● گزارش کوتاه

اثر ۸ هفته هایپوکسی نورموباریک روزانه (۶۰دقیقه) بر محتوای PGC-1α عضله نعلی، مقاومت به انسولین و گلوکز ناشتا در رت‌های مبتلا به دیابت نوع۲

سیدعلی‌اکبر فلاح‌پور نوش‌آبادی[۱]، یاسر کاظم‌زاده[۲]✉، علی گرزی[۳]

چکیده

مقدمه: مشاهده شده محتوای PGC-1α در بیماری دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد. به علاوه، هایپوکسی به عنوان یک مداخله‌گر درمانی جدید در دیابت نوع ۲ معرفی شده است. لذا هدف پژوهش حاضر بررسی اثر ۸ هفته هایپوکسی نورموباریک روزانه (۶۰دقیقه) بر محتوای PGC-1α عضله نعلی، مقاومت به انسولین و گلوکز ناشتا در رت‌های مبتلا به دیابت نوع۲ بود.

روش بررسی: ۲۴ سر رت نر ویستار به سه گروه کنترل، دیابتی و هایپوکسی دیابتی تقسیم شدند. در گروه‌های دیابتی القا دیابت با روش HFD-STZ انجام شد. طرح شامل ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته و ۶۰ دقیقه قرارگیری در هایپوکسی نورموباریک با اکسیژن ۱۴/۴٪ در گروه هایپوکسی دیابتی در هر جلسه بود. پس از اتمام طرح، نمونه بافت و خون جهت آنالیز استخراج شد. آنالیز آماری به وسیله تحلیل واریانس یکراهه انجام شد.

یافته‌ها: نتایج آنالیز واریانس در هر سه متغیر تفاوت معنی‌دار را نشان داد (p=۰/۰۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های کنترل و دیابتی (p=۰/۰۰۰۱)، کنترل و هایپوکسی دیابتی(p=۰/۰۰۰۱) و دیابتی با هایپوکسی دیابتی (p=۰/۰۰۹) در متغیر PGC-1α نشان داد. همچنین آزمون تعقیبی بین هر سه گروه تفاوت معنی‌دار (p=۰/۰۰۰۱) را در متغیرهای گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین نشان داد.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به تأثیر هایپوکسی نورموباریک بر افزایش PGC-1α، کاهش گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین، می‌توان از هایپوکسی نورموباریک به عنوان استراتژی درمانی جدید در دیابت نوع ۲ استفاده کرد.

کلمات کلیدی: دیابت نوع۲، گلوکز خون، مقاومت به انسولین، هایپوکسی، PGC-1α

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال بیست و دوم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۹، مسلسل ۷۳)

تاریخ دریافت: ۹۹/۷/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۰/۱۳

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر ، اسلامشهر، ایران

۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران (✉مؤلف مسئول)
yaser.kazemzadeh@yahoo.com

۳. دانشیار، دانشگاه زنجان، گروه علوم ورزشی، زنجان، ایران

مقدمه

بیماری دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیکی مزمن و شایع در سطح جهان است که با هایپرگلایسمی ناشی از مقاومت به انسولین و در ادامه روند بیماری با کاهش ترشح انسولین ناشی از اختلال در عملکرد سلول‌های بتا پانکراس شناخته می‌شود [۱]. اختلال در عملکرد میتوکندریایی یک اختلال رایج در عضلات اسکلتی بیماران دیابت نوع ۲ است و به عنوان یکی از فرضیه‌های ایجاد مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی به شمار می‌رود. این اختلال با کاهش بیوژنز و تنفس میتوکندریایی همراه است و موجب کاهش اکسیداسیون گلوکز و اسیدهای چرب در افراد دیابتی نوع ۲ می‌شود [۲].

PGC-1α[1] به عنوان یک عامل مولکولی در بسیاری از فرایندهای سلولی از قبیل بیوژنز و تنفس میتوکندریایی، هموئوستاز گلوکز، اکسیداسیون اسیدهای چرب و تغییر نوع فیبرهای عضلانی از تند انقباض به کند انقباض دخیل است [۱]. عنوان شده PGC-1α یک محرک اصلی برای متابولیسم اکسیداتیو و بیوژنز میتوکندریایی است که در بیماران دیابت نوع ۲ در مقایسه با گروه شاهد کاهش می‌یابد [۳]. همینطور گزارش شده PGC-1α رونویسی و انتقال حامل شماره ۴ گلوکز (GLUT4)[2] به غشاء سلول را جهت برداشت گلوکز افزایش می‌دهد [۱]. به نظر می‌رسد افزایش محتوای پروتئین PGC-1α از طریق افزایش بیوژنز میتوکندریایی باعث بهبود هموئوستاز گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود [۴].

در مورد اثرات هایپوکسی هنوز اطلاعات یکپارچه‌ای وجود ندارد. برخی تحقیقات عنوان می‌کنند حضور در ارتفاع به دلیل کاهش فشار هوا و در نتیجه کاهش اکسیژن دریافتی بدن، موجب افزایش استرس اکسیداتیو و گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر (ROS)[3] می‌شود. همچنین عنوان شده قرارگیری در معرض هایپوکسی موجب اختلال در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش آسیب اکسیداتیو می‌شود [۵] که می‌تواند موجب تشدید وضعیت بیماران دیابت نوع ۲ شود. همچنین نشان داده شده است که استراحت شبانه در هایپوکسی در افراد سالم باعث افزایش فشار خون شریانی در روز و افزایش فعالیت سمپاتیک می‌شود [۶]. از طرفی برخی تحقیقات مرتبط با هایپوکسی عنوان کرده‌اند که می‌توان از هایپوکسی به عنوان یک مداخله‌گر درمانی جدید در بیماری‌های قلبی-عروقی و بیماری سندرم متابولیک استفاده کرد. عنوان شده هایپوکسی به موجب افزایش ترشح اریتروپوئیتین، موجب افزایش فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی بازدارنده فسفواینوزیتید ۳-کیناز (PI3K)[4] و پروتئین‌کینازبی (Akt)[5] می‌شود [۷] که از مسیرهای سیگنالی دخیل در متابولیسم گلوکز هستند [۸]. جالب توجه است، برخی از داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که زندگی در ارتفاع ممکن است با شیوع کمتر چاقی همراه باشد [۹]. همچنین عنوان شده میزان مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی در ارتفاع بالای ۱۵۰۰ متر در میان زنان و مردان دیابتی نسبت به افراد ساکن در نواحی پست‌ترکاهش معنی‌داری دارد [۱۰]. در پژوهشی مشاهده شده قرارگیری رت‌های دیابتی در هایپوکسی با اکسیژن ۱۵-۱۴٪ برای ۱۴روز و ۸ساعت در شبانه روز، موجب کاهش گلوکز خون و افزایش PGC-1α خواهد شد [۱۱]. در پژوهش دیگر، کاهش گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین در رت‌هایی که به مدت ۸ هفته، چرخه خواب شبانه آنها در هایپوکسی ۱۴٪ بوده مشاهده شد [۱۲].

با توجه به بررسی پژوهش‌ها به نظر می‌رسد، نتایج مربوط به اثر هایپوکسی بر دیابت نوع ۲ برای یک نتیجه‌گیری جامع و استفاده از آن به عنوان مداخله‌گر درمانی، کافی نیست. همچنین تاکنون طرحی که به طور کوتاه مدت در طول روز (۶۰ دقیقه در روز) به مدت هشت هفته از هایپوکسی استفاده کرده باشد، مشاهده نشده است. علاوه بر این به نظر می‌رسد اعمال هایپوکسی به مدت ۸ساعت در روز امکان اجرایی کمی

1. Peroxisome proliferator activated receptor gamma- coactivator 1-alpha
2. Glucose transporter 4
3. Reactive oxygen species
4. phosphatidylinositol 3-kinase
5. Protein kinase B

داشته باشد و درصورت تأثیرگذاری، استفاده از آن کاهش می‌یابد. لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ۸ هفته هایپوکسی نورموباریک روزانه (۶۰دقیقه) بر محتوای PGC-1α عضله نعلی، مقاومت به انسولین وگلوکز ناشتا رت‌های دارای دیابت نوع۲ بود.

روش بررسی

نمونه‌های تحقیق حاضر را ۲۴ سر رت نر ویستار با سن ۱۰هفته و میانگین وزن ۶/۵ ± ۲۲۱/۳۶ تشکیل دادند. نمونه‌ها به طور مساوی (هر گروه ۸ سر رت) به ۳ گروه کنترل، دیابتی و هایپوکسی دیابتی تقسیم شدند. القا دیابت در گروه‌های دیابتی با روش رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین (HFD-STZ) [1] انجام شد. بدین صورت که تمامی رت‌ها به مدت ۶هفته تحت رژیم غذایی پر چرب با ۵۹٪ چربی، ۱۴٪ پروتئین و ۲۷٪ کربوهیدرات از مجموع کل کالری دریافتی روزانه قرار گرفتند و سپس در پایان، ۳۵میلی‌گرم استرپتوزوتوسین به ازای هر کیلو از وزن بدن [۱۳] در بافر سیترات ۰/۱ میلی مول بر لیتر با اسیدیته ۴/۵، به صورت درون صفاقی بعد از ۱۲ ساعت گرسنگی شبانه در حدود ساعت ۹ صبح به رت‌ها تزریق شد. هفت روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، نمونه خون از دم حیوان جهت سنجش قند خون به وسیله گلوکومتر انجام شد. و نمونه‌های با قند خون بیش از ۳۰۰میلی گرم بر دسی‌لیتر به عنوان نمونه‌های دیابتی انتخاب شدند. موش‌ها در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵٪ و چرخه خواب بیداری ۱۲:۱۲، با در دسترس بودن آب و غذا در تمام طول تحقیق نگهداری و کنترل شدند [۱۴].

مدت اجرای طرح ۸ هفته و برای ۵جلسه در هفته بود. جهت اعمال هایپوکسی در گروه هایپوکسی دیابتی از هایپوکسی نورموباریک با میزان اکسیژن ۱۴/۴٪ معادل ارتفاع ۳۰۰۰متری به طور ثابت در تمام هفته‌های تمرین استفاده شد [۱۵]. گروه هایپوکسی دیابتی برای ۶۰دقیقه در روز در معرض هایپوکسی قرار می‌گرفت.

۴۸ساعت پس از پایان پروتکل تمرینی، نمونه‌ها طبق موازین اخلاقی به وسیله ترکیبی از تزریق کتامین (۳۰-۵۰mg/Kg) و زایلازین (۳-۵mg/Kg) بی‌هوش شدند. بافت عضله نعلی جهت سنجش PGC-1α و ۵ میلی‌لیتر خون از قلب حیوان جهت سنجش، گلوکز و انسولین استخراج شد. بافت عضله نعلی در سرم فیزیولوژیک شستشو و به وسیله ازت مایع منجمد و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام پروتکل آزمایشگاهی نگهداری شد. جهت استخراج PGC-1α، ۱۰۰میلی‌گرم بافت عضله نعلی در محلول مک‌فسفات با خاصیت بافری (PBS)[2] به عنوان آنتی‌پروتئاز هموژن شد. بافت هموژن شده با نیروی ۵۰۰۰ g[3] به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴درجه سانتریفوژ شد و سوپرناتانت حاصل به وسیله کیت الایزای شرکت چینی-آمریکایی کازابیو[4] (با شماره کاتالوگ CSB-EL018425RA) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت سنجش گلوکز از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون-تهران و جهت سنجش انسولین از کیت الایزا انسولین شرکت دیمدیتیک دیاگنوستیک[5] (با شماره کاتالوگ DEV8811 ساخت کشور آلمان) استفاده شد. اندازه‌گیری مقاومت به انسولین با استفاده از مقادیر انسولین و گلوکز ناشتا و قرار دادن آن در فرمول HOMA-IR، محاسبه شد [۱۴].

HOMA-IR= انسولین (μU/ml) × گلوکز (mmol/l) ÷ ۲۲/۵

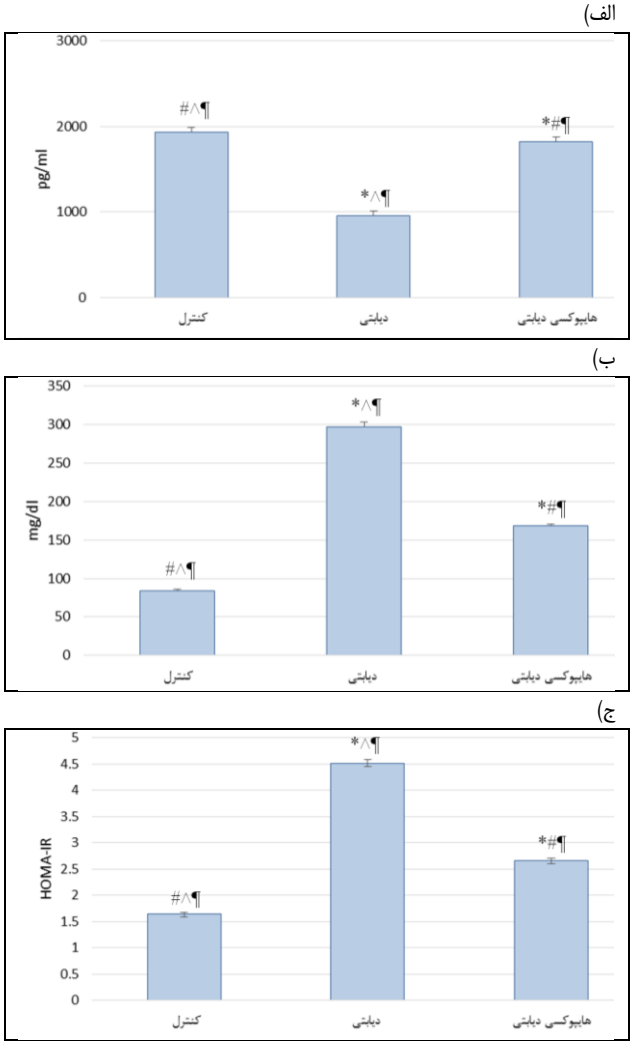
پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها به وسیله آزمون شاپیرو-ویلک، با استفاده از آمار پارامتریک برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. سطح معنی‌داری $p \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

1. High Fat Diet-Streptozotocine

2. Phosphate buffered saline
3. Gravitational force equivalent
4. Cusabio
5. Demeditec Diagnostic

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه حاکی از تفاوت معنی‌دار گروه‌های تحقیق در میزان PGC-1α در بافت عضله نعلی (p=۰/۰۰۰۱ و F=۴۴۲۴/۸۸)، گلوکز ناشتا (p=۰/۰۰۰۱ و F=۴۰۶۵/۲۵) و مقاومت به انسولین (p=۰/۰۰۰۱ و F=۳۰۵۵/۲۳) بود. آزمون تعقیبی بونفرونی جهت مقایسه دو به دوی گروه‌ها انجام شد که نتایج آن در نمودار ۱ مشاهده می‌شود.



نمودار ۱. تغییرات (الف) محتوای PGC-1α در بافت عضله نعلی؛ (ب) میزان گلوکز ناشتا؛ و (ج) مقاومت به انسولین در گروه‌های تحقیق

***: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل،**

#: تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی

^: تفاوت معنی‌دار با گروه هایپوکسی دیابتی

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر پروتئین PGC-1α در بافت عضله نعلی پس از القاء دیابت نوع دو با کاهش همراه بود. همسو با نتیجه پژوهش حاضر، در سایر پژوهش‌ها نشان داده شد که بیان ژن و محتوای PGC-1α در عضلات بیماران دیابتی کاهش محسوسی دارد [۳، ۱۶]. با توجه به نقش PGC-1α در بیوژنز و عملکرد میتوکندریایی و از آنجا که اختلال در عملکرد و کاهش بیوژنز میتوکندریایی یکی از دلایل تأثیرگذار بر اختلال متابولیسم انرژی در دیابت نوع ۲ است، به نظر می‌رسد افزایش محتوای PGC-1α که در تحقیق حاضر بر اثر هایپوکسی رخ داد، بتواند برای بیماران دیابت نوع ۲ مفید باشد.

در یک پژوهش که با پژوهش حاضر هم راستا بود، مشاهده شد قرارگیری رت‌های دیابتی در هایپوکسی با اکسیژن ۱۵-۱۴٪ برای ۱۴روز و ۸ساعت در شبانه روز، موجب کاهش گلوکز خون و افزایش PGC-1α خواهد شد [۱۱]. در پژوهش دیگر افزایش PGC-1α بافت عضله قلبی پس از ۱۲-۴ ساعت هایپوکسی در زمان استراحت شبانه در رت‌ها سالم مشاهده شد که با نتیجه تحقیق حاضر همسو بود [۱۷].

در مورد اثر هایپوکسی اشاره شده، در درجه اول هایپوکسی موجب افزایش فاکتور القایی هایپوکسی شماره۱(HIF-1)[1] می‌شود. HIF-1 یک فاکتور کلیدی است که موجب افزایش نیتریک اکساید (NO)[2] می‌شود. به نظر می‌رسد NO از تنظیم کننده‌های اصلی بیوژنز میتوکندریایی است که احتمالاً این افزایش بیوژنز میتوکندریایی به واسطه افزایش PGC-1α رخ می‌دهد. همینطور مشخص شده است افزایش HIF-1 ناشی از هایپوکسی موجب افزایش ترشح اریتروپوئیتین می‌شود. اریتروپوئیتین موجب فعال‌سازی بسیاری از مسیرهای سیگنالی از قبیل پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK)[3]، Akt و PI3K می‌شود [۷] که از مسیرهای کلیدی تنظیم

1. Hypoxia-inducible factors-1
2. Nitric oxide
3. Mitogen-activated protein kinase

PGC-1α به شمار می‌روند [۱]. علاوه بر این هایپوکسی موجب افزایش پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین‌منوفسفات (AMPK)[1] می‌شود [۱۸]. AMPK از تنظیم کننده‌های کلیدی PGC-1α است که بیان و محتوای آن را در سلول افزایش می‌دهد [۱۹].

همچنین بهبود گلوکز و مقاومت به انسولین ناشی از قرارگیری در معرض هایپوکسی در تحقیق حاضر با برخی تحقیقات انجام شده در این زمینه همسو بود. در پژوهشی نشان داده شد ۸ساعت در روز به مدت۱۴روز قرار گیری در هایپوکسی موجب گاهش گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین می‌شود [۱۱]. همچنین در پژوهش دیگر که با پژوهش حاضر هم راستا بود کاهش گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین در رت‌هایی که به مدت ۸ هفته، چرخه خواب شبانه آنها در هایپوکسی ۱۴٪ بوده مشاهده شد [۱۲]. گزارش شده که فاکتور افزایش دهنده ویژه مایوسیت شماره ۲ آ (MEF2A)[2] با اتصال به پروموتر GLUT4، رونویسی GLUT4 را تنظیم می‌کند. PGC-1α می‌تواند با فعال کردن فاکتور تنفس هسته‌ای شماره۱ (NRF1)[3] بیان و محتوای MEF2A را افزایش دهد [۱]. همچنین PGC-1α، پروتئین AS160[4] را فسفریله می‌کند که می‌تواند با فعال کردن پروتئین Rab[5] در GLUT4 موجب افزایش انتقال GLUT4 به غشاء، در نتیجه کاهش مقاومت به انسولین و کاهش گلوکز خون شود [۲۰]. به نظر می‌رسد تمام مسیرهای سیگنالی فوق در اثر افزایش AMPK رخ می‌دهند [۱۹] و موجب بهبود هموئوستاز گلوکز می‌شوند.

به نظر می‌رسد قرار گیری در هایپوکسی به واسطه افزایش ترشح HIF-1 و اریتروپوئیتین باعث افزایش برداشت گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود که می‌تواند از طریق فعال شدن مسیرهای سیگنالی AMPk/PI3k/Akt باشد که در متابولیسم گلوکز دخیل هستند. مشاهده شده AMPK تحت تأثیر هایپوکسی فعال می‌شود [۱۹] و از طریق فعال کردن PI3K و Akt موجب افزایش اگزوسیتوز GLUT4 و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود [۸].

با توجه به نتایج پژوهش حاضر و آنچه که بحث شد، می‌توان استفاده از هایپوکسی کوتاه مدت (۶۰ دقیقه) در طول روز برای هشت هفته را یک استراتژی جدید درمانی برای بیماران دیابت نوع ۲ در نظر گرفت. همین طور این شیوه به واسطه افزایش محتوای PGC-1α احتمالاً می‌تواند موجب کاهش اختلالات میتوکندریایی و بهبود متابولیسم در بیماران دیابت نوع ۲ شود.

از محدودیت‌های مهم طرح حاضر می‌توان به عدم بررسی همزمان هایپوکسی نورموباریک و هایپوکسی هایپوباریک اشاره کرد که به دلیل فقدان آزمایشگاه مجهز در شهرهای مرتفع ایران ایجاد شد. علاوه بر این، محدودیت مهم دیگر عدم بررسی مستقیم تعداد میتوکندری بود که به دلیل محدودیت‌های آزمایشگاهی موجود رخ داد. لذا توصیه می‌شود در صورت امکان و فراهم آمدن بستر مناسب طرح‌های پژوهشی بیشتر به منظور رفع محدودیت‌های موجود در پژوهش حاضر صورت گیرد. همچنین به نظر می‌رسد، نیاز است برای شناخت بیشتر مکانیسم‌های اثرگذار هایپوکسی نورموباریک روزانه، تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر با هزینه شخصی محقق انجام شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران با کد IR.IAU.PS.REC.1398.212 مورخ ۱۳۹۸/۰۸/۲۹ به تصویب رسیده است.

تعارض در منافع

هیچ گونه تضاد منافعی برای نویسندگان وجود نداشته است.

1. AMP- activated protein kinase
2. Myocyte-specific enhancer factor 2A
3. Nuclear respiratory factor1
4. Akt substrate of 160 kDa
5. Rab proteins form the largest branch of the Ras superfamily of GTPases

References

1. Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, D H. PGC-1α, glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. Journal of endocrinology. 2016; 229(3):R99-R115. doi:10.1530/JOE-16-0021.
2. Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, Durr AJ, Kunovac A, Hollander JM. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ based analysis. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2019; 316(2):E268-E285. doi:10.1152/ajpendo.00314.2018.
3. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003; 100:8466-8471. doi:10.1073/pnas.1032913100.
4. Summermatter S, Shui G, Maag D, Santos G, Wenk MR, Handschin C. PGC-1a improves glucose homeostasis in skeletal muscle in an activity dependent manner. Diabetes. 2013; 62(1):85-95. doi:10.2337/db12-0291.
5. Bakonyi T, Radak Z. High altitude and free radicals. Journal of sports science & medicine. 2004; 3(2):64-69.
6. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. European Respiratory Journal. 2011; 37(1):119-128. doi:10.1183/09031936.00204209.
7. Verges S, Chacaroun S, Ribuot DG, Baillieul S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. Frontiers in pediatrics. 2015; 3:1-14. doi:10.3389/fped.2015.00058.
8. Mackenzie R, Elliott B. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2014; 7:55-64. doi:10.2147/DMSO.S48260.
9. Voss JD, Masuoka P, Webber BJ, Scher AI, Atkinson RL. Association of elevation, urbanization and ambient temperature with obesity prevalence in the United States. International Journal of Obesity. 2013; 37(10):1407-1412. doi:10.1038/ijo.2013.5.
10. Burtscher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review. Aging and disease. 2014; 5(4):274-80. doi:10.14336/AD.2014.0500274.
11. Chen CY, Tsai YL, Kao CL, Lee SD, Wu MC, Mallikarjuna K, et al. Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-1alpha signaling. Chinese Journal of Physiology. 2010; 53(1):62-71. doi: 10.4077/cjp.2010.amk078.
12. Faramoushi M, Amir Sasan R, Sari Sarraf V, Karimi P. Effect of simulated intermittent altitude on the metabolic and hematologic parameters in streptozotocin induced diabetic rats. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2016; 16(1):53-64. [Persian]
13. Gheibi S, Bakhtiarzadeh F, Ghasemi A. A review of high fat diet-streptozotocin model for induction of type 2 diabetes in rat. Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism. 2016; 18(2):135-148. [Persian]
14. Banaeifar A, Ebrahimpor S, Tabatabaie H, Ebadi ghahremani M. The Effect of resistance training on GLUT4 expression in muscle tissue, glucose and insulin resistance in rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2019; 26(6):46-57. [Persian] doi:10.29252/sjimu.26.6.46.
15. Wang R, Guo S, Tian H, Huang Y, Yang Q, Zhao K, et al. Hypoxic training in obese mice improves metabolic disorder. Frontiers in endocrinology. 2019; 10:1-8. doi:10.3389/fendo.2019.00527.
16. Tabari E, Mohebbi H, Karimi P, Moghaddami K, Khalafi M. The effect of interval training intensity on skeletal muscle PGC-1A in type 2 diabetic male rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2019; 18(4):179-188. [Persian]
17. Rahimifardin S, Siahkohian M, karimi P, Bolboli L, Farhadi H. The simulated height promotes PGC1α related-adaptive pathway toward angiogenesis further than aerobic training in the heart tissue of Wistar male rats. Urmia Medical Journal. 2018; 29(9):669-678. [Persian]
18. Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. Endocrine review. 2015; 36(2):149-173. doi:10.1210/er.2014-1063.
19. Lira VA, Benton CR , Yan Z, Bonen A. PGC-1α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2010; 299(2):E145-E161. doi:10.1152/ajpendo.00755.2009.
20. Satoh T. Molecular mechanisms for the regulation of insulin stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes. International journal of molecular sciences. 2014; 15(10):18677-18692. doi:10.3390/ijms151018677

The effect of eight weeks of daily normobaric hypoxia (60 minutes) on PGC-1α content of soleus muscle, insulin resistance, and fasting glucose in type 2 diabetic rats

SeyedAliAkbar FallahpourNooshabadi[1], Yaser Kazemzadeh[2]✉, Ali Gorzi[3]

Abstract

Background: It has been observed that PGC-1α content decreases in type 2 diabetes. In addition, hypoxia has been introduced as a new therapeutic intervention in type 2 diabetes. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of eight weeks of daily normobaric hypoxia (60 minutes) on PGC-1α content of soleus muscle, insulin resistance, and fasting glucose in type 2 diabetic rats.

Materials and methods: In this study, 24 male Wistar rats were divided into three groups: control, diabetic, and diabetic hypoxia. In diabetic groups, induction of diabetes was performed by HFD-STZ method. The plan consisted of eight weeks, five sessions per week and 60 minutes of exposure to normobaric hypoxia with 14.4% oxygen in the diabetic hypoxia group in each session. At the end, tissue and blood samples were extracted for analysis. Statistical analysis was performed by one-way analysis of variance.

Results: The results of analysis of variance showed a significant difference in all three variables (p=0.0001). The results of post hoc test indicated a significant difference in PGC-1α between control and diabetic groups (p=0.0001), between control and diabetic hypoxia (p=0.0001), and between diabetic and diabetic hypoxia (p=0.009). Also, the post hoc test among three groups showed a significant difference (p=0.0001) in variables of fasting glucose and resistance to insulin.

Conclusion: Due to the effect of normobaric hypoxia on the increase of PGC-1α, the decrease of fasting glucose, and resistance to insulin, normobaric hypoxia can be used as a new treatment strategy in type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 Diabetes, Blood Glucose, Insulin Resistance, Hypoxia, PGC-1-alpha Protein

1. PhD student of exercise physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
2. Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
(✉Corresponding author)
yaser.kazemzadeh@yahoo.com
3. Associate professor, Department of Sports Science, Zanjan University, Zanjan, Iran