



Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina*

Fabiana Braga Benatti¹ e Antonio H. Lancha Junior²

RESUMO

Atualmente, a obesidade pode ser classificada como uma pandemia e suas conseqüências vão desde o *diabetes mellitus* até a doença cardíaca. Tanto fatores genéticos como ambientais contribuem para isso, porém, em humanos, o componente genético ainda é pouco definido. Com a clonagem do gene *ob* de ratos e do seu receptor, foi descoberta a leptina, o “hormônio da saciedade”. A leptina é secretada, principalmente, pelo tecido adiposo e reflete a quantidade de gordura depositada no tecido adiposo de um indivíduo. Entretanto, diversos fatores influenciam sua expressão e síntese, tais como jejum, atividade simpática, exercício físico e alterações no balanço energético. Os efeitos da atividade física aeróbia sobre esse hormônio ainda não estão muito claros, visto que existem muitas contradições na literatura sobre sua possível ação na regulação da leptina. Estudos transversais sugerem que as concentrações plasmáticas de leptina não são alteradas após uma sessão de exercício aeróbio. Entretanto, se o esforço físico for extremo, como em uma ultramaratona, na qual há um balanço energético negativo, induzido pela atividade física extenuante, ocorre diminuição dessas concentrações. Além disso, exercícios de longa duração (≥ 60 min) parecem estar associados à diminuição tardia das concentrações de leptina, aproximadamente 48h após a atividade, provavelmente em função de um possível desequilíbrio energético. Em relação aos estudos longitudinais, após o treinamento aeróbio, alguns autores não observam alterações na leptina plasmática, outros encontram alterações em função apenas das alterações da adiposidade e, por fim, alguns estudos observam diminuição da concentração plasmática e/ou expressão de leptina, independentemente de alterações da massa gorda. Tal fato sugere que haja outro, ou outros, fatores, além do conteúdo de gordura corporal, que modulam a diminuição das concentrações plasmáticas de leptina após o treinamento aeróbio, sendo a insulina a principal candidata a tal modulação. Dessa forma, esta revisão aborda os principais aspectos do hormônio leptina, sua ação, função e regulação, associação com a insulina, além dos efeitos do exercício físico agudo e crônico na síntese e secreção da leptina, e possíveis implicações da insulina e adiposidade em função desse estímulo.

Palavras-chave: Atividade física aeróbia aguda. Treinamento físico aeróbio. Metabolismo.

Keywords: Acute aerobic exercise. Endurance training. Metabolism.

ABSTRACT

Leptin and endurance exercise: implications of adiposity and insulin

Obesity currently is qualified as a worldwide health epidemic and its consequences include diabetes mellitus as far as cardiac disease. Genetic and environmental factors contribute to obesity, although the genetic component is still poorly understood in humans. With the cloning of mouse *ob* gene and its receptor, leptin was discovered, the “satiety hormone”. Leptin is expressed and secreted primarily by adipose tissue and is highly correlated to body fat mass. Nevertheless, many factors can regulate leptin synthesis and expression, such as fasting, sympathetic activity, insulin, exercise and changes in energy balance. Aerobic physical activity effects on leptin are still not very clear, seeing that there are contradictory studies about its effects on leptin regulation. Transversal studies suggest that leptin concentrations are not acutely affected after an exercise bout. However, reductions in leptin concentrations are observed following extreme bouts of exercise such as ultramarathons, where the extenuating physical activity induces a deficit in energy balance. Also, long-term (≥ 60 min) exercise seems to be associated with a delayed reduction in leptin concentrations 48 hr after the exercise bout, possibly due to an energy imbalance. Some longitudinal studies show that aerobic exercise training does not affect leptin levels, others that any changes in leptin levels are due to possible changes in body fat, and, lastly, some studies show a reduction in leptin levels and/or expression independently of any changes in adiposity. That suggests there may be other factors besides adiposity that regulate the reduction in leptin levels after exercise training, being insulin the main candidate for such role. Therefore, this review analyses the main aspects of leptin, its action, function and regulation, its association with insulin, and also the effects of acute and chronic endurance exercise on leptin synthesis and secretion and possible implications of insulin and adiposity.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade pode ser classificada como uma pandemia⁽¹⁾. A Organização Mundial de Saúde estima que haja no mundo mais de um bilhão de adultos com sobrepeso [índice de massa corporal – IMC (kg/m^2) > 27], dos quais 300 milhões são obesos (IMC > 30)⁽²⁾. A obesidade deixou de ser uma doença presente apenas em países desenvolvidos. Alguns países de baixa renda possuem níveis iguais ou maiores que aqueles encontrados nos Estados Unidos e outros países desenvolvidos⁽³⁾. No caso do Brasil, mudanças demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas ao longo do tempo permitiram que ocorresse a denominada tran-

* Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano, Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

1. Bacharel em Esporte. Mestre em Biodinâmica do Movimento Humano pela Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.
2. PhD. Professor Titular do Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano, Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

Aceito em 15/1/07.

Endereço para correspondência: Fabiana Braga Benatti, Departamento de Biodinâmica, Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora, Av. Professor Mello Moraes, 65 – 05508-900 – São Paulo, SP, Brasil. Tel.: 55 11 3091-3096, fax: 55 11 3813-5921. E-mail: fabenatti@usp.br

sição dos padrões nutricionais, com a diminuição progressiva da desnutrição e o aumento do número de pessoas com excesso de peso⁽⁴⁾.

A obesidade está associada a inúmeras co-morbidades, tais como *diabete mellitus*, dislipidemias, doenças cardiovasculares e algumas formas de câncer, representando, portanto, um grande problema à saúde⁽⁵⁾. Muitos estudos têm sido realizados a fim de identificar os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento dessa doença, uma vez que não é uma desordem singular e, sim, um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas. Os principais fatores ambientais relacionados ao aumento do número de pessoas obesas no Ocidente têm sido o moderno suprimento de alimentos e a disponibilidade de alimentos altamente gordurosos para o consumo dentro e fora de casa⁽⁶⁾, aliados às mudanças nos padrões de atividade física no trabalho e lazer⁽⁷⁾. Os fatores genéticos são ainda pouco definidos. No entanto, embora o excesso de ingestão energética e/ou a redução do gasto energético proveniente da atividade física sejam responsáveis pelo aumento da prevalência dessa doença, fatores genéticos parecem ser determinantes à sua suscetibilidade. Desse modo, alguns autores enfatizam que a prevalência da obesidade pode ser atribuída aos fatores ambientais que, interagindo com fatores genéticos, poderiam explicar o acúmulo de excesso de gordura corporal em grandes proporções na população mundial⁽⁸⁾.

Por muitos anos, cientistas vêm procurando um possível mensageiro que sinalizaria ao cérebro e a outros tecidos o estado das reservas energéticas do corpo. Kennedy⁽⁹⁾ foi o primeiro a propor a teoria lipostática da regulação do peso corporal. Segundo essa teoria, quando a massa adiposa se expande, a concentração circulante da molécula sinal pode aumentar e atuar nos circuitos neurais do cérebro, controlando o consumo e balanço de energia. Por isso, a identificação do gene *ob* pelo grupo de Friedman em 1994⁽¹⁰⁾ foi extremamente inovadora e muito significativa, na medida em que forneceu evidências de que o fator “lipostático” postulado por Kennedy⁽⁹⁾ havia sido identificado, provocando grande repercussão nas pesquisas sobre balanço energético.

LEPTINA

Um dos produtos do gene *ob* é a leptina, conhecida como o “hormônio da saciedade”. A leptina é um peptídeo constituído por 146 aminoácidos, codificado pelo gene *ob*⁽¹¹⁾, que circula como um monômero de 16 quilodaltons. É expressa e secretada de forma pulsátil pelo tecido adiposo branco e pela placenta⁽¹⁰⁾. Circula na forma livre ou ligada a uma proteína⁽¹¹⁾, até o momento em que se liga ao seu receptor de superfície celular ou é excretada pelos rins.

A leptina age através de receptores expressos central e periféricamente. Seus receptores são encontrados em muitos tecidos, incluindo o hipotálamo, plexo coróide, células β do pâncreas, tecido adiposo, fígado, rins, jejuno, pulmão, medula adrenal, ovários, testículos, placenta, coração e músculo esquelético⁽¹²⁻¹³⁾. Existem pelo menos seis isoformas de receptores (OBRa, OBRb, OBRc, OBRd e OBRe e OBRf)⁽¹⁴⁾, que podem ser divididos em três classes: longos, curtos e solúveis⁽¹⁵⁾. Os receptores OBRa, OBRb, OBRc e OBRd e OBRf contêm uma única região transmembrana, enquanto o OBRe é truncado próximo a essa região. Este receptor funciona como proteína solúvel circulante ligada à leptina, sendo o principal componente ligante da leptina no plasma⁽¹⁶⁾. Potencialmente, o OBRe modula as concentrações estáveis (*steady-state*) de leptina, ao se ligar a ela e impedir sua degradação e *clearance*⁽¹⁵⁾. Dessa forma, o OBRe aumenta a leptina disponível na circulação, regulando as concentrações de leptina ativa no plasma⁽¹⁴⁾.

Somente o receptor OBRb (forma longa) contém domínio intracelular, que é capaz de realizar a transdução total do sinal de ligação da leptina para dentro da célula^(14,17). A forma longa do receptor (OBRb) é prevalente no hipotálamo, sendo, então, provavelmente

te, a responsável pelas ações centrais da leptina⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Além disso, no hipotálamo, picos de concentração de OBRb são observados em áreas relacionadas com o controle de ingestão alimentar e gasto energético⁽²⁰⁾, como o núcleo arqueado, paraventricular, dorsomedial e ventromedial⁽¹⁴⁾, tendo papel fundamental na homeostase energética. Dessa forma, o cérebro parece ser o alvo primário para a ação anorexígena da leptina⁽²¹⁻²³⁾. Já as formas curtas (OBRa, OBRc e OBRd) são encontradas na maioria dos outros tecidos. Diferentemente dos receptores de forma longa, ainda não é claro o quão eficientemente e de que modo as formas curtas sinalizam⁽¹⁹⁾. Sua função ainda não é bem delimitada, mas foi sugerido que os receptores de forma curta atuam no *clearance* da leptina, na facilitação do seu transporte para os compartimentos centrais⁽¹⁴⁾ e permitindo a passagem de leptina do soro através da barreira sangue-cérebro^(14,24-25).

Uma das funções mais evidentes da leptina é ser um sinal aferente para o sistema nervoso central (SNC), atuando dentro de um *feedback* negativo, ao inibir a expressão do gene da leptina⁽¹³⁾, conseqüentemente, regulando a massa de tecido adiposo⁽¹⁷⁾, peso corporal e apetite⁽¹⁵⁾.

Muitos efeitos da leptina no controle do consumo alimentar e no gasto energético são mediados no sistema nervoso central, mais precisamente nas regiões hipotalâmicas, em áreas associadas com a regulação do peso corporal. A leptina tem sua ação nos neurônios produtores de neuropeptídeos e neurotransmissores orexígenos e anorexígenos⁽¹⁷⁾. Tais mecanismos serão descritos mais adiante.

Uma vez que receptores de leptina são também encontrados em diversos órgãos e tecidos do corpo, há evidências de que ela aja em tecidos periféricos. Tais evidências sugerem que a leptina pode regular a homeostase energética através de ações periféricas diretas no metabolismo lipídico⁽¹⁴⁾. Segundo Minokoshi *et al.*⁽²⁶⁾, a leptina aumenta a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético através da ativação da AMPK (proteína quinase ativada pelo AMP). AMPK é uma indicadora intracelular de energia e tem papel importante na regulação da oxidação de ácidos graxos (AG). A AMPK é ativada quando a razão celular de AMP:ATP aumenta após diminuição dos níveis de ATP. Uma vez ativada, a AMPK inicia processos de geração de ATP (ex.: oxidação de AG) e inibe processos de gasto de ATP (ex.: síntese de AG)⁽¹⁴⁾. Isso facilita a capacidade da célula de restabelecer a homeostase energética. A fosforilação e a ativação da AMPK estimuladas pela leptina no músculo esquelético podem ocorrer diretamente, mas também indiretamente, através do sistema nervoso simpático⁽²⁶⁾. A leptina, também através da ativação da AMPK, parece ainda promover o aumento da depleção de triacilgliceróis (TAG)⁽²⁷⁾ e estimular a lipólise no músculo esquelético⁽²⁸⁾ e tecido adiposo branco⁽²⁹⁾. Dessa forma, a AMPK parece ser a mediadora dos efeitos da leptina no metabolismo de ácidos graxos no músculo. Esses dados sugerem que a leptina estimula a oxidação de substratos, promovendo a utilização destes, ao invés de seu armazenamento⁽²⁷⁾.

Existe alta correlação entre a expressão e as concentrações plasmáticas de leptina e a massa de tecido adiposo^(15,17,21-22,30-34) e percentagem de gordura corporal⁽³⁵⁻³⁶⁾. Dessa forma, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, mais leptina é produzida e liberada na circulação⁽²¹⁾. Contudo, diversos mecanismos fisiológicos influenciam a expressão e síntese de leptina, alterando essa correlação. Jejum, glicocorticóides, atividade simpática, insulina, exercício físico e alterações no peso corporal e no balanço energético podem alterar drasticamente as quantidades de leptina intrinsecamente associadas com a massa de gordura⁽¹⁷⁾.

Rosenbaum *et al.*⁽³²⁾, Considine *et al.*⁽²¹⁾ e Ostlund *et al.*⁽³⁶⁾ relataram que a perda ou ganho de peso corporal parecem provocar, respectivamente, a diminuição e o aumento das concentrações de leptina. A redução em 10% de peso corporal em humanos obesos resultou na redução de 53% da leptina sérica⁽²¹⁾, e 10% de aumento do peso corporal causaram o aumento de 300%⁽³⁷⁾.

Quando o balanço energético está em equilíbrio, a expressão e a secreção de leptina refletem a massa de tecido adiposo em humanos e ratos^(13,38). A privação de alimentos (12 a 48h) resulta na queda significativa da expressão da leptina^(34,39). Alterações mais sutis no balanço energético também produzem efeitos profundos nessa expressão. Assim, a leptina não funciona apenas como um “adipostato”, sinalizando ao cérebro sobre a situação dos depósitos de energia do corpo, mas também como um sensor do balanço energético^(13,17).

Os depósitos regionais de gordura também parecem contribuir para o mecanismo de regulação da leptina. Diferenças na expressão de leptina pelos diferentes depósitos foram observadas em adipócitos de humanos e ratos⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾. Em ratos, a expressão de leptina parece ser maior no tecido adiposo visceral (TAV) do que no tecido adiposo subcutâneo (TAS)^(41-42,44-45). Já em humanos, a expressão e secreção de leptina são maiores no TAS do que no TAV^(40,43). Possivelmente, isso ocorre em função do tamanho menor dos adipócitos do TAV em humanos^(40,46). No entanto, o jejum provoca redução da expressão do mRNA da leptina sem que haja alteração do tamanho dos adipócitos em ratos e humanos, sugerindo que o balanço energético também influencia a expressão da leptina⁽⁴⁴⁾.

Segundo Rayner e Trayhurn⁽⁴⁷⁾, o SNS é um importante regulador da produção de leptina e a leptina, por sua vez, media algumas de suas ações através do SNS. A ativação simpática inibe a expressão de leptina e sua secreção no tecido adiposo. Rayner⁽⁴⁸⁾ sugere ainda que o SNS tenha ação inibitória tônica na síntese da leptina, a qual pode ser pulsátil. Dessa forma, uma vez que a leptina age aumentando a atividade do SNS e o SNS age inibindo sua expressão e secreção, sugere-se que haja um mecanismo de *feedback* negativo entre o SNS e a síntese e secreção de leptina pelo tecido adiposo⁽⁴⁹⁾.

Assim como outros hormônios, a leptina plasmática exibe um ciclo circadiano, tendo suas concentrações variadas ao longo do ciclo e picos de concentração próximos à meia-noite em humanos e ratos⁽¹⁰⁾. A secreção e a dinâmica pulsáteis da insulina e da leptina mostram alta sincronidade. Além disso, análises de correlação indicam relação temporal, na qual alterações nas concentrações de leptina seguem alterações nas concentrações de insulina, sugerindo que haja influência da insulina no controle da dinâmica de secreção da leptina⁽²⁷⁾.

Leptina e insulina

Embora a leptina seja o protótipo do “sinalizador da adiposidade corporal”, a insulina pode ser considerada como o segundo sinalizador de adiposidade, à qual se deu relativamente menos importância na literatura⁽¹⁾.

A insulina é sintetizada nas ilhotas de Langerhans, células do pâncreas endócrino. Seus efeitos periféricos anabólicos já são muito bem estabelecidos na literatura. Segundo Pereira e Lancha Jr.⁽⁵⁰⁾, o efeito fisiológico mais importante da insulina é a estimulação do transporte de glicose em diversos tecidos. Além disso, a insulina promove síntese de glicogênio, triglicérides, aumento do consumo de aminoácidos pelas células, enquanto inibe a lipólise⁽⁵¹⁾.

No entanto, fortes evidências sugerem que a insulina seja também um hormônio catabólico importantíssimo na regulação central da ingestão energética e adiposidade corporal. Concentrações de insulina plasmática estão diretamente correlacionadas ao peso corporal e, principalmente, à adiposidade corporal⁽⁴⁶⁾. Diferentemente da leptina, as concentrações plasmáticas de insulina refletem alterações mais agudas do metabolismo energético e gordura corporal do que a leptina. As concentrações de insulina aumentam logo após refeições e outras condições de balanço energético positivo e diminuem durante o jejum e períodos de balanço energético negativo, sendo sua meia-vida no sangue de dois a três minutos. Sendo assim, a secreção de insulina segue fielmen-

te as mudanças do balanço energético em questão de minutos a horas e essas alterações são sempre diretamente proporcionais ao tamanho das reservas adiposas⁽⁴⁶⁾. Animais e humanos obesos possuem maiores concentrações basais de insulina plasmática e secretam mais insulina em resposta a determinada refeição em relação a indivíduos e animais não obesos⁽⁵²⁾. Já a leptina é secretada pelos adipócitos em proporção direta ao metabolismo dos adipócitos. As concentrações de leptina são então estáveis e confiáveis indicadores da gordura corporal. Portanto, concentrações de insulina refletem a interação dos processos metabólicos e adiposidade corporal, enquanto as concentrações de leptina refletem a atividade dos adipócitos mais diretamente⁽⁴⁶⁾.

Independentemente das diferenças, leptina e insulina fornecem importantes informações aferentes ao cérebro. Os neurônios encontrados no núcleo arqueado do hipotálamo também expressam receptores de insulina, sendo então alvos de ação deste hormônio⁽⁵²⁾.

Nas regiões hipotalâmicas, mais precisamente no núcleo arqueado, leptina e insulina têm suas ações nos neurônios produtores de neuropeptídeos e neurotransmissores primários⁽⁵³⁾, que aumentam (orexígenos) ou diminuem (anorexígenos) a ingestão alimentar⁽¹⁷⁾. Os neuropeptídeos orexígenos não apenas estimulam a ingestão alimentar, mas também diminuem o gasto energético. Os neuropeptídeos anorexígenos agem de forma oposta, diminuindo o consumo alimentar e aumentando o gasto energético⁽⁴⁶⁾. Os neuropeptídeos orexígenos primários são o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti (AgRP); já os neuropeptídeos anorexígenos são da família das melanocortinas: o precursor POMC (pró-opiomelanocortina), com seu produto de clivagem α -MSH (hormônio alfa-melanócito-estimulante) e o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART)⁽⁵⁴⁾. Os neuropeptídeos α -MSH e CART do núcleo arqueado possuem conexões inibitórias curtas com os neuropeptídeos NPY e AgRP e conexões inibitórias longas com neurônios localizados no núcleo hipotalâmico lateral (LH), além de possuir conexões excitatórias longas com neurônios do núcleo paraventricular (PVN). Já os neuropeptídeos NPY e AgRP parecem possuir apenas conexões inibitórias longas com o PVN e excitatórias longas com o LH⁽⁵⁵⁾. As conexões de ambos os tipos de neuropeptídeos se fazem com duas subpopulações distintas de neurônios de secundários, tanto do PVN quanto no LH⁽⁵³⁾. No PVN, existem neurônios que expressam neurotransmissores CRH (hormônio liberador da corticotrofina) e TRH (hormônio liberador da tireotrofina), os quais têm funções anorexígenas e pró-termogênicas, aumentando o gasto energético⁽⁵⁵⁾. Já no LH, há também duas subpopulações distintas que expressam a orexina e a MCH (hormônio concentrador de melanina), as quais desempenham funções orexigênicas e antitermogênicas⁽⁵⁵⁾.

Quando há uma situação de baixas concentrações de leptina e insulina, como, por exemplo, durante o jejum prolongado, a expressão do NPY e da AgRP é ativada, resultando no aumento da expressão da orexina e MCH no LH, além da redução da expressão de TRH e CRH no PVN. Por outro lado, após uma refeição, quando as concentrações de insulina se elevam, ou quando há discreto ganho de massa adiposa, promovendo elevação nas concentrações de leptina e insulina, ocorre a ativação dos neuropeptídeos POMC, α -MSH e CART no núcleo arqueado, gerando redução da expressão de orexina e MCH no LH e aumento da expressão de TRH e CRH no PVN⁽⁵³⁾. O equilíbrio entre os dois sistemas, orexígeno e anorexígeno, é que determina o comportamento alimentar e a quantidade de gordura corporal⁽⁴⁶⁾.

Dessa forma, leptina e insulina parecem agir, então, estimulando a síntese de neurônios anorexígenos (POMC, CART) e inibindo a síntese de neurônios orexígenos (NPY e AgRP)^(18,24,39), encontrados no ARC, os quais parecem funcionar como neurônios primários em uma série neural de circuitos que inibe o consumo alimentar e aumenta o gasto energético e a atividade do sistema nervoso simpático^(1,48,56), mecanismo melhor estabelecido em ratos.

Insulina e leptina agem, então, de forma agonista na redução da ingestão alimentar e no aumento do gasto energético via ação nos neurônios hipotalâmicos, podendo ser chamadas de “sinalizadoras de adiposidade corporal”⁽⁵⁷⁾. Os efeitos centrais semelhantes desses dois hormônios sugerem que possa haver uma modulação entre eles.

A interação entre leptina e insulina é um tanto quanto complexa. As concentrações basais de leptina e insulina estão positivamente correlacionadas em indivíduos sensíveis à insulina e ambas diminuem em resposta à perda de peso⁽²⁷⁾. Doucet *et al.*⁽⁵⁸⁾ dividiram indivíduos com a mesma quantidade de gordura corporal total em indivíduos com “alta insulinemia” e indivíduos com “baixa insulinemia”. O grupo com “alta insulinemia” apresentou concentrações de leptina de 32% e 22% mais altas do que os indivíduos com “baixa insulinemia”, em homens e mulheres, respectivamente, enfatizando a correlação positiva entre as concentrações de insulina e leptina. A diminuição na expressão e concentração de leptina é observada após diminuições das concentrações de insulina no jejum^(38,59). No entanto, enquanto as exposições agudas e crônicas à insulina resultam na expressão e secreção aumentadas de leptina^(18,38,45,60), apenas a hiperinsulinemia sustentada (24 a 72 horas) consegue aumentar as concentrações plasmáticas de leptina em humanos e ratos^(37,39,61).

A leptina, por sua vez, aumenta a sensibilidade periférica à insulina, enquanto inibe sua secreção pelas células B do pâncreas⁽²⁷⁾. Como já descrito anteriormente, efeitos periféricos da leptina no músculo esquelético incluem o aumento da incorporação e oxidação de glicose e aumento da oxidação de ácidos graxos (AG), além da depleção de triacilgliceróis (TAG), o que promove melhora na sensibilidade à insulina⁽²⁷⁾.

Leptina e exercício físico

Os benefícios da atividade física estão bem estabelecidos e pesquisas continuam confirmando importante papel do exercício habitual na manutenção da saúde global e do bem-estar⁽⁶²⁾. Evidências de estudos epidemiológicos e experimentais têm demonstrado que o exercício físico regular protege contra o desenvolvimento e a progressão de inúmeras doenças crônicas (tais como doenças coronarianas, hipertensão, obesidade, diabetes tipo 2, entre outras), sendo, portanto, relevante componente de um estilo de vida saudável.

Estudos foram realizados para a verificação de efeitos do exercício moderado prolongado (aeróbico) agudo e crônico nas concentrações de leptina, determinando também a influência, ou não, de outras variáveis. Os resultados são, em grande maioria, conflitantes.

Exercício físico agudo

Observando-se o efeito agudo do exercício moderado prolongado, segundo alguns estudos, não se nota uma diferença significativa entre as concentrações de leptina antes e após o exercício^(31,35,63-64). Perusse *et al.*⁽³⁵⁾ mediram a leptina plasmática antes, 10-12 minutos após o início de 50W de ciclo ergômetro, e imediatamente após o esforço máximo. Nenhuma diferença foi encontrada quando comparada com concentrações basais. Racette *et al.*⁽³¹⁾ mediram as concentrações de leptina arteriovenosas no tecido adiposo durante 60 min de ciclo ergômetro e não encontraram alterações. Segundo Torjman *et al.*⁽⁶³⁾, após 60 min de exercício em esteira, a 50% do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$, não houve alterações nas concentrações de leptina plasmática em até quatro horas após o término da sessão. Outros estudos ainda concluíram que a leptina não responde ao aumento do gasto energético imediatamente após o exercício^(31-32,63-64).

Por outro lado, Essig *et al.*⁽⁶⁵⁾ encontraram redução em 30% da leptina 48h após duas sessões separadas de exercício, as quais geraram o dispêndio de aproximadamente 800 e 1.500kcal. No entanto, logo após e 24h após as sessões, não houve diferenças nessas concentrações. Landt *et al.*⁽⁶⁶⁾ encontraram concentrações

de leptina reduzidas após uma maratona. Tuominen *et al.*⁽⁶⁷⁾ também encontraram 34% de redução nas concentrações de leptina plasmática 44 horas após duas horas de exercício a 75% do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$. Olive e Miller⁽⁶⁸⁾ analisaram as concentrações de leptina plasmática 24 e 48h após uma hora de exercício moderado (~900kcal despendidas) e após exercício intenso de curta duração (~200kcal despendidas). Houve diminuição de 18% (24h) e 40% (48h) após atividade prolongada e moderada e não houve alteração após atividade curta e intensa. Esses dados sugerem que a diminuição das concentrações de leptina após uma sessão aguda de exercício só ocorre se o esforço físico é extremo, como em uma ultramaratona, na qual há um balanço energético negativo, induzido pela atividade física extenuante. Além disso, exercícios de longa duração (≥ 60 min) parecem estar associados à diminuição tardia das concentrações de leptina após, aproximadamente, 48h da atividade. Os mecanismos para tal efeito retardado ainda não estão bem estabelecidos; no entanto, sugeriu-se que tal efeito ocorra em função de um possível desequilíbrio energético⁽⁶⁹⁾.

Exercício físico crônico

Estudos longitudinais também apresentam resultados contraditórios. Kraemer *et al.*⁽⁷⁰⁾ não encontraram alterações na leptina plasmática de mulheres obesas após nove semanas de treinamento aeróbico (aproximadamente 1.256kcal despendidas por sessão). Não houve também alteração da massa adiposa e os sujeitos mantiveram suas dietas normais ao longo do estudo. Houmard *et al.*⁽²³⁾ não encontraram alterações nas concentrações de leptina após sete dias consecutivos de treino aeróbico (1h/dia a 75% do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$). Não houve alteração da percentagem de gordura corporal, porém houve melhora na sensibilidade à insulina. Tais estudos sugerem que o treinamento aeróbico não modula independentemente as concentrações plasmáticas de leptina de jejum e que a melhora da sensibilidade à insulina induzida pelo treinamento pode não estar associada a alterações nas leptina plasmática de jejum.

Já outros estudos mostram a redução das concentrações plasmáticas e/ou da expressão de leptina em resposta ao treinamento aeróbico como efeito crônico^(12,35,71-75).

Em homens obesos, após 12 meses de treinamento aeróbico (três a quatro sessões por semana; 1h por sessão em intensidade moderada), foi observada menor concentração de leptina plasmática em relação ao grupo controle. Após análise do efeito independente do treinamento, corrigido pelas alterações da insulina e percentagem de gordura corporal, o número de horas de treino por semana estava ainda significativamente correlacionado com as alterações das concentrações de leptina. Isso levou os autores a concluir que o treinamento físico, independente das alterações da massa adiposa e da concentração de insulina, diminuiu as concentrações de leptina circulante⁽⁷⁴⁾.

Zachwieja *et al.*⁽⁷⁵⁾ observaram menores concentrações de leptina plasmática e expressão do mRNA da leptina no tecido adiposo branco de ratos Osborne-Mendel (OM) sensíveis e ratos OM resistentes à obesidade induzida pela dieta, após sete semanas de treinamento com exercício voluntário. Além disso, os animais dos dois grupos treinados apresentaram ainda menor quantidade de tecido adiposo em relação aos seus respectivos grupos controle, havendo correlação entre a concentração de leptina e soma da quantidade de gordura dos diferentes depósitos de gordura. Além do mais, apenas os OM obesos apresentaram maior sensibilidade à insulina, sugerindo que os efeitos do treinamento físico na expressão e secreção de leptina puderam ocorrer independentemente da sensibilidade à insulina.

Perusse *et al.*⁽³⁵⁾ observaram a redução das concentrações de leptina após um programa de treinamento aeróbico de 20 semanas (três sessões por semana, 30-50 minutos por sessão a 55-75% do $\dot{V}O_{2\text{máx}}$). No entanto, essa redução foi atribuída à perda de massa gorda, não tendo havido ainda melhora na sensibilidade à insulina. Thong *et al.*⁽⁷⁶⁾ analisaram os efeitos independentes do exercício e

da perda de peso nas concentrações de leptina. Os sujeitos treinaram em esteira (sessões diárias a 75% do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$; 700kcal despendidas por sessão), por 12 semanas. As alterações encontradas foram correlacionadas com as alterações do tecido adiposo total e subcutâneo. Os autores constataram que, independente do seu efeito no balanço energético e perda de peso, o exercício não promoveu alterações nas concentrações de leptina. Friedman *et al.*⁽³⁰⁾ observaram que, após 8-12 semanas de treinamento aeróbio (cinco dias por semana; 1,5h por dia a 70% do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$), a expressão do mRNA da leptina no tecido adiposo subcutâneo foi 85% menor em ratos treinados. O grupo treinado também apresentou menor percentagem de gordura corporal, indicando associação entre a expressão da leptina e quantidade de gordura corporal. Não houve diferença na insulinemia de jejum entre grupos. Levin e Dunn-Meynell⁽⁷⁷⁾ observaram concentrações de leptina 35% menores em ratos treinados em esteira por seis semanas do que em ratos sedentários. No entanto, os ratos treinados apresentaram gordura corporal menor em 36% em relação aos ratos sedentários, além de não ter havido diferença na insulinemia de jejum. Ocorre que, como o treinamento provoca mudanças na composição corporal, principalmente perda de massa gorda, quando esta variável é controlada, alguns estudos não observam variações significativas das concentrações de leptina.

Após um programa de 12 semanas de treinamento aeróbio (quatro sessões por semana; 30-45 min por sessão⁽⁷⁸⁾), as concentrações de leptina plasmática diminuíram significativamente 17,5% em mulheres, mas não houve redução significativa em homens. Não houve alteração da massa gorda em ambos os grupos, porém houve melhora significativa na sensibilidade à insulina (35% em homens e 82% em mulheres). Hayase *et al.*⁽⁷⁹⁾ encontraram ainda diminuições significativas nas concentrações de leptina plasmática em mulheres, mas não na insulinemia, após 10 semanas de natação (duas sessões por semana, 60min/sessão a 60% do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$). Houve altíssima correlação entre a queda da leptina e da redução da gordura corporal, sugerindo que a queda das concentrações de leptina após o treinamento dependeu fortemente da perda de gordura corporal, principalmente do tecido adiposo subcutâneo. No entanto, ao corrigir as concentrações de leptina pela quantidade de gordura, os autores ainda observaram queda significativa da leptinemia. Dessa forma, sugeriu-se que haja outro fator que não o tecido adiposo modulando as concentrações de leptina após o treinamento. Miyatake *et al.*⁽⁷²⁾ observaram diminuição das concentrações de leptina plasmática em homens com sobrepeso, após um ano de treinamento aeróbio (três sessões por semana, 50 minutos por sessão a 65% do $\dot{V}O_{2m\acute{a}x}$), independentemente das diminuições da percentagem de gordura corporal, perda de peso e diminuição do IMC. Os autores sugeriram que a insulina poderia ser responsável por esses efeitos, uma vez que houve melhora na sensibilidade a esse hormônio. Após um ano de treinamento aeróbio (três sessões por semana, 60 minutos por sessão), homens com síndrome metabólica (altas concentrações de lipídios no sangue, pressão alta, etc.) apresentaram concentrações plasmáticas de leptina significativamente reduzidas, mesmo após o ajuste dessas concentrações pela perda de massa gorda e perda de peso⁽³¹⁾. Os autores sugeriram, ainda, que a melhora da sensibilidade à insulina pode ter promovido as alterações nas concentrações de leptina encontradas. Ainda, Perusse *et al.*⁽³⁵⁾ sugeriram que, uma vez que não houve melhora da sensibilidade à insulina após o treinamento, isso seria responsável pela ausência de alterações nas concentrações de leptina após correção pela perda de massa gorda.

Assim, pode-se dizer que os estudos que abordam os efeitos crônicos da atividade física aeróbia na leptina são ainda bastante contraditórios. Alguns autores não observaram alterações na leptina plasmática^(23,70), outros encontraram alterações em função das alterações da adiposidade^(30,35,74-77) e, por fim, alguns estudos observaram diminuição da concentração plasmática e/ou

expressão de leptina, independentemente de alterações da massa gorda^(31,72,78-79), sugerindo que haja outro ou outros fatores, além do conteúdo de gordura corporal, que modulam a diminuição das concentrações plasmáticas de leptina após o treinamento aeróbio. Muitos autores sugerem que a insulina seja a principal candidata a tal modulação, uma vez que ela parece modular a síntese e secreção de leptina^(18,38,45,60). Os mecanismos para tal modulação, entretanto, ainda não estão bem estabelecidos⁽⁸⁰⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é um grande fator de risco à saúde. Muitas pessoas que perdem peso normalmente recuperam parte do peso perdido, quando não todo. Em modelos experimentais, a leptina tem ação no comportamento alimentar e gasto energético. Sabe-se que o exercício representa uma grande fração do gasto energético em humanos, estimula a perda da massa gorda e auxilia na preservação da massa magra⁽³⁵⁾, além de promover alterações em hormônios como a insulina e sua ação fisiológica⁽⁷⁴⁾. Dessa forma, considerando-se o papel da leptina no gasto energético, a resposta da leptina a alterações da composição corporal, gasto energético e insulina^(30,63), o exercício aeróbio parece ser um importante determinante das concentrações de leptina, implicando possíveis efeitos crônicos do treinamento físico. Entretanto, os estudos são bastante contraditórios sobre os possíveis moduladores da expressão e concentração plasmática de leptina em função da atividade física aeróbia aguda e crônica.

A regulação da expressão e das concentrações plasmáticas de leptina em função da atividade física aeróbia é complexa. Agudamente, o desequilíbrio energético induzido pelo esforço físico parece ser essencial para possíveis alterações nas concentrações de leptina. Já cronicamente, o treinamento físico aeróbio não apenas tem efeitos na composição corporal, mas também na regulação hormonal, mais especificamente na sensibilidade à insulina, os quais são fatores que influenciam diretamente a expressão e concentração desse hormônio. Assim, em função da importância do conhecimento sobre a leptina e sua resposta ao exercício físico, mais estudos devem ser realizados, no sentido de desvendar os mecanismos que envolvem a regulação da leptina em função desse estímulo e, principalmente, das suas implicações fisiológicas e metabólicas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem pelo apoio financeiro concedido pela FAPESP (processo 04/03888-3).

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Niswender KD, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(8):362-9.
2. WHO (World Health Organization). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916. Geneva; 2003.
3. OPAS. (Organização Pan-Americana de Saúde). Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Organização Pan-Americana de Saúde: Brasília; 2003.
4. Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:105-13.
5. Allison DB, Saunders SE. Obesity in North America, an overview. *Med Clin North Am.* 2000;84:305-32.
6. WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva; 1998.
7. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev.* 1998;56:106-14.

8. Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J Nutr.* 2000;120:284S-8S.
9. Kennedy GC. The role of depot fat in hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953;140:578-92.
10. Friedman JM, Hallas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395:763-70.
11. Zhang Y, Proença R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Science.* 1994;372:425-32.
12. Hickey MS, Calsbeek DJ. Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med.* 2001;31(8):583-9.
13. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci.* 1998;76:1405-20.
14. Zhang F, Chen Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm.* 2005;71:345-72.
15. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):525-46.
16. Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasgow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;283:982-8.
17. Negrão AB, Licínio J. Leptina: diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2000;44(3):205-14.
18. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004;50(9):1511-25.
19. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995;83:1263-71.
20. Funahashi H, Yada T, Suzuki R, Shioda S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. *Int Rev Cytol.* 2003;224:1-27.
21. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292-5.
22. Hallas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995;269:543-6.
23. Houmard JA, Cox JH, MacLean PS, Barakat HA. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism.* 2000;49(7):858-61.
24. Munzberg H, Bjornhol M, Bates SH, Myers Jr MG. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:642-52.
25. Hossner KL. Cellular, molecular and physiological aspects of leptin: potential application in animal production. *Can J Anim Sci.* 1995;78:463-72.
26. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature.* 2002;415:339-43.
27. Yildiz BO, Haznedaroglu IC. Rethinking leptin and insulin action: therapeutic opportunities for diabetes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38:820-30.
28. Dyck DJ, Heigenhauser GJF, Bruce CR. The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol.* 2006;186(1):5-16.
29. Jequier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev.* 1999;79(2):451-80.
30. Friedman JE, Ferrara CM, Aulak KS, Hatzoglou M, Melune SA, Park S, et al. Exercise training down-regulates *ob* gene expression in the genetically obese SHHF/Mcc-*fa^{cp}* rat. *Horm Metab Res.* 1997;29:214-9.
31. Racette SB, Coppack SW, Landt M, Klein S. Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2275-7.
32. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F, Leibel RL. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3647-54.
33. Speakman JR, Stubbs RJ, Mercer JG. Does body fat mass play a role in the regulation of food intake? *Proc Nutr Soc.* 2002;61:473-87.
34. Wadden TA, Considine RV, Foster GD, Anderson DA, Sarwer DB, Caro JS. Short- and long-term changes in serum leptin in dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):214-8.
35. Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol.* 1997;83(1):5-10.
36. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3909-13.
37. Kolarzinski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4162-5.
38. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:413-37.
39. Cusin I, Rohrer-Jeanrenaud F, Stricker-Krongrad A, Jeanrenaud B. The weight-reducing effect of an intracerebro-ventricular bolus injection of leptin in genetically obese rats. *Diabetes.* 1996;45:1446-50.
40. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res.* 1996;28(12):690-3.
41. Li H, Matheny M, Nicolson M, Tumer N, Scarpace PJ. Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats. *Diabetes.* 1997;46:2035-9.
42. Ogawa Y, Masuzaki H, Isse N, Okazaki T, Mori K, Shigemoto M, et al. Molecular cloning of rat obese cDNA augmented gene expression in genetically obese Zucker fatty (*fa/fa*) rats. *J Clin Invest.* 1995;96:1647-52.
43. Russel CD, Petersen RN, Rao SP, Ricci RM, Prasad A, Zhang Y, et al. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1998;275:E507-15.
44. Zhang Y, Guo K, Diaz PA, Heo M, Leibel RL. Determinants of leptin gene expression in fat depots of lean mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:R226-34.
45. Zheng D, Jones JP, Stephen JU, Dohm GL. Differential expression of *ob* mRNA in rat adipose tissues in response to insulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;218:434-7.
46. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:267-85.
47. Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med.* 2001;79:8-20.
48. Rayner DV. The sympathetic nervous system in white adipose tissue regulation. *Proc Nutr Soc.* 2001;60:357-64.
49. Mark AL, Rahmouni K, Correia M, Haynes WG. A leptin-sympathetic-leptin feedback loop: potential implications for regulation of arterial pressure and body fat. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:345-9.
50. Pereira LO, Lancha Jr AH. Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *Prog Biophys Mol Biol.* 2004;84(1):1-27.
51. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
52. Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2003;9:795-800.
53. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404:661-71.
54. Halpern ZSC, Rodrigues MDB, Da Costa RF. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Rev Psiquiatr Clin.* 2004;31(4):150-3.
55. Velloso LA. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):165-76.
56. Seals DD, Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes.* 2004;53:276-84.
57. Stockhorst U, De Fries D, Steingrueber HJ, Scherbaum WA. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav.* 2004;83:47-54.
58. Doucet E, St-Pierre S, Almérás N, Mauriège P, Després JP, Richard D, et al. Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and intervention study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4231-7.
59. Cammisotto PG, Gélinas Y, Deshaies Y, Bukowiecki LJ. Regulation of leptin secretion from white adipocytes by insulin, glycolytic substrates, and amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289:E166-71.
60. Walker CG, Bryson JM, Bell-Anderson KS, Hancock DP, Denver GS, Caterson ID. Insulin determines leptin responses during a glucose challenge in fed and fasted rats. *Int J Obes.* 2005;29(4):398-405.
61. Bryson JM, Phuyal JL, Proctor DR, Blair SC, Caterson ID, Cooney GJ. Plasma insulin rise precedes rise in *ob* mRNA expression and plasma leptin in gold thioglucose-obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1999;276:E358-64.
62. ACSM (American College of Sports Medicine). *Benefícios e riscos associados aos exercícios.* In: _____. *Teste de esforço e prescrição de exercício.* Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
63. Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV. Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *Int J Sports Med.* 1999;20:444-50.
64. Weltman A, Pritzlaff CJ, Wideman L, Considine RV, Fryburg DA, Gutgesell ME, et al. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9):1556-61.
65. Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on plasma leptin concentration. *Metabolism.* 2000;49:395-9.
66. Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, Ladenson JH, Jaffe AS, et al. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism.* 1997;46(10):1109-12.

67. Tuoeminen JA, Ebeling P, Laquier FW, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:206-11.
68. Olive JL, Miller GD. Differential effects of maximal-and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition.* 2001;5:420-2.
69. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med.* 2002; 227:701-8.
70. Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, et al. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. *Eur J Appl Physiol.* 1999;80:154-8.
71. Kohrt M, Landt M, Birge SJ. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3980-5.
72. Miyatake N, Takahashi K, Wada J, Nishikawa H, Morishita A, Suzuki H, et al. Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(5):332-7.
73. Okazaki T, Himeno E, Manri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary females. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26:415-20.
74. Pasma WJ, Westterp-Plantenga MS, Saris WH. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1995;274: E280-6.
75. Zachwieja JJ, Hendry SL, Smith SR, Harris RBS. Voluntary wheel running decreases adipose tissue mass and expression of leptin mRNA in Osborne-Mendel rats. *Diabetes.* 1997;46:1159-66.
76. Thong FS, Hudson R, Ross R, Janssen I, Graham TE. Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279:E307-13.
77. Levin BE, Dunn-Meynell AA. Chronic exercise lowers the defended body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286:R771-8.
78. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgett JB, Gavigan KE, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997;272:E562-6.
79. Hayase H, Nomura S, Abe T, Izawa T. Relation between fat distributions and several plasma adipocytokines alter exercise training in premenopausal and postmenopausal women. *J Physiol Anthropol.* 2002;21(2):105-13.
80. Considine RV. Invited editorial on "Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans". *J Appl Physiol.* 1997;83:3-4.