

RELAÇÃO ENTRE LEPTINA, OBESIDADE E EXERCÍCIO FÍSICO

RELATIONSHIP BETWEEN LEPTIN, OBESITY AND PHYSICAL EXERCISE

Priscila Aparecida Correa Freitas^{1,4}, Alana Schraiber Colato²,
Alessandra Peres^{2,3}, Joiza Lins Camargo⁴

Revista HCPA. 2013;33(3/4):238-247

1 Curso de Biomedicina, Centro
Universitário Metodista do IPA.

2 Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia e Reabilitação, Núcleo
de Estudos em Exercício Físico e
Imunologia, Centro Universitário
Metodista do IPA.

3 Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

4 Serviço de Endocrinologia, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Contato:

Priscila Aparecida Correa Freitas bio.
priscilaa@gmail.com
Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

A obesidade é uma doença complexa, com etiologia multifatorial, que afeta todas as idades e classes sociais. No Brasil, o crescimento da obesidade e sobrepeso é preocupante, sendo o Rio Grande do Sul (RS) o estado com os maiores índices. O tecido adiposo é responsável pela síntese de leptina, um hormônio participante da inibição da fome via hipotálamo. O excesso de peso na obesidade eleva a síntese hormonal dos adipócitos e, conseqüentemente, os níveis plasmáticos de leptina. Contudo, a demasiada estimulação da leptina em seus receptores centrais origina uma resistência à sua ação no organismo. Assim, este excesso acarreta um desequilíbrio entre a ingestão de alimentos e o gasto energético, além de efeitos pró-inflamatórios. A perda de peso é capaz de reestabelecer este equilíbrio, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos. O treinamento físico vem sendo estudado como uma alternativa não farmacológica para essa modulação, entretanto muitos resultados controversos são encontrados. O objetivo deste artigo é mostrar a relação da leptina com a obesidade e sua modulação pelo exercício, por meio de uma revisão em torno de artigos científicos sobre este tema.

Palavras-chave: Leptina; obesidade; exercício; treinamento físico

ABSTRACT

Obesity is a complex disease with multifactorial etiology which affects people of all ages and classes. In Brazil, the growth in overweight and obesity rates is alarming, and Rio Grande do Sul (RS) presents the highest rates among states. The adipose tissue is responsible for the synthesis of leptin, a hormone which acts in the hypothalamus to inhibit appetite. In overweight people, leptin synthesis is increased, leading to high plasma leptin levels. However, excessive stimulus of leptin central receptors results in resistance to the effects of leptin. This leads to an imbalance between food intake and energetic expenditure, in addition to proinflammatory effects. Weight loss is enough to restore balance and improve quality of life. Physical training is one of the most studied nonpharmacological alternatives to this modulation, although many controversial results have been found. This paper aimed to conduct a review of articles on the relationship between leptin and obesity and its modulation through exercise.

Keywords: Leptin; obesity; exercise; physical training

Ao longo da década de 1990 houve um aumento crescente no percentual de indivíduos obesos e com sobrepeso. Uma das teorias mais aceitas para isso é o fato de que os hábitos cotidianos da população se modificaram consideravelmente, devido ao estilo da vida moderna (1). No Brasil, a obesidade já se eleva nas crianças acima de cinco anos, e na adolescência um aumento crescente nos índices de sobrepeso são percebidos desde 1975 até o ano de 2009. Nesse cenário, destaca-se o Rio Grande do Sul, com mais de 50% da população com sobrepeso, apresentando também a maior prevalência de obesidade do país (2).

Essa condição acarreta inúmeras consequências, dentre elas o desenvolvimento de síndrome metabólica (SM). A SM agrupa um conjunto de disfunções fisiológicas, iniciadas pela resistência insulínica (3). Assim, outras comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes melito (DM) dislipidemias e hipertensão, passam a ser de alto risco com o surgimento desse quadro (4). Além disso, o tecido adiposo adquire uma forma hiperplásica e hipertrófica, prejudicando sua ação endócrina e sua síntese hormonal, o que gera implicações sistêmicas (5).

A leptina é uma das adipocinas produzidas pelo tecido adiposo em proporções equivalentes a sua massa total e possui importante participação no desenvolvimento da obesidade. Isso porque seus níveis estão intimamente relacionados com o aumento da saciedade, pela inibição da ação GABAérgica e liberação de importantes anorexígenos (6). Sendo assim, o aumento do tecido adiposo ocasiona uma maior produção de leptina, e esse excesso é responsável por iniciar uma resistência em seus receptores centrais, ao mesmo tempo em que aumenta a atividade pró-inflamatória, estimulando a angiogênese, vasoconstrição, agregação plaquetária e ativação das células do sistema imune (7).

Uma das alternativas para a redução de leptina na obesidade é a perda de peso. A inclusão de exercícios físicos como um tratamento não farmacológico para o controle da adiposidade e dessa regulação hormonal vem sendo bastante estudada (8). Muitos resultados são apresentados na literatura associando treinamentos físicos com reduções dos níveis de leptina na obesidade, porém existem muitos dados controversos em virtude dos diferentes delineamentos adotados e, principalmente, das influências de gênero, idade e etnia (9).

Por essas razões, este trabalho tem por objetivo revisar a literatura científica em torno desse conjunto, a fim de apresentar suas definições e explorar a importante inter-relação entre os temas.

TECIDO ADIPOSEO

Existem três tipos de tecido adiposo em mamíferos: o marrom, o branco e o bege (10). O tecido adiposo marrom é um importante produtor de calor no organismo, participando ativamente da regulação da temperatura corpórea (11). Este pode possuir duas origens, ou de um precursor comum das células miogênicas, sendo chamado de tecido marrom "clássico", ou do processo de "escurecimento" do adipócito branco, sendo então chamado de tecido bege (10). Esta diferenciação da célula branca para bege ocorre por estímulo do frio, agonistas beta-adrenérgicos, catecolaminas, irisina, etc. Embora seja mais semelhante com o adipócito marrom, a célula bege apresenta antígenos tanto do tecido marrom, quanto do branco (12).

O tecido adiposo branco apresenta funções mais abrangentes, entre elas o estoque energético do organismo na forma de triglicerídeos, os quais possuem capacidade energética maior quando comparado com os carboidratos, uma relação de 9 kcal para 4 kcal por 1 g. Também possui funções de isolamento térmico e proteção mecânica a outros órgãos contra choques e traumatismos externos. Além disso, apresenta-se distribuído em vários locais do organismo, como tecidos subcutâneos, músculo esquelético e linfonodos (13). Além de células de gordura, este tecido é constituído de uma variedade de outras estruturas como fibras colágenas e reticulares, células nervosas, células do estroma vascular, nódulos linfáticos, células imunes (linfócitos e macrófagos), fibroblastos e pré-adipócitos (células adiposas indiferenciadas) (14).

O tecido adiposo antes era classificado como um tecido passivo, cuja função se resumia no estoque de energia. Este conceito começou a mudar em 1987, quando foi identificado como local principal para o metabolismo de esteroides sexuais (15). Adicionalmente, foi em 1994, com a descoberta de sua síntese de leptina, que o tecido adiposo passou a ser caracterizado como um participante ativo na regulação hormonal dos sistemas homeostáticos (16). Desde então, foi se conhecendo um pouco das proteínas derivadas deste tecido, conhecidas

como adipocinas, compreendendo um grupo complexo e com participações importantes na fisiopatologia da obesidade (17).

Os adipócitos, com o ganho de peso, se mostram hiperplásicos e hipertróficos. Nessas circunstâncias, existe uma produção irregular das adipocinas, aumentando a síntese das pró-inflamatórias e diminuindo as anti-inflamatórias, ocasionando inúmeras desordens metabólicas. Este processo inicia com a redução da densidade dos receptores insulínicos e o aumento nos receptores beta-adrenérgicos nos adipócitos, facilitando, assim, a diapedese de macrófagos para o estroma adiposo. Tanto os macrófagos quanto os adipócitos têm a capacidade de secretar citocinas, elevando também a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (5). Este ciclo caracteriza a obesidade como um estado de inflamação crônica (18).

A distribuição da gordura corpórea também é um indicador dos riscos fisiológicos a que o organismo humano está exposto. Existem dois tipos de distribuição: a androide, conhecida como gordura visceral, com concentração mais abdominal; e a ginecoide ou gordura periférica, onde há maior concentração no quadril. O aumento da circunferência abdominal (gordura visceral) é a de maior impacto para a saúde, podendo ser também considerada uns dos indicativos para SM (19). Isso porque a gordura intra-abdominal sofre maior ação de lipólise por expressar receptores de glicocorticoides e possuir sensibilidade superior às catecolaminas, em comparação com a gordura subcutânea periférica. Outro fator importante é que a gordura visceral tem uma expressão mais acentuada de marcadores pró-inflamatórios como TNF- α e IL-6 (20).

Fontana et al. (2007) demonstraram isso em seu experimento, no qual 25 voluntários com obesidade mórbida submetidos a cirurgia bariátrica em San Luis, nos Estados Unidos, tiveram amostras de sangue colhidas na veia porta e na artéria periférica. Foram dosadas algumas adipocinas como IL-6, resistina, adiponectina e TNF- α , além de insulina e Proteína C Reativa (PCR). Os principais achados do estudo foram os níveis de IL-6 e insulina muito elevados na circulação portal, ao mesmo tempo em que a PCR estava bastante elevada na circulação periférica. Essa relação sugere que a gordura visceral estimula a produção hepática de proteínas de fase aguda, ativando a inflamação. Quanto à insulina, o aumento mostra

a importância da localização anatômica tanto do pâncreas, quanto da gordura visceral, permitindo a regulação hepática dos níveis de glicose e do metabolismo lipídico (21).

Além dessa característica do tecido adiposo visceral, este ainda apresenta expressão diminuída de leptina. Pesquisas mostram que o tecido subcutâneo é responsável por uma maior síntese de leptina, sendo esse um ponto desfavorável na obesidade, visto que o aumento característico da gordura se localiza na região abdominal (22).

A ORIGEM DA LEPTINA

Antes da descoberta da leptina como uma das citocinas sintetizadas pelo tecido adiposo, acreditava-se na ideia proposta por Gordon Kennedy em 1953, a chamada “teoria lipostática”. Essa teoria se referia a uma regulação do apetite por meio de substâncias secretadas pelo organismo. Kennedy propôs que o sistema nervoso central (SNC) recebia um sinal por um “fator do plasma”, o qual ainda não era denominado, e que este fator regulava a ingestão de alimentos e o peso corporal (23).

Anos antes, em 1949, a abordagem genética da obesidade em ratos foi iniciada com um grupo de ratos com obesidade severa no “The Jackson Laboratory”, em Bar Harbor, nos Estados Unidos. Os experimentos identificaram uma mutação recessiva mapeada no cromossomo 6, a qual caracterizava a obesidade nos animais, sendo então chamada de “obese” e representada por ob (24). Em 1973, Coleman conduziu experimentos de parabiose com ratos que apresentavam mutações ob ou db, (mutação db ou “diabetes” conhecida como uma causadora de DM), e então observou uma perda de peso naqueles ratos ob/ob quando em contato com o sangue dos db/db ou dos ratos-controle. Em contraste, os ratos db/db não conseguiam responder à perda de peso. Assim, com base na teoria lipostática e estudos que tentaram validá-la, Coleman propôs que o hipotálamo continha um centro que respondia a um fator circulante no sangue e causava saciedade, sendo que, quando presente, a mutação ob/ob impedia a produção deste fator e a db/db não permitia sua ação (25).

Com base nisso, Zhang e seu grupo (1994) liderado pelo Dr. Friedman da Rockefeller University nos EUA, estudaram a mutação ob/ob utilizando a técnica de clonagem sequencial. Deste modo,

em 1994 foi concretizada a descoberta do gene da leptina (Ob) no cromossomo 7 humano, que codifica uma proteína com 167 aminoácidos. Foi evidenciado que a expressão deste gene Ob era sucedida no tecido adiposo e também que existia uma homologia de 84% entre a proteína do gene humano e a dos ratos (15). Após esses achados, pesquisas foram conduzidas realizando testes com a administração do peptídeo Ob, comprovando melhora do fenótipo ob, fundamentando seu papel regulatório do peso corporal (26).

Lee et al. (1996) também fizeram um importante achado para a história da leptina, identificando o locus db como um codificador de uma família de receptores de leptina (Ob-Ra, Rb, Rc, Rd, Re e Rf). Somente duas isoformas foram encontradas em uma única espécie (Rd em camundongos e Rf em ratos), as demais apareceram em pelo menos duas, sugerindo uma promoção de funções essenciais por essas isoformas (27). Os Ob-R estão amplamente distribuídos no organismo, aparecendo no fígado, coração, cérebro, estômago, rins, pulmões, ovários, baço, pâncreas e outros órgãos (28).

De um modo geral, esses receptores se diferenciam em questões de comprimento, funcionalidade e localização, tendo cada isoforma um domínio intracelular distinto, porém extracelular idêntico (29). A Ob-Ra (isoforma curta), por exemplo, é responsável pelo transporte da leptina através da barreira hemato-encefálica, enquanto que a Ob-Re (única forma solúvel do receptor) regula os níveis de leptina circulantes transportando-a aos tecidos-alvo pela corrente sanguínea (30). Somente a Ob-Rb (única forma longa de receptor) possui um domínio funcional no hipotálamo, localizado predominantemente no núcleo arqueado (27).

A presença de mutações no receptor Ob-Rb gera um fenótipo idêntico em ratos ob/ob e db/

db (disposição a severa obesidade) (31). Essa mutação envolve a mudança de uma base em um íntron, formando um mRNA “deficiente”. Assim, na proteína resultante ficam faltando aproximadamente 270 aminoácidos no domínio citoplasmático, fazendo com que o Ob-Rb se assemelhe com as demais isoformas de cadeia curta, perdendo sua funcionalidade no hipotálamo (27). Embora isso seja muito comum em ratos, na população obesa humana é bastante incomum, apesar de existente (31).

TRANSDUÇÃO DO SINAL DA LEPTINA

O receptor Ob-Rb faz parte da família dos receptores de citocinas, constituído de um sistema JAK-2/STAT-3 de transdução quando em contato com a leptina. A ligação Ob-Rb/Leptina faz com que outra unidade Ob-Rb se ligue ao complexo, formando um dímero. Dessa forma, ocorre uma mudança na conformação da estrutura do receptor, induzindo uma atividade catalítica da JAK-2 (proteína citoplasmática com atividade tirosina quinase), ativando a si e também a JAK-2 do receptor vizinho. Assim, elas catalisam a fosforilação do Ob-Rb nas tirosinas 985 e 1138, criando três sítios ativos (32).

O principal sítio é o localizado na JAK-2 fosforilada, pois promove ativação do IRS (substrato do receptor de insulina) que ativa o PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase), responsável pelo envio do sinal da leptina aos neurônios, liberando neurotransmissores relacionados com a fome. Os outros dois sítios estão envolvidos na expressão gênica controlada pela leptina, sendo que o mecanismo na tirosina 1138 é o mais conhecido (recruta os transdutores de sinal e ativadores de transcrição, os chamados STATs, principalmente o STAT-3) (figura 1) (33).

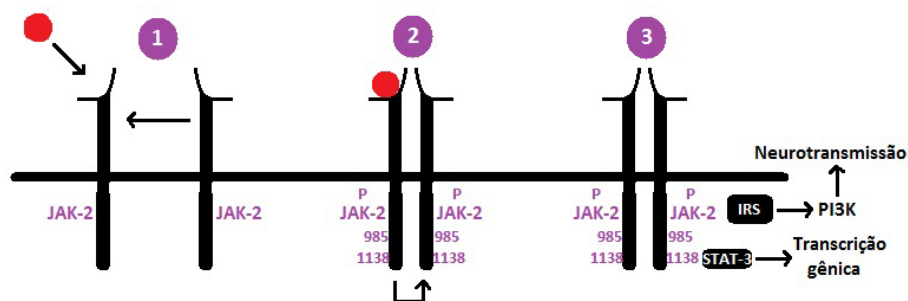


Figura 1: Transdução do sinal da leptina via sistema JAK-2/STAT-3

Adaptado de Velloso LA, 2006 (32).

Estudos primordiais mostraram a relação das mutações envolvendo a leptina com a ativação do STAT-3, quando foram administradas concentrações sistêmicas de leptina em ratos-controle, ob/ob e db/db. Os resultados demonstraram a ativação do STAT-3 no hipotálamo dos ratos-controle e ob/ob, mas não nos db/db, devido a sua carência do receptor (34).

SÍNTESE E AÇÃO DA LEPTINA

A leptina é um dos principais reguladores do peso corpóreo, devido ao seu papel na inibição do apetite e aumento do gasto energético, sendo possível por sua comunicação direta com o SNC. Ela é secretada pelo tecido adiposo em proporção a sua massa total, informando ao cérebro sobre os níveis de gordura estocado no organismo, sendo assim, maiores estoques levam a síntese aumentada de leptina, com o objetivo de gerar um equilíbrio (6).

Além da massa adiposa, a liberação da leptina no sangue depende de vários fatores. Primeiramente, sua taxa de produção varia de acordo com a localização anatômica do adipócito, pois a gordura subcutânea apresenta maior produção de leptina do que a visceral. Além disso, mulheres possuem mais leptina circulante do que homens (28). Outras condições fisiológicas e externas como jejum, exercício físico moderado, frio, fumo, hormônio do crescimento e hormônios tireoidianos diminuem essas concentrações, assim como o sistema nervoso simpático, por intermédio dos receptores beta-adrenérgicos. Em contraste, a elevação de glicose, insulina, citocinas pró-inflamatórias, estrógenos e glicocorticoides aumentam essas concentrações (35). O ciclo circadiano também possui uma contribuição forte nesta produção, pois ao longo do dia as concentrações são variadas, sendo evidenciado um pico próximo da meia-noite (7). Estudos mostram que pessoas que dormem pouco possuem uma produção diminuída de leptina, tendendo à obesidade devido a diminuição da saciedade (36).

Existe uma forte relação entre leptina e insulina devido ao cross-talk entre elas. É evidente que ambas utilizam duas vias de sinalização comum (JAK-2/STAT-3, sendo que a transcrição gênica STAT-3 para insulina só é permitida na presença da leptina; e IRS/PI3K, regulada primeiramente pela leptina e melhorada pela insulina), o que indica uma regulação dos efeitos fisiológicos de

uma a partir da outra. Essa relação demonstra por que o aumento da sensibilidade nos receptores insulínicos pode melhorar a ação da leptina (32).

Quando liberada, a leptina possui uma ação central, inibindo dois potentes orexígenos localizados no núcleo arqueado do hipotálamo: o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada com o gene Agouti (AgRP). Entretanto, estimula a liberação de dois anorexígenos: o hormônio alfa melanócito estimulante (α -MSG) e o fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente (CART). O NPY produz GABA (ácido gama-aminobutírico), que inibe os neurônios POMC (pró-ópio-melanocortina), responsáveis pela liberação do anorexígeno α -MSG. Quando há ausência GABAérgica se nota os efeitos da leptina. O resultado é a inibição do apetite, aumento do gasto energético e da produção de hormônios tireoidianos e gonadotrofinas, além de redução nos níveis de cortisol (37).

Não somente a ação neuroendócrina mediada pelo hipotálamo é responsável pelos efeitos da leptina, pois ela também possui uma sinalização parácrina e/ou autócrina sobre o adipócito (38). A leptina estimula a lipólise e inibe a lipogênese, mecanismo esse considerado protetor contra a adipotoxicidade provocada pelo excesso de triglicerídeos no interior de células variadas, aumentando o risco de sofrer apoptose (39).

Outros tecidos periféricos que apresentam os receptores Ob-R também sofrem modulação pela leptina. No pâncreas há um estímulo na produção de insulina; no fígado e nos músculos ocorre um aumento na captação de glicose (40); no endotélio vascular há uma estimulação da angiogênese, ativação simpática aumentando a vasoconstrição, aumento da agregação plaquetária e produção de superóxido; nas células do sistema imune a liberação de interleucinas pelos macrófagos e monócitos é aumentada, assim como a ativação de neutrófilos e a proliferação de células T (41); nas células hematopoiéticas ocorre um aumento da produção eritroide e mieloide (42).

LEPTINA E OBESIDADE

A relação da leptina com a obesidade é dada por dois caminhos: ou o indivíduo possui uma deficiência na produção da leptina pelos adipócitos ou este possui uma resistência à sua ação, fazendo com que não se estabeleça o equilíbrio esperado entre consumo e gasto energético,

levando ao desenvolvimento da obesidade (43). Essa ocorrência pode ser comparada com o DM, onde o DM1 é caracterizado principalmente pela diminuição da síntese de insulina e o DM2 pela resistência, sendo que a resistência insulínica é a causa mais comum de DM entre a população, igualmente quando se fala de leptina em obesos (35).

A resistência à leptina é iniciada por um excesso nos estoques de tecido adiposo que levam a hiperleptinemia, porém sem uma resposta adequada, e isso pode ser explicado por fatores como mutações, autorregulação ou acesso limitado aos tecidos. As mutações que alteram a sinalização da leptina são as já comentadas ob/ob e db/db, não sendo muito frequentes. A autorregulação ocorre quando o próprio sinalizador modula a intensidade de sua ação e a expressão de seus receptores. Assim, o excesso de leptina pode ocasionar redução de seu receptor hipotalâmico. O acesso limitado ao cérebro ocorre quando o receptor Ob-Ra se encontra saturado, não permitindo a passagem de leptina para o encéfalo. Isso é demonstrado em modelos experimentais, onde a dosagem de leptina no soro tanto em ratos quanto em humanos obesos mostra-se elevada e no líquido reduzida (44).

Na evidência desta hiperleptinemia sem regulação do apetite, faz-se necessária a redução dos níveis de leptina a fim de amenizar a sua resistência nos tecidos-alvo e seus efeitos pró-inflamatórios, pela redução do peso corpóreo (45).

LEPTINA E EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico faz parte de um conjunto multidisciplinar de alternativas para o controle da adiposidade, que pode regular a síntese hormonal e de citocinas. Portanto, uma melhor compreensão dos efeitos desse tratamento é necessário para o desenvolvimento de terapias eficientes (8). A

associação do exercício com dieta e consultas psicológicas em pacientes que apresentam obesidade é a melhor escolha para atenuar os riscos fisiológicos acompanhados por essa condição (46).

Contudo, existem outros métodos disponíveis no tratamento da obesidade. Além do exercício físico, as mudanças nos hábitos de vida são essenciais, podendo também ser recorrido o tratamento farmacológico e procedimentos cirúrgicos (47). A farmacoterapia é comumente utilizada na presença de transtornos psiquiátricos de ansiedade, compulsão alimentar, depressão, etc. (48). As drogas mais utilizadas no Brasil para obesidade são sibutramina e orlistate, liberadas para uso em longo prazo (47). Outros fármacos, como fluoxetina e sertralina, podem ser utilizados para tratamento das comorbidades associadas à obesidade, como transtornos compulsivos. Contudo, sempre deve ser associado um plano multidisciplinar, para promoção e manutenção efetiva da perda de peso, visando baixos efeitos colaterais (48).

Existem algumas investigações científicas que buscam associar a prática de exercícios físicos com a modulação da leptina e componentes corporais na obesidade, sendo que vários resultados se correlacionam positivamente. Muitos dados demonstram que o treinamento físico reduz a massa adiposa e, com uma prática regular, pode influenciar na síntese de hormônios importantes, como insulina, cortisol, hormônios sexuais e catecolaminas (49). Entretanto, alguns estudos não encontram essa modulação. Essas contraversões podem ser associadas a fatores como falhas no delineamento do protocolo de treinamento, influências das características individuais, como idade, sexo e genética, entre outros (9). Sendo assim, o tipo de exercício executado, a duração e a intensidade são escolhas importantes que podem gerar resultados diferentes (tabela 1) (50).

Tabela 1: Efeitos do treinamento físico na modulação de leptina em alguns dos estudos publicados na literatura.

Estudo	n	Amostra	IMC (média)	Treinamento	Período	Efeito na leptina
Hickey et al., 1997 (51)	18	Homens e mulheres sedentários	-	Aeróbio	12 semanas	Redução somente nas mulheres
Sartorio et al., 2003 (52)	54	Homens e mulheres com obesos	41,8 kg/m ²	Aeróbio e Resistente	3 semanas	Redução
Reseland et al., 2001 (53)	186	Homens com síndrome metabólica	28,6 kg/m ²	Aeróbio	12 meses	Redução
Dâmaso et al., 2006 (54)	28	Homens e mulheres adolescentes obesos	34,6 kg/m ²	Aeróbio	12 semanas	Redução
Essig et al., 2000 (56)	11	Homens atletas	<25 kg/m ²	Aeróbio de alta intensidade	2 sessões	Redução
Cruz et al., 2012 (1)	20	Homens e mulheres com sobrepeso	26,8 kg/m ²	Concorrente	1 sessão	Sem alteração
Karim & Afq, 2011 (57)	60	Homens e mulheres sedentários	<25 kg/m ²	Aeróbio	12 meses	Sem alteração

IMC: Índice de massa corpórea

O estudo de Hickey et al. (1997) demonstrou essa variabilidade, onde recrutaram nove homens e nove mulheres sedentários para realização de 12 semanas de treinamento aeróbio, com quatro sessões semanais de 45 minutos. Nas dosagens basais, a leptina mostrou-se muito elevada nas mulheres, e após o treinamento houve significativa redução, não ocorrendo o mesmo nos homens. Em ambos, não houve redução de massa gorda, somente um aumento importante na sensibilidade à insulina nas mulheres (51). Em comparação, aplicando um protocolo diferente, Sartorio et al. (2003) encontraram resultados distintos. Este grupo estudou o efeito de três semanas de treinamento aeróbio e resistente em 54 pacientes com obesidade mórbida (38 mulheres e 16 homens). O exercício foi associado a acompanhamento nutricional e psicológico. Após o treinamento, houve redução de massa adiposa e peso corpóreo em ambos os grupos, assim como de leptina (52).

Uma pesquisa interessante que mostra a participação de outras substâncias na regulação da leptina foi a realizada por Reseland et al. (2001). Neste estudo, foram recrutados 186 homens com excesso de peso e SM, divididos em quatro grupos: dieta, exercício, dieta + exercício e controle. Os exercícios eram aeróbios, realizados três vezes por semana com duração de 60 minutos cada sessão, durante 12 meses. Os autores demonstraram que todas as intervenções foram capazes de reduzir

significativamente os níveis de leptina, assim como IMC e massa adiposa, mas também evidenciaram que esse efeito não foi somente representativo pela diminuição da gordura. Isso porque a leptina se correlacionou com a diminuição do IMC no grupo dieta, mas não com a alteração da massa de gordura. Porém, a leptina foi relacionada positivamente com a redução na resistência à insulina em todos os grupos. Isso sugere que programas que visem a melhora da sensibilidade à insulina também poderão auxiliar na regulação das concentrações de leptina (53).

Dâmaso et al. (2006) também testaram a eficácia de um tratamento multidisciplinar ao combate da obesidade, em um grupo de 28 adolescentes obesos (16 meninas e 12 meninos), com idade entre 15 e 19 anos. O grupo passou por um tratamento de 12 semanas, incluindo terapias psicológicas quinzenais, consultas nutricionais três vezes por semana e atividade física duas vezes por semana, com duração de 60 minutos, incluindo atividades recreativas, caminhadas e ginástica. No final do estudo o IMC, massa corporal e massa de tecido adiposo subcutâneo e visceral foram reduzidos, assim como os níveis de glicemia, insulina, leptina, grelina e a resistência insulínica. Entretanto, a redução de leptina não foi suficiente para se adequar a valores normais. Os autores sugeriram que a duração e o tipo de atividade exercida influenciaram os achados, ressaltando

a importância da intensidade do exercício. Isso porque a produção de ácidos graxos não esterificados é maior quando existe uma exaustão física, proporcionando um estado catabólico no tecido adiposo e, deste modo, redução significativa dos níveis de leptina (54).

As pesquisas disponíveis na literatura indicam que a redução da leptina após programas de exercícios físicos está relacionada com a perda de peso, além da melhora na sinalização da insulina, corticoides e outras substâncias, e não por um condicionamento físico em si (46). Além disso, estudos demonstram que a leptina não é reduzida em uma única sessão de exercício, sendo necessário no mínimo um período curto de treinamento (55). Neste sentido, Cruz et al. (2012) analisaram o efeito imediato de uma sessão de treinamento concorrente sobre os níveis de leptina e cortisol em indivíduos obesos, não evidenciando mudanças significativas após a sessão (1). Entretanto, Essig et al. (2000) demonstraram que quando o exercício é extremamente rígido, chegando a gastos energéticos de 800 a 1500

kcal, é possível ter essa diminuição após 48h em atletas (56).

CONCLUSÃO

A leptina é um hormônio liberado em excesso na obesidade, porém nesta condição sua ação benéfica é prejudicada e suas altas concentrações acarretam efeitos pró-inflamatórios. Existem muitas pesquisas buscando alternativas para modular estas concentrações excessivas em indivíduos obesos e com sobrepeso. Estudos demonstram que o treinamento físico pode ser eficiente se o protocolo for bem delineado, principalmente em relação ao tipo e o tempo do treinamento, além da intensidade do exercício escolhido. Entretanto, ainda existem controvérsias em torno desses efeitos, pois determinados autores não encontram modificações positivas nos níveis de leptina, sendo necessários mais estudos para que seja desenvolvido um protocolo ideal para essa população em especial.

REFERÊNCIAS

- Cruz IS, Rosa G, Valle V, Mello DB, Fortes M, Dantas EHM. Efeitos agudos do treinamento concorrente sobre os níveis séricos de leptina e cortisol em adultos jovens sobrepesados. *Rev Bras Med Esporte*. 2012;18(2):81-6.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010.
- Sikaris KA. The clinical biochemistry of obesity. *Clin Biochem Rev*. 2004;25:165-81.
- Nassetti P. O que você deve saber sobre obesidade. São Paulo: Martin Claret; 2001.
- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1212:1-19.
- Padilha HG, Crispim CA, Zimberg IZ, De-Souza DA, Waterhouse J, Tufik S, et al. A link between sleep loss, glucose metabolism and adipokines. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(10):992-9.
- Araujo TF, Guimarães DF, Ferreira FR, Luz JCM, Spini VBMG. Leptina e o controle neuroendócrino do peso corporal. *Rev Bras Medicina*. 2009;66(10):325-30.
- Mackelvie KJ, Meneilly GS, Elahi D, Wong AC, Barr SI, Chanoine JP. Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:648-54.
- Mota GR, Zanesco A. Leptina, grelina e exercício físico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(1):25-33.
- Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013;154:2992-3000.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84:277-359.
- Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes & Development*. 2013;27:234-50.
- Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev*. 2007;8(1):41-4.
- Kershaw E, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
- Siiteri PK. Adipose tissue as a

- source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:277-82.
16. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372:425-32.
17. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2792-800.
18. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12:3117-32.
19. Pereira LO, Francischi RP, Junior AHL. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(2):111-27.
20. Filho FFR, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):230-8.
21. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007;56(4):1010-3.
22. Rolland C, Hession M, Broom I. Effect of weight loss on adipokine levels in obese patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:315-23.
23. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proceedings B.* 1953;140(901):578-96.
24. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* 1950;41(12):317-8.
25. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia.* 1973;9(4):294-8.
26. Li M. Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale J Biol Med.* 2011;84:1-7.
27. Lee GH, Proença R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature.* 1996;379:632-5.
28. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Nature.* 2002;26:1407-33.
29. Hermsdorff HH, Vieira MA, Monteiro JB. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. *Ver Nut.* 2006;19(3):369-79.
30. Lam QLK, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol.* 2007;4(1):1-13.
31. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest.* 1995;95(6):2986-8.
32. Velloso LA. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):165-76.
33. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:305-31.
34. Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, Darnell JE Jr, Stoffel M, Friedman JM. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat Genet.* 1996;14(1):95-7.
35. Negrão A, Licinio J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(3):205-14.
36. Crispim CA, Zalczman I, Dáttilo M, Padilha HG, Tufik S, Mello MT. Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1041-9.
37. Damiani D, Damiani D. Sinalização cerebral do apetite. *Rev Bras Clin Med.* 2011;9(2):138-45.
38. Fruhbeck GR. Peripheral actions of leptin and its involvement in disease. *Nut Rev.* 2002;60:47-55.
39. Donato J Jr, Pedrosa RG, Tirapegui J. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético. *Braz J Pharm Sci.* 2004;40(3):273-87.
40. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(5):371-9.
41. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):291-303.
42. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, Barut B, Gbur JS, Zupancic TJ, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood.* 1997;89(5):1507-12.
43. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395:763-70.
44. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistence: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(15):1201-10.
45. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):772-83.
46. Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte.* 2009;15(5):378-83.
47. Nissen LP, Vieira LH, Bozza LF, Veiga LT, Biscaia BFL, Pereira JH, et al. Intervenções para tratamento da obesidade: revisão sistemática.

- Rev Bras Med Fam Comunidade. 2012;7(24):184-90.
48. Vasques F, Martins FC, Azevedo AP. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. Rev Psiq Clin. 2004;31(4):195-8.
49. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. Exp Biol Med. 2002;227:701-8.
50. Ignacio DL, Frankenfeld TGP, Fortunato RS, Vaisman M, Werneck-de-Castro JPS, Carvalho DP. Regulação da massa corpórea pelo estrogênio e pela atividade física. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(3):310-7.
51. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1997;272:562-6.
52. Sartorio A, Agosti F, Resnik M, Lafortuna CL. Effects of a 3-week integrated body weight reduction program on leptin levels and body composition in severe obese subjects. J Endocrinol Invest. 2003;26(3):250-6.
53. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjerermann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. Am J Clin Nutr. 2001;73(2):240-5.
54. Dâmaso RA. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. Rev Bras Med Esporte. 2006;12(5):263-7.
55. Benatti FB, Junior AHL. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. Rev Bras Med Esporte. 2007;13(4):263-9.
56. Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. Metabolism. 2000;49(3):395-9.
57. Karim S, Afiq A. Does regular aerobic training affect basal leptin level (difference between male and female)? Afr J Microbiol Res. 2011;5(31):5591-5.

Recebido: 19/04/2013

Aceito: 09/10/2013