

## هورمون ابستاتین و تنظیم انرژی در فعالیت‌های بدنی

دکتر مرضیه ثاقب‌جو<sup>۱</sup>، دکتر رزیتا فتحی<sup>۲</sup>، دکتر الهه طالبی گرگانی<sup>۲</sup>، دکتر علیرضا حسینی کاخک<sup>۳</sup>، دکتر عباس قنبری نیاکی<sup>۴</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>۴</sup>

۱) دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، ۲) دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، ۳) دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت معلم سبزوار، ۴) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر مهدی هدایتی؛ e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** هورمون پپتیدی ابستاتین مانند هورمون گرلین از ژن پری پروگرلین مشتق می‌شود. این پپتید اطلاعات وضعیت تغذیه‌ای و ذخیره‌ی انرژی بدن را به سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌دهد. در افراد چاق سطح این پپتید در گردش خون تغییر می‌کند. گرلین به طور عمده از راه گیرنده‌ی هورمون محرکه‌ی هورمون رشد عمل می‌کند و یک پپتید اشتها‌آور و تنظیم‌کننده‌ی طولانی‌مدت انرژی می‌باشد که به‌واسطه‌ی اثرات ضد اشتها و اتصال به گیرنده‌ی GPR39 معرفی شد. بررسی‌های اخیر نقش سیستم ابستاتین / GPR39 را در تنظیم تعادل انرژی تایید نمی‌کند و ماهیت گیرنده‌ی ابستاتین هم‌چنان به عنوان یک سوال باقی‌مانده است. فعالیت ورزشی منجر به کاهش وزن و بهبود وضعیت تندرستی آزمودنی‌های چاق می‌شود، بنابراین بررسی اثرات فعالیت بدنی بر ابستاتین می‌تواند به شناخت بهتر اثر فعالیت بدنی بر تندرستی منجر شود. سطح ابستاتین در پاسخ به فعالیت حاد افزایش نمی‌یابد، بنابراین ابستاتین در افزایش هورمون رشد ناشی از فعالیت‌های ورزشی نقشی ایفا نمی‌کند. در برخی پژوهش‌ها سطح ابستاتین پلاسمایی به دنبال فعالیت‌های مقاومتی با سطح افزایش یافته‌ی هورمون رشد تغییری نکرده و در بافت‌ها نیز به دنبال انجام فعالیت‌های ورزشی طولانی مدت کاهش یافته اما در پلازما تغییری نکرده است. این پژوهش ابتدا به معرفی ابستاتین پرداخته، سپس ارتباط آن را با تغییرات متابولیسمی و هورمونی موثر بر تعادل انرژی، مورد بررسی قرار داده و در نهایت اثرات حاد و مزمن فعالیت‌های ورزشی بر سطح پلاسمایی و بافتی ابستاتین و سازوکارهای احتمالی درگیر را بررسی نموده است.

### واژگان کلیدی: فعالیت بدنی، ابستاتین، تعادل انرژی

دریافت مقاله: ۸۹/۳/۲۷ - اصلاحیه: ۸۹/۵/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۹/۶/۱۷

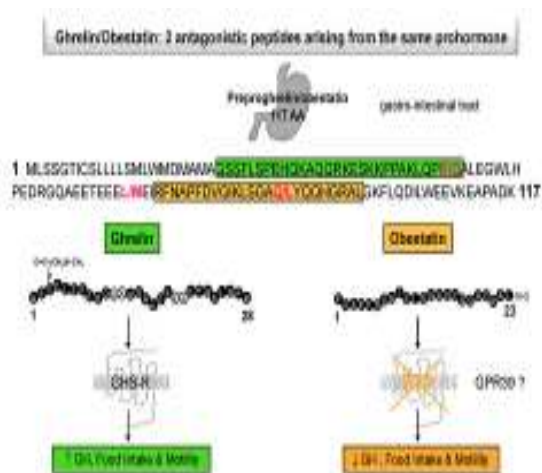
### مقدمه

تنظیم و تعادل انرژی در ظاهر ساده به نظر می‌رسد اما روند بسیار پیچیده‌ای دارد. کاهش یا افزایش وزن که گاهی از برهم خوردن تعادل انرژی ناشی می‌شود؛ ساده‌ترین شاخص برای تشخیص عدم تعادل و تنظیم انرژی در بدن به

حساب می‌آید. ایجاد تغییر در روند تعادل انرژی و برهم خوردن آن به سمت منفی یا مثبت، در صورت تداوم می‌تواند تبعات مخاطره‌آمیزی مانند چاقی، لاغری، بی‌اشتهایی، بیماری قند و عوارض قلبی - عروقی را به دنبال داشته باشد.<sup>۱</sup> در اندیشه‌ی سنتی دستگاه عصبی مرکزی به‌ویژه هیپوتالاموس، با فرایندهای پیچیده‌ی عملکردی به عنوان تنها

### کشف ابستاتین و عملکرد آن

کشف هورمون ابستاتین به کشف گرلین برمی‌گردد. گرلین یک پپتید ترشح شده از معده می‌باشد که در سال ۱۹۹۹ توسط یک پژوهشگر ژاپنی به نام کوجیما معرفی شد. گرلین حاوی ۲۸ اسید آمینه با یک گروه ان-اکتانویل<sup>۱</sup> است که اولین بار در معده‌ی موش دیده شد.<sup>۸</sup> بررسی‌های بعدی نشان داد که ژن گرلین می‌تواند مولکول‌های زیست فعال دیگری از جمله ابستاتین را بسازد. اگرچه گرلین و ابستاتین هر دو از یک پری پروپیتید پیش ساز ایجاد می‌شوند (شکل ۱)، اما براساس بیشتر پژوهش‌ها این دو پپتید نقش‌های فیزیولوژی مخالفی دارند.<sup>۹-۱۱</sup>



شکل ۱- تولید ابستاتین و گرلین از پری پرو گرلین انسانی<sup>۱۱</sup>

ابستاتین یک پپتید ۲۳ اسید آمینه‌ای می‌باشد که در سال ۲۰۰۵ توسط زانگ و همکاران در معده‌ی موش شناسایی شد.<sup>۲</sup> ابستاتین مانند گرلین از سلول‌های جداری یا اوکسینتیک مخاط معده ترشح می‌شود. در حقیقت این دو پپتید از سلول‌های غده‌ی فوندوسی یا قاعده‌ای موجود در تنه و قاعده‌ی معده رها می‌شوند. زانگ این پپتید را با توجه به اثر مهارش در کنترل اشتها ابستاتین نامید. ابستاتین از واژه‌ی لاتین "Obedere" به معنای بلعیدن و "Statin" به معنای مهار و جلوگیری مشتق شده است.<sup>۹، ۱۰</sup> ابستاتین به دو صورت آمیدی و غیرآمیدی وجود دارد و در ظاهر فرم آمیدی از نظر فیزیولوژی فعال است،<sup>۹</sup> اما پژوهش جدیدی هر دو ایزوفرم ابستاتین را زیست فعال می‌داند.<sup>۱۱</sup> اگر چه

مرکز تنظیم و تعادل انرژی تلقی می‌شود؛ اما با پیشرفت دانش بشری علاوه بر مرکز سنتی، تاثیر عوامل فرا هیپوتالاموسی و روابط مستحکم بین آنها در تعادل و تنظیم انرژی آشکار شد. اهمیت کنترل چاقی، اشتها، پیچیدگی‌های آن و دست‌یابی به دانش بیشتر، فن‌آوری و روش‌های تشخیصی مناسب، تلاش پژوهشگران را دوچندان ساخت، به صورتی‌که بافت چربی، عضله‌ی اسکلتی و کبد به عنوان اندام‌های درون‌ریز شناخته شده و بر نقش آنها در متابولیسم مواد غذایی تاکید شده است. با کشف پپتیدهای ترشح شده‌ی موثر بر اشتها از دستگاه گوارش، نقش این ارگان در تعادل انرژی پر رنگ‌تر گردید و معده نیز مانند بافت چربی، عضله و کبد به عنوان یک اندام درون‌ریز موثر بر تعادل انرژی شناخته شد. در واقع هرچند نقش عوامل مرکزی در تنظیم تعادل انرژی از اهمیت زیادی برخوردار است، اما پژوهش‌های بسیاری نشان داده که پیام‌های محیطی به دست آمده از بافت‌های مختلف بدن بر کنترل هموستاز انرژی از جمله دریافت و هزینه‌ی آن تاثیر به‌سزایی دارند. ابستاتین عامل شناخته شده‌ی محیطی است که به طور عمده از سلول‌های فوندوس معده ترشح و به جریان خون ریخته می‌شود. به نظر می‌رسد ابستاتین در تنظیم دریافت غذا و وزن بدن نقش مهمی ایفا می‌کند. یافته‌های تحقیقاتی نشان می‌دهد بیان ژن گرلین در معده هنگام ناشتایی افزایش و هنگام سیری کاهش می‌یابد. در واقع سطح پلاسمایی گرلین در شرایط تعادل انرژی مثبت، کاهش و در شرایط تعادل انرژی منفی، افزایش می‌یابد. فعالیت ابستاتین مخالف با عملکرد گرلین است، و موجب سرکوب اشتها و کاهش وزن می‌شود.<sup>۴-۶</sup> تزریق ابستاتین به جوندگان از راه کاهش دریافت غذا و تخلیه‌ی معده سبب تعادل منفی انرژی می‌گردد، بنابراین به نظر می‌رسد کاهش عملکرد ابستاتین در پاتوفیزیولوژی چاقی درگیر باشد.<sup>۵</sup> تمرین‌های ورزشی، وضعیت سلامتی افراد چاق را بهبود می‌بخشد و می‌تواند به کاهش وزن بدن کمک کند.<sup>۷</sup> پس پژوهش روی تاثیر فعالیت‌های ورزشی بر ابستاتین جالب به نظر می‌رسد. از سوی دیگر تغییر در شرایط انرژی بافت‌های محیطی در اثر عوامل مختلف متابولیسمی و فعالیت بدنی، منجر به تغییر در پیام‌های محیطی یعنی هورمون‌های ترشح شده از بافت‌های محیطی می‌شود.<sup>۱۲، ۱۳</sup> بنابراین، به نظر می‌رسد فعالیت‌های بدنی موثر بر تعادل انرژی، می‌تواند بر ترشح ابستاتین نیز تاثیر بگذارد.

ابستاتین پلاسما فقط ۵/۲۱٪ مقدار گرلین را به خود اختصاص می‌دهد.<sup>۲۲</sup> پژوهش‌های مختلف حاکی از عدم دخالت ابستاتین بر ترشح هورمون‌های هیپوفیزی مانند پرولاکتین، GH، ACTH و TSH می‌باشد.<sup>۲۴-۲۳، ۲۰۴</sup>

#### وضعیت انرژی بدن و تغییرات ابستاتین

چاقی و افزایش وزن منجر به کاهش سطح گرلین و ابستاتین پلاسمایی می‌شود. در پژوهش بیاسلی و همکاران افراد دارای اضافه وزن با نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) برابر ۳۰-۲۵ و افراد چاق با BMI بیشتر از ۳۰ در مقایسه با افراد دارای وزن طبیعی، سطح ابستاتین پایین‌تری داشتند.<sup>۲۷</sup> در بررسی زیو و همکاران بین مقادیر ابستاتین کودکان چاق و لاغر تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، اما نسبت گرلین به ابستاتین در کودکان چاق به طور معنی‌داری بالاتر بود. با این حال مقادیر ابستاتین، ابستاتین و نسبت این دو پپتید پس از کاهش وزن افزایش نشان داد.<sup>۲۸</sup> رابطه‌ی مثبت بین نمایه‌ی توده‌ی بدن و سطح ابستاتین پلاسمایی نیز توسط لپیل و همکاران مشاهده شد.<sup>۲۹</sup> از سوی دیگر در افراد با عارضه‌ی آنورکسی نرووزا سطح ابستاتین پلاسمایی بالاتری در مقایسه با افراد با وزن طبیعی و چاق مشاهده شد.<sup>۳۰-۳۱</sup> در پژوهش رینهر و همکاران مقدار پلاسمایی ابستاتین در گروه چاق در مقایسه با آزمودنی‌های با وزن طبیعی به طور معنی‌دار بالاتر و سطح گرلین پایین‌تر بود؛ با این وجود، غلظت گرلین ۱۰ برابر بیشتر از ابستاتین گزارش شد و براساس نظر پژوهشگران در افراد دارای اضافه وزن و کاهش وزن مقدار ابستاتین افزایش داشته؛ در حالی که سطح گرلین تغییری نشان ندهد است.<sup>۳۱</sup> زامارزیلووا و همکاران نیز در پژوهش خود، ۳ گروه از زنان با وزن طبیعی، چاق و مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی را مورد پژوهش قرار دادند. یافته‌ها نشان داد سطح ابستاتین پلاسمایی ناشتای افراد دچار بی‌اشتهایی عصبی به‌مراتب از افراد با وزن طبیعی بالاتر است. از طرفی سطح ابستاتین پلاسما در زنان چاق به طور معنی‌داری پایین‌تر است. الگوی مشابه‌ای نیز برای سطح گرلین مشاهده شده است؛ همچنین نسبت سطح گرلین به ابستاتین در افراد مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی در مقایسه با گروه‌های دارای وزن طبیعی و چاق به طور قابل توجهی بالاتر بوده است.<sup>۳۲، ۳۳</sup> در بررسی فوتونت و همکاران نیز سطح ابستاتین در سرم زنان بالغ لاغر، اندکی بالاتر از ۱۶۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بوده است و زنان چاق دیابتی و غیردیابتی سطح ابستاتین نزدیک به ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر

ابستاتین و گرلین هر دو از سلول‌های غدی مشابه رها می‌شوند اما نسبت‌های ترشحی آنها متفاوت است، به گونه‌ای که در گردش خون، میزان گرلین تام ۱۰ تا ۲۰ برابر ابستاتین می‌باشد.<sup>۲۹</sup> زانگ و همکاران، پروتئین GPR39 را به عنوان گیرنده‌ی ابستاتین معرفی و بیان کردند که گیرنده‌ی عنوان شده در معده، روده، هیپوفیز، هیپوتالاموس، کبد و به مقدار کمی در پانکراس وجود دارد. برخلاف اینکه GPR39 به عنوان گیرنده‌ی ابستاتین معرفی شد، اما در برخی پژوهش‌ها یافته‌های متفاوتی مشاهده گردید که هنوز دلیل آن مشخص نمی‌باشد. برخی پژوهشگران احتمال لیگاند بودن ابستاتین برای GPR39 را بعید و دور از ذهن می‌دانند.<sup>۱۲-۱۳</sup> بنابراین می‌توان گفت که گیرنده‌ی واقعی برای ابستاتین هنوز مورد ابهام است و به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد. لازم به یادآوری است که ابستاتین تا کنون در شیر مادر، بزاق، سرم، پلاسما، لنفوسیت و برخی از مایعات زیستی دیگر شناسایی شده است.<sup>۱۶-۱۴، ۹</sup> معده و بخش‌های دیگر دستگاه گوارش منبع اصلی ترشح ابستاتین گردش خون هستند، بنابراین گاستروکتومی و جراحی بای پس، مقدار ابستاتین پلاسمایی را کاهش می‌دهد.<sup>۱۷، ۱۸</sup> براساس گزارش گئو و همکاران بیماران دارای عفونت هلی‌کوباکتر در مقایسه با افراد سالم میزان گرلین و نسبت گرلین به ابستاتین پایین‌تری دارند اما سطح ابستاتین تفاوت معنی‌داری ندارد؛<sup>۱۹</sup> التهاب و آتروفی ناشی از آن در دستگاه گوارش منجر به کاهش سطح ابستاتین و گرلین پلاسمایی می‌شود و بیماران دارای آتروفی متوسط تا شدید نیز در مقایسه با آتروفی خفیف دارای سطح ابستاتین و گرلین پایین‌تری بودند.<sup>۲۰</sup> بنابراین کاهش سلول‌های اکسینتیک فوندوس معده می‌تواند منجر به کاهش ابستاتین پلاسمایی شود. در بررسی‌های زانگ و همکاران ابستاتین در بافت‌های معده، روده بزرگ و کوچک، طحال و قشر مغز اندازه‌گیری شد؛ همچنین بررسی‌های دیگری نیز وجود ابستاتین را در شبکه‌ی عصبی مزانتریک بیضه‌های موش صحرایی و لوزالمعده به‌ویژه در نواحی محیطی جزایر لانگهانس تایید کردند.<sup>۲۰، ۲۱</sup> مقدار رهایش ابستاتین در مقایسه با گرلین بسیار پایین است. در پژوهش موندال و همکاران با استفاده از روش کروماتوگرافی همراه با رادیوایمونواسی (RIA)، در فوندوس معده مقدار بسیار اندکی ابستاتین در مقایسه با گرلین کشف شد که نسبت آن ۰/۰۰۳۹ و ۱/۹۴٪ در فوندوس موش‌های صحرایی و انسان است؛ همچنین در انسان مقدار

اندازه‌گیری شده است. در زنان باردار نیز سطح ابستاتین در سرم حدود ۱۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد.<sup>۳۴</sup> در بررسی‌های مختلف، یافته‌های متفاوتی در خصوص اثر ابستاتین بر اشتها و مصرف غذا به دست آمده است. به گونه‌ای که برخی پژوهش‌ها اثر ضد اشتهاهی ابستاتین و تاثیر آن بر کاهش وزن را تایید نمودند<sup>۲۵،۱۰،۳۵</sup> و برخی نیز به این نتیجه رسیدند که ابستاتین بر خلاف گرلین مورد تاثیر سیری یا گرسنگی قرار ندارد.<sup>۳۶-۳۹</sup> در پژوهشی تزریق ابستاتین به روش درون صفاقی در جوندگان موجب مهار غذا خوردن و مهار افزایش وزن بدن شد. این ارتباط به صورت U شکل بود و ممکن است بتواند اختلافات موجود بین یافته‌های بررسی‌های عنوان شده را توجیه نماید.<sup>۵</sup> در مجموع به نظر می‌رسد ابستاتین نقش مهمی در تعادل انرژی و کنترل وزن بدن ایفا می‌کند؛ هم‌چنین این احتمال وجود دارد که تعادل بین ابستاتین و گرلین در سازوکار چاقی نقش مهمی داشته باشد.<sup>۲۸</sup>

#### اثر فعالیت بدنی و ورزش بر سطح ابستاتین

اثر فعالیت‌های بدنی و تمرین‌های ورزشی بر منابع انرژی، اشتها، دریافت و هزینه‌ی انرژی به خوبی اثبات شده است. تخلیه‌ی گلیکوژن عضلات در حال فعالیت به دلیل نیاز ضروری عضلات به انرژی و کاهش گلیکوژن کبدی در مدت فعالیت، به منظور حفظ قند خون و تداوم در انرژی رسانی به روشنی آشکار است و از اثرات سنتی فعالیت می‌باشد. تمرین ورزشی به عنوان یک فشارنده‌ی جسم انسان قادر است تعادل منفی انرژی ایجاد کند و به دنبال آن سازوکارهای درگیر در تنظیم و تعادل انرژی را فعال نماید. بررسی پژوهش‌های قبلی تاثیر فعالیت‌های بدنی به ویژه فعالیت‌های شدید و طولانی را در تخلیه‌ی قابل ملاحظه‌ی ATP، گلیکوژن کبدی و عضلانی نشان می‌دهد.<sup>۴۰-۴۱</sup> نقش گرلین، AGRP و NPY در تعادل انرژی و دریافت غذا و اثر فعالیت بدنی بر آنها نیز به طور تقریبی به اثبات رسیده است، اما نقش و اهمیت ابستاتین در فعالیت به عنوان یک پپتید ضد اشتها و دخیل در تعادل انرژی به منظور جلوگیری از افزایش وزن، به دلیل وجود یافته‌های بسیار ناچیز هنوز در هاله‌ای از ابهام قرار دارد. به احتمال زیاد سطح ابستاتین نیز مورد تاثیر ورزش قرار دارد و منجر به تغییر اشتها و وزن شود. با توجه به عمر کوتاه کشف این پپتید، تنها در بررسی‌های اندکی به بررسی تاثیر ورزش بر این پپتید پرداخته شده

است؛ در خصوص پاسخ ابستاتین بافتی و پلاسمایی به فعالیت بدنی سه دسته یافته‌های محدود وجود دارد؛ یافته‌های به دست آمده از بررسی نمونه‌های حیوانی، نمونه‌های انسانی و مطالعاتی که به اثر عامل کاهش وزن همراه با فعالیت بدنی پرداخته است.<sup>۲۶،۲۸،۳۲،۴۲-۴۴</sup> با توجه به اثر ابستاتین در تعادل انرژی، ممکن است سطح این پپتید مورد تاثیر فعالیت بدنی قرار گرفته و باعث تغییر اشتها و وزن شود. از آنجا که تمرین ورزشی می‌تواند موجب تعادل منفی انرژی گردد، بنابراین احتمال می‌رود سطح ابستاتین نیز مورد تاثیر ورزش قرار گیرد. در پژوهش‌های محدودی که تا کنون انجام شده، یافته‌های متفاوتی درباره‌ی اثر فعالیت بدنی بر سطح ابستاتین پلازما و بافت‌های مختلف گزارش شده است. به نظر می‌رسد نوع، مدت و شدت تمرین از عوامل تاثیرگذار احتمالی بر سطح ابستاتین باشد؛ هم‌چنین این امکان وجود دارد بافت‌های مختلف پاسخ‌های متفاوتی به تمرین نشان دهند. پس به منظور بررسی دقیق‌تر، پاسخ و سازگاری نسبت به فعالیت و تمرین به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت.

#### فعالیت‌های کوتاه مدت و ابستاتین

منشوری و همکاران در پژوهشی سطح ابستاتین پلاسمایی در پاسخ به تمرین کوتاه مدت بی‌هوایی (آزمون رست)<sup>۱</sup> را بررسی نمودند. برنامه‌ی تمرین ۵ نوبت آزمون رست با فاصله‌ی استراحتی ۵ دقیقه بین نوبت‌ها در هر جلسه، برای ۶ روز متوالی بود. تغییرات معنی‌داری پس از ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت و به دنبال ۷ روز از برگشت به حالت اول در سطح ابستاتین پلازما دیده نشد؛ در حالی‌که سطح هورمون رشد در ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین به طور معنی‌داری پایین بود. پژوهشگران نتیجه‌گیری کردند که سطح ابستاتین مورد تاثیر فعالیت‌های ورزشی کوتاه مدت قرار نمی‌گیرد و تغییرات سطح هورمون رشد و ابستاتین با یکدیگر مرتبط نمی‌باشد.<sup>۴۳</sup> وانگ و همکاران در پژوهشی به اندازه‌گیری سطح ابستاتین پلازما و هیپوتالاموس موش‌های چاق بعد از یک دوره فعالیت کوتاه مدت (۴۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شیب ۵ درجه و با سرعت ۲۰ متر در دقیقه) پرداختند. بر اساس یافته‌های به دست آمده سطح ابستاتین پلاسمایی تغییرات معنی‌داری را پس از یک جلسه فعالیت نشان داد. اما سطح ابستاتین هیپوتالاموس به دنبال

GH منجر به مهار سطح ابستاتین فوندوس و روده‌ی کوچک از راه بازخورد منفی شود.<sup>۴۳</sup> وانگ و همکاران در پژوهشی روی موش‌های چاق، اثر ۸ هفته تمرین دویدن روی نوارگردان با شیب ۵ درجه، با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، ۵ روز در هفته و ۴۰ دقیقه در هر جلسه بر سطح ابستاتین پلاسمایی را بررسی کردند. بعد از ۸ هفته فعالیت سطح پلاسمایی ابستاتین بدون تغییر و سطح ابستاتین هیپوتالاموس کاهش یافت. از سوی دیگر قبل و بعد از دوره‌ی تمرین، بیان گیرنده‌ی ابستاتین در هیپوتالاموس دیده نشد.<sup>۴۴</sup> پس تاثیرگذاری ابستاتین بر دریافت غذا یا تعادل انرژی در هیپوتالاموس مشخص نیست. علاوه بر این با سنجش همزمان سطح گرلین پلاسمای و هیپوتالاموس الگوی تغییرات گرلین و ابستاتین مشابه بود. بنابراین پیشنهاد اثرات متضاد این دو پپتید به راحتی امکان ندارد. رینهر و همکاران اثر یک سال مداخله‌ی رژیم غذایی و فعالیت بدنی را بر سطح گرلین و ابستاتین سرم کودکان چاق با میانگین سنی ۱۱/۲ سال، مورد بررسی قرار دادند. این اولین پژوهشی بود که سطح گرلین، ابستاتین و تغییرات آنها را بعد از کاهش وزن ناشی از مداخله‌ی فعالیت بدن، رژیم پر کربوهیدرات و کم چربی مورد ارزیابی قرار داد. قبل از شروع مداخله، کودکان چاق در مقایسه با گروه کنترل دارای سطح ابستاتین بالاتر و سطح گرلین پایین‌تری بودند. استنباط پژوهشگران این بود که سطح ابستاتین بالاتر و گرلین پایین‌تر در کودکان چاق، نشانگر فرآیند سازگاری به افزایش وزن باشد، زیرا گرلین موجب تحریک اکتساب وزن می‌شود و ابستاتین نیز به عنوان یک آنتاگونیست اعمال گرلین مورد توجه است. به دنبال کاهش وزن در آزمودنی‌های چاق، سطح ابستاتین افزایش یافت در حالی که سطح گرلین تغییر معنی‌داری نداشت و نسبت گرلین به ابستاتین نیز تمایل به کاهش داشت. از سوی دیگر در کودکانی که به طور قابل توجهی وزن کم نکرده بودند، سطح گرلین، ابستاتین و نسبت گرلین به ابستاتین به طور معنی‌داری تغییر نکرد. در حقیقت ترکیب رژیم غذایی پر کربوهیدرات، کم چربی و فعالیت بدنی منجر به کاهش وزن شد و در نتیجه سطح لپتین و انسولین کاهش، و سطح ابستاتین افزایش یافت، در حالی که سطح گرلین تغییر معنی‌داری نداشت. پژوهشگران نتیجه‌گیری کردند افزایش ابستاتین به دنبال کاهش وزن ممکن است سازوکاری ضروری باشد که برای حفظ کاهش وزن ایجاد شده است.<sup>۴۲</sup> در پژوهشی دیگر که توسط قنبری نیاکی و همکاران انجام

یک مرحله فعالیت کاهش یافت؛ در واقع سطح ابستاتین در هیپوتالاموس بلافاصله، ۱ ساعت و ۳ ساعت پس از فعالیت کاهش یافت، اما ۱۲ ساعت پس از ورزش به سرعت افزایش یافته و این افزایش حتی ۲۴ ساعت پس از ورزش باقی ماند. در همان پژوهش مقدار اشتها پس از فعالیت کاهش یافت و ۱۲-۲۴ ساعت پس از ورزش به حالت اول بازگشت. از سوی دیگر، قبل و بعد از فعالیت نیز بیان گیرنده‌ی ابستاتین در هیپوتالاموس مشاهده نشد. بنابراین، مشخص نیست آیا ابستاتین بر دریافت غذا یا تعادل انرژی در هیپوتالاموس تاثیرگذار است یا خیر؛ همچنین در پژوهش عنوان شده سطح گرلین در پلاسمای و در هیپوتالاموس نیز مورد سنجش قرار گرفت. الگوی تغییرات گرلین و ابستاتین به طور تقریبی مشابه یکدیگر بود، بنابراین پژوهشگران نتیجه‌گیری کردند، پیشنهاد وجود اثرات متضاد بین این دو پپتید دشوار است. از سوی دیگر فعالیت حاد منجر به کاهش گلوکز و تری‌گلیسرید سرم بلافاصله پس از فعالیت نمی‌شود. به نظر پژوهشگران موش‌های چاق می‌توانند انرژی اضافی بدن خود را بعد از فعالیت تحریک نمایند که به کاهش ناگهانی مقدار گرلین در هیپوتالاموس پس از فعالیت منجر می‌شود.<sup>۴۴</sup> پژوهش زیو و همکاران نیز نشان داد ۲ ساعت تحریک الکتریکی معده/ روده‌ی موش‌ها موجب مهار گرلین فوندوس معده می‌شود، اما بر ابستاتین بی‌اثر است. بنابراین به نظر می‌رسد تحریک الکتریکی معده/ روده به واسطه‌ی مهار پپتید اشتها آور گرلین روشی غیر دارویی و مناسب برای کنترل چاقی باشد.<sup>۴۵</sup>

#### فعالیت‌های طولانی مدت مقدار ابستاتین

قنبری نیاکی و همکاران اثر ۶ هفته دویدن بر میزان ابستاتین تام روده و فوندوس را بررسی کردند. برنامه‌ی تمرین شامل ۵ جلسه در هفته و هر جلسه‌ی تمرین نیز شامل ۶۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۵ متر در دقیقه بود. یافته‌های به دست آمده، نشان‌دهنده‌ی کاهش معنی‌دار سطح ابستاتین فوندوس و روده‌ی کوچک در موش‌های تمرین کرده و عدم تغییر معنی‌دار ابستاتین تام پلاسمای بود. این کاهش ابستاتین با افزایش معنی‌دار گلیکوژن کبدی و هورمون رشد پلاسمایی و نیز عدم تغییر سطح ATP فوندوس و روده‌ی کوچک همراه بود. به عقیده‌ی این پژوهشگران افزایش سطح GH پلاسمای و محتوای گلیکوژن کبد ممکن است سنتز و ترشح ابستاتین فوندوس و روده‌ی کوچک را مهار کند، بنابراین به نظر می‌رسد افزایش سطح

گرفت، تاثیر تزریق یک مرحله اتیونین (۰/۷ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و سالیین (مقدار هم حجم اتیونین) را در موش‌های تمرین کرده مورد بررسی قرار داد. برنامه‌ی تمرین به صورت فزاینده طراحی شده بود که با ۱۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با شیب صفر درجه آغاز شد و به طور فزاینده در انتهای برنامه‌ی تمرین (۵ روز در هفته به مدت ۱۰ هفته) به ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۵ متر در دقیقه افزایش یافت. شدت این برنامه‌ی تمرینی در حد متوسط و به طور تقریبی معادل ۶۵٪ اکسیژن مصرفی بیشینه بود. یافته‌ها نشان داد سطح ابستاتین پلاسمایی در موش‌های تمرین کرده تغییر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت، اما پس از تخلیه‌ی گلیکوژن و ATP ناشی از تزریق اتیونین فقط گرلین افزایش معنی‌داری یافت در حالی‌که ابستاتین تمایل به کاهش را نشان داد. بر اساس نظر پژوهشگران سطح ابستاتین به تغییر محتوای گلیکوژن و ATP کبد حساس نیست؛ همچنین عدم تاثیر برنامه‌ی تمرین بر سطح ابستاتین این فرضیه را مطرح می‌کند که تمرین محرک مناسبی برای ایجاد تغییر بر پپتید ضد اشتهای ابستاتین مورد شرایط تزریق اتیونین نیست. اهمیت پژوهش عنوان شده این بود که تزریق اتیونین به طور عمده‌ی متابولیسم کبد را مورد تاثیر قرار داد، اما تغییر متابولیسم کبد مانند کاهش محتوای گلیکوژن کبد سطح ابستاتین مورد تاثیر قرار نگرفت، بنابراین به نظر می‌رسد ابستاتین به کاهش انرژی کبد حساس نیست و نقش بارزی در تعادل کوتاه مدت انرژی ایفا نمی‌کند.<sup>۴۶</sup> زیو و همکاران نیز با هدف تعیین نقش گرلین و ابستاتین در سازوکار چاقی پژوهشی روی کودکان چاق (میانگین سن ۲/۱۰±۳ سال و نمایه‌ی توده‌ی بدن ۲۵/۴۸±۳/۱۸ کیلوگرم بر مترمربع) انجام دادند. یافته‌ها نشان داد کاهش وزنی که به دلیل محدود سازی کالری (۱۶۰۰-۱۳۰۰ کالری در روز) همراه با مداخله‌ی تمرین هوازی (۳ ساعت در روز شامل بسکتبال، شنا و تنیس روی میز) به مدت یک ماه رخ داد؛ موجب افزایش معنی‌دار سطح گرلین، ابستاتین و نسبت گرلین به ابستاتین شد؛ در صورتی‌که کودکان چاق قبل از کاهش وزن دارای سطح ابستاتین و گرلین پایین‌تری نسبت به کودکان دارای وزن طبیعی بودند. با توجه به یافته‌های عنوان شده به نظر می‌رسد تعادل بین گرلین و ابستاتین در سازوکار چاقی نقش بسیار مهمی داشته باشد؛ همچنین کاهش گرلین و ابستاتین در کودکان چاق به عنوان بخشی از بازخورد منفی به منظور

مهار اشتها و وزن بدن محسوب می‌شود و علت چاقی نمی‌باشد.<sup>۲۸</sup>

### فعالیت‌های مقاومتی و ابستاتین

قنبری نیکی و همکاران پاسخ ابستاتین پلاسمایی ۲۰ دانشجوی دختر تربیت بدنی را به یک جلسه فعالیت مقاومتی دایره‌ای با شدت‌های مختلف بررسی نمودند. برنامه‌ی تمرین شامل ۹ حرکت در ۹ ایستگاه بود که میزان فعالیت در هر ایستگاه ۲۵ ثانیه، بدون استراحت بین ایستگاه‌ها و در مجموع ۳ نوبت با ۳-۱ دقیقه استراحت بین ست‌ها تنظیم شده بود. ایستگاه‌ها به ترتیب شامل پرس سینه، پرس پا، قایقی نشسته، پرس بالا سینه، اکستشن زانو، اکستشن بازو، فلکشن زانو، فلکشن بازو و بلند کردن پاشنه بود. در این پژوهش آزمودنی‌ها به ۴ گروه ۴۰٪، ۶۰٪، ۸۰٪ بیشینه‌ی وزنه‌ای که برای یک حرکت، می‌توان بلند کرد و گروه ترکیبی (۸۰٪ + ۶۰٪ + ۴۰٪) یک تکرار بیشینه تقسیم شده بودند. یافته‌ها نشان داد یک جلسه‌ی فعالیت مقاومتی دایره‌ای با شدت‌های متفاوت بر ابستاتین پلاسمای تاثیرگذار نیست؛ همچنین میزان GH پلاسمای متناسب با شدت تمرین افزایش یافت. به نظر پژوهشگران یاد شده ابستاتین نقشی در افزایش GH ناشی از فعالیت مقاومتی نداشت.<sup>۲۶</sup> در بررسی قنبری-ثاقب جو، تغییر میزان ابستاتین لنفوسیت زنان جوان در مدت یک مرحله فعالیت مقاومتی دایره‌ای با شدت‌های مختلف (۴۰٪، ۶۰٪، ۸۰٪ یک تکرار بیشینه و ترکیب شدت‌ها) معنی‌دار نبود.<sup>۲۷</sup> در پژوهش ثاقب جو و همکاران نیز اثر ۴ هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای با دو شدت ۴۰ و ۸۰٪ یک تکرار بیشینه بر سطح ابستاتین پلاسمای و لنفوسیت زنان جوان مورد بررسی قرار گرفت. زمان هر جلسه تمرین ۵۵-۵۰ دقیقه شامل گرم کردن بسیار سبک و بدون کار مقاومتی به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه، برنامه‌ی تمرین با وزنه به مدت ۳۰ دقیقه و سرد کردن به مدت ۵ دقیقه بود. در بررسی عنوان شده میزان ابستاتین پلاسمای در گروهی با شدت ۸۰٪ یک تکرار بیشینه به طور معنی‌داری کاهش یافت، در حالی‌که این تغییر در اثر شدت ۴۰٪ یک تکرار بیشینه معنی‌دار نبود؛ همچنین تغییرات سطح ابستاتین لنفوسیت در هیچ‌یک از دو شدت عنوان شده معنی‌دار نبود. با توجه به این‌که نسبت سطح گرلین به ابستاتین در گروه ۸۰٪ یک تکرار بیشینه به طور معنی‌داری افزایش یافته بود، به نظر پژوهشگران به طور احتمالی در اثر کسر انرژی ایجاد شده توسط تمرین، تبدیل پروگرلین

وزن افراد چاق رابطه‌ی معنی‌داری بین تغییرات نمایه‌ی توده‌ی بدن و تغییرات ابستاتین پلاسمایی گزارش شده است. از طرفی رابطه‌ی منفی معنی‌داری بین میزان هورمون رشد و سطح ابستاتین فوندوس و روده کوچک یافت شده است. در کل به نظر می‌رسد افزایش سطح ابستاتین در روند کاهش وزن، برای حفظ و جلوگیری از افزایش وزن مجدد یا به عبارتی برای تثبیت وزن جدید امری مهم و حیاتی است، زیرا ابستاتین پپتیدی ضد اشتها می‌باشد و عملکردی مخالف گرلین دارد. این تاثیر در بررسی‌های حیوانی با تزریق مقادیرهای مختلفی از ابستاتین به روشنی تایید شده است. هنوز به خوبی مشخص نیست که ابستاتین چگونه و با چه سازوکاری افزایش اشتها و افزایش وزن ناشی از گرلین را مهار می‌کند. از آنجایی که تزریق درون مغزی ابستاتین موجب مهار دریافت غذا شده است به تاثیر آن بر دستگاه عصبی مرکزی دلالت دارد.<sup>۵،۴۷</sup> از طرفی ابستاتین با مهار فعالیت ژوژنوم دستگاه گوارش پیامی را از راه عصب واگ به مرکز دریافت غذا می‌فرستد و سبب ایجاد حالت سیری در دستگاه عصبی مرکزی می‌گردد. به طور کلی چنین می‌توان نتیجه گرفت بر خلاف گرلین، نمی‌توان ابستاتین را یک عامل مهم و قابل ملاحظه در تنظیم و تعادل انرژی کوتاه‌مدت به حساب آورد. ابستاتین در کنار گرلین می‌تواند به عنوان عاملی در تنظیم و تعادل انرژی بلندمدت ایفای نقش کند و به طور احتمالی تعادل بین ابستاتین و گرلین در روند چاقی و افزایش وزن درگیر است.

بیشتر به سمت تولید گرلین پیش رفته است، در نتیجه ترشح ابستاتین کاهش و نسبت گرلین به ابستاتین افزایش یافته است. این افزایش به طور احتمالی برای تحریک دریافت غذا و جبران منابع از دست رفته‌ی انرژی صورت گرفته است.<sup>۴۷</sup> در نهایت سازوکار تاثیر تمرین مقاومتی بر سطح ابستاتین پلاسمای نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

## بحث

مدت زیادی از زمان کشف ابستاتین نمی‌گذرد بنابراین پژوهش‌های اندکی در مورد تاثیر فعالیت‌های بدنی بر این پپتید صورت پذیرفته است. مرور یافته‌های بررسی‌های انجام شده‌ی محدود، احتمال تاثیر ورزش بر سطح ابستاتین را مطرح می‌سازد. به نظر می‌رسد نوع و مدت زمان برنامه‌های تمرینی در چگونگی پاسخ‌ها و سازوکارها موثر بوده‌اند. در برخی بررسی‌ها یک جلسه فعالیت ورزشی نتوانسته باعث تغییر سطح ابستاتین گردد<sup>۲۶،۴۴</sup> اما در برخی دیگر با افزایش مدت زمان تمرین، تغییر سطح ابستاتین مشاهده شده است؛<sup>۲۲،۴۲،۴۴</sup> همچنین به نظر می‌رسد بافت‌های مختلف مانند هیپوتالاموس، فوندوس و روده‌ی کوچک پاسخ‌های متفاوتی به تمرین نشان می‌دهند. عواملی مانند دوزهای ابستاتین تزریق شده به آزمودنی‌ها، وضعیت ناشتا بودن یا نبودن آزمودنی‌ها هنگام پژوهش، وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن آزمودنی‌ها، نوع برنامه‌ی تمرین مورد استفاده و حتی زمان نمونه‌گیری پس از فعالیت در بروز یافته‌ها در بررسی‌ها متفاوت بوده و در یافته‌ها نقش داشتند. در تغییر

## References

1. Woods SC, Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ. Clinical endocrinology and metabolism. Regulation of energy homeostasis by peripheral signals. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18: 497- 515.
2. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-9.
3. Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides* 2007; 28: 981-7.
4. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 21-6.
5. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 264-9.
6. Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007; 232: 184-94.
7. Hillebrand JJ, de Wied D, Adan RA. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Peptides* 2002; 23: 2283-306.
8. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
9. Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 793-801.
10. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-53.
11. Epelbaum J, Bedjaoui N, Dardennes R, Feng DD, Gardette R, Grouselle D, et al. Role of the ghrelin/obestatin

- balance in the regulation of neuroendocrine circuits controlling body composition and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 314: 244-7.
12. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 21-5.
  13. Dong XY, He JM, Tang SQ, Li HY, Jiang QY, Zou XT. Is GPR39 the natural receptor of obestatin? *Peptides* 2009; 30: 431-8.
  14. Aydin S, Ozkan Y, Erman F, Gurates B, Kilic N, Colak R, et al. Presence of obestatin in breast milk: relationship among obestatin, ghrelin, and leptin in lactating women. *Nutrition* 2008; 24: 689-93.
  15. Pemberton C, Wimalasena P, Yandle T, Soule S, Richards M. C-terminal pro-ghrelin peptides are present in the human circulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 567-73.
  16. Ozbay Y, Aydin S, Dagli AF, Akbulut M, Dagli N, Kilic N, et al. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMB Rep* 2008; 41: 55-61.
  17. Stenström B, Furnes MW, Tømmerås K, Syversen U, Zhao CM, Chen D. Mechanism of gastric bypass-induced body weight loss: one-year follow-up after micro-gastric bypass in rats. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1384-91.
  18. Roth CL, Reinehr T, Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G. Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 29-35.
  19. Gao XY, Kuang HY, Liu XM, Duan P, Yang Y, Ma ZB. Circulating ghrelin/obestatin ratio in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Nutrition* 2009; 25: 506-11.
  20. Gao XY, Kuang HY, Liu XM, Ma ZB, Nie HJ, Guo H. Plasma obestatin levels in men with chronic atrophic gastritis. *Peptides* 2008; 29: 1749-54.
  21. Zhao CM, Furnes MW, Stenström B, Kulseng B, Chen D. Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res* 2008; 331: 575-87.
  22. Mondal MS, Toshinai K, Ueno H, Koshinaka K, Nakazato M. Characterization of obestatin in rat and human stomach and plasma, and its lack of acute effect on feeding behavior in rodents. *J Endocrinol* 2008; 198: 339-46.
  23. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, et al. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC16-8.
  24. Samson WK, Yosten GL, Chang JK, Ferguson AV, White MM. Obestatin inhibits vasopressin secretion: evidence for a physiological action in the control of fluid homeostasis. *J Endocrinol* 2008; 196: 559-64.
  25. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007; 138: 141-4.
  26. Ghanbari-Niaki A, Saghebjo M, Rahbarizadeh F, Hedayati M, Rajabi H. A single circuit-resistance exercise has no effect on plasma obestatin levels in female college students. *Peptides* 2008; 29: 487-90.
  27. Beasley JM, Ange BA, Anderson CA, Miller Iii ER, Holbrook JT, Appel LJ. Characteristics associated with fasting appetite hormones (obestatin, ghrelin, and leptin). *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 349-54.
  28. Zou CC, Liang L, Wang CL, Fu JF, Zhao ZY. The change in ghrelin and obestatin levels in obese children after weight reduction. *Acta Paediatr* 2009; 98: 159-65.
  29. Lippl F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O, et al. Relation of plasma obestatin levels to bmi, gender, age and insulin. *Horm Metab Res* 2008; 40: 806-12.
  30. Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, et al. Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 252-5.
  31. Zamrazilova H, Hainer V, Sedlackova D, Papezova H, Kunesova M, Bellisle F, et al. Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiol Res* 2008; 57 Suppl 1: S49-55.
  32. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL. Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 304-10.
  33. Germain N, Galusca B, Grouselle D, Frere D, Tolle V, Zizzari P, et al. Ghrelin/obestatin ratio in two populations with low bodyweight: constitutional thinness and anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 413-19.
  34. Fontenot E, DeVente JE, Seidel ER. Obestatin and ghrelin in obese and in pregnant women. *Peptides* 2007; 28: 1937-44.
  35. Sibilina V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC31-4.
  36. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V, et al. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 2007; 315: 766.
  37. Gourcerol G, Coskun T, Craft LS, Mayer JP, Heiman ML, Wang L, et al. Preproghrelin-derived peptide, obestatin fails to influence food intake in lean or obese rodents. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2643-52.
  38. Holst B, Egerod KL, Schild E, Vickers SP, Cheetham S, Gerlach LO, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007; 148: 13-20.
  39. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131-41.
  40. Dohm GL, Newsholme EA. Metabolic control of hepatic gluconeogenesis during exercise. *Biochem J* 1983; 212: 633-9.
  41. Ghanbari-Niaki A, Bergeron R, Latour MG, Lavoie JM. Effects of physical exercise on liver ATP levels in fasted and phosphate-injected rats. *Arch Physiol Biochem* 1999; 107: 393-402.
  42. Ghanbari-Niaki A, Jafari A, Abednazari H, Nikbakht H. Treadmill exercise reduces obestatin concentrations in rat fundus and small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 741-5.
  43. Manshouri M, Ghanbari-Niaki A, Kraemer RR, Shems-haki A. Time course alterations on plasma obestatin and growth hormone levels in response to short-term anaer-

- obic exercise training in college woman. *Appl physiol Nutr Metab* 2008; 33: 1246-9.
44. Wang J, Chen C, Wang RY. Influence of short- and long-term treadmill exercises on levels of ghrelin, obestatin and NPY in plasma and brain extraction of obese rats. *Endocrine* 2008; 33: 77-83.
45. Xu J, McNearney TA, Chen JD. Gastric/intestinal electrical stimulation modulates appetite regulatory peptide hormones in the stomach and duodenum in rats. *Obes Surg* 2007; 17: 406-13.
46. Ghanbari-Niaki A, Soltani R, Shemshaki A, Kraemer RR. Effects of acute ethionine injection on plasma ghrelin and obestatin levels in trained male rats. *Metabolism* 2010; 59: 982-7.
47. Saghebjo M, Ghanbari Niaki A, Rajabi H, Hedayati M, Rahbarizadeh F. The effect of circuit exercise with different intensity on plasma and lymphocyte ghrelin and Obestatin. Tehra: Tarbiat Moalem University 2009.
48. Kobelt P, Wisser AS, Stengel A, Goebel M, Bannert N, Gourcerol G, et al . Peripheral obestatin has no effect on feeding behavior and brain Fos expression in rodents. *Peptides* 2008; 29: 1018-27

## Review Article

# Obestatin and The Regulation of Energy Balance in Physical Activity

Saghebjoor M<sup>1</sup>, Fathi R<sup>2</sup>, Talebi Ghorghani E<sup>2</sup>, Hosseini Kakhak A<sup>3</sup>, Ghanbari Niaki A<sup>2</sup>, Hedayati M<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Birjand University, <sup>2</sup>Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Mazandaran University, <sup>3</sup>Faculty of Physical Education and Sport Sciences Tarbiat Moallem University of Sabzevar, <sup>4</sup>Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran  
e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 17/06/2010 Accepted: 08/09/2010

### Abstract

**Introduction:** Obestatin, a peptide which is encoded by the same preproghrelin gene as Ghrelin, conveys information concerning the nutritional status and/or the energy stores to the central nervous system. In obese populations, circulating levels of the peptide are altered. Ghrelin, mostly acting through the GH secretagogue receptor GHS-R, is a potent GH secretagogue, an orexigenic peptide and a long-term regulator of energy homeostasis. Obestatin was described for its anorexigenic effects and its binding to GPR39. However recent studies do not support the role of obestatin/GPR39 system in the regulation of energy balance. Because exercise training improves the health status of obese individuals and is associated with reduction of body weight, there is growing interest in the effects of exercise on obestatin and whether this peptide may provide better understanding of how exercise improves health. Obestatin levels do not increase in response to acute exercise, and therefore obestatin does not appear to regulate growth hormone (GH) release during exercise. There is some evidence that obestatin levels do not change in plasma following resistance exercise with higher GH concentrations during exercise and decreases in tissues following chronic exercise but not in plasma. This review is focuses on obestatin, by first summarizing its function and its relationship with hormonal and metabolic changes that affect energy balance, and then discussing the effects of acute and chronic exercise on plasma and tissues obestatin concentrations, and the potential mechanisms involved.

**Keywords:** Physical Activity, Obestatin, Energy Balance