

## اثر هیپوکسی تناوبی بر میزان لپتین پلاسما در دیابتی‌های چاق

احسان حسینی بیدختی<sup>۱</sup>، وحید تأدیبی<sup>۲\*</sup>، ناصر بهپور<sup>۱</sup>، داریوش شیخ‌الاسلامی وطنی<sup>۲</sup>، سارا غریب‌شی<sup>۱</sup>، سکینه نیک‌سرشت<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** هیپوکسی می‌تواند سازگاری‌های هماتولوژیکی سودمندی در پی داشته باشد. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر هیپوکسی تناوبی بر غلظت انسولین و شاخص‌های هماتولوژیک در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بوده است. **روش‌ها:** بدین منظور از بین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ در مرکز دیابت کرمانشاه، ۴۰ نفر داوطلب به صورت تصادفی انتخاب و نهایتاً ۱۰ نفر از واجدین شرایط (زنان یا نرسه و مردان چاق، با نمایه توده بدنی بیش از ۳۰) به عنوان آزمودنی در پژوهش شرکت کردند. آزمودنی‌ها دارای میانگین شاخص توده بدنی ۳۲ و دامنه سنی ۵۰ تا ۷۰ سال بودند. هیپوکسی تناوبی به مدت ۱۴ روز، هر روز یک ساعت (۵ دقیقه هیپوکسی و ۵ دقیقه هوای اتاق در حالت نشسته) اجرا شد. شدت هیپوکسی در ۵ روز اول و دوم معادل ۱۲ و ۱۱ درصد و در ۴ روز سوم معادل ۱۰ درصد اکسیژن در هوای دم بود. در ابتدا و انتهای دوره هیپوکسی نمونه‌های خونی جمع‌آوری و میزان لپتین و انسولین پلاسما اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** یافته‌ها بیانگر افزایش معنادار لپتین پلاسما در روز ۷ و ۱۵ نسبت به پیش‌آزمون بود ( $P < 0.05$ ). میزان انسولین پلاسما در هیچ یک از مقادیر اندازه‌گیری شده با وجود افزایش نسبت به پیش‌آزمون معنادار نبود. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های پژوهش حاضر بیانگر اثر مثبت هیپوکسی تناوبی در افزایش سطوح لپتین پلاسما در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** افراد دیابتی، اضافه وزن، لپتین، هیپوکسی، نمایه توده بدن

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی کرمانشاه

۲- گروه تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه کردستان

**نشانی:** کرمانشاه، باغ ابریشم، دانشگاه رازی، دانشکده تربیت بدنی، کدپستی: ۶۷۱۴۴۴۸۷۴، تلفن: ۰۹۱۸۱۳۲۱۷۹۶، نمابر: ۰۸۳۱-۴۲۷۴۵۸۵

پست الکترونیک: [vahidtdabi@yahoo.com](mailto:vahidtdabi@yahoo.com) - [vahidtdabi@razi.ac.ir](mailto:vahidtdabi@razi.ac.ir)

## مقدمه

لپتین مؤثر باشد و علاوه بر نقشی که در افزایش انرژی مصرفی دارد، می‌تواند از راه اثری که بر لپتین دارد، در درمان چاقی نیز مؤثر واقع شود [۱۳، ۱۴]. از آنجا که نشان داده شده است افزایش لپتین کاهش اشتها را در پی دارد، افزایش این هورمون شاید بتواند در کاهش وزن و در نتیجه کنترل دیابت نوع ۲ مؤثر باشد. از طرفی گزارش شده است که شرایط هیپوکسی باعث کاهش وزن می‌شود [۱۵]. لذا بررسی اثر هیپوکسی بر لپتین به عنوان عاملی که باعث کاهش اشتها و وزن می‌شود، به موضوعی جالب در زمینه کاهش وزن و کنترل دیابت نوع ۲ تبدیل شده است. همچنین نشان داده شده که افزایش سطح سرمی لپتین؛ به عنوان یک پروتئین وابسته به هیپوکسی [۱۶]؛ در افراد چاق، که مقاومت به لپتین نیز دارند، باعث کم شدن وزن آنها می‌شود [۱۷، ۱۸]. در رابطه با اثر هیپوکسی بر ترشح لپتین یافته‌های متناقضی نیز وجود دارد. در حالی که برخی پژوهش‌ها بر عدم تأثیر هیپوکسی بر ترشح لپتین تأکید کرده‌اند [۱۹-۲۱] بیشتر پژوهش‌ها اثر مثبت هیپوکسی بر ترشح لپتین را نشان داده‌اند [۲۲-۲۵، ۱۵، ۱۶].

با توجه به این که پژوهشگران در پی راه‌های ساده‌تر و ارزان‌تر برای درمان چاقی و عوارض مرتبط با آن هستند، همچنین محدودیتی که افراد چاق و دیابتی برای صعود به ارتفاع دارند، امروزه اثر ارتفاع شبیه‌سازی شده بر این دسته افراد مورد توجه است [۳]. هیپوکسی تناوبی (IHE)<sup>۸</sup> روشی از اعمال هیپوکسی شبیه‌سازی شده است که با توجه به فواصل استراحتی و مدت زمان کم به راحتی از سوی افراد دیابتی قابل انجام است. لذا در پژوهش حاضر بر آن شدیم تا اثر هیپوکسی تناوبی را بر میزان لپتین و انسولین پلازما در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کنیم.

## روش‌ها

از بین افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز دیابت کرمانشاه، ۴۰ نفر به صورت تصادفی انتخاب و نهایتاً ۱۰ نفر (۳ مرد و ۷ زن) که معیارهای ورود به پژوهش را دارا بودند (زنان یائسه و مردان چاق با نمایه توده بدنی بیش از ۳۰) داوطلبانه به عنوان آزمودنی در این

در سال‌های اخیر چاقی<sup>۱</sup> و کنترل وزن بدن توجه جوامع جهانی را به خود معطوف کرده [۱، ۲] و اضافه وزن و چاقی به عنوان پنجمین دلیل مرگ و میر در سراسر جهان معرفی شده است [۳، ۴]. سازمان بهداشت جهانی<sup>۲</sup> در سال ۲۰۰۵ پیش بینی کرد که آمار افراد چاق به ۷۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۱۵ می‌رسد [۳، ۴]. دست کم ۲/۸ میلیون نفر در سال به دلیل اضافه وزن و چاقی جان خود را از دست می‌دهند که ۴۴٪ این افراد دیابتی<sup>۳</sup> هستند [۵]. دیابت به عنوان یکی از پیامدهای کم تحرکی در جامعه امروزی و به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی عمده در کشور ما و سایر نقاط جهان قلمداد می‌شود [۶]. دیابت نوع ۲ متداول‌ترین نوع دیابت بوده و بر اساس آمار انجمن دیابت آمریکا<sup>۴</sup> (۲۰۱۱) بیش از ۲۲۰ میلیون نفر در جهان دیابت دارند. یکی از راه‌های کنترل دیابت نوع ۲ در افراد چاق کاهش وزن بدن از طریق کاهش بافت چربی است. بافت چربی یک ارگان درون‌ریز و متابولیک پیچیده و بسیار فعال می‌باشد [۷] که نه تنها مسؤل انتقال سیگنال‌های آوران از سیستم‌های هورمونی مختلف و سیستم عصبی مرکزی است بلکه همچنین فاکتورهای ترشحی با عملکردهای درون‌ریز مهم یا سایتوکاین‌ها<sup>۵</sup> را نیز ترشح می‌کند که لپتین<sup>۶</sup> از جمله مهم‌ترین آنها است [۷]. از جمله پیشرفت‌های مهم در زمینه کشف فاکتورهای بافت چربی کشف هورمون لپتین بوده است [۸، ۹]. افزایش کالری مصرفی، کاهش تولید ATP و کاهش اشتها، سه اثر عمده این هورمون بوده [۱۰] و بدین ترتیب به عنوان تنظیم کننده اصلی وزن بدن معرفی شده است [۱]. عوامل زیادی بر سطوح این هورمون در گردش خون اثرگذار هستند، از این جمله می‌توان به انرژی مصرفی، توده چربی بدن، غذای دریافتی و هیپوکسی<sup>۷</sup> اشاره نمود [۱۱، ۱۲، ۳]. در پژوهش‌ها پیشنهاد شده است که هیپوکسی می‌تواند بر

- 1- Obesity
- 2- World Health organization
- 3- Diabetes
- 4- American diabetes association
- 5- Cytokine
- 6- Leptin
- 7- Hypoxia

8- Intermittent Hypoxic Exposure

پژوهش شرکت کردند. میانگین سن آزمودنی‌ها  $56/9 \pm 6/3$  سال بود، میانگین سابقه بیماری آزمودنی‌ها  $18/4$  سال بود (دست کم ۸ سال) و برای کنترل دیابت از داروهای متفورمین<sup>۱</sup> و کلی‌بن‌گلامید<sup>۲</sup> مصرف کرده و همچنین همگی انسولین تزریق می‌کردند که البته تزریق انسولین پیش از نمونه‌گیری خون و اعمال هیپوکسی تناوبی انجام نمی‌شد و دیگر اینکه در طول مدت تحقیق مصرف دارو یا تزریق انسولین تغییر نکرد. آزمودنی‌ها یک روز پیش از آغاز مداخله با مراحل مختلف اجرای پژوهش آشنا شده و فرم رضایت‌نامه شرکت در تحقیق را که به تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه رسیده بود امضا نمودند، سپس ویژگی‌های دموگرافیک گردآوری، و آشنایی با روش اجرای هیپوکسی تناوبی، انجام شد. در اولین روز از مداخله و پیش از شروع هیپوکسی تناوبی در حالت ناشتا نمونه‌گیری خون بین ساعت ۸ تا  $8:30$  توسط متخصص آزمایشگاه، انجام شد. سپس آزمودنی‌ها یک ساعت پس از صرف صبحانه اولین جلسه هیپوکسی تناوبی را شروع کردند.

مداخله هیپوکسی تناوبی شامل ۱۴ جلسه یک ساعته در ۱۴ روز متوالی بود. به منظور ایجاد شرایط هیپوکسی تناوبی از دستگاه شبیه‌ساز هیپوکسی (هیپوکسی کاتور ساخت کمپانی BioMedTech استرالیا، مدل  $GO_2$  Altitude) استفاده شد. ژنراتور این دستگاه می‌تواند هوای حاوی ۱۵ تا ۹ درصد اکسیژن معادل ارتفاعی حدود ۲۷۰۰ تا ۶۵۰۰ متر تولید کرده و از طریق تیوب و ماسک به سمت بینی و دهان آزمودنی هدایت کند. پروتکل هیپوکسی تناوبی به این صورت بود که ابتدا ماسک ضد عفونی شده برای هر آزمودنی از لحاظ اندازه مناسب انتخاب می‌شد. سپس درصد اکسیژن مورد نظر برای دستگاه تعریف می‌شد. شدت هیپوکسی در پنج روز اول و دوم به ترتیب ۱۲ و ۱۱ درصد اکسیژن (معادل ارتفاع حدود ۴۵۰۰ و ۵۲۰۰ متر) و در ۴ روز آخر ۱۰ درصد اکسیژن (معادل ارتفاع حدود ۵۸۰۰ متر) بود. همچنین زمان مداخله که برای هر آزمودنی در هر روز ۱ ساعت بود برای دستگاه تعریف می‌شد.

سپس از آزمودنی خواسته می‌شد ماسک مخصوص خود را روی بینی و دهان بگذارد و بر اساس برنامه زمان‌بندی شده، هوای هیپوکسی را در تناوب‌های ۵ دقیقه‌ای (۵ دقیقه هوای هیپوکسی و ۵ دقیقه هوای اتاق) به مدت ۱ ساعت استنشاق کند. آزمودنی‌ها در حالت نشسته روی صندلی قرار می‌گرفتند و مختار بودند در صورتی که احساس ناراحتی یا بی‌قراری کنند ماسک را از صورت خود برداشته و از هوای اتاق تنفس کند. در روز هفتم نیز قبل از شروع مداخله همانند روز اول بین ساعت ۸ تا  $8:30$  نمونه خونی گرفته شد. در روز پانزدهم یعنی پس از پایان مداخله هیپوکسی مجدداً خونگیری در حالت ناشتا انجام شد. برای ارزیابی لپتین پلازما از کیت اروپایی شرکت Biovondor با حساسیت  $0/2$  ng/ml و برای ارزیابی انسولین پلازما از کیت آلمانی شرکت Demeditec با حساسیت  $1/76$   $\mu$ IU/ml استفاده شد.

داده‌ها بر حسب انحراف استاندارد  $\pm$  میانگین ارائه شده‌اند. از آزمون کلموگروف-اسمیرنف برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها استفاده شد و پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون t همبسته برای مقایسه نتایج پیش‌آزمون و پس‌آزمون استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و سطح معناداری کمتر از  $0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در جدول ۱ میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای نمایه توده بدن، انسولین و لپتین در پیش‌آزمون، روز هفتم و پس‌آزمون نشان داده شده است. همان گونه که در جدول ۱ نشان داده شده است سطوح لپتین پلازما در روز هفتم نسبت به پیش‌آزمون افزایش معناداری داشت ( $P=0/036$ ؛  $t_q=-2/459$ ) همچنین در پس‌آزمون یعنی پس از ۱۴ جلسه هیپوکسی تناوبی، افزایش معناداری در لپتین پلازما نسبت به مقادیر پیش‌آزمون دیده شد ( $P=0/004$ ؛  $t_q=-3/772$ ). اما سطوح انسولین پلازما در روز هفتم نسبت به پیش‌آزمون تغییر معناداری نداشت ( $P=0/618$ ؛  $t_q=-0/516$ ) همچنین پس از ۱۴ روز هیپوکسی تناوبی با وجود افزایش انسولین پلازما نسبت به مقادیر پیش‌آزمون، این افزایش معنادار

نبود ( $t_q = -1/279$ ;  $P = 0/233$ ). در نمایه توده بدن از پیش آزمون به پس‌آزمون کاهشی ۲/۵ درصدی دیده شد اما این کاهش از لحاظ آماری معنادار نبود ( $t_q = 1/969$ ;  $P = 0/08$ ).

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای پژوهش از پیش‌آزمون به پس‌آزمون

متغیرها	پیش‌آزمون	روز هفتم	پس‌آزمون
لپتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۲۰/۶۴±۱۴/۵	۲۹/۱۲±۲۴*	۲۹/۹۵±۲۰/۷*
انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)	۱۵/۹۶±۸/۶	۱۷/۱±۷/۸	۲۶/۳۱±۲۶/۶
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۳۲/۰±۲/۵	-	۳۱/۲±۳/۲

\* نشان دهنده تفاوت معنادار نسبت به پیش‌آزمون (آزمون تی همبسته،  $n=10$ ،  $P < 0/05$ )

## بحث

در این پژوهش نشان داده شد که اعمال ۷ یا ۱۴ روز هیپوکسی تناوبی باعث افزایش معنادار در لپتین پلازما در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. این افزایش از روز اول تا روز هفتم معادل ۵۳/۶٪، و از روز اول تا روز چهاردهم معادل ۷۴/۳٪ بود. در ارتباط با تأثیر هیپوکسی بر لپتین پلازما یافته‌های ما با تحقیقات Qin و همکاران [۲۲]، [۲۳]، Chen و همکاران [۲۴]، Lipple و همکاران [۲۲]، Snyder و همکاران [۱۶]، Ozatark و همکاران [۲۵] و Tschap و همکاران [۱۵] همخوانی دارد و با نتایج تحقیقات Zaccaria و همکاران [۱۹]، Cabera و همکاران [۲۰] و Yasumasu و همکاران [۲۱] ناهمخوان است. علل ناهمخوانی با برخی از تحقیقات می‌تواند به دلیل نوع اعمال هیپوکسی باشد. به گونه‌ای که تحقیقات ناهمخوان عمدتاً از هیپوکسی طولانی مدت و پیوسته استفاده کرده‌اند. در این زمینه در تحقیق Yasumasu و همکاران، موش‌ها به مدت ۴۸ ساعت به صورت مداوم در معرض هیپوکسی ۱۰٪ قرار گرفتند [۲۱] و در مطالعه Zaccaria و همکاران، به مدت ۲۰ روز آزمودنی‌ها را در ارتفاع ۵۰۵۰ متر مورد بررسی قرار گرفتند [۱۹]. همچنین نکته قابل توجه در آن تحقیق ورزشکار بودن آزمودنی‌ها است. در پژوهش Cabera و همکاران، آزمودنی‌ها در ارتفاع اقامت داشتند. ضمناً ارتفاع مورد نظر آن تحقیق ۱۰۵۰ متر بوده است که بسیار پایین‌تر از ارتفاع معادل هیپوکسی اعمال شده در تحقیقات مشابه است [۲۰]. اما با نگاهی به پژوهش‌های همخوان با پژوهش حاضر در این زمینه، بایستی خاطر نشان

ساخت که در تحقیق Ozturk و همکاران، از آزمودنی‌هایی استفاده شده که از لحاظ نمایه توده بدن در گروه افراد دارای اضافه وزن و چاق قرار می‌گرفتند [۲۵]. همچنین در تحقیق Lipple و همکاران نیز از آزمودنی‌های چاق استفاده شده که از لحاظ دامنه سنی آزمودنی‌ها نیز مشابه پژوهش حاضر است [۲۲]. در تحقیق اسنایدر اگرچه از افراد با وزن طبیعی استفاده شده بود ولی این افراد همانند آزمودنی‌های پژوهش ما هیچ گونه سابقه کوه‌نوردی نداشتند و همچنین در شرایط هوای حاوی کمتر از ۱۳٪ اکسیژن قرار گرفتند [۱۶]. در مورد سازوکارهای اثر هیپوکسی بر لپتین می‌توان به: افزایش تولید لپتین در بافت چربی به دلیل تحریک غیر مستقیم دیگر هورمون‌ها یا سایتوکاین‌ها که به وسیله هیپوکسی تحریک می‌شوند اشاره کرد [۱۶، ۲۱]. همچنین نشان داده شده است کاهش اکسیژن خون در شرایط هیپوکسی یک سری ژن‌های وابسته به هیپوکسی را فعال می‌کند که مسیر HIF- $\alpha$  یکی از این مسیرها است [۲۲].

میزان انسولین پلازما در این پژوهش به طور معناداری تحت تأثیر هیپوکسی تناوبی قرار نگرفت. در ارتباط با تأثیر هیپوکسی بر انسولین تحقیقات Lipple و همکاران [۲۲]، Benso و همکاران [۲۶] و Zaccaria و همکاران [۱۹] با پژوهش ما همخوان می‌باشد و تحقیقات Chen و همکاران [۲۴]، Chaiban و همکاران [۲۷]، Qin و همکاران [۲۳] و Barnholt و همکاران [۲۸] با نتایج پژوهش ما ناهمخوان است. Qin و همکاران و Chaiban و همکاران در پژوهش‌های خود که روی موش‌ها انجام دادند، اشاره کرده‌اند که سطوح انسولین به وسیله هیپوکسی افزایش می‌یابد. احتمالاً به دلیل دوره طولانی مدت هیپوکسی

انجام فعالیت بدنی با توجه به شرایط بیماری برای آنها مشکل‌ساز باشد. از سوی دیگر توجه به این نکته نیز ضروری است که افراد چاق عموماً مقاومت به لپتین دارند و شاید نتوان قطعاً بیان کرد که افزایش لپتین در پژوهش حاضر برای دیابتی‌های چاق سودمند باشد، اما کاهش ۲/۵ درصدی نمایه توده بدن این بیماران طی ۱۴ روز، هرچند از نظر آماری معنادار نیست، قابل تأمل بوده و می‌تواند بیانگر اثر لپتین باشد. در هر حال برای نتیجه‌گیری قطعی در این زمینه به پژوهش‌های بیشتر و کامل‌تری نیاز است.

### سپاسگزاری

این پژوهش حاصل پایان‌نامه آقای احسان حسینی بیدختی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی از دانشکده تربیت بدنی دانشگاه رازی بوده است. لذا از کارمندان و کارکنان دانشکده تربیت بدنی و جناب آقای فرامرز آذین، مسؤول آزمایشگاه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه رازی؛ جناب آقای دکتر مهرعلی رحیمی، رئیس مرکز دیابت کرمانشاه و آقای دکتر گودرز رحمانی، رئیس آزمایشگاه تشخیص طبی دانا در کرمانشاه که در اجرای این پژوهش سهیم بوده و ما را یاری دادند تقدیر و سپاسگذاری می‌شود.

تناوبی در تحقیق Qin که ۴۰ روز طول کشیده است و روزانه ۴ بار در معرض هیپوکسی با تناوب ۴۰ دقیقه هیپوکسی و ۱۰ دقیقه نورموکسی به این نتیجه رسیده است. Chaiban و همکاران نیز روی موش‌هایی که تازه متولد شده بودند افزایش سطوح انسولین را بعد از ۸ هفته هیپوکسی مشاهده کرده بود. این در حالی است که در پژوهش ما روزانه ۱ ساعت و به مدت ۱۴ روز از هیپوکسی تناوبی استفاده شده است. همچنین مدت اقامت آزمودنی‌های مطالعه barnholt و همکاران ۳ هفته در ارتفاع ۴۳۰۰ متری بود که از افراد جوان و با وزن طبیعی استفاده شده بود. البته باید این نکته را هم خاطر نشان کرد که آزمودنی‌های ما انسولینی بودند. در ارتباط با تأثیر انسولین بر لپتین تحقیقات نشان داده‌اند که انسولین اثر تحریکی طولانی مدت بر تولید لپتین دارد [۱۹].

در نتیجه‌گیری کلی، با توجه به سودمندی افزایش لپتین پلاسما در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که از چاقی رنج می‌برند و همچنین مدت زمان نسبتاً کوتاهی (۱۴ روز) که مداخله هیپوکسی تناوبی باعث تغییرات معنادار در این هورمون شده، شاید بتوان هیپوکسی تناوبی را به عنوان روشی درمانی یا کنترلی برای دیابتی‌های چاق مدنظر قرار داد زیرا این دسته از بیماران با توجه به وضعیت بدنی ویژه و عدم آمادگی قلبی-عروقی عمدتاً قادر به ورزش نبوده یا

### مأخذ

1. Yingzhong Y, Droma Y, Rili G, Kubo K. Regulation of body weight by leptin, with special reference to hypoxia-induced regulation. *Intern Med* 2006; 45(16): 941-6.
2. Kopelman P. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
3. Quintero P, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. Impact of oxygen availability on body weight management. *Medical Hypotheses* 2010; 74: 901-7.
4. Fact sheet: obesity and overweight [database on the Internet] 2009. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html>.
5. Fact sheet: World health statistics [database on the Internet] 2011. Available from: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/en/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/index.html)
6. Moeini B, Hazavehei SMM, Jalilian M, Moghimbeigi A, Tarigh Seresht N. Factors affecting physical activity and metabolic control in type 2 diabetic women referred to the diabetes research center of Hamadan: Applying trans-theoretical model. *Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2011; 18:31-7.
7. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clinl Endo Met* 2004; 89:2548-56.
8. Yanovski JA, Yanovski SZ. Recent Advances in Basic Obesity Research. *JAMA*: 1999; 282: 1504-6.
9. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:21-9.
10. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and Exercise. *Exp Biol and Med*. 2002; 227:701-8.
11. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MRO, Flores-Riveros J. Transcriptional Activation of the Human Leptin Gene in Response to Hypoxia. *J Biol Chem*. 2002; 277:34601-9.

12. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and Leptin as Adiposity Signals. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59:267-85.
13. Taher Z, Hamednia mR, Haghghi AH. Investigation of effect of one session moderate and heavy resistance exercise on acute and delayed responses of leptin, insulin, cortisol, testosterone and 24- hour energy expenditure in healthy men. *Iran J Endo Met.* 2011; 13:67-73.
14. Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonweath of independent states: History and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Bio.* 2002; 3:205-21.
15. Tschöp M, Strasburger CJ, Töpfer M, Hautmann H, Riepl R, Fischer R, et al. Influence of hypobaric hypoxia on leptin levels in men. *Int J Obes Rel Metabolic* 2000; 24:S151.
16. Snyder EM, Carr RD, Deacon CF, Johnson BD. Overnight hypoxic exposure and glucagon-like peptide-1 and leptin levels in humans. *Appl Physiol Nut Met* 2008; 33:929-35.
17. Soodini GR, Hamdy O. Adiponectin and Leptin in Relation to Insulin Sensitivity. *Met Syn Rel Dis* 2004; 2:114-23.
18. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults. *JAMA* 1999; 282:1568-75.
19. Zaccaria M, Ermolao A, Bonvicini P, Travain G, Varnier M. Decreased serum leptin levels during prolonged high altitude exposure. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92:249-53.
20. Cabrera de Leon A, Almeida Gonzalez D, Perez Mendez LI, Aguirre-Jaime A, Rodriguez Perez MdC, Dominguez Coello S, et al. Leptin and Altitude in the Cardiovascular Diseases. *Obes* 2004; 12:1492-8.
21. Yasumasu T, Takahara K, Nakashima Y. Hypoxia Inhibits Leptin Production by Cultured Rat Adipocytes. *Obes* 2002; 10:128.-
22. Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, Lichter N, Tufman A, Otto B, et al. Hypobaric Hypoxia Causes Body Weight Reduction in Obese Subjects. *Obes* 2010; 18:675-81.
23. Qin L, Xiang Y, Song Z, Jing R, Hu C, Howard ST. Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice. *Reg Pep* 2010; 165:168-73.
24. Chen XQ, Dong J, Niu CY, Fan JM, Du JZ. Effects of Hypoxia on Glucose, Insulin, Glucagon, and Modulation by Corticotropin-Releasing Factor Receptor Type 1 in the Rat. *Endocrinology* 2007; 148:3271-8.
25. Ozturk L, Unal M, Tamer L, Celikoglu F. The Association of the Severity of Obstructive Sleep Apnea with Plasma Leptin Levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:538-40.
26. Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, et al., Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur j Endocrinol* 2007; 157(6): 733-740.
27. Chaiban, J.T., F.F. Bitar, and S.T. Azar, Effect of chronic hypoxia on leptin, insulin, adiponectin, and ghrelin. *Metabolism* 2008; 57(8): p. 1019-1022.
28. Barnholt KE, Hoffman AR, Rock PB, Muza SR, Fulco CS, Braun B, et al., Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters): modulating effects of caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinal Metab.* 2006; 290(6): p. E1078-E1088.