شد و به حیوان‌خانه‌ی گروه فیزیولوژی منتقل شدند. این حیوانات، در طول آزمایش‌ها در شرایط استاندارد آب، غذا، دما و نور نگهداری گردیدند. حیوانات جهت تطابق با محیط لانه‌ی حیوانات، حداقل یک هفته قبل از آزمایش در حیوان‌خانه‌ی گروه نگهداری شدند.

پس از گذشت یک هفته، حیوانات به دو دسته‌ی کلی مبتلا به و غیر مبتلا به دیابت تقسیم شدند. جهت ایجاد دیابت از داروی STZ (Streptozotocin) که باعث تخریب نسبی یا مطلق سلول‌های بتای پانکراس می‌شود، استفاده شد. STZ به میزان ۵۰ mg/kg بلافاصله قبل از تزریق در سالین سرد حل شد و به صورت دوز واحد (Single dose) و داخل صفاقی استفاده شد (۱۷). بعد از گذشت سه روز، قند خون رت‌ها اندازه‌گیری و قند خون بالاتر از ۲۵۰ mg/dl به عنوان دیابت در نظر گرفته شد.

هر گروه از حیوانات مبتلا و غیر مبتلا به به دیابت به زیر گروه‌های زیر تقسیم شدند:

گروه ۱: گروه شاهد که حلال دارو دریافت کردند (n = ۶).

گروه ۲: حیواناتی که فنوفیبرات ۱۰۰ mg/kg/day به صورت گاواژ (آگونیست PPAR آلفا) دریافت نمودند (n = ۶) (۱۸).

گروه ۳: حیواناتی که رزیگلیتازون (Rosiglitazone) ۸ mg/kg/day به صورت گاواژ (آگونیست PPAR گاما) دریافت کردند (n = ۶) (۱۹).

گروه ۴: حیواناتی که GWO۷۴۲ ۱ mg/kg/day به صورت محلول در DMSO (Dimethyl sulfoxide) به صورت تزریق زیر جلدی (آگونیست PPAR بتا/دلتا) دریافت کردند (n = ۶) (۲۰).

گروه ۵: حیواناتی که بزافیبرات ۴۰۰ mg/kg/day به صورت گاواژ (آگونیست Pan PPAR) دریافت نمودند (n = ۶) (۲۱).

در حیوانات مبتلا به دیابت نیز گروه‌های مشابه گروه‌های پیش‌گفته تشکیل شد. طول مدت درمان ۲۱ روز بود.

در پایان آزمایش، حیوانات با کتامین با دوز بالا Sacrifie گردیدند. قلب حیوانات خارج شد و توزین گردید و نسبت وزن قلب به وزن بدن محاسبه شد. سپس بطن چپ خارج شد و در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. سپس بلوک بافتی تهیه و قطعات ۵ µm برش شد. نمونه با Picro-Sirius Redجهت بررسی محتوای کلاژنی رنگ‌آمیزی گردید. با استفاده از نرم‌افزار، درصد محتوای کلاژن بین گروه‌ها بررسی گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز شدند. جهت مقایسه‌ی داده‌ها در بین گروه‌های مختلف از روش One-way ANOVA استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵۰ معنی‌دار تلقی خواهد گردید.

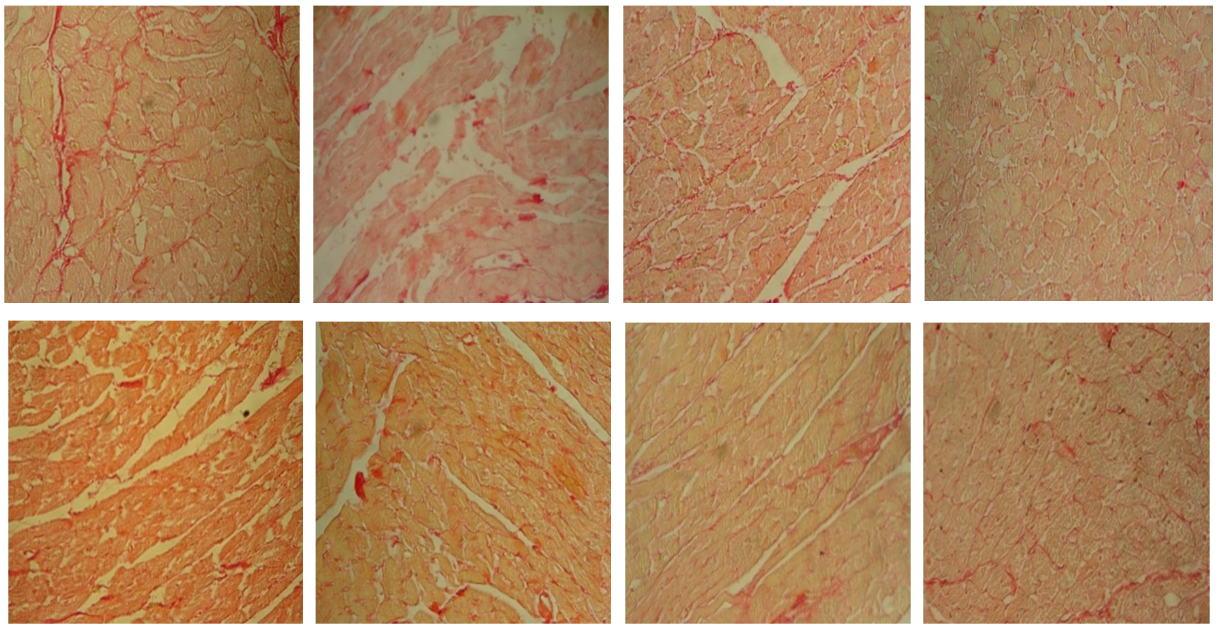
یافته‌ها

نسبت وزن قلب به وزن بدن در حیوانات گروه سالم کمتر از گروه مبتلا به دیابت بود ($P < ۰/۰۵۰$) و تجویز محرک‌های مختلف PPAR نتوانست نه تنها در این نسبت در گروه سالم تغییری ایجاد کند؛ بلکه در گروه مبتلا به دیابت هم تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد ($P < ۰/۰۵۰$) (جدول ۱).

بررسی اثرات داروهای محرک PPAR بر بازسازی قلبی نشان داد که محتوای کلاژن (Collagen content) در گروه مبتلا به دیابتی بسیار بیشتر از گروه سالم (غیر مبتلا به دیابت) بود و این تفاوت، معنی‌دار بود (۱/۲۷ ± ۹/۰۰ درصد در مقابل ۱/۱۳ ± ۵/۰۰ درصد). تجویز محرک‌های مختلف PPAR نتوانست تغییر معنی‌داری در فیبروز انترستیسیال نه در گروه سالم و نه در گروه مبتلا به دیابت ایجاد نماید ($P > ۰/۰۵۰$). شکل ۱ تصویر پاتولوژی نمونه‌های بطن چپ رنگ‌آمیزی شده را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد.

جدول ۱. مقایسه‌ی وزن قلب، وزن بدن و نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه‌های مورد مطالعه

	گروه	بدون دریافت دارو	فنوفیبرات	بزافیبرات	GWO۷۴۲	رزیگلیتازون
وزن قلب	مبتلا به دیابت	۰/۷۸ ± ۰/۰۴	۰/۸۰ ± ۰/۰۲	۰/۷۶ ± ۰/۰۰	۰/۷۲ ± ۰/۰۲	۰/۶۵ ± ۰/۰۵
	سالم	۱/۱۱ ± ۰/۰۳	۰/۹۴ ± ۰/۰۵	۱/۰۱ ± ۰/۰۱	۰/۸۹ ± ۰/۰۱	۰/۶۷ ± ۰/۰۴
وزن بدن	مبتلا به دیابت	۲۳۶ ± ۱۳	۲۴۱ ± ۲۲	۲۲۲ ± ۶	۲۲۰ ± ۵	۱۹۵ ± ۱۱
	سالم	۳۴۵ ± ۹	۲۸۶ ± ۳	۳۰۰ ± ۱۰	۲۷۴ ± ۱۰	۲۲۷ ± ۸
وزن قلب به وزن بدن	مبتلا به دیابت	۰/۰۰۳۴ ± ۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۴ ± ۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۴ ± ۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۲±۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۲ ± ۰/۰۰۰۰
	سالم	۰/۰۰۳۲ ± ۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۲ ± ۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۳ ± ۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۲ ± ۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۳۰ ± ۰/۰۰۰۰



شکل ۱. تصویر پاتولوژی نمونه‌های قلب (بطن چپ) رنگ‌آمیزی شده با Picro-Sirius Red در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

گیرنده‌های فعال کننده‌ی تکثیر پروکسی‌زوم (PPAR) گروهی از گیرنده‌های هسته‌ای وابسته به لیگاند می‌باشند که به عنوان عوامل نسخه‌برداری و تنظیم کننده‌های بیان ژن عمل می‌کنند. PPAR ها اثرات متعدد بیولوژیکی و فیزیولوژیکی دارند، برای مثال در هومئوستاز گلوکز و لیپیدها، التهاب، تمایز سلولی، آنژیوژنز و ترمیم زخم و در بیماری‌های مثل دیابت، سرطان، آترواسکلروز و چاقی نقش دارند (۱۴). سه ایزوفرم PPAR در انسان شناخته شده است که توسط ژن‌های متفاوتی کد می‌شوند: PPARα، PPARβ(δ) و PPARγ. به نظر می‌رسد هر ایزوفرم عملکرد فیزیولوژیک خاصی دارد و از نظر وابستگی به لیگاند، ظهور و بیان توزیع بافتی، ژن‌های هدف و فعالیت‌های مختلف متابولیک متفاوت هستند (۱۶).

تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که Ciglitazone و Troglitazone به عنوان محرک PPAR گاما، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال را مهار می‌کنند و موجب مهار آنژیوژنز می‌شوند (۸-۷). بر عکس، مطالعات دیگری اثرات پروآنژیوژنیک این داروها را نشان داده‌اند. از سوی دیگر، شواهد روزافزونی وجود دارد که دیابت باعث کاهش آنژیوژنز، کاهش قطر مویرگ‌ها، کاهش نسبت مویرگ‌ها به فیبرها و تشکیل عروق جانبی در قلب در انسان و مدل‌های حیوانی می‌گردد (۱۰-۹).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که محتوای کلاژن (Collagen content) در گروه مبتلا به دیابت بسیار بیشتر از گروه سالم (غیر مبتلا به دیابت) بود. این موضوع با درصد بیشتر فیبروز انترستیسیال در بطن چپ حیوانات مبتلا به دیابت مشخص شد. اگر چه داروهای محرک PPAR اثرات مختلفی بر سیستم قلبی- عروقی دارند، اما مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز محرک‌های مختلف PPAR نتوانست تغییر معنی‌داری در فیبروز انترستیسیال نه در گروه سالم و نه در گروه مبتلا به دیابت ایجاد نماید.

نتیجه‌گیری

تجویز محرک‌های مختلف PPAR نتوانست تغییر معنی‌داری در فیبروز انترستیسیال در حیوانات سالم و مبتلا به دیابت ایجاد نماید.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۲۸۹۱۵۵ می‌باشد. محققین از معاونت تحقیقات و فناوری دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بابت حمایت‌های مادی از این طرح تشکر می‌نمایند.

References

1. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. Nature 2000; 405(6785): 421-4.
2. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. Nature 1992; 358(6389): 771-4.
3. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. Vascul Pharmacol 2006; 45(1): 19-28.
4. Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. Circ Res 1999; 85(5): 394-402.

5. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. Nature 1998; 393(6687): 790-3.
6. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. Curr Med Res Opin 2002; 18(5): 269-76.
7. Rizos E, Bairaktari E, Ganotakis E, Tsimihodimos V, Mikhailidis DP, Elisaf M. Effect of ciprofibrate on lipoproteins, fibrinogen, renal function, and hepatic enzymes. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2002; 7(4): 219-26.
8. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. J Biol Chem 1998; 273(40): 25573-80.
9. Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. Circ Res 1998; 83(11): 1097-103.
10. Lazar MA. PPAR gamma, 10 years later. Biochimie 2005; 87(1): 9-13.
11. Wang N. PPAR-delta in Vascular Pathophysiology. PPAR Res 2008; 2008: 164163.
12. Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Liao D, Boisvert WA, Evans RM, et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta. Science 2003; 302(5644): 453-7.
13. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. Cardiovasc Diabetol 2005; 4: 14.
14. Remme WJ. Pharmacological modulation of cardiovascular remodeling: a guide to heart failure therapy. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17(4): 349-60.
15. Duhaney TA, Cui L, Rude MK, Lebrasseur NK, Ngoy S, De Silva DS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent actions of fenofibrate exacerbates left ventricular dilation and fibrosis in chronic pressure overload. Hypertension 2007; 49(5): 1084-94.
16. Silva-Junior GO, Torres TS, Mendonca LS, Mandarim-de-Lacerda CA. Rosiglitazone (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) counters hypertension and adverse cardiac and vascular remodeling in 2K1C hypertensive rats. Exp Toxicol Pathol 2011; 63(1-2): 1-7.
17. Rivard A, Silver M, Chen D, Kearney M, Magner M, Annex B, et al. Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. Am J Pathol 1999; 154(2): 355-63.
18. Katayama A, Yamamoto Y, Tanaka K, Matsubara K, Sugitani M, Fujihara S, et al. Fenofibrate enhances neovascularization in a murine ischemic hindlimb model. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 54(5): 399-404.
19. Wang CH, Ciliberti N, Li SH, Szmitko PE, Weisel RD, Fedak PW, et al. Rosiglitazone facilitates angiogenic progenitor cell differentiation toward endothelial lineage: a new paradigm in glitazone pleiotropy. Circulation 2004; 109(11): 1392-400.
20. Wagner N, Jehl-Pietri C, Lopez P, Murdaca J, Giordano C, Schwartz C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta stimulation induces rapid cardiac growth and angiogenesis via direct activation of calcineurin. Cardiovasc Res 2009; 83(1): 61-71.
21. Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, Butterfield CE, Barnes CM, Fannon M, et al. PPARalpha agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(3): 985-90.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 12.04.2014
Vol. 32, No. 302, 3rd Week, November 2014
Accepted: 19.09.2014

Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors on Cardiac Remodeling in Normal and Diabetic Rats

Ensieh Salehi MSc[1], Majid Khazaei MD, PhD[2], Bahman Rashidi PhD[3]

Original Article

Abstract

Background: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) have three isoforms: β/δ, γ and α. It is indicated that peroxisome proliferator-activated receptors have different effects on cardiovascular system. In this study, we investigated the effect of these receptors on cardiac remodeling in normal and diabetic rats.

Methods: 60 male rats were divided equally into normal and diabetic groups and each group was divided equally into following groups; saline (control), fenofibrate 100 mg/kg/day, rosiglitazone 8 mg/kg/day, GW0742 1 mg/kg/day and bezafibrate 400 mg/kg/day. After 21 days, the left ventricles were removed and stained with Picro-Sirius Red.

Findings: Collagen content in left ventricles of diabetic animals (9.00 ± 1.27) were higher than controls (5.00 ± 1.13) ($P < 0.05$). Administration of peroxisome proliferator-activated receptor agonists did not alter interstitial fibrosis in control and diabetic groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Although, peroxisome proliferator-activated receptor agonists have several effects on cardiovascular system; it seems that they cannot alter cardiac remodeling in normal and diabetic animals.

Keywords: Cardiac remodeling, Diabetes, Peroxisome proliferator-activated receptors

Citation: Salehi E, Khazaei M, Rashidi B. **Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors on Cardiac Remodeling in Normal and Diabetic Rats.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(302): 1530-6

1- Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Khazaei MD, PhD, Email: khazaei@med.mui.ac.ir