

## Review Paper

## The Effect of Exercise on Appetite Hormones in Obesity and Diabetes with an Emphasis on the Role of Leptin in Adipose Tissue and Hypothalamus Cross Talk: A Systematic Review Study

M. H. Rezaei<sup>1</sup>, M. Abbaspour<sup>2</sup>, K. Khoramipour<sup>3</sup>

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

3. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran (Corresponding Author)

Received: 2021/08/10

Accepted: 2021/12/06

---

### Abstract

**Objectives:** Obesity disrupts the expression and secretion of adipokines which also leads to the disruption of various biological functions in the body, and causes secondary diseases, including type 2 diabetes. The discovery of the leptin (one of the most important adipokines) has aroused great interest in the treatment of obesity, because this hormone is known as an appetite control hormone and has a role in regulating food intake, energy consumption and energy balance of the whole body. The leptin levels of plasma have positive correlation with body fat and respond to changes in energy balance. Leptin by flowing through the blood-brain barrier of the hypothalamus, reduces the secretion of appetite-stimulating hormones and increases appetite-suppressing hormones. Therefore, controlling leptin signals in hypothalamus can provide a remedy to obesity and obesity-induced metabolic disorders such as type 2 diabetes. Exercise is one of the most important controllers of leptin secretion. Hence, this systematic review has tried to examine the effect of exercise on appetite hormones in obesity and diabetes with emphasis on the role of leptin in adipose tissue and hypothalamus cross talk. **Methods & Materials:** To this end, the databases of Google Scholar, PubMed, Scopus, SID, Noor and Magiran were searched and the published studies from 2000 to 2021 were analyzed. The criterion for entering articles in this study is to have at least one of the combinations of exercise and hypothalamus, exercise and appetite hormones, exercise and leptin in the title or keywords of the articles. **Results:** In the final stage, 30 articles found the necessary conditions to enter the study and 3 articles were deleted due to deficiencies in the reported information,

---

1. Email: m.h3mh@gmail.com

2. Email: m.abbaspour@uk.ac.ir

3. Email: k.khoramipour@gmail.com



and finally 27 articles were finalized. **Conclusions:** Seemingly, it was concluded that exercise (acute, chronic) increases leptin levels and stimulates the expression of appetite suppressor genes but inhibits the expression of appetite-stimulating genes. However, more study is needed to uncover the role of exercise variables such as type, intensity and volume on leptin levels and functions of appetite control pathways in the hypothalamus.

**Keywords:** Exercise, Leptin, Appetite Hormones, Hypothalamus

---

## **Extended Abstract**

### **Background and Purpose**

Obesity disrupts the expression and secretion of adipokines which also leads to disruption of various biological functions in the body, and causes secondary diseases, including type 2 diabetes (1,2). The discovery of the leptin (one of the most important adipokines) has aroused great interest in the treatment of obesity, because this hormone is known as an appetite control hormone controlling food intake, energy consumption and energy balance (3). The leptin levels of plasma have positive correlation with body fat and respond to changes in energy balance (4). Leptin belongs to the family of long helical cytokines, and its controlling effect on energy homeostasis is exerted through its receptors (5). Leptin can pass blood-brain barrier in its way to hypothalamus and reduce the secretion of appetite-stimulating hormones and increase the secretion of appetite-suppressing hormones (6). Therefore, the controlling leptin signals in hypothalamus can be considered as a solution for obesity and obesity-induced metabolic disorders, such as type 2 diabetes.

Exercise is one of the most important controllers of leptin secretion (7, 8). Hence, this systematic review has tried to examine the effect of exercise on appetite hormones in obesity and diabetes with emphasis on the role of leptin in adipose tissue and hypothalamus cross talk.

### **Materials and Methods**

The databases of Google Scholar, PubMed, Scopus, SID, Noor, and Recipient were reviewed for studies related to the subject of the present study, and the published studies between 2000 and July 30, 2021 were analyzed. For this purpose, the keywords of leptin, obesity, diabetes, hypothalamus, adipokine, adipose tissue, short-term and long-term exercise, aerobic exercise, endurance training, resistance training and strength training with different lexical combinations were searched in both English and Persian. In order to evaluate the quality, all articles were selected based on inclusion and exclusion criteria. In this



study, some criteria were considered; both human and animal articles were included, only articles published in English and Persian were selected, and the articles published in invalid journals (the journals determined as invalid by <http://impactfactor.ir>) were deleted. In the initial search, 259 articles were found based on their title and keywords, among which 100 articles were deleted due to the lack of relevance of the abstract to the intended concepts. In the second stage, 159 articles were screened for relevance to the concepts and 100 articles were deleted due to lack of at least one combination of three keywords or unrelated introduction. In the third stage, the full text of 59 articles were reviewed for eligibility and 35 articles were deleted due to the unrelated text to the intended concepts. In the final stage, 3 articles were deleted because of invalid information and finally 27 articles were included in this study. These articles were reviewed and, based on subjects (human and animal) and the duration of training (acute and long-term), they were classified and presented in the relevant tables.

### Findings

The total number of reviewed articles is 27, which includes:

- The subjects of 8 articles (equivalent to 30% of the total articles) and 19 articles (equivalent to 70% of the total articles) were human and animal, respectively. Therefore, researchers have been more inclined to do animal research.
- 18 articles (66% of the total articles) were long-term (the studies that took more than a week to complete the exercise protocol were considered as long-term exercises) and 9 articles were short term (studies that took less than a week to complete the exercise protocol were considered as short-term exercises) (33% of the total articles). These numbers indicate the interest of researchers in conducting long-term studies.
- 8 articles (30% of all articles) were conducted between 2000-2010 and 19 articles (70% of total articles) were conducted between 2011-2021. These data show the increasing trend of research in this field and it seems that this trend will continue in the coming years.

The results showed that the disruption of satiety processes is one of the most important causes of development of metabolic diseases such as obesity and diabetes. In general, three methods have been proposed for the prevention in which physical activity has been emphasized due to the lack of side effects as well as many other positive physiological and psychological effects. Researchers believe that part of the effect of exercise on the improvement of metabolic diseases is mediated by leptin. Studies have revealed that regular exercise improves leptin signaling in the hypothalamus, increases energy expenditure, and reduces appetite in obese mice. Exercise also accelerates the process of browning white fats and



thus stimulates heat production in the body, increases phosphorylation of JAK2 and STAT3 proteins, increases transcription of appetite suppressant neuropeptides (POMC) and (CART), and suppresses AGPY and NP (proteins inhibit leptin and insulin pathways), in addition to which increases IRS-1/2 and AKT.

The findings of most studies showed that exercise (regardless of type and duration) can increase leptin and appetite suppressant neuropeptides (AgRP, NPY) as well as inhibit the expression of appetite stimulating neuropeptides (POMC, CART). The effects of leptin can also be mediated by changing the secretion of other mediators of this pathway such as: AMPK, MTOR, JAK2, STAT3, ERK, thus have positive effects on the appetite suppression process. However, the results are not still conclusive and more studies are needed to determine the exact effect of exercise on appetite through leptin. It seems that the training variables should manipulate more accurately so that we can conclude about the exact roles of each one in induced effects.

### **Conclusion**

The results of this study clearly show the important role of leptin in regulating appetite and the effect of exercise on this process. Exercise (both acute and long-term) increases leptin levels and stimulates the expression of appetite-suppressing genes (POMC) and (CART), while it inhibits the expression of appetite-stimulating genes (NPY) and (AgRP). Voluntary running, like other training models, in addition to increasing leptin and its receptor in the hypothalamus, increased the major proteins involved in the appetite pathways, including AMPK, SIRT1, STAT3, and POMC. These effects can be leptin dependent/independent. It has also been reported that leptin can accelerate the browning white fats, thereby stimulating heat production in the body and accelerating weight loss. However, the results are not still conclusive and more studies are needed to determine the exact effect of exercise on appetite through leptin. It seems that, the training variables should manipulate more accurately so that we can conclude about the exact roles of each one in induced effects.

### **Article Message**

It seems that the effect of exercise on appetite control pathways as well as leptin is independent of training duration (short or long term) and training variables (type, intensity ...). Therefore, any short-term or long-term exercise can increase the secretion of leptin and appetite suppressant hormones, but reduce appetite-stimulating hormones. It is suggested that future researches examine the effect of high-intensity resistance to ultimately determine the most effective training in this area. It should be noted that the result about the effect of exercise on appetite is



not still conclusive and needs further research. We suggest the researchers put their attention on training variables.

**Keywords:** Exercise, Leptin, Appetite Hormones, Hypothalamus

### **Ethical Considerations**

#### **Compliance with Research Ethical Guidelines**

In this study, the researches that observed ethical and hygienic points were used and an attempt was made to report the results of previous studies in a realistic manner without any distortion of the results, and to point out the authors' views accurately. Besides, it was attempted to clearly report the results of previous studies with no bias. Honesty and fidelity have also been observed in the analysis of texts and citations.

#### **Funding**

This study received no funding from public, commercial, or nonprofit organizations.

#### **Authors' Contributions**

All authors have participated in designing, implementing and writing all parts of the present study

#### **Conflicts of interest**

The authors declared no conflict of interest

#### **Acknowledgement**

The authors would like to thank the Sports Sciences Research Institute of Iran and the Journal of Sport Physiology for providing the opportunity to publish this review article

### **References**

1. Khoramipour K, Ahmadi Hekmatikar A, Sotvan H. An overview of Fatmax and MFO in exercise. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2020;27(3):49-59.
2. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, et al. Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180.
3. Kwon O, Kim KW, Kim M-S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(7):1457-77.
4. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24-34.
5. Forny-Germano L, De Felice FG, Vieira MNdN. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*. 2019;12:1027.



6. Park H-K, Ahima RS. Leptin signaling. *F1000prime reports*. 2014;6.
7. Rodrigues KC, Pereira RM, de Campos TD, Moura RFd, da Silva AS, Cintra DE, et al. The role of physical exercise to improve the browning of white adipose tissue via POMC neurons. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018;12:88.
8. Bunner W, Landry T, Laing BT, Li P, Rao Z, Yuan Y, et al. ARCAgRP/NPY Neuron Activity Is Required for Acute Exercise-Induced Food Intake in Un-Trained Mice. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:411.



## اثر فعالیت ورزشی بر هورمون‌های اشتها در شرایط چاقی و دیابت با تأکید بر نقش لپتین در ارتباط متقابل بافت چربی و هیپوتالاموس: مطالعه مروری نظام‌مند

مریم حسین‌رضایی<sup>۱</sup>، مهدی عباس‌پور<sup>۲</sup>، کیوان خرمی‌پور<sup>۳</sup>

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران
  ۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران
  ۳. گروه فیزیولوژی و فارماکوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- (نویسنده مسئول)

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۱۹

### چکیده

اهداف: چاقی از طریق اختلال در بیان و ترشح آدیپوکاین‌ها باعث برهم خوردن اعمال بیولوژیک مختلف بدن و بروز بیماری‌های ثانویه‌ای از جمله دیابت نوع دو می‌شود. کشف هورمون لپتین (یکی از مهم‌ترین آدیپوکاین‌ها) علاقه بسیاری را برای درمان چاقی برانگیخت؛ چراکه به‌عنوان هورمون کنترل‌کننده اشتها شناخته می‌شود و نقش تنظیم‌کننده دریافت غذا، مصرف و تعادل انرژی بدن دارد. سطوح پلاسمایی لپتین با ذخایر چربی بدن ارتباط مستقیم دارد و به تغییرات در تعادل انرژی پاسخ می‌دهد. لپتین با عبور از سد خونی مغزی وارد هیپوتالاموس می‌شود و ترشح هورمون‌های محرک اشتها را کاهش داده و هورمون‌های سرکوب‌کننده اشتها را افزایش می‌دهد؛ بنابراین کنترل مسیر سیگنالینگ لپتین در هیپوتالاموس می‌تواند دریچه‌ای برای درمان چاقی و مشکلات متابولیک ناشی از آن مانند دیابت نوع دو را فراهم کند. فعالیت ورزشی یکی از مهم‌ترین کنترل‌کننده‌های ترشح لپتین است؛ از این‌رو در این مطالعه مروری نظام‌مند اثر فعالیت ورزشی بر هورمون‌های اشتها در شرایط چاقی و دیابت با تأکید بر نقش لپتین در ارتباط متقابل بافت چربی و هیپوتالاموس بررسی شد. مواد و روش‌ها: پایگاه‌های *Google Scholar*، *PumMed*، *Scopus*، *SID*، *Magiran* و *Noormags* بررسی شدند و پژوهش‌های چاپ‌شده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۳۰ جولای ۲۰۲۱ تجزیه و تحلیل شد. معیارهای ورود مقالات به این پژوهش، داشتن حداقل یکی از ترکیبات فعالیت ورزشی و

1. Email: m.h3mh@gmail.com
2. Email: m.abbaspoor@uk.ac.ir
3. Email: k.khoramipour@gmail.com



هیپوتالاموس، فعالیت ورزشی و هورمون‌های اشتها، فعالیت ورزشی و لپتین در عنوان یا کلمات کلیدی مقالات بود. در مرحله نهایی، ۳۰ مقاله معیارهای لازم برای ورود به پژوهش را داشت و سه مقاله به علت نقص در اطلاعات گزارش شده حذف شد و در نهایت ۲۷ مقاله بررسی نهایی شد. یافته‌ها: نتایج این مقالات نشان داد که فعالیت ورزشی (حاد و طولانی‌مدت) سطوح لپتین را افزایش می‌دهد و بیان ژن‌های سرکوب‌کننده اشتها را تحریک می‌کند؛ درحالی‌که بیان ژن‌های محرک اشتها را مهار می‌کند. نتیجه‌گیری: برای بررسی نقش متغیرهای تمرینی مانند نوع، شدت و حجم تمرین در غلظت لپتین و کارکرد مسیرهای کنترل‌کننده اشتها در هیپوتالاموس، به انجام دادن پژوهش‌های بیشتر نیاز است.

**واژگان کلیدی:** فعالیت ورزشی، لپتین، هورمون‌های اشتها، هیپوتالاموس.

## مقدمه

صنعتی‌شدن باعث کاهش فعالیت بدنی و گسترش سبک زندگی غیرفعال در جامعه بشری شده و گرایش افراد به مواد غذایی پرکالری را افزایش داده است (۱-۳). افزایش دریافت و کاهش مصرف کالری باعث اضافه‌وزن و چاقی شده است که یکی از اصلی‌ترین مشکلات جوامع کنونی به شمار می‌رود. چاقی، اساس بسیاری دیگر از مشکلات سلامتی است که غالباً به دلیل افزایش بیش از حد بافت چربی سفید اتفاق می‌افتد (۴، ۵، ۲). در گذشته بافت چربی سفید به عنوان بافتی غیرفعال طبقه‌بندی می‌شد، اما پژوهش‌های اخیر نشان داده است که این بافت یک غده درون‌ریز فعال است و شبه‌هورمون‌های فراوانی را ترشح می‌کند که آدیپوکاین نامیده می‌شوند و نقش تعیین‌کننده‌ای در فیزیولوژی بدن ایفا می‌کنند. میزان ترشح آدیپوکاین‌ها تحت کنترل عواملی مختلف قرار دارد که تعادل انرژی و درصد چربی بدن از مهم‌ترین آن‌ها هستند (۳، ۲). داشتن درصد چربی زیاد، باعث افزایش ترشح آدیپوکاین‌های پیش‌التهابی و کاهش آدیپوکاین‌های ضدالتهابی می‌شود (۵، ۳).

یکی از آدیپوکاین‌های پیش‌التهابی، لپتین است که نقش اساسی در تنظیم متابولیسم ایفا می‌کند. لپتین آدیپوکاینی غیرگلیکوزیله و ۱۶ کیلو دالتونی با ۱۶۷ اسیدآمینه است که به وسیله ژن  $ob^1$  کد می‌شود. لپتین به طور عمده به وسیله بافت چربی زیرپوستی و در مقادیر کمتر به وسیله بافت چربی احشایی ترشح می‌شود؛ به همین دلیل زنان در مقایسه با مردان لپتین زیادتری دارند. مطالعات نشان داده است که علاوه بر توده چربی بدن، افزایش انسولین و گلوکز خون افراد مبتلا به دیابت نوع دو نیز موجب افزایش غلظت لپتین سرمی می‌شود. در مجموع، از عملکردهای لپتین می‌توان به سرکوب

## 1. Obesity

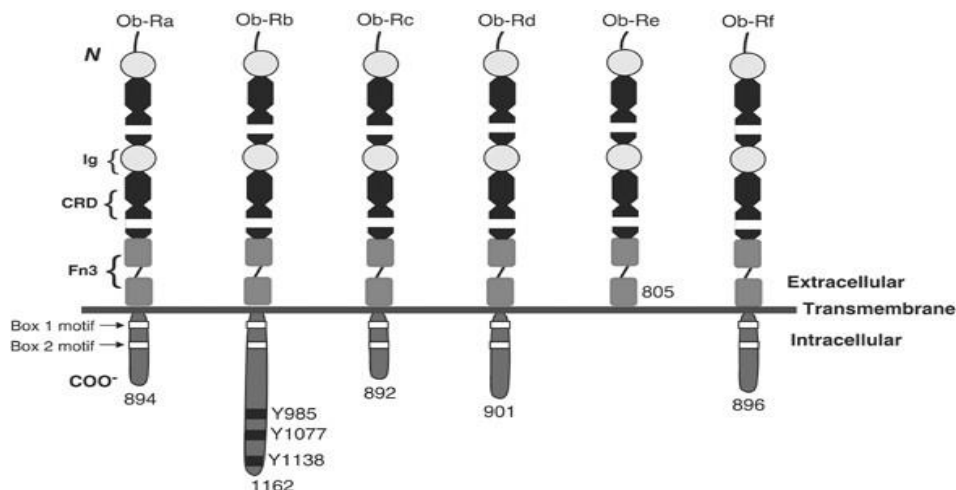




اشتها، افزایش مصرف انرژی، تنظیم متابولیسم چربی و گلوکز، هومئوستاز<sup>۱</sup> انرژی، ترموژن و تنظیم مستقیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال اشاره کرد (۶، ۷). لپتین از خانواده سایتوکین های مارپیچ بلند است و اثر کنترلی آن بر هومئوستاز انرژی از طریق گیرنده های عمل می شود. گیرنده های لپتین به سایتوکین های کلاس یک متعلق اند که پروتئین های عرضی غشا هستند. همچنین گیرنده های لپتین سه فرم ترشعی، کوتاه و بلند دارند که همگی حوزه های خارج سلولی یکسان (برای اتصال لپتین) ولی حوزه های داخل سلولی متفاوت دارند. گیرنده لپتین شش ایزوفرم شامل  $lepr^d$ ،  $lepr^e$ ،  $lepr^a$ ،  $lepr^b$ ،  $lepr^c$  و  $lepr^f$  (شکل شماره یک).  $lepr^e$  که فرم ترشعی گیرنده لپتین است، کوچک ترین ایزوفرم آن است و حوزه سیتوپلاسمی و غشایی ندارد، بلکه فقط حوزه خارج سلولی دارد که قادر است به لپتین موجود در گردش خون متصل شود. ایزوفرم های  $lepr^d$ ،  $lepr^c$ ،  $lepr^a$  و  $lepr^f$  به گیرنده های فرم کوتاه لپتین تعلق دارند، بیان بالایی در سلول های اندوتلیال و شبکه کرویید مغز دارند و ورود لپتین به مغز را واسطه گیری می کنند (۸، ۹). گیرنده های فرم کوتاه لپتین ۳۴ اسید آمینه دارند، حوزه سیتوپلاسمی کوتاه تری دارند و فقط یک محل اتصال به پروتئین های  $JAK^8$  و  $STAT^9$  دارند؛ در حالی که گیرنده فرم بلند لپتین ( $lepr^b$ ) یک حوزه داخل سلولی بلند دارد که حاوی ۳۰۴ اسید آمینه است و چندین محل اتصال به پروتئین های  $JAK$  و  $STAT$  دارد. این گیرنده بالاترین دانسیته را در هسته های و نترومدیال، آرکونات و دوسومدیال هیپوتالاموس دارد و تنها فرم گیرنده لپتین است که توانایی انتقال سیگنالینگ لپتین و شروع پاسخ های داخل سلولی را دارد (۱۰، ۱۱، ۶).

1. Homeostasis
2. Leptin Receptor d
3. Leptin Receptor c
4. Leptin Receptor b
5. Leptin Receptor a
6. Leptin Receptor e
7. Leptin Receptor f
8. Janus Activated Kinas
9. Signal Transducer and Activator of Transcription





شکل ۱- انواع ایزوفرم‌های گیرنده‌های لپتین

**Figure 1- Types of leptin receptor isoforms**

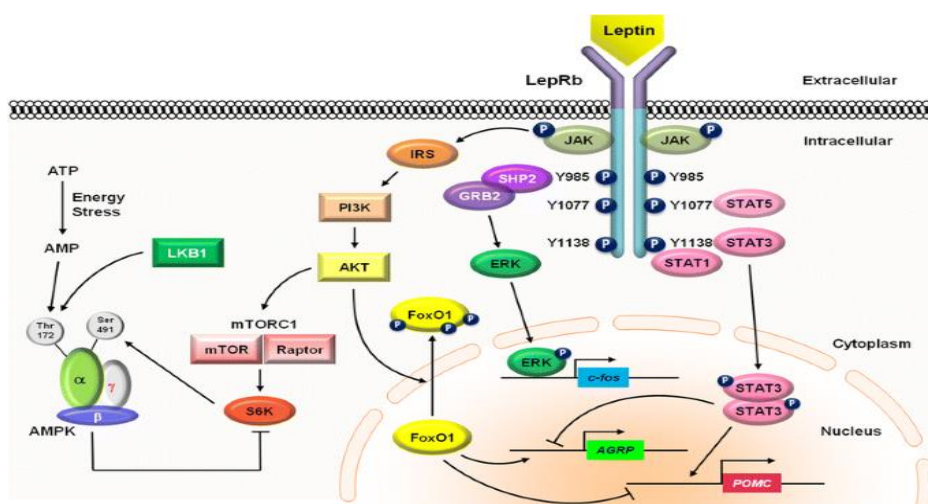
لپتین پس از عبور از سد خونی-مغزی (به واسطه گیرنده‌های فرم کوتاه) می‌تواند وارد هیپوتالاموس شود و با اتصال به گیرنده فرم بلند خود باعث فعال‌سازی چهار مسیر سلولی درگیر در کنترل اشتها شود که عبارت‌اند از:  $AK2/STAT3^1$ ,  $IRS-PI3-AKT-FOXO1^2$ ,  $SHP-MAP-K^3 (ERK)^4$  و  $AKT-mTOR^5$ . در این میان دو مسیر،  $JAK2/STAT3$  و  $IRS-PI3$  مهم‌ترین مسیرهای کنترل‌کننده اشتها به شمار می‌روند؛ زیرا به‌طور مستقیم بیان نوروپپتیدهای محرک و سرکوب‌کننده اشتها را کنترل می‌کنند (۶، ۱۱، ۱۲).

اتصال لپتین به  $lepRb$  در هیپوتالاموس به دایمریزه‌شدن گیرنده و اتصال پروتئین  $JAK2$  به بخش سیتوپلاسمی آن منجر می‌شود.  $JAK2$  پروتئینی خود فسفوریله‌کننده است که تیروزین‌های ۹۸۵، ۱۰۷۷ و ۱۱۳۸ گیرنده لپتین را فسفوریله می‌کند. سپس پروتئین  $STAT3$  به تیروزین فسفوریله ۱۱۳۸ متصل و دایمریزه شده و وارد هسته می‌شود تا بیان ژن‌های سرکوب‌کننده اشتها مانند

1. Janus Kinase 2/Signal Transducer and Activator of Transcription 3
2. Insulin Receptor Substrate-Phosphatidylinositol 3 Kinase- Protein Kinase B-Forkhead Box01
3. Sh2 Containing Protein Tyrosine Phosphatase 2- Mitogen-Activated Protein Kinase
4. Extracellular Signal-Regulated Kinases
5. Protein Kinase B- Mammalian Target of Rapamycin



نوروپپتیدهای POMC<sup>۱</sup> و CART<sup>۲</sup> را تحریک کند و بیان ژن های محرک اشتها مانند نوروپپتیدهای NPY<sup>۳</sup> و پروتئین AGRP<sup>۴</sup> را مهار کند. سرکوبگر سیگنالینگ سیتوکین سه<sup>۵</sup> (SOCS3) و پروتئین تیروزین فسفاتاز<sup>۶</sup> (PTP1B) دو سرکوب کننده مسیر JAK2/STAT3 هستند که در تنظیم نهایی این مسیر نقش بسزایی دارند. از طرف دیگر، فعال شدن PI3K<sup>۷</sup> با انسولین و لپتین به فسفریلاسیون پروتئین FOXO1<sup>۸</sup> از طریق پروتئین<sup>۹</sup> AKT(PKB) می شود؛ در نتیجه پروتئین FOXO1-مهارکننده نوروپپتید POMC- فسفریله شده و از هسته خارج می شود تا فرایند بیان نوروپپتید POMC آغاز شود (شکل شماره ۲-۱۳، ۱۱، ۶).



شکل ۲- مسیرهای سیگنالینگ لپتین در هیپوتالاموس

Figure 2- Leptin signaling pathways in the hypothalamus

1. Pro-Opiomelanocortin
2. Cocain and Amphetamine Regulated Transcript
3. Neuropeptide Y
4. Agouti-Related Protein
5. Suppressor of Cytokine Signaling 3
6. Protein Tyrosine Phosphatase 1B
7. Posphoinositole-3-Kinase
8. Forkhed Boxprotein01
9. Protein Kinas B



پژوهش‌ها نشان داده است که اختلال در فرایندهای سیری یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد و پیشرفت بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت است که علت پایه‌ای یک‌سوم از مرگ‌ومیرها در سراسر جهان شناخته شده است؛ بنابراین پیشگیری و درمان این بیماری‌های متابولیک به یکی از مهم‌ترین اولویت‌های نظام سلامت بیشتر کشورهای جهان از جمله ایران تبدیل شده است. به‌طور کلی، سه روش برای پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک مانند چاقی پیشنهاد شده است که عبارت‌اند از: رژیم‌درمانی، دارودرمانی و فعالیت ورزشی. در این میان، بر فعالیت ورزشی به دلیل نداشتن اثرات جانبی و همچنین تأثیرات مثبت فیزیولوژیک و روان‌شناختی فراوان دیگر تأکید شده است (۱۴). پژوهشگران معتقد هستند بخشی از تأثیر فعالیت ورزشی بر بهبود بیماری‌های متابولیک به‌واسطهٔ لپتین میانجی‌گری می‌شود (۱۸-۱۵، ۶). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منظم باعث بهبود سیگنالینگ لپتین در هیپوتالاموس، افزایش مصرف انرژی و کاهش اشتها در موش‌های چاق می‌شود (۱۱، ۳). فعالیت ورزشی همچنین موجب تسریع در فرایند قهوه‌ای شدن چربی‌های سفید و در نتیجه تحریک تولید گرما در بدن (۷)، افزایش فسفریلاسیون پروتئین‌های JAK2 و STAT3، افزایش رونویسی نوروپپتیدهای سرکوب‌کننده اشتها (POMC و CART) و توقف رونویسی نوروپپتیدهای محرک اشتها (NPY و AgRP) می‌شود و فعالیت پروتئین‌های مهارکننده مسیرهای لپتین و انسولین مثل فاکتور PTP1B را کاهش می‌دهد (۱۳-۱۱، ۶). علاوه‌براین، فعالیت ورزشی موجب افزایش IRS-1/2<sup>1</sup> و AKT می‌شود و شکل فسفریله AKT موجب توقف رونویسی نوروپپتیدهای محرک اشتها می‌شود (۱۱). مطالب بیان‌شده نقش مهم لپتین در تنظیم اشتها و تأثیر ورزش بر این فرایند را به‌وضوح نشان می‌دهد. از سوی دیگر، با کنترل اشتها می‌توان گامی مهم در کنترل بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت برداشت که اصلی‌ترین مشکل سلامتی در بین همه کشورهاست؛ بنابراین، در این مطالعه اثر فعالیت ورزشی بر هورمون‌های اشتها در شرایط چاقی و دیابت با تأکید بر نقش لپتین در کراس تاک بافت چربی و هیپوتالاموس مرور خواهد شد.

### روش جست‌وجو

برای یافتن مطالعات انجام‌شده با موضوع «اثر فعالیت ورزشی بر هورمون‌های کنترل‌کننده اشتها در شرایط چاقی و دیابت با واسطه‌گری لپتین»، پایگاه‌های SID، Scopus، PubMed، Google Scholar، Magiran و Noormags بررسی شدند و مطالعات چاپ‌شده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۳۰ جولای ۲۰۲۱ تجزیه و تحلیل شدند. این کلیدواژه‌ها با ترکیبات متفاوت به دو زبان انگلیسی و فارسی جست‌وجو

#### 1. Insulin Receptor Substrate-1/2



شدند: لپتین، چاقی، دیابت، هیپوتالاموس، آدیپوکاین، بافت چربی، فعالیت ورزشی کوتاه مدت و بلندمدت، تمرینات هوازی، تمرینات استقامتی، تمرینات مقاومتی و تمرینات قدرتی. به منظور ارزیابی کیفیت مقالات، تمام مقالات انتخاب شده براساس معیارهای ورود و خروج زیر ارزیابی شدند:

۱- هنگام جست و جو برای یافتن مقالات، علاوه بر لپتین، دست کم یکی از ترکیبات فعالیت ورزشی و هیپوتالاموس، فعالیت ورزشی و هورمون های اشتهای، فعالیت ورزشی و لپتین باید در عنوان یا کلمات کلیدی مقالات یافت می شد؛

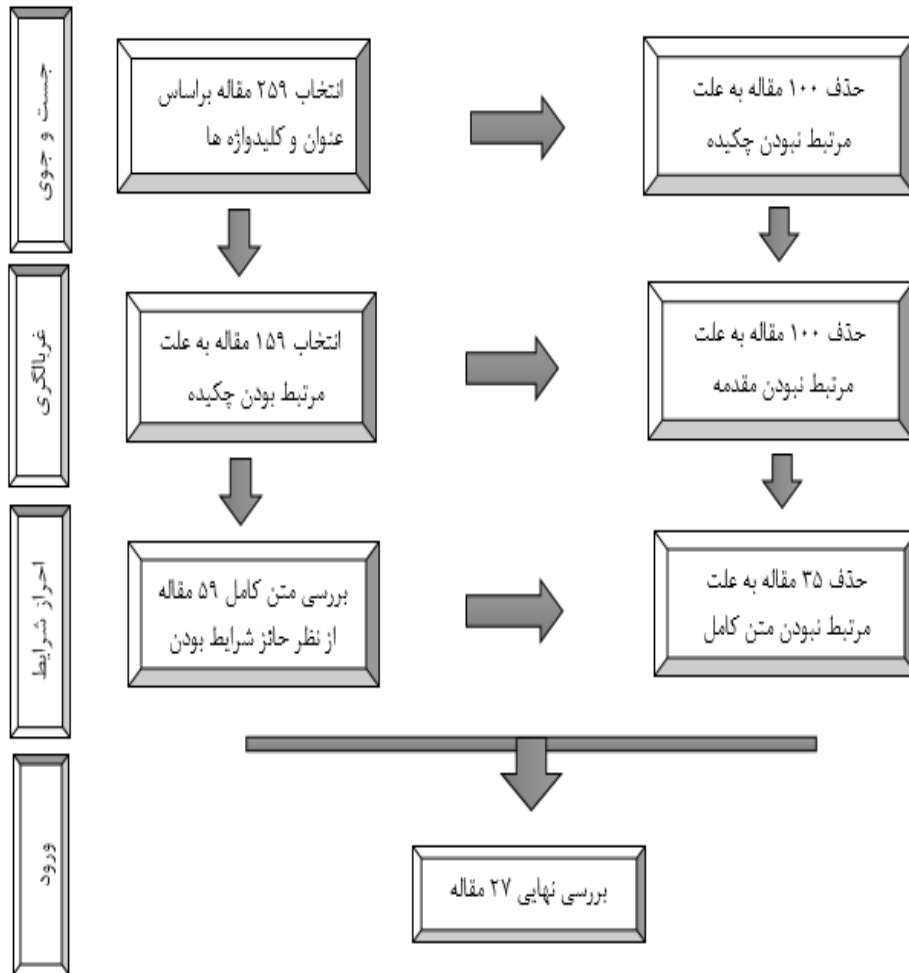
۲- مقالات انسانی و حیوانی هر دو انتخاب شدند؛

۳- فقط مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی و فارسی انتخاب شدند؛

۴- مقالات چاپ شده در مجلات علمی ترویجی و سایر مجلاتی که توسط سایت <http://impactfactor.ir> غیرمعتبر تشخیص داده شدند، حذف شدند.

در جست و جوی اولیه، ۲۵۹ مقاله براساس عنوان و کلیدواژه های مدنظر یافت شد و بعد از بررسی های اولیه، ۱۰۰ مقاله به علت مرتبط نبودن چکیده با مفاهیم مدنظر حذف شد. در مرحله دوم، ۱۵۹ مقاله از نظر مرتبط بودن با مفاهیم مدنظر غربالگری شد و ۱۰۰ مقاله به علت نداشتن حداقل یک ترکیب از سه کلیدواژه و مرتبط نبودن مقدمه حذف شد. در مرحله سوم، متن کامل ۵۹ مقاله از نظر داشتن شرایط مدنظر بررسی شد و ۳۵ مقاله به علت مرتبط نبودن متن با مفاهیم مدنظر حذف شدند. در مرحله نهایی، ۳۰ مقاله شرایط لازم برای ورود به پژوهش را داشتند و سه مقاله به علت نقص در اطلاعات گزارش شده حذف شد و در نهایت، ۲۷ مقاله بررسی نهایی شد (شکل شماره ۳ه).





شکل ۳- نحوه ورود مقالات به پژوهش

Figure 3- How to enter articles in research

## نتایج

تعداد کل مقالات بررسی شده، ۲۷ مقاله به این شرح بود:

- ۸ مقاله (معادل ۳۰ درصد از کل مقالات) انسانی و ۱۹ مقاله (معادل ۷۰ درصد از کل مقالات) حیوانی بود؛ بنابراین مشخص می‌شود که در سال‌های اخیر پژوهشگران بیشتر به انجام دادن پژوهش‌های حیوانی تمایل داشته‌اند؛
- ۱۸ مقاله (معادل ۶۶ درصد از کل مقالات) شامل اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی (مطالعاتی که زمان انجام دادن پروتکل تمرین بیش از یک هفته بود، به‌عنوان تمرینات طولانی مدت در نظر گرفته شد) و ۹ مقاله (معادل ۳۳ درصد از کل مقالات) شامل اثر حاد فعالیت ورزشی بود؛
- ۸ مقاله (معادل ۳۰ درصد از کل مقالات) به سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۰۰ و ۱۹ مقاله (معادل ۷۰ درصد از کل مقالات) به سال‌های ۲۰۲۱-۲۰۱۱ مربوط بود.

برای بررسی اثر فعالیت‌های ورزشی بر مسیرهای اشتها و لپتین، مطالعات به تفکیک پروتکل تمرینی اجرا شده بررسی شدند. جزئیات پژوهش‌های حیوانی انجام شده مربوط به اثر حاد فعالیت ورزشی در جدول شماره یک، جزئیات پژوهش‌های حیوانی انجام شده مربوط به اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی در جدول شماره دو، جزئیات پژوهش‌های انسانی انجام شده مربوط به اثر حاد فعالیت ورزشی در جدول شماره سه و جزئیات پژوهش‌های انسانی انجام شده مربوط به اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی در جدول شماره چهار آورده شده است. در ادامه درباره نکات و نتایج مهم این پژوهش‌ها بحث شده است.



جدول ۱- اثر حاد فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون‌های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)  
**Table 1 -The acute effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
1	Bunner et al.	کوتاه مدت (1 جلسه)	20 موش صحرایی چاق	1 ساعت دویدن با سرعت 13 متر /دقیقه با شدت 75% VO <sub>2</sub> MAX <sup>1</sup>	هیپوتالاموس	ایمنوهیستوشیمی	افزایش POMC <sup>2</sup> مهار AGRP <sup>3</sup> مهار NPY <sup>4</sup>	(۱۹)
2	Gaspar et al.	کوتاه مدت (5 جلسه)	16 موش سوری چاق	45 دقیقه دویدن با سرعت 60% V <sub>MAX</sub> <sup>۵</sup>	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش ERK <sup>6</sup> افزایش UCP-1 <sup>7</sup> افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep <sup>8</sup>	(۲۰)
3	Chiarreotto et al.	کوتاه مدت (1 جلسه)	27 موش صحرایی چاق	2*3 ساعت شنا با 45 دقیقه استراحت	هیپوتالاموس خون	وسترن بلات ایمنوهیستوشیمی	افزایش Lep سرم کاهش PTP1B <sup>9</sup> هیپوتالاموس SOCS3 هیپوتالاموس بدون تغییر	(۲۱)

1. Maximal Oxygen Consumption
1. Pro-Opiomelanocortin
2. Agouti-Related Protein
3. Neuropeptide Y
5. Maximum Velocity
6. Extracellular Signal-Regulated Kinases
7. Uncoupling Protein 1
8. Leptin
9. Tyrosine-Protein Phosphatase Non-Receptor Type 1





ادامه جدول ۱- اثر حاد فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)  
**Table 1 -The acute effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
4	Flores et al.	کوتاه مدت (1 جلسه)	20 موش صحرایی دیابتی	2*3 ساعت شنا با 45 دقیقه استراحت	هیپوتالاموس خون	وسترن بلات	افزایش JAK2 <sup>1</sup> افزایش STAT3 <sup>3</sup> افزایش Lep افزایش IRS <sup>2</sup> افزایش lepRb	(۲۲)
5	Ropelle et al.	کوتاه مدت (1 جلسه)	16 موش صحرایی چاق	2*3 ساعت شنا با 45 دقیقه استراحت	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep در همه گروه های تمرینی (بدون تفاوت معنادار بین گروه ها)	(۲۳)
5	Ropelle et al.	کوتاه مدت (1 جلسه)	16 موش سوری چاق	4*30 دقیقه شنا با 5 دقیقه استراحت	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep در همه گروه های تمرینی (بدون تفاوت معنادار بین گروه ها)	(۲۳)
6	Ropelle et al.	کوتاه مدت (1 جلسه)	60 موش صحرایی چاق	2*3 ساعت شنا با 45 دقیقه استراحت	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش MTOR <sup>4</sup> افزایش Lep کاهش AMPK <sup>5</sup>	(۲۴)

1. Janus Kinase 2
2. Signal Transducer and Activator of Transcription 3
3. Insulin
4. Mammalian Target of Rapamycin
5. Mitogen-Activated Protein Kinase



جدول ۲- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)

**Table 2 – The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
1	Ropelle et al.	بلندمدت (4 هفته)	16 موش صحرایی چاق	1 ساعت دویدن با سرعت 15 - 10 متر/دقیقه 5 روز در هفته	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep در همه گروه های تمرینی (بدون تفاوت معنادار بین گروه ها)	(۲۳)
2	He et al.	بلندمدت (10 جلسه)	18 موش سوری چاق	5 دقیقه دویدن با سرعت 12 متر/دقیقه 10 دقیقه دویدن با سرعت 17 متر/دقیقه 5 دقیقه دویدن با سرعت 22 متر/دقیقه	هیپوتالاموس	ایمنوهیستوشیمی	افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep افزایش POMC حساسیت به Lep مهار AGRP/NPY	(۲۵)



ادامهٔ جدول ۲- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)  
**Table 2 – The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
3	Borg et al.	بلندمدت (6 هفته)	30 موش سوری چاق	دویدن با سرعت 10 متر/دقیقه هر 2 دقیقه 2 متر/دقیقه به سرعت اضافه شد 5 روز در هفته	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep	(۲۶)
4	Kang et al.	بلندمدت (8 هفته)	42 موش صحرایی چاق	دویدن با سرعت : 8-11 متر/دقیقه سرعت هفته اول تا چهارم: 8 متر/دقیقه سرعت هفته چهارم تا هشتم: 11 متر/دقیقه هر روز	کبد عضله هیپوتالاموس خون	PCR	افزایش lepRb هیپوتالاموس و SOCS3 در کبد و عضله بهبود حساسیت به Lep کاهش لپتین پلاسما	(۲۷)



ادامهٔ جدول ۲- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون‌های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)  
**Table 2 – The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
5	Zhao et al.	بلندمدت (9 هفته)	16 موش صحرائی	دویدن با سرعت 65% VO <sub>2</sub> MAX 30 متر/دقیقه هر روز 2 متر/دقیقه به زمان اضافه شد 2 بار در روز	هیپوتالاموس خون	وسترن بلات	افزایش ERK هیپوتالاموس افزایش STAT3 هیپوتالاموس افزایش SOCS3 هیپوتالاموس افزایش JAK2 هیپوتالاموس بهبود سیگنالینگ لپتین کاهش Lep خون کاهش FFA <sup>۱</sup> خون	(۲۸)
6	Park et al.	بلندمدت (8 هفته)	40 موش صحرائی دیابتی	30 دقیقه دویدن با سرعت 20 متر/دقیقه 4 روز در هفته	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش STAT3 افزایش AMPK افزایش Lep افزایش lepRb بهبود سیگنالینگ IR و Lep	(۲۹)

## 1. Fatty Acids



ادامهٔ جدول ۲- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)  
**Table 2 – The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
7	Shin et al.	بلندمدت ( 8 هفته)	30 موش صحرائی دیابتی	30 دقیقه دویدن روی تردمیل با سرعت کم: 5 متر/دقیقه با سرعت متوسط: 11 متر/دقیقه با سرعت بالا: 16 متر/دقیقه هر روز	هیپوتالاموس	وسترن بلات	مهار NPY هیپوتالاموس در هر سه گروه، بیشترین تأثیر بر تمرینات با شدت کم	(۳۰)
8	Laing et al.	اختیاری ( 12 هفته)	45 موش صحرائی چاق	دویدن اختیاری	هیپوتالاموس سرم	وسترن بلات الایزا	افزایش STAT3 هیپوتالاموس افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep افزایش POMC هیپوتالاموس کاهش FFA خون	(۳۱)



ادامهٔ جدول ۲- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون‌های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)

**Table 2 – The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
9	Carhuatanta et al.	اختیاری (6 هفته)	28 موش سوری چاق	دویدن اختیاری	هیپوتالاموس سرم	وسترن بلات الیزا	افزایش سیگنالینگ مرکزی و محیطی Lep افزایش IR محیطی کاهش FFA خون	(۳۲)
10	Scarpace et al.	اختیاری (8 هفته)	28 موش صحرائی چاق	دویدن اختیاری	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش STAT3 سیگنالینگ مرکزی Lep	(۳۳)
11	Gomez et al.	اختیاری (2 هفته)	24 موش صحرائی چاق	دویدن اختیاری	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش Lep افزایش lepRb افزایش AMPK افزایش SIRT1 <sup>۱</sup>	(۳۴)

## 1. Sirtuin



ادامهٔ جدول ۲- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات حیوانی)

**Table 2 – The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (animal studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع مطالعه	نمونه	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
12	Matheny et al.	اختیاری (8 هفته)	30 موش صحرایی چاق	دویدن اختیاری	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش STAT3 افزایش UCP-1 افزایش Lep افزایش lepRb کاهش PTP1B /SOCS3 NPY بدون تغییر	(۳۵)
13	Shapiro et al.	اختیاری (2 هفته)	39 موش صحرایی چاق	دویدن اختیاری	هیپوتالاموس	وسترن بلات	افزایش STAT3 افزایش سیگنالینگ مرکزی Lep	(۳۶)
14	Derijke et al.	اختیاری (2 هفته)	23 موش صحرایی چاق	دویدن اختیاری	هیپوتالاموس	PC-R	افزایش AGRP افزایش NPY کاهش CART کاهش POMC	(۳۷)



جدول ۳- اثر حاد فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون‌های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات انسانی)  
 Table 3- The acute effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (human studies)

ردیف	نویسندگان	نوع تمرین	نوع آزمودنی	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
1	Akbarpour et al.	کوتاهمدت (1 جلسه)	40 مرد چاق/لاغر	انجام دادن آزمون بی‌هوازی RAST	سرم	الایزا	افزایش NPY افزایش AGRP	(۳۸)
2	Faraji et al.	کوتاهمدت (1 جلسه)	24 مرد چاق/لاغر	استقامتی: 30 دقیقه دویدن با سرعت 60% $HR_{MAX}^1$ مقامتی: 7 ایستگاه با 60% $1RM^2$	سرم	الایزا	افزایش NPY افزایش PPY	(۳۹)
3	Rahmani et al.	کوتاهمدت (2 جلسه)	9 مرد چاق	فعالیت مقاومتی با حجم زیاد: 5 ایستگاه (5 نوبت $\times$ 12 تکرار 75 درصد و 12 تکرار بیشینه) و فعالیت مقاومتی با حجم کم: 5 ایستگاه (3 نوبت $\times$ 12 تکرار 75 درصد و 12 تکرار بیشینه)	سرم	الایزا	کاهش NPY در هر دو گروه تمرینی / کاهش بیشتر اشتها در گروه تمرینی با حجم زیاد	(۴۰)

1. Maximum Heart Rate
2. One-Repetition Maximum





جدول ۴- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات انسانی)

**Table 4 -The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (human studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع تمرین	نوع آزمودنی	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
1	Gobadi et al.	بلندمدت (8 هفته)	30 زن چاق	30 دقیقه دویدن با سرعت 60% HR <sub>MAX</sub>	سرم	الایزا	افزایش AGRP کاهش لپتین	(۴۱)
2	Jafari et al.	بلندمدت (8 هفته)	40 مرد غیرفعال	15 حرکت شامل تمرینات بالاتنه/پایین تنه/ترکیبی با 60%-80% (1RM) و تعداد 12-6 تکرار به مدت 65 دقیقه 3 جلسه در هفته و به صورت یک روز در میان	سرم	الایزا	افزایش NPY در هر سه گروه تمرینات بالاتنه/پایین تنه/ترکیبی (بدون تفاوت معنادار بین گروه ها)	(۴۲)



ادامه جدول ۴- اثر طولانی مدت فعالیت ورزشی بر مقادیر لپتین و هورمون های اشتها در هیپوتالاموس (مطالعات انسانی)

**Table 4 -The chronic effect of exercise on leptin and appetite hormones in the hypothalamus (human studies)**

ردیف	نویسندگان	نوع تمرین	نوع آزمودنی	پروتکل تمرین	بافت هدف	روش	نتایج	منابع
3	Soori et al.	بلندمدت (12 هفته)	30 مرد چاق	10 دقیقه دویدن با سرعت 50%-70% HR <sub>MAX</sub> سه بار در هفته / هر هفته 2 دقیقه افزایش حجم	سرم	الایزا	بدون NPY تغییر	(۴۳)
4	Salehi et al.	بلندمدت (8 هفته)	40 زن غیرفعال	16 دقیقه دویدن با سرعت 60% HR <sub>MAX</sub> مقاومتی: 6 ایستگاه با 40% 1RM	سرم	الایزا	بدون AGRP تغییر	(۴۴)
5	Ghiasi et al.	بلندمدت (8 هفته)	30 زن دیابتی	60 دقیقه دویدن با سرعت 60% HR <sub>MAX</sub> 3 روز در هفته	سرم	الایزا	بدون AGRP تغییر	(۴۵)



## بحث و نتیجه گیری

الف- اثر حاد فعالیت های ورزشی بر سطوح لپتین و مسیرهای اشتھایی در هیپوتالاموس  
تمرینات ورزشی انجام شده برای سنجش اثر حاد فعالیت ورزشی در مطالعات شامل تمرینات استقامتی با شدت متوسط، تمرینات تناوبی با شدت زیاد و تمرینات موازی (استقامتی + مقاومتی) بوده است که در ادامه به بررسی این نتایج پرداخته ایم.

در یکی از این پژوهش ها، روپل<sup>۱</sup> و همکاران نشان دادند که انجام دادن یک جلسه تمرینات استقامتی با شدت متوسط می تواند باعث بهبود عملکرد لپتین در مسیر AMPK/mTOR از طریق افزایش حساسیت به لپتین و افزایش عملکرد AMPK و mTOR - پروتئین های تنظیم کننده تعادل انرژی و واسطه گره های اثرات لپتین بر مصرف غذا- و در نتیجه، کاهش اشتها شود. جالب اینکه نتایج مشابهی با تزریق درون بطنی لپتین نیز گزارش شده است (۲۳). این یافته ها نقش انکارناپذیر لپتین در کنترل هورمون های اشتها را نشان می دهند. این تمرینات همچنین باعث بهبود مقاومت به انسولین و لپتین می شود که به نوبه خود تأثیرات ذکر شده را تشدید می کند. علاوه بر این، تمرینات استقامتی با شدت متوسط اثرات کاهشی بر پروتئین های التهابی دارد و دو سرکوب کننده مسیر JAK2/STAT3 یعنی سرکوب کننده سیگنالینگ سیتوکین سه (SOCS3) و پروتئین تیروزین فسفاتاز (PTP1B) را نیز کاهش می دهد؛ در نتیجه این اثرات مهاری، باعث کاهش پاسخ ضدالتهابی مرکزی و بهبود سیگنالینگ مرکزی انسولین و لپتین می شود (۲۲).

از سوی دیگر، نشان داده شده است انجام دادن یک جلسه تمرین استقامتی فعالیت مسیر اشتھایی ERK - واسطه اصلی در تنظیم حرارت توسط لپتین- را افزایش می دهد (۲۰). بنر<sup>۲</sup> و همکاران نیز نشان دادند یک جلسه تمرین استقامتی می تواند بیان ژن های سرکوب کننده اشتها مانند نوروپپتیدهای POMC<sup>۳</sup> و CART<sup>۴</sup> را تحریک کند و بیان ژن های محرک اشتها مانند NPY<sup>۵</sup> و AgRP<sup>۶</sup> را مهار کند (۱۹).

1. Ropelle
2. Burnner
3. Pro-Opiomelanocortin
4. Cocain and Amphetamine Regulated Transcript
5. Neuropeptide Y
6. Agouti-Related Protein



در مطالعه‌ای دیگر، اکبرپور و همکاران دلیل افزایش نوروپپتیدهای محرک اشتها مانند  $NPY^1$  و  $AgRP^2$  را بعد از انجام دادن یک جلسه تمرینات تناوبی با شدت زیاد، جلوگیری از کاتابولیسم و حفظ شرایط آنابولیسم بدن بیان کردند. افزایش این نوروپپتیدها در خون به حفظ ذخایر کربوهیدرات بدن کمک کرده و کمبود انرژی را جبران می‌کند. از طرفی لپتین از طریق مسیرهای سیگنالینگ دخیل در کنترل اشتها ترشح نوروپپتیدهای گفته شده در بالا را کنترل می‌کند و احتمال می‌رود که تمرینات کوتاه مدت بر میزان ترشح لپتین اثرات کاهشی داشته باشد و از این طریق باعث تنظیم منفی مسیرهای کنترل اشتها و در نهایت افزایش نوروپپتیدهای محرک اشتها می‌شود (۳۸). از طرفی طبق موارد گفته شده در پژوهش حاضر، این اثرات در همه موارد مضر نیست و تأثیرات مثبت نیز می‌تواند داشته باشد (۳۸). همچنین فرجی و همکاران (۳۹) نتایج مشابهی را با انجام دادن تمرینات موازی گزارش کردند.

طبق موارد گفته شده، در مواردی نادر ممکن است شرایطی به وجود آید که تمرینات کوتاه مدت برخلاف انتظار افزایش نوروپپتیدهای محرک اشتها و شرایط آنابولیک را نشان دهد؛ البته نتایج بیشتر مقالات نشان می‌دهد که انجام دادن یک جلسه فعالیت ورزشی (مستقل از نوع فعالیت) می‌تواند باعث افزایش لپتین و نوروپپتیدهای سرکوب کننده اشتها ( $AgRP$ ,  $NPY$ ) و مهار بیان نوروپپتیدهای محرک اشتها ( $POMC$ ,  $CART$ ) شود. همچنین اثرات لپتین می‌تواند از طریق تغییر ترشح سایر حد واسطه‌های این مسیر از قبیل  $ERK$ ,  $STAT3$ ,  $JAK2$ ,  $MTOR$ ,  $AMPK$  و... واسطه‌گری شود و از این طریق بر روند کاهشی اشتها تأثیرات مثبت بگذارد.

### ب- اثر طولانی مدت فعالیت‌های ورزشی بر سطوح لپتین و مسیرهای اشتها در هیپوتالاموس

تمرینات ورزشی انجام شده برای سنجش اثر حاد فعالیت ورزشی عبارت‌اند از: تمرینات تناوبی با شدت زیاد، تمرینات استقامتی با شدت متوسط، تمرینات مقاومتی، تمرینات موازی و تمرینات اختیاری. نتایج پژوهش‌های هی<sup>۳</sup> و همکاران (۲۵) و بورگ<sup>۴</sup> و همکاران (۲۶) نشان می‌دهد که تمرینات تناوبی با شدت زیاد باعث افزایش لپتین و گیرنده آن در بافت هیپوتالاموس و در نتیجه افزایش بیان  $POMC$  و مهار بیان  $AgRP/NPY$  می‌شود. در مطالعه‌ای دیگر، سوری و همکاران، اثر همین نوع تمرینات را

1. Neuropeptide Y
2. Agouti-Related Protein
3. He
4. Borg



بر سی مرد چاق بررسی کردند. نتایج افزایش لپتین و هورمون های سرکوب کننده اشتها و کاهش پپتیدهای محرک اشتها در خون را نشان داد. پژوهشگران نتیجه گرفتند که تغییرات دیده در خون نشان دهنده تغییرات مشابه در هیپوتالاموس بوده است (۴۳). مطالعات دیگر نشان داده اند که بعد از انجام دادن نه هفته تمرین استقامتی بهبود مقاومت به لپتین از طریق کاهش در ترشح لپتین ایجاد می شود و به تبع این کاهش و بهبود عملکرد لپتین، افزایش سطوح پروتئین های اصلی درگیر در مسیرهای اشتهايي از جمله ERK، AKT، STAT3 و JAK2 و همچنین کاهش NPY، SOCS3 و FFA در موش های چاق روی داده است (۳۰، ۲۸). نتایجی مشابه در موش های دیابتی نیز گزارش شده است (۲۹، ۲۷).

رحمانی و همکاران کاهش هورمون NPY (محرک اشتها) را بعد از انجام دادن دو جلسه تمرین مقاومتی گزارش کردند (۴۰)؛ این در حالی است که چندین پژوهش تغییر نکردن (۴۵-۴۳) و چندین پژوهش افزایش سطوح NPY و AGRP را متعاقب تمرینات استقامتی، مقاومتی و موازی (۳۹، ۳۸، ۳۶، ۳۵) گزارش کرده اند. شاید تعداد کم جلسات تمرینی در هفته (سه جلسه در هفته) و همچنین اندازه گیری متغیرها در خون به دلیل محدودیت مطالعات انسانی، این نتیجه انتظارناشدنی را توجیه کند. همچنین براساس نتایج این پژوهش ها می توان گفت که تغییرات به وجود آمده در میزان ترشح لپتین خون و ورود آن به هیپوتالاموس باعث کاهش یا افزایش هورمون های درگیر در مسیرهای اشتها می شود و این تغییرات را پروتئین تأثیرگذار لپتین واسطه گری می کند.

مدلی دیگر از تمرینات که در پژوهش های بسیار استفاده شده است، دویدن اختیاری است. این تمرینات نیز مانند مدل های تمرینی دیگر توانسته است علاوه بر افزایش لپتین و گیرنده آن در هیپوتالاموس باعث افزایش پروتئین های اصلی درگیر در مسیرهای اشتهايي از جمله POMC، SIRT1، STAT3 و AMP-K (۳۶، ۳۴، ۳۳، ۳۱) و کاهش مهارکننده های مسیرهای اشتهايي از جمله PTP1B شود که این اثرات نیز می تواند به صورت مستقیم و غیرمستقیم توسط تغییرات لپتین واسطه گری شود. همچنین گزارش شده است که لپتین می تواند موجب تسريع فرایند قهوه ای شدن چربی های سفید و در نتیجه تحریک تولید گرما در بدن و تسريع در کاهش وزن شود (۳۵، ۳۲). براساس مطالب بیان شده، تمرینات بلندمدت نیز می تواند (مستقل از نوع تمرین) باعث افزایش لپتین و هورمون های سرکوب کننده اشتها شود؛ در حالی که هورمون های محرک اشتها را افزایش می دهد.



## پیام مقاله

به نظر می‌رسد تأثیر فعالیت ورزشی بر مسیرهای کنترل‌کننده اشتها و همچنین لپتین مستقل از مدت‌زمان تمرین (کوتاه یا بلندمدت بودن) و متغیرهای تمرینی (نوع، شدت و...) است؛ بنابراین انجام‌دادن هر نوع فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت یا بلندمدت باعث افزایش ترشح لپتین و هورمون‌های سرکوب‌کننده اشتها می‌شود، اما هورمون‌های تحریک‌کننده اشتها را کاهش می‌دهد. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده تأثیر تمرینات مقاومتی، موازی و تناوبی با شدت زیاد در نمونه‌های حیوانی بررسی شود تا بتوان در نهایت اثرگذارترین تمرین در این زمینه را مشخص کرد.

## ملاحظات اخلاقی

در پژوهش حاضر از مقالات پژوهشی که نکات اخلاقی و بهداشتی را رعایت کرده بودند، استفاده شد و تلاش شد که نتایج مطالعات پیشین، بدون هیچ تعریفی در نتایج به صورت واقعی گزارش گردد و به دیدگاه‌های نویسندگان به طور دقیق اشاره شود. همچنین تلاش گردید تا در انتقال نتایج مطالعات پیشین، شفافیت لازم برای مخاطبان ایجاد گردد و در گزارش نتایج هیچگونه سوگیری انجام نشود. صداقت و امانت داری نیز در تحلیل متون و استناد دهی رعایت شده است.

## حامی مالی

این پژوهش هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

## مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

## تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از پژوهشگاه تربیت بدنی و نشریه فیزیولوژی ورزشی بابت فراهم نمودن امکان انتشار این مقاله مروری، ابراز می‌دارند.



## منابع

1. Khoramipour K, Ahmadi Hekmatikar A, Sotvan H. An overview of Fatmax and MFO in exercise. Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(3):49-59 (In persian).
2. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. Nutrients. 2021;13(4):1180 (In persian).
3. Khoramipour K, Sandbakk Ø, Keshteli AH, Gaeini AA, Wishart DS, Chamari K. Metabolomics in Exercise and Sports: a Systematic Review. Sports Medicine. 2021; Oct30 : 1-37 (In persian).
4. Khoramipour K, Basereh A, Hekmatikar AA, Castell L, Ruhee RT, Suzuki K. Physical activity and nutrition guidelines to help with the fight against COVID-19. Journal of Sports Sciences. 2021;39(1):101-7 (In persian).
5. Khoramipour K, Katanchi A, Hajirasouli M, Behbudi L, Basereh A, Dehghan P, et al. Combined training in patient with aids: improved quality of life and preserved BDNF. Sport Sciences for Health. 2021; Mar;18(1) : 1-8 (In persian).
6. Kwon O, Kim KW, Kim M-S. Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons. Cellular and Molecular Life Sciences. 2016;73(7):1457-77.
7. Khoramipour K, Gaeini A, Gilany K. Metabolomics application in exercise metabolism research: a review study. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2019;21(2): 102-116 (In persian).
8. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Metabolism. 2015;64(1):24-34.
9. Lee EB. Obesity, leptin, and Alzheimer's disease. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011;1243:15.
10. Forny-Germano L, De Felice FG, Vieira MNdN. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. Frontiers in neuroscience. 2019;12:1027.
11. Marwarha G, Ghribi O. Leptin signaling and Alzheimer's disease. American Journal of Neurodegenerative Disease. 2012;1(3):245.
12. Park H-K, Ahima RS. Leptin signaling. F1000prime Reports. 2014;6: 1-8 .
13. Rodrigues KC, Pereira RM, de Campos TD, Moura RFd, da Silva AS, Cintra DE, et al. The role of physical exercise to improve the browning of white adipose tissue via POMC neurons. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2018;12:88.
14. Khoramipour K, Gaeini AA, Shirzad E, Gilany K, Chashniam S, Sandbakk Ø. Metabolic load comparison between the quarters of a game in elite male basketball players using sport metabolomics. European Journal of Sport Science. 2020; Jul 3;21(7) :1-13 (In persian).
15. Khoramipour K, Ebrahim K, Hovanloo F, Dehghan P, Basereh A. Effect of isometric exercise with different load with and without blood flow restriction on fast twitch fibers recruitment. Pajoohandeh Journal. 2015;20(5):249-57 (In persian).



16. Khoramipour K, Gaeini AA, Shirzad E, Gilany K, Chamari K, Sandbakk Ø. Using metabolomics to differentiate player positions in elite male basketball games: a pilot study. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8:417 (In persian).
17. Khoramipour K, Gaeini AA, Shirzad E, Gilany K, Chashniam S, Sandbakk Ø. Metabolic load comparison between the quarters of a game in elite male basketball players using sport metabolomics. *European Journal of Sport Science*. 2021;21(7):1022-34 (In persian).
18. 18. Moosavi-Sohroforouzani A, Ganbarzadeh M. Reviewing the physiological effects of aerobic and resistance training on insulin resistance and some biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2016 Aug 10;20(3):282-96 (In persian).
19. Bunner W, Landry T, Laing BT, Li P, Rao Z, Yuan Y, et al. ARCAgRP/NPY Neuron Activity Is Required for Acute Exercise-Induced Food Intake in Un-Trained Mice. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:411.
20. Gaspar RC, Muñoz VR, Kuga GK, Nakandakari SCBR, Minuzzi LG, Botezelli JD, et al. Acute physical exercise increases leptin-induced hypothalamic extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation and thermogenesis of obese mice. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(1):697-704.
21. Chiarreotto-Ropelle EC, Pauli LS, Katashima CK, Pimentel GD, Picardi PK, Silva VR, et al. Acute exercise suppresses hypothalamic PTP1B protein level and improves insulin and leptin signaling in obese rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013;305(5):E649-E59.
22. Flores MB, Fernandes MFA, Ropelle ER, Faria MC, Ueno M, Velloso LA, et al. Exercise improves insulin and leptin sensitivity in hypothalamus of Wistar rats. *Diabetes*. 2006;55(9):2554-61.
23. Ropelle ER, Flores MB, Cintra DE, Rocha GZ, Pauli JR, Morari J, et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKK $\beta$  and ER stress inhibition. *PLoS Biology*. 2010;8(8):e1000465.
24. Ropelle ER, Fernandes MFA, Flores MB, Ueno M, Rocco S, Marin R, et al. Central exercise action increases the AMPK and mTOR response to leptin. *PloS One*. 2008;3(12):e3856.
25. He Z, Gao Y, Alhadeff AL, Castorena CM, Huang Y, Lieu L, et al. Cellular and synaptic reorganization of arcuate NPY/AgRP and POMC neurons after exercise. *Molecular Metabolism*. 2018;18:107-19.
26. Borg ML, Andrews ZB, Watt MJ. Exercise training does not enhance hypothalamic responsiveness to leptin or ghrelin in male mice. *Journal of Neuroendocrinology*. 2014;26(2):68-79.
27. Kang S, Kim KB, Shin KO. Exercise training improve leptin sensitivity in peripheral tissue of obese rats. *Biochemical and biophysical research Communications*. 2013;435(3):454-9.





28. Zhao J, Tian Y, Xu J, Liu D, Wang X, Zhao B. Endurance exercise is a leptin signaling mimetic in hypothalamus of Wistar rats. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10(1): 1-7.
29. Park S, Jang JS, Jun DW, Hong SM. Exercise enhances insulin and leptin signaling in the cerebral cortex and hypothalamus during dexamethasone-induced stress in diabetic rats. *Neuroendocrinology*. 2005;82(5-6):282-93.
30. Shin M-S, Kim H, Chang H-K, Lee T-H, Jang M-H, Shin M-C, et al. Treadmill exercise suppresses diabetes-induced increment of neuropeptide Y expression in the hypothalamus of rats. *Neuroscience Letters*. 2003;346(3):157-60.
31. Laing BT, Do K, Matsubara T, Wert DW, Avery MJ, Langdon EM, et al. Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. *J Endocrinol*. 2016;229(2):109-22.
32. Carhuatanta KAK, Demuro G, Tschöp MH, Pfluger PT, Benoit SC, Obici S. Voluntary exercise improves high-fat diet-induced leptin resistance independent of adiposity. *Endocrinology*. 2011;152(7):2655-64.
33. Scarpace P, Matheny M, Zhang Y. Wheel running eliminates high-fat preference and enhances leptin signaling in the ventral tegmental area. *Physiology & Behavior*. 2010;100(2):173-9.
34. Gomez-Pinilla F, Ying Z. Differential effects of exercise and dietary docosahexaenoic acid on molecular systems associated with control of allostasis in the hypothalamus and hippocampus. *Neuroscience*. 2010;168(1):130-7.
35. Matheny M, Zhang Y, Shapiro A, Tümer N, Scarpace PJ. Central overexpression of leptin antagonist reduces wheel running and underscores importance of endogenous leptin receptor activity in energy homeostasis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009;297(5):R1254-R61.
36. Shapiro A, Cheng K-Y, Gao Y, Seo D-o, Anton S, Carter CS, et al. The act of voluntary wheel running reverses dietary hyperphagia and increases leptin signaling in ventral tegmental area of aged obese rats. *Gerontology*. 2011;57(4):335-42.
37. De Rijke C, Hillebrand J, Verhagen L, Roeling T, Adan R. Hypothalamic neuropeptide expression following chronic food restriction in sedentary and wheel-running rats. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2005;35(2):381-90.
38. Akbarpour Beni M, Fathollahi Shoorabeh F, Mardanian MR, Samari Ebrahimzadeh Z. Comparison of the Agouti Dependent Protein and Neuropeptide Y Response to the High Intensity Interval Training in Obese and Underweight Men. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2021;13(2):95-101 (In persian).
39. Faraji H, Dabagh Nikokheslat S. The effect of concurrent training on plasma Nesfatin, Resistin, Visfatin and peptide YY levels in obese women. *Metab Exerc J*. 2016;6(1):19-31 (In persian).
40. Rahmani NF, Mirzaei B, Rahimi R. The effect of resistance exercise with different volumes on PYY, NPY and insulin in overweight men. *Journal of Sport Physiology* 2011;3(11): 13-30 (In persian).



41. Gobadi MR, Rahmaninia F, Mirzaei B, Hedayati M. Effects of 8 weeks of aerobic training on Agouti-related peptide, appetite hormones and insulin resistance in overweight sedentary women. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*. 2016;14(2): 2-14 (In persian).
42. Jafari A, Peeri M, Azarbajehani M, Homai H. Effect of resistance training on appetite regulation and level of related peptides in sedentary healthy men. *Medical Laboratory Journal*. 2017;11(4):24-9 (In persian).
43. Soori R, Mahmoudi F, Ramezankhani A, Ranjbar K. Effect of twelve weeks endurance training on appetite regulating hormones and cortisol in obese men. *Res Med*. 2017;41(1):37-44 (In persian).
44. Salehi E, Banitalebi E, Faramarzi M, Bagheri L, Mardanpour Shahrekordi Z. Effects of 8-weeks combined training (strength and endurance) on serum levels of AGRP, GH and changes in appetite and body mass in postmenopausal women. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2016;19(28):1-9 (In persian).
45. Ghiasi E, Manesh MD, Daryanoosh F, Nazemzadeghan G. Effect of eight weeks aerobic exercise on plasma level of agouti-related protein, glycated hemoglobin and glucose in non-active type II diabetic women. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2015;17(3): 89-94 (In persian).

### استناد به مقاله

حسین رضایی مریم، عباس پور مهدی، خرمی پور کیوان. اثر فعالیت ورزشی بر هورمون‌های اشتها در شرایط چاقی و دیابت با تأکید بر نقش لپتین در ارتباط متقابل بافت چربی و هیپوتالاموس: مطالعه مروری نظام‌مند. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۴۰۱؛ ۱۴(۵۴): ۸۰-۴۷. شناسه دیجیتال: 10.22089/SPJ.2021.11040.2152

M. H. Rezaei, M. Abbas Pour, M. Khoramipou. The Effect of Exercise on Appetite Hormones in Obesity and Diabetes with an Emphasis on the Role of Leptin in Adipose Tissue and Hypothalamus Cross Talk: A Systematic Review Study. *Summer 2022; 14(54): 47-80. (In Persian). Doi: 10.22089/SPJ.2021.11040.2152*

