

## تأثیر مصرف مکمل آویشن به همراه قرار گرفتن در اتاقک هایپوکسی بر شاخص های گلاسمیک در موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو

مهدی فراموشی<sup>۱</sup>، مصطفی خانی<sup>۲</sup>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵

۱- دانشیار گروه دوس عمومی و معارف دانشگاه هنر اسلامی تبریز، تبریز، ایران

✉ نویسنده مسئول:

[m.faramoushi@tabriziau.ac.ir](mailto:m.faramoushi@tabriziau.ac.ir)

۲- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

### چکیده

**هدف:** دیابت نوع ۲ با اختلالات متابولیکی و گلوکز بالای خون شناخته می شود که نتیجه ی عدم تعادل بین پاسخ دهی به انسولین و تولید انسولین می باشد هایپوکسی مزمن بیماری های مربوط به چاقی را می تواند کنترل کند از طرفی آویشن، با توجه به خواص آنتی اکسیدانی آن به علت ترکیبات فنلی می تواند فعالیت آنزیم های اکسیداتیو میتوکندری را بالا ببرد و بر شاخص های دیابتی اثر بگذارد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر قرار گرفتن در هایپوکسی مزمن به همراه مکمل یاری آویشن، بر شاخص های دیابتی موش های صحرایی دیابتی نوع دو می باشد.

**روش شناسی:** در این تحقیق موش های صحرایی به طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم بندی شدند: گروه اول کنترل سالم، گروه دوم دیابتی، گروه سوم دیابتی + آویشن، گروه چهارم دیابتی + ارتفاع متناوب (هایپوکسی مزمن)، گروه پنجم ترکیب دیابتی + آویشن + ارتفاع بودند. سپس شاخص های گلاسمیک در سرم و با روش الیزا اندازه گیری گردید.

**یافته ها:** پس از ۸ هفته، میزان گلوکز ناشتا در گروه آویشن دیابتی  $35/52 \pm 261/25$ ، در گروه هایپوکسی دیابتی  $24/52 \pm 243/25$  و در گروه ترکیبی  $21/10 \pm 229/66$  می باشد که تحلیل نتایج آزمون آنوا نشان می دهد که در هر سه گروه میزان گلوکز ناشتا پس از ۸ هفته کاهش معنی داری داشته است ولی در گروه ترکیب مکمل یاری آویشن و هایپوکسی بیشترین کاهش معنی دار را داشته است ( $P < 0/05$ ). شاخص حساسیت انسولینی و انسولین ناشتا در گروه ترکیبی نیز افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشته است در حالی که هایپوکسی و آویشن به تنهایی اثر معنی داری نداشته است.

**نتیجه گیری:** در مجموع می توان گفت که ترکیب مکمل یاری آویشن و هایپوکسی ضمن کاهش مقاومت انسولینی در بهبود شاخص های دیابتی تأثیر معنی داری دارد.

**واژگان کلیدی:** واژه های کلیدی: اسپیرولینا، فعالیت هوازی و امانده ساز، شاخص های دستگاه ایمنی.

ISSN: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

تمامی حقوق این مقاله برای نویسندگان محفوظ است.

### ارجاع دهی:

Faramoushi M and Khani M. The effect of thyme supplementation along with exposure to hypoxia chamber on the glycemic indices in type 2 diabetic rats. *Research in Exercise Nutrition*, 2023. 2(2): p.27 -35. <https://doi.org/10.22034/ren.2024.140182.1037> .



## The effect of thyme supplementation along with exposure to hypoxia chamber on the glycemic indices in type 2 diabetic rats

Mehdi Faramoshi<sup>1✉</sup> and Mostafa Khani<sup>2</sup>

Received: 2024/01/22

Accepted: 2024/02/17

### Abstract

**Aims:** Type 2 diabetes is known to have metabolic disorders and high blood glucose, which is the result of the imbalance between insulin response and insulin production chronic hypoxia can control obesity-related diseases on the side of Thyme, due to its antioxidant properties due to phenyl compounds can increase the activity of mitochondrial oxidative enzymes and affect diabetic indicators. Therefore, the aim of the current research is to examine the impact of chronic hypoxia in supplementary Thymus, on diabetic indicators of type 2 diabetics in Rats.

**Methods:** In this study, Rats were randomly divided into 5 groups of 8: the first healthy control group (NC), the second diabetes group (D), the third diabetes + Thyme (D+Th), the fourth diabetes + chronic hypoxia (D + AI) and the fifth diabetes combination group (AI + D + Th).

**Results:** After 8 weeks, the glucose levels were  $261.25 \pm 35.52$  in the diabetic thyme group,  $243.25 \pm 24.52$  in the diabetes mellitus group, and  $229.66 \pm 21.10$  in the combination group, which analyzed the results of the ANOVA test showed that in the three groups, the level of ANOVA was significantly reduced after 8 weeks but had the most significant decrease in the thyme supplementation and hypoxia group ( $p < 0.05$ ). The insulin and insulin sensitivity index in the combined group also increased significantly in the diabetic control group, while hypoxia and Thyme did not have a significant effect.

**Conclusion:** Based on the results obtained, it appears that the combination of Thyme supplementary and hypoxia contributes to the reduction of insulin resistance in improving diabetes indicators.

**Key words:** Thyme, hypoxia, insulin resistance, diabetes, rat.

1. Associate Professor, Department of General Studies and Education, Tabriz University of Islamic Arts, Tabriz, Iran.

✉ **Corresponding author:**  
[m.faramoushi@tabriziau.ac.ir](mailto:m.faramoushi@tabriziau.ac.ir)

<sup>2</sup>. Assistant Professor, Sports Physiology Department, Faculty of Physical Education, Tabriz University, Tabriz, Iran.

ISSN:2980-8960

All rights of this article are reserved for authors.

### Citation:

Faramoushi M and Khani M. The effect of thyme supplementation along with exposure to hypoxia chamber on the glycemic indices in type 2 diabetic rats. *Research in Exercise Nutrition*, 2023. 2(2): p.27 -35. <https://doi.org/10.22034/ren.2024.140182.1037> .

## مقدمه

مصرف بهتر گلوکز منتهی می‌شود. از طرفی هایپوکسی طولانی ممکن است با ایجاد گونه های فعال اکسیژن<sup>۵</sup> (ROS) شدید همراه باشد (۹) که باید برای مهار ROS شدید نیز راه‌کاری ارائه شود.

در یک تحقیق دیل و همکاران<sup>۶</sup> (۲۰۰۱) نشان دادند قرار گرفتن متناوب در هایپوکسی می‌تواند به صورت گذرا بیان پروتئین GLUT4 را افزایش دهد، از این رو پیشنهاد کردند قرار گرفتن طولانی مدت می‌تواند متابولیسم گلوکز را در تمام قسمت‌های بدن تحت تأثیر قرار دهد، اما در هر دو حالت ممکن است به دلیل سوخت ساز هوازی ROS ایجاد شود. لذا استفاده از بازگشت به حالت اولیه مناسب و یک آنتی‌اکسیدان در این شرایط می‌تواند اثربخش باشد (۱۰). آنتی‌اکسیدان‌ها فرآیند اکسایش را توسط خنثی‌سازی بنیان‌های آزاد متوقف می‌کنند. این مسئله دلیل نیاز دائم ما به پر کردن مجدد ذخایر آنتی‌اکسیدانی است (۱۱،۱۲).

بنابراین قرار گرفتن در معرض ارتفاع متناوب مزمن به همراه مصرف یک آنتی‌اکسیدان قوی می‌تواند راه‌کاری مناسب برای پیشگیری از عوارض دیابت بویژه کاردیومیوپاتی باشد هر چند که در حال حاضر درمان اصلی برای دیابت، استفاده از انسولین و داروهای شیمیایی پایین آورنده قند خون می‌باشد، اما این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد هستند و در درازمدت بر روند ایجاد عوارض دیابت تأثیر ندارند (۱۳،۱۴). در این میان، یکی از گیاهان دارویی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی بسیار بالایی دارد و در طب سنتی به وفور استفاده می‌شود ولی در تحقیقات مرتبط با دیابت به آن کمتر توجه شده است آویشن آذربایجانی است (۱۵). با توجه به اینکه خاصیت آنتی‌اکسیدانی آویشن به خاطر ترکیبات فنولی از قبیل فلاونوئید و اسیدهای فنولیک و همچنین تیمول، کاراکرول و گاما تروپین بسیار بالا و در حد آنتی‌اکسیدان‌های صنعتی مثل بتا هیدروکسی تولون<sup>۷</sup> (BHT) است (۱۵)؛ بنابراین، آویشن می‌تواند به عنوان یکی از کاندیداهای اصلی گیاهان دارویی برای درمان دیابت مطرح باشد که تأیید این نکته به بررسی و مطالعه دقیق نیاز دارد.

با توجه به مطالب عنوان شده هایپوکسی مزمن از طریق مسیر سیگنالینگ AMPK می‌تواند باعث افزایش ناقل‌های گلوکز در سطح میوکارد شود. از طرفی مکمل‌یاری آویشن با خاصیت آنتی‌اکسیدانی که دارد از عوارض آن می‌کاهد اما اینکه در دیابتی‌ها این اثرات در پیشگیری از عوارض دیابت چه میزان است و ترکیب این روش‌ها آیا می‌تواند اثرات مضاعف درمانی داشته باشند یا خیر،

دیابت نوع ۲ با اختلال در متابولیسم و گلوکز بالای خون شناخته می‌شود که نتیجه ی برهم خوردن تعادل بین پاسخ به انسولین و تولید انسولین می‌باشد و با مقاومت یا کاهش سطوح انسولینی در سلول‌های بدن نمایان می‌شود. دیابت پنجمین عامل مرگ‌ومیر در جهان بعد از بیماری‌های عفونی، قلب و عروق، سرطان و تروما به شمار می‌آید. مشاهدات در چند دهه اخیر دیابت را بیماری اختلال در تنظیم متابولیسم چربی و گلوکز عنوان کردند. اتکای طبیعی قلب به متابولیسم چربی برای تأمین انرژی در دیابت بیش از پیش افزایش یافته و محتوا و انتقال گیرنده‌های گلوکز در میوکارد کاهش می‌یابد و در نتیجه موجب لیپوتوکسیته<sup>۱</sup> و آپوپتوز<sup>۲</sup> و فیبروز<sup>۳</sup> میوکارد می‌شود (۱،۲).

امروزه اکثر صاحب‌نظران، اصول اساسی درمان دیابت را داروهای پایین آورنده گلوکز خون (۳)، انسولین، رژیم غذایی و فعالیت جسمانی (۴،۵) می‌دانند ولی در این بین برخی مسیرهای سیگنالینگ افزایش جذب گلوکز به درون سلول، مثل قرار گرفتن در ارتفاع یا هایپوکسی کمتر بررسی شده است. قرار گرفتن طولانی در اتاقک هایپوکسی که می‌تواند ارتفاع را شبیه سازی کند، چندین مکانیسم پیچیده و سازشی را با هدف محافظت از هومئوستاز<sup>۴</sup> انسان در برابر شرایط شدید محیطی مانند کمبود اکسیژن و دمای پایین فعال می‌کند، قرار گرفتن کوتاه مدت در معرض هایپوکسی با هایپرگلیسمی موقت دنبال می‌شود که عمدتاً با فعال شدن سیستم سمپاتیک ایجاد می‌شود، در حالی که قرار گرفتن طولانی مدت در معرض هایپوکسی منجر به کاهش غلظت گلوکز در پلاسما می‌شود که با بهبود حساسیت انسولین و دفع گلوکز محیطی افزایش می‌یابد (۶،۷). رابطه معکوس بین ارتفاع، دیابت و چاقی به خوبی به اثبات رسیده است و این نتیجه‌ی سازگاری‌های ژنتیکی و فیزیولوژیکی اساساً با هایپوکسی است که به طور مطلوب بر متابولیسم گلوکز تأثیر می‌گذارد. با این حال، سهم عواملی مثل، سبک زندگی، تغذیه و سایر عوامل نیز ممکن است مهم باشد (۸).

از طرفی ارتباط بین هایپوکسی در سیستم قلبی تنفسی و گلوکز خون پیچیده هست و نیاز به مطالعات بیشتر دارد. گمان می‌رود که هایپوکسی متوسط و البته متناوب می‌تواند بازتاب‌های قلبی تنفسی و غلظت گلوکز را کاهش دهد و این در نتیجه کاهش فعالیت سمپاتیکی و بهبود اکسیژن‌گیری در بافت‌هاست که این امر به

<sup>1</sup> Lipotoxicity

<sup>2</sup> Apoptosis

<sup>3</sup> Fibrosis

<sup>4</sup> homeostasis

<sup>5</sup> Reactive oxygen species

<sup>6</sup> Dill et al

<sup>7</sup> Beta hydroxytoluene(BHT)

ابتدا، وسط و انتهای دوره تمرینی توسط ترازوی دیجیتالی انجام شد.

برای تهیه عصاره هیدروالکلی، بخش هوایی آویشن آذربایجانی (thymus migricus Klokov & Desj.Shost.)، استفاده شد. ۱ گرم پودر برگ خشک شده به ۱۰ میلی لیتر محلولاتانول/آب مقطر (به نسبت ۸ به ۲) با دمای ۸۵ درجه اضافه گردید و به مدت ۴۸ ساعت بر روی دستگاه چرخاننده به آرامی مخلوط گردید<sup>۵</sup> تا استخراج به خوبی صورت گیرد. سپس محلول توسط صافی از هم جدا شدند تا عصاره اولیه بدست آید. عصاره اولیه وارد دستگاه تقطیر در خلا گردیده و در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد حلال آن‌ها به مدت یک ساعت به آرامی تبخیر و عصاره تغلیظ شده بدست آمد. عصاره بمقدار مورد نیاز آن (۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (۱۸) در بطری آب آشامیدنی رت‌های مورد نظر حل شده و در قفس قرار داده شد. مکمل‌یاری با آویشن به مدت ۸ هفته و به صورت محلول در آب مصرفی روزانه موش‌های صحرایی ادامه داشت. برای کنترل دریافت مکمل توسط موش‌ها، میزان آب مصرفی آن‌ها به صورت روزانه ثبت می‌گردید.

ارتفاع (هایپوکسی) در نظر گرفته شده هشت هفته بطور متناوب و افزایشی بود. گروه‌های مربوط به هایپوکسی در طول شب (سیکل روشنایی) در داخل اتاقک هایپوکسی ایزو باریک<sup>۶</sup> ویژه حیوانات ساخت کشور استرالیا مدل (GO2Altitude, Biomedtech, Australia Pty. Ltd, Melbourne) قرار داده می شدند بعد از اتمام زمان هایپوکسی (۸ تا ۱۲ ساعت در شبانه‌روز) به محل آزمایشگاه و کنار سایر گروه‌ها قرار می‌گرفتند. میزان اکسیژن اتاقک، ۱۴ درصد تنظیم شد که ارتفاع ۳۴۰۰ متری را شبیه‌سازی می‌کند (این میزان ارتفاع از نظر دسته بندی متوسط بوده که فشار اکسیژن در آن حدود ۱۰۶ میلی متر جیوه می‌باشد) (۱۹،۲۰). گروه‌های غیر هایپوکسی در محل آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز با مشخصات ارتفاع حدود ۱۱۰۰ متری و فشار سهمی اکسیژن ۱۵۹ میلی متر جیوه نگهداری می‌شدند که مبنای مقایسه قرار گرفتند.

یک روز بعد از آخرین روز مکمل‌یاری و قرار گیری در معرض هایپوکسی موش‌های صحرایی به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و با شکافتن قفسه سینه آن‌ها و با کمک سرنگ از قلب آن‌ها مستقیم خون گیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی در دو لوله جداگانه، دارای EDTA (ماده ضد انعقاد خون)

سؤالی است که محققان بدنبال آن هستند، از طرفی با توجه به اینکه تحقیقات در مورد تأثیر هایپوکسی بر عوارض دیابت اندک است و نیز اثر آویشن آذربایجانی هم در دیابتی‌ها کمتر بررسی شده است، لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر مکمل‌یاری آویشن و قرار گرفتن در اتاقک هایپوکسی (ارتفاع شبیه سازی شده) همچنین ترکیب آن‌ها بر شاخص‌های دیابتی موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو می‌باشد.

## روش شناسی

این بررسی از نوع تجربی و طرح پیش آزمون، پس آزمون با گروه کنترل و از نظر هدف پژوهش، بنیادی-کاربردی بود. در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار (n=۴۰) با سن حدود ۳ ماهگی در محدوده وزنی ۲۲۰ الی ۲۴۰ گرم استفاده گردید که از انیستتو پاستور تهران خریداری شده بود. در این تحقیق موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم‌بندی شدند: گروه اول کنترل سالم (NC) گروه دوم دیابتی (D)، گروه سوم دیابتی+آویشن (D+Th<sup>1</sup>) گروه چهارم دیابتی+ارتفاع متناوب (هایپوکسی مزمن) (D+Al<sup>2</sup>) گروه پنجم ترکیب دیابتی، آویشن+ارتفاع (D+Th+Al) بودند. تمام موش‌ها در آزمایشگاه حیوانات در یک محیط کم تنش (دمای ۲۰-۲۲، رطوبت ۵۰ درصد و کم سر و صدا) و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته به صورت ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. فرایند کار با موش‌های صحرایی در این تحقیق در کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تأیید رسید (IR.TBZMED.REC.1395.1225).

به منظور القای دیابت نوع دو موش‌های گروه دیابتی ۲ هفته غذای پرچرب (۵۰ درصد چربی، ۲۴/۵ درصد پروتئین، ۲۵ درصد کربوهیدرات و ۰/۵ درصد مواد معدنی و ویتامین‌ها) که توسط محققان و با همکاری شرکت کانی دام تهیه گردید مصرف کردند و سپس استرپتوزوتوسین<sup>۳</sup> (STZ) (تهیه شده از شرکت سیگما آلدریچ<sup>۴</sup>) با دوز ۳۷ mg/kg در بافر سیترات (PH ۵/۴) M۱/۰ بعد از ۶ ساعت ناشتایی بصورت درون صفاقی تزریق شد برای گروه کنترل سالم همان میزان بافر تزریق شد (۱۶). ۷۲ ساعت بعد از تزریق STZ، گلوکز نمونه خونی از ورید دمی حیوان با استفاده از گلوکومتر قابل حمل بررسی شد و غلظت گلوکز بالاتر از ۳۰۰ mg/dl به عنوان موش‌های صحرایی دیابتی وارد تحقیق شدند (۱۷). به منظور کنترل وزن، وزن کشی موش‌های صحرایی در

<sup>1</sup> Thymus

<sup>2</sup> Altitude

<sup>3</sup> Streptozotocin

<sup>4</sup> Sigma Alderich

<sup>5</sup> Macceration method

<sup>6</sup> isobaric

مورد شاخص حساسیت انسولینی و انسولین ناشتا در گروه ترکیبی نیز بهبود معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشته است (به ترتیب ۱۳ و ۲۲/۱ درصد) در حالی که هایپوکسی و آویشن به تنهایی اثر معنی‌داری نداشته است. سایر نتایج مرتبط با شاخص‌های دیابت در جدول ۱ آورده شده است.

در جدول شماره ۱ تأثیر ۸ هفته مکمل‌یاری آویشن، هایپوکسی و ترکیب آن بر وزن و برخی شاخص‌های دیابتیک در گروه‌های پنجگانه. یافته‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است.

جهت تهیه خون کامل و دیگری فاقد EDTA برای تهیه سرم ریخته شدند.

اندازه‌گیری میزان گلوکز ناشتای سرم بر حسب میلی‌گرم بر دسی لیتر توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی) انجام گردید. تمام اندازه‌ها بر حسب میلی‌گرم بر دسی لیتر می‌باشد (۲۱). غلظت انسولین ناشتا به روش الایزا با استفاده از کیت تجاری ساخت کشور کره سنجیده شد. در این کیت از روش ساندویچ مستقیم استفاده شد. آنتی‌بادی پوشیده شده در چاهک از نوع مونوکلونال و آنتی‌بادی شناساگر از نوع پلی کلونال بود. سپس برای محاسبه مقاومت انسولینی از فرمول HOMA-IR<sup>1</sup> به صورت زیر استفاده گردید (۲۰).

$40.5 / [(میکرو واحد در میلی‌لیتر) غلظت انسولین ناشتا \times (میلی‌گرم در دسی لیتر) غلظت گلوکز ناشتا] = مقاومت انسولینی$

### تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف از میانگین و جداول و نمودار (با استفاده از نرم‌افزار excel) استفاده شد. برای طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کالموگراف اسمیرنوف استفاده شد. برای بررسی تفاوت‌های درون گروهی و بین گروهی از طرح آزمون آنالیز واریانس یک راهه تک متغیره (شاخص‌های متابولیک) و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تحت نسخه 23 نرم‌افزار آماری SPSS استفاده شد.

### یافته‌ها

تزریق استرپتوزتوسین (STZ) موجب کاهش معنی‌دار سطوح انسولین در گروه‌های دیابتی شده است ( $p < 0.05$ ) همچنین میزان گلوکز ناشتا پس از ۸ هفته در گروه دیابت کنترل ۴۰/۱۵  $\pm$  ۳۵۶/۵۳ می‌باشد که نشان دهنده القای مناسب دیابت می‌باشد (۱۹۷/۷۳ درصد افزایش نسبت به گروه کنترل سالم).

از طرفی پس از ۸ هفته، میزان گلوکز ناشتا در گروه آویشن دیابتی ۳۵/۵۲  $\pm$  ۲۶۱/۲۵، گروه هایپوکسی دیابتی ۲۴/۵۲  $\pm$  ۲۴۳/۲۵ و گروه ترکیبی ۲۱/۱۰  $\pm$  ۲۲۹/۶۶ هست که تحلیل نتایج آزمون آنوا نشان می‌دهد که در هر سه گروه میزان گلوکز ناشتا نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری داشته است (به ترتیب ۲۶/۶۱، ۳۱/۷۷ و ۳۳/۵۶ درصد) ولی در گروه ترکیب مکمل‌یاری آویشن و هایپوکسی بیشترین کاهش معنی‌دار را داشته است. در

<sup>1</sup> Homeostatic model assessment for insulin resistance

P value	F	دیابت (هایپوکسی+آویشن) (N=8) (ن)	دیابت+آویشن (N=8)	دیابت + هایپوکسی (N=8)	کنترل دیابت (N=8)	کنترل سالم (N=8)	شاخص
۰/۶۳	۰/۶۵	۲۴۰/۵۰± ۱۵/۶۶	۲۴۷/۳۳± ۱۶/۵۶	۲۳۷/۱۶± ۱۴/۰۹	۱۹/۳۶ ۲۴۶/۷۵±	۱۰/۷۰ ۲۴۵/۷۵±	وزن اولیه (g)
۰/۰۰۰۱	۱۲/۹۵	۲۲۳/۶۶± ۲۵/۷۵*	۲۲۹/۶۶± ۳۳/۱۰	۲۳۵/۸۳± ۳۱/۲۱	۳۰/۱۴ ۲۷۴/۳۷±	۱۱۲±۱۰/۵۰ ۲۹۸	وزن نهایی (g)
۰/۰۰۰۱	۸/۸۷	۲۲۹/۶۶± ۲۱/۱۰*#	۲۶۱/۶۶± ۳۱/۱۰*#	۲۴/۵۲*# ۲۴۳/۲۵±	۴۰/۱۵* ۳۵۶/۵۳±	۱۶۸±۱۵/۶۰ ۱۰۴	گلوکز ناشتا (mg/dl)
۰/۰۲۷	۳/۱۸	۴/۲۰± ۱/۳۶#	۳/۶۰± ۱/۳۸*	۳/۶۸± ۰/۷۸	۰/۵۴* ۳/۴۴±	۵/۱۰± ۰/۱۴	انسولین ناشتا (μU/L)
۰/۰۱	۴/۰۰۱	۱/۰۹± ۰/۰۷#	۰/۹۴± ۰/۰۷*	۰/۹۸± ۰/۰۴	۰/۰۳* ۰/۹۲±	۱/۱۸± ۰/۱۲	شاخص حساسیت انسولینی (QUICKI)
۰/۰۰۷	۴/۳۷	۲/۵۴± ۱/۱۵#	۲/۲۱± ۱/۰۴#	۲/۱۴± ۰/۴۵#	۰/۷۶* ۳/۵۲±	۱/۳۱± ۰/۲۴	شاخص HOMA-IR

HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance.

(QUICKI) Quantitative insulin sensitivity check index.

\*تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالم ( $P < 0/05$ ) و # تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ( $P < 0/05$ ).

مؤثر می‌باشند اما قرار گرفتن در معرض ارتفاع مزمن به‌همراه مصرف آویشن کنترل بیشتری بر روی شاخص‌های دیابتی دارند چرا که علاوه بر کاهش بیشتر و معنی‌دار گلوکز ناشتا و HOMA-IR موجب افزایش انسولین و حساسیت انسولینی نیز شده است، در حالیکه آویشن و هایپوکسی مزمن به تنهایی موجب افزایش انسولین و حساسیت به آن نشده است.

تحقیقات اندکی در خصوص تأثیر ارتفاع بر شاخص‌های دیابتی مخصوصاً در داخل ایران انجام گرفته است اما در چند تحقیق محدود انجام یافته، مولدویا و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیق خود نشان دادند افرادی که در ارتفاع بالا (۲۰۰۰ تا ۴۵۰۰ متر) زندگی می‌کنند نسبت به افرادی که در ارتفاع پایین زندگی می‌کنند (زیر ۱۷۰۰ متر) کمتر در خطر بیماری دیابت نوع دو می‌باشند که با نتایج تحقیق حاضر همخوان می‌باشد (۲۲).

همچنین این یافته تحقیق حاضر با نتایج تحقیق دیون والد و

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم، گلوکز ناشتا و HOMA-IR افزایش و انسولین ناشتا و شاخص حساسیت انسولینی کاهش معنی‌داری یافته است. از طرفی جدول شماره ۱ نشان داد مکمل‌یاری آویشن، هایپوکسی و ترکیب این دو متغیر موجب کاهش میزان گلوکز ناشتا و HOMA-IR در موش‌های دیابتی این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی شده است ولی پس از ۸ هفته، انسولین ناشتا و شاخص حساسیت انسولینی در گروه آویشن و گروه هایپوکسی تغییر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی نداشته است اما در گروه ترکیبی هر دوی این شاخص‌ها افزایش معنی‌دار داشته است ( $P < 0/05$ ). این نتایج نشان می‌دهد هر چند هایپوکسی و آویشن به تنهایی گلوکز ناشتا را کاهش می‌دهد و در کاهش HOMA-IR

شبه‌های وابسته به AMPK در سلول‌های عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد (۳۲)، همچنین پژوهش‌گران دیگری دریافتند که برخی ترکیبات پلی‌فنولی مانند کوئرستین<sup>۵</sup>، جذب گلوکز خون وابسته به انسولین را با اثر بر AMPK و افزایش GLUT4 بیشتر می‌کند (۳۳). بدین ترتیب افزایش GLUT4 ها در عضلات مستقل از فعالیت و میزان انسولین، همانطور که در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد موجب کاهش میزان گلوکز ناشتا بدنبال مصرف آویشن می‌شود.

از طرفی تحلیل نتایج جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که ترکیب مکمل‌یاری آویشن و هاپیوکسی اثر مضاعفی بر کنترل شاخص‌های دیابتی داشته است، این ترکیب ضمن کاهش معنی‌دار میزان گلوکز ناشتا و شاخص HOMA-IR موجب افزایش معنی‌دار شاخص‌های انسولینی نسبت به گروه کنترل در مقایسه با مصرف مکمل آویشن و هاپیوکسی به تنهایی شده است.

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که هاپیوکسی مزمن، مکمل‌یاری آویشن و مخصوصاً ترکیب این دو روش ضمن کنترل نسبی گلوکز خون، اثرات ضد هاپیرگلیسمی دارد که این نتایج بیشتر به تحریک مسیرهای بالادستی منتهی به افزایش بیان GLUT4 مربوط می‌باشد ولی با توجه به شواهد اندک در این زمینه به تحقیقات تکمیلی بیشتری نیاز است.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مدیریت محترم مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در اجرای این مطالعه نهایت همکاری را داشتند، کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آوریم.

**تعارض منافع:** نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

### منابع

- [1] Van De Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2011;92(1):10–8.
- [2] Piralaiy E, Siahkuhian M, Nikookheslat SD, Pescatello LS, Sheikhalizadeh M, Khani M. Cardiac Autonomic Modulation in Response to Three Types of Exercise in Patients with Type 2 Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2).

همکاران ۱ در سال ۲۰۱۳ همسو می‌باشد (۳۳). این تغییرات نشان‌دهنده کاهش قند خون ناشتا و کنترل نسبی دیابت هست که به دنبال افزایش برداشت گلوکز با هاپیوکسی می‌باشد. سه عامل: انسولین، ورزش و هاپیوکسی محرک‌های اصلی بسیج GLUT4 به غشای سلول عضلانی می‌باشد. هاپیوکسی مشابه تمرین ورزشی سیگنالینگ افزایش انتقال GLUT4 را تحریک می‌کند و با تحریک AMPK و افزایش بیان HIF-1 موجب افزایش محتوای GLUT4 و توان تولید ATP در سلول‌های عضلانی شده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد که با افزایش حساسیت انسولینی جذب گلوکز کل بدن را بالا می‌برد (۲۴).

مطالعات انسانی نشان می‌دهند که اقامت در ارتفاع متوسط می‌تواند سبب بهبود کنترل قند خون شود (۲۵). با این حال، قرارگیری در ارتفاعات بالاتر (بالای ۴۵۰۰) می‌تواند تأثیر معکوسی داشته باشد (۲۶،۲۷). ارتفاعات بالاتر از ۴۵۰۰ متری می‌تواند تأثیر نامناسب بر حساسیت انسولینی انسان بگذارد؛ اما طبق این تحقیق و برخی تحقیقات دیگر به نظر می‌رسد ارتفاعات متوسط، دارای اثرات مفیدی بر حساسیت انسولین و تحمل گلوکز است.

در نهایت می‌توان گفت هاپیوکسی متناوب متوسط از طریق افزایش میزان GLUT4 در کل عضلات بدن از طریق مسیر سیگنالینگ غیر وابسته به انسولین، جذب گلوکز خون را به درون سلول‌های عضلانی در افراد دیابتی افزایش داده و بدین ترتیب قند خون را کنترل می‌کنند.

همچنین نتایج جدول ۱ نشان داد مکمل‌یاری آویشن موجب کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتا و شاخص HOMA-IR می‌شود هرچند بر روی حساسیت انسولینی اثری نداشته است. این نتایج ما با نتایج دیویس و همکاران<sup>۲</sup> (۲۸)، بهادریان و همکاران<sup>۱</sup> (۲۹)، هی و همکاران<sup>۳</sup> (۳۰) همخوان می‌باشد. بنظر می‌رسد آویشن آذربایجانی که حاوی فلاونوئید و سایر ترکیبات فنولی است موجب افزایش بیان ژن یا پروتئین GLUT4 عضلات، کبد و یا دیگر ژن‌های دخیل در جذب گلوکز به درون سلول می‌شود. آویشن منطقه ارسباران که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت به دلیل داشتن فلاونوئید، تیمول و کارواکرول بالا می‌تواند مثل یک آنتی‌اکسیدان قوی عمل کند (۳۱).

زیگمونت و همکاران<sup>۴</sup> (۲۰۱۰) همسو با این تحقیق نشان دادند که فلاونوئیدها، ضمن مهار ROS جذب گلوکز را به وسیله

<sup>1</sup> Duenwald et al

<sup>2</sup> Davis et al

<sup>3</sup> He et al

<sup>4</sup> Zygumnt et al

- [12] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Cell*. 2006;127(6):1109–22.
- [13] Azali Alamdari K, Satarzadeh R. Impact of Aerobic Training and Vitamin D Supplementation on Hunger Rate and Serum Ghrelin and Insulin in Middle Agead Females with Metabolic Syndrome. *Research in exercise nutrition*. 2022;1(1):1–13.
- [14] Mostafa Khani, Hamid Reza Zolfi, Zhale Niknam. The effect of two-week high intensity interval training (HIIT) with Thyme supplementation on lipid profile, oxidative stress, body composition, and aerobic capacity of the obese and overweight women. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023;10(2):27–39.
- [15] Sana Shurehkandi, MOSTAFA Khani, Elaheh Piralaiy, Mahdi Faramoushi. The Effect of Short-Term intervention of High Intensity Interval Training with Thyme Extract supplementation on Some Inflammatory and Anthropometric Indices in Overweight/Obese women. *Metabolism and Exercise*. 2023;13(1):1–16.
- [16] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*. 2005;52(4):313–20.
- [17] Monazzami A, Rajabi H, Omidfar K, Mostafaie A. Endurance Training Increases Skeletal Muscle NA/H+ EXCHANGER1 (NHE1) and NA/HCO<sub>3</sub> CO-Transporter1 (NBC1) Gene Expressions in Type2 Diabetic rat. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2014;13(5):400-412(in persian).
- [18] Ramezani M, Samiezadeh Sh, Hoseinzadhe H. Antinociceptive effect of Zataria Multiflora leaves fractions in mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2002;4(4):223–33.
- [19] Azali Alamdari K, Rohani H. Effects of Normobaric and Hypobaric Endurance Training on Metabolic Risk Factors in Midlife Men. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015;17(2):113-123(full text in persian).
- [3] Karami M, GHASEMI F. Effects of aqueous-alcoholic extract of *Ducrosia anethifolia* (DC. ) Boiss. leaves on fetal heart tissue in diabetic rats. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*. 2021;37(1):52–64.
- [4] O’gorman DJ, Karlsson HKR, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(12):2983–92.
- [5] Kavyani Z, Dehghan P, Khani M, Khalafi M, Rosenkranz SK. The effects of camelina sativa oil and high-intensity interval training on liver function and metabolic outcomes in male type 2 diabetic rats. *Front Nutr*. 2023;10.
- [6] Cheng J, Luo Y, Yang L, Li Y, Zhang F, Zhang X, et al. The association between living altitude and serum leptin concentrations in native women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1107932.
- [7] Lopez-Pascual A, Trayhurn P, Alfredo Martínez J, González-Muniesa P. Oxygen in Metabolic Dysfunction and Its Therapeutic Relevance. Vol. 35, *Antioxidants and Redox Signaling*. 2021.
- [8] Koufakis T, Karras SN, Mustafa OG, Zebekakis P, Kotsa K. The effects of high altitude on glucose homeostasis, metabolic control, and other diabetes-related parameters: from animal studies to real life. *High altitude medicine & biology*. 2019;20(1):1–11.
- [9] Chiu LL, Chou SW, Cho YM, Ho HY, Ivy JL, Hunt D, et al. Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *Journal of Biomedical Science*. 2004;11(6):838–46.
- [10] Dill RP, Chadan SG, Li C PWS. Aging and glucose transporter plasticity in response to hypobaric hypoxia. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:533–45.
- [11] Ikemura M, Hyoudou K, Kobayashi Y, Yamashita F, and Hashida M NM. Improvement of insulin resistance by removal of systemic hydrogen peroxide by PEGylated catalase in obese mice. *Molecular Pharmacology*. 2010;7(6):2069–76.



- [27] Chen SM, Lin HY, Kuo CH. Altitude Training Improves Glycemic Control. *Chinese Journal of Physiology*. 2013;56:193–8.
- [28] J. Mark Davis Martin D. Carmichael and Ben Davis EAM. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:1071–7.
- [29] Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):43.
- [30] He Y, Li W, Li Y, Zhang S, Wang Y, Sun C. Ursolic acid increases glucose uptake through the PI3K signaling pathway in adipocytes. 2014;
- [31] Khani M, Motamedi P, Dehkhoda MR, Dabagh Nikukheslat S, Karimi P. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1 $\alpha$  content and endurance exercise performance in rats. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017 Apr 21;14(1).
- [32] Zygmunt K, Faubert B, MacNeil J, Tsiani E. Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;398(2):178–83.
- [33] Zarekar M, Saghebjoo M, Foadodini M HM. Combined Effect of Aerobic Training and Pistacia Atlantica Extract on GLUT-4 Protein Expression and Muscle Glycogen in Diabetic Rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 1393;4:245-253(Full text in persian).
- [20] Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, Elliott B, Brickley G, Watt P. Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(4):546–55.
- [21] Mohamad HE, Askar ME, Hafez MM. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). *Diabetology & metabolic syndrome*. 2011;3(1):1–12.
- [22] Moldobaeva MS, Vinogradova A V, Esenamanova MK. Risk of type 2 diabetes mellitus development in the native population of low-and high-altitude regions of kyrgyzstan: Finnish diabetes risc score questionnaire Results. *High altitude medicine & biology*. 2017;18(4):428–35.
- [23] Duennwald T, Gatterer H, Groop PH, Burtscher M, Bernardi L. Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control and blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2183–9.
- [24] Charles Tipton M. *ACSM s advanced exercise physiology*. Americal college of sports medicine; 2006.
- [25] Lee WC, Chen JJ, Ho HY, Hou CW, Liang MP, Shen YW, et al. Short-term altitude mountain living improves glycemic control. *High altitude medicine & biology*. 2003;4(1):81–91.
- [26] Ezzati M, Horwitz M, Thomas D, AB F, R R, T C. Altitude, life expectancy and mortality from ischaemic heart disease, stroke, COPD and cancers: national population-based analysis of US counties Health. *J Epidemiol Community*. 2012;66:e17.