مجله دیابت و متابولیسم ایران. فروردین - اردیبهشت ۱۳۹۸؛ دوره ۱۸ (شماره ۴) ۱۹۸-۱۸۹

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر دی‌کلرواستات (DCA) و تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در عضله‌ی قلبی رت‌های نر دیابتی

حامد رضایی نسب*[۱]، عبدالحمید حبیبی[۱]، مسعود نیکبخت[۱]، محمد رشنو[۲]، سعید شاکریان[۱]

چکیده

مقدمه: استرس اکسیداتیو در شروع و توسعه‌ی عوارض دیابت از جمله کاردیومیوپاتی دیابتی نقش کلیدی ایفا می‌کند. هدف از این تحقیق بررسی نقش DCA بر بیان SOD و GPX متعاقب شش هفته تمرین استقامتی در عضله‌ی قلبی رت‌های نر دیابتی بود.

روش‌ها: در این تحقیق تجربی، تعداد ٦٤ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (وزن؛ ۱۲ ± ۲۰۰ گرم) انتخاب و پس از دیابتی شدن از طریق محلول استرپتوزوتوسین به‌طور تصادفی به هشت گروه تقسیم شدند. پروتکل تمرین استقامتی به‌مدت ٦ هفته بر روی تردمیل انجام گرفت. در تحقیق حاضر جهت مهار PDK4 در عضله‌ی قلبی از تزریق درون صفاقی DCA به مقدار ۵۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. بیان ژن‌ها با روش Real-Time PCR اندازه‌گیری شدند. برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق نشان داد که متعاقب تمرین استقامتی، بیان ژن PDK4 افزایش و بیان ژن‌های SOD و GPX در گروه تمرین استقامتی + دیابت و تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل کاهش یافتند (P<۰/۰۵). و با مهار PDK4 بیان ژن‌های SOD و GPX در گروه تمرین استقامتی + دیابت + DCA و گروه تمرین استقامتی + DCA نسبت به گروه کنترل افزایش یافتند (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این تحقیق احتمال می‌رود با تزریق DCA، تجمع مکرر رادیکال‌های آزاد ناشی از تمرینات ورزشی در افراد دیابتی توسط سازگاری‌های میتوکندری کاهش یابد، که به‌دنبال آن می‌توان استرس اکسیداتیو را در بافت قلبی بیماران دیابتی کاهش و کارایی قلب را افزایش داد.

واژگان کلیدی: دیابت، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، تمرین استقامتی، دی کلرواستات

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

* ***نشانی***: اهواز، بلوار گلستان، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰٦۱۱۳۳۳٦۳۱٦، نمابر: ۳۳۳٦۰۰۱۷ ،
پست الکترونیک: hamed.rezai93@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۱/۱۷ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۸/۰۲/۲۰** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۲۵**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

مقدمه

بیماران مبتلا به دیابت در معرض خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی هستند [۲ ،۱]. پیش از این، نشان داده شده است علل مرگ و میر ناشی از نارسایی مزمن قلبی در بیماران مبتلا به دیابت تقریباً دو برابر بیشتر از بیماران مشابه بدون دیابت است [۳ ،۱]. اخیراً اصطلاح کاردیومایوپاتی دیابتی برای ارزیابی اختلال عملکرد قلب و عروق در بیماران دیابتی استفاده می‌شود [٤]. فعالیت بدنی بر بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیک بدن [٥] از جمله ساختار و عملکرد عضله‌ی قلب تأثیر می‌گذارد [٦]. تحقیقات نشان داده‌اند که عضله‌ی قلب متناسب با نوع محرک ارائه شده توسط فعالیت بدنی (استقامتی یا قدرتی به‌طور ساختاری و به نحو کارآمدی سازگار می‌شود [۷]. به‌طوری که که فعالیت بدنی منجر به تغییرات بافتی در سطح بیان ژن [۸] از جمله تغییر در میزان بیوژنز میتوکندریایی و زنجیره‌ی میوزین (MHC) عضله‌ی قلب می‌شود [۱۰ ،۹]. میتوکندری به‌عنوان نیروگاه‌های سلولی عمل می‌کند که نقش اصلی را در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی دیابتی ایفا می‌کند بنابراین راهبردهای کاهش آسیب‌های میتوکندری ممکن است یک هدف بالقوه درمانی برای بیماری قلبی دیابتی باشد [۱۲ ،۱۱]. از طرف دیگر در بیماران مبتلا به دیابت تغییر در متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین نشان داده شده است. این اختلالات سوخت وساز بدن منجر به طیف وسیعی از اثرات طولانی مدت با عنوان عوارض ناشی از دیابت بر بدن می شوند. مطالعات متعددی اثر منفی دیابت شیرین را مستقیماً بر عضله‌ی قلب (میوکارد) نشان داده‌اند [۱٤ ،۱۳]. استرس اکسیداتیو، باعث برهم خوردن تعادل بین تولید و سم‌زدایی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن در افراد دیابتی می‌شود و نقش کلیدی را در شروع و توسعه‌ی عوارض دیابت ایفا می کند. پراکسیداسیون[1] یا گلایکاسیون[2] چربی‌ها، پروتئین‌ها و DNA و همچنین کاهش مقاومت آنتی اکسیدان‌ها و پیشرفت التهاب بافت‌ها به‌عنوان برخی از اختلالات مرتبط با استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی به‌حساب می‌آید [۱۵]. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که خنثی‌سازی مولکول‌های واکنشی (رادیکال‌های آزاد) به‌طور قابل توجهی باعث مهار پیشرفت اختلالات عملکرد اندوتلیال، کاردیومیوپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود [۱٦]. از طرف دیگر قلب دارای تقاضای انرژی بسیار بالایی است و اساساً هیچ ذخایر انرژی ندارد و بنابراین باید به‌طور مداوم تولید مقدار زیادی انرژی یا آدنوزین تری فسفات (ATP) را با سرعت بالا برای حفظ عملکرد انقباضی و هوموتاز یونی بازسازی کند [۱۸ ،۱۷]. اکثر ATP در میتوکندری‌ها به‌وسیله‌ی فسفوریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شوند و اسیدهای چرب و کربوهیدرات‌ها، سوبستراهای انرژی اولیه هستند، که به‌ترتیب ۵۰ تا ۷۵ درصد تولید کننده‌ی ATP هستند [۱۸ ،۱۷]. اما قلب دیابتی نمی‌تواند به‌علت کمبود اثرات انسولین به‌طور کامل از گلوکز استفاده کند و بنابراین ممکن است مجبور شود تقریباً منحصراً از اسیدهای چرب برای منابع انرژی استفاده کند [۱۹ ،۱۳]. تحقیقات نشان می‌دهند کاهش گلوکز با تحریک از طرف DCA در موش‌های دیابتی انجام شد، همچنین با تحریک اکسیداسیون گلوکز و مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب در بافت‌های محیطی موش‌های دیابتی همراه بود [۲۰]. DCA و برخی از مشتقات آن، با فعال کردن PDC که یک مجموعه‌ی چند وجهی در ماتریس میتوکندری است و نقش دروازه‌بان در ارتباطسازی گلیکولیز سیتوپلاسمی با چرخه‌ی تری کربوکسیلیک اسید (TCA) و فسفوریلاسیون اکسیداتیو دارد، با تنظیم دیابت و سایر شرایطی که بتا اکسیداسیون اسید چرب را افزایش می‌دهد (نظیر تمرین استقامتی) همراه است [۲۱]. با این حال در دسترس بودن اکسیژن و یا نبود آن در برخی موارد باعث ایجاد آسیب‌های سلولی شده و بر فعالیت یا سازوکار مولکولی آنزیم‌های مختلف اثر مهمی می گذارد [۲۲]. برخی از مطالعات پیشین نشان می‌دهد که در شرایطی که حضور اکسیژن در میتوکندری‌ها افزایش یابد، افزایش در تولید رادیکال‌های آزاد نیز محتمل خواهد بود [۲۳]. با وجود مطالعات انجام شده روی ناقل‌های کاهش استرس اکسیداتیو در دیابت و آثار آن بر بهبود اختلالات بیماران دیابتی و همچنین مصرف DCA، یافته‌های تحقیقاتی همچنان بسیار ضد و نقیض است؛ و با دانش ما تحقیقی که بخواهد تأثیر مصرف DCA بر بیان ژن سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و ارتباط آنها با تمرین هوازی بررسی کند، تا حالا صورت نگرفته است. بنابراین با توجه به نیاز به

[1] peroxidation
[2] Glycation

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

توسعه‌ی راهبردهای درمانی برای جلوگیری یا درمان عوارض مرتبط با دیابت و با فرض اینکه کاربرد مصرف DCA بعد از تمرین استقامتی می‌تواند در بهبود تغییرات بیان ژن ناقل‌های کاهش استرس اکسیداتیو در قلب بیماران دیابتی سودمند باشد لزوم انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود.

روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تحقیقات تجربی (کد اخلاقی: EE/97.24.3.70001/scu.ac.ir) با طرح پس آزمون با گروه کنترل انجام شد. در این تحقیق از ٦٤ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در سن هشت هفتگی و در محدوده‌ی وزنی ۱۲ ± ۲۰۰ گرم از مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه جندی شاپور اهواز، ایران، خریداری و در شرایط دمایی ۲± ۲۲ درجه‌ی سانتیگراد تحت شرایط ۱۲:۱۲ساعت تاریکی-روشنایی و رطوبت ۵۰ درصد نگه‌داری شدند و با غذای مخصوص رت و آب تغذیه شدند. بعد از یک هفته و آشنایی با محیط آزمایشگاه، رت‌ها براساس وزن همسان‌سازی و به‌طور تصادفی به هشت گروه کنترل سالم(n=۷)، گروه کنترل سالم + دی کلرواستات (n=۷)، گروه سالم تمرین استقامتی (n=۷)، گروه سالم تمرین استقامتی+دی کلرواستات (n=۸)، گروه کنترل دیابت (n=۷)، گروه کنترل دیابت + دی کلرواستات (n=۸)، گروه دیابت تمرین استقامتی (n=۸)، گروه دیابت تمرین استقامتی + دی کلرواستات (n=۸)، تقسیم شدند. در تحقیق حاضر جهت مهار PDK4 در عضله‌ی قلبی از تزریق درون صفاقی DCA به مقدار ۵۰ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن بدن در روز در محلول نرمال سالین استفاده شد [٢٤].

نحوه‌ی اعمال دیابت

پس از اتمام پروتکل آشناسازی، پس از ۱۲ ساعت محرومیت از غذا، القاء دیابت با تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن محلول استروپتوزوتوسین STZ[1] ؛ حل شده در بافر سیترات M ۰/۰۵ با pH:٤/٥ انجام شد [۲۵]. به موش‌های غیر دیابتی نیز معادل حجمی بافر سیترات M ۰/۰۵ با pH:٤/٥ به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. ٤٨ ساعت پس از تزریق، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست بر روی ورید دم، یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده می شود و نوار توسط دستگاه گلوکومتر(Glucotrend 2، شرکت روشه آلمان) اندازه‌گیری و موش‌های صحرایی که قند خون آنها بالاتر از ۳۰۰mg/dl باشد، به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته می‌شوند. برای اطمینان از عدم بازگشت قند خون در پایان برنامه تمرینی نیز قند خون موش‌ها اندازه‌گیری شد [۲٦].

DCA

DCA به‌صورت تزریق درون صفاقی به‌میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت اینتروال‌های ٢٤ ساعته و محلول در متیل سلولز ٤۰۰ و ترکیب با گلوکنات کلسیم به موش‌ها تزریق شد [۲۷].

پروتکل تمرین استقامتی

پروتکل تمرینی به‌مدت شش هفته (پنج روز در هر هفته) انجام شد. ابتدا، گروه‌های تمرینی به‌مدت ۷ روز با دستگاه تردمیل (مدل LE7800، ساخت شرکت Harvard Apparatus، فرانسه) با سرعت ۱۵متر بر دقیقه به‌مدت ۲۰دقیقه آشناسازی شدند. سپس مدت زمان و سرعت به‌تدریج در طول شش هفته افزایش یافت، به‌طوریکه در هفته‌ی پایانی سرعت به ۳۰ متر بر دقیقه و زمان تمرین به ۵۰ دقیقه در هر روز رسید که شدتی معادل با ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود. شوک الکتریکی برای موش‌ها جهت اجرای کامل تمرین در طول دوره انجام شد. گروه‌های کنترل در طول دوره‌ی تمرین در قفس‌ها بدون تمرین نگه داشته شدند [۲۸] (جدول ۱).

[1] streptozotocin

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

جدول۱- پروتکل تمرینی

هفته	هفته‌ی اول آشناسازی	۲	۳	٤	٥	٦	۷
سرعت (m/min)	۱٥	۲۰	۲٤	۲٤	۲۸	۲۸	۳۰
مدت (min)	۲۰	۳۰	۳۰	٤۰	٤۰	٥۰	٥۰

۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی، ٦٤ سر موش از طریق تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۹۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و عضله‌ی قلب بلافاصله جدا شد و در نیتروژن مایع منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی به دمای ۸۰ - درجه سانتی‌گراد منتقل شد.

RT-PCR:

به‌منظور استخراج mRNA ، از Isol-RNA استفاده شد. تقریباً ۱۰۰ میلی‌گرم بافت عضله‌ی قلب با روش هاون کوبی پودر و در یک میلی لیتر Isol-RNA Lysis Reagent هموژن شد. سپس، محصول هموژن در دور g ۱۲۰۰۰ به‌مدت ۱۰ دقیقه و در دمای چهار درجه‌ی سانتی گراد سانتریفیوژ، سوپرناتانت جدا و به میکروتیوب جدید منتقل شد. در مرحله‌ی بعدی، کلروفرم به‌میزان ۲۰۰ میکرولیتر به سوپرناتانت اضافه و ۱۵ ثانیه با شدت زیاد تکان داده شد. سپس، میکروتیوب‌ها در دور g ۱۲۰۰۰ به‌مدت ۱۵ دقیقه و در دمای چهار درجه‌ی سانتی‌گراد مجدداً سانتریفیوژ شدند. فاز آبی نمونه‌ها برداشته و به آن ٦۰۰µL ایزوپروپانول اضافه در ۱۲۰۰۰g سانتریفیوژ و total RNA استخراج شد. غلظت RNA و خلوص آن به‌وسیله کنترل نسبت OD۲٦۰/۲۸۰ محاسبه و مقادیر بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان خلوص قابل قبول تعریف شد. سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA شرکت تاکارا (TaKaRa) طبق دستور العمل شرکت سازنده انجام شد. بیان ژن‌های مورد نظر با روش PCR، Real Time اندازه‌گیری شد و با روش $R = 2^{-(\Delta\Delta CT)}$ کمی‌سازی شدند [۲۹]. واکنش‌های PCR با استفاده ازRealQ Plus 2x Master Mix Green High ROX ساخت شرکت امپلیکن (AMPLIQON) انجام شد. برنامه‌ی Real PCR Time شامل واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به‌مدت سه دقیقه، ٤۰ سیکل شامل واسرشت در هر سیکل با دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به‌مدت ٤٥ دقیقه انجام شد. از Gap به‌عنوان ژن مرجع برای سنجش بیان ژن نسبی و به‌منظور کنترل تکثیر تخصصی محصول از آنالیز منحنی ذوب استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در تحقیق در جدول ۳ گزارش شده است.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای وزن و قند خون رت‌ها در گروه‌های مختلف

متغیرها	گروه‌ها							
	کنترل	دیابت + تمرین	تمرین	دیابت	تمرین + DCA	دیابت + تمرین + DCA	دیابت + DCA	کنترل + DCA
وزن هفته اول (کیلوگرم)	۲۰٤±۷	۲۰۸±۱۰	۲۰۸±۹	۲۰٥±۱۱	۲۱۱±٥	۲۰۹±۷	۲۰۹±٦	۲۰۷±۸
وزن هفته آخر (کیلوگرم)	۲۲۳±۱٤	۱٦۳±۱۲	۱۸۸±۱۰	۲۰۱٦±۱٤	۱٦۸±۱۱	۱٤۹±٦	۱۸۲±۱۲	۱۹۸±۱۱
گلوکز اولیه (هفته اول) (mg/dl)	۱۰٤±۱۱	٤۱۲±۷۷	۱۱۰±۸	٤٤۰±۸۱	۱۰۸±۱۰	٤۷۲±٥۸	٤۹۰±٦۱	۱۰۳±٦
گلوکز اولیه (هفته آخر) (mg/dl)	۱۱۰±۱٤	۲۷٤±۳۲	۱۰٤±۸	٤۰۷±٦۹	۱۰۸±۱۰	۱۷۸±۲۸	۳۲۸±٥۲	۱۱۱±٦

جدول۳- توالی پرایمرهای متغیرهای تحقیق

	Forward	Reverse
Gap	AAGTTCAACGGCACAGTC AAG G	CATACTCAGCACCAGCATCACC
SOD	GTGGGAATGGTGAAGGAGA	TGCGGAGTGGGAAGGATGGC
GPX	TGTGGGTGAATGTGAATG	TTTCCCCACATCCTCTTCTT
PDK4	AAGCCCTGATGGACACCTC	GAAGCCTGGGATGCTCTTG

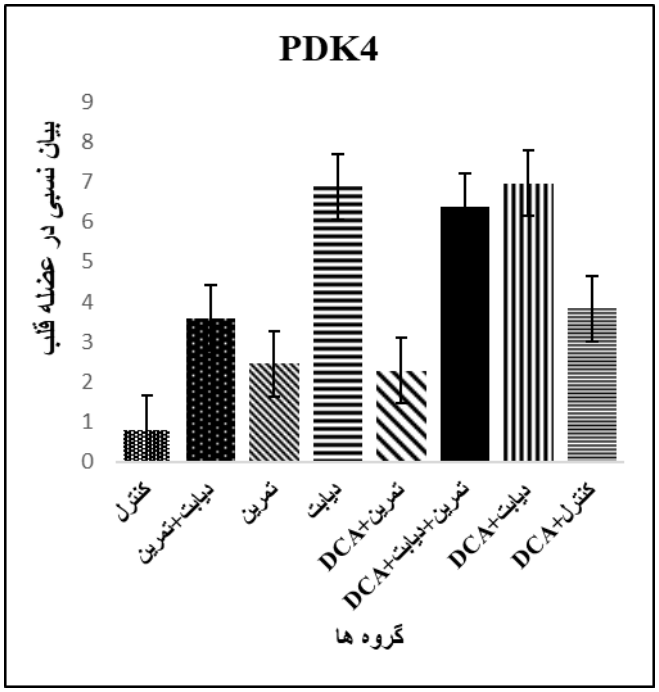
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

روش آماری

در بخش آمار توصیفی از شاخص پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده شد. در بخش آمار استنباطی جهت تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One-Way ANOVA) برای تعیین اختلاف در متغیرها بین گروه‌ها به همراه آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام تحلیل‌های آماری در سطح معنی‌داری $P\leq 0.5$ انجام گرفت.

یافته‌ها

میانگین بیان ژن PDK4 در گروه تمرین استقامتی (P=۰/۰۰۱)، دیابت + تمرین استقامتی (P=۰/۰۰۱) و دیابت (P=۰/۰۲۱) در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود. همچنین میانگین بیان ژن PDK4 در گروه دیابت + تمرین استقامتی + DCA (P=۰/۰۲۸) در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود (نمودار ۱).



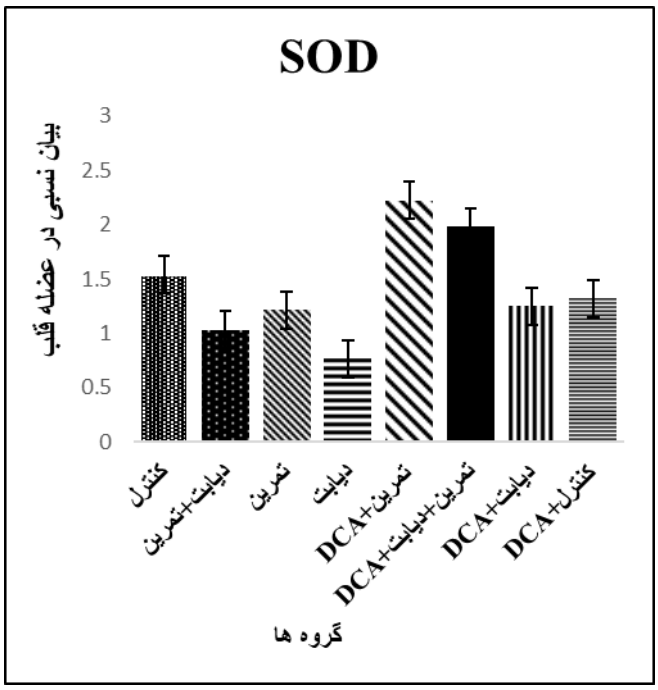
نمودار ۱- بیان نسبی PDK4 گروه های مختلف

گروه کنترل (n=۷)، گروه سالم + تمرین (n=۷)، گروه دیابت (n=۷)، گروه دیابت + تمرین (n=۸)، گروه کنترل + DCA (n=۷)، گروه سالم + تمرین + DCA (n=۸)، گروه دیابت+DCA (n=۸)، گروه دیابت + تمرین+ DCA (n=۸).

میانگین بیان ژن SOD در گروه دیابت (P=۰/۰۱۱) و گروه دیابت + تمرین استقامتی (P=۰/۰۳۲) در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود ولی میانگین بیان ژن SOD در گروه دیابت + تمرین استقامتی + DCA (P=۰/۰۰۳) و گروه تمرین + DCA (P=۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود. (نمودار ۲)

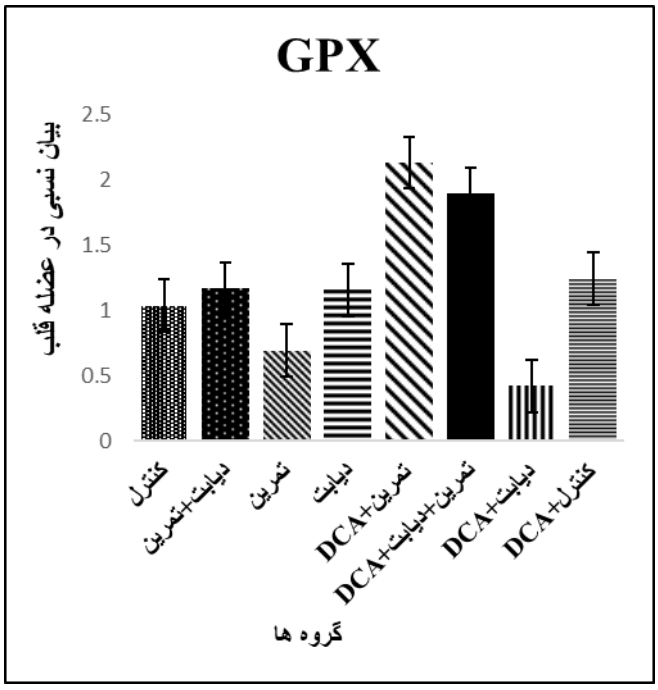
میانگین بیان ژن GPX در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (P=۰/۰۲٤). میانگین بیان ژن GPX در گروه دیابت + تمرین استقامتی + DCA (P=۰/۰۰۱) و گروه تمرین + DCA (P=۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود. (نمودار ۳)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]



نمودار ۲- بیان نسبی SOD گروه های مختلف

گروه کنترل (n=۷)، گروه سالم + تمرین (n=۷)، گروه دیابت (n=۷)، گروه دیابت + تمرین (n=۸)، گروه کنترل + DCA (n=۷)، گروه سالم + تمرین + DCA (n=۸)، گروه دیابت+DCA (n=۸)، گروه دیابت + تمرین+ DCA (n=۸).



نمودار۳- بیان نسبی GPX گروه‌های مختلف

گروه کنترل (n=۷)، گروه سالم + تمرین (n=۷)، گروه دیابت (n=۷)، گروه دیابت + تمرین (n=۸)، گروه کنترل + DCA (n=۷)، گروه سالم + تمرین + DCA (n=۸)، گروه دیابت+DCA (n=۸)، گروه دیابت + تمرین+ DCA (n=۸).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر به‌منظور بررسی نقش DCA (مهار PDK4) بر بیان ژن‌های SOD و GPX متعاقب تمرین استقامتی انجام شد. مهم‌ترین نتایج به‌دست آمده این بود که متعاقب تمرین استقامتی، بیان ژن PDK4 در گروه تمرین استقامتی + دیابت و گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ولی بیان ژن‌های SOD و GPX در گروه تمرین استقامتی + دیابت و هم در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل کاهش یافتند. با مهار PDK4 در عضله‌ی قلبی بیان ژن‌های SOD و GPX در گروه تمرین استقامتی + دیابت + DCA و هم در گروه تمرین استقامتی + DCA نسبت به گروه های کنترل افزایش یافت و در واقع باعث کاهش استرس اکسیداتیو در عضله‌ی قلبی رت‌های دیابتی شد. اختلالات قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و دو و در مدل‌های حیوانی مبتلا به دیابت نوع یک و دو با افزایش جذب و اکسیداسیون اسیدهای چرب مشخص می‌شود [۳۲-۳۰]. افزایش استفاده از اسیدهای چرب سبب افزایش سطح سرمی اسیدهای چرب و تری‌گلیسرول‌ها و افزایش فعالیت فعال کننده تکثیرپراکسی زومی [1](PPARα) (شاخصی که ظرفیت اکسیداتیو اسیدهای چرب را با افزایش بیان ژن اکسیداسیون اسیدهای چرب تعیین می‌کند) می‌شود [۳۳]. هم‌زمان با این سازوکار، جذب گلوکز، گلیکولیز و اکسیداسیون گلوکز در قلب دیابتی کاهش می‌یابد که احتمالاً با کاهش بیان و جابجایی GLUT4[2] و اختلال در کربوکسیل کردن پیروات مؤثر است [۳۶-۳۴]. افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در قلب دیابتی ها با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در قلب دیابتی‌ها با افزایش مصرف اکسیژن میوکارد [3](MVO2) همراه است، که این افزایش MVO2 با افزایش انقباض قلبی همراه نیست و در نتیجه باعث کاهش کارآیی قلب می‌شود [۳۱، ۳۷]. افزایش MVO2 و کاهش کارایی قلبی احتمالاً نتیجه انحلال میتوکندری ناشی از سنتز ATP از مصرف اکسیژن است (افزایش تحریک اسیدهای چرب) که این روند منجر به کاهش انرژی می‌شود [۳۸، ۳۹]. این انحراف با افزایش شار پروتون از طریق پروتئین های جداسازی میتوکندری که در این محیط توسط رادیکال های اکسیژن واکنشی فعال می‌شود، مشخص می‌شود [۴۰، ۳۸]. در پژوهش حاضر از DCA که یک اسید کربوکسیلیک هالوژنه است و منجر به افزایش فعالیت PDC در عضلات حیوان [۴۱] و انسان [۴۳، ۴۲] و مهار PDK4 می‌شود، استفاده شد که این عمل را به‌طور رقابتی با مهار PDK2 و PDK4 انجام می‌دهد [۴۴]. DCA به‌عنوان یک فعال کننده‌ی PDC شناخته می‌شود [۴۵]. در میان ویژگی‌های مهم‌تر DCA، توانایی آن در کاهش میزان قند خون در موش‌های صحرایی دیابتی بود، اما در حیوانات غیر دیابتی تغییراتی در میزان قند خون ناشی از DCA وجود نداشت [۴۶]. DCA با فعال کردن فعالیت PDC در میتوکندری و به‌دنبال آن مهار PDK4، باعث کنترل احتمالی گلوکز خون و افزایش متابولیسم هوازی در میتوکندری می‌شود [۲۱]. از طرف دیگر در قلب افراد عادی (غیر دیابتی)، اسیدهای چرب و گلوکز سوخت اصلی هستند، این در حالی است که که اسید لاکتیک، کتون‌ها بادی‌ها و اسیدهای آمینه نقش جزیی ایفا می‌کنند [۴۸، ۴۷]. قلب طبیعی دارای مقدار قابل توجهی انعطاف پذیری متابولیکی است که به آن امکان می‌دهد بین اسید چرب و اکسیداسیون کربوهیدرات، بسته به بار کاری قلب، انرژی مصرفی متناسب با فعالیت و حالت‌های هورمونی و تغذیه‌ای، نوع سوخت را تغییر دهد [۴۸، ۴۷]. قلب دیابتی نمی‌تواند به‌طور کامل به‌دلیل مقاومت به انسولین از گلوکز استفاده کند و در نتیجه ممکن است مجبور شود تقریباً به‌طور انحصاری به اسیدهای چرب به‌عنوان یک منبع انرژی استفاده کند [۴۹]. قلبی دیابتی در مقایسه با قلب غیر دیابتی، محتوای چربی و یا استوستیز قلبی[4]، که منجر به استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد قلب می‌شود را افزایش می‌دهد [۵۱، ۵۰]. با این حال، به‌خوبی مشخص نیست که شرایط اکسیداسیون قلب و انعطاف‌پذیری متابولیک در بیماران دیابتی چگونه تغییر می‌کند. در این تحقیق تزریق DCA متعاقب تمرین استقامتی، باعث افزایش بیان SOD و GPX در عضله قلبی شد. در پژوهش حاضر بیان SOD در عضله‌ی قلبی با مهار PDK4 در گروه‌های دیابتی افزایش پیدا کرد که می‌تواند این عامل را به‌عنوان یک عامل تنظیمی در بیان GPX در عضله‌ی قلبی در پاسخ به تمرین بیان کرد. تجویز DCA به بالا

[1] peroxisome proliferator activated receptor alpha
[2] Glucose transporter type 4
[3] myocardial oxygen consumption
[4] cardiac steatosis

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

بردن بیان mRNA ژن‌های میتوکندری که به‌عنوان بخشی از سازگاری متابولیسم ناشی از تمرین هوازی هست منجر می شود. که این سازگاری‌ها به‌صورت افزایش فعالیت آنزیمی میتوکندری (CS و b-HAD) و پروتئین انتقال دهنده‌ی اسیدهای چرب (FAT / CD36) و غلظت گلیکوژن بیان می شود، که این نتایج نشان می‌دهد که تجمع رادیکال‌های آزاد به طور مکرر در تمرینات ورزشی در افراد دیابتی ممکن است با سازگاری‌های میتوکندری ناشی از تمرین ورزشی کاهش یابد [۵۲]. همچنین در تحقیق حاضر بعد از تزریق DCA به‌مدت ٦ هفته، با توجه به مهار آنزیم PDK4، بیان PDK4 در سطح mRNA افزایش یافت که این امر پاسخی طبیعی از نوع سازگاری به مهار این آنزیم کلیدی در متابولیسم انرژی هوازی است. با این حال Matsuhashi و همکاران (۲۰۱۵) در تحقیقی نشان دادند فعال شدن پایدار آنزیم PDH (مهار PDK4) توسط DCA باعث تولید بیش از حد استیل CoA (افزایش اکسیداسیون در چرخه کربس) شده و منجر به استیلیسیون هیستون[1] که یکی از مهم‌ترین فرآیندهای اپی‌ژنتیکی است که به‌منظور تنظیم بیان ژن‌ها رخ می‌دهد، می‌شود. از این‌رو فعال سازی DCH توسط DCA به توانایی ایجاد تغییر در پروتئین های قلب کمک می‌کند که حداقل تا حدودی مبنای مولکولی را برای اثر ضد بازسازی DCA تشکیل دهد، که می‌توان با نتایج تحقیق حاضر در جهت استفاده از تزریق DCA هم راستا باشد [۵۲]. از طرف دیگر یک مطالعه‌ی گزارش شده توسط Nai-Feng Liu و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد فعال شدن PDK4 سبب ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید ROS می‌شود که منجر به آپوپتوز در عروق سلول‌های عضلات صاف می‌شود [۵۳]. همچنین نتایج تحقیق Lee et al و همکاران (۲۰۱۵)، نشان داد که بیان PDK4 باعث اختلال در عملکرد میتوکندری و بروز آپوپتوز می‌شود [٥٤]، که نتایج دو تحقیق فوق با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوان است. با این حال، نتایج تحقیق Kamarajugadda et al و همکاران (۲۰۱۲) در سلول‌های سرطانی، گزارش داد که کاهش PDK4 باعث افزایش اکسیداسیون میتوکندری و در نتیجه افزایش سطوح ROS برای افزایش آپوپتوز می‌شود [۵۵]، که نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق حاضر ناهم‌خوان است. دلایل احتمالی این اختلاف ممکن است به این دلیل باشد که بیشتر سلول‌ها در بیماران دیابتی به‌طور عمده در فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری برای تأمین انرژی مورد نیاز خود درگیر می‌شوند، در حالی که سلول‌های سرطانی دارای میزان بالای گلیکولیز حتی در حضور اکسیژن (گلیکولیز هوازی) هستند. بنابراین، هدف قرار دادن مهار بیان ژن PDK4 ممکن است یک رویکرد درمانی جدید برای جلوگیری از استرس اکسیداتیو در قلب بیماران دیابتی باشد. به‌طور کلی نتایج این تحقیق نشان داد با مهار PDK4 توسط DCA به همراه تمرین استقامتی بیان ژن SOD و GPX افزایش پیدا کرد. مقادیر پایین SOD و GPX در بیماران دیابتی می‌تواند منجر به بروز یک عارضه‌ی بالقوه مرگ آور ناشی از تجمع مکرر رادیکال‌های آزاد شود و به‌دنبال آن باعث افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلب شود. از این‌رو با توجه به نتایج تحقیق حاضر این احتمال می‌رود که با مهار PDK4 از طریق تزریق DCA، تجمع مکرر رادیکال‌های آزاد ناشی از تمرینات ورزشی در افراد دیابتی توسط سازگاری‌های میتوکندری کاهش یابد. و به‌دنبال آن بتوان استرس اکسیداتیو را در بافت قلبی بیماران دیابتی کاهش و کارایی قلب را افزایش داد.

سپاسگزاری

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده‌ی تربیت بدنی دانشگاه شهید چمران اهواز است. مراتب سپاس و قدردانی خود را از تمام افرادی که در پژوهش حاضر همکاری داشته‌اند اعلام می‌نماییم.

[1] histone acetylation

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

مآخذ

1. Kearney MT. *Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: The last battle?* SAGE Publications Sage UK: London, England; 2015.
2. Liang Q, Kobayashi S. Mitochondrial quality control in the diabetic heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2016; 95:57-69.
3. Cubbon R, Woolston A, Adams B, Gale C, Gilthorpe M, Baxter P, et al. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart* 2014; 100 (12):923-9.
4. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(8):2433-41.
5. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *American heart journal* 2008; 156(2):292-300.
6. Fenning A, Harrison G, Dwyer D, Rose'Meyer R, Brown L. Cardiac adaptation to endurance exercise in rats. Biochemistry of Hypertrophy and Heart Failure: *Springer*; 2003. p. 51-9.
7. Mihl C, Dassen W, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Netherlands Heart Journal* 2008; 16(4):129-33.
8. Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Kobayashi T, Fujii N, et al. Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2001; 281(6):R2029-R36.
9. Baldwin KM, Haddad F. Invited Review: Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *Journal of Applied Physiology* 2001; 90(1):345-57.
10. O'Neill BT, Kim J, Wende AR, Theobald HA, Tuinei J, Buchanan J, et al. A conserved role for phosphatidylinositol 3-kinase but not Akt signaling in mitochondrial adaptations that accompany physiological cardiac hypertrophy. *Cell metabolism* 2007; 6(4):294-306.
11. Schilling JD. The mitochondria in diabetic heart failure: from pathogenesis to therapeutic promise. *Antioxidants & redox signaling* 2015; 22(17):1515-26.
12. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 2010; 12(4):537-77.
13. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115 (25):3213-23.
14. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causesand effects. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2010; 11(1):31-9.
15. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine* 2011; 50(5):567-75.
16. Zatalia S, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Acta medica Indonesiana* 2013; 45(2):141-7.
17. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85(3):1093-129.
18. Taegtmeyer H, Young ME, Lopaschuk GD, Abel ED, Brunengraber H, Darley-Usmar V et al. American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences. Assessing Cardiac Metabolism: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Res* 2016; 118(10):1659-701.
19. Chong CR, Clarke K, Levelt E. Metabolic Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017; 113:422-30.
20. Small L, Brandon AE, Quek L-E, Krycer JR, James DE, Turner N, et al. Acute activation of pyruvate dehydrogenase increases glucose oxidation in muscle without changing glucose uptake. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2018; 315(2): E258-E66.
21. James MO, Jahn SC, Zhong G, Smeltz MG, Hu Z, Stacpoole PW. Therapeutic applications of dichloroacetate and the role of glutathione transferase zeta-1. *Pharmacology & therapeutics* 2017; 170:166-80.
22. Bo H, Zhang Y, Ji LL. Redefining the role of mitochondria in exercise: a dynamic remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1201(1):121-8.
23. Schneider CD, Oliveira ARd. Oxygen free radicals and exercise: mechanisms of synthesis and adaptation to the physical training. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2004; 10(4):308-13.
24. Sun XQ, Zhang R, Zhang HD, Yuan P, Wang XJ, Zhao QH, et al. Reversal of right ventricular remodeling by dichloroacetate is related to inhibition of mitochondria-dependent apoptosis. *Hypertens Res* 2016; 39(5):302-11.
25. Gajdosik A, Gajdosikova A, Stefek M, Navarova J, Hozova R. Streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats. *Gen Physiol Biophys* 1999; 18 Spec No:54-62.
26. Thomas C, Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet D, Mercier J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. *Journal of Applied Physiology* 2005; 98(3):804-9.
27. Ferriero R, Iannuzzi C, Manco G, Brunetti-Pierri N. Differential inhibition of PDKs by phenylbutyrate and enhancement of pyruvate dehydrogenase complex activity by combination with dichloroacetate. *Journal of inherited metabolic disease* 2015; 38(5):895-904.
28. Sun L, Shen W, Liu Z, Guan S, Liu J, Ding S. Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients. *Life Sci* 2010;86(1-2):39-44.
29. Cook GA, Lavrentyev EN, Pham K, Park EA. Streptozotocin diabetes increases mRNA expression of ketogenic enzymes in the rat heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 2017; 1861(2):307-12.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

30. Bugger H, Boudina S, Hu XX, Tuinei J, Zaha VG, Theobald HA, et al. Type 1 diabetic akita mouse hearts are insulin sensitive but manifest structurally abnormal mitochondria that remain coupled despite increased uncoupling protein 3. *Diabetes* 2008; 57(11):2924-32.
31. Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, Chakrabarti G, Roberts MW, Yun UJ, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(12):5341-9.
32. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004; 109(18):2191-6.
33. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, Welch MJ, Bennett MJ, Kovacs A, et al. The cardiac phenotype induced by PPARα overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation* 2002; 109(1):121-30.
34. Gibbs EM, Stock JL, McCoid SC, Stukenbrok HA, Pessin JE, Stevenson RW, et al. Glycemic improvement in diabetic db/db mice by overexpression of the human insulin-regulatable glucose transporter (GLUT4). *The Journal of clinical investigation* 1995; 95(4):1512-8.
35. Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM, Severson DL. Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2000; 279(5): E1104-E13.
36. Wright JJ, Kim J, Buchanan J, Boudina S, Sena S, Bakirtzi K, et al. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding. *Cardiovascular research* 2009; 82(2):351-60.
37. Mazumder PK, O'Neill BT, Roberts MW, Buchanan J, Yun UJ, Cooksey RC, et al. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant ob/ob mouse hearts. *Diabetes* 2004; 53(9):2366-74.
38. Boudina S, Sena S, Theobald H, Sheng X, Wright JJ, Hu XX, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes* 2007; 56(10):2457-66.
39. Boudina S, Sena S, Theobald H, Sheng X, Wright JJ, Hu XX, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes* 2007; 56(10):2457-66.
40. Echtay KS, Roussel D, St-Pierre J, Jekabsons MB, Cadenas S, Stuart JA, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 2002; 415(6867):96.
41. Constantin-Teodosiu D. Regulation of muscle pyruvate dehydrogenase complex in insulin resistance: effects of exercise and dichloroacetate. *Diabetes Metab J* 2013; 37(5):301-14.
42. Mallinson JE, Constantin-Teodosiu D, Glaves PD, Martin EA, Davies WJ, Westwood FR, et al. Pharmacological activation of the pyruvate dehydrogenase complex reduces statin-mediated upregulation of FOXO gene targets and protects against statin myopathy in rodents. *J Physiol* 2012; 590(24): 6389-402.
43. Timmons JA, Gustafsson T, Sundberg CJ, Jansson E, Greenhaff PL. Muscle acetyl group availability is a major determinant of oxygen deficit in humans during submaximal exercise. *Am J Physiol* 1998; 274(1): 377-80.
44. Patel MS, Korotchkina LG. Regulation of mammalian pyruvate dehydrogenase complex by phosphorylation: complexity of multiple phosphorylation sites and kinases. *Exp Mol Med* 2001; 33(4): 191-7.
45. Hoshino D, Tamura Y, Masuda H, Matsunaga Y, Hatta H. Effects of decreased lactate accumulation after dichloroacetate administration on exercise training-induced mitochondrial adaptations in mouse skeletal muscle. *Physiol Rep* 2015; 3(9): 254-9.
46. Lloyd S, Brocks C, Chatham JC. Differential modulation of glucose, lactate, and pyruvate oxidation by insulin and dichloroacetate in the rat heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2003; 285(1):H163-H72.
47. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85(3):1093-129.
48. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90(1):207-58.
49. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol* 2014; 171(8):2080-90.
50. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116(10):1170-5.
51. Levelt E, Mahmod M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT et al. Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65(1):44-52.
52. Matsuhashi T, Hishiki T, Zhou H, Ono T, Kaneda R, Iso T, et al. Activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate has the potential to induce epigenetic remodeling in the heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2015; 82:116-24.
53. Ma W-Q, Sun X-J, Wang Y, Zhu Y, Han X-Q, Liu N-F. Restoring mitochondrial biogenesis with metformin attenuates β-GP-induced phenotypic transformation of VSMCs into an osteogenic phenotype via inhibition of PDK4/oxidative stress-mediated apoptosis. *Molecular and cellular endocrinology* 2019; 479:39-53.
54. Lee SJ, Jeong JY, Oh CJ, Park S, Kim J-Y, Kim H-J, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 promotes vascular calcification via SMAD1/5/8 phosphorylation. *Scientific reports* 2015; 5:16577.
55. Kamarajugadda S, Stemboroski L, Cai Q, Simpson NE, Nayak S, Tan M, et al. Glucose oxidation modulates anoikis and tumor metastasis. *Molecular and cellular biology* 2012; 32(10):1893-907.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]

THE EFECT OF DICHLOROACETATE AND ENDURANCE TRAINING ON THE GENES EXPRESSION OF SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) AND GLUTATHIONE PEROXIDASE (GPX) IN CARDIAC MUSCLE OF DIABETIC MALE RATS

Hamed Rezaei Nasab[1*], Abdolhamid Habibi[1], Masoud Nikbakht[1], Mohamad Rashno[2], Saeid Shakerian[1]

1. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran*
2. *Department of Immunology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical sciences, Ahvaz, Iran*

ABSTRACT

Background: Oxidative stress plays a key role in the onset and development of diabetes Complications, Including diabetic cardiomyopathy. The purpose of this study was to investigate the role of dichloroacetate (DCA) on SOD and GPX expression following six weeks' endurance training in cardiac muscle of diabetic male rats.

Methods: In this experimental study, 64 male Wistar rats were selected and randomly divided into eight groups after streptozotocin (STZ) solution diabetic treatment. The endurance training protocol was performed on a treadmill for 6 weeks. In the present study, for Inhibition of PDK4 in the cardiac muscle, intraperitoneal injection of DCA of 50 mg/ kg body weight was used. Gene expressions were measured by Real-Time PCR method. One-way ANOVA and Tukey's test were used to analyze the data.

Results: The results of the study showed that after endurance training, PDK4 gene expression increased and SOD and GPX genes expression in training endurance + diabetic group and endurance training group decreased compared to control group ($P < 0.05$). By Inhibition of PDK4, the of SOD and GPX genes expression increased in DCA + training endurance + diabetic group and DCA + endurance training group compared to control group ($P < 0.05$).

Conclusion: According to the results of this study, DCA injections may reduce the recurrence of free radicals induced by endurance training in diabetic patients by mitochondrial adaptation. Which can reduce the oxidative stress in the heart tissue of diabetic patients and increase cardiac efficiency.

Keywords: Diabetes, Sod, Gpx, Endurance Training, Dicloroacetate

*Golestan Blvd. Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran, Tel: +98 6113336316, Fax: +98 6133332618, Email: hamed.rezai93@yahoo.com

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-06]