

تأثیر هیپوکسی تناوبی بر میزان انسولین، گرلین و حداکثر اکسیژن مصرفی در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع ۲

داریوش شیخ الاسلامی وطنی^۱، سکینه نیک سرشت^۲، وحید تأدیبی^۳، احسان حسینی بیدختی^۴، سارا غریبشی^۵

۱. دانشیار گروه تربیت بدنی دانشگاه کردستان

۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه کردستان

۳. دانشیار دانشکده تربیت بدنی دانشگاه رازی کرمانشاه

۴. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه رازی

۵. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه رازی

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۲۶

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۱۲/۰۶

چکیده

هدف: قرار گرفتن در معرض ارتفاع و محیط هیپوکسی باعث کاهش وزن و انواع مختلف سازگاری‌های اندوکرینی می‌شود، که کشف مکانیسم‌های آن می‌تواند ابزار جدیدی را برای درمان چاقی و پیشگیری از دیابت در آینده فراهم کند. هدف از این تحقیق بررسی اثر هیپوکسی تناوبی بر میزان گرلین سرم، انسولین، قند خون حالت ناشتا و حداکثر اکسیژن مصرفی افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. **روش شناسی:** ۱۰ آزمودنی چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲، با میانگین شاخص توده بدن 32.02 ± 2.4 کیلوگرم بر متر مربع، و دامنه سنی ۵۰ تا ۷۰ سال، داوطلب شرکت در پژوهش بودند. مداخله شامل ۱۵ جلسه هیپوکسی تناوبی در ۱۵ روز مداوم و در هر روز یک ساعت بود. گرلین، انسولین و قند خون حالت ناشتا در ۳ نوبت (پیش آزمون، روز هفتم، و پس آزمون)، در حالی که BMI و VO_{2max} در ۲ نوبت (پیش و پس آزمون) اندازه‌گیری شدند. حداکثر اکسیژن مصرفی به کمک آزمون تک مرحله‌ای راه رفتن روی تردمیل برآورد گردید. غلظت‌های سرمی گرلین و انسولین به کمک کیت‌های الایزا اندازه‌گیری شدند. غلظت گلوکز خون نیز با روش کالری متری مورد سنجش قرار گرفت. جهت بررسی متغیرهای تحقیق از روش‌های آماری t همبسته، و آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. **نتایج:** نتایج تحقیق حاضر نشان داد قرارگیری در معرض هیپوکسی تناوبی کوتاه مدت (۷ روز) و میان مدت (۱۵ روز) تأثیر معنی‌داری بر سطوح سرمی هورمون‌های گرلین، انسولین، گلوکز و همچنین شاخص توده بدن ندارد. اما، تغییرات VO_{2max} معنی‌دار بود ($p=0.002$). **نتیجه‌گیری:** یافته‌های تحقیق حاضر بیانگر آن است که هیپوکسی تناوبی علیرغم تأثیر مثبت بر VO_{2max} ، باعث تغییر غلظت هورمون‌های انسولین، گرلین و نمایه توده بدن در افراد دیابتی نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: هیپوکسی، بیماران دیابتی، گرلین، حداکثر اکسیژن مصرفی

The effect of intermittent hypoxia on insulin and ghrelin concentrations and VO_{2max} in obese patients with type 2 diabetes

Abstract

Purpose: Exposure to altitude and hypoxia environment cause to weight loss and variety of endocrine adaptations, that found this mechanisms could be a new tool for the treatment of obesity and diabetes prevention in the future. The aim of this study was to investigate the effects of intermittent hypoxia on serum ghrelin, insulin, fast blood sugar and VO_{2max} in obese patients with type 2 diabetes. **Methods:** 10 obese subjects with type II diabetes, mean BMI: 32.02 ± 2.4 kg/m² and the age range 50 to 70 years, volunteered to participate in the study. The intervention consisted of fifteen sessions of intermittent hypoxia, each day one hour, for fifteen consecutive days. Ghrelin, fast blood sugar and insulin were measured three times (pretest, 7th day, and posttest), while, BMI and VO_{2max} in the pre and post-tests were evaluated. VO_{2max} was estimated using single stage treadmill walking test. Serum concentrations of insulin and ghrelin were measured using ELISA kits. Blood glucose was measured by the calorimetric method. Paired t test and ANOVA with repeated measures were used to evaluate changes in indicators. **Results:** The results showed that short-term (7 days) and medium term (15 days) of intermittent hypoxia exposure does not effect on serum levels of ghrelin, glucose and insulin hormones, as well as body mass index. But, significant change was seen in VO_{2max} ($P<0.002$). **Conclusion:** The findings of this study indicate that despite intermittent hypoxia positive effect on VO_{2max} , changes in serum insulin and ghrelin hormones and BMI in diabetic patients was not significant.

Keywords: hypoxia, diabetes, ghrelin, maximal oxygen uptake

✉ نویسنده مسئول: داریوش شیخ‌الاسلامی وطنی موبایل: ۰۹۱۲۲۲۵۰۷۲۴

نشانی: سنندج، بلوار پاسداران، دانشگاه کردستان، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

E-Mail: d.vatani@uok.ac.ir

مقدمه

ماندن در ارتفاع و محیط هیپوکسی^۱ باعث کاهش وزن می‌شود (۱)، اما دلیل آن هنوز تا حدودی ناشناخته مانده است. عقیده بر این است که کاهش وزن وابسته به ارتفاعات بالا به تغییرات متابولیسم پایه^۲ (BMR) وابسته است. با این حال، اطلاعات منتشر شده در خصوص BMR متناقض است، و هم افزایش و هم کاهش در BMR گزارش شده است (۲).

دو روش هیپوکسی تناوبی (IHE) و طولانی مدت^۳ (PHE) وجود دارند که هیپوکسی تناوبی حدود ۱-۱/۵-۱ ساعت با فشار اکسیژن ۱۰-۱۲ درصد (معادل با یک ارتفاع ۴۵۰۰-۶۰۰۰ متری) به طول می‌انجامد. اما، هیپوکسی طولانی مدت یک بار در روز و به مدت چند ساعت خواهد بود. مشخص شده هیپوکسی تناوبی بر آریتمی مشاهده شده ناشی از ایسکمی میوکارد تاثیر داشته، و از آترواسکلروزیس^۴ در حیوانات جلوگیری می‌کند. همچنین، گزارش شده که هیپوکسی تناوبی با تقویت آنزیم‌های ضد اکسایشی، بدن را در مقابل استرس اکسایشی محافظت می‌کند (۴،۳). از طرف دیگر، هیپوکسی تناوبی یک محرک مهم برای افزایش اریتروپویتین در انسان و موش است (۵،۳). بنابراین، این احتمال مطرح شده است که چنین شرایطی می‌تواند بر حداکثر میزان اکسیژن مصرفی افراد تاثیر داشته باشد (۶،۷،۸،۹). همچنین، قرار گرفتن به مدت ۵ هفته و هر روز ۸ ساعت در معرض هیپوکسی تناوبی^۵ (IHE) در دوره‌های ۶۰ ثانیه‌ای باعث کاهش محسوس وزن بدن شده است (۱۰).

از طرف دیگر، هیپوکسی ممکن است اثری مستقیم بر هورمون گرلین داشته باشد (۲). گرلین همبستگی مثبتی با سطح گلوکز، و همبستگی منفی با انسولین دارد (۱۱). برخی شواهد نشان می‌دهند سطوح گرلین به دنبال فعالیت مقاومتی با شدت متوسط سرکوب، و پس از فعالیت هوازی از طریق بالا رفتن سطوح هورمون رشد، میزان آن کاهش می‌یابد (۱۲). همچنین، اظهار شده است که فعالیت‌های ورزشی مزمن باعث افزایش سطوح گرلین می‌شوند، خصوصاً وقتی که کاهش وزن در بیماران دارای اضافه وزن ایجاد شده باشد (۱۳). از آنجا که گرلین نقشی کلیدی در تعادل انرژی دارد و معمولاً افراد چاق و مبتلایان به دیابت نوع ۲ با کاهش مقادیر سرمی آن روبرو هستند (۱۴، ۱۱)، این احتمال مطرح شده که تمرینات هیپوکسی ممکن است اثر مطلوبی بر سطوح گرلین، کاهش اشتها و وزن بدن در این

افراد داشته باشد (۱۵). همچنین، این احتمال مطرح است که متابولیسم لیپید، گلوکز، و حساسیت به انسولین تحت تاثیر چنین تمریناتی قرار گیرد (۱۶). علاوه بر این، تنها در یک تحقیق تاثیر هیپوکسی بر لپتین در بیماران دیابتی بررسی شده، که نتایج آن حاکی از افزایش این هورمون وابسته به اشتها پس از ۱۵ روز قرارگیری در معرض هیپوکسی تناوبی بود (۱۷).

با توجه به کمبود تحقیقات انجام گرفته در خصوص نقش هیپوکسی تناوبی بر تغییرات هورمون‌های وابسته به اشتها در بیماران دیابتی (۱۷)، انجام چنین مطالعه‌ای ممکن است اطلاعات جدیدی در خصوص این شیوه تمرینی برای این افراد در بر داشته باشد. این موضوع زمانی بیشتر دارای اهمیت خواهد بود که بدانیم مبتلایان به دیابت به دلیل شرایط جسمانی معمولاً قادر به صعود به ارتفاعات نیستند، و بنابراین یکی از راه‌های اعمال هیپوکسی برای آنها ایجاد شرایط هیپوکسی شبیه سازی شده، و از آن ساده‌تر اعمال هیپوکسی تناوبی است. این شیوه درمانی قبلاً برای درمان بیماری‌های مختلفی مانند شریان کرونری، آسم، ذات‌الریه و آلرژی مطرح بوده است (۵). لذا در تحقیق حاضر تأثیر هیپوکسی تناوبی به عنوان یک روش آسان و عملی بر تغییرات احتمالی سطوح سرمی هورمون‌های گرلین، انسولین، و همچنین BMI و VO_{2max} در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شده است.

روش شناسی پژوهش

طرح حاضر شامل یک گروه تجربی با اندازه‌گیری در پیش‌آزمون و چند نوبت پس‌آزمون بود. بدین منظور از بین افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ شهر کرمانشاه، ۴۰ نفر به صورت در دسترس انتخاب شدند. پس از تکمیل پرسشنامه سلامتی و سوابق پزشکی، ۱۰ فرد داوطلب و واجد شرایط (زنان یائسه چاق و مردان چاق، با BMI بالاتر از ۳۰) شامل ۷ زن و ۳ مرد (با میانگین سنی ۷۰-۵۰ سال، و نمایه توده بدن 27.4 ± 2.2 کیلوگرم بر متر مربع) به صورت هدفمند انتخاب شدند. هیچ یک از آزمودنی‌ها بجز دیابت سابقه هیچ بیماری دیگری را گزارش نکردند. در ضمن، افرادی مد نظر قرار گرفتند که دارای نوع دارو و دوز مصرفی نسبتاً یکسانی بودند (همه‌ی آزمودنی‌ها از انسولین تزریقی استفاده کرده، و میزان تزریق متوسط آنها ۶۳/۶ واحد در شبانه‌روز بود). با توجه به محدودیت‌های فوق در

پلازما، تغییر معناداری بین سه زمان اندازه گیری (پیش آزمون یا روز اول، روز هفتم، و پس آزمون یا پس از خاتمه دوره ۱۵ روزه) ملاحظه نشد.

همچنین، اکسیژن مصرفی بیشینه و BMI در دو نوبت پیش آزمون (۲۴ ساعت قبل از شروع مداخله) و پس آزمون (۲۴ ساعت بعد از مداخله روز پانزدهم) اندازه گیری شد. برای انجام تست BMI، از دستگاه ساخت کشور کره جنوبی استفاده شد. از آزمودنی‌ها خواسته شده بود در روز پیش از آزمون از فعالیت بدنی خسته کننده اجتناب کنند و پیش از اجرای تست مثانه خود را تخلیه کنند. برای اندازه گیری حداکثر اکسیژن مصرفی افراد از آزمون تک مرحله‌ای راه رفتن روی تردمیل استفاده شد، که روشی کم خطر، سالم، و برای افراد غیر ورزشکار رده ۶۰-۲۰ سال مناسب است (۲۰). در نهایت جهت تخمین VO_{2max} (میلی گرم در دقیقه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) از معادله زیر استفاده شد:

$$0.054 \times (\text{سرعت} \times \text{سن به سال}) + 0.263 - (\text{ضربان قلب در دقیقه}) \\ - 0.327 (\text{سرعت در مایل}) + 15/1 + 21/8 \\ (\text{جنس: زنان: } 0 = \text{مردان: } 1) + 5/98 (\text{ضربان قلب در دقیقه} \times \text{سن به سال})$$

شرایط تغذیه‌ای آزمودنی‌ها نیز تا حدودی توسط پرسشنامه یادآمد رژیم غذایی در هر مرحله کنترل شد. برای این منظور از افراد خواسته شد تا ۴۸ ساعت قبل از هر مرحله اندازه‌گیری، شرایط تغذیه‌ای مشابه با دوره قبلی خود را (با در اختیار گذاشتن فرم تکمیل شده قبلی آنان) حفظ کنند. در جدول ۱ مشخصات عمومی آزمودنی‌ها آورده شده است.

روش آماری: پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر برای بررسی نتایج ۳ نوبت خونگیری استفاده شد. در صورت معنی‌دار شدن اثر زمان، برای تعیین محل تفاوت و مقایسه زوج‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده گردید. همچنین، برای مقایسه نتایج پیش‌آزمون و پس‌آزمون مربوط به تست تردمیل و ترکیب بدن از آزمون t همبسته استفاده شد. برای این منظور از نرم افزار SPSS۱۸ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

مسائل اخلاقی طرح: کلیه آزمودنی‌ها مختار بودند در هر مرحله از تحقیق، انصراف دهند، و یا در شرایطی که

انتخاب آزمودنی‌ها، امکان در نظر گرفتن گروه دیگری تحت عنوان گروه کنترل وجود نداشت. نهایتاً، ضمن تشریح خطرات احتمالی، از تمامی افراد فرم رضایت نامه گرفته شد. هیپوکسی تناوبی: به منظور ایجاد شرایط هیپوکسی تناوبی از دستگاه شبیه‌ساز ارتفاع (Go_2 Altitude) ساخت استرالیا استفاده شد. SpO_2 (درصد اشباع اکسیژن خون سرخرگی) و ضربان قلب به صورت دائم توسط شاخص انگشتی (پالس اکسی متر) کنترل شد. ابتدا درصد اشباع اکسیژن مورد نظر و همچنین زمان مداخله به ازای هر آزمودنی برای دستگاه تعریف شد. همچنین، در پژوهش حاضر درصد اشباع اکسیژن در سه دوره پنج روزه: روز اول (۱۲ درصد، معادل ارتفاع ۴۰۰۰ متری)، ۵ روز دوم (۱۱ درصد، معادل ارتفاع ۵۰۰۰ متری) و ۵ روز سوم (۱۰ درصد، معادل ارتفاع ۶۰۰۰ متری) در نظر گرفته شد. بر اساس برنامه زمانبندی شده، تمرین هیپوکسی در تناوب‌های ۵ دقیقه‌ای (شامل ۵ دقیقه هوای هیپوکسی و ۵ دقیقه هوای اتاق یا نورموکسی) به مدت ۱ ساعت در روز در نظر گرفته شد (۱۸). هنگام اجرای شرایط هیپوکسی، آزمودنی به صورت نشسته روی صندلی قرار می‌گرفت.

خونگیری: نمونه‌های خونی اول (پیش آزمون)، دوم (روز هفتم)، و سوم (روز پانزدهم) بین ساعت ۸ تا ۸:۳۰ صبح در حالت ناشتا تهیه شد. در هر بار خونگیری، ۵ سی‌سی خون از ورید بازویی گرفته شد. اندازه‌گیری نمونه‌ها توسط دستگاه تمام اتوماتیک (Elisys Uno Human) ساخت آلمان انجام شد. برای ارزیابی گرلین سرم از کیت شرکت کوزایو^۶ چین با حساسیت ۰/۱۶ pg/ml، و با استفاده از دستورالعمل تهیه شده (Catalog No. CSB-E13398h) ، و برای ارزیابی انسولین سرم از کیت آلمانی شرکت دمی‌دیتیک^۷ با حساسیت ۱/۷۶ $\mu\text{IU/ml}$ استفاده شد. اندازه‌گیری گلوکز خون حالت ناشتا نیز به وسیله کیت شرکت پارس آزمون (ساخت ایران) و با روش کالری متری انجام گرفت. همچنین تغییرات حجم پلازما با استفاده از فرمول دیل و کاستیل^۸ محاسبه گردید (۱۹):

$$\Delta PV\% = 100 \times (Hb_1 / Hb_2) \times \{ (100 - (Ht_2 \times 0.874)) / (100 - (Ht_1 \times 0.874)) \} - 1$$

در فرمول فوق:

ΔP = تغییرات حجم پلازما، Hb_1 = هموگلوبین مرحله اول، Hb_2 = هموگلوبین مرحله دوم، Ht_1 = هماتوکریت مرحله اول، و Ht_2 = هماتوکریت مرحله دوم

بر اساس یافته‌های حاصل از ارزیابی تغییرات حجم

جدول ۱. ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها. تمامی داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد ارائه شده‌اند.

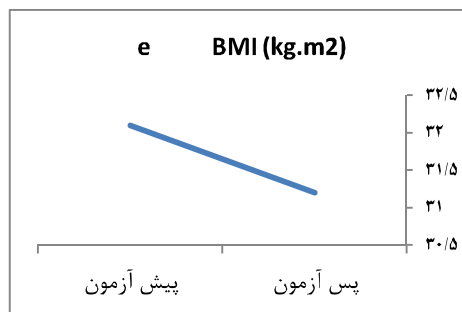
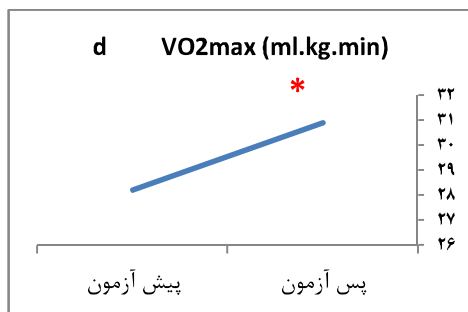
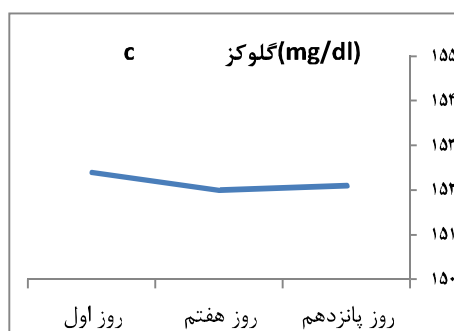
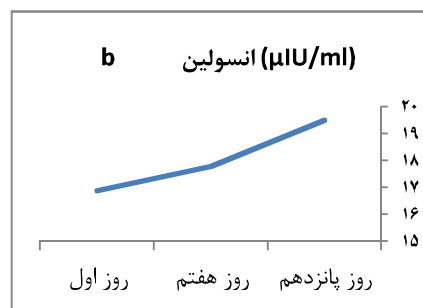
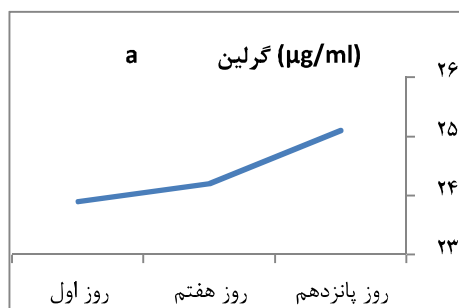
سن (سال)	قد (سانتی متر)	وزن (کیلوگرم)	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	VO _{2max} (میلی لیتر در دقیقه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)
مردان (n=۳)	۱۷۳±۳/۲	۹۳/۷±۴/۸	۳۱/۳±۱/۶	۳۱/۵±۱/۲
زنان (n=۷)	۱۵۱/۷±۴/۹	۷۴/۶±۸/۹	۳۲/۳±۲/۸	۲۵/۴±۴/۴
مجموع (n=۱۰)	۱۶۲/۳±۴	۸۴/۱±۶/۸	۳۱/۸±۲/۲	۲۸/۴±۲/۸

بدن نیز در پیش‌آزمون، در مقایسه با پس‌آزمون به ترتیب معادل $31/17 \pm 3/2$ و $32/02 \pm 2/4$ kg/m^2 ($P > 0/05$) بود و یک کاهش ۲/۸ درصدی را نشان داد، که قابل توجه، ولی غیر معنی‌دار بود. اما $\text{VO}_{2\text{max}}$ از $28/2 \pm 3/8$ به $30/8 \pm 4/1$ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رسید که یک افزایش محسوس ۹ درصدی داشت ($P = 0/002$). در نمودار ۱ متغیرهای پژوهش در شرایط مختلف اندازه‌گیری نشان داده شده‌اند.

دیگر قادر به تحمل هیپوکسی نبودند (درصد اشباع اکسیژن از ۷۰ درصد پایین‌تر می‌آمد)، ماسک را برداشته و از هوای نورموکسی استفاده کردند.

نتایج

پس از ۱۵ روز هیپوکسی مقدار گریلین از $23/9 \pm 17/6 \mu\text{g/ml}$ به $25/04 \pm 16 \mu\text{g/ml}$ افزایش یافت ($p > 0/05$). همچنین مقدار انسولین از $16/9 \pm 7/7 \mu\text{IU/mL}$ به $19/4 \pm 8/6 \mu\text{IU/mL}$ رسید ($P > 0/05$). شاخص توده



نمودار ۱. تغییرات متغیرهای تحقیق در شرایط مختلف ارزیابی. غلظت‌های سرمی گریلین (a)، انسولین (b) و همچنین مقادیر قند خون ناشتا (c) در مرحله (روز ۱، روز ۷ و روز ۱۵ پس از مداخله هیپوکسی)، و شاخص‌های $\text{VO}_{2\text{max}}$ (d)، و BMI (e)، در مرحله (۲۴ ساعت قبل از شروع مداخله هیپوکسی و ۲۴ ساعت بعد از روز پانزدهم هیپوکسی) اندازه‌گیری شده‌اند. * = تفاوت معنی‌دار بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون

بحث و نتیجه گیری

یافته های حاضر نشان داد ۱۵ روز هیپوکسی تناوبی تغییر معناداری در گرلین، انسولین، گلوکز و شاخص توده بدن افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ ایجاد نکرد، اگرچه افزایش معنادار در VO_{2max} این افراد در نتیجه اعمال هیپوکسی دیده شد.

گرلین هورمونی است که با وزن بدن همبستگی منفی دارد (۲). برخی تحقیقات افزایش در گرلین را متعاقب کاهش وزن در آزمودنی های چاق و دارای اضافه وزن مشاهده کرده اند (۱۲، ۲۱). در تحقیق حاضر نیز کاهش وزن محسوس، اما غیر معناداری مشاهده شد، اما تغییر معناداری در میزان گرلین متعاقب کاهش وزن ناشی از اثر ۱۵ روزه هیپوکسی تناوبی مشاهده نگردید. یافته های حاضر با نتایج لیل (۲۰۱۰)، راف^۹ (۲۰۰۳) و برودر (۲۰۰۵) همسو، و با یافته های چایبان^{۱۰} (۲۰۰۸) و واسه^{۱۱} (۲۰۱۲) ناهمسو می باشد (۲۴، ۲۳، ۲۲، ۲۱). علت واگرایی ممکن است در مدت زمان پروتکل ها، میزان ارتفاع، و یا تفاوت در شرایط آزمودنی ها باشد. چایبان و همکاران (۲۰۰۸) اثر هیپوکسی مزمن را در یک مدل حیوانی (موش) و به مدت ۸ هفته بررسی کردند، در حالی که مطالعه حاضر روی انسان و به مدت ۱۵ روز انجام گرفت. واسه (۲۰۱۲) نیز از آزمودنی های سالم (و ارتفاع معادل ۴۰۰۰ متری) استفاده کرده، و کاهش معنادار در گرلین این افراد را مشاهده نمود، اما آزمودنی های پژوهش حاضر را افراد چاق دیابتی نوع ۲ تشکیل می دادند. یکی از مکانیسم های گرلین برای افزایش اشتها جلوگیری از ترشح انسولین است (۱۴). در پژوهش حاضر تغییرات هر دو هورمون گرلین و انسولین به میزان ناچیز و در یک راستا بوده است. دریافت دوز انسولینی توسط آزمودنی ها ممکن است از طریق اثر تعاملی آن با گرلین، منجر به عدم تغییر محسوس در ترشح گرلین در مطالعه حاضر شده باشد.

از طرف دیگر، هیپوکسی باعث کاهش انرژی دریافتی (از طریق کاهش اشتها) می شود. گفته شده که مقدار این کاهش به مدت و میزان ارتفاع بستگی دارد. گزارش شده که انرژی دریافتی از ارتفاع ۳۶۰۰ تا ۶۰۰۰ متر از ۱۷ تا ۵۷ درصد کاهش پیدا می کند (۲۴). چنین بیان شده که گرلین به عنوان یک عامل کنترل کننده انرژی دریافتی، در اثر قرارگیری کوتاه مدت در ارتفاع (کمتر از ۲ روز) کاهش پیدا می کند (۲۴). در پژوهش حاضر اثر ۱۵ روز هیپوکسی روی

گرلین بررسی شده است. پروتکل تحقیق حاضر شامل ۳ دوره ۵ روزه با ارتفاع های به ترتیب معادل: ۴۰۰۰ متر، ۵۰۰۰ متر و ۶۰۰۰ متر بود و نتایج نشان داد تغییرات گرلین در هر سه این شرایط بسیار ناچیز و از نظر آماری غیر معنادار می باشد. این نتایج با تحقیق بنسو (۲۰۰۷) که پاسخ های متابولیکی و اندوکرینی به ارتفاع را در کوهنوردان نخبه به مدت ۷ هفته بررسی کرده بود، همسو است (۲۵). چنین اظهار شده که اگر بیش از ۷ روز ماندگاری در ارتفاع به طول انجامد، تغییرات گرلین معنادار نخواهد بود (۲۴، ۲۵).

علاوه بر این، دیده شده گرلین بر متابولیسم گلوکز و ترشح انسولین تاثیر دارد (۲۶، ۴). همچنین، هیپوکسی از طریق افزایش سطح گلوکز باعث افزایش انسولین می شود (۲۶). در تحقیق حاضر افزایش در انسولین و کاهش در وزن مشاهده شد، اگرچه هیچ یک از نظر آماری معنادار نبودند. همچنین، در مطالعه حاضر مقادیر قند خون حالت ناشتا نیز کنترل گردید و نتایج حاکی از عدم تغییر این متغیر در اثر اعمال هیپوکسی بود. این یافته ها با یافته های چایبان (۲۰۰۸) و بنسو (۲۰۰۷) همخوان است (۲۵، ۲۳). در هر دو پژوهش فوق (همسو با پژوهش حاضر) ارتفاع متوسط تا بالا به مدت بیش از ۷ روز اعمال شده است. چایبان نشان داد که ۲ هفته قرارگیری در معرض هیپوکسی منجر به تغییر معناداری در انسولین نمی شود، در حالی که هشت هفته قرارگیری در معرض هیپوکسی باعث افزایش معنادار در انسولین می گردد. در پژوهش حاضر آزمودنی ها در معرض هیپوکسی تناوبی به مدت ۲ هفته قرار گرفتند. شاید چنانچه مدت هیپوکسی اعمال شده در پژوهش حاضر طولانی تر می شد، تغییرات (افزایش) انسولین معنادار می شد. برخی مطالعات نشان داده اند که هیپوکسی حاد، و کاهش اکسیژن شریانی باعث تحریک سیستم سمپوآدرنال و نهایتاً افزایش متابولیسم می شوند (۲۵). همچنین بیان کرده اند که در اثر هیپوکسی، تکیه به گلوکز به عنوان سوخت اصلی و در نتیجه عمل انسولین جهت در دسترس قرار دادن این سوخت افزایش می یابد (۲۵). هرچند، نتایج پژوهش حاضر حاکی از عدم تغییر میزان گلوکز خون بود، ولی باید به این نکته توجه داشت که اندازه گیری گلوکز در مطالعه حاضر در حالت ناشتایی (و قبل از مداخله روزانه هیپوکسی) انجام گرفته است. با توجه به نتایج تحقیقات ذکر شده و نتیجه پژوهش حاضر شاید بتوان اظهار داشت که انسولین و گلوکز خون به مداخلات

می‌باشد. برخی نیز بیان کرده‌اند که هیپوکسی به تنهایی یک عامل کافی و مناسب جهت کاهش انرژی دریافتی، کاهش تعداد و اندازه‌ی غذای دریافتی و در نتیجه کاهش توده بدن است (۲۴، ۲۷).

از یافته‌های دیگر مطالعه حاضر، تاثیرگذاری هیپوکسی تناوبی بر حداکثر اکسیژن مصرفی افراد بود. یکی از دلایل سازگاری با هیپوکسی افزایش تعداد سلول‌های قرمز خون در طول هیپوکسی می‌باشد که باعث تسهیل انتقال اکسیژن در خون و استفاده بهتر از درصد اکسیژن کمتر توسط افراد می‌شود (۲۸). در پژوهش حاضر، تعداد گلبول‌های قرمز خون به عنوان یک عامل احتمالی مؤثر در تغییرات حداکثر اکسیژن مصرفی، اندازه‌گیری شد، اما، تغییر معناداری در مقادیر گلبول‌های قرمز خون دیده نشد. نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش کاتایاما (۲۰۰۴)، هملین (۲۰۰۷) و لپیل (۲۰۱۰) همسو، و با نتایج بونتی (۲۰۰۶ و ۲۰۰۹) ناهمسو است (۲، ۲۸، ۲۹، ۳۰، ۳۱). کاتایاما (۲۰۰۴) بیان کرد که هیپوکسی باعث افزایش VO_{2max} ، بهبود تهویه‌ی ریوی و بدنبال آن اشباع بیشتر اکسیژن می‌گردد (۲۸). پروتکل پژوهش‌های بونتی (۲۰۰۶ و ۲۰۰۷) دقیقاً مشابه پروتکل تحقیق حاضر بودند با این تفاوت که آزمودنی‌های مورد استفاده، کایاکاران نخبه و دوچرخه سواران رقابتی بودند (۲۹، ۳۰). در هیچ یک از دو تحقیق فوق تغییر معناداری در حداکثر اکسیژن مصرفی این افراد مشاهده نشد. همان‌طور که می‌دانیم تغییر در فاکتورهای فیزیولوژیک مثل VO_{2max} در افراد نخبه و رقابتی به سختی مشاهده می‌شود و شاید دلیل مغایرت نتایج این دو پژوهش با تحقیق حاضر هم مربوط به شرایط آزمودنی‌ها باشد.

به طور کلی بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که قرارگیری میان مدت (۱۵ روز) در معرض هیپوکسی تناوبی باعث تغییر محسوس در گرلین، گلوکز و انسولین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ نشد، اما، این شرایط باعث بهبود حداکثر اکسیژن مصرفی این افراد گردید. شاخص توده بدن نیز یک کاهش ۲/۸ درصدی را نشان داد که قابل توجه بود. شاید اگر پروتکل تحقیق مدت زمان بیشتری به طول می‌انجامید، تغییر معناداری در شاخص توده بدن، و حتی میزان سرمی هورمون گرلین مشاهده می‌شد. با توجه به این که قرار گرفتن در معرض هیپوکسی امروزه به عنوان یک درمان بالقوه برای چاقی معرفی شده است (۱۸، ۱۰)، یافته‌های پژوهش حاضر تا

کوتاه مدت هیپوکسی پاسخ نمی‌دهند. همچنین، این احتمال وجود دارد که در مطالعه حاضر مصرف انسولین به صورت تزریقی به دلیل شرایط خاص آزمودنی‌ها در تغییرات ناچیز این هورمون (و عدم تغییر گلوکز) مؤثر بوده باشد که این امر جزو محدودیت‌های این پژوهش بوده است. نتیجه‌گیری قطعی در این خصوص نیازمند مطالعات بیشتر، و با کنترل تغییرات روزانه گلوکز خون و میزان متابولیسم در آزمودنی‌های دیابتی امکانپذیر می‌باشد.

از سوی دیگر، یافته‌های ما نشان داد که پروتکل ۱۵ روزه هیپوکسی باعث کاهش جزئی در BMI شده است. کاهش معنادار در شاخص توده بدن در ارتفاع بالا مشاهده شده که دلیل آن افزایش متابولیسم، کاهش اشتها و کاهش وزن بدن عنوان شده است (۲، ۲۳، ۲۵). به عنوان یک نتیجه منطقی شاید تغییر در تعادل انرژی باعث این تغییر در شاخص توده بدن باشد. این تغییر در تعادل انرژی ممکن است به دلیل ارتباط مستقیم اشتها و سطح گرلین باشد. همچنین، دریافت غذای ناکافی به خاطر سیری مرتبط با هیپوکسی ممکن است یکی از دلایل احتمالی باشد (۲، ۲۵). محققان نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض ارتفاع ۴۸۰۰ متری به مدت ۲ ساعت باعث کاهش جریان خون روده‌ای می‌شود و علت بی‌اشتهایی ناشی از هیپوکسی را به کاهش جریان خون احشائی و کاهش فعالیت آنزیم اسیل ترانسفراز (فعال کننده گرلین)، نسبت داده‌اند (۲۴). در پژوهش حاضر گرلین تغییر معناداری را به دنبال این کاهش قابل توجه اما غیر معنادار در وزن بدن نشان نداد. این یافته‌ها با نتایج راف (۲۰۰۳)، بنسو (۲۰۰۷)، و وایسنر (۲۰۱۰) همخوان است (۱، ۴، ۲۵). راف (۲۰۰۳) در پژوهشی اثر هیپوکسی مزمن را بر کاهش وزن بررسی کرد. وی مشاهده کرد هیپوکسی موجب کاهش وزن و کاهش اشتها در موشهای صحرایی که در معرض ارتفاعات بالا قرار گرفته‌اند، شده است. همچنین وایسنر (۲۰۱۰) اثر تمرین در شرایط هیپوکسی را روی آزمودنی‌های چاق بررسی و نشان داد هیپوکسی در شرایط نورموباریک از آن‌جا که باعث تحریک تکامل میتوکندریایی می‌شود، موجب افزایش اکسیداسیون چربی و بدنبال آن کاهش وزن می‌شود (۴). برخی پژوهش‌ها نیز از دست دادن آب بدن و افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک را از دلایل اصلی کاهش وزن در اثر هیپوکسی می‌دانند (۲). اگرچه این موضوع در پژوهش حاضر با توجه به کنترل تغییرات حجم پلاسما منتفی

8. Melissa L, Macdougall JD, Tarnopolsky MA, Cipriano N and Green HJ (1997). "Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(2): 238-243.
9. Zoll J, Ponsot E, Dufour S, Doutreleau S, Ventura-Clapier R and Vogt M (2006). "Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. Muscular adjustments of selected gene transcripts". *Journal of Applied Physiology*. 100: 1258-1266.
10. Quintero P, Milagro FI, Campión J and Martínez JA (2010). "Impact of oxygen availability on body weight management". *Medical Hypotheses*; 74(5): 901-907.
11. Rocha-Sousa A, Tavares-Silva M, Fonseca S, Falcão M, Falcão-Reis F and Leite-Moreira A. (2010). "Diabetes, ghrelin and related peptides: from pathophysiology to vasculopathy". *The Open Circulation and Vascular Journal*, 3: 17-29.
12. Broom DR, Batterham RL, King JA and Stensel DJ (2009). "Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males". *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(1): R29-R35.
13. Bilski J, Teległów A, Zahradnik-Bilska J, Dembiński A and Warzecha Z (2009). "Effects of exercise on appetite and food intake regulation". *Medicine of Sport*, 13: 82-94.
14. Meier U, Gressner AM (2004). "Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin". *Clinical Chemistry*, 50 (9):1511-1525.
15. Moller N, Gjedsted J, Gormsen L, Fuglsang J and Djurhuus C (2003). "Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans". *Growth Hormone and IGF Research*, 13:18-21.
16. Netzer CN, Chytra R and Küpper T (2008). "Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia". *Sleep and Breathing*, 12(2): 129-134.
17. Hoseyni Bydokhti E, Tadibi V, Behpour N, Sheikholeslami Vatani D, Gharibshi S, and Nikseresht S (2012). Effects of intermittent hypoxia on plasma leptin levels in obese diabetic. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 5:488-493.
18. Serebrovskaya TV (2002). "Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent states: History and review of the concept and selected applications". *High Altitude Medicine and Biology*, 3(2): 205-221.
19. Dill DB and Costill DL (1974). Calculation of percentage changes in volumes of blood,

حدودی این دیدگاه را که هیپوکسی تناوبی می تواند یک روش درمانی برای این افراد باشد، حمایت می کند. همچنین، چون استفاده از دوز درمانی انسولین توسط آزمودنی های تحقیق حاضر به عنوان یک محدودیت احتمالی تأثیر گذار بر تغییرات انسولین (و به تبع آن گلوکز و گرلین) مطرح بود، پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی از افراد دیابتی که دوز انسولینی دریافت نمی کنند نیز استفاده شود.

پی نوشت ها

1. Hypoxia
2. Basal Metabolic Rate
3. Prolonged Hypoxic Exposure(PHE)
4. atherosclerosis
5. Intermittent Hypoxic Exposure (IHE)
6. cusabio
7. Demeditec
8. Dill and Costill's formula
9. Raff
10. chaiban
11. wasse

منابع

1. Raff H. (2003). "Total and active ghrelin in developing rats during hypoxia". *Endocrine*, 21(2):159-161.
2. Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B, et al. (2010). "Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects". *Obesity*, 18(4): 675-681.
3. Neubauer JA (2001). "Invited Review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia". *Journal of Applied Physiology*, 90(4): 1593-1599.
4. Wiesner S, Haufe S, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, et al. (2010). "Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects". *Obesity*, 18(1): 116-120.
5. Bartsch P, Dehnert C, Friedmann-Bette B and Tadibi V (2008). "Intermittent hypoxia at rest for improvement of athletic performance". *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18:50-56.
6. Bailey C, Damian M, Davies K, Bruce F, Baker U and Julien O (2000). "Training in hypoxia: Modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men "Clinically Relevant". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32: 1058-1066.
7. Burtcher M, Pachinger O, Ehrenbourg I, Mitterbauer G, Faulhaber M, Puhlinger R, et al. (2004). "Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease". 96(2):247-254.

parameters in multi-sport athletes". *Journal of Sports Sciences*, 25 (4): 431-441.

- plasma, and red cells in hydration. *Journal of Applied Physiology*, 37(2):247-8.
20. Mitors M, Gabriel PK, Ainsworth B, Lee C, Herrmann S, Campbell K, et al. (2011) "Comprehensive evaluation of a single-stage submaximal treadmill walking protocol in healthy, middle-aged women". *European Journal of Applied Physiology*, 111(1):47-56.
 21. Kim HJ, Lee S and Kim TW (2008). "Effects of exercise-induced weight loss on acylated and unacylated ghrelin in overweight children". *Clinical Endocrinology*, 68(3): 416-422.
 22. Bruder DE, Jacobson L and Raff H (2005). "Plasma leptin and ghrelin in the neonatal rat: Interaction of dexamethasone and hypoxia". *Journal of Endocrinology*, 185: 477-484.
 23. Chaiban JT, Bitar FF and Azar ST (2008). "Effect of chronic hypoxia on leptin, insulin, adiponectin, and ghrelin". *Metabolism Clinical and Experimental*, 57(8): 1019-1022.
 24. Wasse LK, Sunderland C, King JA, Batterham RL and Stensel DJ (2012). "Influence of rest and exercise at a simulated altitude of 4000 m on appetite, energy intake, and plasma concentrations of acylated ghrelin and peptide YY". *Journal of Applied Physiology*, 112(4): 552-559.
 25. Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, et al. (2007). "Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers". *European Journal of Endocrinology*, 157: 733-740.
 26. Louis M and Punjabi MN (2009). "Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers". *Journal of Applied Physiology*, 106(5): 1538-1544.
 27. Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR, Rubbens M, Verwegen CRT, Richelet JP and Gardette B (1999). "Appetite at "high altitude" [Operation Everest III (Comex-'97)]: a simulated ascent of Mount Everest". *Journal of Applied Physiology*, 87(1): 391-399.
 28. Katayama K, Matsuo H, Ishida K and Miyamura M (2004). "Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High Altitude Medicine and Biology*, 4(3):291-304.
 29. Bonetti DL, Hopkins WG and Kilding AE (2006). "High-intensity kayak performance after adaptation to intermittent hypoxia. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 1:246-260.
 30. Bonetti DL, Hopkins WJ, Lowe TE, Boussana A and Kilding AE (2009). "Cycling performance following adaptation to two protocols of acutely intermittent hypoxia. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 4(1):68-83.
 31. Hamlin MJ and Hellems J (2007). "Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on hematological, physiological, and performance