



Preventive Effects of Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butyrate On Cardiac Arrhythmias in Rats

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Ravanbakhsh N.¹ MD,
Torabi N.² MSc,
Foadoddini M.* PhD

How to cite this article

Ravanbakhsh N, Torabi N, Foadoddini M. Preventive Effects of Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butyrate On Cardiac Arrhythmias in Rats. Quarterly of the Horizon of Medical Sciences. 2016;22(3):209-214.

*Atherosclerosis & Coronary Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

¹Medical Faculty, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

²Physiology Department, Medical Faculty, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Correspondence

Address: Atherosclerosis & Coronary Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Ghaffari Street, Birjand, Iran. Postal Code: 97178 53577

Phone: +985632440488

Fax: +985632440488

foadmohsen@yahoo.com

Article History

Received: October 16, 2015

Accepted: May 10, 2016

ePublished: June 30, 2016

ABSTRACT

Aims One of the major factors in sudden cardiac arrest is the initiation and continuation of deadly arrhythmias during ischemia. It is known that beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) has useful effects such as anti-inflammatory and anti-apoptosis effects in the skeletal muscles. The aim of this study was to investigate the preventive effects of HMB on the ventricular arrhythmias due to the ischemia.

Materials & Methods In this case-control, 15 patients with knee osteoarthritis referred to the physiotherapy clinic of the rehabilitation center and Al-Zahra hospital were studied in the muscle-skeletal research center of Isfahan University of Medical Sciences in 2015. The subjects were selected via stratified sampling method. As control group, 15 healthy persons were also studied in Isfahan. Total path length and the domain and frequency of pressure center in different directions were measured to assess the stability. Data was analyzed by SPSS 19 software using descriptive statistics and paired T test.

Findings There was a significant reduction in the mean PVC number in HMB320 and HMB700 groups than control group ($p=0.001$). In addition, there was such a significant difference between the groups received the doses ($p=0.008$). There was a reduction in the mean appearance duration of VT in HMB320 and HMB700 groups than control group ($p=0.001$). There was a significant reduction in the mean appearance duration of VF in HMB700 group compared to control group, only ($p=0.003$).

Conclusion Through arrhythmias reduction, 2-week preventive consumption of HMB might considerably reduce the severe side effects of ischemia.

Keywords Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate; Myocardial Ischemia; Arrhythmias Fibrillation

CITATION LINKS

[1] Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations [2] Apoptosis in the ischemic perfused myocardium [3] Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium [4] Myocardial ischemia and reperfusion injury [5] Ischemia-induced arrhythmia: the role of connexins, gap junctions, and attendant changes in impulse propagation [6] Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury [7] Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB) [8] β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation stimulates skeletal muscle hypertrophy in rats via the mTOR pathway [9] Chronic supplementation of beta-hydroxy-beta methylbutyrate (HMB) increases the activity of the GH/IGF-I axis and induces hyperinsulinemia in rats [10] Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: A proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation [11] Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion [12] Role of β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on inflammation after eccentric exercise [Dissertation] [13] Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit [14] Role of β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) in leucine stimulation of muscle mitochondrial biogenesis [15] β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways [16] New directions for protecting the heart against ischemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway [17] β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors [18] The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion [19] Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection [20] Status of some free radical scavenging enzymes in the blood of myocardial infarction patients [21] Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction

اثرات پیشگیرانه بتا- هیدروکسی- بتا- متیل بوتیرات بر آریتمی‌های بطنی ناشی از ایسکمی در موش صحرایی

نعیم روانبخش MD

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

نهاد تربی MSc

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

محسن فوادالدینی* PhD

مرکز تحقیقات آترواسکلروز و عروق کرونر، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

چکیده

اهداف: شروع و تداوم آریتمی‌های کشنده طی ایسکمی از مهم‌ترین علل ایست ناگهانی قلب است. اثرات مفید بتاهیدروکسی‌بتامیل‌بوتیرات (HMB) چون ضدالتهاپی و مهار آپوتوزی در عضلات اسکلتی مشخص شده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات پیشگیرانه HMB بر آریتمی‌های بطنی ناشی از ایسکمی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار به‌شکل تصادفی به سه گروه: کنترل و گروه‌های HMB320 و HMB700 تقسیم شدند. گروه کنترل نرمال‌سالین و گروه‌های HMB320 و HMB700 به ترتیب HMB را به مدت ۲ هفته با دوز ۳۲۰ و ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت خوراکی از طریق گاوآذ دریافت کردند. موش‌ها پس از بی‌هوشی به مدت ۳۰ دقیقه تحت ایسکمی قرار گرفتند و شاخص‌های تعداد انقباضات زودرس بطنی (PVC)، طول زمان بروز تاکیکاردی بطنی (VT) و فیبریلاسیون بطنی (VF) مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS 16 و با استفاده از آزمون‌های کروسکال‌والیس، آنالیز واریانس یک‌طرفه، تعقیبی توکی و آزمون مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین تعداد PVC در گروه‌های HMB320 و HMB700 نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($p=0/001$) و این اختلاف بین دو گروه دریافت‌کننده نیز معنی‌دار بود ($p=0/008$). همچنین میانگین مدت‌زمان بروز VT بین گروه‌های HMB320 و HMB700 در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت ($p=0/001$). میانگین مدت‌زمان بروز VF تنها در گروه HMB700 در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p=0/003$).

نتیجه‌گیری: مصرف پیشگیرانه دو هفته HMB می‌تواند تاثیر قابل توجهی در کاهش عوارض حاد ناشی از ایسکمی از طریق کاهش آریتمی داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: بتاهیدروکسی‌بتامیل‌بوتیرات، ایسکمی قلبی، آریتمی، فیبریلاسیون

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۷/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۱

*نویسنده مسئول: foadmohsen@yahoo.com

مقدمه

در حال حاضر بیماری‌های قلبی- عروقی مهم‌ترین عامل خطر برای سلامت بشر محسوب می‌شوند، چرا که مسئول بیش از ۵۰٪ کل مرگ‌ومیر هستند. در این میان بیماری‌های عروق کرونر قلب علت اصلی ابتلا و مرگ‌ومیر بوده و براساس گفته سازمان جهانی بهداشت این بیماری‌ها علت عمده جهانی مرگ تا سال ۲۰۲۰ هستند، به طوری که سالانه ۳/۸ میلیون مرد و ۳/۴ میلیون زن از این بیماری فوت می‌کنند. ایسکمی قلبی مجموعه‌ای از حوادث ملکولی و سلولی را شامل می‌شود که منجر به ضعف پیش‌رونده عضله قلبی شده و نهایتاً نارسایی قلبی و مرگ را باعث می‌شود[1].

شروع و تداوم آریتمی‌های کشنده طی ایسکمی از مهم‌ترین علل ایست ناگهانی قلب است، هر چند که در صورت زنده ماندن عوارض بعدی نیز بسیار خطرناک هستند. بعد از یک سکتة حاد میوکارد، خون‌رسانی مجدد فوری و موفق میوکارد توسط داروهای ترومبولیتیک یا انجام مداخله کرونری جلدی (PCI) اولیه، موثرترین استراتژی برای کاهش اندازه آسیب بافتی و بهبود نتایج بالینی است. با این حال فرآیند بازگرداندن جریان خون به میوکارد ایسکمیک هم می‌تواند موجب القای آسیب شود[2].

در MI (انفارکتوس میوکارد) قطع جریان خون موجب محرومیت کاردیومیوسیت‌ها از موادی چون اکسیژن و مواد غذایی ارزشمند شده و با افزایش تولید لاکتات‌دهیدروژناز و هیدرولیز ATP موجب اسیدی‌تر شدن محیط می‌شود. اکسیژن‌رسانی مجدد به بافت موجب ایجاد محیطی اکسیده شده و آسیب بیشتر را تحریک می‌کند. پس این گونه به‌نظر می‌رسد که این آسیب‌های متضاد یعنی ایسکمی و خون‌رسانی مجدد هر دو منجر به آپوتوز شده که با انفجار تولید گونه‌های فعال اکسیژنی طی خون‌رسانی مجدد موجب تشدید میزان آپوتوز و آسیبی می‌شود که در ایسکمی شروع شده بود[3]. از طرفی، با ازدست‌رفتن اکسیژن، فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری به‌سرعت متوقف شده که نتیجه آن از بین رفتن منبع عمده تولید ATP برای انرژی متابولیک است[4]. نکرور میوسیت‌ها و سایر سلول‌ها موجب برانگیختن واکنش‌های التهابی با سازمان‌بندی‌های بعدی و واکنش‌های التهابی می‌شود. اتفاق آخر فروپاشی فیزیکی سارکولمای میوسیت متورم است[3,4].

ایسکمی موضعی در پستانداران بزرگ موجب القای آریتمی بطنی می‌شود که ناشی از تغییرات پتاسیم و pH است[5]. بازگشت به‌موقع جریان خون برای نجات‌بخشیدن بافت ایسکمیک ضروری است، اما با این حال خون‌رسانی مجدد خود نیز می‌تواند به‌صورت متناقض موجب تشدید آسیب ایسکمی بافت شده که با واژه آسیب ایسکمی-خون‌رسانی مجدد (IRI) مشخص می‌شود[6, 7]. میانجی‌های شناخته‌شده متعددی در مورد آسیب خون‌رسانی مجدد به‌اثبات رسیده است که شامل متناقض‌نمایی اکسیژن، متناقض‌نمایی کلسیم، متناقض‌نمایی pH و التهاب است. تعدیل متابولیک

بتامتیل بوتیرات (HMB) بر آریتمی‌های بطنی ناشی از ایسکمی در موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی ۳۰ سر رت نر از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم از مرکز تحقیقات طب تجربی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تهیه شدند. این رت‌ها در شرایط فیزیکی پایدار حیوان‌خانه با درجه حرارت $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و سیکل تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. موش‌ها به غذای استاندارد و آب آشامیدنی دسترسی آزاد داشتند و تمامی مداخلات منطبق بر قوانین کمیته مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه بود.

حیوانات به‌شکل تصادفی به سه گروه (هر گروه ۱۰ سر) تقسیم شدند؛ گروه ۱ به‌عنوان گروه کنترل که دریافت‌کننده نرمال‌سالین به‌صورت خوراکی از طریق گاواژ بود و گروه‌های ۲ (HMB320) و ۳ (HMB700) که به ترتیب HMB (شرکت داروسازی و مکمل‌های غذایی حیاتی کارن؛ ایران) را با دوز ۳۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت خوراکی از طریق گاواژ دریافت کردند.

پس از پایان ۲ هفته تیمار، موش‌ها بعد از توزین با ترکیب کتامین ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (روتکس مدیکا؛ آلمان) و زایلازین ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم (آلفاسام؛ هلند) به‌صورت داخل‌صفاقی بی‌هوش شدند. پس از اتوبه‌کردن لوله تراشه جاگذاری شده و به ونتیلاتور (۷۰ ضربه در دقیقه، حجم جاری یک میلی‌لیتر به‌ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن) متصل شد. دمای بدن از طریق دماسنج به‌واسطه پروب رکتال مانیتور شده و توسط تشک حرارتی در محدوده دمایی $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ تحت کنترل قرار گرفت. به‌منظور ثبت پیوسته الکتروکاردیوگرام از الکترودهای سوزنی زیرجلدی لید II متصل به ترانس‌دیوسر (کوپلر های‌گین) استفاده شد. کاروتید چپ از طریق شکاف گردنی کانوله شده و توسط ترانس‌دیوسر فشار (کوپلر استرین‌گیج) به دستگاه ثبات (NarcoBiosystem؛ ایالات متحده) متصل شد. از طریق شکاف، بین‌دنده‌ای چهارم در سمت چپ قلب نمایان شده و نخ سیلک ۵-۰ از زیر شریان کرونر نزولی قدامی چپ (LAD) عبور داده شد. در این حالت پس از ۱۵ دقیقه فاز تثبیت، با گره‌زدن نخ، بطن چپ ۳۰ دقیقه تحت ایسکمی قرار گرفت. الکتروکاردیوگرام حاصل براساس معیارهای پروتکل لامیس برای هر موش به‌صورت جداگانه تفسیر شد [18]. متغیرهای تعداد انقباضات زودرس بطنی (PVC)، طول زمان بروز تاقیکاردی بطنی (VT) و فیبریلاسیون بطنی (VF) طی ۳۰ دقیقه ایسکمی اندازه‌گیری شد و نتایج حاصله از بررسی الکتروکاردیوگرام و منحنی فشار خون شریانی برای ازبین‌بردن خطاهای احتمالی ناشی از دستگاه‌های ثبات با یکدیگر تطابق داده شد.

در نهایت داده‌ها به‌صورت میانگین آماری ارائه شده و به‌کمک

میکروکارد ایسکمیک بیشتر از متابولیزم گلوکز سود می‌برد تا از اسیدهای چرب، لذا تجویز گلوکز، انسولین و پتاسیم توانسته آثار سودمندی داشته باشد [2].

بتاهیدروکسی‌بتامتیل بوتیریک‌اسید یا بتاهیدروکسی‌بتامتیل بوتیرات که به اختصار HMB خوانده می‌شود، یک متابولیت حاصل از اسید آمینه لوسین (یکی از اسید آمینه‌های ضروری بدن) است که البته در بدن انسان و حیوانات ساخته می‌شود [7]. اولین مرحله در متابولیزم لوسین ترانس‌آمیناسیون است که طی آن آلفا-کتوایزوکاپروات (KIC) ساخته می‌شود و سپس KIC توسط آنزیم سیتوزولی KIC دی‌اکسیژناز تبدیل به HMB می‌شود [7]. مطالعات بیوشیمیایی متعددی نشان داده که HMB پیش‌ساز کلاسترول است و مهار سنتز کلاسترول در عضله با استفاده از داروها می‌تواند منجر به آسیب عضله، کاهش عملکرد و حتی مرگ سلول عضله شود [7].

همچنین اثرات افزایش توده عضلانی، کاهش تخریب عضلات و افزایش سنتز پروتئین آن از طریق مسیر mTOR (هدف پستانداران از اپامایسین) در مطالعات متعدد به‌اثبات رسیده است [8]. این ترکیب باعث افزایش فعالیت محور GH/IGF-1 (محور هورمون رشد/فاکتور شبه‌انسولینی-۱) و همچنین افزایش سطح انسولین می‌شود که اثر محافظتی انسولین و IGF در مورد ایسکمی به‌اثبات رسیده است [9-11]. خاصیت ضدالتهاب و ضدکاتابولیک این ترکیب همراه با تحریک‌کنندگی بیوزنر میتوکندریال و مهار آپوپتوز از طریق کاهش بیان BAX (پروتئین پیش‌برنده آپوپتوز) و افزایش سطوح Bcl-2 و Bcl-x و پرولیفراسیون، تمایز و ماندگاری سلول‌های میوزنیک از طریق مسیرهای MAPK/ERK و PI3K/Akt نیز ثابت شده است [12-15]. نقش این مسیرها در مهار آپوپتوز و در ایسکمی رپرپیژن به‌اثبات رسیده است [16]. در مورد سمیت این ماده نیز تا به حال تحقیقاتی صورت گرفته که استفاده از این ترکیب در دوز مناسب تقریباً فاقد عارضه بوده و در هیچ کدام از این تحقیقات سمیت بارزی گزارش نشده است، هر چند استفاده از این ترکیب در زمان شیردهی و دوران حاملگی ناشناخته است [17].

با توجه به خواص نام‌برده شده به‌خصوص خاصیت ضدکاتابولیتی و ضدالتهابی، به‌طور عمده از این ترکیب به‌عنوان مکمل در ورزشکاران رشته‌های مختلف برای بازتوانی و افزایش توده عضلانی استفاده می‌شود، هر چند سودمندی آن در بازتوانی و افزایش توده بدنی بیماران مبتلا به ایدز و افزایش کارکرد ریوی در بیماران مبتلا به بیماری‌های انسدادی ریوی نیز مطرح شده است [13، 17]. مطالعات فوق‌تاییدکننده نقش غیرقابل انکار این متابولیت در ساختمان عضلات است که در کنار سایر خواص آن، زمینه‌ساز شکل‌گیری این مطالعه برای بررسی اثر آن شد. لازم به ذکر است تاکنون هیچ مطالعه‌ای در زمینه اثر HMB روی ایسکمی قلبی صورت نپذیرفته است و این مطالعه برای اولین بار انجام می‌پذیرد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات پیشگیرانه بتاهیدروکسی

بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات پیشگیرانه HMB روی آرئیمی‌های بطنی متعاقب ایسکمی حاد قلبی صورت گرفته است. نتایج به دست آمده در این پژوهش نشان داد که میانگین تعداد انقباضات زودرس بطنی طی فرآیند ایسکمی در گروه‌های مصرف‌کننده به صورت وابسته به دوز باعث کاهش بروز PVC می‌شود. همچنین یافته‌ها نشان داد بین میانگین مدت‌زمان بروز تکیکاردی بطنی در گروه‌های دریافت‌کننده مکمل و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری وجود داشته است، ولی تغییرات حاصله غیروابسته به دوز بود. گروه دریافت‌کننده HMB با دوز ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از حیث میانگین مدت‌زمان بروز فیبریلاسیون بطنی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری داشت، هر چند که مقایسه بین گروه دریافت‌کننده دوز ۳۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه کنترل معنی‌دار نبود و دو گروه دریافت‌کننده مکمل نیز با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند.

تغییرات نامطلوب طی فرآیند ایسکمی با افزایش استرس اکسیداتیو، کاهش ظرفیت ضداکسیدانی و همچنین ظهور فاکتورهای پیش‌التهابی که بیانگر نقش فعال التهاب و استرس اکسیداتیو در ایسکمی است، مرتبط است [19, 20]. آنچنان که این تغییرات منجر به آسیب غشای سلولی و مرگ سلول می‌شود و از طرفی مرگ سلولی این شرایط التهابی را تشدید می‌نماید [3, 4]. این مجموعه وقایع، نقش بارزی در ایجاد آرئیمی‌های ناشی از ایسکمی دارند [5]. مطالعات مختلف نیز اثرات مثبت ترکیبات کاهنده التهاب مانند انسولین را به اثبات رسانده‌اند [19]. اثرات مختلف ترکیب HMB، در بسیاری از پژوهش‌ها روی عضلات اسکلتی به اثبات رسیده، ولی تاکنون پژوهشی در زمینه اثرات این ترکیب روی عضلات قلبی صورت نگرفته است و هدف پژوهش حاضر نیز بررسی این اثرات در قالب یک ترکیب پیشگیرانه و تقویت‌کننده عضلات قلبی در شرایط ایسکمی و کمبود اکسیژن بود.

در پژوهشی ری‌موند و همکاران نشان دادند که این ترکیب نقش ضدالتهابی را پس از یک فعالیت شدید خواهد داشت، پس به عنوان یک ضداکسیدان نیز مطرح می‌شود [12]. هسیه و همکاران نیز این خاصیت ضدالتهابی را در بیماران مبتلا به COPD (بیماری مزمن انسدادی ریه) مورد آزمایش قرار دادند [13]. در پژوهشی بوئرک و همکاران اثرات محافظت‌کننده IGF (فاکتور رشد شبه‌انسولینی) را در پدیده ایسکمی میوکارد- خون‌رسانی مجدد متعاقب آن بیان داشتند [5]. همچنین چادهوری و همکاران نقش انسولین را در یک فرآیند حاد التهابی ایسکمی قلبی به عنوان ضدالتهاب و حتی پروفیبرینولیتیک بیان کرده‌اند [21]. در مطالعه‌ای گرینگر و همکاران نشان دادند که استفاده از این ترکیب باعث فعالیت محور GH/IGF شده و در رت‌های نورموگلیسمیک باعث افزایش سطوح انسولین و فاکتور رشد می‌شود [9]. با توجه به ظرفیت ترکیب مورد

نرم‌افزار SPSS 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. ابتدا نرم‌افزار بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. سپس برای مقایسه میانگین‌های تعداد انقباضات زودرس بطنی (PVC)، طول زمان بروز تکیکاردی بطنی (VT) و فیبریلاسیون بطنی (VF) بین گروه‌های مورد مطالعه از آزمون کروسکال‌والیس و برای مقایسه میانگین درصد تغییرات فشار خون شریان کاروتید در رت‌ها در پایان فاز ایسکمی نسبت به شرایط پایه از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون متعاقب توکی استفاده شد. همچنین درصد بروز مرگ‌ومیر طی فاز ایسکمی در بین گروه‌ها توسط آزمون مجذور کای مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین تعداد PVC در گروه ۲ (دریافت‌کننده دوز ۳۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه ۳ (دریافت‌کننده دوز ۷۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشت ($p=0/001$). میانگین تعداد PVC گروه ۳ در مقایسه با گروه ۲ نیز به طور معنی‌داری کمتر بود ($p=0/008$). همچنین میانگین مدت‌زمان VT در گروه ۲ و گروه ۳ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد ($p=0/001$)، در حالی که اختلاف بین گروه‌های ۲ و ۳ معنی‌دار نبود ($p=0/924$). اختلاف میانگین مدت‌زمان بروز VF در گروه ۲ در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود ($p=0/360$)، در حالی که در گروه ۳ در مقایسه با گروه کنترل کمتر و معنی‌دار بود ($p=0/003$). این مقایسه آماری بین گروه‌های ۲ و ۳ معنی‌دار نبود ($p=0/053$). اختلاف میانگین درصد تغییرات فشار خون شریان کاروتید در رت‌ها در پایان فاز ایسکمی نسبت به شرایط پایه در گروه ۳ در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود ($p=0/001$). بین گروه‌های ۲ و ۳ نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($p=0/001$)، ولی بین گروه ۲ و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/717$; جدول ۱). در گروه کنترل، ۳ سر موش و در سایر گروه‌ها تنها یک سر موش طی فاز ایسکمی تلف شدند که درصد بروز مرگ‌ومیر طی فاز ایسکمی در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت ($p>0/05$).

جدول ۱) مقایسه میانگین آماری تعداد PVC، مدت‌زمان VF و VT و درصد تغییرات فشار خون شریانی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه ۱ (کنترل) گروه ۲ (HMB320) گروه ۳ (HMB700)	گروه ۲ (HMB320)	گروه ۳ (HMB700)
تعداد بروز PVC	۲۴۴/۰۰±۸/۰۹	۲۳۰/۰۰±۱۰/۳۰
مدت‌زمان بروز VT	۱۴۹/۰۰±۱۲/۸۷	۱۴۷/۰۰±۸/۶۵
مدت‌زمان بروز VF	۵۴/۰۰±۶/۳۸	۴۶/۰۰±۸/۶۹
درصد تغییرات فشار خون کاروتید	-۰/۲۹±۰/۰۷	-۰/۱۳±۰/۰۷

تأییدیه اخلاقی: اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنمای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی بوده که به تأیید کمیته اخلاق معاونت پژوهشی این دانشگاه رسیده است.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

منابع مالی: هزینه‌های انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی با کد ۱۰۳۵ توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تأمین شده است.

منابع

- 1- Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):934-45.
- 2- Holleyman CR, Larson DF. Apoptosis in the ischemic reperfused myocardium. *Perfus.* 2001;16(6):491-502.
- 3- Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res.* 1996;79(5):949-56.
- 4- Bujala LM. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol.* 2005;14(4):170-5.
- 5- Cascio WE, Yang H, Muller-Borer BJ, Johnson TA. Ischemia-induced arrhythmia: the role of connexins, gap junctions, and attendant changes in impulse propagation. *J Electrocardiol.* 2005;38(Suppl 4):55-9.
- 6- Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem.* 1988;263(3):1353-7.
- 7- Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *J Nutr Biochem.* 1997;8(6):300-11.
- 8- Pimentel GD, Rosa JC, Lira FS, Zanchi NE, Ropelle ER, Oyama LM, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation stimulates skeletal muscle hypertrophy in rats via the mTOR pathway. *Nutr Metab.* 2011;8:11.
- 9- Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L, Giannocco G, Nunes MT. Chronic supplementation of beta-hydroxy-beta methylbutyrate (HMB) increases the activity of the GH/IGF-I axis and induces hyperinsulinemia in rats. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(2):57-62.
- 10- Sack MN, Yellon DM. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: A proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1404-7.
- 11- Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefler AM. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92(17):8031-5.
- 12- Vulcan PR. Role of β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on inflammation after eccentric exercise [Dissertation]. Iowa: Iowa State University; 2012.
- 13- Hsieh L, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):544-50.

مطالعه در کاهش استرس اکسیداتیو و از طرف دیگر کاهش پیش‌فاکتورهای التهابی، گمان می‌رود نتایج حاصله می‌تواند مرتبط با این خاصیت HMB باشد، هر چند مصرف این ترکیب مضافاً زمینه‌ساز افزایش سطح انسولین و IGF می‌شود که نقش این دو ترکیب نیز در جلوگیری از آپیتوز و کاهش عوارض ناشی از ایسکمی و کاهش التهاب به‌اثبات رسیده است. با توجه به اثرات ثابت‌شده این ترکیب و مکانیزم‌های دخیل در ایسکمی می‌توان نتایج موجود را در این زمینه با علل فوق مرتبط دانست، هر چند انجام مطالعات بیشتر در این زمینه لازم است. تعداد مرگومیر بین گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده دارو طی فاز ایسکمی نیز اختلاف معنی‌داری را نشان نداد که مطرح‌کننده احتمال عدم تأثیر دارو در کاهش مورتالیتیه ناشی از ایسکمی طی مداخله است.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به مرگومیر موش‌های صحرائی حین عمل اشاره کرد که باعث کاهش در حجم نمونه شد. همچنین تهیه داروی مورد استفاده نیز یکی دیگر از مشکلات این طرح بود. البته با توجه به کیفیت بالاتر داروهای استنشاقی در مقایسه با انواع داروهای تزریقی توصیه می‌شود که از این مدل بیهوشی استفاده شود. در این مطالعه بررسی وقایع و رخدادها در سطح سلولی و سطوح آنزیمی امکان‌پذیر نبود که در صورت بررسی این موارد، اظهار نظر در مورد اثرات این ترکیب می‌توانست با قطعیت بیشتری همراه باشد.

با توجه به نتایج حاصله در این پژوهش و نتایج پژوهش‌های قبلی درباره خواص این ترکیب، پیشنهاد می‌شود که برای بررسی‌های بیشتر، آزمایش با مدت زمان طولانی‌تر و با دوزهای مختلف HMB انجام پذیرد و اثرات این مکمل با داروهایی که در این زمینه تأثیرات ثابت‌شده‌ای دارند از نقطه‌نظر سطوح افزایش‌یافته آنزیمی، تغییرات الکتریکی و سایر متغیرهای مرتبط با آسیب بافتی مورد مقایسه قرار گیرند. همچنین پیشنهاد می‌شود اثرات طولانی‌مدت این دارو در کاهش عوارض پس از ایسکمی میوکارد و تغییرات ساختاری قلب متعاقب آن به‌صورت جداگانه بررسی شود.

نتیجه‌گیری

مصرف پیشگیرانه مکمل HMB با حداقل دوز ۳۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم طی ۲ هفته می‌تواند احتمالاً تأثیر قابل ملاحظه‌ای در کاهش تعداد PVC به‌صورت وابسته به دوز و کاهش مدت‌زمان VT و VF به‌صورت غیروابسته به دوز، به‌عنوان عوارض حاد ناشی از ایسکمی داشته باشد.

تشکر و قدردانی: از حمایت‌های شرکت داروسازی و مکمل‌های غذایی - حیاتی کارن برای اهدای ترکیب HMB و مرکز تحقیقات طب تجربی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند برای همکاری و مساعدت تشکر و قدردانی می‌شود.

- MJ, Yellon DM, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res.* 1988;22(7):447-55.
- 19- Foadoddini M, Esmailidehaj M, Mehrani H, Sadraei SH, Golmanesh L, Wahhabaghai H, et al. Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(2):233-40.
- 20- Dwivedi VK, Chandra M, Misra PC, Misra A, Misra MK. Status of some free radical scavenging enzymes in the blood of myocardial infarction patients. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2006;21(1):43-6.
- 21- Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ.* 2004;109(7):849-54.
- 14- Stancliffe RA, Zemel MB. Role of β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) in leucine stimulation of muscle mitochondrial biogenesis. *Faseb J.* 2012;26(Suppl 1):251-6.
- 15- Kornasio R, Riederer I, Butler-Browne G, Mouly V, Uni Z, Halevy O. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(5):755-63.
- 16- Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):448-60.
- 17- Nissen S, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller JC. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr.* 2000;130(8):1937-45.
- 18- Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RW, Janse