

## تأثیر دوکوزاهگزانوئیک اسید همراه با تمرینات ورزشی بر روی بافت قلب بیماران دیابتی: (مقاله مروری)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۲۳ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۲۸

### خلاصه

**مقدمه:** امروزه دوکوزاهگزانوئیک اسید به عنوان یک ماده موثر در پیشگیری و بهبود وضعیت دیابت مورد توجه قرار گرفته است. لذا هدف ما بررسی برخی از کارآزمایی‌های قبلی مربوط به استفاده از دوکوزاهگزانوئیک اسید همراه با ورزش بر بافت قلب بیماران دیابتی بود.

**روش کار:** تحقیق حاضر یک مطالعه مروری توصیفی است و با استفاده از چندین پایگاه اطلاعاتی مشتمل بر Scopus، Pubmed، Science Direct، Web of Science، Google Scholar و با استفاده از عناوین دیابت و نام انواع آنها و اسامی مرتبط برای کلید واژه‌های قلب دیابت و نیز دوکوزاهگزانوئیک اسید و فعالیت‌های ورزشی تا پایان سال ۲۰۲۴ جستجو صورت گرفت.

**نتایج:** با تمرکز بر روی تأثیرات دوکوزاهگزانوئیک اسید که در مطالعات مختلف مورد استفاده قرار گرفته است می‌توان گفت که بسیاری از مطالعات در مورد نقش مثبت دوکوزاهگزانوئیک اسید در بافت قلب بیماران دیابتی شامل روش‌ها و معیارهای پیامد متفاوتی است، اکثریت قریب به اتفاق مطالعات ظرفیت مثبت این مکمل را برای افراد دیابتیک نشان می‌دهد. چندین مکانیسم پاتوفیزیولوژیک پیشنهادی وجود دارد که مسئول اثرات کاهش فعالیت بر روی عملکرد بافت‌های مختلف در بیماران دیابتیک با ضایعات مختلف است.

**نتیجه‌گیری:** براساس بررسی مطالعات مختلف در این پژوهش می‌توان به نقش مهم و اساسی دوکوزاهگزانوئیک اسید در ضایعات دیابتیک در بافت قلب تاکید کرد که باید مورد توجه قرار گیرد.

**کلمات کلیدی:** دوکوزاهگزانوئیک اسید، کاردیومیوپاتی، دیابت، ورزش

افشین رهبرقازی<sup>۱\*</sup>

امید مقدمی<sup>۲</sup>

ابراهیم اسفندار<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

<sup>۲</sup> کارشناس علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

<sup>۳</sup> دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، گیلان، ایران

Email: afshinrahbar89@gmail.com

## مقدمه

دیابت به عنوان یک اختلال سوخت و سازی به یک اپیدمی جهانی تبدیل شده است که با هزینه های سرسام آور بر خانواده و جوامع موجب بروز نگرانی هایی شده است. ارتباط مهم این بیماری با سبک زندگی افراد و نقش موثر در بروز بیماری های قلبی عروقی از جمله بیماری های عروق کرونری، فشار خون بالا و بیماری های شریانی در بسیاری از کشورهای جهان اهمیت دو چندان پیدا کرده است. به طوری که میزان مرگ و میر در افراد بزرگسال مبتلا به بیماری های قلبی و دیابت نوع دوم، تا چهار برابر بیشتر از افراد فقط مبتلا به بیماری قلبی می باشد. بنابراین درک عوامل موثر در این بیماری و شناخت راهکارهایی برای تعدیل خطرات حائز اهمیت است (۱).

دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA)<sup>۱</sup> به عنوان یک اسید چرب غیر اشباع در متابولیسم لیپیدها، سیگنال دهی سلولی، التهاب نقش بسزایی دارد (۲-۴) و همچنین در بیماران قلبی-عروقی و دیابت این اهمیت بارز تر است (۵-۸). به طوری که مصرف منظم این مکمل موجب کاهش مرگ و میر ناشی از حمله قلبی در بیماران دیابتی می شود (۹، ۱۰) در دهه اخیر این مکمل به یک ماده محبوب و شناخته شده در جهان تبدیل شده است. ماهی های دریایی و روغن ماهی غنی ترین منبع دوکوزاهگزانوئیک اسید هستند (۱۱).

از طرفی تمرینات ورزشی یک عامل مهم در تقابل با کاهش عوارض بیماری ها و حفظ سلامتی است. تمرینات ورزشی سبب ایجاد تغییرات فیزیولوژیکی در سیستم های قلبی-عروقی، تنفسی و متابولیک می شود که با بهبود فاکتورهای مرتبط با چربی، ترکیب بدنی، افزایش حساسیت به انسولین، کنترل قند خون و فشار خون همراه می باشد و از این طریق عوامل بیماری های قلبی-عروقی و دیابت را کاهش می دهد (۱۲-۱۶). لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی مروری بر تاثیر دوکوزاهگزانوئیک اسید همراه با تمرینات ورزشی بر روی بافت قلب بیماران دیابتی بود.

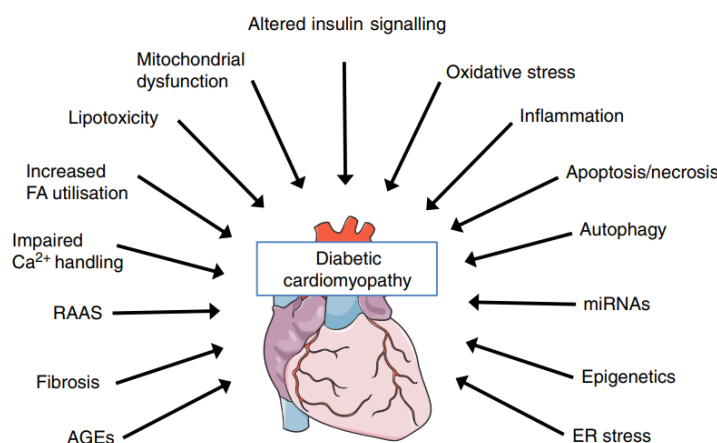
## روش کار

جهت جستجو از پایگاه های اطلاعاتی مختلف google Scholar، Web of Science، Science Direct، Pubmed، Scopus و با استفاده از واژگان بیماری های قلبی عروقی، دیابت، دوکوزاهگزانوئیک اسید و تمرینات ورزشی دخیل در این مطالعه جستجو صورت گرفت. در ابتدا با محدود کردن جستجو، مطالعات غیر مرتبط و تکراری حذف، و سپس مقالات پس از بررسی عناوین، چکیده ها و متون کامل غربالگری شدند. در نهایت ۲۶۴ مطالعه مناسب به تحقیق حاضر وارد و بدون محدودیت زمانی تا پایان سال ۲۰۲۴ استفاده شده است. در زیر به بررسی بیماری دیابت و اهمیت بافت قلب در این بیماری و نیز تأثیرات دوکوزاهگزانوئیک اسید و تمرینات ورزشی پرداخته شد.

## مروری بر شیوع دیابت

سازمان بهداشت جهانی پیش بینی کرده است که دیابت به عنوان یک بیماری نقش تعیین کننده ای در مرگ و میر افراد تا سال ۲۰۳۰ ایفا خواهد کرد. به طوری که شیوع دیابت شیرین در بزرگسالان از ۴/۷ درصد در سال ۱۹۸۰ به ۸/۵ درصد در سال ۲۰۱۴ افزایش یافت که بیشترین افزایش در کشورهای با سرانه درآمد کم و متوسط بود. پیش بینی شده است تعداد افراد مبتلا به دیابت تا سال ۲۰۳۰ به ۶۴۳ میلیون و تا سال ۲۰۴۵ به ۷۸۳ میلیون نفر افزایش یابد. افزایش تعداد در نتیجه افزایش سن و افزایش شیوع اضافه وزن و چاقی است (۱۷). دیابت به دلیل اختلالات سوخت و سازی سلامت عمومی افراد را به خطر می اندازد و ۵۰ تا ۸۰ درصد از مرگ و میر این بیماران در اثر درگیر شدن بافت قلب است (۱۸). برای اولین بار در سال ۱۹۷۲ از اهمیت این بیماری پرده برداشته شد (۱۹) شکل (۱).

<sup>1</sup> Docosahexaenoic acid



شکل ۱- تصویر شماتیک از مکانیسم های بالقوه متعددی که در پاتوفیزیولوژی کاردیومیوپاتی دیابتی نقش دارند

اگرچه این مسیرها به عنوان مکانیزم های جداگانه به تصویر کشیده می شوند، اما به روش های پیچیده ای با یکدیگر تعامل دارند. مثالها عبارتند از: (۱) افزایش اکسیداسیون FA و سمیت چربی ممکن است باعث اختلال عملکرد میتوکندری شود. (۲) اختلال عملکرد میتوکندری و استرس ER ممکن است آپوپتوز را افزایش دهد. (۳) استرس اکسیداتیو، افزایش سیگنال دهی AGE و التهاب ممکن است باعث افزایش بیان ژن های پروفیبروتیک یا ترویج آپوپتوز شود (۲۰).

## انواع دیابت

### دیابت نوع یک

از تمام افراد مبتلا به دیابت، تنها ۱۰ تا ۱۵ درصد مبتلا به دیابت نوع اول<sup>۱</sup> هستند. با این حال، T1DM شایع ترین نوع دیابت در کودکان (افراد کمتر از ۱۵ سال) است و در حال حاضر بیش از ۵۰۰۰۰۰ کودک در سراسر جهان با این بیماری زندگی می کنند. بروز T1DM در سراسر جهان در حال افزایش است و نرخ بروز به طور قابل توجهی بین کشورهای مختلف، متفاوت است. دلیل این تفاوتها باید به طور کامل توضیح داده شود، اما ممکن است به حساسیت ژنتیکی (به عنوان مثال، شیوع عوامل خطر ژنتیکی HLA در جمعیت) و عوامل محیطی و سبک زندگی، احتمالاً از جمله بهداشت و عفونت های دوران کودکی

مرتبط باشد. تشخیص دیابت بر اساس غلظت گلوکز خون ناشتا بالاتر از ۷/۰ میلی مول در لیتر (۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر)، غلظت تصادفی گلوکز خون بالای ۱۱/۱ میلی مول در لیتر (۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر) همراه با علائم یا غیر طبیعی از نتیجه آزمایش تحمل گلوکز خوراکی است (۲۱). تشخیص دیابت را نیز می توان بر اساس غلظت هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) بالای ۴۸ میلی مول در مول (۶/۵ درصد) انجام داد. با این حال، از آنجایی که پیشرفت دیس گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ می تواند سریع باشد، HbA1c نسبت به اندازه گیری قند خون ناشتا یا تحریک شده برای تشخیص حساسیت کمتری دارد. کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ معمولاً با علائم پلی اوری، پلی دیپسی و کاهش وزن ظاهر می شوند که تقریباً یک سوم مبتلا به کتواسیدوز دیابتی هستند (۲۲). علاوه بر این، در افراد مسن مبتلا به T1DM، وجود اتوآنتی بادی های هدف دار سلول های  $\beta$ ، احتمال بیشتری را پیش بینی می کند که بیماران در نهایت به درمان با انسولین نیاز داشته باشند. از این رو، پس از تشخیص دیابت در بزرگسالان، طبقه بندی این بیماری همچنان یک چالش باقی می ماند، زیرا T1DM در بزرگسالان اغلب با T2DM اشتباه گرفته می شود (۲۳). اگرچه میزان بروز بین پسران و دختران مشابه است، اما مشاهده شده است که اوج بروز در دختران قبل از پسران است. در واقع، میزان بروز با افزایش سن افزایش می یابد و اوج بروز در دوران بلوغ است و بنابراین در دختران زودتر است (۲۴، ۲۵). دیابت نوع ۱ (T1DM) یک

<sup>1</sup> Type 1 Diabetes Mellitus

بیماری خودایمنی مزمن است که با افزایش سطوح گلوکز خون (هیپرگلیسمی) مشخص می‌شود که به دلیل کمبود انسولین است که با تخریب سلول‌های  $\beta$  تولیدکننده انسولین در لوزالمعده توسط  $CD4+$  و  $CD8+$  سلول‌های T و ماکروفاژهایی که به جزایر نفوذ می‌کنند مشخص می‌شود (۲۶). T1DM یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون ریز و متابولیک است. در اکثریت قریب به اتفاق بیماران (۹۰-۷۰٪)، از دست دادن سلول‌های  $\beta$  در نتیجه خودایمنی مرتبط با T1DM (همراه با تشکیل اتوآنتی‌بادی‌های مرتبط با T1DM) است (۲۷). T1DM یک بیماری چند ژنی است که تحت تاثیر عوامل محیطی است. عوامل خطر ژنتیکی اصلی عبارتند از HLA کلاس II هاپلو تیپ‌های HLA-DR<sub>3</sub>-DQ<sub>2</sub> و HLA-DR<sub>4</sub>-DQ<sub>8</sub> در کروموزوم ۶ (۲۸-۳۰). خطر ایجاد خودایمنی هدفمند سلول‌های  $\beta$  در هاپلو تیپ HLA-DRDQ توسعه یافته توسط تعداد زیادی از آلل‌های HLA-DRB1 در انسان پیچیده می‌شود. به طور خاص، در هاپلو تیپ HLA-DQ<sub>8</sub>، HLA-DRB1\*04:01 و HLA-DRB1\*04:05 نسبت به HLA-DRB1\*04:04 حساسیت بیشتری نسبت به T1DM دارند، در حالی که HLA-DRB1\*04:03 محافظ است (۳۱). ژنوتیپ‌های HLADRDQ بین کشورها متفاوت است. ژنوتیپ‌های پرخطر T1DM که در اسکاندیناوی مشترک هستند، در کشورهای آسیایی کمتر دیده می‌شوند. خطر ابتلا به T1DM در کشورهایمانند مکزیک اغلب به ژنوتیپ‌های HLADRDQ اروپایی وابسته است. علاوه بر این، هاپلو تیپ‌های HLADRDQ که در کشور مبدأ کم خطر هستند، ممکن است در کودکان متولد شده از والدینی که به یک کشور پرخطر مانند سوئد مهاجرت کرده‌اند، خطر ایجاد کند. این داده‌ها از این دیدگاه حمایت می‌کنند که خطر ابتلا به دیابت T1 با عوامل ژنتیکی و محیطی مرتبط است (۳۲-۳۴). محرک‌های خودایمنی هدف‌دار سلول‌های  $\beta$  نیز ممکن است بین کشورها متفاوت باشد. DR<sub>3</sub>-DQ<sub>2</sub> و DR<sub>4</sub>-DQ<sub>8</sub> در ۹۰ درصد از کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ وجود دارد. هاپلو تیپ سوم، DR<sub>15</sub>-DQ<sub>6</sub> در کمتر از ۱ درصد از کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ در مقایسه با بیش از ۲۰ درصد از جمعیت عمومی یافت و به عنوان محافظ در نظر

گرفته می‌شود. ژنوتیپ ترکیبی از ۲ هاپلو تیپ حساسیت (DR<sub>4</sub>-DQ<sub>2</sub>/DR<sub>3</sub>-DQ<sub>2</sub>) بیشترین خطر ابتلا به این بیماری را دارد و در کودکانی که بیماری در آنها در اوایل زندگی ایجاد می‌شود، شایع‌تر است. بستگان درجه اول این کودکان نسبت به بستگان کودکانی که این بیماری دیرتر در آنها ایجاد می‌شود، خود در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت نوع ۱ هستند (۳۵، ۳۶). مطالعات ژنی کاندید همچنین ژن انسولین روی کروموزوم را به عنوان دومین عامل مهم حساسیت ژنتیکی شناسایی کرد که ۱۰ درصد از استعداد ژنتیکی را در ابتلا به دیابت نوع ۱ نقش دارد (۳۶). یک آلل از ژن تنظیم‌کننده منفی فعال سازی سلول‌های T، آنتی ژن لفسوسیت T سیتوتوکسیک ۴ (CTLA-4) که در کروموزوم q332 یافت می‌شود، به عنوان سومین منبع حساسیت برای دیابت نوع ۱ در نظر گرفته می‌شود و با آن مرتبط است (۳۶). افزایش سطح CTLA-419 محلول و فرکانس سلول‌های T تنظیمی. گونه ای از PTPN22، ژن کد کننده LYP، همچنین سرکوبگر فعال سازی سلول‌های T، چهارمین عامل حساسیت در نظر گرفته شده است (۳۶).

### دیابت نوع دوم

دیابت ملیتوس (DM) احتمالاً یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده برای بشر است. این بیماری اولین بار در یک نسخه خطی مصری در حدود ۳۰۰۰ سال پیش گزارش شده است. در سال ۱۹۳۶، تمایز بین دیابت نوع ۱ و نوع ۲ به وضوح مشخص شد. دیابت نوع ۲ اولین بار در سال ۱۹۸۸ به عنوان یکی از اجزای اصلی سندروم متابولیک توصیف شد. دیابت نوع ۲ (که قبلاً به عنوان دیابت غیر وابسته به انسولین شناخته می‌شد) شایع‌ترین شکل دیابت است که با هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین و کمبود نسبی انسولین مشخص می‌شود (۳۶). دیابت نوع ۲ ناشی از تعامل بین عوامل خطر ژنتیکی، محیطی و رفتاری است. افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به اشکال مختلف عوارض کوتاه مدت و بلندمدت آسیب پذیرتر هستند که اغلب منجر به مرگ زودرس آنها می‌شود (۳۶). T2DM به یک نگرانی عمده بهداشت عمومی جهانی تبدیل شده است (شکل ۱)، به طوری که انتظار می‌رود این تعداد تا سال ۲۰۳۵ به ۵۹۲ میلیون افزایش

آزمایش برای پیش دیابت یا دیابت T2 بر اساس وجود یا عدم وجود خطر است. عوامل غربالگری در افراد در معرض خطر مهم هستند زیرا پیش دیابت شایع است و حدود ۳۰ درصد از افراد مبتلا به T2DM تشخیص داده نشده اند. پیشگیری از دیابت مستلزم شناسایی افراد مبتلا به پیش دیابت و مداخله با اصلاح سبک زندگی (کاهش وزن و ورزش)، داروهای ضد دیابت و داروهای ضد چاقی است (۳۶-۳۸). غلظت بالای سیتوکین های پیش التهابی در خون، مانند پروتئین واکنشی C، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور (TNF)، با افزایش خطر ابتلا به دیابت T2 مرتبط است، در حالی که غلظت بالای آدیپونکتین که دارای اثرات ضد التهابی است، با کاهش خطر همراه است. همچنین سطوح پایین تر گلوبولین متصل کننده به هورمون های جنسی با افزایش خطر مرتبط است (۳۹).

T2DM یک بیماری چند عاملی است که شامل عوامل ژنتیکی و محیطی است. تغییرات پاتوفیزیولوژیک با اختلال عملکرد سلولهای  $\beta$ ، مقاومت به انسولین و التهاب مزمن مشخص می شود که همه آنها به تدریج کنترل سطح گلوکز خون را مختل می کنند و منجر به ایجاد عوارض میکرو و ماکرووی عروقی می شوند. خطر ابتلا به T2DM زمانی که مادر مبتلا به این بیماری است در مقایسه با زمانی که پدر مبتلا به این بیماری است، بیشتر است. خطر ابتلا به T2DM همچنین با  $BMI \geq 30$  یا غلظت غیرطبیعی گلوکز ناشتا بیش از ۵/۵ میلی مول در لیتر به طور قابل توجهی افزایش می یابد (۴۰). سلول های  $\beta$  مسئول تولید انسولین هستند که به عنوان پیش پروانسولین سنتز می شود. در فرآیند بلوغ، پیش پروانسولین تحت یک تغییر ساختاری قرار می گیرد که با کمک چندین پروتئین در شبکه آندوپلاسمی (ER) انجام می شود تا پروانسولین تولید کند (۴۱). پس از آن، پروانسولین از ER به دستگاه گلژی (GA) منتقل می شود، وارد وزیکول های ترشحی نابالغ می شود و به پپتید C و انسولین تقسیم می شود. پس از بلوغ، انسولین در گرانول ذخیره می شود تا زمانی که ترشح انسولین آغاز شود (۴۲). ترشح انسولین در درجه اول توسط پاسخ به غلظت بالای گلوکز تحریک می شود. هنگامی که گلوکز وارد می شود، کاتابولیسم گلوکز فعال می

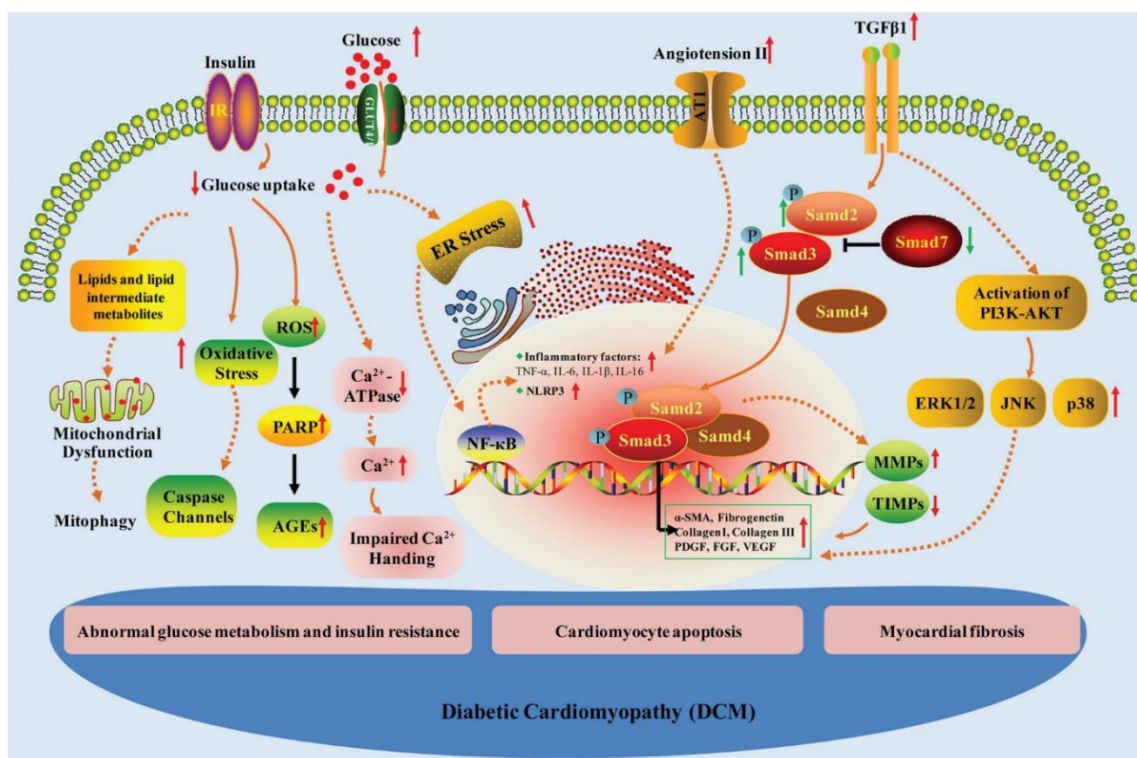
یابد (۳۶). دیابت نوع ۲ (T2DM) با اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین مشخص می شود و ناشی از اختلال در ترشح انسولین، مقاومت به انسولین یا ترکیبی از هر دو است. از سه نوع عمده دیابت، T2DM بسیار شایع تر از دیابت نوع یک یا دیابت بارداری است (بیش از ۹۰ درصد موارد را به خود اختصاص می دهد) (۳۶).

علت اصلی دیابت نوع دو اختلال تدریجی ترشح انسولین توسط سلول های  $\beta$  پانکراس است که معمولاً در پس زمینه ای از مقاومت به انسولین از قبل موجود در عضلات اسکلتی، کبد و بافت چربی وجود دارد. قبل از هیپرگلیسمی آشکار، پیش دیابت، یک وضعیت پرخطر است که افراد را مستعد ابتلا به دیابت T2 می کند. پیش دیابت با یکی از موارد زیر مشخص می شود: اختلال در سطح گلوکز ناشتا (IFG)، اختلال تحمل گلوکز (IGT) یا افزایش سطح هموگلوبین گلیکوزیله A1c (HbA1c). افرادی که سطح IFG دارند با سطوح گلوکز پلاسما ناشتا که بالاتر از حد طبیعی است اما معیارهای تشخیص دیابت را ندارند مشخص می شوند. IGT با مقاومت به انسولین در عضلات و اختلال در ترشح انسولین دیررس (مرحله دوم) بعد از غذا مشخص می شود، در حالی که افراد با سطوح IFG مقاومت به انسولین کبدی و ترشح اولیه انسولین (مرحله اول) را مختل می کنند (۳۶). سطح HbA1c در افراد مبتلا به پیش دیابت بین ۵/۷ تا ۶/۴ درصد است. آنها از نظر پاتوفیزیولوژی یک گروه ناهمگن را نشان می دهند و از نظر بالینی بسیار متنوع هستند. نرخ تبدیل سالانه پیش دیابت به دیابت نوع دوم از ۳ تا ۱۱ درصد در سال متغیر است (۳۶). تظاهرات بالینی، پاتوفیزیولوژی زمینه ای و پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا به دیابت می تواند به طور قابل توجهی در بین افراد متفاوت باشد و گاهی اوقات، تظاهرات غیر معمول علائم می تواند طبقه بندی واضح T2DM را دشوار کند. در زمان تشخیص، بسیاری از بیماران مبتلا به T2DM بدون علامت هستند، در حالی که برخی دیگر با هیپرگلیسمی شدید یا حتی کتواسیدوز دیابتی مراجعه می کنند. دیابت خودایمنی نهفته در بزرگسالان و دیابت با شروع بلوغ در جوانان می تواند به عنوان T2DM ظاهر شود. در افراد بدون علائم، زمان و دفعات

کاهش فعالیت بدنی و تمرین ورزشی همراه با افزایش رفتارهای بی‌تحرک، نقش کلیدی در پیوند میان چاقی و دیابت نوع دوم ایجاد می‌کند و با افزایش نشانگرهای التهاب سیستمیک مزمن درجه پایین مرتبط است. در این شرایط، مولکول‌های پیش التهابی در جریان خون آزاد می‌شوند و در بافت‌های خاصی مانند اینترلوکین-۶ (IL-6)، پروتئین واکنشی (CRP)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) یا IL-1 باعث ایجاد التهاب می‌شود. در واقع، IL-1 در پاسخ خود ایمنی به سلول‌های  $\beta$  در پانکراس، مهار عملکرد سلول‌های  $\beta$  و فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا-زنجیره سبک-افزایش‌دهنده فاکتور رونویسی سلول‌های B فعال (NF- $\kappa$ B) نقش دارد (۴۱، ۴۹). بنابراین عملکرد سلول‌های  $\beta$  را مهار می‌کند و آپوپتوز را ارتقا می‌دهد. داده‌های پیش بالینی نشان می‌دهد که رفع التهاب می‌تواند از ایجاد T2DM در چاقی و پیش دیابت جلوگیری کند، که توسط داده‌های حیوانی بالینی اثبات شده است که نشان می‌دهد حذف مجتمع ماکرومولکولی NLRP3 التهابی، مسئول تولید IL-1 $\beta$  و IL-18، منجر به بهبود حساسیت به انسولین می‌شود. کاهش وزن سنگ بنای درمانی برای بهبود حساسیت به انسولین و در برخی شرایط برای جلوگیری از بروز T2DM در افراد مبتلا به چاقی و پیش دیابت است (۵۰-۵۲). ورزش منظم و افزایش فعالیت بدنی باعث افزایش تولید سایتوکین‌های ضد التهابی مانند آنتاگونیست گیرنده IL-1 (IL-1Ra) و گیرنده TNF محلول (s-TNF-R) می‌شود که به ترتیب آنتاگونیست‌های IL-1 و TNF- $\alpha$  هستند. افراد با فعالیت بدنی افزایش یافته همچنین سطوح گردش IL-6، IL-18 و CRP را به همراه سطوح پایین‌تر لپتین، یک مولکول مرتبط با CRP نشان می‌دهند. ورزش بدنی می‌تواند استرس اکسیداتیو ناشی از T2DM را با القای سنتز آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند گلوتاتیون (GSH)، یک آنتی‌اکسیدان اصلی غیر آنزیمی و سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی که منجر به کاهش طولانی مدت سطوح رادیکال‌های آزاد می‌شود، بهبود بخشد (۵۳، ۵۴) شکل (۲).

شود و نسبت ATP/ADP درون سلولی را افزایش می‌دهد که باعث بسته شدن کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP در غشای پلاسمایی می‌شود. این منجر به دیپلاریزاسیون غشا و باز شدن کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ می‌شود و کلسیم را قادر می‌سازد وارد سلول شود (۴۳، ۴۴). علاوه بر این، سیگنال‌های کلسیم را می‌توان توسط گیرنده‌های RY (RYR) تقویت کرد و ممکن است نقش مهمی در جفت شدن محرک-ترشح انسولین به دلیل مکان‌های استراتژیک آن‌ها در سلول و توانایی آن‌ها برای واسطه‌گری انتشار کلسیم ناشی از کلسیم (CICR) داشته باشد. با این وجود، سیگنال‌های سلولی دیگر نیز می‌توانند به ترشح انسولین از سلول‌های  $\beta$  کمک کرده یا آن را افزایش دهند. در میان آنها، cAMP ممکن است مهمترین پیام‌رسان تقویت‌کننده ترشح انسولین باشد. همچنین شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که ATP خارج سلولی تنظیم‌کننده مهم دیگری برای عملکرد سلول‌های  $\beta$  است (۴۵).

رژیم غذایی پرکالری حاوی مقادیر زیادی چربی و کربوهیدرات است که گلوکز خون را بالا می‌برد که این باعث افزایش غلظت گونه‌های اکسیژن‌فعال (ROS) می‌شود و به نوبه خود منجر به تولید غیرطبیعی مولکول‌های التهابی می‌شود. با توجه به اینکه التهاب یک محرک شناخته شده استرس اکسیداتیو است، یک تعامل هم‌افزایی بین این دو فرآیند پس از یک وعده غذایی سنگین رخ می‌دهد و در نتیجه اثرات مضر پس از غذا را تقویت می‌کند. افزایش پایدار و مشخص در سطوح حالت پایدار ROS به طور قابل توجهی به پاتوژنز T2DM و IR کمک می‌کند. بنابراین، یک محیط پرو اکسیدان منجر به اختلال عملکرد میتوکندری، استرس ER، فعال شدن NADPH اکسیداز (NOX) و تولید سوپراکسید ( $O_2^-$ ) می‌شود. افزایش تولید سوپراکسید، پنج مسیر اصلی درگیر در پاتوژنز عوارض دیابت را فعال می‌کند: افزایش مسیر پلیول، افزایش تشکیل محصولات نهایی گلیکوزیشن پیشرفته (AGEs)، افزایش بیان گیرنده AGEs و لیگاند‌های فعال‌کننده آن، فعال شدن پروتئین کیناز C ایزوفرم‌های (PKC) و بیش‌فعالی مسیر هگزوزامین (۴۶-۴۸).



شکل ۲. مکانیسم های پاتوژنتیک کلیدی در پیشرفت DCM (۵۵).

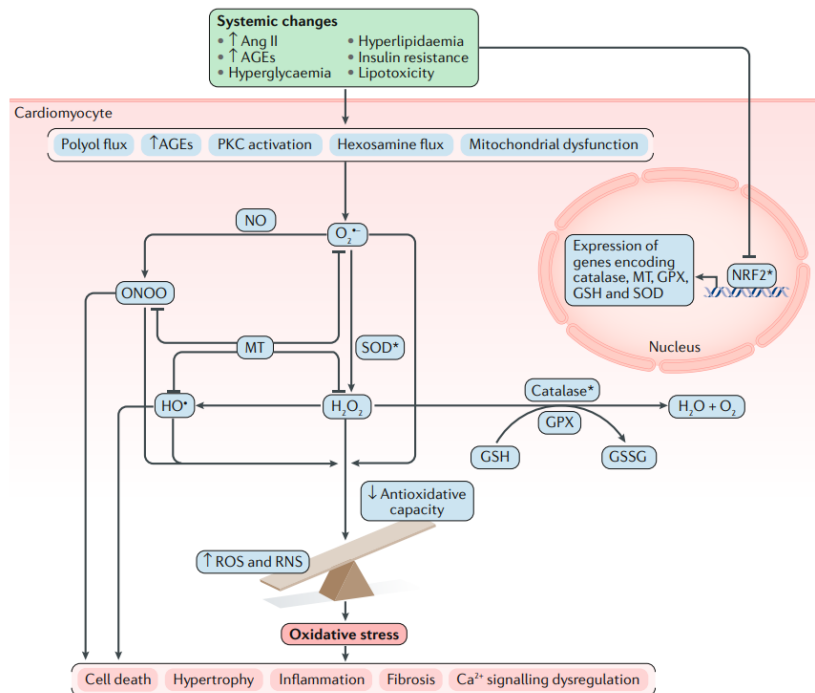
## عوامل موثر در بیماری دیابت استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو نقش پاتوفیزیولوژیکی کلیدی در شروع و پیشرفت هیپرتروفی پاتولوژیک و بازسازی پاتولوژیک، و در ایجاد و تکامل بیماری های مرتبط با بافت قلب در افراد مبتلا به دیابت و افراد بدون دیابت دارد. در شرایط فیزیولوژیکی، تعادل ظریفی بین تولید گونه های اکسیژن فعال و تخریب گونه های اکسیژن فعال وجود دارد که منجر به سطوح گونه های اکسیژن فعال پایدار عملکردی می شود (۵۶). مسیرهای حساس به ردوکس برای فیزیولوژی قلب و هموستاز طبیعی ضروری هستند و سطوح پایین گونه های اکسیژن فعال در تعدیل جفت تحریک-انقباض، هایپرتروفی فیزیولوژیکی و هموستاز قلبی نقش دارند. در مقابل، استرس اکسیداتیو در قلب به افزایش گذرا یا مداوم سطوح گونه های اکسیژن فعال در حالت پایدار می شود که اختلال در مسیرهای سیگنالینگ و اصلاح اکسیداتیو اجزای سلولی را به دنبال دارد که متعاقباً می تواند منجر به اختلال عملکرد سلولی و حتی مرگ سلولی از طریق نکروز یا آپوپتوز شود (۵۶). تولید بیش از حد ROS یا RNS های مختلف به

عنوان یک مکانیسم مرکزی برای التهاب و بازسازی مرتبط با دیابت در قلب در نظر گرفته می شود. در قلب دیابتی، منبع اصلی تولید ROS یا RNS اضافی، فعال شدن NOX سلولی و میتوکندریایی است که منجر به تولید سوپراکسید و پراکسید هیدروژن می شود. علاوه بر آسیب اکسیداتیو مستقیم (به پروتئین ها، لیپیدها و DNA) در نتیجه سطوح نامناسب ROS قلبی، ROS به عنوان یک محرک کلیدی برای فعال سازی التهابی است که چندین آنبشار سیگنالینگ پاتولوژیک دیگر مانند PKC (پروتئین کیناز C)، Ask1 (کیناز تنظیم کننده سیگنال آپوپتوز ۱)، p38-MAPK (پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن p38)، JNK (Jun کینازهای پایانه NH2) را فعال می کند (۵۷). در داخل سلول، سوپراکسید دیسموتازها (SODs) اولین خط دفاعی در برابر ROS هستند، با توجه به اینکه این آنزیم ها تغییر رادیکال سوپراکسید را به اکسیژن یا پراکسید هیدروژن کاتالیز می کنند و نقش مهمی در جلوگیری از آسیب قلبی در زمینه دیابت دارند، به طوری که از افزایش ناشی از هیپرگلیسمی در تولید سوپراکسید جلوگیری می کند، هایپرتروفی میوکارد را کاهش می دهد و عملکرد میوکارد را

کننده مهم پاسخ آنتی اکسیدانی با نقشی تاثیرگذار در جلوگیری از استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت و مرگ سلولی است (۶۱) شکل (۳). یکی از مهمترین نکات مهم در بیماران دیابتی بهم خوردن تعادل استرس اکسیداتیو و آنزیم های آنتی اکسیدانی می باشد که با بروز عوامل و نشانگرهای التهابی همراه است که در ادامه مورد بررسی قرار می گیرد.

تعدیل می کند (۵۸-۶۰). به طور مشابه، بیان بیش از حد کاتالاز در بافت قلب، منجر به حفظ مورفولوژی طبیعی قلب و جلوگیری از نقص های انقباضی می شود. علاوه بر این، بیان ملاتونین در قلب دیابتی به بهبود انقباض قلب و کاهش مرگ سلولی کاردیومیوسیت شد. همچنین فاکتور رونویسی فاکتور هسته ای فاکتور ۲ مرتبط با اریترئید (NRF2) یک تنظیم



شکل ۳. مسیرهای سیگنال دهی در گیر در ترویج استرس اکسیداتیو قلبی در دیابت (۶۱).

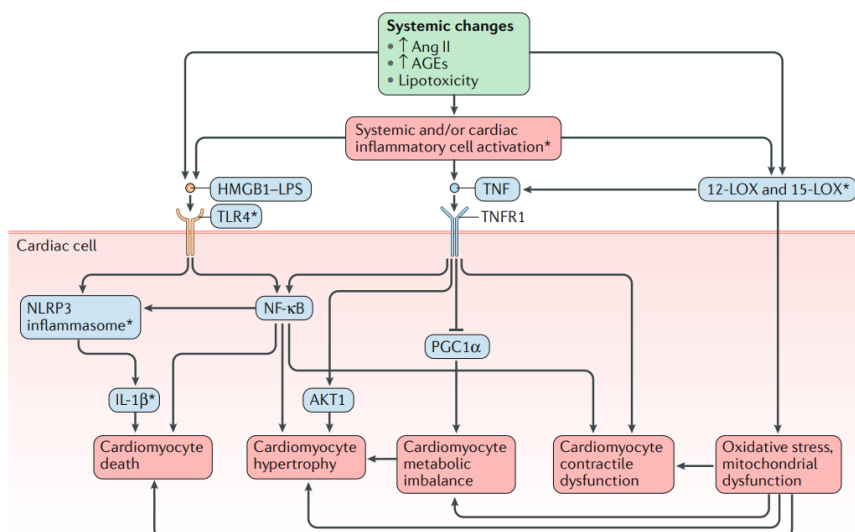
می شود و با تولید ROS بیش از حد باعث التهاب می شود. حالت التهابی ناشی از فعال شدن اندوتلیال ممکن است نتیجه عدم تعادل ROS بیش از حد و آنتی اکسیدان های ناکافی باشد که منجر به استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی می شود. افزایش سیتوکین ها، کموکاین ها، سلول های ایمنی و سایر بیومارکرهای التهابی در گردش به وضوح مشهود است و با افزایش مونوسیت ها و نوتروفیل ها در گردش و نیز TNF $\alpha$  (فاکتور نکروز تومور- $\alpha$ )، ILs (اینترلوکین ها؛ IL-1 $\beta$  و IL-6)، TGF- $\beta$  (فاکتور رشد تبدیل کننده- $\beta$ )، IFN- $\gamma$  (اینترفرون- $\gamma$ )، تنظیم کننده رونویسی التهابی NF $\kappa$ B، و کموکاین های مختلف و مولکول های چسبندگی عروقی همراه است. این حالت پیش

## التهاب

دیابت شیرین یک اختلال التهابی نیز به شمار می رود که با افزایش سطوح ROS نقش مهمی در این زمینه ایفا می کند و باعث ایجاد سیتوکاین های التهابی می شود. التهاب سیستمیک به وضوح در بیماران T1D و T2D وجود دارد و به عنوان یک مکانیسم کمک کننده در پیشرفت بیماری محیطی در چندین سیستم اندام (به عنوان مثال، کبد، پانکراس، کلیه و عروق) در نظر گرفته می شود. علاوه بر این، سطوح التهابی هنگامی که در سلول های اندوتلیال در معرض سرم هیپرانسولینمی قرار می گیرند، افزایش می یابد (۶۲-۶۴). علاوه بر این، اختلال عملکرد میتوکندری باعث ایجاد اختلال در عملکرد اندوتلیال

شده است که انسولین فراهمی زیستی NO را از طریق مسیر cFOS-MAPK موجب مهار p38 می کند و التهاب را در افراد مقاوم به انسولین هیپرانسولینمی افزایش می دهد (۶۸).

التهابی تا حد زیادی با فعال سازی NLRP3 (دامنه اتصال نوکلئوتیدی) توسط ROS شروع می شود و فعال سازی NLRP3 باعث ایجاد آبخاری از رویدادها می شود و پروکاسپاز-۱ را برای تسهیل فعال سازی کاسپاز-۱ به کار می گیرد (۶۵-۶۷). گزارش



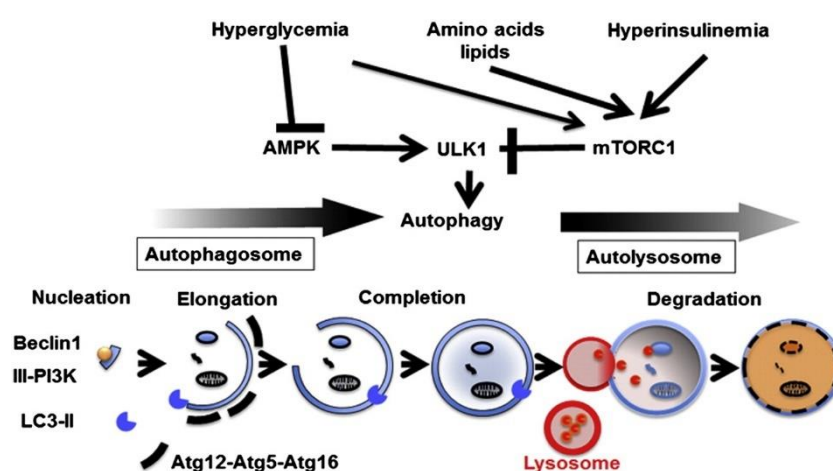
شکل ۴- مسیرهای پیش التهابی که توسعه کاردیومیوپاتی دیابتی را تنظیم می کند (۶۱).

بسیاری از مکانیسم های مولکولی که فیروز و التهاب میوکارد را افزایش می دهند، می توانند مسیرهای سیگنالینگ پرو آپوپتوتیک را فعال کنند و یا سیگنال های نکروز را فعال کنند. افزایش مرگ سلولی اغلب در قلب انسان های مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ و مدل های جوندگان این اختلالات مشاهده می شود و شامل مرگ سلولی آپوپتوتیک و نکروز می شود (۶۹، ۷۰). مکانیسم های اساسی برای افزایش نرخ آپوپتوز عبارتند از افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS)، افزایش سیتوکین های التهابی و کموکاین ها در گردش، فعال سازی کاسپاز، آپوپتوز وابسته به گیرنده Fas و وابسته به میتوکندری، استرس ER، افزایش فعال شدن سیستم سیگنالینگ موضعی TGF-β-فعال شدن مجدد ژئو انینین، (RAAS)، مقاومت IGF-1 و بیان تغییر یافته مولکول های پرو و ضد آپوپتوز (۷۱-۷۳). افزایش فعال سازی PARP-1، اختلال در عملکرد IGF-1 و افزایش سطح آنژیوتانسین II نیز ممکن است باعث نکروز در قلب های دیابتی شود. از آنجایی که فعال شدن بیش از حد PARP-1 باعث انتقال هسته ای فاکتور القا کننده آپوپتوز (AIF) می شود که منجر به مرگ سلولی مستقل از کاسپاز می شود، مرگ سلولی با واسطه PARP-1 ممکن است از آپوپتوز، نکروز یا اتوفازی متمایز باشد و بنابراین پارتاناتوس نامیده می شود (۷۳). مطالعات اخیر به نقش FOXO1 ناشی از نیتروزیلایسون القایی نیتریک اکسید سنتز پروتئین های هدف PARP-1، مانند گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز و کاسپاز-۳، در شروع مرگ سلول های قلبی در کاردیومیوپاتی دیابتی پرداخته اند (۷۳) شکل (۴).

### اتوفازی

یک مکانیسم جدید جالب که ممکن است به طور بالقوه به پاتوفیزیولوژی کاردیومیوپاتی دیابتی کمک کند اتوفازی است. اتوفازی یک فرآیند فیزیولوژیکی است که در آن پروتئین های طولانی مدت، ریبوزوم ها، لیپیدها و حتی کل اندامک های سلولی توسط ساختارهای دو غشایی غرق می شوند که متعاقباً برای تخریب لیزوزوم ها هدف قرار می گیرند. سطح پایین اتوفازی سازنده در قلب برای حفظ عملکرد

طبیعی سلولی و کنترل کیفیت پروتئین و اندام‌ها مهم است. نقص در این فرآیند منجر به اختلال عملکرد قلب و نارسایی قلبی می‌شود، به ویژه هنگامی که استرس سلولی افزایش می‌یابد. اتوفازی در حالات مختلف بیماری قلبی، از جمله خون‌رسانی مجدد ایسکمی، ایسکمی مزمن، هیپرتروفی قلب و نارسایی قلبی نقش دارد. القای اتوفازی می‌تواند باعث بهبود پیدایش مسیر بیماری شود یا به عنوان تابعی از زمینه یا میزان القاء به پیشرفت بیماری کمک کند. به عنوان مثال، فعال شدن اتوفازی در طول ایسکمی، زمانی که کاهش انرژی رخ می‌دهد، محافظت می‌کند، در حالی که ممکن است در قلب تحت فشار و در طول جریان خون مجدد پس از ایسکمی ناسازگار باشد (۷۳-۷۶). اطلاعات کمی در مورد نقش اتوفازی در پاتوفیزیولوژی کاردیومیوپاتی دیابتی در دسترس است. با این حال، یافته‌های اخیر شواهد قانع‌کننده‌ای ارائه کرده‌اند که سیگنال‌دهی انسولین یک تنظیم‌کننده مهم اتوفازی میوکارد است. تغذیه موش‌ها با رژیم غذایی فروکتوز ۶۰ درصد به مدت ۱۲ هفته برای القای دیابت نوع ۲ باعث مقاومت به انسولین میوکارد شد که با تجمع اتوفازگوزوم‌ها همراه بود که با افزایش سطح نشانگرهای اتوفازیک LC3B (پروتئین مرتبط با میکروتوبول A/IB1-زنجیره سبک ۳) و p62 (نوکلئوپورین p62) نشان داده شد (۷۶) (شکل ۵).



**شکل ۵-** دیابت از اتوفازی قلبی جلوگیری می‌کند. هایپرگلیسمی (دیابت نوع ۱)، هیپرانسولینمی (دیابت نوع ۲) و سایر سیگنال‌های متابولیک AMPK را مهار می‌کنند و mTOR را فعال می‌کنند که منجر به غیرفعال شدن ULK1، یک کیناز ضروری برای شروع اتوفازی می‌شود. اتوفازی با تشکیل وزیکول‌های دو غشایی به نام اتوفازگوزوم شروع می‌شود که اجزای سلولی هدف را جدا می‌کنند و با لیزوزوم‌ها ترکیب می‌شوند تا اتولیزوزوم‌هایی را تشکیل دهند که در آن محموله‌ها تجزیه می‌شوند. بسیاری از پروتئین‌ها در تشکیل اتوفازگوزوم‌ها مانند کلاس III PI3K، Beclin 1، LC3، و کمپلکس Atg12-Atg5-Atg16 شرکت می‌کنند (۶۵).

### هایپرتروفی قلبی

ارتباط بین دیابت قندی و افزایش توده بطن چپ به خوبی اثبات شده است و به عنوان یک مشخصه ساختاری این بیماری در انسان در نظر گرفته می‌شود. CMRI افزایش توده LV را در قلب انسان در بیماران مبتلا به T2D، حتی در بیماران نسبتاً جوان تر (مثلاً در ۴۰ سالگی) نشان داد. افزایش توده LV ناشی از اکوکاردیوگرافی نیز مشهود است و حتی ممکن است در زنان دیابتی نسبت به مردان اغراق آمیز باشد. با این حال، لازم به ذکر است که این افزایش در توده LV در انسان‌های مبتلا به دیابت،

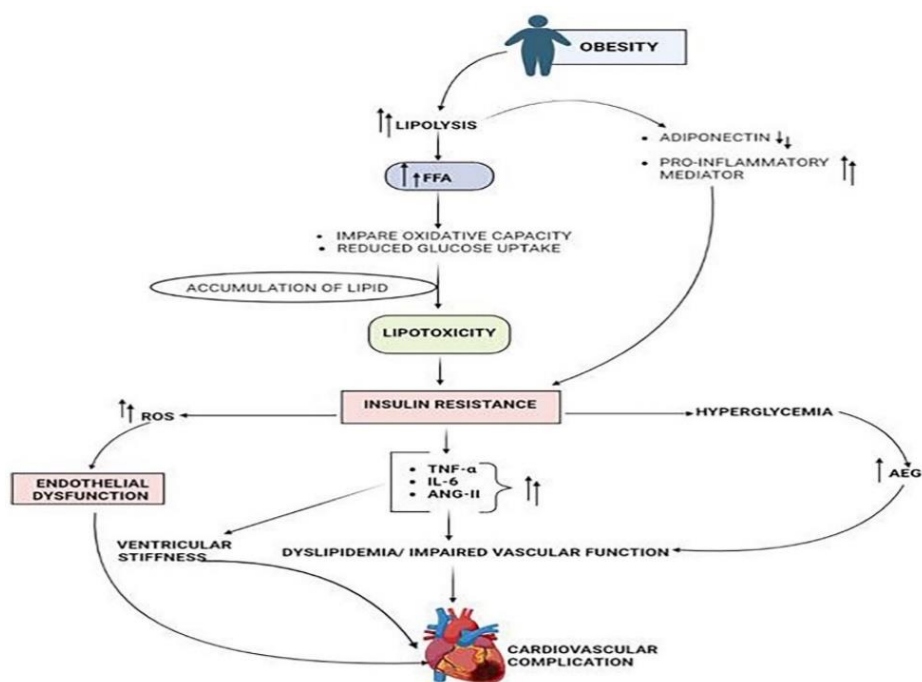
منعکس‌کننده تاثیراتی در سطح فیروز قلبی، هایپرتروفی قلب و از دست دادن کاردیومیوسیت از طریق مسیرهای مرگ سلولی میوکارد باشد. بنابراین، افزایش توده LV در بیماران دیابتی ممکن است به طور انحصاری منعکس‌کننده تأثیر هایپرتروفی کاردیومیوسیت در قلب انسان دیابتی نباشد. مشاهدات از مدل‌های حیوانی مختلف نشان می‌دهد که دیابت شیرین معمولاً با هایپرتروفی کاردیومیوسیت همراه است. اگرچه دلیل این بحث در مورد اینکه آیا دیابت قندی باعث افزایش اندازه قلب می‌شود هنوز حل نشده است، چاقی یا مقاومت به انسولین

دلیل تولید فیروز، با ناهنجاری های دیاستولیک و اختلال عملکرد ارگان های متعدد به دلیل انتشار سیستمیک واسطه های التهابی مرتبط است (۸۰، ۸۱). بافت چربی یک اندام غدد درون ریز پویا است که مجموعه وسیعی از مولکول ها به نام آدیپوکین ها را ترشح می کند. آدیپوکین ها با مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو و سایر اختلالات متابولیک مرتبط هستند که در نهایت منجر به بیماری های قلبی عروقی می شوند. چاقی احشایی با افزایش سطح CRP، گلبول های سفید و IL-6 همراه است. به نظر می رسد مقاومت به انسولین در افرادی با چربی های احشایی بالاتر وجود دارد. آدیپوکین دارای خواص ضد آتروژنیک و ضد التهابی است و در افراد چاق تنظیم نمی شود. تصور می شود که خاصیت محافظتی آدیپونکتین توسط مولکول های چسبنده اندوتلیال، مانند پروتئین چسبندگی سلول های عروقی- ۱ (VCAM-1)، ICAM-1 و E-selectin، و از طریق مهار TNF- $\alpha$  و NF- $\kappa$ B تعدیل می شود. علاوه بر این، نشان داده شده است که TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6 دارای سطوح پایین تری از آدیپونکتین دارند. و همچنین جذب گلوکز توسط عضلات اسکلتی را افزایش می دهد و گلوکونئوز کبدی را مهار می کند. (۸۲، ۸۳).

مکانیسم های بالقوه کمک کننده به هایپرتروفی قلبی ناشی از دیابت است که ممکن است مکانیسم هایی را تشدید کند که گلوکز بالا به تنهایی ممکن است باعث افزایش هایپرتروفی قلب شود (۷۷-۷۹).

### چاقی

تصور می شود که اثر مضر چاقی در سطح قلبی عروقی از طریق مکانیسم های همودینامیک اضافه بار بطنی رخ می دهد. با این حال، اکثر بیماران مبتلا به چاقی بطن های کمی بزرگ تر، سطح پپتید ناتریوتیک پایین دارند. چاقی باعث التهاب سیستمیک مزمن می شود که به نوبه خود با افزایش چربی اپی کاردیال و به خصوص چربی دور عروقی می شود. چربی اپی کارد به دلیل خواص منحصر به فرد خود به عنوان یک اندام عصبی غدد درون ریز و در تماس نزدیک با میوکارد، نقش فعالی در چاقی ایفا می کند و ویژگی های بیولوژیکی آن را به سمت چربی زایی تغییر می دهد و باعث ترشح اسیدهای چرب و سایتوکین های پیش التهابی می شود (لپتین، نکروز تومور فاکتور آلفا، اینترلوکین-۱-بتا و اینترلوکین-۶) و همچنین سیتوکین ضد التهابی آدیپونکتین کاهش می یابد. علاوه بر این، ترشح سیتوکین های ذکر شده قلبی باعث نفوذ ماکروفاژها و تولید فیروز می شود. چربی اپی کارد همچنین با شروع آریتمی دهلیزی به



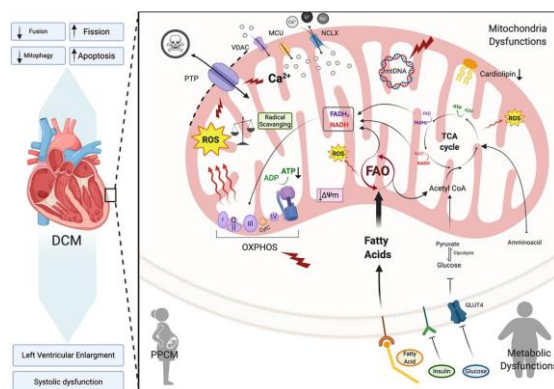
شکل ۶- پاتوفیزیولوژی دخیل در افزایش CVD در افراد دیابتی چاق (۸۴).

لپتین، به عنوان یک آدیپوکین که اشتها را تنظیم می‌کند، از طریق مونوسیت های فعال کننده، پیش التهابی در نظر گرفته می‌شود و به نوبه خود از آزادسازی  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  پشتیبانی می‌کند. نشان داده شده است که سطوح بالای لپتین با اختلال تحمل گلوکز، شاخص توده بدنی و اختلال در ارتباط است. اثرات لپتین بر روی میوکارد، نشان می‌دهد که لپتین دارای نقش‌های محافظتی قلبی و ذهنی مخرب است (۸۵). باروج و همکاران خاطرنشان کردند که کمبود لپتین در موش‌ها به LVH کمک می‌کند که سپس با تجویز لپتین معکوس شد. این ممکن است به دلیل نقش لپتین در کاهش نابجا باشد. رسوب تری گلیسیرید، نشان می‌دهد که سطوح بالاتر لپتین ممکن است استئاتوز دیال میوکار را کاهش دهد. با این حال، مطالعات *in vivo* نشان داد که افزایش سطح لپتین با ضخامت سپتوم بین بطنی همبستگی مثبتی دارد (۸۶) (شکل ۶).

**میتوکندری**

میتوکندری‌ها منبع اصلی تولید انرژی در سلول‌ها هستند. استیل کوآ تولید شده از اکسیداسیون FA یا گلیکولیز توسط چرخه اسید تری کربوکسیلیک برای تولید NADH و FADH<sub>2</sub> استفاده می‌شود. این حامل‌های الکترون، الکترون‌ها را به زنجیره انتقال الکترون میتوکندری منتقل می‌کنند، جایی که در نهایت ATP تولید می‌شود. بنابراین انتظار می‌رود که اختلال عملکرد میتوکندری قلبی باعث ایجاد اثرات سلولی مضر و در نهایت منجر به بیماری قلبی شود. در واقع، انسان‌هایی که نقص‌های میتوکندری ارثی یا اکتسابی دارند، به کاردیومیوپاتی مبتلا می‌شوند (۸۷-۸۹). با استفاده از مدل‌های موش‌های تراریخته، اختلال میتوکندری نیز با بیماری قلبی مرتبط است. به عنوان مثال، حذف Ant1 (که تبادل ATP میتوکندری با ADP سیتوزولی را کنترل می‌کند) یا Tfam (یک فاکتور رونویسی

میتوکندری که بیوسنتز میتوکندری و بیان ژن را تنظیم می‌کند) منجر به کمبود انرژی قلبی و کاردیومیوپاتی می‌شود (۹۰، ۹۱). موش‌هایی با حذف اختصاصی قلب ژن‌های میتوکندری درگیر در اکسیداسیون FA نیز یک فنوتیپ کاردیومیوپاتیک را نشان می‌دهند. جالب است که عکس این موضوع در مورد بیان بیش از حد PPAR- $\alpha$  (که بیان آنزیم‌های میتوکندری درگیر در اکسیداسیون FA را تنظیم می‌کند) یا PGC1 (که بیوسنتز میتوکندری را کنترل می‌کند) که منجر به اختلال عملکرد میتوکندری و کاردیومیوپاتی می‌شود نیز صادق است (۹۲-۹۵). در موش‌های دیابتی نوع ۱ یا نوع ۲، اختلال در عملکرد میتوکندری نشان داده شده است. با توجه به شباهت بین موش‌های تراریخته و مدل‌های دیابت، این مطالعات قویاً نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد میتوکندری در ایجاد کاردیومیوپاتی نقش دارد. یکی از اهداف بالقوه ROS است. تولید ROS افزایش یافته به دنبال اکسیداسیون FA بالا باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی می‌شود. نشان داده شده است که مهار ROS با بیان بیش از حد متالوتونین، MnSOD یا کاتالاز در برابر اختلال عملکرد میتوکندری و کاردیومیوپاتی محافظت می‌کند. هدف دیگر سرامید است، یک اسفنگولیپید که نشان داده شده است به دنبال اضافه بار FA تجمع می‌یابد. سرامید، از طریق مهار زنجیره تنفسی میتوکندری، یا القای آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری و آپوپتوز، پیشنهاد می‌شود که باعث ایجاد کاردیومیوپاتی شود. افزایش بیان PGC1 در قلب حیوانات چاق یا دیابتی ممکن است تکثیر میتوکندری، ناهنجاری‌های فراساختاری میتوکندری و اختلال عملکرد و در نهایت کاردیومیوپاتی را افزایش دهد (۹۶-۹۹).



**شکل ۷-** کاردیومیوپاتی اتساعی. نمایش شماتیک مسیر اصلی اختلال عملکرد میتوکنندری کاردیومیوسیت، که باعث کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM) می‌شود. عدم تعادل متابولیکی، تولید بیش از حد ROS و اختلال در تنظیم هموستاز کلسیم از تغییرات کلیدی القاکننده کاردیومیوپاتی اتساعی هستند. این تغییرات کلی باعث افزایش وقایع شکافت میتوکنندری و فعال شدن آپوپتوز کاردیومیوسیت می‌شوند (۱۰۰).

مراجعه کنند. نشانه آریتموژنیک ممکن است در کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست (ARVC) و کاردیومیوپاتی آریتموژنیک غالب چپ، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و عدم تراکم LV یافت شود که همگی با افزایش خطر مرگ ناگهانی قلبی مرتبط هستند. علاوه بر این، DCM ممکن است در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی میتوکنندری و اختلالات متابولیک نیز رخ دهد. علاوه بر این، جهش‌های ژنتیکی جدید برای DC، کاردیومیوپاتی حین زایمان مرتبط با آن و کاردیومیوپاتی‌های آریتموژنیک، از جمله ARVC، کاردیومیوپاتی آریتموژنیک غالب چپ، و کانالوپاتی‌ها همچنان شناسایی می‌شوند (۱۰۲).

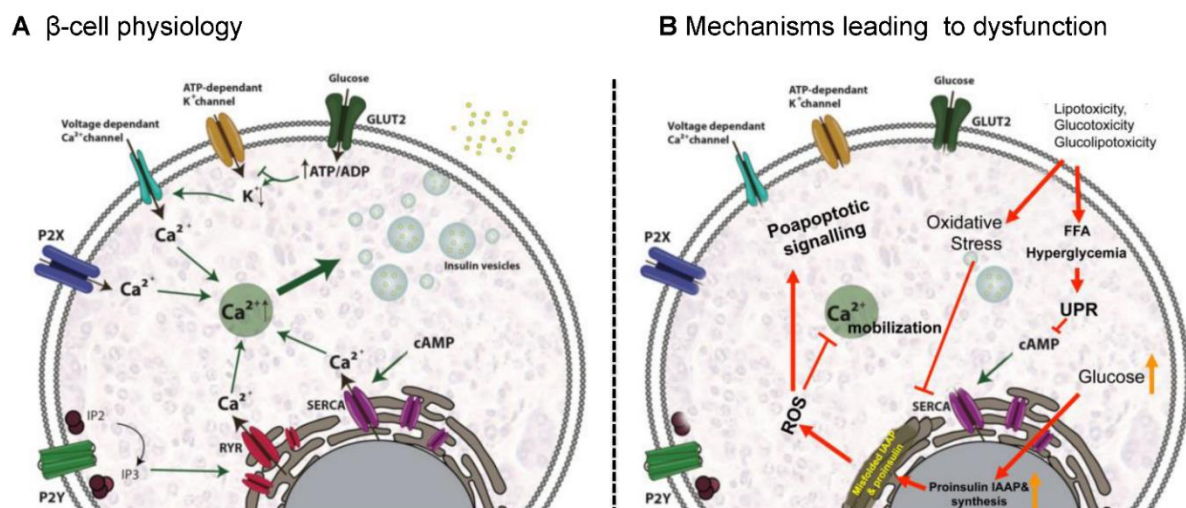
### اختلالات در کلسیم

تغییرات ساختاری در میوکارد بیماران مبتلا به دیابت، انقباض میوسیت‌ها تحت تأثیر اختلال در سیگنال‌دهی انسولین قرار می‌گیرد که جذب گلوکز را در میوسیت‌های قلبی کاهش می‌دهد و فعالیت پمپ‌های برون داد را کاهش می‌دهد که کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهد، بنابراین بر پویایی چرخه انقباض-استراحت میوسیت‌های فعال تأثیر می‌گذارد. در طول جفت طبیعی تحریک-انقباض، افزایش و کاهش چرخه‌ای در کلسیم داخل سلولی وجود دارد که منجر به انقباض دوره ای و شل شدن میوسیت‌های فعال می‌شود. در طول فاز ۳ پتانسیل

اختلال در تنظیم کلسیم داخل سلولی منجر به اختلال عملکرد تنفسی میتوکندریایی می‌شود که منجر به مرگ سلولی می‌شود. باز کردن منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکنندری ناشی از اضافه بار کلسیم منجر به اتوفاژی قلب و نکروز قلبی می‌شود. اختلال در عملکرد میتوکنندری باعث تشدید عدم تعادل ناهنجار ردوکس می‌شود و منجر به کاهش غلظت کلسیم میتوکنندری می‌شود. شواهد تجربی حاکی از افزایش جذب کلسیم میتوکنندری توسط تسهیلات دارویی یا ژنتیکی، بهبود اختلال عملکرد سیستمی قلبی است. اتصال نادرست میتوکنندری‌های کلسیم شبکه، انرژی زیستی میتوکنندری و تبادل اندامک‌های کلسیم را مختل کرد و به انقباض سلولی آسیب بیشتری وارد کرد. از سوی دیگر، تداوم تجمع لپید و اختلال عملکرد میتوکنندری باعث تولید ROS می‌شود که به نوبه خود منجر به اختلال بیشتر عملکرد میتوکنندری و کاهش ظرفیت FAO می‌شود که منجر به تجمع لپید، اختلال عملکرد دیاستولیک و در نهایت نارسایی قلبی می‌شود (۱۰۱). در میان همه کاردیومیوپاتی‌ها، کاردیومیوپاتی متسع (DCM) همچنان فاقد توصیف و درک مناسب است. این بیماری با علت ترکیبی و بروز بالای جهش‌های ژنتیکی ارائه می‌شود. بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی متسع ممکن است با آریتمی بطنی در غیاب علائم نارسایی قلبی

عمل طبیعی غشای سلولی قلب، کانال‌های کلسیم نوع L با ولتاژ باز می‌شوند و اجازه ورود کلسیم را می‌دهند که باعث آزاد شدن بیشتر کلسیم ذخیره‌شده در میوسیت‌های قلبی از شبکه سارکوپلاسمی (SR) می‌شود. آزادسازی کلسیم از SR توسط گیرنده‌های رایانودین (RyR) انجام می‌شود. این کلسیم اضافی منجر به درگیری رشته‌های اکتین و میوزین می‌شود. پس از رسیدن به انقباض، کانال‌ها و پمپ‌های تبادل کلسیم فعال می‌شوند و کلسیم را به SR باز می‌گردانند. در بیماران مبتلا به دیابت، آسیب اکسیداتیو با تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در نتیجه سیگنال‌دهی غیرطبیعی متابولیک انسولین ایجاد می‌شود. حساسیت بالای RyR به این استرس اکسیداتیو عملکرد این کانال‌ها را مختل می‌کند. به همین ترتیب، نشان داده شده است که این اکسی رادیکال‌های تولید شده در نتیجه کمبود انسولین در مدل‌های حیوانی باعث کاهش قابل توجه پمپ‌های ATPase و کانال‌های تبادل می‌شوند. انسولین سیگنال‌دهی متابولیک باعث کاهش سنتز اکسید نیتریک اندوتلیال کرونر (NO) تحریک شده با انسولین می‌شود. فعالیت (eNOS) و تولید NO باعث افزایش حساسیت داخل سلولی کلسیم نسبت به قلب و کاهش جذب کلسیم سارکوپلاسمی می‌شود. این نقایص به ایجاد اضافه بار کلسیم داخل سلولی منجر می‌شود که منجر به افزایش سفتی قلب و اختلال در آرامش می‌شود که از ویژگی‌های اصلی دیابت است (۱۰۳-۱۰۵). استرس اکسیداتیو قلبی، سمیت چربی، التهاب، و تجمع پروتئین‌ها منجر به اختلال عملکرد شبکه آندوپلاسمی قلب (ER) می‌شود، پاسخ پروتئین تانخورده (UPR) را القا می‌کند و استرس ER را افزایش می‌دهد. استرس ER و پاسخ پروتئین منجر به کاهش سنتز پروتئین سلولی و تجمع پروتئین‌های آسیب‌دیده شده و در نهایت باعث القای آپوپتوز سلولی و اتوفازی می‌شود. افزایش آپوپتوز بیشتر کاردیومیوپاتی دیابتی را به خطر می‌اندازد (۱۰۵-۱۰۷). گزارش شده است که بافت قلبی دیابتی افزایش آپوپتوز کاردیومیوسیت را ۸۵ برابر نسبت به همتای قلب‌های کنترل نشان می‌دهد. استرس ER همچنین از طریق یک مسیر وابسته به کلسیم باعث اتوفازی می‌شود. فعال شدن پاسخ اتوفازیک

فیدبک جبرانی برای محافظت از سلول در برابر آپوپتوز است و عملکرد اتوفازی در کاردیومیوپاتی دیابتی مختل می‌شود. عملکرد غیر طبیعی اندوتلیال باعث عدم تعادل بین اجزای مشتق شده از سلول‌های اندوتلیال می‌شود. ET-1 ورود کلسیم خارج سلولی را تحریک می‌کند و مسیر  $Ca^{2+}/IP3/PLC$  داخل سلولی را از طریق مسیر وابسته به cGMP فعال می‌کند. بیان بیش از حد در شرایط آزمایشگاهی پروتئین کیناز II وابسته به کلسیم/کالمودولین در DM2 و HF گزارش شده است که باعث کاهش کلسیم شبکه سارکوپلاسمی و کاهش دامنه گذرای کلسیم سیتوزولی می‌شود. این فرآیند از طریق کاهش فعالیت کمپلکس‌های اکتین-میوزین-تروپونین به اختلال عملکرد انقباضی و ایجاد آریتمی کمک می‌کند. در نتیجه افزایش موازی فعالیت ضد پورتر سدیم-هیدروژن ۱ (NHE-1)، که pH را تنظیم می‌کند و از آسیب سلولی توسط ایسکمی-پرفیوژن مجدد جلوگیری می‌کند. افزایش سدیم داخل سلولی در کاردیومیوسیت وجود دارد. گزارش شده است که چاقی و انسولین باعث فعال شدن NHE می‌شوند، در حالی که آنتاگونیست‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی فعال شدن NHE را مسدود می‌کنند. در HFrEF، اختلالات در انتقال کلسیم-سدیم سیتوپلاسمی مانع استفاده از آن توسط میتوکندری می‌شود و استرس اکسیداتیو و کمبود انرژی را افزایش می‌دهد و در نتیجه بر انقباض سلولی تأثیر می‌گذارد. به نوبه خود، فقدان سوخت مفید و تولید سمیت چربی/گلوکوتوکسیک باعث عدم تعادل کلسیم، نارسایی شبکه میتوکندری و سارکوپلاسمی، آپوپتوز و التهاب می‌شود که منجر به اختلال عملکرد قلب می‌شود (۱۰۸-۱۱۱).



**شکل ۸-** مسیرهای سیگنال دهی درگیر در ترشح انسولین در سلول های  $\beta$  در شرایط فیزیولوژیکی (A) و مکانیسم های منجر به اختلال عملکرد (B). (الف) آزادسازی انسولین در درجه اول توسط پاسخ به غلظت بالای گلوکز و گلوکز که عمدتاً از طریق ناقل GLUT2 درونی می شود، تحریک می شود. کاتابولیسم گلوکز نسبت ATP/ADP را افزایش می دهد، کانال های پتاسیم وابسته به ATP بستن می شوند که منجر به دیپلاریزاسیون غشا و باز شدن کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ می شود. دومی هجوم کلسیم را قادر می سازد که اگزوسیتوز انسولین را تحریک کند. کانال های کلسیمی اضافی مانند P2X، P2Y، SERCA، و RYR به فراخوانی کلسیم و ترشح انسولین کمک می کنند. (ب) هیپرگلیسمی و چربی خون باعث افزایش استرس اکسیداتیو می شود که منجر به تولید ROS می شود که حرکت کلسیم را مهار می کند و سیگنال های پروآپتوز را فعال می کند. علاوه بر این، بیش از حد FFAs و هایپرگلیسمی منجر به فعال شدن مسیرهای پاسخ پروتئینی تاشو آپوپتوز (UPR) و ایجاد استرس ER می شود. سطوح بالای گلوکز باید، پروانسولین و بیوستنز IAAP را افزایش می دهد، که ROS تولید می کند (۱۱۲).

اهدآکننده های الکترون NADH و FADH2 را در زنجیره انتقال الکترون تولید می کند و در نتیجه جریان فسفوکرآتین/آدنوزین تری فسفات (ATP) را کاهش می دهد. می توان گفت که میوکارد در HF به عنوان "موتور بدون سوخت"، به ویژه در شرایط افزایش تقاضای انرژی مانند ورزش عمل می کند (۱۱۵). در مقابل، در دیابت، انعطاف پذیری انرژی کاهش می یابد، با کاهش بیان ناقل گلوکز GLUT1 و به ویژه GLUT4) به داخل سلول، که منجر به افزایش بیان گیرنده آلفای فعال شده تکثیرکننده پراکسی زوم (PPAR) می شود. به نوبه خود باعث افزایش آنزیم های تجزیه اسیدهای چرب و یک افزایش مقاومت به انسولین در این فرآیند، اسیدهای چرب آزاد به جای گلوکز به کار می روند (۲۰). اسیدهای چرب مازاد همچنین بتا اکسیداسیون را اشباع می کند و سرامید، دی آسید گلیسرول و گونه های فعال اکسیژن (ROS) تولید می کند که در سیتوپلاسم کاردیومیوسیت انباشته می شوند و به استئاتوز قلبی و استرس اکسیداتیو کمک می کنند که سمیت چربی را افزایش می دهد.

### اختلال در بستر انرژی

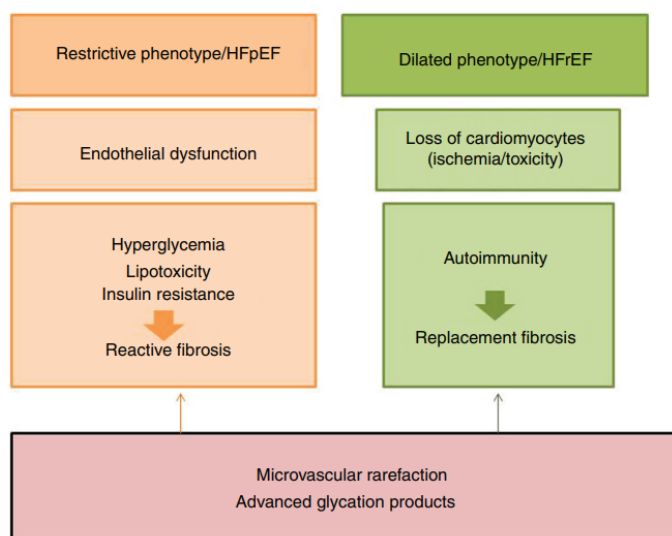
در شرایط عادی، میوکارد اسیدهای چرب آزاد (۷۰٪) و گلوکز (۳۰٪) را به عنوان سوخت مصرف می کند. با این حال، قلب یک اندام متابولیک بسیار انعطاف پذیر است و می تواند منابع انرژی را بر اساس در دسترس بودن آنها تغییر دهد. قلب حتی می تواند از لاکتات، پیروات، گلیسرول و بتاهیدروکسی بوتیرات استفاده کند. در HF، ناهنجاری در پردازش انرژی در سطح میتوکندری رخ می دهد. بنابراین، علیرغم افزایش سطوح اسیدهای چرب آزاد و گلوکز (و همچنین جذب آنها در کاردیومیوسیت ها)، به دلیل مسدود شدن کمپلکس پیروات دهیدروژناز که منجر به تجمع آنها می شود، نمی توان آنها را به ترتیب به عنوان اسیدهای چرب آزاد و پیروات متابولیزه کرد. در سیتوزول سلول این باعث انحراف به سمت تولید متابولیت های میانی می شود که باعث تغییر سیگنال ها، سمیت چربی و گلوکوتوکسیسیته می شوند (۱۱۳، ۱۱۴). تغییر در اکسیداسیون سوبسترای انرژی مستلزم کاهش فعالیت چرخه کربس است که

کردند. بنابراین، مرحله ۱ DCM شامل بیماران بدون علامت با اختلال عملکرد دیاستولیک، مراحل ۲ و ۳ با اختلال عملکرد دیاستولیک و مرحله ۴ با HF علامت دار، فیروز و اتساع بطن چپ تعریف می‌شود (۶۶، ۱۱۸، ۱۱۹). هایپرگلیسمی فعالیت پروتئین کیناز-C را در فیروبلاست ها افزایش می‌دهد و باعث افزایش فیروز در هر دو فنوتیپ می‌شود. بنابراین وجود دیابت یک اثر کلیدی در افزایش سفتی بطن چپ خواهد داشت که بر ایجاد اختلال عملکرد دیاستولیک، هم در HFrEF و هم در HFpEF تأثیر می‌گذارد. این اختلال عملکرد اندوتلیال بر بازسازی قلب تأثیر می‌گذارد و در دسترس بودن نیتریک اکسید را کاهش می‌دهد که به نوبه خود فعالیت پروتئین کیناز-G را کاهش می‌دهد. این کاهش باعث کاهش انبساط و افزایش سفتی کاردیومیوسیت توسط هیپرفسفروریلاسیون پروتئین های اسکلت سلولی مانند تیتین می‌شود. در مقابل، در فنوتیپ گشاد شده HFrEF، از دست دادن کاردیومیوسیت ها توسط ایسکمی یا مسمومیت غالب است، از دست دادن ناشی از التهاب/خودایمنی، هایپرگلیسمی و لیپوتوکسیسته، که منجر به استرس اکسیداتیو توسط هیپوکسی بافتی می‌شود و اندازه بطن چپ با آسیب سارکومریک و فیروز جایگزین افزایش می‌یابد (۱۲۰).

به نوبه خود، گلوکز اضافی در گردش که به دلیل فقدان گیرنده های GLUT جذب نمی‌شود، پلی ال ها و هگزوزامین تولید می‌کند که مسیرهای پرواکسیدانی و پیش التهابی را فعال می‌کند و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) را ایجاد می‌کند، در نتیجه سمیت گلوکوتیزی را افزایش می‌دهد (۱۱۶). میوکارد در HF به دلیل افزایش تون آدرنرژیک، وجود مولکول های التهابی، استرس اکسیداتیو و هیپوپرفیوژن بافتی و سایر عوامل، مقاومت به انسولین را نشان می‌دهد. مقاومت به انسولین همچنین بر سایر مسیرهای سیگنالینگ مانند فسفاتیدیل-۳-کیناز/پروتئین کیناز-B (PI3K/Akt) و مسیرهای تیتین تأثیر می‌گذارد که باعث افزایش هیپرتروفی قلب و کاهش انبساط می‌شود (۱۱۷).

### اختلال در عملکرد اندوتلیال

دیابت از طریق کاهش اکسید نیتریک و سایر عوامل با اختلال عملکرد اندوتلیال همراه است. چندین داروی ضد دیابت با فعال کردن PI3K که فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیال را کنترل می‌کند، عمل می‌کنند. در واقع، کنترل شدید قند خون عوارض میکروواسکولار را کاهش می‌دهد، اما عوارض ماکرو عروقی را کاهش نمی‌دهد، که نشان دهنده یک اثر محافظتی احتمالی در سطح اندوتلیال فراتر از اثر گلیسمی است. برخی از مطالعات در ابتدا از وجود ۴ مرحله پیشرونده در DCM با اضافه شدن تدریجی اختلالات میکروسکوپی و ماکروسکوپی حمایت



شکل ۹- فنوتیپ های غالب در کاردیومیوپاتی (۸۰).

### اختلال در پرفیوژن میکروواسکولار عروق کرونر

گزارش‌های متعددی در مورد اختلالاتی در ذخیره جریان کرونر، حجم خون میوکارد و جریان خون میوکارد با افزایش مقاومت عروق کرونر در انسان‌های مبتلا به دیابت وجود دارد. نمونه‌های میوکارد که در کالبد شکافی در بیماران دیابتی مورد مطالعه قرار گرفتند، کاهش تعداد مویرگ‌ها و شریان‌ها را با افزایش ضخامت دیواره‌های شریانی مشاهده شده است. بیماران دیابتی همچنین حساسیت کمتری نسبت به افزایش ناشی از دی پیریدامول در جریان خون کرونر، با افزایش مقاومت عروق کرونر و کاهش ذخیره کرونری در طول کاتریزاسیون قلبی در داخل بدن نشان می‌دهند. یافته‌های مشابهی از افزایش مقاومت کرونر و کاهش ذخیره کرونر با استفاده از توموگرافی انتشار پوزیترون کل بدن به دست آمده است (۱۲۱-۱۲۳). شواهدی از بیماری میکروواسکولار، از جمله کاهش ذخیره جریان خون میوکارد، در قلب انسان دیابتی با استفاده از اکوکاردیوگرافی کنتراست به دست آمده است. به عنوان مثال، کاهش حساسیت به تست فشار سرد و افزایش ناشی از آدنوزین در جریان خون میوکارد، با افزایش مقاومت کرونر و کاهش ذخیره کرونر (از طریق توموگرافی انتشار پوزیترون)، و همچنین کاهش حجم خون و جریان خون میوکارد (از طریق اکوکاردیوگرافی کنتراست)، در بیماران T1D گزارش شده است. این اختلالات ریز عروقی ناشی از دیابت باعث کاهش رساندن اکسیژن و سایر مواد مغذی ضروری به میوکارد می‌شود. در واقع، نادر شدن عروق کرونر در قلب انسان به عنوان یک پیش‌بینی کننده فیروز قلبی شناخته شده است. این شواهد مربوط به اختلال میکروسیرکولاسیون (ریز جریان‌ها) در انسان‌های مبتلا به دیابت در مدل‌های تجربی دیابت ذکر شده است. چونندگان دیابتی به طور قابل توجهی کاهش تراکم مویرگی میوکارد را نشان می‌دهند. این اختلال قبل از فیروز قلبی ناشی از دیابت و به نوبه خود، کاهش تراکم قلب (حداقل در موش‌های دیابتی ناشی از STZ) ایجاد می‌شود (۱۲۴-۱۲۶). به طور مشابه، موش‌های T2D کاهش ذخیره جریان کرونر و افزایش مقاومت عروق کرونر را نشان می‌دهند. شواهد غیرمستقیم برای اختلال در

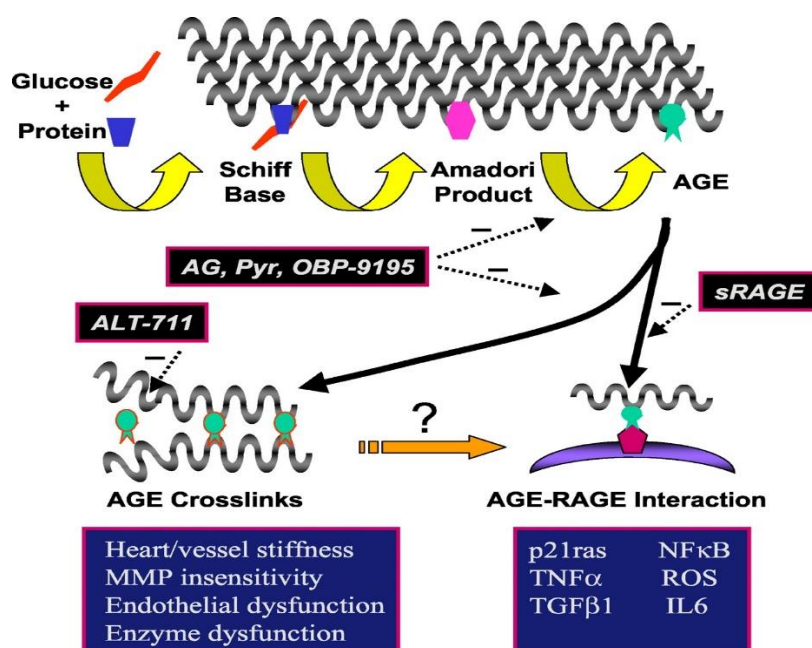
تراکم مویرگی در میوکارد دیابتی نیز از کاهش بیان قلبی VEGF رگ زایی (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و هر دو گیرنده آن، VEGF-R1 و VEGF-R2، در موش‌های صحرایی و انسان دیابتی ناشی می‌شود. این اختلالات ریز عروقی احتمالاً با اختلال در عملکرد اندوتلیال کرونری و افزایش سفتی ریز عروق در نتیجه دیابت قندی پایدار تشدید می‌شود (۱۲۷-۱۳۰). عوامل تعیین کننده ذخیره پرفیوژن میوکارد (MPR) عبارتند از: اختلال عملکرد اندوتلیال، کاهش تراکم مویرگ، استرس اکسیداتیو و فیروز میوکارد. کسانی که دیابت دارند MPR کمتری دارند که با حداکثر مصرف اکسیژن کمتر در تست ورزش قلبی ریوی مرتبط است. اختلال عملکرد، در T2D، ممکن است منجر به اکسیژن زدایی میوکارد شود که به نوبه خود باعث اختلال می‌شود. اسپاسم وازوموتور با واسطه التهابی باعث اختلال عملکرد میکروواسکولار کرونر می‌شود که توسط اختلال عملکرد اندوتلیال وابسته به IL-6 و TNF- $\alpha$  تشدید می‌شود (۱۳۱-۱۳۳).

#### AGE

AGE ها عمدتاً پروتئین‌هایی با عمر طولانی هستند که پس از قرار گرفتن در معرض قندها گلیکوزه می‌شوند، که خواص عملکردی آنها را تغییر می‌دهد. افزایش تشکیل AGE ثانویه به هیپرگلیسمی ممکن است پروتئین‌های ساختاری را تغییر داده و منجر به افزایش سفتی میوکارد شود. AGE ها می‌توانند باعث ایجاد پیوندهای عرضی در مولکول‌های کلاژن شوند، در نتیجه توانایی کلاژن را برای تخریب مختل می‌کنند، که منجر به افزایش فیروز همراه با افزایش سفتی میوکارد و اختلال در آرامش قلبی می‌شود. AGE ها همچنین از طریق گیرنده‌های AGE (RAGE) عمل می‌کنند، که بیان آن در قلب‌های دیابتی توسط استرس اکسیداتیو القا می‌شود. افزایش فعال‌سازی AGE و RAGE منجر به فعال‌سازی سیگنال‌دهی فاکتور هسته‌ای  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) می‌شود، که ممکن است به تغییر بیان ایزوفرم زنجیره سنگین  $\beta$ -میوزین (MHC) در قلب‌های دیابتی کمک کند. درمان با دهیدرواپی آندروسترون با فعال‌سازی RAGE ناشی از استرس اکسیداتیو هم در قلب بیماران دیابتی مقابله می‌کند و هم به عادی‌سازی سیگنال‌دهی NF- $\kappa$ B و سوئیچ ایزوفرم MHC

سارکوپلاسمی را طبیعی می‌کند. در یک مطالعه جداگانه، مشاهده شد که دیابت ناشی از STZ به طور قابل توجهی حداکثر و حداقل نرخ تغییر فشار در بطن را کاهش می‌دهد و فشار ایجاد شده LV توسط کاتتریزاسیون قلبی تعیین می‌شود. این اختلالات همودینامیک با حذف ژن RAGE جلوگیری شد (۱۳۶، ۱۳۷).

منجر می‌شود که رویدادهای اولیه در کاردیومیوپاتی دیابتی هستند (۵۵، ۶۱، ۱۳۴-۱۳۶). علاوه بر این، قلب موش‌های دیابتی STZ دارای AGE‌های متقاطع بر روی پمپ کلسیم ATPase (SERCA)-2a شبکه سارکوپلاسمی/آندوپلاسمی است که ممکن است با جذب  $Ca^{2+}$  سارکوپلاسمی (SR) را در میوسیت‌های قلبی مختل کند. درمان طولانی‌مدت با یک قطع کننده اتصال عرضی AGE تا حدی کارکرد کلسیم شبکه



شکل ۱۰- پاتوفیزیولوژی محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) (۱۳۸).

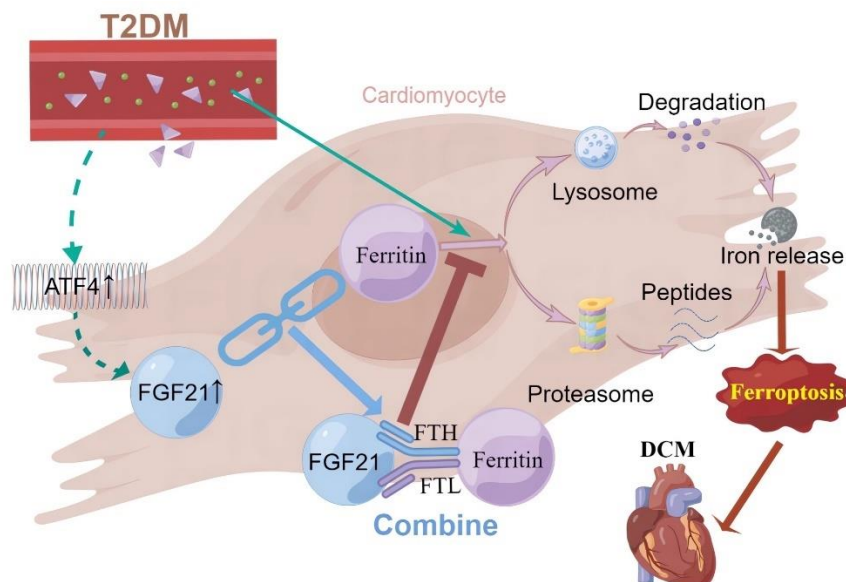
کمک کننده در بیماری قلبی دیابتی دخیل کرده است. به همین دلیل، در بیماران HF مبتلا به دیابت ملیتوس همزمان، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ACE یا آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین در بیماران با عملکرد کلیوی کافی توصیه شده است (۱۳۹-۱۴۴). دیابت شیرین همچنین با اختلال عملکرد اتونومیک، از جمله در سطح قلب (مانند ناهنجاری در تنظیم ریتم قلب)، که در بیماران و حیوانات مبتلا به دیابت مشاهده شده است، مرتبط است. اخیراً، FGF21 (فاکتور رشد فیروبلاست ۲۱) به عنوان یک هورمون مهم در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید در دیابت مطرح شده است که در بیماران دیابتیک نوع دوم در گردش خون افزایش می‌یابد. با

### تنظیم عصبی - هورمونی

دیابت با فعال سازی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون و اندوتلین-۱، هم از نظر سیستمی و هم در قلب و در هر دو زمینه بالینی و پیش بالینی مشهود است. از آنجایی که سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون یک تنظیم کننده حیاتی فشار خون (BP) است، هر دو افزایش پس بار ناشی از دیابت قندی ناشی از تنظیم سیستمیک رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون و اعمال مستقیم رنین آنژیوتانسین- قلبی سیستم آلدوسترون روی میوکارد به بازسازی ناشی از دیابت کمک می‌کند. در واقع، رویکردهای فارماکولوژیک و حذف ژنی برای هدف قرار دادن این سیستم‌ها در محدود کردن کاردیومیوپاتی دیابتی در مدل‌های حیوانی مؤثر است، و آن‌ها را به عنوان مکانیسم‌های

می‌کند تا به عنوان یک ترمز جبرانی در برابر اختلالات متابولیک بیشتر در دیابت عمل کند (۱۴۵-۱۴۸).

توجه به اینکه نشان داده شده است که FGF21 هم اکسیداسیون اسیدهای چرب و هم استفاده از گلوکز را افزایش می‌دهد، در حالی که همزمان لیپوزنز را کاهش می‌دهد، احتمالاً تلاش



شکل ۱۱- نقش FGF21 در بهبود DCM با مهار فروپتوز از طریق مسیر فریتین (۱۴۹).

نجات بیان miR-92a میوکارد در قلب موش T2D باعث حفظ عملکرد سیستولیک و دیاستولیک LV می‌شود. عدم تعادل miRهای مضر افزایش یافته در میوکارد (یا از دست دادن miRهای محافظ) در نتیجه دیابت قندی پایدار ممکن است به فنوتیپ خالص قلبی در این زمینه کمک کند (۱۳۹, ۱۵۰, ۱۵۱). سایر مولکول‌های RNA غیر کدکننده از جمله RNAهای غیرکدکننده طولانی و circRNA نشان داده‌اند که در مطالعات آزمایشگاهی توسط گلوکز بالا در فیروبلست‌های قلب و کاردیومیوسیت‌ها تنظیم می‌شوند. به همین ترتیب، RNAهای کوچک غیرکدکننده، از جمله خانواده U32a، U33 و U35a، به طور منفی هم سمیت چربی و هم متابولیسم گلوکز سیستمیک را تنظیم می‌کنند و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند. این مولکول‌های غیرکدکننده RNA ممکن است به طور بالقوه به عنوان کمک کننده به اجزای فنوتیپ میوکارد دیابتی ظاهر شوند. در نهایت، متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون (استیلاسیون و داستیلاسیون) در نتیجه دیابت شیرین در

### تنظیمات ژنتیکی و میکرو RNA ها

تغییرات در سطح تنظیم ژن قلبی، مانند مکانیسم‌های اپی ژنتیک و با واسطه miRNA، نیز به عنوان تنظیم کننده‌های فنوتیپ مشهود در مدل‌های بالینی قلب دیابتی، گزارش شده است. افزایش بیان یا گردش قلب سطوح چندین miRNA تک رشته‌ای کوچک و غیرکدکننده در دیابت، از جمله miR-21، miR-199a و همچنین در میوکارد انسان دیابتی (از جمله miR-199b، miR-210، miR-223، miR-34b، miR-34c و miR-650 در میان سایر موارد) مورد مطالعه قرار گرفت. سایر miRNAها در قلب دیابتی تنظیم نمی‌شوند، از جمله miR-1، miR-133a، miR-181a، miR-203 و miR-30c. اینکه آیا هر یک از این تغییرات یک پیامد در مقابل یک مکانیسم مسبب سببی در کاردیومیوپاتی دیابتی است، هنوز برای بسیاری از این موارد حل نشده است. MiR-203 معمولاً ممکن است نقش محافظتی در برابر اختلالات ناشی از گلوکز در مرگ یا اندازه کاردیومیوسیت و القای فیروز داشته باشد، در حالی که

بررسی کرده‌اند. برای مثال، دیابت شیرین با ناهنجاری‌هایی در متیلاسیون DNA در انسان (سلول‌های مزانشیمی قلب و بیوسی‌های قلبی) و میکروکارد جونندگان مرتبط است (۱۵۲-۱۵۴).

اندام‌های متعدد تغییر می‌یابد و به عنوان عوامل بالقوه در پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی، حداقل در مدل‌های حیوانی این بیماری، پیشنهاد شده است. در واقع، تعداد کمی از مطالعات اخیر حوزه تغییرات اپی ژنتیکی را در کاردیومیوپاتی دیابتیک

**جدول ۱- نقش miRNA اصلی در پیشرفت پاتولوژیک کاردیومیوپاتی دیابتی (۱۵۵).**

miRNA	Expression	Regulated genes	Pathophysiological mechanism
miR-1	↓	RyR2	Anti-hypertrophy/oxidative stress
	↑	MEF2A/GATA4	Anti-hypertrophy
		NRVMs/ET1, ISO	Pro-apoptosis
miR-1/206	↑	Pim-1	Pro-apoptosis
miR-9	↓	Hsp60	Pro-apoptosis
miR-21	↑	ELAVL1	Anti-pyroptosis
miR-29	↑	DUSP8	Pro-fibrosis
	↑	MCL-1	Cardiac structural damage
miR-30c/ 181a	↓	COL1A1/COL1A2/COL3A1/FBN1	Pro-fibrosis
	↓	p53/p21	Pro-apoptosis/pro-hypertrophy
miR-30d	↑	FOXO-3a	Pro-pyroptosis
miR-34a	↑	Bcl-2	Pro-apoptosis
miR-133a	↓	SGK1/IGFR1	Anti-hypertrophy
	↓	CTGF/TGF-β1	Anti-fibrosis
miR-141	↑	Slc25a3	Mitochondrial dysfunction
miR-144	↓	Nrf2	Anti-apoptosis/anti-oxidative stress
miR-150	↓	p300	Anti-hypertrophy
			Oxidative stress
miR-195	↑	Sirt1/B cell leukaemia/ lymphoma 2	Proapoptosis/prohypertrophy/ Oxidative stress
miR-200b	↓	VEGF/p300/SMAD2/ SMAD3/	Pro-fibrosis
	↑	ZEB1/ZEB2	Pro-inflammation
miR-200c	↑	ZEB1/ZEB2	Pro-inflammation
			Oxidative stress
miR-208a	↑	Pim-1	Pro-apoptosis
		Myostatin/GATA4	Pro-hypertrophy
miR-221	↑	p27	Impaired autophagy
miR-223	↑	Glut4	Disturbance of glucose metabolism
miR-320	↑	VEGF-c/Flk-1/IGF1/IGF1R/FGFs	Pro-apoptosis
miR-373	↓	MEF2C	Anti-hypertrophy
			Anti-oxidative stress
miR-378	↓	IGFR1	Anti-hypertrophy
	↑		Pro-apoptosis
miR-451	↑	CAB 39	Pro-hypertrophy
miR-483-3p	↑	IGF1	Pro-apoptosis

می‌شوند. miRNA ها بیان ژن را با دو مکانیسم تنظیم می‌کنند، یعنی سرکوب ترجمه یا با ترویج تخریب mRNA های هدف. ثابت شده است که تغییرات در سطوح miRNA فردی نقش مهمی در پیدایش مسیر انواع بیماری‌ها از جمله دیابت دارد. گزارش‌های اخیر نقش miR-143، miR-181، miR-103

در کاردیومیوپاتی دیابتی که با تغییراتی در الگوهای بیان ژن همراه است تحت تاثیر microRNA ها (miRNAs) قرار می‌گیرد. این تنظیم‌کننده‌های بیان ژن، RNA های تک رشته‌ای درون‌زا، غیرکدکننده با طول متوسط ۲۲ نوکلئوتید هستند و توسط تکرارهای معکوس کوتاه درون ژنوم کدگذاری

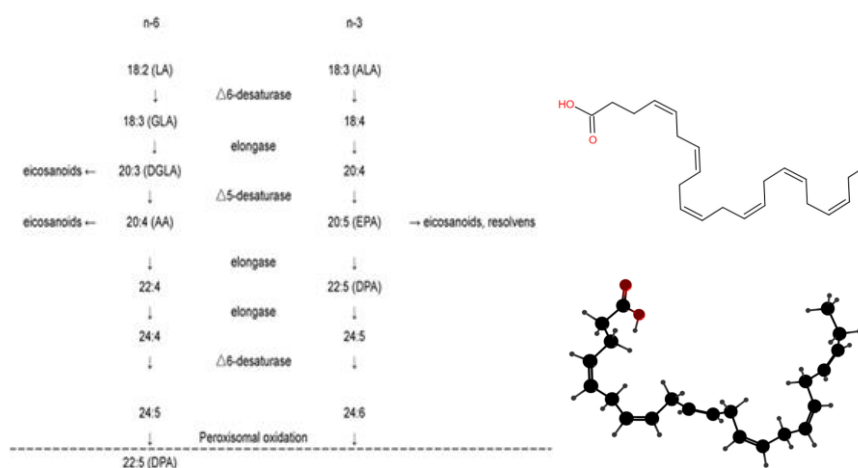
می‌باشد که به ندرت از آن استفاده می‌شود. اسید های چرب اشباع با توجه به اینکه در زنجیره آسیل چرب خود پیوند دوگانه ندارد به طور محکم کنار هم قرار می‌گیرند، هنگامی که یک پیوند دوگانه cis به زنجیره آسیل متصل شود در نتیجه زنجیره به هم بسته و نقطه ذوب آنها کاهش می‌یابد. زنجیره آسیل دوکوزاهگزانوئیک اسید با توجه به اینکه ۶ پیوند دوگانه cis دارد به شدت پیچ خورده است و به آن خواص ساختاری و عملکردی منحصر به فردی می‌دهد (۱۶۳). دوکوزاهگزانوئیک اسید در طول سالیان گذشته به عنوان یک ماده موثر در بافت های انسان اهمیت زیادی داشته است. بر اساس این دیدگاه که تمدن بشری از فصل مشترک خشکی و دریا آغاز شده است، اما همه ی آنها از میزان مصرف یکسان دوکوزاهگزانوئیک اسید غذاهای دریایی بهره‌مند نبودند، چه کسانی که در مناطق خشکی زندگی می‌کردند که به غذاهای دریایی دسترسی کافی نداشتند از دوکوزاهگزانوئیک اسید بسیار کمی در رژیم غذایی خود نسبت به کسانی که در مناطق ساحلی زندگی می‌کنند، بهره‌مند بودند (۱۶۴-۱۶۶). اسید آلفا لینولنیک موجب افزایش سطح دوکوزاهگزانوئیک در افراد ساکن در سطوح خشکی می‌شود. تبدیل اسید آلفا لینولنیک به دوکوزاهگزانوئیک اسید توسط آنزیم دلتا-۶-دساتوراز (D6D) کاتالیز می‌شود، که فعالیت این آنزیم به عوامل مختلفی از جمله اشباع شدن یا نشدن اسید های چرب، میزان مصرف ریزمغذی های ضروری، سن و جنسیت بستگی دارد (۱۶۳)، (۱۶۷-۱۷۶).

miR-107 و miR-802 را در تنظیم متابولیسم گلوکز سیستمیک و حساسیت به انسولین نشان می‌دهند، بنابراین miRNAها در پاتوژنز مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ نقش دارند (۱۵۴، ۱۵۶، ۱۵۷). تغییر در محتوای miRNA می‌تواند یک مکانیسم قابل قبول است که می‌تواند با تغییرات در عملکرد قلب مرتبط باشد. اختلال در تنظیم جهانی دستگاه بیورژن miRNA در قلب توسط حذف دایسر مخصوص قلب منجر به کاردیومیوپاتی اتساع یافته سریع و نارسایی قلبی می‌شود. مطالعات اخیر همچنین اختلال در تنظیم miRNA های خاص را با پاتوفیزیولوژی کاردیومیوپاتی دیابتی مرتبط کرده است. MicroRNA-1 که تقریباً ۴۰٪ از کل مجموعه miRNA می‌تواند را تشکیل می‌دهد، نشان داده است که Pim-1 را در موش های دیابتی نوع ۱ ناشی از STZ کاهش می‌دهد و بازیابی سطح Pim-1 از آپوپتوز کاردیومیوسیت، اتساع بطن و نارسایی جلوگیری می‌کند (۱۵۸). بیان می‌تواند miRNA-133 در مدل خرگوش ناشی از آلوکسان دیابت نوع یک افزایش می‌یابد و miRNA-133 با تنظیم بیان CTGF محتوای بافت همبند را تعدیل می‌کند، که نشان می‌دهد سهم آن در القای فیروز در قلب های دیابتی است. با توجه به اینکه ژنوم انسان ممکن است بیش از ۱۰۰۰ miRNA را رمزگذاری کند و بیش از ۶۰ درصد از ژن های پستانداران ممکن است اهداف حفاظت شده miRNA ها را نشان دهند، و با در نظر گرفتن داده های قانع کننده ای که نقشی را برای miRNA های خاص در تنظیم متابولیسم سیستمیک حمایت می‌کنند، به نظر می‌رسد که این احتمال وجود دارد که مطالعات آینده اختلالات جدیدی را در miRNA های خاص دیگری که ممکن است به نقص های مولکولی که مشخصه دیابت است کمک کند، شناسایی کند (۱۵۹-۱۶۱).

### دوکوزاهگزانوئیک اسید

دوکوزاهگزانوئیک اسید<sup>۱</sup> (DHA) به عنوان یک اسید چرب غیراشباع با زنجیره بلند شناخته می‌شود (۱۶۲). در نام گذاری اسید های چرب، دوکوزاهگزانوئیک اسید به صورت ۳-۶:۲۲ یا n-۳ ۲۲:۶ نشان داده شده است که نام رایج آن سروونیک اسید

<sup>1</sup> Docosahexaenoic acid



شکل ۱۲- ساختار شیمیایی دو کوزاهگزانوئیک اسید (۱۷۷، ۱۷۸).

که PPAR- $\gamma$  در بافت چربی و سلول‌های التهابی فعالیت می‌کند و به تنظیم تمایز سلول‌های چربی و پاسخ‌های متابولیکی کمک می‌کند. این گیرنده‌ها با اتصال به لیگاندهایی مانند n-3 LCPUFA و واسطه‌های لیبیدی فعال می‌شوند. دو کوزاهگزانوئیک اسید می‌تواند PPARها را فعال کند و تعدادی از ژن‌های هدف PPAR را تنظیم مثبت نماید. این فعالیت ممکن است به کاهش غلظت تری‌گلیسیرید پلاسما، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش التهاب کمک کند (۱۸۱-۱۸۵).

(۳) چندین گیرنده جفت‌شده با پروتئین G (GPRs) قادر به اتصال به اسیدهای چرب با توجه به ویژگی‌های ساختاری آنها هستند. GPR40 و GPR120 هر دو می‌توانند اسیدهای چرب زنجیره بلند را متصل کنند و در انتقال سیگنال فعال هستند. GPR120 به طور خاص در سلول‌های چربی و ماکروفاژهای التهابی بیان می‌شود و نقش مهمی در سیگنال‌دهی ضدالتهابی دارد. EPA و DHA می‌توانند فعال‌سازی ژن‌های وابسته به GPR120 را ترویج کنند و چندین اثر ضد التهابی DHA در سلول‌های نابودکننده به واسطه GPR120 رخ می‌دهد. همچنین، دو کوزاهگزانوئیک اسید انتقال ناقل گلوکز GLUT4 را به سطح سلول‌های چربی افزایش می‌دهد، که با افزایش

تولید کنندگان اولیه دو کوزاهگزانوئیک اسید، موجودات تک سلولی به نام فیتوپلانکتون‌ها هستند که در سطوح بالای اقیانوس‌ها زندگی می‌کنند و از انرژی نور خورشید برای تولید زیستی مولکول‌های دو کوزاهگزانوئیک اسید استفاده می‌کنند. ماهی‌ها و جانداران دریایی به دلیل اینکه توانایی کافی برای تبدیل زنجیره‌های اسید چرب کوتاه تر به دو کوزاهگزانوئیک اسید را ندارند، از پلانکتون‌ها که حاوی دو کوزاهگزانوئیک اسید هستند تغذیه می‌کنند (۱۷۹). مکانیسم عمل دو کوزاهگزانوئیک اسید به این صورت می‌باشند:

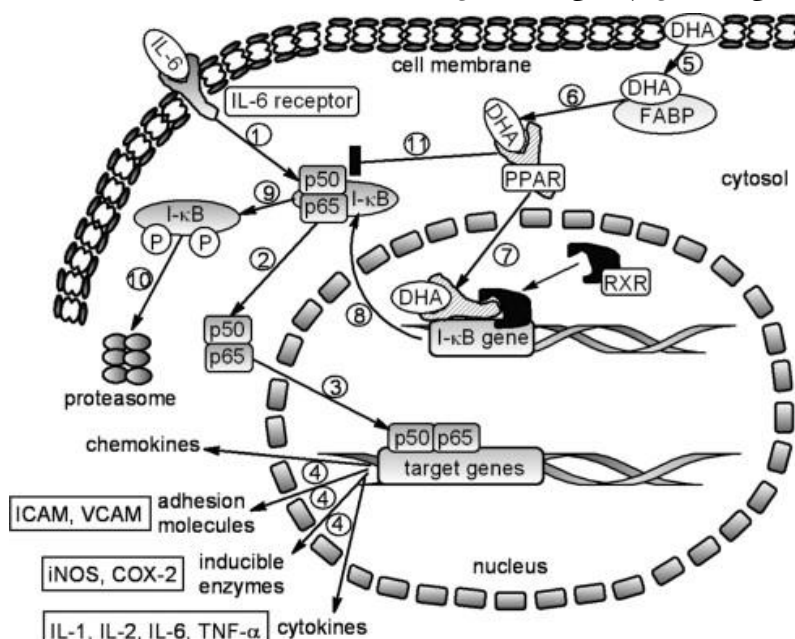
(۱) ویژگی‌های دو کوزاهگزانوئیک اسید به حفظ سیالیت غشاء، عملکرد پروتئین‌های غشایی و تشکیل پلنفرم‌های سیگنالینگ (رافت‌های لیبیدی) کمک می‌کند. دو کوزاهگزانوئیک اسید به دلیل ساختار سه‌بعدی و غیراشباع خود، تأثیر زیادی بر نظم غشایی و رفتار سلول‌ها دارد (۱۸۰).

(۲) گیرنده‌های فعال‌شده با تکثیر پراکسی زوم (PPARs) فاکتورهای رونویسی هستند که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن و پاسخ سلول‌ها به محیط دارند. چند ایزوفرم از PPARها وجود دارد، از جمله PPARs و PPAR- $\gamma$  و PPAR- $\alpha$  عمدتاً در کبد بیان می‌شود و در تنظیم متابولیسم لیبیدها و اکسیداسیون اسیدهای چرب نقش دارد، در حالی

عضلات صاف دارند. پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها و لکوترین‌ها از اسید آراشیدونیک تولید می‌شوند و بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. EPA و DHA همچنین می‌توانند تولید این واسطه‌ها را کاهش دهند، که ممکن است به کاهش التهاب و بهبود عملکرد ایمنی کمک کند. این واسطه‌ها می‌توانند التهاب را کاهش داده و به پاسخ‌های التهابی کمک کند (۱۸۷، ۱۸۸).

جذب گلوکز مرتبط است، و این اثرات با ناک اوت GPR120 لغو می‌شود، نشان‌دهنده نقش GPR120 در برخی اقدامات متابولیکی دوکوزاهگزانوئیک اسید حائز اهمیت است (۱۸۶).

۴) اسیدهای چرب غیر اشباع چندگانه (PUFA) مانند لینولئیک اسید، دی هومو گاما لینولئیک اسید، آراشیدونیک اسید، EPA، DPA و DHA به تولید واسطه‌های لیپیدی فعال زیستی کمک می‌کنند که نقش مهمی در التهاب، ایمنی، واکنش پلاکتی و انقباض

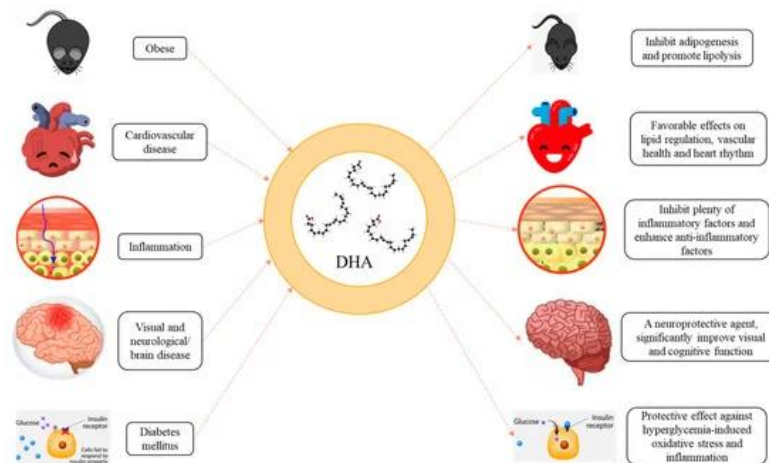


**شکل ۱۳-** نقش اسید دوکوزاهگزانوئیک (DHA) در مسیر سیگنالینگ فاکتور NF-κB، واسطه التهاب را از طریق فعال شدن PPAR سرکوب می‌کند. ۱- سایتوکین‌های پیش‌التهابی NF-κB را فعال می‌کنند. ۲- آزادسازی NF-κB. NF-κB وارد هسته سلول می‌شود و به عنوان فاکتور رونویسی ژن‌های کدکننده پروتئین‌های پیش‌التهابی عمل می‌کند. ۳- رونویسی و ترجمه این ژن‌ها. ۴- آزادسازی و انتقال DHA. ۵- فعال شدن PPAR، دایمر شدن آن با گیرنده رتینوئید X (RXR) و اتصال به پروموتور ژن I-κB. ۶- پروتئین I-κB جدا کننده NF-κB. ۷- فسفوریلاسیون NF-κB پروتئین بازدارنده (I-κB) و تخریب بعدی آن در یک پروتئازوم. ۸- PPAR فعال شده با NF-κB تداخل می‌کند و اتصال آن به پروموتورهای ژن‌های هدف را مهار می‌کند (۱۸۹).

که موجب بروز فشارخون، التهاب و دیابت می‌شود. براساس شواهد اپیدمیولوژیک مصرف دوکوزاهگزانوئیک اسید از بروز بیماری قلبی-عروقی محافظت می‌کند (۱۹۰-۱۹۲).

### نقش دوکوزاهگزانوئیک اسید در بافت قلب

از عوامل موثر در بیمارهای قلبی عروقی می‌توان به کاهش غلظت لیپوپروتئین با چگالی بالا، افزایش غلظت تری گلیسیرید و نیز افزایش لیپوپروتئین با چگالی کم و کلسترول اشاره کرد



شکل ۱۴- عملکرد DHA در سیستم های تحویل (۱۷۷).

مهم در دوکوزاهگزانوئیک اسید بهبود وضعیت پروفیل های لیپیدی است که با کاهش تری گلیسیرید همراه است (۱۷۷). تری گلیسیرید ها یکی از عوامل پیش بینی کننده برای بیماری های قلبی عروقی است که سطح بالای این فاکتور موجب آترواسکلروز و در نهایت به مرگ ناگهانی افراد منجر می شود (۲۰۳). اما، در نقطه مقابل مصرف دوکوزاهگزانوئیک اسید توسط افرادی که دارای سطح پایین دوکوزاهگزانوئیک اسید در پلاسما خود هستند به کاهش آترواسکلروز عروق کرونر کمک می کند (۲۰۴). از طرفی مطالعات از نقش موثر دوکوزاهگزانوئیک اسید در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی با کسر جهشی حفظ شده (HFpEF) جبران نشده حاد حکایت دارد که با سطوح پایینی از دوکوزاهگزانوئیک اسید برخوردار بودند و با افزایش مرگ و میر مواجه شدند. این یافته ها نشان می دهد که سطح دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) در پلاسما این بیماران یک شاخص مهم در پیش بینی از این بیماری باشد و اندازه گیری آن ممکن است به شناسایی بیماران پر خطر کمک کند. لذا دوکوزاهگزانوئیک اسید به مقدار فراوان در غشای سلول های قلبی یافت می شود و مقدار آن به طور مستقل با مرگ و میر در ارتباط است. همچنین دوکوزاهگزانوئیک اسید به عنوان اسید چرب امگا-۳، نقش مهمی در حفاظت از سلامت قلب ایفا می کند (۲۰۵-۲۱۲). دوکوزاهگزانوئیک اسید به کاهش آسیب میتوکندری ناشی از LPS در سلول های قلبی HL-1،

دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) با وارد شدن به غشای سلولی، عملکرد سلول را با تعامل با پروتئین های متصل به غشاء و لیگاند های درون سلولی تغییر دهد و با اثر بر سیگنال دهی سلولی، بیان ژن و تولید واسطه های لیپیدی بر عملکرد ایمنی، التهاب، انقباض عضلات صاف، انقباض عروق، ضربان قلب، لخته شدت خون و واکنش پلاکتی تاثیر گذار باشد (۱۹۳). مطالعات نشان داده اند که مصرف دوکوزاهگزانوئیک اسید موجب کاهش فشار خون شریانی، هایپرتروفی دیوار بطن چپ (LVH) و سطوح نشانگرهای التهابی مثل IL-1، TNF، CRP، IL-6 می شود و به بهبود پروفایل لیپیدی (LDL، HDL، TC، TG) کمک می کند (۱۹۴، ۱۹۵). اما در مطالعات بعدی مصرف روغن ماهی تن به مدت طولانی در بهبود عملکرد آندوتلیال نقش دارد. زنان در بافت خود دوکوزاهگزانوئیک اسید بیشتری نسبت به مردان دارند و برای متابولیزه کردن اسید لینولنیک به دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) ظرفیت بالاتری دارند (۱۹۶). دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) از طریق اسید آلفالینولنیک به بهبود عملکرد آندوتلیال منجر می شود و از بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی و آریتمی های قلبی پیشگیری می کنند و میزان مرگ و میر آنها را کاهش می دهد و با سرکوب نشانگرهای التهابی از تصلب شرایین جلوگیری می کند. علاوه بر این مکمل با بهبود وضعیت انتی اکسیدانی در بافت قلب نقش آفرینی می کند (۱۹۷-۲۰۲). همان طور که اشاره شد یکی از موضوعات

دوکوزاهگزانوئیک اسید با کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی از جمله TNF-a، IL-6، باعث کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژنی و بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو از بروز آپوپتوز پیشگیری می‌کند (۲۲۴، ۲۲۵). میتوکندری در حفظ تعادل بین تجزیه و سنتز لیپیدها در کاردیومیوسیت‌ها نقش اصلی را بر عهده دارد و کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب، میتوکندری را دچار اختلال عملکردی در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک و دیابت می‌کند (۲۲۶).

بیماران دیابتی بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی قرار دارند. یکی از عوامل اصلی پیشرفت عوارض عروقی دیابت، اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف عروقی (VSMCS) بوده و منجر به تغییرات هموستاز عروقی می‌شود (۲۲۷-۲۲۹). آسیب اندوتلیال، تکثیر سلول‌های عضله صاف، فعال شدن پلاکت‌ها و افزایش التهاب منجر به ایجاد آترواسکلروز در دیابت می‌شود (۲۲۷، ۲۳۰). سلول‌های فوم که منجر به تولید سیتوکین‌های التهابی شده در التهاب عروقی، تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ی صاف (VSMCS) و پیشرفت آترواسکلروتیک نقش دارند سیتوکین‌های TNF-a و IL-1 در سلول‌های ماهیچه‌ی صاف منجر به رشد و تکثیر آنها و با افزایش فعالیت NF-KB منجر به بیان مولکول‌های چسبندگی می‌شود، همچنین گونه‌های فعال اکسیژن با تحریک سیگنال‌دهی NF-KB در التهاب عروقی نقش دارد (۲۳۱). PPARy با بیان در تمام سلول‌های دخیل در ضایعات آترواسکلروتیک از سیستم قلبی-عروقی در برابر ضایعات آترواسکلروتیک محافظت کرده و با مهار NF-KB در سلول‌های اندوتلیال نقش ضد التهابی ایفا می‌کند. در همین راستا نتایج مطالعات حاکی از این است که مصرف مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید منجر به افزایش فعالیت PPARy می‌شود که PPARy در تنظیم متابولیسم لیپیدها و محافظت از عروق خونی نقش مهمی بر عهده دارد (۲۳۲، ۲۳۳). در بیماران دیابتی، به دلیل افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در قلب با سنتز زیاد تری گلیسیرید روبرو هستیم که منجر به اختلال و ایجاد لیپوتوکسیسیتی سلولی در قلب دیابتی می‌شود (۲۳۴). PPARa به عنوان گیرنده و فاکتور رونویسی شده

مهار استرس اکسیداتیو، تنظیم دینامیک میتوکندری و کاهش آپوپتوز، اثرات محافظتی نشان داد. دوکوزاهگزانوئیک اسید به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی به گزینه مناسب برای درمان کاردیومیوپاتی ناشی از سپسیس تبدیل می‌کند (۱۸۵، ۲۱۳-۲۱۵). با بررسی مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید به همراه EPA در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر مشخص کرد که مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید موجب کاهش تری گلیسیرید و حوادث قلبی در بیماران با رگرسیون پلاک چربی شد (۲۱۶). در همین راستا، مقدار بالای دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) در خون مویرگی، با کاهش AUC QRS و دامنه موج R در الکتروکاردیوگرام همراه بود. به طوری که مقدار بالاتر دوکوزاهگزانوئیک اسید ممکن است با بهبود کارایی رابطه ولتاژ QRS با توده‌ی بطن چپ، اثرات محافظتی بر قلب داشته باشد. از طرفی، مکانیسم‌های تعامل مستقیم دوکوزاهگزانوئیک اسید با کانال‌های یونی (کلسیم، سدیم و پتاسیم)، افزایش سیالیت غشای کاردیومیوسیت‌ها، خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی به تقویت ثبات الکتریکی قلب و کاهش خطر آریتمی می‌انجامد (۲۱۷).

### دوکوزاهگزانوئیک اسید و قلب دیابتی

کاردیومیوپاتی که اغلب به نارسایی قلبی دچار می‌شود با اختلال در ساختار میوکارد و عملکرد غیر طبیعی قلب همراه است و یک عارضه جدی و شایع در دیابت می‌باشد. دوکوزاهگزانوئیک اسید که جزء اسیدهای چرب ضروری می‌باشد در بیماری قلبی-عروقی و دیابت اثر محافظتی دارد (۱۵۰، ۲۱۸، ۲۱۹). در غشای داخلی میتوکندری، فسفولیپیدی به نام کاردیولپین وجود دارد که برای عملکرد طبیعی میتوکندری ضروری بوده و با مصرف مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید باعث افزایش سطح این فسفولیپید در غشای داخلی میتوکندری می‌شود (۲۲۰، ۲۲۱). کاردیومیوسیت‌ها با توجه به عملکردی که دارند نیازمند انرژی زیادی هستند که مقادیر اضافی اسیدهای چرب منجر به تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن، اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش آپوپتوز در سلول‌های کاردیومیوسیت‌ها می‌شود (۲۲۲، ۲۲۳).

نقش مهمی در کنترل رونویسی ژن‌های دخیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب قلب دارد (۲۳۵). چربی و گلوکز مازاد باعث اختلال در عملکرد اندوتلیال شده و بر هم خوردن متابولیسم آنها موجب دیابت می‌شود، لذا کاهش چربی و گلوکز خون به درمان این بیماران کمک می‌کند. وزیکول‌های خارج سلولی کوچک (sEVs)، واسطه ارتباط سلول-سلول و تنظیم عملکردهای زیستی در سلول‌های گیرنده را حمل می‌کند، P70S6K، P-Akt، p-GSK3B و گیرنده p-انسلین که نشان دهنده ارتباط آن با بروز مقاومت به انسولین است در سرم‌های sEVs وجود دارند. در حفظ فعالیت انسولین سلولی مکانیسم پروفایل لیپیدی نقش دارد و لیپیدهای که تعداد کربن و پیوند دوگانه بیشتری دارند موجب کاهش خطر ابتلا به دیابت می‌شود (۲۳۶). دوکوزاهگزانوئیک اسید به دلیل اثرات محافظتی از کاردیومیوپاتی و اختلال عملکرد میوکارد به بهبود التهاب در اثر از بین بردن فعال سازی التهابی NLRP3 و جلوگیری از فعال سازی کاسپاز-۱ و ترشح IL-1b می‌شود (۲۳۷). همچنین مصرف آنها خطر ابتلا به بیماری قلبی را کاهش می‌دهد و دارای اثرات ضد التهابی، ضد آریتمی و ضد تجمع، پیشرفت عملکرد اندوتلیال، کاهش تری گلیسیرید، کاهش فشار خون، کاهش ضربان قلب و بهبود سلامت قلب و عروق می‌شود (۲۳۸).

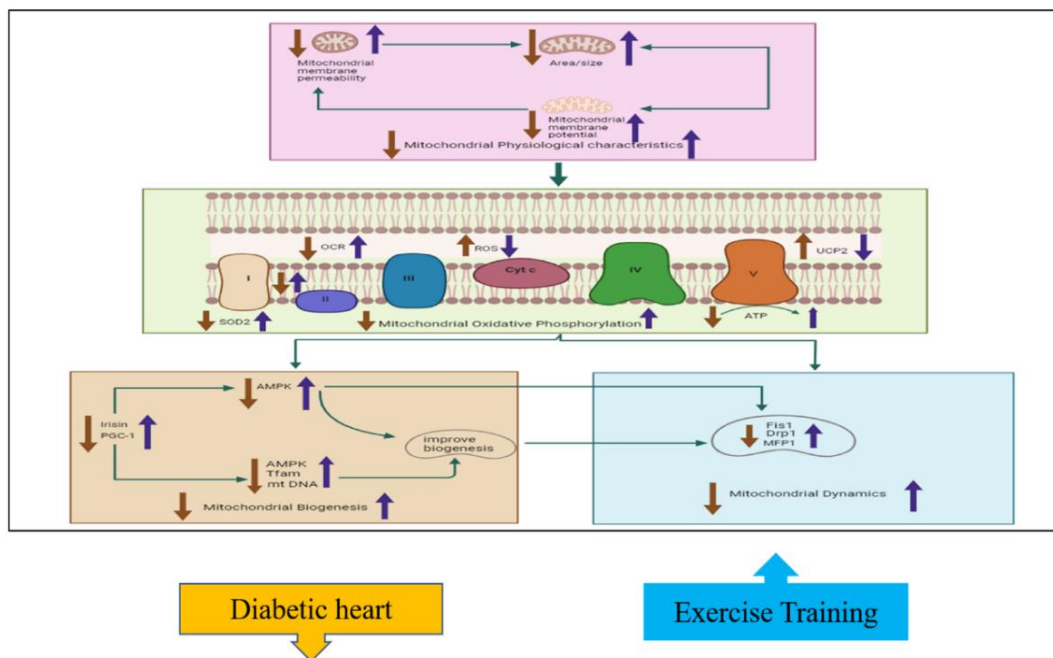
### نقش تمرینات ورزشی

اختلال در حساسیت به انسولین یکی از مباحث مهم در بیماران دیابتی به شمار می‌رود که در بخش این اهمیت دو چندان می‌شود. همچنین کاهش بیان انتقال دهنده های گلوکز (Glut-4) می‌تواند باعث اختلال در انتقال گلوکز، استرس اکسیداتیو، التهاب، تغییر مدیریت کلسیم و اختلال اتوفآژی روبرو شود. از طرفی نقش میتوکندری به عنوان اندامکی مهم در بدن انسان که در تولید انرژی، رشد و واکنش های ردوکس نقش موثری بازی می‌کند در این بیماری تحت تاثیر قرار می‌گیرد اما در نقطه مقابل انجام تمرینات ورزشی باعث بهبود عملکرد میتوکندری می‌شود (۱۲۲، ۱۳۹، ۲۳۹-۲۴۳). به طوری که تغییراتی در بافت قلب بیماران دیابتی باعث کاهش تولید انرژی، کاهش نسبت

کنترل تنفسی در سطوح پایین تر سوپر اکسید دیسموتاز می‌شود (۲۴۴). تولید گونه های فعال اکسیژن، با بروز استرس اکسایشی در سطح سلولی شده و انجام تمرینات ورزشی در شدت های متوسط با بهبود وضعیت آنزیم های آنتی اکسیدانی در پیشگیری از این وضعیت موثر است (۲۴۵، ۲۴۶). تمرینات ورزشی با کاهش تولید ROS و افزایش فعالیت زنجیره انتقال الکترون در بهبود عملکرد میتوکندری ایفای نقش می‌کند و پروتئین های دخیل در بیوژنز میتوکندری همچون AKT، PGC-1a، TFAM را در قلب دیابتی تنظیم می‌کند (۲۴۷، ۲۴۸). یکی دیگر از عوامل موثر در ایجاد دیابت به افزایش وزن مربوط است که بافت قلب و سیستم تنفسی را با اختلال روبرو می‌کند و تمرینات ورزشی با تعدیل اکسیداتیو چربی و نیز افزایش حساسیت به انسولین در این بیماری موثر است (۲۴۹). از طرفی انجام تمرینات ورزشی نشانگرهای پیش التهابی همچون TNF- $\alpha$ ، IL-6 را کاهش می‌دهد (۲۵۰). همان طور که بیان شد نقش مواد غذایی حاوی دوکوزاهگزانوئیک اسید با کنترل قند خون و التهاب به بهبود عملکرد قلب و عروق در بیماران دیابتی کمک می‌کند. مطالعات نشان دادند انجام تمرینات ورزشی با شدت بالا همراه با مصرف مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید در راستای بهبود کنترل قند خون و مقاومت به انسولین، کاهش خطر بیماری قلبی عروقی و توده چربی گام بر میدارد (۲۵۱). همچنین مصرف طولانی مدت مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید با بهبود اتساع عروق و توسعه جریانات خونی از طریق افزایش نیتریک اکساید موجب کاهش ضربان قلب در حین انجام تمرینات ورزشی و بهبود عملکرد ورزشکاران می‌شود، به طوری که افزایش فراهمی زیستی این فاکتور موجب تغییرات مثبتی در فاکتور هیپرلازیه کننده مشتق از آندوتلیوم و پروستاگلاندین می‌شود (۲۵۲). علاوه بر این مصرف مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید از طریق تنظیم مسیر های سیگنالینگ PPAR $\gamma$ ، NF-KB اثر ضد التهابی خودش را ایفا می‌کند (۲۵۳-۲۵۵) و از آنفارکتوس میوکارد و آترواسکلروز پیشگیری می‌کند (۲۵۶). کاهش توده عضلانی و عملکرد عضلانی، افزایش توده چربی، سارکوپنی پیشرونده منجر به اختلالات

خود استفاده می‌کنند از بروز این بیماری های متابولیک جلوگیری می‌کند (۲۵۷).

متابولیک و افزایش بیماری های متابولیک همچون دیابت و بیماری قلبی عروقی منجر می‌شود. افرادی که تمرینات ورزشی منظم و مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید در برنامه رژیم غذایی



**شکل ۱۵** - اثرات ورزش بر عملکرد میتوکندری قلب، از جمله ویژگی های فیزیولوژیکی، فسفوریلاسیون اکسیداتیو، بیوژنز، و پویایی. این شکل فرضی نشان می‌دهد که چگونه تمرین ورزشی با تأثیر بر پارامترهای مختلف، عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشد. خواص فیزیولوژیکی، از جمله پتانسیل غشای میتوکندری، نفوذپذیری، و اندازه میتوکندری، در قلب دیابتی کاهش یافت اما با تمرین ورزشی افزایش یافت. ویژگی های فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری نیز با تمرینات ورزشی بهبود می‌یابد. چنین بهبودهایی شامل افزایش SOD2، ATP، و فعالیت پیچیده، با کاهش سطوح UCP2 و ROS است. عوامل بیوژنز میتوکندری مانند PGC1 و Irisin، AMPK، Tfam و mt-DNA را فعال می‌کنند. اینها به نوبه خود بیوژنز را با کاهش بیان عوامل Fis1 و MFP1، Drp1 میتوکندریایی بهبود می‌بخشند. فلش آبی نشان دهنده افزایش با تمرین ورزشی است در حالی که رنگ نارنجی نشان دهنده کاهش پارامترهای مختلف در عملکرد میتوکندری در قلب دیابتی است (۲۵۸).

### نتیجه گیری

حضور دوکوزاهگزانوئیک اسید در سطح پلازما سبب کاهش رگرسینون پلاک چربی کرونر می‌شود (۲۱۶). مصرف منظم مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید سبب کاهش اختلال عملکرد آندوتلیال و جلوگیری از CVD می‌شود (۱۷۸)، مصرف ماهی دریایی و غذاهای دریایی سبب افزایش دوکوزاهگزانوئیک اسید در سطح بدن شده و با افزایش آن در سطح سلول های خون سبب کاهش پیشرفت آترواسکلروز عروق کرونر می‌شود (۲۶۳). از طرفی دوکوزاهگزانوئیک اسید باعث افزایش فعالیت PPAR $\gamma$  شده و در حفاظت از آندوتلیال نقش دارند (۲۶۴). مطالعات زیادی اثر مفید بودن مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید بر کاهش تری گلیسیرید، کاهش فشار خون، ضد آریتمی و ضد ترومبوتیک نشان می‌دهد (۲۳۸).

نتایج مطالعات مذکور نشان می‌دهد که مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید از طریق تغییر دادن لیپوپروتئین ها و چربی های خون نقش موثری در تعادل التهابی و هموستاز قلبی عروقی ایفا می‌کند (۲۵۹). همچنین با کاهش سطح تری گلیسیرید نقش محافظت از قلب را بر عهده دارد (۱۱، ۲۶۰) و با تقویت پروفایل ضد التهابی اکسی لیپین، بیان ژن التهابی را کاهش می‌دهد (۲۰۳، ۲۶۰). همچنین HFpEF یک بیماری پر خطر می باشد که حضور دوکوزاهگزانوئیک اسید در سطح پلازما به شناسایی این نوع بیماری در افراد کمک می‌کند (۲۶۱)، علاوه بر این، دوکوزاهگزانوئیک اسید به آسیب های میتوکندری و اختلال عملکردی آن کمک می‌کند (۲۶۲).

اکسیداتیو میتوکندری قلبی و بهبود عملکرد میتوکندری می‌شود (۲۵۸). تمرینات ورزشی باعث کاهش وزن بدن و چربی شده و تاثیر مثبتی بر کاهش التهاب و جلوگیری از بیماری قلبی عروقی می‌شود (۲۵۰). علیرغم بررسی و پیشرفت های بزرگ در این زمینه هنوز تعدادی سوال بدون پاسخ وجود دارد که میتواند جزو موضوعات تحقیق آینده قرار گیرد. اینکه به ارتباط بیماری دیابت با سایر بیماری ها در بافت های دیگر مورد بررسی قرار گیرد و نقش دوکوزاهگزانوئیک اسید در بیماریهای مشترک چه نقش عمده‌ای دارند.

دوکوزاهگزانوئیک اسید از مسیر سیگنالینگ NO ، iNOS ، NF-KB در برابر التهاب ناشی از DOX جلوگیری می‌کند (۲۳۷). تمرینات ورزشی منظم اثر ضد التهابی داشته و با افزایش جریان خون سبب گشاد شدن عروق سیستمیک می‌شود و اگر مکمل دوکوزاهگزانوئیک را همراه با تمرینات ورزشی مصرف کنیم اثرات مفید آن دو چندان می‌شود (۲۵۳). مصرف مکمل دوکوزاهگزانوئیک اسید همراه با انجام تمرینات ورزشی باعث بهبود عملکرد قلبی عروقی می‌شود (۲۵۷)، همچنین در تنظیم ژن های مربوط به التهاب و بازسازی عضلات نقش دارد (۲۵۴). تمرینات ورزشی باعث افزایش فسفوریلاسیون

## Reference

- Rahbarghazi A, Alamdari KA, Rahbarghazi R, Salehi-Pourmehr H. Co-administration of exercise training and melatonin on the function of diabetic heart tissue: a systematic review and meta-analysis of rodent models. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2023;15(1):67.
- Adarme-Vega TC, Thomas-Hall SR, Schenk PM. Towards sustainable sources for omega-3 fatty acids production. *Current opinion in biotechnology*. 2014;26:14-8.
- Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Advances in food and nutrition research*. 2012;65:211-22.
- Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacological research*. 1999;40(3):211-25.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(21):2015-26.
- Tortosa-Caparrós E, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017;57(16):3421-9.
- Marklund M, Wu JH, Imamura F, Del Gobbo LC, Fretts A, De Goede J, et al. Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality: an individual-level pooled analysis of 30 cohort studies. *Circulation*. 2019;139(21):2422-36.
- Chareonrungrueangchai K, Wongkawinwoot K, Anothaisintawee T, Reutrakul S. Dietary factors and risks of cardiovascular diseases: an umbrella review. *Nutrients*. 2020;12(4):1088.
- Gui T, Li Y, Zhang S, Zhang N, Sun Y, Liu F, et al. Docosahexaenoic acid protects against palmitate-induced mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;128:110306.
- Habicht I, Mohsen G, Eichhorn L, Frede S, Weisheit C, Hilbert T, et al. DHA Supplementation Attenuates MI-Induced LV Matrix Remodeling and Dysfunction in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020(1):7606938.
- Huang N, Wang F, Li S, Zhai X, Ma W, Liu K, et al. Associations of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid intakes with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: result from national health and nutrition examination survey 1999–2008. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;9:1031168.
- Lindgren M, Börjesson M. The importance of physical activity and cardiorespiratory fitness for patients with heart failure. *Diabetes research and clinical practice*. 2021;176:108833.
- Patel P, Zwibel H. *Physiology, Exercise*. StatPearls. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing Copyright; 2021.
- Pechlivani N, Ajjan RA. Thrombosis and vascular inflammation in diabetes: mechanisms and potential therapeutic targets. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:1.
- Wang B, Gan L, Deng Y, Zhu S, Li G, Nasser MI, et al. RETRACTED: Cardiovascular Disease and Exercise: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(24):7511.
- Colberg SR, Sigal RJ. Prescribing exercise for individuals with type 2 diabetes: recommendations and precautions. *The Physician and Sportsmedicine*. 2011;39(2):13-26.
- De Geest B, Mishra M. Role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants*. 2022;11(4):784.

18. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37(4):1053-9.
19. 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(6):595-602.
20. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014;57:660-71.
21. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
22. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-17.
23. Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(8):971-4.
24. Svensson J, Carstensen B, Mortensen HB, Borch-Johnsen K, Diabetes DSGoC. Early childhood risk factors associated with type 1 diabetes—is gender important? *European journal of epidemiology*. 2005;20:429-34.
25. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55:2142-7.
26. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Cmaj*. 2006;175(2):165-70.
27. Care D. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.
28. Nerup J, Platz P, Andersen OO, Christy M, Lyngsøe J, Poulsen J, et al. HL-A antigens and diabetes mellitus. *The Lancet*. 1974;304(7885):864-6.
29. Roep BO, Thomaidou S, Van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the  $\beta$ -cell (do not blame the immune system?). *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(3):150-61.
30. Cho YK, Jung CH. Immune-checkpoint inhibitors-induced type 1 diabetes mellitus: from its molecular mechanisms to clinical practice. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2023;47(6):757-66.
31. Erlich HA, Valdes AM, McDevitt SL, Simen BB, Blake LA, McGowan KR, et al. Next generation sequencing reveals the association of DRB3\* 02: 02 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(7):2618-22.
32. Askar M, Daghestani J, Thomas D, Leahy N, Dunn P, Claas F, et al. 16th IHIW: global distribution of extended HLA haplotypes. *Wiley Online Library*; 2013.
33. Delli AJ, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson SA, Ludvigsson J, et al. Type 1 diabetes patients born to immigrants to Sweden increase their native diabetes risk and differ from Swedish patients in HLA types and islet autoantibodies. *Pediatric diabetes*. 2010;11(8):513-20.
34. Serrano-Rios M, Goday A, Martinez Larrad T. Migrant populations and the incidence of Type 1 diabetes mellitus: an overview of the literature with a focus on the Spanish-heritage countries in Latin America. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 1999;15(2):113-32.
35. Devendra D, Eisenbarth GS. 17. Immunologic endocrine disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(2):S624-S36.
36. Caillat-Zucman S, Garchon H-J, Timsit J, Assan R, Boitard C, Djilali-Saiah I, et al. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(6):2242-50.
37. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiers M, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes care*. 2014;37(4):912-21.
38. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of  $\beta$ -cell function: the key to diabetes prevention. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):2354-66.
39. Wang X, Bao W, Liu J, OuYang Y-Y, Wang D, Rong S, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2013;36(1):166-75.
40. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *The Claude Bernard Lecture 2009*. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
41. Bunney P, Zink A, Holm A, Billington C, Kotz C. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiology & behavior*. 2017;176:139-48.
42. Fu Z, R. Gilbert E, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*. 2013;9(1):25-53.
43. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in  $\beta$ -cells. *Molecular metabolism*. 2017;6(9):958-73.
44. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic  $\beta$ -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiological reviews*. 2018;98(1):117-214.
45. Islam MS. The ryanodine receptor calcium channel of  $\beta$ -cells: molecular regulation and physiological significance. *Diabetes*. 2002;51(5):1299-309.

46. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, Andrès E. Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. *Annals of medicine*. 2013;45(3):242-53.
47. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*. 2013;8(4):e60563.
48. Graciano MF, Valle M, Kowluru A, Curi R, Carpinelli A. Regulation of insulin secretion and reactive oxygen species production by free fatty acids in pancreatic islets. *Islets*. 2011;3(5):213-23.
49. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *jama*. 2001;286(3):327-34.
50. Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(8):1764.
51. Association AD. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement\_1):S29-S33.
52. Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine*. 2011;17(2):179-88.
53. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, Svatikova A, Phillips BG, Davison DE, et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation*. 2004;109(18):2181-5.
54. Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1994;267(2):R439-R45.
55. Huo J-L, Feng Q, Pan S, Fu W-J, Liu Z, Liu Z. Diabetic cardiomyopathy: Early diagnostic biomarkers, pathogenetic mechanisms, and therapeutic interventions. *Cell death discovery*. 2023;9(1):256.
56. De Geest B, Mishra M. Role of oxidative stress in heart failure: insights from gene transfer studies. *Biomedicines*. 2021;9(11):1645.
57. Wilson AJ, Gill EK, Abudalo RA, Edgar KS, Watson CJ, Grieve DJ. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting. *Heart*. 2018;104(4):293-9.
58. Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: role of oxidative stress and damage. *Journal of diabetes investigation*. 2014;5(6):623-34.
59. Faria A, Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;172:50-62.
60. Ritchie R, Love JE, Huynh K, Bernardo B, Henstridge D, Kiriazis H, et al. Enhanced phosphoinositide 3-kinase (p110 $\alpha$ ) activity prevents diabetes-induced cardiomyopathy and superoxide generation in a mouse model of diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:3369-81.
61. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):585-607.
62. Rendra E, Riabov V, Mossel DM, Sevastyanova T, Harmsen MC, Kzhyshkowska J. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*. 2019;224(2):242-53.
63. Sharma A, Tate M, Mathew G, Vince JE, Ritchie RH, De Haan JB. Oxidative stress and NLRP3-inflammasome activity as significant drivers of diabetic cardiovascular complications: therapeutic implications. *Frontiers in physiology*. 2018;9:114.
64. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, Kotroyiannis I, Brili S, Vasiliadou K, et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart and vessels*. 2009;24:22-6.
65. Kobayashi S, Liang Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(2):252-61.
66. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American college of cardiology*. 2013;62(4):263-71.
67. Luo B, Huang F, Liu Y, Liang Y, Wei Z, Ke H, et al. NLRP3 inflammasome as a molecular marker in diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in physiology*. 2017;8:519.
68. Wang S, Ding L, Ji H, Xu Z, Liu Q, Zheng Y. The role of p38 MAPK in the development of diabetic cardiomyopathy. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(7):1037.
69. Huynh K, Kiriazis H, Du X-J, Love JE, Gray SP, Jandeleit-Dahm KA, et al. Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;60:307-17.
70. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes*. 2002;51(6):1938-48.

71. Varma A, Das A, Hoke NN, Durrant DE, Salloum FN, Kukreja RC. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of tadalafil in diabetic mice. 2012.
72. Sari FR, Watanabe K, Thandavarayan RA, Harima M, Zhang S, Muslin AJ, et al. 14-3-3 protein protects against cardiac endoplasmic reticulum stress (ERS) and ERS-initiated apoptosis in experimental diabetes. *Journal of pharmacological sciences*. 2010;113(4):325-34.
73. Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Basic research in cardiology*. 2019;114(1):2.
74. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Developmental cell*. 2004;6(4):463-77.
75. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, Higuchi Y, Hikoso S, Taniike M, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nature medicine*. 2007;13(5):619-24.
76. Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circulation research*. 2007;100(6):914-22.
77. Ceylan-Isik AF, Kandadi MR, Xu X, Hua Y, Chicco AJ, Ren J, Nair S. Apelin administration ameliorates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2013;63:4-13.
78. 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 cardiology*. 2004;37(2):547-55.
79. Feng B, Chen S, Chiu J, George B, Chakrabarti S. Regulation of cardiomyocyte hypertrophy in diabetes at the transcriptional level. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(6):E1119-E26.
80. Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo J, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2022;222(2):100-11.
81. Zhang H, Dhalla NS. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1082.
82. Ramesh P, Yeo JL, Brady EM, McCann GP. Role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2022;13:20420188221083530.
83. Baldasseroni S, Antenore A, Di Serio C, Orso F, Lonetto G, Bartoli N, et al. Adiponectin, diabetes and ischemic heart failure: a challenging relationship. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:1-8.
84. Chakraborty S, Verma A, Garg R, Singh J, Verma H. Cardiometabolic risk factors associated with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic insight. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2023;16:11795514231220780.
85. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(6):928-33.
86. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation*. 2003;108(6):754-9.
87. Huss JM, Kelly DP. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(3):547-55.
88. Russell LK, Finck BN, Kelly DP. Mouse models of mitochondrial dysfunction and heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2005;38(1):81-91.
89. Braczko A, Kutryb-Zajac B, Jedrzejewska A, Krol O, Mierzejewska P, Zabielska-Kaczorowska M, et al. Cardiac mitochondria dysfunction in dyslipidemic mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11488.
90. Li H, Wang J, Wilhelmsson H, Hansson A, Thorén P, Duffy J, et al. Genetic modification of survival in tissue-specific knockout mice with mitochondrial cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(7):3467-72.
91. Graham BH, Waymire KG, Cottrell B, Trounce IA, MacGregor GR, Wallace DC. A mouse model for mitochondrial myopathy and cardiomyopathy resulting from a deficiency in the heart/muscle isoform of the adenine nucleotide translocator. *Nature genetics*. 1997;16(3):226-34.
92. Exil VJ, Roberts RL, Sims H, McLaughlin JE, Malkin RA, Gardner CD, et al. Very-long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency in mice. *Circulation research*. 2003;93(5):448-55.
93. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, Welch MJ, Bennett MJ, Kovacs A, et al. The cardiac phenotype induced by PPAR $\alpha$  overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(1):121-30.
94. Kurtz DM, Rinaldo P, Rhead WJ, Tian L, Millington DS, Vockley J, et al. Targeted disruption of mouse long-chain acyl-CoA dehydrogenase gene reveals crucial roles for fatty acid oxidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(26):15592-7.

95. Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, Saffitz JE, Medeiros DM, Kelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(7):847-56.
96. WU P, Sato J, Zhao Y, JASKIEWICZ J, POPOV MK, HARRIS AR. Starvation and diabetes increase the amount of pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 4 in rat heart. *Biochemical Journal*. 1998;329(1):197-201.
97. Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2006;55(3):798-805.
98. Ye G, Metreveli NS, Donthi RV, Xia S, Xu M, Carlson EC, Epstein PN. Catalase protects cardiomyocyte function in models of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(5):1336-43.
99. Ye G, Metreveli NS, Ren J, Epstein PN. Metallothionein prevents diabetes-induced deficits in cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species production. *Diabetes*. 2003;52(3):777-83.
100. Ramaccini D, Montoya-Urbe V, Aan FJ, Modesti L, Potes Y, Wieckowski MR, et al. Mitochondrial function and dysfunction in dilated cardiomyopathy. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;8:624216.
101. Jiang T, Peng D, Shi W, Guo J, Huo S, Men L, et al. IL-6/STAT3 signaling promotes cardiac dysfunction by upregulating FUNDC1-dependent mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes formation in sepsis mice. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;8:790612.
102. Merlo M, Daneluzzi C, Mestroni L, Cannatà A, Sinagra G. Historical terminology, classifications, and present definition of DCM. *Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management*. 2019:1-9.
103. Urtz N, Gaertner F, von Bruehl M-L, Chandraratne S, Rahimi F, Zhang L, et al. Sphingosine 1-phosphate produced by sphingosine kinase 2 intrinsically controls platelet aggregation in vitro and in vivo. *Circulation research*. 2015;117(4):376-87.
104. Jiang X, Liu W, Deng J, Lan L, Xue X, Zhang C, et al. Polydatin protects cardiac function against burn injury by inhibiting sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak by reducing oxidative modification of ryanodine receptors. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;60:292-9.
105. Makino N, Dhalla K, Elimban V, Dhalla NS. Sarcolemmal Ca<sup>2+</sup> transport in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1987;253(2):E202-E7.
106. Xu J, Wang G, Wang Y, Liu Q, Xu W, Tan Y, Cai L. Diabetes-and angiotensin II-induced cardiac endoplasmic reticulum stress and cell death: metallothionein protection. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(8a):1499-512.
107. Liu Z-W, Zhu H-T, Chen K-L, Dong X, Wei J, Qiu C, Xue J-H. Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway plays a major role in reactive oxygen species (ROS)-mediated endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:1-16.
108. Muströph J, Wagemann O, Lucht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC heart failure*. 2018;5(4):642-8.
109. Pereira L, Ruiz-Hurtado G, Rueda A, Mercadier J-J, Benitah J-P, Gómez AM. Calcium signaling in diabetic cardiomyocytes. *Cell calcium*. 2014;56(5):372-80.
110. Lambert R, Srodulski S, Peng X, Margulies KB, Despa F, Despa S. Intracellular Na<sup>+</sup> concentration ([Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na<sup>+</sup>-glucose cotransport. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(9):e002183.
111. Karmazyn M, Liu Q, Gan XT, Brix BJ, Fliegel L. Aldosterone increases NHE-1 expression and induces NHE-1-dependent hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Hypertension*. 2003;42(6):1171-6.
112. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17):6275.
113. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes care*. 2016;39(7):1108-14.
114. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. 2018.
115. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(11):1140-51.
116. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology*. 2017;16:1-14.
117. Krüger M, Babicz K, von Frieling-Salewsky M, Linke WA. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(5):910-6.
118. Eriksson L, Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction—beyond glucose control. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2015;117(1):15-25.
119. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association—European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2018;39(48):4243-54.

120. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43-51.
121. Gherasim L, Tașcă C, Havriliuc C, Vasilescu C. A morphological quantitative study of small vessels in diabetic cardiomyopathy. *Morphologie et embryologie*. 1985;31(3):191-5.
122. Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease. *Circulation research*. 2020;126(11):1501-25.
123. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary microvascular dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2880.
124. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9.
125. Yu Y, Ohmori K, Kondo I, Yao L, Noma T, Tsuji T, et al. Correlation of functional and structural alterations of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats. *Cardiovascular research*. 2002;56(2):303-11.
126. Hayashi T, Sohmiya K, Ukimura A, Endoh S, Mori T, Shimomura H, et al. Angiotensin II receptor blockade prevents microangiopathy and preserves diastolic function in the diabetic rat heart. *Heart*. 2003;89(10):1236-42.
127. Joshi MS, Berger PJ, Kaye DM, Pearson JT, Bauer JA, Ritchie RH. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2013;40(4):253-61.
128. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation*. 2002;105(3):373-9.
129. Oltman CL, Richou LL, Davidson EP, Coppey LJ, Lund DD, Yorek MA. Progression of coronary and mesenteric vascular dysfunction in Zucker obese and Zucker diabetic fatty rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(4):H1780-H7.
130. Sharma A, Rizky L, Stefanovic N, Tate M, Ritchie RH, Ward KW, de Haan JB. The nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) activator dh404 protects against diabetes-induced endothelial dysfunction. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16:1-13.
131. Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, Rafelt S, Ng LL, Squire IB, et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(2):182-9.
132. Gulsin GS, Henson J, Brady EM, Sargeant JA, Wilmot EG, Athithan L, et al. Cardiovascular determinants of aerobic exercise capacity in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2248-56.
133. Zanatta E, Colombo C, D'amico G, d'Humières T, Dal Lin C, Tona F. Inflammation and coronary microvascular dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(22):5563.
134. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
135. Aragno M, Mastrocola R, Medana C, Catalano MG, Vercellinato I, Danni O, Boccuzzi G. Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes. *Endocrinology*. 2006;147(12):5967-74.
136. Ma H, Li SY, Xu P, Babcock SA, Dolence EK, Brownlee M, et al. Retracted: Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(8b):1751-64.
137. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Albanese G, Di Martino A, Caturano A, et al. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:695792.
138. Kass DA. Getting better without AGE: new insights into the diabetic heart. *Lippincott Williams & Wilkins*; 2003. p. 704-6.
139. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & therapeutics*. 2014;142(3):375-415.
140. Tate M, Grieve DJ, Ritchie RH. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon? *Clinical Science*. 2017;131(10):897-915.
141. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):154-60.
142. Ede K, Hwang K-K, Wu C-C, Wu M, Yang Y-H, Lin W-S, et al. Plasmin immunization preferentially induces IgG-anticardiolipin antibodies that are potentially prothrombotic in MRL/MpJ mice. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(10):3108.

143. Xu Y-Z, Zhang X, Wang L, Zhang F, Qiu Q, Liu M-L, et al. An increased circulating angiotensin II concentration is associated with hypoadiponectinemia and postprandial hyperglycemia in men with nonalcoholic fatty liver disease. *Internal medicine*. 2013;52(8):855-61.
144. Widyanoro B, Emoto N, Nakayama K, Anggrahini DW, Adiarto S, Iwasa N, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition. *Circulation*. 2010;121(22):2407-18.
145. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Frontiers in physiology*. 2019;10:440125.
146. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. *Clinical endocrinology*. 2009;71(3):369-75.
147. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes care*. 2009;32(8):1542-6.
148. Zhang X, Yang L, Xu X, Tang F, Yi P, Qiu B, Hao Y. A review of fibroblast growth factor 21 in diabetic cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*. 2019;24:1005-17.
149. Wang R, Zhang X, Ye H, Yang X, Zhao Y, Wu L, et al. Fibroblast growth factor 21 improves diabetic cardiomyopathy by inhibiting ferroptosis via ferritin pathway. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23(1):394.
150. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation research*. 2018;122(4):624-38.
151. León LE, Rani S, Fernandez M, Larico M, Calligaris SD. Subclinical detection of diabetic cardiomyopathy with microRNAs: challenges and perspectives. *Journal of diabetes research*. 2016;2016(1):6143129.
152. Feng B, Chen S, George B, Feng Q, Chakrabarti S. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010;26(1):40-9.
153. Greco S, Fasanaro P, Castelvechio S, D'Alessandra Y, Arcelli D, Di Donato M, et al. MicroRNA dysregulation in diabetic ischemic heart failure patients. *Diabetes*. 2012;61(6):1633-41.
154. Lee J, Harris AN, Holley CL, Mahadevan J, Pyles KD, Lavagnino Z, et al. Rpl13a small nucleolar RNAs regulate systemic glucose metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(12):4616-25.
155. Guo R, Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: from mechanism to intervention. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular basis of disease*. 2017;1863(8):2070-7.
156. Zhou B, Li C, Qi W, Zhang Y, Zhang F, Wu J, et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2012;55:2032-43.
157. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, Bhat B, Akin A, Zavolan M, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*. 2011;474(7353):649-53.
158. Katare R, Caporali A, Zentilin L, Avolio E, Sala-Newby G, Oikawa A, et al. Intravenous gene therapy with PIM-1 via a cardiotropic viral vector halts the progression of diabetic cardiomyopathy through promotion of prosurvival signaling. *Circulation research*. 2011;108(10):1238-51.
159. Xiao J, Luo X, Lin H, Zhang Y, Lu Y, Wang N, et al. MicroRNA miR-133 represses HERG K<sup>+</sup> channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(17):12363-7.
160. Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, Leenders JJ, Lentink V, van der Made I, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor: implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling. *Circulation research*. 2009;104(2):170-8.
161. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, Barad O, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nature genetics*. 2005;37(7):766-70.
162. Li J, Pora BL, Dong K, Hasjim J. Health benefits of docosahexaenoic acid and its bioavailability: A review. *Food science & nutrition*. 2021;9(9):5229-43.
163. Calder PC. Docosahexaenoic acid. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2016;69(Suppl. 1):8-21.
164. Newman M. A new picture of life's history on Earth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(11):5955-6.
165. Richards MP, Pettitt PB, Stiner MC, Trinkaus E. Stable isotope evidence for increasing dietary breadth in the European mid-Upper Paleolithic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(11):6528-32.
166. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of  $\Delta 6$ ,  $\Delta 5$ , and  $\Delta 9$  desaturases. *Annu Rev Nutr*. 2004;24(1):345-76.
167. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian  $\Delta 6$  desaturase. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(1):471-7.
168. de Lorgeril M, Salen P, Defaye P. Importance of nutrition in chronic heart failure patients. Oxford University Press; 2005. p. 2215-7.

169. Xiang M, Rahman M, Ai H, Li X, Harbige L. Diet and gene expression: delta-5 and delta-6 desaturases in healthy Chinese and European subjects. *Annals of nutrition and metabolism*. 2007;50(6):492-8.
170. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. 2007;32(4):619-34.
171. Kornsteiner M, Singer I, Elmadfa I. Very low n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in Austrian vegetarians and vegans. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2008;52(1):37-47.
172. Skrzypski J, Bellenger S, Bellenger J, Sinclair A, Poisson J-P, Tessier C, et al. Revisiting delta-6 desaturase regulation by C18 unsaturated fatty acids, depending on the nutritional status. *Biochimie*. 2009;91(11-12):1443-9.
173. Liou YA, Innis SM. Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomo- $\gamma$ -linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*. 2009;80(4):201-6.
174. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, Toner CD, Colombo J, Cunnane SC, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *The Journal of nutrition*. 2009;139(4):804S-19S.
175. Zhu H, Fan C, Xu F, Tian C, Zhang F, Qi K. Dietary fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids and alpha-linolenic acid differently affect brain accretion of docosahexaenoic acid and expression of desaturases and sterol regulatory element-binding protein 1 in mice. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2010;21(10):954-60.
176. Decsi T, Kennedy K. Sex-specific differences in essential fatty acid metabolism 12345. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94:S1914-S9.
177. Lv W, Xu D. Docosahexaenoic acid delivery systems, bioavailability, functionality, and applications: A review. *Foods*. 2022;11(17):2685.
178. Yamagata K. Docosahexaenoic acid regulates vascular endothelial cell function and prevents cardiovascular disease. *Lipids in health and disease*. 2017;16:1-13.
179. Ravet JL, Brett MT, Arhonditsis GB. The effects of seston lipids on zooplankton fatty acid composition in Lake Washington, Washington, USA. *Ecology*. 2010;91(1):180-90.
180. Miles EA, Calder PC. Modulation of immune function by dietary fatty acids. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1998;57(2):277-92.
181. Zapata-Gonzalez F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroya F, Diaz-Delfin J, et al. Human dendritic cell activities are modulated by the omega-3 fatty acid, docosahexaenoic acid, mainly through PPAR $\gamma$ : RXR heterodimers: comparison with other polyunsaturated fatty acids. *Journal of Leucocyte Biology*. 2008;84(4):1172-82.
182. Colson C. Effets des métabolites d'acides gras sur la formation et la fonction des adipocytes thermogéniques: Université Côte d'Azur; 2020.
183. Woodman RJ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension 1, 2, 3. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(5):1007-15.
184. Bhaswant M, Poudyal H, Brown L. Mechanisms of enhanced insulin secretion and sensitivity with n-3 unsaturated fatty acids. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2015;26(6):571-84.
185. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(4):469-84.
186. Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010;142(5):687-98.
187. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2010;1801(12):1260-73.
188. Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2008;3(1):279-312.
189. Komprda T. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as inflammation-modulating and lipid homeostasis influencing nutraceuticals: A review. *Journal of Functional Foods*. 2012;4(1):25-38.
190. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clinical science*. 2004;107(1):1-11.
191. SE N. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:426.
192. Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(15):1046-53.
193. Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2015;39:18S-32S.
194. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension*. 1999;34(2):253-60.
195. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental biology and medicine*. 2008;233(6):674-88.

196. Singhal A, Lanigan J, Storry C, Low S, Birbara T, Lucas A, Deanfield J. Docosahexaenoic acid supplementation, vascular function and risk factors for cardiovascular disease: a randomized controlled trial in young adults. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(4):e000283.
197. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem Jr N. Physiological compartmental analysis of  $\alpha$ -linolenic acid metabolism in adult humans. *Journal of lipid research*. 2001;42(8):1257-65.
198. Burdge GC, Calder PC. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutrition research reviews*. 2006;19(1):26-52.
199. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition reviews*. 2010;68(5):280-9.
200. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: From biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(6):937-46.
201. Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC, et al. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *Journal of clinical lipidology*. 2012;6(3):216-34.
202. Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. *Journal of internal medicine*. 2012;272(1):13-24.
203. Asztalos IB, Gleason JA, Sever S, Gedik R, Asztalos BF, Horvath KV, et al. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular disease risk factors: a randomized clinical trial. *Metabolism*. 2016;65(11):1636-45.
204. Gillies PJ, Bhatia SK, Belcher LA, Hannon DB, Thompson JT, Vanden Heuvel JP. Regulation of inflammatory and lipid metabolism genes by eicosapentaenoic acid-rich oil [S]. *Journal of lipid research*. 2012;53(8):1679-89.
205. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(2):151-2.
206. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, Committee N. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):e20-30.
207. Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(7):870-9.
208. Chrysohoou C, Metallinos G, Georgiopoulos G, Mendrinou D, Papanikolaou A, Magkas N, et al. Short term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation induces favorable changes in right ventricle function and diastolic filling pressure in patients with chronic heart failure; A randomized clinical trial. *Vascular pharmacology*. 2016;79:43-50.
209. Kohashi K, Nakagomi A, Saiki Y, Morisawa T, Kosugi M, Kusama Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on the levels of inflammatory markers, cardiac function and long-term prognosis in chronic heart failure patients with dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2014;21(7):712-29.
210. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *American heart journal*. 2011;161(5):915. e1- e9.
211. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Spiegelman D, Sacks FM, et al. Circulating long-chain  $\omega$ -3 fatty acids and incidence of congestive heart failure in older adults: the cardiovascular health study: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2011;155(3):160-70.
212. Ouchi S, Miyazaki T, Shimada K, Sugita Y, Shimizu M, Murata A, et al. Low docosahexaenoic acid, dihomo-gamma-linolenic acid, and arachidonic acid levels associated with long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure in different nutritional statuses. *Nutrients*. 2017;9(9):956.
213. J. Romero-Bermejo F, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, J. Huertos-Ranchal M. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Current cardiology reviews*. 2011;7(3):163-83.
214. Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutrition reviews*. 2010;68(9):531-41.
215. Welty FK. Omega-3 fatty acids and cognitive function. *Current opinion in lipidology*. 2023;34(1):12-21.
216. Welty FK, Hariri E, Asbeutah AA, Daher R, Amangurbanova M, Chedid G, et al. Regression of coronary fatty plaque and risk of cardiac events according to blood pressure status: data From a randomized trial of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in patients with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(18):e030071.
217. Casagrande BP, Sherrard G, Fowler MS, Estadella D, Bueno AA. Capillary Blood Docosahexaenoic Acid Levels Predict Electrocardiographic Markers in a Sample Population of Premenopausal Women. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(19):5957.
218. Duda MK, O'Shea KM, Stanley WC.  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential. *Cardiovascular research*. 2009;84(1):33-41.

219. Goel A, Pothineni NV, Singhal M, Paydak H, Saldeen T, Mehta JL. Fish, fish oils and cardioprotection: promise or fish tale? *International journal of molecular sciences*. 2018;19(12):3703.
220. McMillin JB, Bick RJ, Benedict CR. Influence of dietary fish oil on mitochondrial function and response to ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1992;263(5):H1479-H85.
221. Pepe S, Tsuchiya N, Lakatta EG, Hansford RG. PUFA and aging modulate cardiac mitochondrial membrane lipid composition and Ca<sup>2+</sup> activation of PDH. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999;276(1):H149-H58.
222. Park T-S, Hu Y, Noh H-L, Drosatos K, Okajima K, Buchanan J, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *Journal of lipid research*. 2008;49(10):2101-12.
223. Wang X, McLennan SV, Allen TJ, Tsoutsman T, Semsarian C, Twigg SM. Adverse effects of high glucose and free fatty acid on cardiomyocytes are mediated by connective tissue growth factor. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009;297(6):C1490-C500.
224. Novinbahador T, Nourazarian A, Asgharzadeh M, Rahbarghazi R, Avci ÇB, Bagca BG, et al. Docosahexaenoic acid attenuates the detrimental effect of palmitic acid on human endothelial cells by modulating genes from the atherosclerosis signaling pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(12):9752-63.
225. Karbasforush S, Nourazarian A, Darabi M, Rahbarghazi R, Khaki-Khatibi F, Biray Avci Ç, et al. Docosahexaenoic acid reversed atherosclerotic changes in human endothelial cells induced by palmitic acid in vitro. *Cell Biochemistry and Function*. 2018;36(4):203-11.
226. Jimenez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Mohammad A-Serrano M, Reiter RJ, Agil A. Melatonin improves mitochondrial function in inguinal white adipose tissue of Zucker diabetic fatty rats. *Journal of pineal research*. 2014;57(1):103-9.
227. Siracuse JJ, Chaikof EL. The pathogenesis of diabetic atherosclerosis. *Diabetes and Peripheral Vascular Disease: Diagnosis and Management*: Springer; 2012. p. 13-26.
228. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovascular diabetology*. 2002;1:1-10.
229. Fadaei R, Parvaz E, Emamgholipour S, Moradi N, Vatannejad A, Najafi M, Doosti M. The mRNA expression and circulating levels of visfatin and their correlation with coronary artery disease severity and 25-hydroxyvitamin D. *Hormone and metabolic research*. 2016;48(04):269-74.
230. Teimouri M, Shabani P, Zali F, Najafi M, Shateri H, Asadnia M, et al. Circulating levels of LAMP2 in coronary artery disease: Association with serum lipid profile. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(02):109-14.
231. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of Peripheral Artery Disease. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book*. 2019:231.
232. Mukohda M, Lu K-T, Guo D-F, Wu J, Keen HL, Liu X, et al. Hypertension-causing mutation in peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  impairs nuclear export of nuclear factor-kb p65 in vascular smooth muscle. *Hypertension*. 2017;70(1):174-82.
233. Mansoori A, Sotoudeh G, Djalali M, Eshraghian M-R, Keramatipour M, Nasli-Esfahani E, et al. Effect of DHA-rich fish oil on PPAR $\gamma$  target genes related to lipid metabolism in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(6):770-7.
234. van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular research*. 2011;92(1):10-8.
235. Carley AN, Severson DL. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2005;1734(2):112-26.
236. Ding W, Zhang X, Xiao D, Chang W. Decreased in n-3 DHA enriched triacylglycerol in small extracellular vesicles of diabetic patients with cardiac dysfunction. *Journal of Diabetes*. 2023;15(12):1070-80.
237. Wang Z-Q, Chen M-T, Zhang R, Zhang Y, Li W, Li Y-G. Docosahexaenoic acid attenuates doxorubicin-induced cytotoxicity and inflammation by suppressing NF- $\kappa$ B/iNOS/NO signaling pathway activation in H9C2 cardiac cells. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016;67(4):283-9.
238. Cottin S, Sanders T, Hall W. The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011;70(2):215-31.
239. Hafstad AD, Boardman N, Aasum E. How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants & redox signaling*. 2015;22(17):1587-605.
240. 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.
241. Jin L, Geng L, Ying L, Shu L, Ye K, Yang R, et al. FGF21-Sirtuin 3 Axis confers the protective effects of exercise against diabetic cardiomyopathy by governing mitochondrial integrity. *Circulation*. 2022;146(20):1537-57.
242. Fontana F, Limonta P. The multifaceted roles of mitochondria at the crossroads of cell life and death in cancer. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021;176:203-21.

243. Dabkowski ER, Baseler WA, Williamson CL, Powell M, Razunguzwa TT, Frisbee JC, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in the type 2 diabetic heart is associated with alterations in spatially distinct mitochondrial proteomes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(2):H529-H40.
244. Kuznetsov AV, Javadov S, Margreiter R, Grimm M, Hagenbuchner J, Ausserlechner MJ. The role of mitochondria in the mechanisms of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants*. 2019;8(10):454.
245. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017(1):8416763.
246. Paulson DJ, Mathews R, Bowman J, Zhao J. Metabolic effects of treadmill exercise training on the diabetic heart. *Journal of applied physiology*. 1992;73(1):265-71.
247. Ko TH, Marquez JC, Kim HK, Jeong SH, Lee S, Youm JB, et al. Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2018;470:263-75.
248. Nazir A, Heryaman H, Juli C, Ugusman A, Martha JW, Moeliono MA, Atik N. Resistance Training in Cardiovascular diseases: a review on its effectiveness in Controlling Risk factors. *Integrated Blood Pressure Control*. 2024;21-37.
249. Jagsz S, Sikora M. The Effectiveness of High-Intensity Interval Training vs. Cardio Training for Weight Loss in Patients with Obesity: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(4):1282.
250. Yoo J, Hwang J, Choi J, Ramalingam M, Jeong H, Jang S, et al. The effects of resistance training on cardiovascular factors and anti-inflammation in diabetic rats. *Heliyon*. 2024;10(17).
251. Hua L, Lei M, Xue S, Li X, Li S, Xie Q. Effect of fish oil supplementation combined with high-intensity interval training in newly diagnosed non-obese type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2020;66(2):146-51.
252. Rontoyanni VG, Hall WL, Pombo-Rodrigues S, Appleton A, Chung R, Sanders TA. A comparison of the changes in cardiac output and systemic vascular resistance during exercise following high-fat meals containing DHA or EPA. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(3):492-9.
253. Capó X, Martorell M, Sureda A, Tur JA, Pons A. Effects of dietary Docosahexaenoic, training and acute exercise on lipid mediators. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2016;13(1):16.
254. Martínez-Gayo A, Félix-Soriano E, Sáinz N, González-Muniesa P, Moreno-Aliaga MJ. Changes induced by aging and long-term exercise and/or DHA supplementation in muscle of obese female mice. *Nutrients*. 2022;14(20):4240.
255. Félix-Soriano E, Martínez-Gayo A, Cobo MJ, Pérez-Chávez A, Ibáñez-Santos J, Palacios Samper N, et al. Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation and/or resistance training on body composition and cardiometabolic biomarkers in overweight and obese post-menopausal women. *Nutrients*. 2021;13(7):2465.
256. Hashemzadeh AA, Nasoohi N, Raygan F, Aghadavod E, Akbari E, Taghizadeh M, et al. Flaxseed oil supplementation improve gene expression levels of PPAR- $\gamma$ , LP (a), IL-1 and TNF- $\alpha$  in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Lipids*. 2017;52(11):907-15.
257. Štěpán M, Dačová K, Matouš M, Krauzová E, Sontáková L, Koc M, et al. Exercise training combined with Calanus oil supplementation improves the central cardiodynamic function in older women. *Nutrients*. 2021;14(1):149.
258. Shah IA, Ishaq S, Lee S-D, Wu B-T. Effects of Exercise Training on Cardiac Mitochondrial Functions in Diabetic Heart: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;26(1):8.
259. Hashimoto M, Hossain S, Al Mamun A, Matsuzaki K, Arai H. Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions. *Critical reviews in biotechnology*. 2017;37(5):579-97.
260. Choi GY, Calder PC. The differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*. 2024;11:1423228.
261. Matsuo N, Miyoshi T, Takaishi A, Kishinoue T, Yasuhara K, Tanimoto M, et al. High plasma docosahexaenoic acid associated to better prognoses of patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Nutrients*. 2021;13(2):371.
262. Wang C, Han D, Feng X, Hu L, Wu J. Docosahexaenoic acid alleviates LPS-induced cytotoxicity in HL-1 cardiac cells via improving stress-induced mitochondrial fragmentation. *Heliyon*. 2023;9(12).
263. Holub BJ. Docosahexaenoic acid (DHA) and cardiovascular disease risk factors. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2009;81(2-3):199-204.
264. Naeini Z, Toupchian O, Vatannejad A, Sotoudeh G, Teimouri M, Ghorbani M, et al. Effects of DHA-enriched fish oil on gene expression levels of p53 and NF- $\kappa$ B and PPAR- $\gamma$  activity in PBMCs of patients with T2DM: A randomized, double-blind, clinical trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(3):441-7.

## Review Article

# The effect of docosahexaenoic acid combined with exercise on cardiac tissue in diabetic patients: (Review article)

Received: 13/06/2025 - Accepted: 19/09/2025

Afshin Rahbarghazi <sup>1\*</sup>

Omid Moghaddami <sup>2</sup>

Ebrahim Esfandar <sup>3</sup>

*1 Ph.D Exercise Physiology, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran*

*2 BSc Student of Sports Science, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.*

*3 Master Student of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran*

Email: afshinrahbar89@gmail.com

### Abstract

**Introduction:** Nowadays, docosahexaenoic acid is considered an effective substance for preventing and improving diabetes. Therefore, our goal was to review some previous trials related to the use of docosahexaenoic acid along with exercise on the heart tissue of diabetic patients. The present study is a descriptive review study that was conducted using several databases, including Google Scholar, Web of Science, Science Direct, PubMed, and Scopus. It used the titles of diabetes and its types and related names for the keywords of diabetes heart, docosahexaenoic acid, and sports activities until the end of 2024.

**Results:** Focusing on the effects of DHA, which has been used in various studies, it can be said that many studies on the positive role of DHA in the heart tissue of diabetic patients include different methods and outcome measures, the vast majority of studies show the positive capacity of this supplement for diabetics. There are several proposed pathophysiological mechanisms responsible for the effects of reduced activity on the function of various tissues in diabetic patients with different lesions.

**Conclusion:** Based on a review of various studies, this research can emphasize the fundamental role of docosahexaenoic acid in diabetic lesions in heart tissue, which should be considered.

**Keywords:** Docosahexaenoic acid, cardiomyopathy, diabetes, exercise