

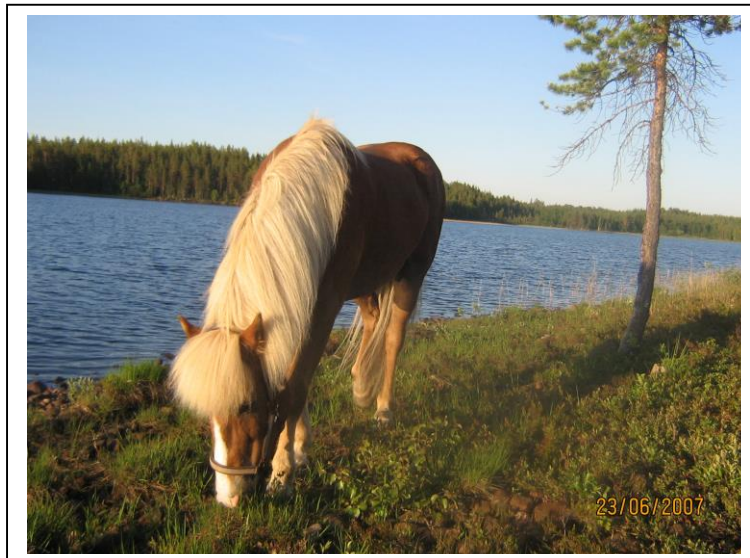


Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Kan fysisk aktivitet påverka de aptitreglerande signalsubstanserna ghrelin, leptin och adiponektin hos häst?

*Ewa Sydfeldt*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:13

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Kan fysisk aktivitet påverka de aptitreglerande signalsubstanserna ghrelin, leptin och adiponektin hos häst?**

How does physical activity influence the appetite regulating substances ghrelin, leptin and adiponectin in horses?

*Ewa Sydfeldt*

**Handledare:**

Kristina Dahlborn, SLU, Institutionen för anatomi och fysiologi  
Katja Höglund, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Examinator:**

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Ewa Sydfeldt "Glóblesi"

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:13  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Aptit, hunger, stimulering/inhibering av aptitreglerande signalsubstanser, ghrelin, leptin, adiponektin, fysisk aktivitet, träning, häst.

**Key words:** Appetite, hunger, appetite regulating signal substances, ghrelin, leptin, adiponectin, physical activity, exercise, horse.



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Aptitreglerande signalsubstanser .....	3
Kan dessa aptitreglerande signalsubstanser påverkas av fysisk aktivitet? .....	4
Material och metod.....	5
Databaser .....	5
Sökord .....	5
Avgränsningar och prioriteringar .....	5
Litteraturoversikt.....	5
Aptit och födointag.....	5
Ghreltin .....	6
Ghreltinets upptäckt och syntes.....	6
Ghreltinets verkan i kroppen.....	6
Ghreltin och artitreglering.....	6
Vad händer om ghrelinet motverkas?.....	7
Leptin.....	7
Leptinets upptäckt och syntes.....	7
Leptinets verkan i kroppen.....	7
Leptinet och aptitreglering.....	7
Vad händer om leptinet motverkas?.....	8
Adiponektin .....	8
Adiponektinets upptäckt och syntes .....	8
Adiponektinets verkan i kroppen .....	8
Adiponektinet och aptitreglering .....	9
Vad händer om adiponektinet motverkas?.....	9
Normala variationer av aptitreglerande signalsubstanser.....	9
Fysisk aktivitet .....	10
Ghreltin och fysisk aktivitet .....	10
Leptin och fysisk aktivitet .....	11
Adiponektin och fysisk aktivitet .....	11
Diskussion.....	12
Slutsats .....	14
Referenslista.....	15



## SAMMANFATTNING

Djuren har ett starkt födosöksbeteende och evolutionärt är detta mycket viktigt för artens och individens överlevnad. För att kunna reproducera sig, växa, försvara sig eller fly krävs att kroppen har tillräckligt med energi och djuret måste därmed söka föda. Aptit och födosök regleras av många mekanismer i kroppen. De främsta aptitreglerande signalsubstanserna som frisätts perifert i kroppen och som styr om ett djur är hungrigt eller mätt, är ghrelin och leptin. Adiponektin är en substans som styr insulinkänsligheten i kroppen och därmed hur väl glukos kan tas in i cellerna och omvandlas till energi. Dessa tre signalsubstanser är huvudfokus i denna litteraturstudie.

Ghrelin är ett hungerstimulerande hormon som utsöndras från magsäcken. När det utsöndras går det ut i blodet och till hjärnan där det stimulerar den neuroendokrina substansen neuropeptid Y (NPY) i hypotalamus. NPY är i sin tur en starkt stimulerande signal för aptit. Ghrelinet inhiberar även den neuroendokrina substansen melanocyt-stimulerande hormon (MSH) i hypotalamus. MSH är en stark aptitinhärande substans centralt i hypotalamus.

Leptinet utsöndras från fettväven och är en signalsubstans för mättnad eftersom det inhiberar NPY och stimulerar MSH i hypotalamus. Det reglerar mättnad genom att frisättas när djuret har ätit nog med föda. Dessutom frisätts det mer leptin ju mer fettvävnad som djuret har och detta fungerar som en negativ feedback på födointag för att förhindra att djuret äter mer än det behöver.

Adiponektin reglerar, som nämnt ovan, insulinkänsligheten, och därmed hur glukos tas upp i kroppen genom att göra kroppens celler mer känsliga för insulin. Det frisätts, precis som leptinet, från fettväven.

Det finns många faktorer i kroppen som kan påverka dessa signalsubstansers frisättning och verkan. En frågeställning i regleringen av dessa signalsubstanser är om fysisk aktivitet kan påverka dessa substanser på något sätt. Enligt denna litteraturgranskning över ämnet verkar fysisk aktivitet ha en betydelsefull roll i hur dessa substanser frisätts i kroppen hos hästar och människor. Den fysiska aktiviteten har inte någon direkt inverkan på dessa signalsubstanser. Däremot efter den fysiska aktiviteten under en direkt efterföljande viloperiod sker olika förändringar av koncentrationerna av leptin och ghrelin. Ghrelinkoncentrationen i blodet ökade efter 12 timmars viloperiod och leptinkoncentrationerna minskade efter 24-48 timmars viloperiod direkt efterföljande en fysisk aktivitet. Några förändringar av adiponektinkoncentrationen har inte setts varken under den fysiska aktiviteten eller under den direkt efterföljande viloperioden.

Även om det visats att fysisk aktivitet påverkar leptin och ghrelin indirekt är det svårt att dra någon slutsats om huruvida aptitregleringen centralt faktiskt påverkas hos hästar och hur de upplever att en fysisk aktivitet påverkar deras aptit.

## SUMMARY

Animals have a strong need to search for food and evolutionary it has been important for the survival of the species. To be able to reproduce, fight and run from enemies, and have the energy to raise their offspring it is important that the individual is able to search for and eat enough food.

The appetite and regulation of food intake in the body is complex. The main signal substances that regulates this is ghrelin and leptin. Ghrelin is called the hunger hormone and is secreted from the cells of the gut. It increases the appetite via stimulation of a central endocrine peptide called neuropeptide Y (NPY) in hypothalamus. NPY is a strong mediator of appetite. Ghrelin also cause stronger appetite because it inhibits the melanocyte stimulating hormone (MSH) which is a strong inhibiting substance for appetite in the hypothalamus. Ghrelin is secreted when the animal is starved in which case it increases the behaviour of eating and searching for food. Leptin is called the satiety hormone and is secreted from the adipose tissue. It decreases the appetite via inhibition of NPY and stimulation of MSH. The hormone is released when the animals eat and it also correlates with the amount of body fat the individual has. An animal with higher amounts of body fat has higher concentration of leptin circulating in plasma. Adiponectin is a substance that indirectly regulates appetite. This hormone is secreted from the adipose tissue and regulates the sensitivity of insulin in the cells of the body.

There are many factors that can influence the regulation and secretion of these three signal substances in the body. The aim of this literature study is to find out if there is a correlation between physical activity and food intake or hunger, focusing on these three signal substances. From what has been studied and discovered in the past, it seems that physical activity has no immediate effect on these three substances. Instead, it has been shown that, after a period of rest post-exercise the levels of ghrelin and leptin are altered. However, no changes has been seen in the levels of adiponectin in plasma of humans or horses either before, during or after physical activity.

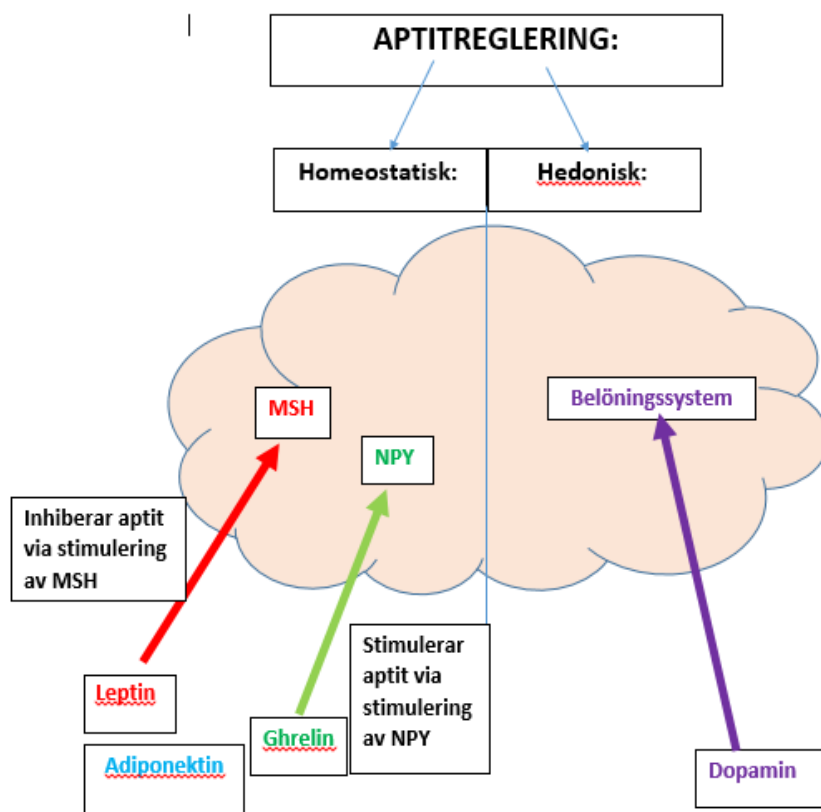
Even though it has been seen that the concentrations of ghrelin and leptin are changing after physical activity in horses, it cannot be concluded that the actual appetite regulation in the brain is affected and how the horse experiences the changes of plasma concentrations of these signal substances.



## INLEDNING

### Aptitreglerande signalsubstanser

Aptitregleringen är komplex och styrs centralt från hypotalamus och hypofysen. I hypotalamus finns två centra som reglerar födointag. Det ena kallas födocentrat/aptitcentrat vilket stimulerar aptit, och det andra kallas mättnadscentrat vilket inhiberar aptit. Hypotalamus tar emot signaler från tarmar och magsäck gällande dess fyllnadsgrad via sträckarreceptorer i magtarmkanalens väggar. Även signaler från blodet angående koncentrationer av glukos, aminosyror och fettsyror samt signaler från vissa gastrointestinala och fettvävnadsspecifika hormoner som exempelvis ghrelin, leptin och adiponektin, känner hypotalamus av. Utifrån dessa signaler frisätter hypotalamus olika mängd neuroendokrina substanser som reglerar aptit. Neuropeptid Y (NPY), vilken är en viktig aptitstimulerare är en av dessa neuroendokrina substanser. (Meier et al. 2004; Sjaastad et al. 2010). Det finns ytterligare en substans som har liknande verkan och frisättning som NPY, vilken är Agouti-reglerande peptid (AgRP) (Meier et al. 2004). Dessa två aptitstimulerande substansers frisättning stimuleras av ghrelin och inhiberas av leptin. En viktig aptitinhärande substans är melanocyt-stimulerande hormon (MSH) som frisätts i hypotalamus under stimulering av leptin och verkar centralt för minskad aptit (Keen-Rhinehart et al. 2013). Regleringen av aptit kan delas in i två delar (se figur 1), den homeostatiska och den hedoniska. Den homeostatiska aptitregleringen är den som styrs från hypotalamus som är det centrala organ som styr aptit och födointag. Denna reglering kallas även den metabola regleringen som beskrivits ovan. Den andra delen av aptitregleringen kallas hedonisk, där dopamin spelar en viktig roll (Berthoud et al. 2011) Den del som denna litteraturstudie fokuserar på är den homeostatiska aptitregleringen.



Figur 1. Homeostatisk och hedonisk reglering av födointag i hypothalamus. Ghrelin stimulerar aptit via frisättning av Neuropeptid Y (NPY) och även genom att inhibera frisättning av Melanocyt-stimulerande hormon (MSH). Leptin inhiberar aptit genom att stimulera frisättning av MSH, men även genom att inhibera frisättning av NPY. Bilden är baserat på en artikel av Berthoud et al. (2011).

### Kan dessa aptitreglerande signalsubstanser påverkas av fysisk aktivitet?

Ghrelin, leptin och adiponektin är signalsubstanser som inverkar på regleringen av födointag och aptit. Syftet med denna litteraturstudie är att svara på frågeställningen om det finns någon koppling mellan fysisk aktivitet och dessa aptitreglerande signalsubstanser. Framförallt om litteraturen tar upp någonting om fysisk aktivitet och dess påverkan på aptit, med fokus på leptin, ghrelin och adiponektin. Problematiken med en ökad aptit är att djur och människor äter för mycket och på så sätt ökar i kroppsvikt och fettmassa vilket kan ha hälsomässiga negativa effekter. Fysisk aktivitet har flera goda egenskaper, inte bara det faktum att energiförbrukningen ökar, utan eventuellt också att det kan påverka de aptitreglerande signalsubstanserna i kroppen. Denna litteraturstudie har fokus på det sistnämnda.

## MATERIAL OCH METOD

### Databaser

Vetenskapliga artiklar har sökts i olika databaser såsom PubMed, Web of Science, Scopus och Google scholar. Web of Science har använts mest eftersom denna databas var enkel att använda samt att det lätt gick att lägga in referenser och spara dem i EndNote. PubMed användes lite i början och Google scholar har använts för att hitta artiklar som inte hittats på andra databaser.

### Sökord

Sökbegrepp som användes var "appetite regulation/hunger", "physical activity/exercise", "ghrelin", "leptin", "adiponectin", "horse", "dog", "pig" kombinerat på olika sätt i databaserna för att få fram relevanta artiklar. Referenslistor i några mycket bra vetenskapliga artiklar som hittats har också använts för att komma vidare i sökningen.

### Avgränsningar och prioriteringar

Till en början söktes enbart översiktligt, och det hittades då en del humanmedicinska vetenskapliga artiklar om studier i ämnet. Det gjordes sedan några avgränsningar mot djur och vetenskapliga artiklar om flera olika djurslag hittades. En bra artikel om hästar hittades vilket lade grunden för vidare sökning via dess referenslista till fler studier på hästar. De artiklar som använts är översiktsartiklar och vetenskapliga artiklar främst om hästar och människor, men även om andra djurslag för att få en helhetsbild av ämnet.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Aptit och födointag

Födosök och födointag är essentiellt för en individs överlevnad och reproduktion. Motivationen att söka föda och äta styrs av två faser, aptitfas och konsumtionsfas. Aptitfasen får individen att börja söka föda och aptiten stiger medan konsumtionsfasen är när individen äter. Aptitbeteenden är icke-fixa beteenden (icke-stereotyp respons på ett stimuli, i detta fall föda) som leder djuret fram till sitt mål, som är födan. Konsumtionsbeteenden är mer fixa (stereotyp respons på ett stimuli, i detta fall föda) och utförs enligt ett specifikt mönster. Båda dessa beteenden kan öka när aptitkänslorna ökar. Centralt styrs aptit av hypotalamus och hypofysen. Både adrenerga steroiders stimulering av den adrenala delen av hypotalamus och hypofysen reglerar födointag likväl som stimuleringen av hypotalamus och hypofysen genom substanserna östradiol, testosteron och progesteron. Aptit regleras även via metabola hormoner som ghrelin, leptin, adiponektin, insulin, och glukagon som frisätts från olika organ i kroppen. Leptin och ghrelin påverkar aptit genom centrala substanser som Neuropeptid Y, Agouti-relaterat protein och Melanocyt-stimulerande hormon i hypotalamus. Man har också sett att substansen dopamin kan ha en effekt på aptit och födointag via hjärnans belöningssystem (Keen-Rhinehart et al.

2013). De tre metabola signalsubstanserna ghrelin, leptin och adiponektin beskrivs nedan mer ingående med avseende på hur de reglerar födointag samt hur de påverkas av fysisk aktivitet.

## **Ghrelin**

### **Ghrelinet upptäckt och syntes**

Ghrelin upptäcktes 1999 och är ett hormon som kallas för ett orexigent hormon, det vill säga ett hormon som stimulerar aptit (Broom et al. 2007; King et al. 2013). Ghrelinet bildas i magsäckens mukosa av endokrina celler (Gordon et al. 2007). Det finns sju olika typer av celler som utsöndrar endogena substanser i magsäckens mukosa hos mus och människa. Dessa celler är enterochromaffin-liknande celler (ECL), enterochromaffinceller (EC), P-, D-, D<sub>1</sub>, X-celler (X-cellerna kan även kallas för A-liknande celler då de liknar A-cellerna i musens pancreas) eller icke-granulerade celler och beroende på celltyp frisätter de olika endokrina substanser. De celler som frisätter ghrelin är P-, D-, D<sub>1</sub>- och X-/A-liknande-celler (Yabuki et al. 2004). De har benämnts som P/D<sub>1</sub>-celler hos människa och X/A-celler hos mus. Dessa celler blev uppmärksammade först efter ghrelinet upptäckt (Stengel et al. 2010). Det bildas även en liten mängd ghrelin i placenta, njurar, hypofys och hypotalamus (Meier et al. 2004).

### **Ghrelinet verkan i kroppen**

Ghrelinet går, efter att ha bildats, ut i blodet och distribueras ut till kroppens vävnader (King et al. 2013). Om blodet innehåller lite insulin och glukos (vid svält) finns ghrelinet i två former, acetylerat och icke-acetylerat. Acetylerat ghrelin bildas genom att en fettsyramolekyl (ofta octanoat eller decanoat) binder in till den tredje aminosyran i ghrelinmolekylen, vilken är serin. Denna reaktion katalyseras av ett enzym som heter ghrelin-O-acetyltransferas (GOAT). Omvandling till acetylerat ghrelin är viktigt för att molekylen ska kunna binda till tillväxthormon-receptorn (GHSR-1a) och utföra sin funktion. Vid bindningen till receptorn frisätts tillväxthormon (GH) dels från hypofysen men även genom stimulering av hormoninnehållande neuron i hypotalamus (King et al. 2013; Meier et al. 2004). Det finns ghrelinreceptorer även i andra organ som exempelvis myocardiet, mjälten, thyroidea, binjurarna och fettväven vilket gör att ghrelinet är multifunktionellt (King et al. 2013). Man har även sett att ghrelin har effekt på glukosmetabolismen, gastrointestinalkanalen, reproduktionen, immunsystem och på det kardiovaskulära systemet (Stengel och Taché, 2012).

### **Ghrelinet och artitreglering**

Aktiveringen av ghrelinreceptorn i hypotalamus får NPY och AgRP att frisättas i nucleus arcuata vilket stimulerar födointag. Aktiveringen av receptorerna i fettväven ökar fettansättningen (det vill säga fettsyntesen ökar) genom att minska fettoxidationen (Meier et al. 2004).

### ***Vad händer om ghrelinet motverkas?***

I en studie på möss, av Barnett et al. (2010) användes en antagonist till GOAT som kallas GO-CoA-Tat. Denna inhibition av GOAT ledde till att ghrelinet inte kunde acetyleras och bli funktionellt hos dessa möss. I studien användes två typer av möss, en grupp med vildtypen av möss samt en grupp med ghrelindeficienta möss (det vill säga möss som inte har något verksamt ghrelin i kroppen). Efter en intraperitoneal administrering av denna antagonist sågs lägre koncentrationer av acetylerat ghrelin i plasma, en ökad glukostolerans samt en minskad viktuppgång hos vildtypen av möss, men inte i den grupp med möss som var ghrelindeficienta. Detta medför att en hämmande effekt indirekt på ghrelinet gör att man får en minskad viktuppgång vilket får motsatta effekter jämfört med ghrelinets normala funktioner. Denna antagonist kan användas som ett verktyg för att kartlägga ghrelinets verkan och icke-verkan. Det kan även fungera som en klinisk kartläggning av GOAT vid metaboliska sjukdomar.

## ***Leptin***

### ***Leptinets upptäckt och syntes***

Leptinet upptäcktes 1994 och anses vara ett viktigt hormon för aptitinhivering och reglering av kroppsvikt. Det bildas framförallt i adipocyter i fettvävnaden under strikt reglering av insulin, glukokortikoider och cytokiner. Thyroideahormon minskar sekretion av leptin hos gnagare, men sambandet mellan leptin och thyroideahormon hos människa är ännu inte fullt utrett. Enligt samma författare minskar tillväxthormon leptinsekretionen i mänskliga adipocyter, medan det ökar hos gnagare (Baratta et al. 2002). Leptinets receptor är en cytokin-klass-1-receptor, kallas Ob-R och finns överallt i kroppen (Meier et al. 2004), men främst i hypotalamus (Baratta et al. 2002). Det finns flera isoformer av Ob-R, såsom Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd och Ob-Re. Ob-Ra är en leptintransportör. Ob-Rb är en receptor som innehåller signalvägar för leptinet intracellulärt som finns i höga koncentrationer i hypotalamus aptitcenter. Ob-Re är en löslig form av receptorn som går genom cellmembran och möjliggör verkan av leptin (Meier et al. 2004).

### ***Leptinets verkan i kroppen***

I en översiktsartikel av Baratta et al. (2002) står att hormonet främst bildas i adipocyter och har aktivitet i organ som hypofysen, hypotalamus, fundusslemhinnan (möss) och huvudceller (människa) i magsäcken, juver samt både hanliga och honliga reproduktionsorgan. Leptin har även visat sig ha en effekt på GH-frisättningen enligt samma författare. Enligt en studie av Kearns et al. (2006) är leptinkoncentrationen i plasma positivt korrelerad med andelen fettvävnad hos hästar och man såg att plasmakoncentrationen av leptin var lägre hos avvanda föl än hos vuxna ston.

### ***Leptinet och aptitreglering***

Leptin har motverkande effekt jämfört med ghrelin. Det minskar aptit och födointag via inhibering av NPY och AGRP samt stimulering av MSH i hypotalamus i nucleus arcuata. Den

så kallade Ob-genen kodar för och möjliggör transkription av leptin. Transkription och translation sker främst i fettväven (Baratta et al. 2002). Leptin spelar en viktig roll i regleringen av kroppsvikt (Meier et al. 2004).

### ***Vad händer om leptinet motverkas?***

Enligt samma översiktsartikel som ovan (Baratta et al. 2002) gav en mutation i Ob-genen (vilket medför att de inte bildar något leptin) hos möss svåra neuroendokrina störningar som exempelvis okontrollerbar viktuppgång. Hos människor med samma defekt i Ob-genen har man inte sett lika svåra störningar. Det finns artspecifika skillnader i regleringen och effekterna av leptin vilket är viktigt att ha i åtanke när man studerar och beskriver leptinets verkan i kroppen (Baratta et al. 2002).

## ***Adiponektin***

### ***Adiponektinets upptäckt och syntes***

Adiponektin upptäcktes år 1995 (Hickman et al. 2012) och anses vara ett hormon som reglerar insulinkänslighet i kroppens celler, det vill säga gör dem känsligare för insulin. Detta medför att cellerna i kroppen får lättare att ta upp glukos under inverkan av adiponektin. Hormonet bildas under differentieringen av adipocyter och sekretionen stimuleras av insulin (Meier et al. 2004).

### ***Adiponektinets verkan i kroppen***

Adiponektin är en adipocytokin (huvudgruppen av cytokiner i fettväv) som bildas i fettvävnaden och sedan går ut i blodet. Den verkar i perifer vävnad genom att öka insulinkänsligheten i kroppens celler (Kubota et al. 2007). En negativ korrelation mellan adiponektin och andelen fett har setts hos människor (Meier et al. 2004) och hästar (Kearns et al 2006). I studien av hästar sågs även att plasmakoncentrationen av adiponektin var högre hos avvanda föl än hos vuxna ston. Det har även setts en negativ korrelation mellan fetma och adiponektinkoncentrationer i plasma hos människa. Adiponektin har två receptorer, AdipoR1 och AdipoR2. AdipoR1 har man hittat främst i skelettmuskulatur, och AdipoR2 främst i levern hos möss. I levern minskar adiponektinet lipidsyntesen och glukosproduktionen vilket leder till minskade koncentrationer av glukos och fria fettsyror i blodet. Detta leder till en ökad insulinkänslighet antingen genom direkt påverkan på hepatocyterna eller genom att påverka muskelcellerna. (Meier et al. 2004). Samma författare har beskrivit att en injektion av adiponektin i icke-överviktiga möss med diabetes ledde till en minskning av glukoskoncentrationen oberoende av insulinökning i plasma. Detta på grund av den ökande känsligheten för insulin hos kroppens celler orsakad av adiponektin. Det har även beskrivits, av samma författare, att en ökad plasmakoncentration av adiponektin kan korreleras med minskad risk för diabetes mellitus typ II.

### ***Adiponektinet och aptitreglering***

Adiponektinet har ingen direkt verkan på aptiten genom att stimulera faktorer i hjärnan, som ghrelin och leptin har. Det reglerar aptit och födointag mer indirekt via reglering av insulinkänsligheten som beskrivet ovan.

### ***Vad händer om adiponektinet motverkas?***

Om adiponektinet motverkas får man liknande symtom som vid diabetes mellitus typ II. Man får en minskad insulinkänslighet, det vill säga en ökad insulinresistens vilket leder till att kroppens celler får svårare att ta upp glukos och därmed fås en hyperglykemi precis som vid diabetes mellitus typ II (Meier et al. 2004).

### **Normala variationer av aptitreglerande signalsubstanser**

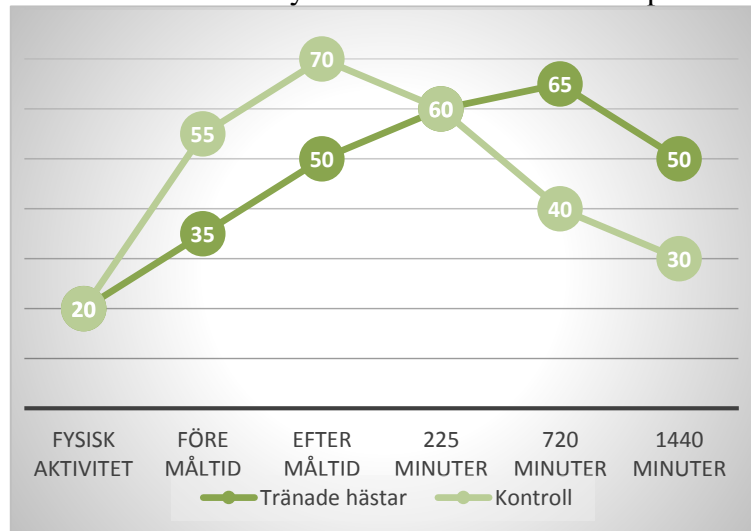
Dagliga variationer förekommer normalt i kroppen av dessa tre hormoner vilket beskrivs i en studie av hästar gjord av Gordon et al. (2005). I studien sågs att ghrelinkoncentrationerna var förhöjda 20 minuter efter sista målet på dagen, och detta skiljde sig från de uppmätta koncentrationerna av ghrelin vid andra måltider under dygnet. I andra studier som gjorts, exempelvis på får (Sugino et al. 2002), sågs att ghrelinkoncentrationen var förhöjd just innan måltiden för att sedan sjunka innan måltidens slut. Det konstaterades även att leptinkoncentrationerna var förhöjda 20 minuter efter sista målet på dygnet. Adiponektinkoncentrationerna varierade under dygnet och man gjorde många jämförande tester för att se vilken tid på dygnet i förhållande till födointag som koncentrationerna varierade, men kunde inte bestämma detta. I en studie av Gordon et al. (2006) kontrollerades om injektion av dextros eller oral giva med spannmål kan påverka aptitreglerande substanser hos hästar. Koncentrationerna i plasma av dessa signalsubstanser mättes vid tiden 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 och 240 minuter efter administrering antingen oralt eller intravenöst. Där sågs att hästar som fick en oral giva med spannmål hade lägre koncentration av ghrelin 120 minuter efter måltiden för att sedan öka ca 240 minuter efter måltiden. Leptinkoncentrationerna minskade i samband med måltiden och man kunde inte se några skillnader i adiponektinkoncentration vid den orala givan. Vid den intravenösa infusionen av dextros såg man att ghrelinkoncentrationerna minskade 60 minuter efter infusionen, för att sedan öka 240 minuter efter infusionen. Leptinkoncentrationerna var även de förhöjda, och man såg den största koncentrationen av leptin 240 minuter efter infusionen. Man såg ingen skillnad i koncentrationerna av adiponektin. I en studie av McManus (2000) studerades 12 äldre och 8 yngre ston vilka genomgick svält i 24 timmar för att kontrollera eventuella förändringar av koncentrationen av leptin i plasma. Den grupp med hästar som genomgick svält jämfördes med en kontrollgrupp som fick föda under dygnet. Resultatet man såg var att koncentrationen av leptin i plasma var lägre hos de svältande stona jämfört med kontrollgruppen.

## Fysisk aktivitet

### Ghrelin och fysisk aktivitet

I en studie av Gordon et al. (2007b) undersöktes om det var någon skillnad mellan unga tränade och vuxna otränade hästar med avseende på plasmakoncentrationerna av ghrelin, leptin och adiponektin. De visade att ghrelinkoncentrationerna i blodet var lägre hos de otränade hästarna jämfört med de tränade hästarna. Enligt Broom et al. (2007) finns det flera studier som visat att ett kortvarigt arbete inte har någon effekt på ghrelinkoncentrationerna i blodet hos människa. Dock finns en studie som tyder på att det finns en påverkan. Denna studie av Vestergaard et al. (2007) visar en signifikant sänkning av ghrelinkoncentrationen i blodet efter träning hos människor. I en annan studie av Gordon et al. (2007a) mättes koncentrationen av ghrelin i plasma hos sex ston innan, under och efter fysisk aktivitet. Ingen koncentrationsförändring kunde konstateras under den fysiska aktiviteten av någon av de mätta aptitreglerande signalsubstanserna. En måltid gavs 195 minuter efter den fysiska aktiviteten under viloperioden

och man mätte ghrelinkoncentrationerna ca 30 minuter före och 15 minuter efter måltiden. Koncentrationerna av ghrelin var vid båda dessa mätningar lägre hos de hästar som genomgått den fysiska aktiviteten jämfört med kontrollgruppen. De senare mätningarna som gjordes efter den fysiska aktiviteten var efter 225, 720 och 1440 minuter. Det sågs en tydligt högre koncentration vid 720 minuter (12 timmar) hos de hästar som genomgått den fysiska aktiviteten jämfört med kontrollen. (se figur 1).



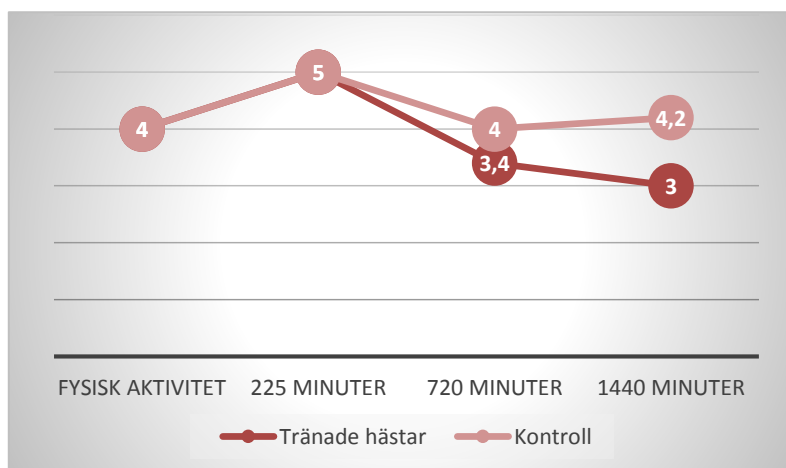
Figur 1 Ghrelinkoncentrationerna [pg/ml] hos hästar som genomfört fysisk aktivitet (mörkgrön linje) jämfört med kontrollgrupp (ljusgrön linje) mätt i minuter efter den fysiska aktiviteten (Figur baserad på studie av Gordon et al. 2007a).



### Leptin och fysisk aktivitet

Enstaka tillfällen av fysisk aktivitet har inte visat sig ha någon direkt påverkan på leptinkoncentrationerna hos människa. Däremot under den direkt påföljande viloperioden efter fysisk aktivitet har setts att plasmakoncentrationerna av leptin minskat med upp till ca 30 % hos de personer som genomgått fysisk aktivitet jämfört med kontrollgruppen. De lägre koncentrationerna av leptin i plasma kunde urskiljas efter 24-48 timmar efter den fysiska aktiviteten (Essig et al. 2000). I en annan studie undersöktes om leptinkoncentrationerna skiljer sig mellan hästar som är tränade en längre tid eller inte tränade alls. När plasmakoncentrationen av leptin mättes hos de otränade hästarna sågs de vara förhöjda jämfört med koncentrationerna hos de tränade hästarna. I samma studie sågs även en positiv korrelation mellan andelen fett och leptinkoncentrationen i plasma. (Gordon et al. 2007b). I andra studier hos människa har även denna positiva korrelation mellan procent kroppsfett och leptinkoncentrationen setts (Considine et al. 1996). I en annan studie av Gordon et al. (2007a) kunde inte ses någon skillnad i plasmakoncentration av leptin under den fysiska aktiviteten hos sex ston som genomgått fysisk aktivitet jämfört med kontrollgruppen. Däremot under den direkt efterföljande viloperioden sågs en lägre koncentration av leptin hos de ston som genomgått fysisk aktivitet jämfört med kontrollgruppen.

Leptinkoncentrationerna mättes vid tidpunkterna 12 och 24 timmar efter den fysiska aktiviteten och var då lägre hos de tränade hästarna jämfört med kontrollgruppen (se Figur 2).



Figur 2. Leptinkoncentrationerna [ng/ml] hos hästar som genomfört fysisk aktivitet (mörkröd linje) jämfört med kontrollgrupp (ljusröd linje) mätt i minuter efter den fysiska aktiviteten (Figur baserad på studie av Gordon et al. 2007a).

### Adiponektin och fysisk aktivitet

Adiponektinkoncentrationerna i blodet är lägre hos hästar som är otränade jämfört med hästar som är tränade enligt en studie av Gordon et al. (2007b). Hos människor har inte setts någon förändring av plasmakoncentrationerna av adiponektin under ett träningspass (Ferguson et al. 2003). I en annan studie av Gordon et al. (2007a) kunde ingen skillnad i plasmakoncentrationerna av adiponektin under den fysiska aktiviteten ses hos sex ston jämfört med en kontrollgrupp. Inte heller under den direkt efterföljande viloperioden sågs någon skillnad i plasmakoncentration av adiponektin mellan den grupp som blev utsatt för fysisk aktivitet jämfört med kontrollgruppen.

## DISKUSSION

Enligt denna litteraturstudie påverkas de tre aptitreglerande signalsubstanser, leptin, ghrelin och adiponektin, på olika sätt av fysisk aktivitet. Förändringar i plasmakoncentration av dessa tre substanser har inte kunnat ses i direkt samband med den fysiska aktiviteten men däremot under den därpå efterföljande viloperioden. Dessa förändringar i koncentration av ghrelin och leptin har visats hos både hästar (Gordon et al. 2007a) och människor (Vestergaard et al. 2007).

I studien av hästar verkar den grupp som genomgått en fysisk aktivitet initialt under viloperioden ha en lägre koncentration av ghrelin jämfört med kontrollgruppen. De initialt lägre koncentrationerna mättes 30 minuter före och 15 minuter efter måltiden som gavs 195 minuter efter den fysiska aktiviteten. Ghrelin som är ett hungerstimulerande hormon ökar normalt innan måltiden för att sedan minska efteråt, vilket är visat i en studie på får (Sugino et al. 2002). Just detta sågs inte i studien på hästar. Anledningen till att resultatet från studien av hästar skiljer sig från resultatet hos får kan vara att hästar har en långsammare inhibering av ghrelin i samband med måltid, eller att de i studien på hästar mätte totalt frisatt ghrelin och inte enbart aktivt ghrelin vilket de tycks ha gjort i studien på får (Gordon et al. 2007a). När koncentrationerna sedan mättes vid tidpunkten 12 timmar efter den fysiska aktiviteten hade hästarna som genomgått den fysiska aktiviteten en högre koncentration av ghrelin jämfört med kontrollgruppen. Att ghrelinkoncentrationerna är lägre till en början, i samband med måltiden hos de hästar som genomgått den fysiska aktiviteten jämfört med kontrollgruppen, borde resultera i en minskad aptit. De tränade hästarna har förbrukat mer energi och behöver påfyllning i form av föda, men det kanske tar en tid för kroppen att öka aptiten. Det kan vara anledningen till att ghrelinkoncentrationerna sedan är förhöjda ca 12 timmar efter den fysiska aktiviteten. Det är då som de behöver en ökad aptit för att få i sig förlorad energi. Dock är det svårt att säga hur dessa förändringar av koncentrationerna perifert av ghrelin i plasma påverkar den faktiska aptitregleringen centralt i hypotalamus. Det är även svårt att säga hur hästarna upplever att den fysiska aktiviteten påverkar deras hunger och behov av att söka föda.

I en annan studie av Gordon et al. (2007b) sågs att ghrelinkoncentrationerna hos otränade hästar var lägre jämfört med hos tränade hästar. Detta kan bero på att otränade hästar generellt har mer energiöverskott än en häst som genomgått fysisk aktivitet. En tränad häst har ett energiunderskott eftersom att den fysiska aktiviteten har förbränt energi. Hästen behöver då en ökad aptit för att fylla på det underskott av energi som den fysiska aktiviteten har gett. Detta kan vara orsaken till att ghrelinkoncentrationerna hos de tränade hästarna är förhöjda jämfört med de otränade hästarna. Det är även här svårt att säga om de perifera koncentrationerna av ghrelin har någon betydelse på upplevelsen av hunger hos hästen.

I samma studie (Gordon et al. 2007b) har ett positivt korrelerat samband mellan leptinkoncentrationerna i plasma och procent kroppsfett hos hästar setts. Det innebär att ju mer fett en häst har, desto mer leptin cirkulerar i plasman. En otränad häst borde ha mer fett än en tränad och detta kan förklara varför man såg en högre koncentration av leptin hos de otränade hästarna jämfört med de tränade hästarna i denna studie. En högre andel leptin hos de otränade hästarna tyder på att de har en minskad aptit. De tränade hästarna, i jämförelse med de otränade hästarna, har då en ökad aptit. Den ökade aptiten kan bero på att dessa tränade hästar behöver mer energi för att fylla upp sina energiförråd. Det är även här svårt att säga hur aptitregleringen

centralt förändras och vilken skillnad tränade hästar upplever i aptit jämfört med de otränade. Fysisk aktivitet verkar inte påverka leptinkoncentrationerna initialt under vila, men däremot 24-48 timmar efter träning har man sett att leptinkoncentrationerna i blodet är lägre hos de hästar (Gordon et al. 2007a) och människor (Vestergaard et al. 2007) som har genomgått fysisk aktivitet jämfört med kontrollgrupperna som inte har det. Anledningen till att leptinkoncentrationerna är lägre under viloperioden efter fysisk aktivitet kan bero på att aptiten då bör komma igång så snart som möjligt för att återfå den förlorade energin som förbränts.

Resultaten av studien av Gordon et al. (2007a) visade att leptinkoncentrationerna var lägre 12-24 timmar efter den fysiska aktiviteten medan koncentrationerna av ghrelin var förhöjda ca 12 timmar efter fysisk aktivitet. Båda dessa förändringar tyder på att dessa centralt stimulerande signalsubstanser förändras på så vis att det perifert verkar för en ökad aptit hos hästarna som genomgått fysisk aktivitet jämfört hästarna i kontroppgruppen. Huruvida förändringarna påverkar hästarnas aptit centralt i hypotalamus är inte helt klarlagt. Dessa förändrade koncentrationer av leptin och ghrelin kan ha många orsaker såsom skillnad i kroppsbyggnad, ålder, kön och i vilken fysisk form som varje häst befann sig i under studierna enligt samma författare. Den frågeställning som denna litteraturstudie skulle besvara har i alla fall funnit svar. Koncentrationerna av de aptitreglerande signalsubstanserna leptin och ghrelin påverkas av fysisk aktivitet hos häst enligt flera studier och förändras så att de sammantaget ger en ökad aptit.

I studien av Gordon et al. (2007b) sågs ett negativt samband mellan procent kroppsfett och adiponektinkoncentrationerna i plasma. Det innebär att ju mer fett en häst har desto lägre koncentration av adiponektin cirkulerar i plasma. Hos de otränade hästarna som hade en högre procentandel kroppsfett sågs en lägre koncentration adiponektin jämfört med de tränade hästarna. Dessa variationer i plasmakoncentrationer av adiponektin kunde, enligt Gordon et al. (2007b) bero på många faktorer såsom kön, ålder och i vilken fysisk form som hästarna befann sig i. Adiponektinkoncentrationerna var i en annan studie av Gordon et al. (2007a) oförändrade dels under den fysiska aktiviteten och även under den direkt efterföljande viloperioden. Inte heller koncentrationerna av insulin ändrades. Detta tyder på att adiponektin inte påverkas av fysisk aktivitet hos hästar men det krävs mer forskning för att undersöka hur det verkligen regleras och i vilken omfattning adiponektin är med i regleringen av aptit och födointag. Eftersom att adiponektin inte regleras centralt, till skillnad från ghrelin och leptin, är det oklart hur det påverkar aptit.

Koncentrationerna i plasma av dessa tre substanser har visat sig påverkas på olika sätt vid fysisk aktivitet och den efterföljande viloperioden. Deras inbördes samband har delvis utretts men inte heltäckande, vilket är ett område som skulle behöva utforskas mer. Hur dessa substanser påverkar varandra kan ha en betydande roll i aptitregleringen och hur djuret upplever aptit. Det finns relativt mycket forskning inom aptitreglering och hur dessa substanser påverkas av fysisk aktivitet i studier av hästar, möss och människor. Däremot behövs det mer forskning hos andra djurslag eftersom olika djurslag har olika födosöksbeteenden och äter olika många mål per dag. En häst äter ju i princip hela dygnet medan en omnivor såsom varg eller hund inte äter lika ofta. Detta bör spela roll vid studier av aptit och aptitreglering hos olika djurarter, och försiktighet bör vidtas vid överföring av studieresultat och konklusioner mellan studier gjorda av olika

djurarter. Det behövs även ett fokusbyte i forskningen av detta område, från att i princip bara studera hur dessa olika aptitreglerande signalsubstansers koncentrationer i plasma förändras av fysisk aktivitet bör det även finnas i åtanke hur djuret upplever förändringar av aptit och hunger och därmed hur regleringen påverkas i hjärnan.

De studier som gjorts på häst har använt sig av relativt enkla metoder för att mäta koncentrationerna av aptitreglerande signalsubstanser i syftet att ta reda på hur de påverkas av fysisk aktivitet. Blodprov är den metod som använts för att mäta de perifera koncentrationerna av dessa signalsubstanser i plasma, medan det inte gjorts någon studie i hur regleringen i hjärnan faktiskt påverkas av fysisk aktivitet. Det är inte ens säkert att de behöver variera perifert i plasma för att påverkan av fysisk aktivitet ska ha någon effekt centralt. Därför behövs det mer forskning på hur aptiten och dess reglering faktiskt påverkas av den fysiska aktiviteten och inte enbart hur plasmakoncentrationerna i kroppen varierar. Hjärnans signaler och påverkan på dessa vid fysisk aktivitet och en direkt påföljande viloperiod skulle behöva studeras för att kunna få en heltäckande bild av hur hästen faktiskt upplever att den fysiska aktiviteten påverkar hunger och aptit.

I denna litteraturstudie har setts att fysisk aktivitet påverkar koncentrationerna av leptin och ghrelin i plasma under viloperioden efter fysisk aktivitet. Fetma hos alla våra husdjur ökar i dagens samhälle och är ett växande problem. Därför skulle detta kunna bli ett område att utforska mer som kan komma att ha en betydande roll i hur vi ser på fysisk aktivitet och kopplingen till aptitregleringen. Denna vetenskap kan vara av stor vikt för veterinärer när de vill motivera en djurägare att motionera sina hästar. Dels kan veterinären motivera med att den fysiska aktiviteten i sig ökar energiförbränningen och minskar energiupplagringen hos hästen, samt att det har många andra positiva hälsoeffekter vilka de flesta brukar vara medvetna om. Dessa effekter kan vara vikttnedgång, bättre hälsa och bättre prestation som exempel. Det som inte riktigt lyfts fram i ljuset är att fysisk aktivitet även kan påverka de aptitreglerande signalsubstanserna, och främst då leptin och ghrelin. Vetenskapen om detta ger en extra motivering till varför motion är bra för våra djur och även för oss själva. Att aptiten faktiskt påverkas skulle behöva utredas mer men med lite mer ingående studier av ämnet skulle forskarna kunna urskilja fler positiva effekter av fysisk aktivitet.

## **Slutsats**

Huruvida fysisk aktivitet faktiskt påverkar aptit är svårt att säga baserat på denna litteraturstudie eftersom aptitregleringen är komplex. Dock kan ses att leptin och ghrelin påverkas under en viloperiod direkt efter den fysiska aktiviteten, vilket eventuellt tyder på en ökning av aptiten. Det går inte att dra någon säker slutsats ur denna litteraturstudie men frågeställningen kan besvaras på så sätt att plasmakoncentrationerna av de aptitreglerande signalsubstanserna ghrelin, leptin och adiponektin påverkas av fysisk aktivitet. Det går däremot inte att säga huruvida den faktiska aptiten hos hästarna påverkas. För detta behövs fortsatta mer specifika studier som undersöker hur aptitregleringen i hypotalamus påverkas av fysisk aktivitet.

## REFERENSLISTA

- Baratta M. (2002). Leptin--from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Medical science monitor*. 2002-Dec 2002;8(12):RA282-292.
- Barnett BP, Hwang Y, Taylor MS, et al. (2010). Glucose and Weight Control in Mice with a Designed Ghrelin O-Acyltransferase Inhibitor. *Science*. Dec 17 2010;330(6011):1689-1692.
- Berthoud HR et al. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss?. Review. *Curent opinion in Neurobiology*. Dec 2011;21(6): 888-896.
- Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. (2007). Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *Journal of Applied Physiology*. Jun 2007;102(6):2165-2171.
- Caminos JE, Gualillo O, Lago F, et al. (2007). The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology*. Mar 2005;146(3):1285-1292.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. (1996). Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*. Feb 1 1996;334(5):292-295.
- Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. (2000). Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism-Clinical and Experimental*. Mar 2000;49(3):395-399.
- Ferguson MA, White LJ, McCoy S, Kim HW, Petty T, Wilsey J. (2003). Plasma adiponectin response to acute exercise in healthy subjects. *European Journal of Applied Physiology*. Mar 2004;91(2-3):324-329.
- Gordon ME, McKeever KH. (2005). Diurnal variation of ghrelin, leptin, and adiponectin in Standardbred mares. *Journal of Animal Science*. Oct 2005;83(10):2365-2371.
- Gordon ME, McKeever KH. (2006). Oral and intravenous carbohydrate challenges decrease active ghrelin concentrations and alter hormones related to control of energy metabolism in horses. *Journal of Animal Science*. Jul 2006;84(7):1682-1690.
- Gordon ME, McKeever KH, Betros CL, Manso Filho HC. (2007a). Exercise-induced alterations in plasma concentrations of ghrelin, adiponectin, leptin, glucose, insulin, and cortisol in horses. *Veterinary Journal*. May 2007;173(3):532-540.
- Gordon ME, McKeever KH, Betros CL, Manso Filho HC. (2007b). Plasma leptin, ghrelin and adiponectin concentrations in young fit racehorses versus mature unfit standardbreds. *Veterinary Journal*. Jan 2007;173(1):91-100.
- Hickman IJ, Whitehead JP. (2012). Structure, Signalling and Physiologic Role of Adiponectin-Dietary and Exercise-Related Variations. *Current Medicinal Chemistry*. Nov 2012;19(32):5427-5443.
- Kearns CF, McKeever KH, Roegner V, Brady SM, Malinowski K. (2006). Adiponectin and leptin are related to fat mass in horses. *Veterinary Journal*. Nov 2006;172(3):460-465.
- Keen-Rhinehart E, Ondek K, Schneider JE. (2013). Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior. *Frontiers in Neuroscience*. 2013 Nov 15;7:213

- King JA, Wasse LK, Stensel DJ, Nimmo MA. (2013). Exercise and ghrelin. A narrative overview of research. *Appetite*. Sep 2013; 68:83-91.
- Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. (2007). Adiponectin stimulates AMP-Activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism*. Jul 2007;6(1):55-68.
- McManus CJ, Fitzgerald BP. (2000). Effects of a single day of feed restriction on changes in serum leptin, gonadotropins, prolactin, and metabolites in aged and young mares. *Domestic Animal Endocrinology*. Jul 2000; 19(1):1-13.
- Meier U, Gressner AM. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry*. Sep 2004; 50(9):1511-1525.
- Sjaastad, Sand, Hove (2010). *Physiology of Domestic Animals*, 2. ed. Ames: Norway by AIT Otta AS 2012. ss. 544-546.
- Stengel A, Goebel M, Wang L, Tache Y. (2010). Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: Role as regulators of food intake and body weight. *Peptides*. Feb 2010;31(2):357-369.
- Stengel A, Tache Y. (2012). Ghrelin - a pleiotropic hormone secreted from endocrine x/a-like cells of the stomach. *Frontiers in neuroscience*. 2012 2012;6:24-24.
- Sugino T, Hasegawa Y, Kikkawa Y, et al. (2002). A transient ghrelin surge occurs just before feeding in a scheduled meal-fed sheep. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Jul 12 2002;295(2):255-260.
- Yabuki A, Ojima T, Kojima M, et al. Characterization and species differences in gastric ghrelin cells from mice, rats and hamsters. *Journal of Anatomy*. Sep 2004;205(3):239-246.