مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۷۲ ـ ۲۶۲ (مرداد ـ شهریور ۱۴۰۲)

مقاله‌ی مروری

بررسی هیپرتروفی قلبی در انواع مدل‌های حیوانی دیابت: یک مرور نقلی

دکتر فاطمه رمضانی علی‌اکبری[۱]، دکتر داریوش شکیبایی[۲]، دکتر سید اسماعیل خوشنام[۳]، دکتر خدیجه رمضانی علی‌اکبری[٤]

۱) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، ۲) مرکز تحقیقات زیست‌شناسی پزشکی، پژوهشکده فناوری بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، ۳) مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران، ٤) گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران، **نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول:** همدان، میدان فلسطین، ابتدای بلوار غبار همدانی، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده دامپزشکی، کد پستی : ٦٥١٧٦٥٨٩٧٨، دکتر خدیجه رمضانی علی‌اکبری؛ e-mail: kh.ramezanialiakbari@basu.ac.ir

چکیده

طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی، بیماری‌های قلبی-عروقی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشند. هیپرتروفی قلبی با بروز برخی از اختلالات زمینه‌ای مانند دیابت و فشارخون بالا همراه است. هیپرتروفی قلبی با افزایش اندازه کاردیومیوسیت‌ها، بیان بالایی از ژن‌های جنینی در قلب، سنتز بیش از حد پروتئین و فیبروز بینابینی مشخص می‌گردد که منجر به اختلال عملکرد انقباضی و نارسایی قلبی می‌شود. واسطه‌های مختلفی نظیر سیتوکین‌ها، مولکول‌های چسبندگی، پروتئین‌های اسکلت سلولی، فعالیت دستگاه آدرنرژیک، پپتیدهای ناتریورتیک، تغییرات در متابولیسم انرژی و استرس اکسیداتیو در القای هیپرتروفی قلبی دخیل هستند. با توجه به اهمیت بالینی هیپرتروفی قلبی، گسترش مدل‌های حیوانی مرتبط با آن ممکن است به پیشرفت در زمینه یافتن روش‌های درمانی جدید در بهبود نارسایی قلبی و کاهش اختلالات قلبی منتهی شود. مدل‌های حیوانی دیابت با بروز هیپرتروفی قلبی، می‌توانند با تجویز رژیم‌های غذایی پرچرب/قند بالا، سمومی نظیر استرپتوزتوسین و دستکاری ژنتیکی از طریق ایجاد جهش در ژن لپتین یا گیرنده آن القا شوند. مدل‌های دیابت ناشی از رژیم غذایی یا مدل‌های حاصل از دستکاری ژنتیک با احتمال بیشتری هیپرتروفی قلبی را نشان می‌دهند در حالی‌که مدل‌های دیابت ناشی از رژیم غذایی برای تحقیق درباره دیابت وابسته به سبک زندگی در انسان مناسب هستند. با این وجود، یافته‌های به‌دست آمده از مدل‌های حیوانی برای بررسی هیپرتروفی قلبی ناشی از دیابت در انسان با محدودیت‌های روبه رو می‌باشد که استمرار پژوهش برای گسترش مدل‌های جدید حیوانی را ایجاب می‌نماید.

واژگان کلیدی: بیماری قلبی- عروقی، دیابت، هیپرتروفی قلبی، مدل‌های حیوانی

دریافت مقاله: ۱٤۰۲/۷/۲۲ـ دریافت اصلاحیه: ۱٤۰۲/۱۲/۱۹ ـ پذیرش مقاله: ۱٤۰۲/۱۲/۲٦

مقدمه

سازمان بهداشت جهانی (WHO[i]) بیماری‌های قلبی-عروقی را به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان معرفی می‌کند.[۱] هیپرتروفی قلبی (CH[ii]) یک پیش‌بینی‌کننده مهم برای بروز نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی قلبی است. مطالعات در بیماران و مدل‌های حیوانی نشان داده است که هیپرتروفی قلبی به طور قابل توجهی منجر به اختلال در طول مدت پتانسیل عمل و ضربان نامنظم قلب[iii] و مرگ ناگهانی قلبی می‌شود. در واقع تغییرات بیماری‌زای متعددی؛ نظیر فیبروز میوکارد، هیپرتروفی میوسیت، مرگ سلولی،

i-World Health Organization
ii-Cardiac Hypertrophy
iii-Cardiac Arrhythmia

اختلال در تنظیم عصبی- هورمونی و اختلال در عملکرد کانال‌های یونی، با هیپرتروفی قلبی همراه هستند که تاثیر مهمی بر بروز مرگ ناگهانی قلبی دارند.[۲،۳] شیوع هیپرتروفی قلبی جمعیت ۳۰ تا ۶۲ سال، ۰/۱٪ (۱:۱۰۰۰) می باشد . علاوه بر این، طبق "مطالعه قلب فرامینگهام"، CH مهم‌ترین عامل خطر قلبی-عروقی پس از عامل سن است.[٤] هیپرتروفی قلبی توسط فشارخون بالای مزمن، تنگی آئورت[i]، نارسایی دریچه‌های قلبی، انفارکتوس میوکارد، بیماری‌های ذخیره‌ای (بیماری‌های ذخیره لیپید، گلیکوژن)، بیماری‌های ژنتیکی همراه با جهش در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های سارکومر، چاقی و دیابت ایجاد می‌گردد.[۵،٦]

این بیماری با فیبروز بینابینی، و بیان بیش از حد ژن‌های جنینی در قلب؛ مانند ژن‌های کد کننده زنجیره سنگین β-میوزین (β-MHC[ii])، α-اکتین اسکلتی، پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP[iii]) و همچنین پپتید ناتریورتیک مغز(BNP[iv]) مرتبط است که منجر به اختلال عملکرد انقباضی و نارسایی قلبی می‌شود.[۷-۹] هیپرتروفی قلبی به وسیله‌ی مسیرهای مولکولی مختلفی تنظیم می‌شود که عواملی شامل استیلاسیون هیستون‌ها، تنظیم با واسطه microRNAها، سیتوکین‌هایی نظیر اینترلوکین-٦ (IL-6[v])، سیستم آدرنرژیک، پپتیدهای ناتریورتیک، مولکول‌های چسبندگی و پروتئین‌های اسکلت سلولی در آن دخیل می‌باشند.[۷،۱۰-۱۲]

گزارش شده است که به دنبال بروز آسیب قلبی، ایجاد التهاب از طریق افزایش رهاسازی سیتوکین‌ها تقویت می‌شود و منجر به فعال شدن متالوپروتئینازها[vi] و تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌گردد.[۱۳] علاوه بر این، تغییرات در متابولیسم انرژی و استرس اکسیداتیو مسیرهای پیام‌رسانی سلولی را که در راه‌اندازی فرایند هیپرتروفی دخیل هستند را تحریک می‌کنند که منجر به مرگ سلولی و از دست دادن کاردیومیوسیت می‌شود.[۱٤] اختلال در فازهای انقباض و آرامش نیز با التهاب و استرس اکسیداتیو در قلب مرتبط است. به طور مشابه، کاهش بیان پروتئین انتقال‌دهنده‌ی کلسیم در قلب به کاهش فشار سیستولیک و افزایش انتشار کلسیم دیاستولیک و کاهش انقباض کمک می‌کند.[۱۵] علاوه بر این، فعال شدن مجموعه‌ی RAA[vii] باعث افزایش تکثیر فیبروبلاست، التهاب و مرگ سلولی می‌شود.[۱۳] پیشگیری و درمان CH می‌تواند به طور قابل توجهی پیش آگهی را در بیماران مبتلا به اختلالات قلبی - عروقی بهبود بخشد.[٤] به دلیل اهمیت CH در اختلالات قلبی-عروقی و هزینه‌های مرتبط با آن بر دستگاه مراقبت‌های بهداشتی، تحقیقات بسیاری در این زمینه انجام شده است. اهمیت بالینی CH در اختلالات قلبی-عروقی، تلاش‌های تحقیقاتی را در پیشبرد استراتژی‌های جدید برای کاهش بار آن بر دستگاه مراقبت‌های بهداشتی به دنبال دارد. ماهیت پیچیده این ناهنجاری، دستیابی به یک مدل تجربی مناسب، که به طور موثر پاتوفیزیولوژی CH را در انسان شبیه‌سازی کند، دشوار کرده است.

موش‌های آزمایشگاهی کوچک و موش‌های صحرایی به‌عنوان رایج‌ترین مدل‌های حیوانی در پژوهش های مرتبط با CH استفاده می‌شوند.[۱٦] مزیت اصلی استفاده از مدل حیوانی به جای انسان، کنترل دقیق شرایط برای ایجاد CH است.[۱٦] علاوه بر این، پیشرفت مدل های حیوانی برای توسعه درک ما از پاتوفیزیولوژی و سازوکار های دخیل در CH و هم چنین بررسی درمان‌های جدید مفید خواهد بود. برخی از مدل‌های تجربی برای القای CH در جوندگان، از جمله مدل‌های هیپرتروفی قلبی مرتبط با دیابت ملیتوس(DM[viii])، در دسترس هستند. در این مطالعه روش‌های مختلف القای مدل‌های حیوانی دیابت نوع یک و نوع دو که شانس بروزCH را به همراه داشته باشند، به طور جامع بررسی خواهد شد. بنابراین، مطالب گردآوری شده حاضر به محقق کمک می‌کند تا روشی مناسب برای القای مدل حیوانی دیابت نوع یک و نوع دو با گسترش CH انتخاب کند.

۱) دیابت ملیتوس

دیابت ملیتوس اختلالی متابولیک است که با افزایش قند خون ناشی از نقص در ترشح انسولین، یا از دست دادن سلول‌های بتای پانکراس و یا هر دو شناخته شده است. این اختلال متابولیک با سکته مغزی، نارسایی کلیه، عوارض قلبی-عروقی، بی‌نظمی ضربان قلب و نوروپاتی محیطی همراه است.[۱۷-۱۹] در این میان، اختلال عملکرد قلبی-عروقی علت اصلی مرگ در دیابت محسوب می‌شود.[۲۰] بر اساس تخمین سازمان بهداشت جهانی، شیوع دیابت از ٤۲۵ میلیون

i-Aortic Stenosis
ii-Myosin Heavy Chain Beta
iii-Atrial Natriuretic Peptide
iv-Brain Natriuretic Peptide
v-Interleukin- 6
vi-Metalloprotease
vii-Renin–Angiotensin–Aldosterone
viii-Diabetes Mellitus

در سال ۲۰۱۷ به ۶۲۹ میلیون تا سال ۲۰۴۵ در سراسر جهان افزایش خواهد یافت و از میان عوارض مرتبط با دیابت نوع یک و نوع دو، اختلالات قلبی -عروقی بیش از سایرین بقای افراد دیابتی را تهدید می‌کند.[۵] مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که مرگ برنامه ریزی شده سلولی، استرس اکسیداتیو، التهاب، فیبروز بینابینی و CH عوامل اصلی آسیب میوکارد ناشی از DM هستند.[۲۱] شرایط التهابی به بیماری‌زایی CH ناشی از دیابت نوع یک و نوع دو کمک می‌کند و سیتوکین‌های پیش التهابی؛ مانند عامل نکروز تومور آلفا (TNF-α[i]) و IL-6 نقش مهمی در CH دیابتی دارند.[۲۱] همچنین استرس اکسیداتیو یک عامل کلیدی آغازگر در رویدادهای التهابی در CH مربوط به DM نوع یک و نوع دو است.[۲۲]

اخیراً تحقیقات زیادی بر روی CH ناشی از DM نوع یک و دو انجام شده است، اما هنوز سازوکار پاتوفیزیولوژیک اصلی آن ناشناخته است. مدل‌های حیوانی DM نوع یک و نوع دو سطح پایین‌تری از ژن‌های جنینی را در سرم و بافت قلب نشان می‌دهند.[۲۳]

نتیجه مطالعاتی که با استفاده از مدل‌های حیوانی DM نوع یک و دو اجرا شده‌اند؛ به شناسایی نشانگرهای مختلف CH می انجامد که به افزایش دانش ما از اساس بیماری‌زایی این اختلال کمک خواهد کرد. بسیاری از مدل‌های حیوانی هیپرگلیسمی مزمن جنبه‌های DM را در انسان شبیه‌سازی می‌کنند. این مدل‌های حیوانی با استفاده از سموم پانکراس، تغییرات ژنتیکی، رژیم‌های غذایی شیرین و چرب القا می‌شوند و ویژگی‌های اصلی دیابت نوع ۱ و نوع ۲ را در انسان نشان می‌دهند. با هدف بررسی هیپرتروفی قلبی ناشی از DM نوع یک و نوع دو ، مدل‌های مختلفی گسترش یافته است که در این مدل‌ها اختلال دیاستولیک قلبی مشاهده شده است.

علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در زمینه کنترل CH ناشی از دیابت حاصل شده است، بیماری هم‌چنان فاقد درمان مؤثر است که عمدتاً به دلیل محدودیت تعمیم مدل های حیوانی به انسان می‌باشد.[۲۴] با این وجود، مدل‌های حیوانی پیشرفت‌های قابل‌توجهی را در طول سال‌ها نشان داده‌اند. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در مطالعات ژنوم، به احتمال زیاد بسیاری از مدل‌های تراریخته[ii] جدید به زودی گسترش خواهند یافت.

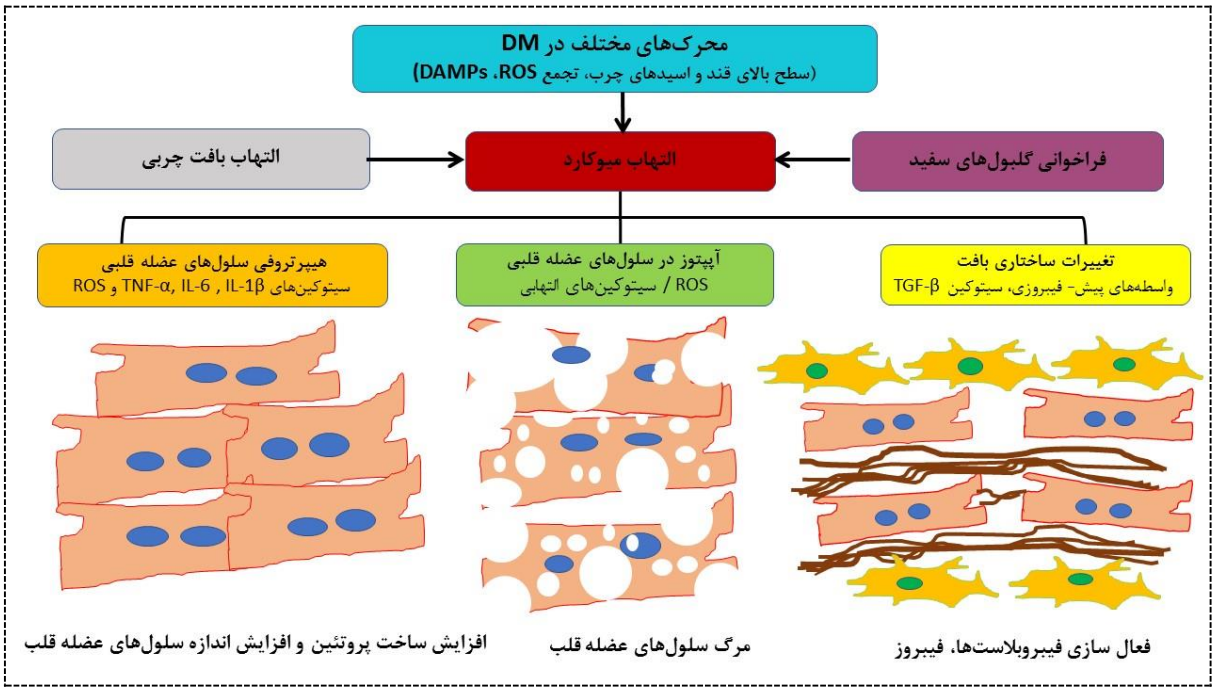
i-Tumor Necrosis Factor-alpha
ii-Transgenic

۲) نقش التهاب میوکارد در القای هیپرتروفی قلبی در دیابت

دیابت شیرین منجر به اختلالات قلبی-عروقی متعدد؛ نظیر افزایش آترواسکلروز در شریان‌های بزرگ (کاروتید، آئورت و شریان‌های فمورال) و عروق کرونری می‌گردد که خطر انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی و نقص اندام را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، میکروآنژیوپاتی در دیابت باعث رتینوپاتی و نارسایی کلیوی می‌شود که می‌تواند به اختلالات قلبی نسبت داده شود. از سویی دیگر، DM می‌تواند در غیاب فشار خون طبیعی و نبود بیماری عروق کرونری، به صورت مستقیم ساختار و عملکرد قلب را تحت تاثیر قرار دهد که به عنوان کاردیومیوپاتی دیابتی شناخته شده است.[۲۵] شواهد مختلف نشان می‌دهند که التهاب میوکاردیال، در گسترش میوپاتی‌های قلبی در مبتلایان به دیابت، نقش کلیدی دارد.[۲۶،۲۷] التهاب میوکارد عمدتاً می‌تواند در پاسخ به عوامل استرس‌زای مختلف شروع شود و به دلیل حضور طولانی مدت محرک‌های بیماریزا در بیماران دیابتی؛ به یک وضعیت التهابی مزمن تبدیل شود. واسطه های التهاب قلبی؛ مانند سایتوکین‌ها، کموکاین‌ها و عوامل پروفیبروتیک می‌توانند مسیرهای پیام‌رسان سلولی را تحریک کنند که باعث افزایش هیپرتروفی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، فیبروز و نارسایی قلبی می‌گردند (شکل ۱).[۲۶،۲۷]

اختلال در تنظیم متابولیک در دیابت می‌تواند مستقیماً با افزایش سیتوکین‌ها و مولکول‌های چسبندگی در بافت قلب باعث التهاب شود.[۲۸] در واقع، سطوح بالای گلوکز و اسیدهای چرب، مسیرهای پیام‌رسانی سلولی متعددی؛ مانند مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK[iii]) را تحریک می‌کنند که به فعال شدن عامل رونویسی به نام عامل هسته‌ای کاپا بتا (NF-kβ[iv]) در سلول‌های قلبی ختم می‌شود.[۲۸] علاوه بر این، ناهنجاری های متابولیک در دیابت می تواند باعث تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS[v]) و اختلال عملکرد میتوکندری شوند که التهاب با واسطه مسیر پیام رسانی سلولی NF-kβ را تقویت می‌کند.[۱۴]

iii-MitogenActivated Protein Kinase
iv-Nuclear Factor Kappa -β
v-Reactive Oxygen Species



شکل ۱- واسطه‌های التهابی در دیابت قادر به القای ناهنجاری‌های قلبی از جمله هیپرتروفی قلبی هستند. محرک‌های بیماری-زای مختلف در DM مانند سطح گلوکز بالا، استرس اکسیداتیو و DAMPs می‌توانند مسیرهای التهاب را در سلول‌های ایمنی ساکن قلب تحریک کنند و سلول‌های ایمنی را از گردش خون فراخوانی کنند. همچنین التهاب با درجه پایین در بافت چربی، التهاب قلبی را با تولید سیستمیک سیتوکین‌های التهابی افزایش می‌دهد. سپس، التهاب میوکارد منجر به افزایش سطوح سیتوکین‌های IL-1β، IL-6، TNF-α، TGF-β و همچنین واسطه‌های پروفیبروتیک در قلب می‌شود. این سیتوکین‌ها نقش مهمی در ایجاد ناهنجاری‌های قلبی از جمله هیپرتروفی قلب، مرگ برنامه‌ریزی شده در کاردیومیوسیت‌ها و بازسازی بافت دارند.DM: دیابت ملیتوس، ROS: گونه‌های واکنشگر اکسیژن، DAMPs: الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب، IL: اینترلوکین، TNF-α: عامل نکروزدهنده تومور آلفا، TGF-β: عامل رشد تبدیل‌کننده بتا.

سازوکار مهم دیگری که در التهاب قلبی دخیل است، فعال شدن گیرنده‌های تشخیص الگو (PRRs[i]) از طریق محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (AGEs[ii]) و همچنین الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs[iii]) در قلب دیابتی است.[۲۹] تجمع AGEها به فعال شدن گیرنده تشخیص الگو RAGE[iv] کمک می‌کند که این گیرنده می‌تواند با گیرنده TLR-4[v] دیمریزه شود و تشکیل اینفلامازوم[vi] را در سلول‌های قلبی تحریک کند.[۳۰] هم‌چنین، DAMPهایی که از سلول‌ها به دنبال مرگ برنامه‌ریزی شده یا نکروز آزاد می‌شوند، می‌توانند مسیرهای پیام‌رسان سلولی NF-kβ، AP-1[vii] و عامل تنظیم‌کننده اینترفرون (IRF[viii]) را با شناسایی TLR2 و TLR4 فعال کنند.[۳۱]

از سوی دیگر، التهاب با درجه پایین در بافت چربی احشایی در دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک شناخته شده است که باعث افزایش سیتوکین‌های التهابی در گردش خون می‌شود. این سیتوکین‌های سیستمیک از التهاب میوکارد با اثرات مستقیم بر قلب حمایت می‌کند و همچنین مقاومت به انسولین را تقویت می‌کنند.[۳۲]

در قلب دیابتی، فعال شدن NF-kβ/TLRs از طریق محرک‌های مختلف منجر به افزایش سطح بیان واسطه‌های

i-Pattern Recognition Receptors
ii-Advanced Glycation End Products
iii-Damage-Associated Molecular Patterns
iv-Receptor for AGEs
v-Toll Like Receptor-4
vi-Inflammasome

vii-Activator Protein -1
viii-Interferon Regulatory Factor

التهابی می‌شود. این واسطه‌ها مسیرهای درون سلولی خاصی را ایجاد می‌کنند که به ناهنجاری‌های قلبی مانند هیپرتروفی قلبی در دیابت منجر می‌شوند. در مطالعات مختلف، اثرات هیپرتروفیک سیتوکین‌های التهابی از جمله TNF-α، IL-6 و IL-1β در قلب دیابتی به وضوح نشان داده شده است. این واسطه‌ها سنتز پروتئین، مهار تخریب پروتئین، تنظیم بالادستی ژن‌های سارکومر و رشد کاردیومیوسیت‌ها را از طریق القای پروتئین‌کیناز / B (PKB[i]/AKT)، NF-Kβ، JUK و فاکتور رونویسی STAT3[ii] STAT3[ii] تحریک می‌کنند.[۳۵-۳۳] علاوه بر این سیتوکین‌ها و عوامل پروفیبروتیک، فیبروز قلبی را در طول التهاب مزمن واسطه‌گری می‌کنند. در این میان سیتوکین TGF-β[iii]، به عنوان یک سایتوکین پروفیبروتیک، باعث تحریک فعال شدن فیبروبلاست‌ها، تولید پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، رسوب کلاژن می‌شود که در نهایت منجر به فیبروز بافتی در قلب مبتلایان به دیابت می‌گردد.[۲۶،۲۷] به طور کلی، التهاب میوکارد در دیابت می‌تواند به عنوان یک جزء اصلی در القای اختلالات قلبی؛ مانند هیپرتروفی، اختلال عملکرد قلب و نارسایی قلبی به شمار آید.

۳) مدل‌های حیوانی دیابت القا شده با رژیم غذایی

دیابت القا شده با رژیم غذایی پرچرب می‌تواند مشابه دیابت نوع دو ناشی از جهش در ژن‌های مرتبط با ذخیره چربی یا مجموعه لپتین باشد؛ که معمولا با سبک زندگی نامناسب در انسان همراه است.[۳۶] مطالعات حیوانی قبلی نشان داد که رژیم غذایی با محتوای قند و یا چربی بالا منجر به القای دیابت نوع ۲ همراه با هیپرتروفی قلب، هیپرتروفی بطن چپ و فیبروز قلبی در موش‌ها می‌شود (جدول ۱).[۳۷،۳۸]

کاردیومیوپاتی دیابتی به صورت هیپرتروفی قلبی، عدم عملکرد دیاستولیک و تجمع لیپید درون سلولی (سمیت لیپیدی) مشخص می‌گردد. در واقع عضله قلب در بیماران مبتلا به دیابت از اسیدهای چرب به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند که با ایجاد سطح بالایی از استرس اکسیداتیو منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری می‌گردد. در موش‌هایی با رژیم غذایی پرچرب، مهار مسیر میتوفاژی (سازوکاری برای حذف میتوکندری‌های آسیب دیده)، باعث تشدید هیپرتروفی قلبی شده است.[۳۹] نشان داده شده است که رژیم غذایی پرچرب در موش‌های صحرایی نژاد اسپراگ دالی[iv] می‌تواند بیان ژن‌های BNP و ANP (نشانگرهای هیپرتروفی قلبی) و ژن‌های درگیر در اکسیداسیون اسیدهای چرب را از طریق محور AMPK-class IIa HDAC-MEF2 افزایش دهد، که بیانگر نقش رژیم غذایی پرچرب در تنظیم مسیرهای پیام‌رسان سلولی و عوامل رونویسی درگیر در تغییرات متابولسیم قلبی و هیپرتروفی قلبی است.[۴۰] در واقع، تنها یک رژیم غذایی پرچرب برای القای دیابت نوع ۲ در موش‌ها کافی نیست و بنابراین اخیراً مداخله غذایی به همراه تزریق استرپتوزتوسین (STZ[v]) در چندین آزمایشگاه اعمال شده است. قابل ذکر است، استفاده از همراهی رژیم غذایی پرچرب با تزریق مقادیر اندک STZ، تداعی‌کننده پیشرفت دیابت نوع ۲ در انسان تداعی است که در آن آسیب سلول‌های β آشکار است. علاوه بر این، رژیم‌های غذایی پرچرب و تجویز STZ به مدت ٤ هفته عمدتاً برای القای دیابت نوع ۲ در موش‌ها استفاده می‌شود که به موجب آن CH شناسایی شد.[٤١] مطالعه دیگری توسط گوا[vi] و همکاران نشان داد که موش‌های مدل دیابت نوع ۲؛ به رژیم غذایی پرچرب/قند بالا و STZ در مقادیر اندک با تغییر آدیپونکتین و بیان گیرنده آن در قلب پاسخ دادند (جدول ۱).[٤٢]

۴) مدل‌های حیوانی دیابت القا شده با عوامل دارویی و شیمیایی

STZ به عنوان یک سم پانکراس معمولاً برای القای آسیب سلول‌های بتا و کمبود انسولین استفاده می‌شود. رایج‌ترین رویکرد برای القای مدل دیابت نوع ۱، تزریق STZ در موش‌های صحرایی نژاد اسپراگ دالی است. [٢٤]

علاوه بر مدل القا شده با STZ، این مدل می‌تواند توسط ژن‌ها یا ویروس‌های اصلاح شده ایجاد شود که منجر به مرگ سلولی می‌شوند. تزریق STZ به موش‌های نوزاد (دو روزه)، ناهنجاری‌های قلبی از جمله CH و فیبروز قلبی ناشی از دیابت نوع ۲ را نشان داده است.[٤٣] در یک مطالعه گزارش شده است که هیپرتروفی قلبی مرتبط با دیابت نوع یک در کوتاه مدت (٦ هفته) در مقایسه با دیابت مزمن (۲۲ هفته) با افزایش بیشتری در اندازه قلب همراه است. (جدول ۱).[٤٤]

۵) مدل‌های حیوانی دیابت با دستکاری ژنتیکی

i-Protein Kinase A
ii-Signal Transducer and Activator of Transcription
iii-Transforming Growth Factor-β

iv-Sprague Dawley
v-Streptozotocin
vi-Guo

علاوه بر مدل DM القا شده با رژیم غذایی، مدل‌های ژنتیکی برای تحقیق در مورد اساس بیماریزایی CH دیابتی در حیوانات در حال گسترش هستند. به طور عمده، مدل‌های کمبود گیرنده لپتین یا لپتین در جوندگان به عنوان مدل‌های ژنتیکی DM استفاده می‌شوند. بسیاری از مدل های حیوانی پیشرفت کرده‌اند، که از آن جمله می‌توان موش‌های چرب دیابتی زوکر (ZDF[i])، موش‌های فاقد گیرنده لپتین (db/db) و موش‌های فاقد لپتین (ob/ob) را نام برد. لپتین یک هورمون ضد چاقی است که توسط سلول‌های چربی بالغ ترشح می‌شود و سپس به گیرنده لپتین متصل می‌گردد.[۴۵] موش‌های ob/ob با عدم وجود دیس‌لیپیدمی و فشار خون بالا، افزایش در قند خون، هیپرانسولینمی و چاقی را نشان می‌دهند. با این حال، موش‌های db/db بدون فشار خون بالا، افزایش در قند خون، دیس‌لیپیدمی و چاقی را نشان می‌دهند.[۴۶،۴۷] همچنین موش‌های ZDF، هایپرفاژی ناشی از گیرنده لپتین غیرفعال را آشکار می‌کنند.[۴۸] علاوه بر این، موش‌های ZDF هیپرگلیسمی، هیپرانسولینمی و اختلال در متابولیسم گلوکز ناشی از اختلال ناقل گلوکز ۴- (GLUT-4[ii]) و ناقل GLUT-2 را نشان می‌دهند. دیابت مزمن منجر به اختلال عملکرد دیاستولیک خفیف در قلب موش ZDF می‌گردد.[۴۹] موش GK[iii]، یک مدل مقاوم به لپتین، به عنوان یکی از بهترین مدل های غیرچاق DM نوع ۲ در نظر گرفته می‌شود.[۵۰] حیوانات به طور خود به خود هیپرگلیسمی، هیپرفاژی، هیپرلپتینمی، افزایش گلوکونئوژنز، کاهش عملکرد سلول‌های β و همچنین افزایش چربی احشایی را نشان می‌دهند.[۵۱،۵۲] موش GK با اصلاح مکرر انتخابی با عدم تحمل گلوکز در موش های صحرایی ویستار طی چندین نسل ایجاد می‌شود.[۵۳،۵۴] مدل‌های خودبه خودی/ژنتیکی از جمله موش‌های GK و ZDF معمولاً هیپرتروفی میوکارد و سطح بیان بالاتر ANP را نشان می‌دهند.[۵۵،۵۶] یکی از رایج‌ترین مدل‌های خودبه‌خودی/ژنتیکی دیابت نوع ۲، موش‌های db/db هستند.[۵۷] در مدل موش db/db، سطح پروتئین SERCA2a در قلب کاهش می‌یابد.[۵۸] CH در سنین ۹ و ۱۲ هفتگی در مدل‌های ob/ob و db/db گزارش شده است.[۴۶،۵۹] با این حال، موش‌های ob/ob و موش های صحرایی ZDF فاقد هیپرگلیسمی مزمن هستند که یکی از دلایل اصلی عوارض میکرووواسکولار در انسان است (جدول ۱).[۶۰]

جدول۱- انواع مدل‌های هیپرتروفی قلبی در دیابت

نوع دیابت	گونه حیوانی	روش القای مدل	سازوکار اثر بر عملکرد قلبی	رفرنس
نوع ۲	موش صحرایی نژاد اسپراگ دالی	رژیم غذایی با قند و چربی بالا	هیپرتروفی و فیبروز قلبی از طریق افزایش استرس اکسیداتیو و سمیت لیپیدی	۳۷،۳۸
نوع یک	موش صحرایی نژاد اسپراگ دالی	تزریق آلوکسان	هیپرتروفی قلبی و اتساع بطنی، اختلال در میکروسیرکولاسیون میوکارد، اختلال عملکرد انقباضی و فیبروز موضعی.	۶۱
نوع یک	موش صحرایی نژاد اسپراگ دالی	تزریق درون صفاقیSTZ	اختلال در عملکرد سیستولیک و دیاستولیک قلب، افزایش آپپتوز، آسیب میتوکندری، فیبروز قلبی و کاهش وزن بدن	۲۴
نوع ۲	موش db/db	مدل‌های ژنتیکی خود به خودی	کاهش عملکرد سیستولیک، پر شدن دیاستولیک غیرنرمال و تغییرات الکتروفیزیولوژیک، هیپرتروفی قلبی در سنین ۹ و ۱۲ هفتگی	۴۵-۴۷
نوع ۲	موش ob/ob	مدل‌های ژنتیکی خود به خودی	اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ، هیپرتروفی قلبی در سنین ۹ و ۱۲ هفتگی	۴۶،۴۷
نوع ۲	موش صحرایی ZDF	مدل‌های ژنتیکی خود به خودی	کاهش عملکرد سیستولیک بطن راست و چپ قلب، فیبروز، افزایش وزن بطن چپ و افزایش وزن قلب.	۴۸،۴۹
نوع ۲	موش صحرایی GK	مدل‌های ژنتیکی خود به خودی	هیپرگلیسمی،هیپرلیپیدمی، مرگ سلول‌های قلبی	۶۲

STZ: Streptozotocin, ZDF: Zucker Diabetic Fatty, GK: Goto-Kakizaki

i- Zucker Diabetic Fatty
ii- Glucose Transporter
iii- Goto-Kakizaki

۶) مزایا و معایب کلی مدل‌های دیابت با بروز هیپرتروفی قلبی

حیوانات مبتلا به دیابت نوع ۱ معمولاً کاهش وزن عمومی و کاهش در وزن قلب را نشان می‌دهند، اما حیوانات با مدل‌های دیابت نوع ۲ افزایش وزن قلب و چاقی را نشان می‌دهند. مدل T2DM نشان‌دهنده CH با افزایش بیان ژن ANP و BNP است، در حالی که مدل دیابت نوع ۱ ناشی از داروهایی از جمله STZ و آلوکسان نشان‌دهنده کاهش قابل توجه وزن قلب و آتروفی قلبی هستند. در واقع مدل حیوانی T1DM در مقایسه با T2DM، تمایل بیشتری برای افزایش رونوشت‌های پپتید ناتریورتیک ANP در مقایسه با گروه کنترل دارند (P=۰/۰۵۷). مدل‌های القا شده با دارو سطح رونوشت بالاتری از ANP در مقایسه با مدل‌های خود به خودی را نشان می‌دهند. افزایش سطح BNP در قلب دیابتی در هر دو نوع DM گزارش شده است که شامل مدل موشی Akita دیابت نوع ۱، مدل موشی FVB دیابت نوع یک القا شده با STZ و رت‌های دیابت نوع دو UC Davis می‌باشد.[۶۳،۶۴] با این حال، حیوانات DM T1DM، به طور مداوم تنظیم بیشتر بیان MHC- β را نسبت به مدل T2DM نشان می‌دهند استفاده از داروها برای القای DM (STZ یا آلوکسان[i]) یک روش رایج برای مطالعه CH در تحقیقات دیابت مرتبط با دارو در انسان است.[۶۵-۷۰] با این حال، این مدل‌ها باید دوباره بررسی شوند. بنابراین، مدل‌های DM القا شده با STZ یا آلوکسان ممکن است یک مدل CH مرتبط فیزیولوژیکی را القا نکنند، اما مدل‌های DM ناشی از رژیم غذایی یا ژنتیکی به طور قابل توجهی بیشتر احتمال دارد که CH را نشان دهند (جدول ۲). مدل های دیابت ناشی از رژیم غذایی برای تحقیقات دیابت غیر ژنتیکی وابسته به سبک زندگی در انسان مناسب هستند. علاوه بر این، این مدل‌ها بسته به نوع رژیم غذایی ارزان هستند. نقص اصلی در این مدل تاخیر در شروع دیابت و طولانی بودن مدت رژیم غذایی (۱۶ هفته) است (جدول ۲).

جدول ۲- مزایا و معایب مدل‌های هیپرتروفی قلبی در دیابت

مدل حیوانی	مزایا	معایب
- مدل‌های دیابت القا شده با STZ یا آلوکسان	بررسی هیپر تروفی قلبی در تحقیقات دیابت مرتبط با دارو در انسان	عدم القای هیپرتروفی قلبی فیزیولوژیک[۴۱،۶۶،۶۷]
- مدل‌های دیابت القا شده با رژیم غذایی	هزینه پایین برای القا مدل، مدل مناسب دیابت مرتبط با سبک زندگی در انسان	تاخیر در شروع دیابت و طولانی بودن مدت رژیم غذایی[۳۶،۳۸]
- مدل‌های ژنتیکی دیابت نظیررت‌های ZDF، موش‌های db/db	مدل‌های دیابت خود به خودی و شدید	هزینه بالا، پیچیدگی روش‌های دستکاری ژنتیکی، عدم شباهت به دیابت انسانی به دلیل عدم بیان کامل لپتین/گیرنده لپتین[۵۵-۵۷]

STZ: Streptozotocin, ZDF: Zucker Diabetic Fatty

مدل‌های ژنتیکی DM شامل موش‌های ZDF، موش‌های db/db و موش‌های ob/ob مدل‌های عالی برای دیابت نوع ۲ در نظر گرفته می‌شوند که مدل‌های DM خود به خود و شدید هستند. یک نقص CH القا شده توسط این مدل‌های حیوانی این است که کمبود لپتین و گیرنده لپتین را به طور کامل بیان نمی‌کند زیرا جهش‌های ژنتیکی در لپتین یا گیرنده لپتین عوامل اصلی ابتلا به دیابت نوع ۲ در انسان نیستند.[۷۱] علاوه بر این، مدل های ژنتیکی دیابت پرهزینه هستند و کمبودها یا جهش‌ها به راحتی در حیوانات دستکاری نمی‌شوند (جدول ۲). با توجه به پایه ژنتیکی T2DM، DM در جوندگان در مقایسه با انسان با هر نوع مدولاسیون گلوکز از اسید نوکلئیک تا تنظیم گلوکز در کل بدن، کاملاً متفاوت است. علاوه بر این، وجود یا عدم وجود علائم مشخص شده دیابت بیشتر به سن، جنس و رژیم غذایی در حیوانات بستگی دارد و بیشتر منجر به مشکل در مقایسه اطلاعات جوندگان بین و داخل آزمایشگاه می‌شود که تعمیم اطلاعات به نوع را دشوار می‌کند. بنابراین، یافته‌های به‌دست‌آمده از مدل‌های حیوانی برای یافتن علت دیابت نوع ۲ در انسان با محدودیت‌هایی روبه رو می‌باشد که نیازمند گسترش مدل‌های جدید حیوانی در تحقیقات آینده می‌باشد.[۳۶]

بحث

انواع مدل‌های CH القا شده در دیابت در جدول ۱ آمده است و مزایا و معایب انواع مدل‌ها به صورت خلاصه در جدول ۲ نشان داده شده است. مناسب‌ترین مدل دیابت نوع یک القا شده با مواد شیمیایی، مدل STZ با سمیت پانکراتیک

i- Alloxan

است. مزیت مدل حیوانی القا شده با STZ، تولید مدلی با بالاترین قابلیت برای شبیه‌سازی کاردیومیوپاتی‌های دیابت نوع یک در انسان می‌باشد.[۲۴] اما در این مدل به دلیل آسیب بافت‌های غیر پانکراس نظیر مغز، روند شروع بیماری سریع‌تر از انسان است. یکی از محدودیت‌های اصلی مدل‌های حیوانی شباهت ژنتیکی جوندگانی نظیر موش و رت می‌باشد که قادر به شبیه‌سازی تنوع بالای ژنتیکی در انسان نمی‌باشند. علاوه براین، مدل‌های حیوانی باعث القای سریع عوامل استرس‌زا می‌گردند در حالی‌که در جمعیت انسانی روند پیشرفت بیماری کند است. از سویی دیگر ضربان قلب در جوندگان با انسان متفاوت است. در انسان توانایی افزایش ضربان قلب در مقایسه با جوندگان به میزان قابل توجهی بیشتر است و افزایش سه برابری در ضربان قلب انسان گزارش شده است.[۷۲،۷۳] هم‌چنین استفاده از آنالوگ های گلوکزسیتوتوکسیک نظیر STZ در مقادیر بالا، مدلی از T1DMرا القا می‌کند که باعث ایجاد آتروفی قلبی، کاهش شدید وزن و کمبود اولیه انسولین می‌شود. این یک انحراف آشکار از فنوتیپ انسان‌هایی است که به کاردیومیوپاتی دیابتی ثانویه به T2DM مبتلا می‌شوند، که به طور معمول دچار هیپرانسولینمی، چاقی و مقاومت به انسولین هستند و CH را نشان می‌دهند. بروز دیابت در انسان نیز به طور قابل توجهی از نوع ۲ است (تقریباً ۹۵٪ از همه دیابتی‌ها). بنابراین، مدل های کمبود انسولین اولیه ناشی از آنالوگ های گلوکز سمی، کاربرد محدودی برای موجودیت بالینی کاردیومیوپاتی دیابتی دارند.[۷۴]

در مدل‌های ژنتیکی با جهش در لپتین/گیرنده لپتین نظیر موش‌های ob/ob چاقی با شروع متوسط دیابت، هیپرگلسیمی، مقاومت به انسولین و همراه با اختلال عملکرد قلبی رخ می‌دهد. این مدل‌ها غالبا تغییرات ساختاری مرتبط با قلب دیابتی را در انسان نشان می‌هند اما یک مدل ژنتیکی با جهش در چندین ژن بهتر می‌تواند در بررسی دیابت نوع دو در انسان به کار رود.[۶۰] مدل ژنتیکی GK می‌تواند دیابت نوع دو را در انسان شبیه‌سازی کند که هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین و دیس لیپیدمی را با اختلال عملکرد قلب ایجاد می‌کند. اما چاقی و استئاتوز، که معمولا در بیماران دیابتی مشاهده می‌شود را به خوبی نشان نمی‌دهد.[۷۵] با وجود این محدودیت‌ها، مدل های حیوانی اطلاعات ارزشمندی را در مورد شروع و پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی، از جمله برخی سازوکارهای مولکولی ارائه کرده‌اند. علاوه بر این، مدل‌های حیوانی برای آزمایش درمان‌های جدید، شناسایی عوارض جانبی احتمالی گزینه‌های غیر قابل جایگزینی هستند. اما مدل‌های تجربی نتوانسته‌اند تمام تغییرات ساختاری، عملکردی و مولکولی کاردیومیوپاتی دیابتی در انسان را بازسازی کنند، که به عنوان یکی از موانع پیشرفت محسوب می‌شود. مزیت استفاده از مدل‌های تجربی برای بررسی CH، قدرت کنترل تغییرات ریخت شناسی، بافت‌شناسی، بیوشیمیایی و عملکردی CH است که مدیریت این عوامل در انسان دشوار است. توسعه یک مدل خاص مهم است زیرا یک مدل تنها در صورتی مدل مناسبی قلمداد می‌شود که به طور مفیدی اختلال انسانی را مدل‌سازی کند. در این صورت، به محققین کمک خواهد کرد تا به سمت یک درمان بالینی مناسب‌تر حرکت کنند که می‌تواند کیفیت زندگی یا بقای بیماران مبتلا به CH را توسعه دهد. تحقیقات انجام شده با مدل‌های تجربی به طور گسترده‌ای در درک فعلی ما از پاتوفیزیولوژی CH دخیل است، و اگر به بهبود مدل های حیوانی ادامه دهیم، ممکن است امکان گسترش یک روش درمانی را فراهم کند. با این حال، مدل‌های تجربی مزایای بالینی را نشان نمی‌دهند و نمی‌توانند به عنوان جایگزینی برای مطالعات روی انسان استفاده شوند. علاوه بر شباهت پاتوفیزیولوژیک با CH در انسان، یک مدل تجربی عالی باید ارزان، قابل اعتماد، تکرارپذیر و ساده با حداقل احتیاط باشد. با این وجود، یافته‌های به‌دست‌آمده از مدل‌های تجربی نباید به‌عنوان تحقیقات پیش بالینی تلقی شوند زیرا مدل‌های حیوانی قادر به تقلید پیچیدگی CH در انسان نیستند.

تایید اخلاقی: قابل اجرا نیست.

مشارکت نویسنده: همه نویسندگان در مفهوم و طراحی مطالعه مشارکت داشتند. جستجوی منابع و تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط FR-A، SE-Kh و KR-A انجام شد. اولین پیش‌نویس توسط FR-A و KhR-A نوشته شده و توسط D-Sh و SE-Kh مورد بازبینی انتقادی قرار گرفته است. همه نویسندگان نسخه نهایی را خوانده و تایید کردند.

تضاد منافع: نویسندگان بیان می‌کنند که هیچ تضاد منافعی ندارند.

تشکر و قدردانی: تامین مالی ندارد.

References

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation 2021; 143: e254-e743.
2. Frenneaux MP. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2004; 90: 570-5.
3. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. Heart 2005; 91: 250-6.
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. New England Journal of Medicine 1990; 322: 1561-6.
5. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. Circulation 2000; 101: 2271-6.
6. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). JACC: Cardiovascular Imaging 2010; 3: 266-74.
7. Bartels ED, Nielsen JM, Bisgaard LS, Goetze JP, Nielsen LB. Decreased expression of natriuretic peptides associated with lipid accumulation in cardiac ventricle of obese mice. Endocrinology 2010; 151: 5218-25.
8. Yue P, Arai T, Terashima M, Sheikh AY, Cao F, Charo D, et al. Magnetic resonance imaging of progressive cardiomyopathic changes in the db/db mouse. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 292: H2106-18.
9. Ren R, Oakley RH, Cruz-Topete D, Cidlowski JA. Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis. Endocrinology 2012; 153: 5346-60.
10. Torre-Amione G, Wallace CK, Young JB, Koerner MM, Thohan V, McRee S, et al. The effect of etanercept on cardiac transplant recipients: a study of TNFα antagonism and cardiac allograft hypertrophy. Transplantation 2007; 84: 480-3.
11. Sabbah HN. Biologic rationale for the use of beta-blockers in the treatment of heart failure. Heart failure reviews 2004; 9: 91-7.
12. Lu H, Fedak PW, Dai X, Du C, Zhou Y-Q, Henkelman M, et al. Integrin-linked kinase expression is elevated in human cardiac hypertrophy and induces hypertrophy in transgenic mice. Circulation 2006; 114: 2271-9.
13. Girerd N, Cleland J, Anker SD, Byra W, Lam CS, Lapolice D, et al. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction. Scientific Reports 2022; 12: 8574.
14. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD (P) H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2002; 105: 1656-62.
15. Ozdemir S, Bito V, Holemans P, Vinet L, Mercadier J-J, Varro A, et al. Pharmacological inhibition of Na/Ca exchange results in increased cellular Ca2+ load attributable to the predominance of forward mode block. Circulation Research 2008; 102: 1398-405.
16. Hou H, Chen Y, Feng X, Xu G, Yan M. Tripartite motif‐containing 14 may aggravate cardiac hypertrophy via the AKT signalling pathway in neonatal rat cardiomyocytes and transgenic mice. Molecular Medicine Reports 2023; 28: 1-10.
17. Ahangarpour A, Akbari FRA, Moghadam HF. Effect of C-peptide alone or in combination with nicotinamide on insulin levels from pancreatic islets in mouse. The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS 2016; 23: 15.
18. Ahangarpour A, Akbari FRA, Moghadam HF. Effect of c-peptide alone or in combination with nicotinamide on glucose and insulin levels in streptozotocin–nicotinamide-induced type 2 diabetic mice. The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS 2014; 21: 12.
19. Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. Protective effects of gallic acid on cardiac electrophysiology and arrhythmias during reperfusion in diabetes. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2019; 22: 515.
20. Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. The Beneficial Effects of Trimetazidine on Reperfusion–Induced Arrhythmia in Diabetic Rats. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2019; 127: 320-5.
21. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, et al. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology 2010; 56: 2115-25.
22. Khaleghi S, Hesari M, Godini A, Shackebaei D, Mostafaie A. Ethyl acetate fraction of Allium hirtifolium improves functional parameters of isolated hearts of diabetic rats. The Anatolian Journal of Cardiology 2017; 17: 452.
23. Taegtmeyer H, Sen S, Vela D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart. Annals of the New York Academy of Sciences 2010; 1188: 191-8.
24. Tate M, Prakoso D, Willis AM, Peng C, Deo M, Qin CX, et al. Characterising an alternative murine model of diabetic cardiomyopathy. Frontiers in physiology 2019; 10: 1395.
25. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. The American journal of cardiology 1972; 30: 595-602.
26. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. The Journal of clinical investigation 1996; 98: 2854-65.
27. Palmer JN, Hartogensis WE, Patten M, Fortuin FD, Long CS. Interleukin-1 beta induces cardiac myocyte growth but inhibits cardiac fibroblast proliferation in culture. The Journal of Clinical Investigation 1995; 95: 2555-64.
28. Volz HC, Seidel C, Laohachewin D, Kaya Z, Müller OJ, Pleger ST, et al. HMGB1: the missing link between diabetes mellitus and heart failure. Basic research in cardiology 2010; 105: 805-20.
29. Mann DL. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. Circulation research 2011; 108: 1133-45.
30. Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. Diabetes 2010; 59: 249-55.
31. Zhang W, Lavine KJ, Epelman S, Evans SA, Weinheimer CJ, Barger PM, et al. Necrotic myocardial cells

release damage-associated molecular patterns that provoke fibroblast activation in vitro and trigger myocardial inflammation and fibrosis in vivo. Journal of the American Heart Association 2015; 4: e001993.
32. Donath MY, Dalmas É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. Cell metabolism 2013; 17: 860-72.
33. Condorelli G, Morisco C, Latronico MV, Claudio PP, Dent P, Tsichlis P, et al. TNF-α signal transduction in rat neonatal cardiac myocytes: Definition of pathways generating from the TNF-α receptor. The FASEB Journal 2002; 16: 1732-7.
34. Zhao L, Cheng G, Jin R, Afzal MR, Samanta A, Xuan Y-T, et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. Circulation research 2016; 118: 1918-29.
35. Kawano S, Kubota T, Monden Y, Kawamura N, Tsutsui H, Takeshita A, et al. Blockade of NF-κB ameliorates myocardial hypertrophy in response to chronic infusion of angiotensin II. Cardiovascular research 2005; 67: 689-98.
36. Fuentes-Antras J, Picatoste B, Gomez-Hernandez A, Egido J, Tunon J, Lorenzo O. Updating experimental models of diabetic cardiomyopathy. Journal of Diabetes Research 2015; 2015.
37. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. Circulation 2007; 116: 480-8.
38. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després J-P, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes care 2010; 33: 2477-83.
39. Tong M, Saito T, Zhai P, Oka S-i, Mizushima W, Nakamura M, et al. Mitophagy is essential for maintaining cardiac function during high fat diet-induced diabetic cardiomyopathy. Circulation research 2019; 124: 1360-71.
40. De Jong KA, Barrand S, Wood-Bradley R, De Almeida D, Czeczor J, Lopaschuk G, et al. Maternal high fat diet induces early cardiac hypertrophy and alters cardiac metabolism in Sprague Dawley rat offspring. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2018; 28: 600-9.
41. Zhang J, Qiu H, Huang J, Ding S, Huang B, Wu Q, et al. Establishment of a diabetic myocardial hypertrophy model in Mus musculus castaneus mouse. International Journal of Experimental Pathology 2018; 99: 295-303.
42. Guo Z, Zheng C, Qin Z, Wei P. Effect of telmisartan on the expression of cardiac adiponectin and its receptor 1 in type 2 diabetic rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011; 63: 87-94.
43. Goyal BR, Parmar K, Goyal RK, Mehta AA. Beneficial role of telmisartan on cardiovascular complications associated with STZ-induced type 2 diabetes in rats. Phar macological Reports 2011; 63: 956-66.
44. Ares-Carrasco S, Picatoste B, Benito-Martín A, Zubiri I, Sanz AB, Sanchez-Nino M, et al. Myocardial fibrosis and apoptosis, but not inflammation, are present in long-term experimental diabetes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2009; 297: H2109-H19.
45. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annual Review of Physiology 2000; 62: 413-37.
46. Van den Bergh A, Vanderper A, Vangheluwe P, Desjardins F, Nevelsteen I, Verreth W, et al. Dyslipidaemia in type II diabetic mice does not aggravate contractile impairment but increases ventricular stiffness. Cardiovascular Research 2008; 77: 371-9.
47. Park SA, Choi M-S, Cho S-Y, Seo J-S, Jung UJ, Kim M-J, et al. Genistein and daidzein modulate hepatic glucose and lipid regulating enzyme activities in C57BL/K-sJ-db/db mice. Life sciences 2006; 79: 1207-13.
48. Marsh SA, Powell PC, Agarwal A, Dell'Italia LJ, Chatham JC. Cardiovascular dysfunction in Zucker obese and Zucker diabetic fatty rats: role of hydronephrosis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2007; 293: H292-H8.
49. Daniels A, Linz D, van Bilsen M, Rütten H, Sadowski T, Ruf S, et al. Long-term severe diabetes only leads to mild cardiac diastolic dysfunction in Zucker diabetic fatty rats. European journal of heart failure 2012; 14: 193-201.
50. Sajid Hamid Akash M, Rehman K, Chen S. Goto-Kakizaki rats: its suitability as non-obese diabetic animal model for spontaneous type 2 diabetes mellitus. Current diabetes reviews 2013; 9: 387-96.
51. Beddow SA, Samuel VT. Fasting hyperglycemia in the Goto-Kakizaki rat is dependent on corticosterone: a confounding variable in rodent models of type 2 diabetes. Disease Models & Mechanisms 2012; 5: 681-5.
52. Maekawa F, Fujiwara K, Kohno D, Kuramochi M, Kurita H, Yada T. Young adult-specific hyperphagia in diabetic Goto-Kakizaki rats is associated with leptin resistance and elevation of neuropeptide Y mRNA in the arcuate nucleus. Journal of Neuroendocrinology 2006; 18: 748-56.
53. GoTo Y, Kakizaki M, Masaki N. Spontaneous diabetes produced by selective breeding of normal Wistar rats. Proceedings of the Japan Academy 1975; 51: 80-5.
54. Goto Y, Kakizaki M. The spontaneous-diabetes rat: a model of noninsulin dependent diabetes mellitus. Proceedings of the Japan Academy, Series B 1981; 57: 381-4.
55. Fredersdorf S, Thumann C, Ulucan C, Griese DP, Luchner A, Riegger GA, et al. Myocardial hypertrophy and enhanced left ventricular contractility in Zucker diabetic fatty rats. Cardiovascular Pathology 2004; 13: 11-9.
56. Desrois M, Sidell RJ, Gauguier D, Davey CL, Radda GK, Clarke K. Gender differences in hypertrophy, insulin resistance and ischemic injury in the aging type 2 diabetic rat heart. Journal of molecular and cellular cardi ology 2004; 37: 547-55.
57. Golfman L, Dixon IM, Takeda N, Chapman D, Dhalla NS. Differential changes in cardiac myofibrillar and sarcoplasmic reticular gene expression in alloxan-induced diabetes. Molecular and cellular biochemistry 1999; 200: 15-25.
58. Fredersdorf S, Thumann C, Zimmermann WH, Vetter R, Graf T, Luchner A, et al. Increased myocardial SERCA expression in early type 2 diabetes mellitus is insulin dependent: In vivo and in vitro data. Cardiovascular diab etology 2012; 11: 1-11.
59. Yue P, Arai T, Terashima M, Sheikh AY, Cao F, Charo D, et al. Magnetic resonance imaging of progressive cardiomyopathic changes in the db/db mouse. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2007; 292: H2106-H18.
60. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009; 10(Suppl 12): 195-203.
61. Yarmolenko O, Bumeister V, Demikhova N, Prykhodko O, Gordienko O, Khotyeev Y. The effect of alloxan-ind-

uced hyperglycemia on the myocardium of experimental animals. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases 2020; 27: 80-4.
62. Meagher P, Civitarese R, Lee X, Gordon M, Bugyei-Twum A, Desjardins J-F, et al. The Goto Kakizaki rat: Impact of age upon changes in cardiac and renal structure, function. Plos one 2021; 16: e0252711.
63. Basu R, Oudit GY, Wang X, Zhang L, Ussher JR, Lopaschuk GD, et al. Type 1 diabetic cardiomyopathy in the Akita (Ins2WT/C96Y) mouse model is characterized by lipotoxicity and diastolic dysfunction with preserved systolic function. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 297: H2096-108.
64. Ritchie R, Love JE, Huynh K, Bernardo B, Henstridge D, Kiriazis H, et al. Enhanced phosphoinositide 3-kinase (p110α) activity prevents diabetes-induced cardiomyopathy and superoxide generation in a mouse model of diabetes. Diabetologia 2012; 55: 3369-81.
65. Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. Effects of gallic acid on hemodynamic parameters and infarct size after ischemia-reperfusion in isolated rat hearts with alloxan-induced diabetes. Biomedicine & Pharmacotherapy 2017; 96: 612-8.
66. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Vázquez-Carrera M. Emerging actors in diabetic cardiomyopathy: heartbreaker biomarkers or therapeutic targets? Trends in pharmacological sciences 2018; 39: 452-67.
67. Ramezani-Aliakbari F, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A. The effects of trimetazidine on QT-interval prolongation and cardiac hypertrophy in diabetic rats. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2018; 112: 173-8.
68. Qin W-d, Liu G-l, Wang J, Wang H, Zhang J-n, Zhang F, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 inhibition protects cardiomyocytes from inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. Oncotarget 2016; 7: 35618.
69. Guo Y, Zhuang X, Huang Z, Zou J, Yang D, Hu X, et al. Klotho protects the heart from hyperglycemia-induced injury by inactivating ROS and NF-κB-mediated inflammation both in vitro and in vivo. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease 2018; 1864: 238-51.
70. Han Q, Liu Q, Zhang H, Lu M, Wang H, Tang F, et al. Simvastatin improves cardiac hypertrophy in diabetic rats by attenuation of oxidative stress and inflammation induced by calpain-1-mediated activation of nuclear factor-κB (NF-κB). Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2019; 25: 1232.
71. Wang B, Charukeshi Chandrasekera P, J Pippin J. Leptin-and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. Current diabetes reviews 2014; 10: 131-45.
72. Clee SM, Attie AD. The genetic landscape of type 2 diabetes in mice. Endocrine reviews 2007; 28: 48-83.
73. Riehle C, Bauersachs J. Small animal models of heart failure. Cardiovascular research 2019; 115: 1838-49.
74. Wang Z, Gleichmann H. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. Diabetes 1998; 47: 50-6.
75. Yu X, Tesiram YA, Towner RA, Abbott A, Patterson E, Huang S, et al. Early myocardial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice: a study using in vivo magnetic resonance imaging (MRI). Cardiovascular Diabetology 2007; 6: 1-8.

Review Article

Investigation of Cardiac Hypertrophy in Different Animal Models of Diabetes: A Narrative Review

Ramezani-Aliakbari F[1], Shakibaei D[2], Khoshnam SE[3], Ramezani-Aliakbari Kh[4]

[1]Department of Physiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.[2]Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.[3]Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. [4]Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Science, Bu-Ali Sina University, Hamadan, I.R. Iran.

e-mail: kh.ramezanialiakbari@basu.ac.ir

Received: 14/10/2023 **Accepted:** 16/03/2024

Abstract

According to the World Health Organization (WHO) reports, cardiovascular diseases are the leading causes of death worldwide. Cardiac hypertrophy is associated with underlying disorders such as diabetes and hypertension. Cardiac hypertrophy is characterized by an increase in the size of cardiomyocytes, high cardiac expression of fetal genes, excessive protein synthesis, and interstitial fibrosis, leading to contractile dysfunction and heart failure. Various mediators, such as cytokines, adhesion molecules, cytoskeleton proteins, adrenergic system activity, natriuretic peptides, changes in energy metabolism, and oxidative stress, are involved in the induction of cardiac hypertrophy. Regarding the clinical importance of cardiac hypertrophy, the development of animal models may culminate in progress in finding novel therapeutic methods for improving heart failure and reducing cardiac disorders. Diabetic models with cardiac hypertrophy can be induced by high-fat/high-sugar diets, toxins such as streptozotocin, and genetic manipulation through induced mutation of leptin or leptin receptor genes. Diet-induced and mutation-induced diabetic models are more likely to show cardiac hypertrophy, while diet-induced diabetic models are particularly suitable for research on lifestyle-related diabetes in humans. Nevertheless, the findings obtained from animal models evaluating diabetic-induced hypertrophy in humans have limitations that require further research to develop new animal models.

Keywords: Animal models, Cardiac hypertrophy, Cardiovascular disease, Diabetes