
EDUCAÇÃO FÍSICA

LÍVIA DA COSTA PILON

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO
FÍSICO NOS NÍVEIS CIRCULANTE DE
LEPTINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**



Rio Claro
2018

LÍVIA DA COSTA PILON

Análise da Influência do Exercício Físico nos Níveis Circulante
de Leptina: Uma Revisão Bibliográfica

Orientador: Alexandre Gabarra de Oliveira

Co-orientador: Carolina Pasqual Celestrin

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Biociências da Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” -
Campus de Rio Claro, para obtenção do grau de
Licenciada em Educação Física.

Rio Claro
2018

P643a Pilon, Livia da Costa

Análise da Influência do Exercício Físico nos Níveis Circulante de Leptina:
Uma Revisão Bibliográfica / Livia da Costa Pilon. -- Rio Claro, 2018 45 p.
: tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura - Educação Física) -
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Rio Claro
Orientador: Alexandre Gabarra Oliveira
Coorientadora: Carolina Pasqual Celestrin

1. Obesidade. 2. Leptina. 3. Exercício físico. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Rio Claro.

Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

RESUMO

O aumento do índice de obesidade no mundo tem ocasionado distúrbios metabólicos que afetam hormônios responsáveis pelo equilíbrio fisiológico corporal. A leptina é um hormônio que tem como função principal controlar a ingestão de alimentos, exercendo o controle da saciedade, além de aumentar o gasto energético após as refeições. Em indivíduos obesos é observado um aumento nos níveis circulante de leptina, tornando ineficiente a sua função. A prática regular de exercícios físicos é um dos métodos não farmacológicos que tem apresentado efeitos positivos na regulação desses hormônios. Nos níveis de leptina circulante, a prática regular de exercício físico proporciona uma diminuição, e também melhorando de forma significativa a sua sensibilidade. Sendo assim, o objetivo desse estudo, a partir de uma revisão da literatura não sistemática, foi de analisar a influência do exercício físico nos níveis circulantes de leptina. Para tanto, foi feita uma busca dos artigos publicados na base de dados PUBMED, levando em consideração os últimos 10 anos (2009 até 2018) em que as palavras chaves, “leptin” e “exercise”, estão delimitadas a estarem no título ou no resumo. Os resultados mostraram que a prática de exercício físico promove o aumento da sensibilidade à leptina e a sua relação com melhora do perfil metabólico e antropométrico em indivíduos obesos. Sendo assim, conclui-se que a prática regular de atividade física diminui os níveis de leptina circulante acarretando em eficácia de sua função metabólica e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos.

Palavras-chaves: Obesidade, Leptina, Exercício físico

ABSTRACT

The increase in worldwide obesity index has been resulting in metabolic disorders that affect the hormones responsible for the energetic balance of the body. Leptin is a hormone, which the main goal is to control food intake by promoting satiety. The obese individuals often show increasing leptin circulating levels, which rendering its function ineffective. The regular physical exercise practice is a non-pharmacological method that has positive effects on the regulation some metabolic hormones. Regarding leptin circulating levels, the regular physical exercise practice seems to provide a decrease, along with an improvement in its sensitivity. Thus, the purpose of this study is to review the literature to analyze the influence of physical exercise in the leptin circulating levels to do so, a search of published articles in the PUBMED database, considering only the last 10 years (2009 to 2018) and using the keywords "leptin" and "exercise" that should be present in title or abstract. The results showed that regular physical activity increases leptin sensitivity as well as its relation with improved metabolic and anthropometric profiles in obese subjects. Based on the current background we concluded that regular physical activity reduces leptin circulating levels, which in turn improves metabolic function and the quality of life of obese people.

Keywords: Obesity, leptin, abstract

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Seleção dos artigos para o estudo.....	13
Figura 2 - Funções da fosfotirosinas da OB-Rb na sinalização de leptina.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese das principais ações centrais e periféricas da leptina.....	16
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

WHO – Organização Mundial de Saúde
LEPR-B – Receptor de leptina
OB-Rb – Receptor de leptina
BBB – Barreira hematoencefálica
ARC – Núcleos arqueados
NPY – Neuropeptídio Y
AgRP – Peptídeo relacionado à Agouti
POMC – Pró-opiomelanocortina
 α MSH – α -estimulante dos melanócitos
MC4R – Receptor melanocortina-4
GABA – Ácido γ -aminobutírico
JAK2 – Proteína Janus Kinases 2
IRS1/2 – Receptor de insulina 1 e 2
ERK – Quinase regulada por sinal extracelular
PI3K – Fosfoinositídeo 3-quinase
STAT-1 – Transdutor de sinal e ativador de transcrição 1
STAT-3 – Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3
STAT-5 – Transdutor de sinal e ativador de transcrição 5
Tyr – Tirosina
SOCS3 – Supressor da sinalização de citocina 3
BDNF – Fator neutrófilo derivado do cérebro
VMH – Núcleo ventromedial
HFD – Dieta hiperlipídica
IMC – Índice de massa corporal
HOMA-IR – Índice de HOMA
TNF- α – fator de necrose tumoral alfa
IL-1 – Interleucina 1
IL-4 – Interleucina 4
IL-6 – Interleucina 6
IL-8 – Interleucina 8
IFN- γ - Interferão-gama

TBARS – Peroxidação lipídica

TG – Triglicéride

T2DM – Diabetes tipo 2

HSD – Dieta com alto teor de açúcar

r-WAT – Tecido adiposo branco do retroperitoneal

MIIT – Treinamento intervalado de intensidade moderada

HIIT – Treinamento intervalado de alta intensidade

RPE – Classificação de esforço percebido

MAS – Velocidade aeróbica máxima

HR – Frequência cardíaca

IR – Resistência à insulina

DRI – Ingestão dietética de referência

PYY – Hormônio peptídeo YY

LPL – Lipoproteína lipase

DIO – Dieta que induz a obesidade

PVN – Núcleo paraventricular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
3 MÉTODO.....	13
4 REVISÃO DA LITERATURA	14
4.1 Obesidade	14
4.2 Leptina.....	15
4.3 Resistência à Leptina.....	19
4.4 Exercício e Leptina.....	20
5 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade e sobrepeso vem sendo considerado uma epidemia global e a literatura vem relatando sobre a relação entre a obesidade, com morbidades e distúrbios metabólicos no agravamento de problemas de saúde desses indivíduos (RIGAMONTI et al., 2010; PÉRUSSE et al., 1997). Uma das causas para o relativo aumento da obesidade é o estilo de vida que essas pessoas adquirem, como os maus hábitos alimentares e a inatividade física, que afeta negativamente o balanço energético corporal, ativando vias inflamatórias que, em contrapartida, desregula as funções dos hormônios atuantes no equilíbrio energético corporal, como insulina e leptina (DUZOVA et al., 2016; KELLY et al., 2012).

A leptina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo branco e sua principal função é regular a ingestão de alimentos através do controle da saciedade e atua também no balanço energético corporal, sendo que ambos ocorrem através de sua ação nos receptores hipotalâmicos (FISHER et al., 2001, MATHENY et al., 2011). Em indivíduos obesos o nível de leptina circulante torna-se elevado, entre outros aspectos, por ser diretamente proporcional ao índice de tecido adiposo branco. No entanto, esse aumento não produz efeito significativo em inibir a progressão da obesidade, pelo contrário, cria-se uma resistência à ação desse hormônio, tornando-o ineficiente em sua função primordial (RIGAMONTI et al., 2010; ALGUL; OZDENK; OZCELIK, 2017; MATHENY et al., 2011).

Um dos métodos não farmacológicos que possui efeitos positivos no controle da obesidade e na perda de peso, que auxilia nos efeitos fisiológicos e na regulação de distúrbios metabólicos é a prática regular de exercício físico (ALGUL; OZDENK; OZCELIK, 2017; KELLY et al., 2012). Estudos apresentam efeitos significativos em decorrência da prática regular de atividade física para prevenção e tratamento de doenças como Diabetes tipo 2, aumentando a sensibilidade a insulina e tolerância a glicose, na diminuição dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos que tiveram câncer e em obesos, diminuindo a composição corporal, melhorando a função cardiorrespiratória e o aumento da força muscular (WANG; TAN; CAO, 2015; TOOHEY et al., 2016; CHAVANELLE et al., 2017). De forma mais específica, em relação aos níveis circulantes de leptina, exercício físico regular tende a diminuir sua concentração em pessoas obesas, resultando assim em melhora na sensibilidade desse hormônio (ZHENG; NIU, 2018; KELLY et al. 2012).

Diante do exposto, uma hipótese plausível é que a prática regular de exercício físico seria capaz de promover redução significativa na concentração de leptina circulante, fazendo com que aumente sua sensibilidade, melhorando a atuação de sua função no controle da saciedade e no controle energético corporal. Assim, o presente trabalho pretende, através de uma revisão de literatura não sistemática, verificar a influencia do exercício físico nos níveis de leptina circulante, bem como de sua sensibilidade e os desdobramentos disso no controle da saciedade.

2 OBJETIVO

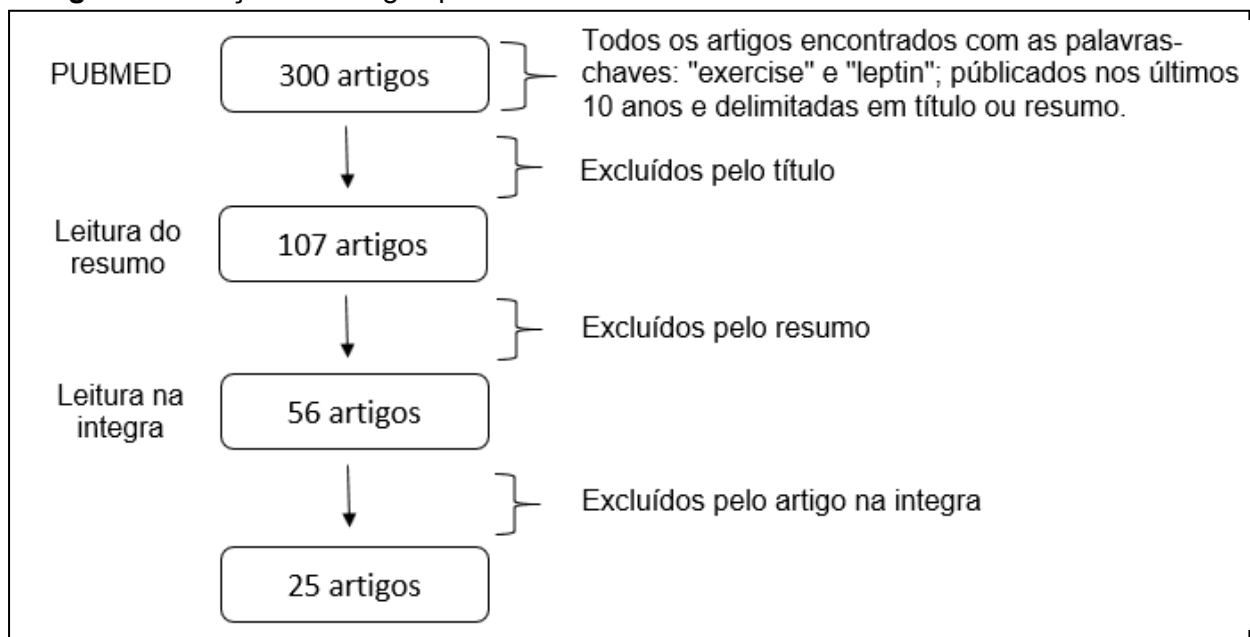
Analisar através de uma revisão de literatura não sistemática, a influência do exercício físico nos níveis circulantes de leptina.

3 MÉTODO

A revisão bibliográfica foi feita a partir de artigos publicados na base de dados PUBMED. A busca foi feita por artigos publicados nos últimos 10 anos, onde as palavras chaves estarão delimitadas a estarem no título ou no resumo. As palavras chaves utilizadas para essa busca foram: “leptin” e “exercise”.

A partir da busca realizada na base de dados do PUBMED, foram selecionados os artigos pelo título, depois pelo resumo e em seguida pela leitura do artigo na integra (Figura 1). Os artigos foram selecionados com base nos seguintes critérios: ser de língua inglesa; apresentar relação dos níveis de leptina com o exercício físico na obesidade; e foram excluídos artigos de revisão de literatura e os que estavam relacionadas com outras morbidades.

Figura 1. Seleção dos artigos para o estudo.



4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Obesidade

O índice de obesidade e de indivíduos acima do peso têm aumentado no decorrer dos anos e de acordo com a Organização Mundial de Saúde em 2018 (WHO) a obesidade mundial quase triplicou desde 1975. No ano de 2016, os dados apresentados pela WHO são que mais de 1.9 bilhões de adultos, de 18 anos ou mais, estão acima do peso e destes 650 milhões são considerados clinicamente obesos. Além disso, houve um aumento drástico no índice de obesidade de crianças e jovens, ao comparar as porcentagens de 1975 em que valor era de 4% para o ano de 2016 com 18%, o que nos indica um prognóstico devastador, ou seja, a epidemia mundial de obesidade tende a se agravar nas próximas décadas caso nenhuma atitude venha a ser tomada.

A preocupação com o aumento da obesidade tem sido alarmante, devido ao aumento das morbidades que estão relacionadas com esta doença. O excesso de tecido adiposo, gera distúrbios metabólicos que agravam o risco de desenvolvimento de doenças coronárias, aterosclerose, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemias, artrites, vários tipos de câncer severos e pode causar a morte (ZHANG et al., 2014).

De acordo com a WHO as principais causas da elevação dos índices de obesidade e sobrepeso ainda estão relacionadas ao aumento de ingestão de alimentos calóricos e de alta densidade energética em conjunto com a inatividade física. Sendo que essa última se dá, devido as pessoas estarem cada vez mais sedentárias, em decorrência das atuais formas de trabalho, o meio de locomoção, aumento da urbanização e a drástica redução no tempo gasto em tarefas de lazer que envolvam atividades físicas.

O estilo de vida que os indivíduos têm optado nos últimos anos, traz consigo consequências graves de riscos à saúde, devido ao acúmulo de tecido adiposo. O tecido adiposo tem como função primordial armazenar energia, no entanto ele também é considerado um órgão endócrino, que além de ser constituído por adipócitos, é também por fibroblastos, células endoteliais e células imunológicas. O tecido adiposo possui a capacidade de secretar uma variedade de peptídeos bioativos que são as adipocinas (leptina e adiponectina) (STEFANYK; DYCK, 2010; FRANCISCO et al., 2018; CARTER et al., 2013; KERSHAW; FLIER, 2004).

A leptina é um dos hormônios que tem a ação de manter o balanço energético corporal, diminuindo o apetite e aumentando o gasto de energia. No entanto, em indivíduos obesos, a concentração de leptina aumenta, isso acarreta uma disfunção em seu papel e ocasionado resistência à leptina (FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015).

4.2 Leptina

A leptina é um hormônio/citocina considerado membro da família das adipocinas por ser secretada principalmente no tecido adiposo branco subcutâneo, porém pode ser produzida também nos músculos esqueléticos, estômago, ovários e tecido adiposo marrom (BALASKÓ et al., 2014; CARTER et al., 2013). Os níveis de leptina circulante são proporcionais a quantidade de tecido adiposo branco existente, no entanto podem ser modificados com o aumento da ingestão de alimentos, ou seja, indivíduos obesos apresentam um percentual elevado nos níveis circulantes de leptina (CHAN et al, 2003 apud FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015).

A leptina apresenta ação central e periférica. No sistema periférico, a leptina atua no sistema imunológico, hepático, esquelético, no tecido adiposo branco e marrom, mas os principais são o sistema circulatório, no qual é capaz de intervir na angiogênese, na agregação de plaquetas, no aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca e na reparação de ferida (CARTER et al., 2013). Já, no sistema respiratório, esse hormônio exerce influência na capacidade pulmonar e é o preditor da função pulmonar, no entanto em casos de pessoas obesas, pode ocasionar uma deficiência no papel da leptina, o que resulta em diversas patologias pulmonar (CARTER et al., 2013; MALLI; PAPAIOANNOU; GOURGOULIANIS, 2010) (Tabela 1).

Tabela 1. Síntese das principais ações centrais e periféricas da leptina

Local de atuação	Efeitos específicos
Imunidade	Quimiotáxia por macrófagos Induz a produção de mediadores pró-inflamatórios através de macrófagos e linfócitos T Proliferação e diferenciação de precursores hemopoiético
Sistema circulatório	Agregação de plaquetas Angiogênese Reparação de lesões Aumento da pressão sanguínea Aumento da frequência cardíaca
Pulmões	Capacidade e conformidade pulmonar Preditor da função pulmonar
Músculo esquelético	Estimula a β -oxidação Atenua os efeitos lipogênicos mediados pela insulina
Fígado	Inibi a ligação à insulina Inibi a produção de cAMP ativada por glucagon Efeito profibrótico em células estrelar hepática Aumentar a sensibilidade da inflamação hepática
Tecido adiposo branco	Inibi a ligação à insulina Inibi os efeitos mediadores da insulina no transporte de glicose, atividade da síntese de glicogênio e lipogêneses Estimula a lipólise Citocinas pró-inflamatórias
Tecido adiposo marrom	Aumenta a utilização de glicose estimulada por insulina
Reprodução	Inibi a produção de estradiol induzida pela insulina Crescimento folicular e maturação
Cérebro	Funções neuroendócrina/neuroprotetor Diminuição de ingestão de alimentos Aumento de gasto energético Ativação do sistema nervoso central Estimulação de lipólise

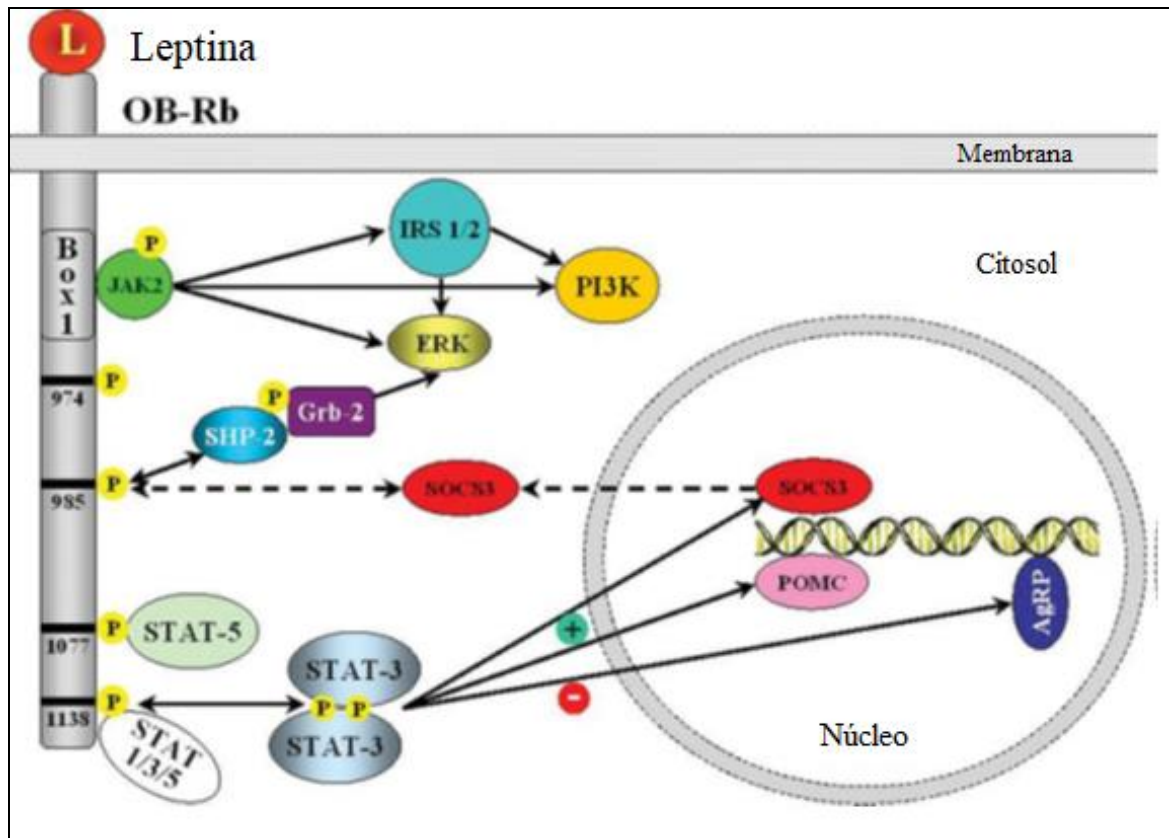
Fonte: Adaptado de CARTER, Sophie et al. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. **Clinical Interventions In Aging**, p.829-844, jul. 2013.

Já no sistema nervoso central, a função da leptina é considerada a principal chave na regulação da homeostase energética corporal, inibindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto energético, sendo assim considerada como o hormônio principal para o controle da saciedade ou apetite (BLUNDELL et al., 2015; FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015). Essa ação ocorre nos núcleos hipotalâmicos, em que está localizado o receptor de leptina (LEPR-B) (CARTER et al., 2013). Nos núcleos arqueados (ARC), a leptina inibi a ativação dos neurônios que produzem neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado à Agouti (AgRP), que são considerados orexigênicos (estimula a ingestão de alimentar), e ativa o neurônio

anorexígeno (inibe a ingestão de alimento) , que expressa pró-opiomelanocortina (POMC), o que resulta em aumento da síntese do hormônio α -estimulante dos melanócitos (α MSH) (FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015; CARTER et al., 2013). O hormônio α MSH ativa principalmente o receptor melanocortina-4 (MC4R), o que leva a ao resultado final da ação da leptina, ou seja, hipofagia. Neste caso, o AgRP é antagonista à sinalização do α MSH/MC4R, ou seja, quando o indivíduo se encontra em hipofagia, o AgRP volta a ser ativado e, conseqüentemente, inibi a ativação do α MSH/MC4R. Além disso, a partir dos neurônios produtores de NPY/AgRP, que também liberam o ácido γ -aminobutírico (GABA), pode ocorrer a modulação negativa do POMC através de mecanismos sinápticos GABAérgicos. Sendo assim, a leptina modula o balanço energético através de ativações neurais, inibindo a expressão e secreção de NPY e pela estimulação da síntese do POMC (CARTER et al., 2013).

Essas ações centrais da leptina para o controle da saciedade e do balanço energético, se dão a partir da ligação desse hormônio ao seu receptor LEPR-B, também conhecido como OB-Rb. A leptina ao se ligar no OB-Rb, proporciona a ativação da via de sinalização JAK/STAT. A proteína Janus Kinases 2 (JAK2) é ativada no Box1, em que realiza a autofosforilação em numerosos resíduos de tirosina, ao mesmo tempo em que fosforila quatro importantes sítios de tirosina (Tyr⁹⁷⁴, Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷ e Tyr¹¹³⁸) no receptor de leptina funcional permitindo que outras proteínas se liguem ao receptor. A proteína JAK2 irá ativar os substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS1/2) e ambos irão ativar a ERK e PI3K. A fosforilação em Tyr⁹⁸⁵, promove zonas de acoplagem para proteínas de sinalização com domínios SH2 do terminal-C (SHP-2) e Grb-2 (ligação ao receptor do fator de crescimento-2), que conduz a ativação da cascata canônica da ERK. A Tyr¹⁰⁷⁷ e a Tyr¹¹³⁸ ativam a STAT-5, mas somente a Tyr¹¹³⁸ consegue ativar a STAT-1 e STAT-3. A fosforilação de STAT-3 é fundamental para o papel da leptina, no controle da saciedade e da homeostase corporal, pois é o fator de transcrição STAT-3, que irá inibir o AgRP (aumenta a ingestão de alimentos) e ativar o POMC (inibi a ingestão de alimentos) e o supressor da sinalização de citocina 3 (SOCS3) . O SOCS3 por sua vez inibi a fosforilação de JAK2 e ERK, estimulada pela leptina, e proporciona um mecanismo de feedback negativo no sistema de sinalização da leptina (FRÜHBECK, 2006) (Figura 2).

Figura 2. Função da fosfotirosinas da OB-Rb na sinalização de leptina



Fonte: Adaptado de FRÜHBECK, Gema. Intracellular signalling pathways activated by leptin. **Biochemical Journal**, v. 393, n. 1, p.7-20, 1 jan. 2006.

Algumas disfunções associadas à leptina, podem acarretar o mau funcionamento de sua via de sinalização, como a deficiência a leptina que em alguns casos está relacionado com a obesidade. Existem dois tipos de deficiência à leptina, congênita ou adquirida. No caso da indivíduos que apresentam deficiência congênita, esta é causada por mutações da leptina, ocasionando a desregulação no eixo hipotalâmico, contudo, esse distúrbio pode ser regulado com a administração da leptina (FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015). A reposição de leptina, neste caso, apresenta após alguns meses resultados de baixa ingestão de alimentos e aumentos do gasto energéticos, resultando assim em redução do índice de massa corporal do indivíduo (FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015). Em indivíduos com deficiência no receptor de leptina apresentam comportamentos similares ao da deficiência à leptina (TARTAGLIA et al., 1995 apud ALLISON; MYERS, 2014;). Já em indivíduos que têm deficiência a leptina adquirida, demonstram baixos níveis de massa corporal, que podem ser causadas por excesso de exercícios físicos e

estresse, que conseqüentemente resultam em redução na ingestão de alimentos. Um exemplo de doença decorrente dos baixos níveis de leptina é a amenorreia hipotalâmica, definida como a ausência de menstruação devido a disfunção no eixo-hipotalâmico-gonadal. A amenorreia hipotalâmica, assim como a deficiência congênita à leptina, possui como características: disfunção nas gônadas, tireoide, hormônio do crescimento e também nos eixos adrenais. Porém, igualmente ao que fora mencionado para deficiência à leptina congênita, pode ser regulada com reposição de leptina (FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015). É observado também efeito positivo ao tratamento de leptina em indivíduos com lipodistrofia ou lipoatrofia, definida como a perda parcial ou ausência de tecido adiposo e baixa secreção de leptina (MOON et al., 2011 apud FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015).

Em indivíduos obesos, a ingestão de alimentos calóricos e o estilo de vida sedentário adotado, afetam negativamente a função da leptina. Os níveis de leptina circulante em obesos aumenta drasticamente, isso se dá pelo fato dos níveis desse hormônio serem proporcionais aos níveis de tecido adiposo do organismo. Esse aumento dos níveis de leptina circulante pode promover resistência à leptina, o que resulta na ineficácia da função da leptina no controle energético corporal (FARR; GAVRIELI; MANTZOROS, 2015).

4.3 Resistência à Leptina

A resistência à leptina é dos fatores riscos que está envolvido com sobrepeso e obesidade (MORRIS, CHO, RUI, 2010 apud ZHOU; RUI, 2013). Essa disfunção metabólica é ocasionada pelo aumento de tecido adiposo, o que eleva proporcionalmente os níveis de leptina circulante. Este aumento afeta negativamente a função da leptina, interferindo na sinalização deste hormônio no sistema nervoso central, ou seja, no controle da ingestão, atrapalhando seu efeito na manutenção do peso corporal, se tornando assim um agravante no decurso da obesidade (CARO et al., 1996 apud ZHOU; RUI, 2013).

No SNC, a maioria dos neurônios que expressão LEPR-B fica separada da leptina circulante em virtude da presença da barreira hematoencefálica (BBB) (ZHOU; RUI, 2013). A leptina é ativamente transportada através da BBB até a sua saturação. Em indivíduos obesos, o nível de leptina circulante aumenta drasticamente e o transporte deste hormônio no cérebro é afetado negativamente, sendo um agravante da resistência à leptina (CRUJEIRAS et al., 2015; ZHOU; RUI,

2013). Um dos motivos deste agravante é devido a cascata de sinalização do LEPR-B, em que alguns não possuem a BBB, com isso o receptor fica diretamente exposto ao tráfego de leptina circulante, o que como consequência acaba prejudicando a sinalização do LEPR-B (COPPARI; BJORBAEK, 2012 apud ZHOU; RUI, 2013).

Existem outros fatores que podem ocasionar a resistência à leptina. A relação que se tem com o aumento da ingestão de alimentos calóricos com a resistência à leptina, acarreta deficiência nos acessos periféricos de suas ações nos sítios hipotalâmicos (EL-HASCHIMI, 2000). Além do mais, pode ocorrer a redução da expressão da LEPR-B na membrana plasmática, pois o LEPR-B é constitutivamente internalizado através da via endocitose e isso causa uma diminuição no tráfego e/ou aumento na endocitose, o que contribui para a resistência à leptina (BANKS; FARRELL, 2004 apud ZHOU; RUI, 2013). Na BBB, um dos mecanismos moleculares relacionados à resistência à leptina se dá devido ao transporte de leptina entre o tecido adiposo branco e o cérebro ser mediado por um transportador saturável. Como na obesidade os níveis séricos de leptina aumentam, esse receptor torna-se saturado, ou seja, o transporte através da BBB ficará prejudicado, interferindo assim na sinalização fisiológica da leptina no ARC do hipotálamo, ou seja, não ocorrerá os efeitos anorexígenos e de aumento do gasto energético (CRUJEIRAS et al., 2015).

A leptina estimula a expressão do anorexígeno fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o núcleo ventromedial (VMH) através de um mecanismo dependente de MC4R. A deficiência do MC4R resulta em uma inibição da via BDNF e isso gera a resistência à leptina (ZHOU; RUI, 2013).

Outros fatores que também estão relacionados com a resistência à leptina são: hiperleptinemia, inflamação e estresse do retículo endoplasmático, além da autofagia defeituosa (ZHOU; RUI, 2013). No entanto, um dos tratamentos não farmacológico da resistência à leptina é a prática de exercício físico, que resulta em aumento à sensibilidade à leptina, proporcionando assim a eficiência da via da leptina e em seu papel, o que reflete na diminuição do peso corporal (KELLY et al., 2012).

4.4 Exercício e Leptina

A prática de exercício físico aponta efeitos positivos na prevenção e no tratamento em indivíduos com sobrepeso e obesidade, e de suas comorbidades relacionadas. Entre os benefícios que a prática de exercícios físicos possibilita temos

o aumento da sensibilidade à insulina, melhora nos marcadores inflamatórios, bem como nos valores dos parâmetros antropométricos e clínicos. (GARCÍA-HERMOSO; RAMÍREZ-VÉLEZ; SAAVEDRA, 2018).

A resistência à leptina é uma disfunção metabólica influenciada pelo aumento do tecido adiposo que pode ser revertido com a prática regular de atividade física. Um estudo que avaliou a melhora da sinalização hipotalâmica com longa período de prática do exercício voluntário em camundongos obesos apresentou uma expressão maior da sinalização de leptina no ARC e reduziu a apoptose dos neurônios POMC no hipotálamo (LAING et al., 2016). Um outro estudo investigou o efeito do treinamento nos níveis de leptina em crianças com síndrome metabólica e foi possível notar uma melhora significativa da concentração desse hormônio e redução do risco da síndrome metabólica (KAMAL; RAGY, 2012).

Patterson et al. (2009) aponta que o exercício físico após o período de desmame produz uma redução a longo prazo do peso corporal em ratos alimentados com dieta que induz a obesidade (DIO). Nessa pesquisa foram utilizados ratos alimentados com dieta moderadamente rica em gordura (21% de proteína, 31% gordura e 48% de carboidrato, sendo que 50% é de sacarose) e houveram 3 etapas experimentais distintas entre si. No experimento 1 foram avaliados os efeitos a longo prazo de exercícios após desmame de 3 semanas sobre a sensibilidade de ratos sobreanoréticos, termogênicos e efeitos da atividade relacionada a leptina. Foram divididos em 3 grupos: sedentários por 13 semanas (Sed); exercitados (Ex) com livre acesso a roda de corrida; e grupo exercitado/sedentário (Ex/Sed), 3 semanas com livre acesso a roda de corrida e depois 10 semanas permaneceram sedentários. No experimento 2: efeito do exercício após desmame de 3 semanas e restrição calórica na expressão hipotalâmica de pSTAT3 e pERK após administração de leptina e a ligação ao receptor de leptina. Os ratos foram divididos em: grupo sedentário (Sed) por 3 semanas; grupo exercitado (Ex) livre acesso livre na roda de corrida por 3 semanas e grupo restrito (Rstr) permaneceram sedentários e foram restritos a 85% da ingestão calórica diária por 3 semanas. O experimento 3: efeito do exercício após desmame de 3 semanas e restrição calórica no desenvolvimento das projeções de ARC NPY/AgRP e α -MSH no núcleo paraventricular (PVN) em ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica. Os ratos foram divididos igualmente ao experimento 2. Resultados do experimento 1 mostraram que nas 3 primeiras semanas houve uma redução do peso corporal quando comparado os Ex com Sed. Na sétima semana o

peso corporal do grupo Ex foi 22% menor comparado com o grupo Sed e os níveis de leptina plasmática reduziram 62%. O grupo Ex/Sed, mesmo não realizando o exercício mantiveram o peso corporal reduzido, mas o ganho de peso e os níveis de leptina permaneceram com resultados intermediários ao grupo Sed e Ex. Na 13ª semana os ratos Ex tiveram 21% do peso corporal menor que grupo Sed. Não houve relação da diminuição do peso corporal com os níveis de leptina, glicose e insulina. Foi realizado um teste para avaliar a sensibilidade à leptina e os dados obtidos foram que no grupo Ex, depois de 4 h de administração da leptina a ingestão de alimento reduziu 80%, enquanto que no grupo Sed foi de 54%. A leptina também aumentou a temperatura do core em ambos os grupos. O exercício após 3 semanas aumentou o efeito anorético e termogênico da leptina. No grupo com restrição calórica houve redução significativa do peso corporal, porém não apresentou associação com os níveis de leptina. Depois da administração de leptina, verificou-se expressão significativa de pSTAT3 em neurônios do ARC, VMN e DMN nos grupos Sed, Ex e Rstr. O grupo Ex demonstrou aumento significativo na fosforilação de no ARC, quando comparado com o grupo Sed. Já no grupo Rstr os dados da expressão do pSTAT3 no ARC são intermediários se comparados com os grupos Sed e Ex. Não houve correlação dos níveis de leptina plasmático com a expressão do receptor de leptina. Foi avaliado o processo de AgRP e α -MSH após 3 semanas de exercício, no entanto não foi observado efeito significativo na densidade da fibra entre os grupos Sed e Ex. Quando tomados em conjunto, os resultados das 3 etapas experimentais mostram que o exercício possui eficácia impar em promover o aumento da sensibilidade à ação da leptina e que isso resultou em importante redução no peso corporal dos animais.

A pesquisa Carhuatanta et al. (2011) investigou a hipótese de que o exercício voluntário seria capaz de alterar o controle do balanço energético central independente da composição da dieta. Para tanto utilizaram camundongos machos C57B6J com o receptor de leptina (LRb) marcado com proteína fluorescente verde. Estes foram divididos em 4 grupos, com 7 em cada grupo: sedentário com ração (SC), sedentário com dieta hiperlipídica (SH), exercitado com ração (EC) e exercitado com dieta hiperlipídica (EH). Os camundongos exercitados ficavam em gaiolas individuais com roda de corrida com atividade monitorado continuamente, obtendo uma distância de 8.73 ± 0.19 km a uma velocidade de 15.21 ± 0.45 m/min, durante 6 semanas. Os resultados mostraram que o grupo exercitado com dieta

hiperlipídica diminuiu significativamente peso corporal comparado com o grupo SH. O gasto energético aumentou significativamente no grupo exercitado. Houve redução na concentração de leptina no grupo EH comparado com o grupo SH.

Izadpanah et al. (2012) analisaram os efeitos de uma intervenção com dieta e exercícios por 14 dias nas citocinas inflamatórias, lipídicas séricas e outros marcadores séricos de saúde metabólica em 21 crianças e jovens (média 13.0 ± 0.5 anos) com sobrepeso ou obesidade. Nas refeições da dieta continham de 12 a 15% de gordura (razão de ácido graxo polinsaturada-saturada 2.4:1), 12-20 de proteína e 65-70% em carboidratos, principalmente os não refinados e ricos em fibra dietética. O protocolo de intervenção do exercício físico consistia em 2 à 2:30 horas de atividade supervisionada por dia, abrangendo o tênis, jogos na praia ou ginástica. Os resultados desse estudo mostraram que após a intervenção os níveis séricos de lipídeos, as características físicas, a pressão sanguínea, glicose e insulina tiveram melhoras significativas, com exceção do HDL, que não apresentou mudanças significativas. Houve também uma diminuição significativa nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e foi observado aumento de adiponectina. No caso dos níveis séricos da leptina, uma redução de 45% fora constatada. Também foi verificado a presença de correlação dos níveis de leptina com o IMC. Com isso, esse estudo comprova que intervenções com a dieta e exercícios, mesmo que por curto período de tempo, podem melhorar os aspectos inflamatórios e minimizar os distúrbios metabólicos em crianças com sobrepeso ou obesas. Um dos achados mais interessantes desse estudo, certamente foi a redução nos níveis de leptina, uma vez que isso pode significar melhora na sensibilidade a esse hormônio, restaurando assim sua capacidade de promover saciedade através do controle hipotalâmico. Tal controle reestabelecido irá colaborar para a manutenção do peso corporal dessas crianças em longo prazo.

Em estudo posterior, Blüher et al. (2014), buscaram avaliar o efeito do exercício físico combinado e intervenção como dieta sobre a irisina, adipocinas e marcadores inflamatórios em crianças obesas durante 1 ano. Participaram dessa pesquisa 65 crianças obesas ou com sobrepeso com idade entre 7 e 18 anos. Foi realizado uma intervenção combinada com exercícios/estilo de vida que utilizou o programa Conceito Leipzig: terapia de adiposidade para crianças em idade escolar (KLAKS), composto de 150 min por semana, com um total de 39 sessões de exercício físico por ano. Foram realizadas semanalmente sessões de exercícios

resistidos (leg press, extensão de perna, flexão de perna, dorsi de flexão posterior, remo, rosca bíceps e extensão de tríceps com equipamento de peso de anilha) e de endurance (realizado em esteiras e bicicletas ergométricas). Também era incluso nutricionista, psicólogo, médico especialista em obesidade e aulas para os pais. Os resultados demonstram que a irisina não teve nenhuma relação significativa com os marcadores de obesidade, nem com as adipocinas ou marcadores inflamatórios, mas verificou que seus níveis aumentaram significativamente após a intervenção. Também apresentou uma melhora significativa nos parâmetros antropométricos e clínicos. Os níveis de glicose e insulina apresentaram positivos efeitos significativos depois da intervenção, no entanto não obteve diferenças nos parâmetros do metabolismo de lipídio. A leptina teve uma diminuição significativa depois do programa de exercícios e está diretamente relacionado com as mudanças do desvio padrão da razão cintura e altura e com o desvio padrão do IMC. De forma geral, a intervenção durante um ano em crianças e adolescentes acarretou melhoras no perfil da obesidade e nos marcadores inflamatórios, mesmo sendo influenciado pelos hormônios da puberdade. Um fator interessante deste estudo mostrou que a leptina apresentou efeitos positivos na relação cintura e quadril, além da diminuição do IMC que já se havia comprovado nos estudos anteriormente citados. Este fato demonstra que o aumento da sensibilidade à leptina está diretamente relacionado com a diminuição do tecido adiposo, isso se deve a função primordial da leptina que é inibir a ingestão de alimentos e aumentar o gasto energético.

Queiroz et al. (2014) tiveram como objetivo analisar o efeito do treinamento físico (durante os períodos de 4 e 8 semanas) em ratos alimentados com dieta com alto teor de açúcar (HSD) sobre os níveis circulantes de leptina, e suas ações periférica, mesurando os níveis de mRNA de leptina e de seu receptor OB-Rb e efeitos hipertróficos no tecido adiposo branco retroperitoneal (rWAT). Os ratos foram divididos em grupos: sedentários e alimentados com ração (S-STD, n=12), treinados e alimentados com ração (T-STD, n=12), sedentários com dieta de alto teor de açúcar (S-HSD, n=12) e treinado com dieta de alto teor de açúcar (T-HSD, n=12). A dieta HSD foi composta de 68% de carboidrato, 33% de ração, 33% de leite condensado e 7% de sacarose. Depois do desmame, os camundongos foram submetidos a um treinamento em esteira ergométrica, em que o protocolo consistiu em sessões de corrida diárias com aumento gradual da intensidade. Os resultados apontaram que a ingestão da HSD aumentou o índice de gordura no período de

quatro semanas e que nem mesmo o exercício físico foi capaz de prevenir totalmente este aumento. Foi observado que o exercício induziu redução significativa do índice de gordura no período de 8 semanas. Notou-se que a aumentou o rWAT de aproximadamente 115% no grupo S-HSD em comparação com o grupo T-HSD, enquanto a prática de exercício não impediu essa alteração no grupo T-HSD. A HSD gerou o aumento de 65% nos níveis de leptina no grupo Sedentário quando comparado a seus congêneres alimentados com dieta padrão. Ainda que, a dieta com o exercício tenha aumentado os níveis de leptina no sangue, a intervenção com exercício de endurance durante o período de 4 semanas acarretou uma diminuição nos níveis deste hormônio comparado com o grupo sedentário em dieta. Já no período de 8 semanas no grupo de T-HSD, não houve o mesmo efeito positivo nos níveis de leptina, obtendo um resultado maior do que o observado no período de 4 semanas. Além disso, foi verificado que com a HSD a expressão de Lep mRNA foi quadruplicada durante o período de 4 semanas e a prática de exercício físico não foi capaz de impedir esse aumento. De forma geral, as intervenções com exercícios promoveram melhoras na via da leptina.

Na pesquisa de Haghshenas et al. (2014) investigo-se a resposta dos principais hormônios reguladores da ingestão de alimentos em oito semana de treinamento de resistência. Foram utilizados 28 ratos machos *Wistar*, divididos em 4 grupos contendo 7 ratos em cada um da seguinte forma: grupo controle com dieta padrão (CSD), grupo de treinamento de resistência com dieta padrão (ESD), grupo controle com dieta hiperlipídica (CHFD) e grupo treinamento de endurance com dieta hiperlipídica (EHFD). A dieta padrão era composta de 69.9% carboidrato, 16.1% proteína e 14% de gordura, enquanto que a dieta hiperlipídica foi composta por 49.9% carboidrato, 13.1% proteína e 37% de gordura. O treinamento foi realizado 5 dias na semana, durante 8 semanas. O protocolo foi realizado em uma esteira e adaptado durante o programa, inicialmente 15 min/dia a uma velocidade de 15 m/min, depois 50 min/dia a uma velocidade de 25 m/min e 0% de inclinação da esteira. O grupo controle foi colocado na esteira, mas sem movimento. Os resultados mostram que houve uma redução significativa do peso corporal no grupo EHFD entre a 4 e 8 semanas comparada com o grupo CHFD. O hormônio peptídeo YY (PYY), que inibi a ingestão de alimentos, teve seus níveis diminuídos nos grupos CHFD e EHFD em comparação com CSD e ESD. De forma interessante, os níveis de PYY3 no grupo EHFD se mostraram mais elevados que no grupo CHFD.

Entretanto não foi verificada diferença significativa nos níveis de grelina, insulina e leptina entre os grupos. Os níveis de glicose, triglicérides, colesterol e LDL-C aumentaram no grupo CHFD em comparação com o grupo CSD. No entanto, o exercício foi capaz de atenuar tal efeito. Os resultados mostraram que houve uma melhora nos dados antropométricos e metabólicos no grupo exercitado comparado com o controle, demonstrando que o exercício pode auxiliar na melhora da obesidade. No entanto, os resultados não exibiram um decréscimo os níveis de leptina o que diferiu da literatura até o momento desse estudo. Tal diferença pode ter se dado devido ao fato da dieta hiperlipídica utilizada ter um conteúdo lipídico menor, uma vez que a maioria das dietas hiperlipídicas apresentam cerca de 60% de seu conteúdo proveniente da gordura enquanto a desse estudo estava abaixo de 40%.

Tan et al. (2014) investigaram as mudanças na composição corporal, taxa FATmax, VO_{2max} , perfil lipídico, atividade da lipoproteína lipase (LPL), concentração de leptina e glicose em um grupo de mulheres de meia idade antes e após o treinamento FATmax em 10 semanas. Participaram 30 mulheres entre 45 a 59 anos, sendo divididas em grupo controle e grupo de exercício, composto por 15 em cada grupo. O grupo de exercício realizou treinamento físico supervisionado na intensidade individualizada da FATmax (foi executado teste de corrida e caminhada para ser mensurada o FATmax) por 10 semanas, sendo um total de 50 sessões de treinamento para cada participante. O grupo controle foi instruído a manter atividades físicas habituais, mas sem prescrição durante o período experimental. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa na composição corporal entre os dois grupos antes da intervenção. Já após 10 semanas de treinamento FATmax houve diminuição significativa da massa corporal, IMC, porcentual de gordura corporal, massa adiposa, massa abdominal e a circunferência da cintura, enquanto que o grupo controle não apresentou diferença. As concentrações de triglicérides diminuíram significativamente, mas não houve mudanças nos níveis de colesterol total e nem no HDL-C no grupo de exercício. Os níveis de glicose diminuíram significativamente após o treinamento de FATmax. Os níveis séricos de leptina apresentaram uma redução significativa no grupo de exercício. Tal redução indica que esse protocolo de exercícios foi capaz de aumentar a sensibilidade à leptina, que em contrapartida pode ter colaborado com os efeitos do exercício sobre a composição corporal dessas mulheres, uma vez que a atividade recuperada desse

hormônio aumenta o gasto energético após as refeições, consequentemente, aumentando a taxa metabólica basal dessas mulheres.

Borg, Andrews e Watt (2014) investigaram se o treinamento de endurece eleva a sensibilidade hipotalâmica da leptina e grelina, independente dos efeitos agudos mediado pelo exercício. O experimento foi realizado com camundongos, separados em: grupo sedentário com ração (n=20), treinado com ração (n=20), dieta hiperlipídica (HFD) sedentário (n=20) e HFD treinado (n=20). O treinamento foi realizado em uma esteira motorizada, com uma inclinação de 5°, em uma velocidade final de 18 m/min por 70 min. Era praticado 5 dias na semana durante 6 semanas. Os resultados deste estudo mostraram que houve uma redução do peso corporal, do depósito de gordura epididimal e os níveis de glicose sanguínea nos grupos treinados. Os níveis plasmáticos de leptina aumentaram com a dieta hiperlipídica, no entanto não houve diferença significativa após submetido ao exercício, assim como também os níveis plasmáticos de insulina. Durante o período escuro os ratos se alimentam em maior proporção, sendo assim foi injetado leptina antes da fase escura para examinar os efeitos fisiológicos normais dos padrões de alimentação. A leptina reduziu a ingestão de alimentos, porém não apresentou diferença estatística em entre o grupo dieta e o grupo dieta com exercício depois de 5 ou 24 horas. Além disso, os efeitos anorexígenos da leptina não foram influenciados pela dieta hiperlipídica ou pelo exercício físico, ou seja, não houve resistência à leptina. O mesmo procedimento foi realizado com a grelina, no então houve um aumento da ingestão de alimentos após 5h da administração da grelina comparado com a salina, mas não ocorreu efeito significativo a resposta da dieta ou do exercício, ou seja, nem a HFD e nem o exercício influenciaram nos efeitos orexígenos da grelina. Também foi avaliado o impacto da dieta e do exercício na sinalização da leptina no núcleo arqueado (ARC) e no núcleo ventromedial (VMH) a partir da fosforilação do STAT3 e Tyr⁷⁰⁵. Entretanto, não foi observado nenhuma diferença estatística entre os grupos, mas foi notificado que a fosforilação de STAT3 e Tyr⁷⁰⁵ tendeu a ser reduzida nos camundongos alimentados com HFD quando comparado com os que se alimentaram de ração. Contudo, os dados apresentados por este artigo não apresentam efeitos significativos no exercício físico nos níveis plasmáticos de leptina e nem na sua sinalização no hipotálamo. Um dos fatores que podem ter influenciado nos resultados apresentados, em que não apresentaram resistência à leptina e o efeito positivo do exercício físico aumentando a sensibilidade deste hormônio, pode

ter sido a dieta hiperlipídica com apenas 36% de gordura, sendo que as dietas geralmente contém 60% teor de gordura, possibilitando assim criar resistência à leptina nos camundongos, o que não foi o caso deste estudo. Além disso, o tempo que foi administrada a dieta hiperlipídica antes do exercício pode também ter sido demasiadamente curto para induzir resistência à leptina.

No estudo de Kurosaka et al. (2015), avaliou-se o efeito do exercício habitual e dieta restritiva em níveis de triglicérides (TGs) hepático, níveis séricos de leptina e o tamanho da histologia de adipócitos no tecido adiposo periepididimal em ratos Zucker fatty (ZF), durante 12 semanas. Esses ratos apresentam uma mutação nos genes do receptor de leptina provocando o aumento do apetite e ganho de peso. Os animais foram colocados em gaiolas individuais e separados em grupos magros (L), sedentários (Sed), sedentário + dieta restritiva (Sed+DR) e treinados+ dieta restritiva (Tr+DR). O grupo Tr+DR, tiveram livre acesso a roda de corrida, que foi monitorada por um ergômetro e obteve uma média de 2,533 m/24h de distância. Os resultados apresentam que o grupo Sed teve um aumento significativo da gordura corporal em comparação com os grupos Sed+DR e Tr+DR, mas não houve diferença significativa entre os grupos Sed+DR e Tr+DR. Notou-se que o grupo Tr+DR diminuiu significativamente a gordura hepática quando comparado o grupo Sed. Os níveis de TG hepático diminuíu significativamente em comparação com os grupos Sed e Sed+DR. Os níveis séricos de leptina mostraram um aumento significativo nos grupos Sed, Sed+DR e Tr+DR em comparação com o grupo L, porém nos grupos Sed e Sed+DR, esses níveis são mais elevados que no grupo Tr+DR. O depósito de gordura periepididimal estava aumentada significativamente nos grupos Sed, Sed+DR e Tr+DR em comparação com o grupo L. Ao comparar o tamanho do adipócito periepididimal notou-se que os grupos Sed, Sed+DR e Tr+DR apresentaram adipócitos maiores que no grupo L, mas os dos grupos Sed e Sed+DR eram significativamente maiores do que os grupo Tr+DR. Desta forma, pode-se concluir que a prática de atividade física pode diminuir os níveis séricos de leptina, possibilitando o aumento da sensibilidade desse hormônio. Em consequência disso, gera uma melhora no papel da leptina, diminuindo assim em melhor acúmulo de gordura corporal nesses animais.

O estudo de Lee e Kang (2015) examinou os efeitos de um programa de exercício regular nos níveis séricos de adipocinas e controle glicêmico em crianças obesas e com diabetes tipo 2. Para o estudo, 10 crianças que compõem o grupo de

obesos (OB, 16.7 ± 0.19 anos), 10 crianças com peso normal compõe o grupo controle (CO, 15.0 ± 0.01 anos) e 10 crianças inseridas no grupo Diabetes tipo 2 (T2DM) (16.8 ± 0.22 anos; terapia com metformina: $n=6$; terapia com repaglinida: $n=2$). Durante o programa de exercício físico aeróbico, os participantes nas semanas 1 a 4 caminharam/correram durante 30-40 minutos a 50% do $VO_{2\text{máx.}}$, supervisionado por um profissional de educação física. Nas semanas 5 a 12, os participantes realizaram exercícios similares, mas com 40-50 minutos a 60% do $VO_{2\text{máx.}}$. Antes e após cada sessão foi realizado 5 minutos de aquecimento e volta à calma. Os resultados mostraram que antes de realizarem o programa de exercício físico, os valores da gordura corporal, IMC e a porcentagem de gordura nos grupos OB e T2DM eram superiores ao grupo CO. Após as 12 semanas de intervenção de exercício físico esses parâmetros nos grupos OB e T2DM diminuíram significativamente, assim como os níveis de colesterol total, triglicérides e LDL-c. Já os níveis de HDL-c aumentaram significativamente nos grupos OB e T2DM, depois do programa de exercício. Os níveis de leptina no período pré exercício eram maiores nos grupos OB e T2DM que nos controles, no entanto, após 12 semana realizando o programa de exercícios os grupos diminuíram significativamente esses níveis. O exercício aeróbico regular mostrou melhoras nos parâmetros corporais e nos níveis de leptina nas crianças obesas e com diabetes tipo 2. Esses resultados apontam que o exercício pode prevenir futuras doenças metabólicas causadas pela obesidade e diabetes, assim como colaborar com o controle do peso e da glicemia.

Ozcan et al. (2015) avaliaram os efeitos dos exercícios de curto e longo período em adipocinas em mulheres de meia idade sedentárias. Participaram do estudo 40 mulheres sedentárias com média de idade de 35 ± 5 , divididas em 2 grupos: grupo exercício aeróbico (AE, $n=20$) e grupo de exercício do core (CE, $n=20$), que praticaram 4 sessões semanais de exercício durante 16 semanas. Os protocolos consistem em sessões de 1 hora com exercícios de aquecimento (10 min), exercícios principais (35-40 min, para o CE; 3 séries/dia, 10 repetições/série, 1-2 minutos de descanso, para AE; com intensidade de 60% a 70% de suas frequências cardíacas) e exercícios de alongamento (10 min). Ao final do protocolo o $VO_{2\text{max}}$ aumentou, enquanto que o IMC, o peso corporal e a massa adiposa diminuíram significativamente em ambos os grupos. Houve um aumento significativo nos níveis de adiponectina após 16 semanas nos dois grupos. Contudo, o mesmo comportamento não fora verificado para os níveis de leptina, no entanto a sua

concentração se mostrou reduzida ao final das primeiras 8 semanas, comparado com o início da intervenção. Já nas 8 semanas subsequentes esse efeito não foi mantido. Como em ambos os protocolos houveram efeitos positivos na composição corporal, pode se especular que apesar de não ter sido observada diferença na leptina, os protocolos de exercício podem ter induzido alguma melhora na sinalização desse hormônio.

Em um estudo que teve como principal intuito avaliar os níveis circulatórios de irisina antes e depois de um programa de atividade física para crianças, Palacios-González et al. (2015) verificaram que tal programa foi eficiente em reduzir significativamente a concentração de leptina em crianças obesas. E que houve correlação significativa e positiva entre a irisina e a leptina antes e após a intervenção. Além do mais, o decréscimo total de leptina mostra uma alta relação com a redução total de irisina. Sendo assim, podemos concluir que além da leptina estar diretamente relacionada com IMC, também indica alta relação com os níveis de irisina.

Na pesquisa realizada por Racil et al. (2016) comparou o efeito do treinamento intervalado de intensidade moderada (MIIT) com o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) para determinar o risco metabólico cardíaco, composição corporal e níveis de leptina no sangue em adolescentes obesas do sexo feminino. O período de intervenção teve duração de 12 semanas. As participantes foram divididas randomicamente em 3 grupos: grupo MIIT (n=16), grupo HIIT (n=17) e grupo controle (grupo sem nenhum exercício, n=14). Ambos os treinamentos foram realizados em uma pista de atletismo e tiveram o mesmo protocolo, porém com intensidades diferentes. A intensidade do HIIT é de 100%/50% da velocidade aeróbica máxima (MAS), enquanto que o MIIT varia de 80%/50% da MAS. Foi recomendado que mantivessem a dieta usual durante a intervenção e também realizada uma análise para avaliar a ingestão de alimentos. No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos e nem pré e pós intervenção. Já os resultados de peso corporal, IMC Z-score e a porcentagem do peso corporal tiveram uma redução significativamente, porém houve uma diferença positiva no grupo HIIT em comparação com os grupos controle e MIIT. Pode notar que diminuíram também os níveis da frequência cardíaca ($HR_{máx}$ e HR_{rep}), pressão arterial sistólica e diastólica. No caso do $VO_{2máx}$, aumentou significativamente após os dois programas de exercício. A circunferência da cintura diminuiu significativamente somente no grupo

HIIT, quando comparado com o pré exercício. Os seus níveis de glicose e insulina no sangue diminuíram significativamente. A concentração de leptina no sangue apresentou mudanças positivas após o programa de treinamento, com $-22.31 \pm 6.58\%$ no grupo HIIT e $-23.20 \pm 10.18\%$ no grupo MIIT. Depois da intervenção, os níveis de leptina foram associados com a porcentagem do peso corporal no grupo HIIT e com o $VO_{2\text{máx}}$ no grupo MIIT. Com isso, é possível comprovar que ambos os treinamentos apresentam melhoras significativas nos níveis de $VO_{2\text{máx}}$ e nas concentrações de leptina no sangue. No entanto, o HIIT apresentou resultados mais eficientes que o MIIT. No caso da leptina, o programa MIIT reduziu mais a concentração deste hormônio quando comparado com o HIIT. Mais estudo serão necessários para verificar o por que dos diferentes comportamentos da leptina em virtude de diferentes intensidades de exercício.

Um estudo conduzido em crianças e adolescente com sobrepeso e obesidade, durante o período escolar buscou esclarecer as mudanças induzidas a partir de intervenção de exercício físico em níveis plasmáticos de adipocinas, marcadores inflamatórios e perfil lipídicos. (NASCIMENTO et al., 2016). Também avaliou a associação de adipocinas com as alterações inflamatórias, perfil lipídico e resistência à insulina. Participaram desse trabalho 117 crianças e adolescentes (5-17 anos, média de 10.2 ± 2.6 anos) com sobrepeso ou obesidade e comportamento sedentário, divididas em dois grupos: exercício físico (PE; $n=80$) e controle (C; $n=37$). A intervenção consistiu em um programa de exercício físico de 8 meses (correspondente ao período do ano escolar). Foi realizado um aconselhamento nutricional, seguindo refeições equilibradas de acordo com a Portuguese Food, além de fornecer o programa *Afina-te* que contém informações nutricionais on-line. Além das aulas regulares de Educação Física que são realizadas 3 vezes na semana, foi incluído o programa de exercício físico para o grupo PE, sendo realizado duas vezes na semana (5 horas) com exercícios de intensidade moderada a vigorosa. As atividades de treinamento vigoroso eram realizadas em 30 min, compostas por circuitos aeróbicos, treinamento de resistência, coordenação e equilíbrio, utilizando bolas, arcos, cordas e exercícios de calistenia. As sessões incluíam 15 min de aquecimento com resistência aeróbica e flexibilidade, 10 min de jogos e 5 min de alongamento. Os resultados mostraram correlação da diminuição da leptina com as reduções observada no IMC, gordura corporal, triglicérides e valores de $HOMA_{IR}$.

Esse trabalho fortaleceu o conceito da importância da atividade fisiológica da leptina no controle ponderal e também no controle metabólico de forma geral.

Sponton e colaboradores (2017) verificaram a circulação das concentrações de adipocitocinas (leptina, adiponectina e TNF- α) em ratos treinados com dieta hiperlipídica. Para tanto foram divididos em quatro grupos: grupos controle (dieta padrão, C e com dieta hiperlipídica, H) e grupos de exercício (CE e HE). O treinamento foi realizado durante 8 semanas em sessões de 60 min/dia, 5 dias/semana a 50-60% máximo de corrida na esteira. Depois do treinamento, o grupo de HE apresentou melhoras significativas em comparação com H. Em relação a adiponectina não foi observada diferença entre os grupos, porém nos marcadores pró-inflamatórios (leptina, TNF- α , MCP-1 e PAI-1), houve aumento no H, que foram revertidos no HE. Em relação ao ObR no corpo caloso, não houve alteração quando comparado o H com C e nem em ambos os grupos exercitados. Já na artéria femoral foi possível analisar que a expressão de ObR diminuiu no H comparado com o grupo C. Contudo o exercício foi capaz de reverter esse feito da dieta. Com isso, concluiu-se que a exercício aeróbio influencia positivamente nos níveis de leptina e também na expressão de ObR em ratos com dieta. Isso significa, que o exercício físico promove o aumento da sensibilidade à leptina e maior expressão do seu receptor, sendo eficiente na sua sinalização e consequentemente no papel de controle de apetite e homeostase energética.

No estudo realizado por Vardar et al. (2017) foi analisado o efeito do treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) nas concentrações de adipocinas plasmáticas em jovens sedentárias com sobrepeso ou obesidade. Participaram do estudo 12 meninas (21.7 ± 3.8 anos) com estilo de vida sedentário e que apresentavam sobrepeso e obesidade ($IMC = 29.2 \pm 2.6$ kg/m² e tecido adiposo = 28.0 ± 5.2 kg). Foi recomendado que as participantes mantivessem a alimentação e a prática de atividade física cotidiana. O programa HIIT consistia de duas sessões semanais, não consecutivas, por 3 semanas. Os resultados encontrados não apresentaram diferenças significativas nos padrões antropométricos, nos níveis de glicose, insulina e nos níveis de HOMA-IR. Por outro lado, houve aumento nas concentrações de adiponectina nos 5 min após o treinamento, em comparação com 90 min e o primeiro resultado antes do treinamento do primeiro dia, no entanto os níveis de adiponectina nos 90 min, tanto do dia 1 quanto do dia 19 não foram significativamente diferentes do primeiro resultado antes de iniciar o exercício. A

concentração plasmática de leptina diminuiu significativamente tanto avaliada 5 min quanto 90 min depois quando comparado com os resultados antes de iniciar o protocolo. Foram observados, valores negativos do delta para as concentrações de leptina entre 0-5 min, 0-90 min e 5-90 min tanto no primeiro dia, quanto no dia 19. Foi também verificada a associação da leptina com IMC e a massa adiposa no primeiro dia do período de treino. Conclui-se que não houve melhora significativa nos níveis plasmáticos de adipocinas, nem mesmo os valores antropométricos. Um dos fatores que pode ter influenciado esses resultados negativos, foi o volume do treinamento na semana, possivelmente se aumentasse o número de sessões para 3 dias e a quantidade de semanas avaliadas, poderia ter obtido mais efeitos positivos. Mesmo assim, houve uma redução significativa nos níveis de leptina nas jovens com sobrepeso e obesidade após a aplicação do protocolo HIIT, o que demonstra que a prática de exercício físico de alta intensidade pode proporcionar melhoras na sensibilidade à leptina, permitindo que a função deste hormônio seja eficaz, melhorando a qualidade de vida dessas jovens.

De forma mais específica, Corgosinho e colegas (2017), verificaram a influência do polimorfismo de LEPR nos níveis séricos de neuropeptídeos orexigênicos (NPY, MCH e AgRP) e anorexígenos (leptina e α -MSH) em adolescente obesos submetidos a 1 ano de terapia multicomponente de perda de peso, incluindo aconselhamento médico, nutricionista, psicológico e treinamento físico. Para tanto participaram do estudo 76 adolescentes brasileiros obesos (15-19 anos) que se inscreveram no Programa Multicomponente de Obesidade da Universidade Federal de São Paulo. A alimentação dos participantes foi estabelecida a partir dos níveis recomendados da ingestão dietética de referência (DRI). O programa de treinamento foi praticado 3 vezes na semana por 1 ano, integrando 30 minutos de treinamento aeróbio (corrida na esteira) com 30 min de treinamento de resistido (a carga e a intensidade dos exercícios foram adaptadas a cada semana, variando as repetições de 15-20, 10-12 e 6-8, respectivamente, para 3 séries), por sessão. Para analisar dos dados, foram divididos em grupos com base no genótipo: TT (sem mutação) e CT + CC (com mutação). A distribuição variante de genótipos foram as seguintes: TT=50%; CT=44%; CC= 6%. Os resultados mostraram que tanto no grupo TT como no grupo CT+CC, depois da intervenção apresentaram redução significativa no peso corporal, IMC, gordura corporal (Kg e porcentagem), gordura visceral e subcutânea, também a relação visceral/subcutânea e aumentou

significativamente a massa magra (Kg e porcentagem). Antes da intervenção o grupo TT apresentou hiperleptinemia e após 1 ano de tratamento houve redução estatística nos níveis de leptina. Entretanto, não foi observado diferença nos neuropeptídeos. Já o grupo CT+CC mostrou um estado de hiperleptinemia antes da intervenção e apresentou positiva correlação do neuropeptídeo MCH com AgRP e NPY. Após a intervenção foi observado que o AgRP aumentou e NPY diminuiu estatisticamente e também reduziu a relação de NPY/AgRP. Ao comparar os grupos, ambos tiveram melhoras na composição corporal, no entanto o grupo TT apresentou uma resposta mais significativa à terapia do que o grupo CT+CC, como evidenciado pelo Δ significativamente mais alto do IMC e dos níveis de leptina. Sendo assim, o balanço energético no grupo TT é influenciado pelos níveis de leptina, que após a intervenção durante um ano teve os seus níveis reduzidos e acarretou a melhora nas funções da leptina, refletindo na melhora da composição corporal. No caso, do grupo CT+CC o que influenciou no balanço energético foram os níveis de neuropeptídeos orexígenos, que com sua redução melhorou também os aspectos antropométricos.

Uma pesquisa muito interessante investigou se as condições ambientais poderiam interferir nos efeitos do exercício sobre os níveis circulantes de leptina, adiponectina e grelina em humanos (LAURSEN et al. 2017). Participaram desse estudo 11 indivíduos, praticantes de atividade física de 1-2 vezes por semana, do sexo masculino (idade= 25 ± 4 anos, altura= 178 ± 5 cm, peso= 79.4 ± 13.5 kg, gordura corporal= $14.7\pm 3.6\%$, $VO_{2pico}=54.6\pm 12.0$ ml.kg⁻¹.min⁻¹). Foram realizadas 3 sessões de exercício físico, com intervalo entre de 4 a 7 dias entre cada sessão. Os participantes pedalarão com uma potência de 60%, durante 1 hora nas seguintes condições ambientais: clima quente (33°C, 60% humidade), frio (7°, 60% humidade) e temperatura ambiente (20° C, 60% humidade). No final do exercício, foi realizado um período de recuperação de 3 horas em decúbito dorsal em uma temperatura de ~22°C. Os resultados demonstraram que houve maior consumo de oxigênio em condições quentes e menor em condições frias, quando comparados com a temperatura ambiente. Durante a recuperação não houve diferença no consumo absoluto ou relativo de oxigênio entre as temperaturas. As concentrações de adiponectina e grelina não apresentaram nenhuma alteração nas diferentes condições de temperatura. Em relação a leptina, apesar de não haver diferença entre as três condições de temperatura investigadas, o exercício foi capaz de reduzir

seus níveis. Com isso, pode-se observar que o exercício é capaz de induzir redução nos níveis de leptina independentemente da temperatura ambiental.

Já Rocha-Rodrigues et al. (2017) analisaram a eficácia do exercício físico como estratégia preventiva (VPA) e terapêutica (ET) contra adiposopatia e respostas endócrinas relacionadas em ratos submetidos a uma dieta isocalórica. O estudo foi realizado com ratos machos *Sprague-Dawley* (n=60), em que foram alimentados com dieta padrão (35 Kcal% gordura, 47 Kcal% carboidratos e 18 Kcal proteína) ou dieta hiperlipídica (HFD, 71 Kcal% gordura, 11 Kcal% carboidrato e 18 Kcal% proteína) durante 17 semanas. Os animais foram divididos em 4 grupos: dieta padrão e sedentário (SS, n=10), dieta padrão e atividade física voluntária (SVPA, n=10), dieta hiperlipídica e sedentário (HS, n=10), e dieta hiperlipídica e atividade física voluntária (HVPA, n=10). Após 9 semanas de dieta, os grupos SS e HS foram submetidos por 8 semanas ao programa terapêutico, constituindo o grupo de dieta padrão e treinamento de endurance (SET, n=10), e dieta hiperlipídica e treinamento de endurance (HET, n=10). Os animais dos grupos com treinamento voluntário tiveram livre acesso a uma roda de corrida durante 17 semanas. O treinamento terapêutico foi de 60 min/dia de corrida na esteira com uma velocidade inicial de 15 m min⁻¹, com aumento gradual durante o programa até 25 m min⁻¹. Os animais dos grupos SS e SH foram colocados na esteira 5 dias/semana por 60 min para expor os animais sedentários a condição ambiental semelhante, no entanto sem promover adaptação de treinamento físico. Os resultados demonstraram que em 17 semanas a HFD e VPA não modificou o peso corporal, no entanto houve um aumento significativo na relação adiposidade visceral/ peso corporal e o peso de cada depósito de gordura nos animais HS comparado com os SS. O treinamento terapêutico diminuiu o peso corporal e a adiposidade visceral em ambos os grupos comparado com os grupos HS e SS e também reduziu o tecido adiposo mesentérico (mWAT), retroperitoneal (rWAT) e epididimal (eWAT) em ambos tipos de dieta. Já a atividade física voluntária diminuiu o mWAT em ambos os tipos de dieta e diminuiu o rWAT e eWAT somente nos animais HFD. As duas intervenções, VPA e ET reverteram a elevada porcentagem de adipócitos grandes induzidos pela HFD. A dieta HFD aumentou os níveis de leptina no eWAT, mas não alterou a leptina plasmática e a grelina plasmática. Por outro lado, o grupo HSVA apresentou redução na leptina do eWAT comparado com HS. Já o ET diminuiu a proteína plasmática e a leptina em eWAT. A leptina plasmática se mostrou positivamente relacionada com

adiposidade visceral, peso corporal e HOMA-IR e relação negativa com o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI), entretanto não demonstrou correlação com leptina presente no eWAT. Esses resultados nos fizeram perceber que ambas intervenções melhoraram o perfil metabólico dos ratos, mas o programa terapêutico apresentou melhora mais pronunciada. A leptina plasmática diminuiu significativamente, o que indica aumento da sua sensibilidade. Um dos fatores que podem confirmar essa afirmação é a correlação positiva da leptina com o peso corporal, a adiposidade visceral e a HOMA-IR, porém não pode ser concluída com apenas os dados apresentados no estudo, ou seja, não foi avaliada a sua sinalização.

A pesquisa realizada por Carvalho et al. (2018) teve como objetivo avaliar se em camundongos com dieta hiperlipídica, o efeito do exercício físico isolado, ou seja, sem modificação do peso corporal, teria efeito na ação da insulina e leptina no hipotálamo, sobre a sensibilidade à insulina periférica e a homeostase da glicose. Para tanto, camundongos foram divididos em grupos controles (sem dieta hiperlipídica, C e com dieta hiperlipídica, H) e grupos de exercício (CE e HE). Os grupos de exercícios, ficavam por 5 dias em gaiolas individuais, podendo correr livremente e nos outros 2 dias, voltam para as gaiolas em grupos. Este protocolo foi realizado durante 10 semanas. Os resultados demonstraram redução nos depósitos de gordura perigonadal e retroperitoneal nos grupos HE e CE, comparado com os H e C, respectivamente. Foi apresentado após o exercício diminuição significativa na glicemia de 31% em HE comparado com H e de 13% em CE comparado com C. Os níveis de adiponectina aumentaram significativamente nos grupos exercitados em comparação com os grupos não exercitados. Verificou um aumento nos níveis de leptina nos grupos H e HE, de aproximadamente 277%, quando comparado com os grupos C e CE. Mas após o exercício foi observado um decréscimo nos níveis de leptina de 52% no HE, quando comparado com H e de 50% no CE ao comparar com C. Para analisar a tolerância à leptina, em que comparou a administração de leptina intraperitoneal com a injeção de salina e resultou na inibição da ingestão de alimentos em todos os grupos, ou seja, os grupos não apresentaram resistência à insulina. Foi avaliado a expressão das STAT3 e p-STAT3 no hipotálamo, que são ativadas pela leptina, no entanto a expressão total dessas proteínas foi similar em todos os grupos. Podemos concluir que o efeito do exercício físico apresenta importantes efeitos significativos no índice do depósito de gordura e dos níveis da

glicemia e demonstra que diminuiu a concentração de leptina após a intervenção com exercício e isso acarreta um efeito significativo no papel da leptina de inibir a ingestão de alimentos e aumento do gasto energético.

No estudo de Kang et al. (2018) investigou-se o efeito de 12 semanas de um programa de circuito de exercícios em indicadores de obesidade, hormônios reguladores da dieta, e resistência à insulina em mulheres obesas adultas. Neste estudo, 26 mulheres meia idade foram selecionadas entre os participantes da aula de exercício no Centro de Promoção de Saúde da Região K na Coréia do Sul e divididas em grupo de exercícios (n=13) e o grupo controle (n=13). O grupo de exercícios realizou um circuito de exercícios 5 vezes por semana. Também foi controlado a ingestão de alimentos a partir da avaliação da alimentação registrada durante 1 dia, podendo determinar o consumo energético e restringindo o consumo de alimentos. Os resultados mostraram que o índice de gordura diminuiu após a intervenção no grupo exercitado. O nível de leptina teve uma redução significativa no grupo de exercícios, após a intervenção, enquanto que o grupo controle obteve um aumento significativo quando comparado os valores pré e o pós protocolo. Tanto os índices de insulina, quanto nos resultados da HOMA-IR demonstraram uma diminuição significativa no grupo de exercícios após a intervenção, mas tiveram um aumento significativo no grupo controle no pós teste. Deste modo, o circuito de exercícios resultou em alterações positivas nos níveis hormonais, melhorando o perfil metabólico para as mulheres com obesidade.

Souza et al. (2018), em seu estudo compararam o efeito de uma única sessão do exercício intervalado de alta intensidade (HIIIE) e uma sessão de exercício contínuo com intensidade moderada (MICE) nos perfis inflamatórios (leptina, IFN- γ , IL-4, IL-6 e a razão de IFN- γ /IL-4), IgA-S e peroxidação lipídica (TBARS) em homens sedentário obesos. Desta forma, 10 homens adultos sedentários (28.5 ± 2.7 anos) participaram da intervenção e foram divididos em 3 condições experimentais, com um intervalo de 7 dias entre cada sessão: (1) controle; (2) MICE; (3) HIIIE. O protocolo do HIIIE foi executado com a relação de recuperação e de execução de 1:1. Foram feitas sessões 10x1 de esforço à 90% da velocidade máxima esteira (MTV), obtida no teste de esforço máximo, e sendo intercalado com 1 minuto de descanso ativo de 30% da MTV. O MICE consiste em sessões de 20 min. em 65-75% da frequência cardíaca realizada continuamente. No início é realizado um aquecimento de 3 min à 4 km/h e depois também com 2 min de volta à calma. Os

resultados foram analisados antes do exercício, imediatamente após e 60 minutos depois. Uma redução imediata da leptina foi observada após o HIIE comparado com os valores pré-exercício e também houve diferença entre o HIIE e o MICE imediatamente após o exercício, com os níveis de leptina mais elevados no MICE. No entanto, após 1 hora, em ambos os níveis de leptina se igualam ao pré-exercício. Foi observado uma positiva correlação de Pearson's da concentração de leptina com a concentração de IFN- γ para as diferentes condições de exercício antes, depois e após 60 min. Entretanto, não houve correlação entre as duas citocinas na condição controle. Este estudo, analisou a comparação de dois protocolos diferentes de exercícios e observou que os níveis de leptina imediatamente após a intervenção tiveram uma redução no HIIE, diferentemente do MICE. Essa diferença, pode ter ocorrido devido à alta intensidade do HIIE Além disso, os resultados também nos indicam que o efeito do exercício agudo nos níveis de leptina se mostra transitório, uma vez que 1 hora depois das sessões seus níveis retornaram aos valores pré intervenção. . Outro fator identificado foi a relação leptina/IFN- γ . Em indivíduos obesos, a concentração elevada de leptina promove o recrutamento de células imunológicas (células T) que é responsável por ativar linfócitos Th1, que são pró-inflamatórias. Durante o exercício físico, esse recrutamento é reduzido, o que difere dos resultados apontado neste estudo, em que foi observado uma relação da leptina com o IFN- γ imediatamente após o exercício, um dos motivos que se propõe é que o tecido adiposo, junto com o sistema nervoso simpático, é capaz de modular o padrão das citocinas secretadas pelas células T durante o exercício físico.

Em um outro estudo, de Bharath et al. (2018), foi avaliado o efeito positivo do treinamento combinado (exercício resistido e de resistência na mesma sessão), em 40 meninas jovens ($14,7 \pm 1$ anos), obesas e hiperinsulinêmicas, divididas em dois grupos, controle (CON; n=20) e grupo exercitado (EX; n=20). O exercício combinado teve um programa de treino de 60 minutos, com 5 minutos de aquecimento e de volta à calma, 5 vezes por semana, durante 12 semanas, inicialmente em uma intensidade moderada e sendo aumentado gradualmente. Tal intervenção resultou em redução significativa nos níveis de leptina, ou seja, o treinamento promovido atenuou os níveis circulantes de leptina. Também foi observado a diminuição dos depósitos de tecidos adiposo e do índice de massa corporal, além dos níveis sanguíneos de glicose e insulina, consequentemente, no HOMA-IR. Além disso, esse estudo mostrou aumento significativo na relação adiponectina/leptina. Esses

resultados de leptina indicam que o exercício pode melhorar a sensibilidade à leptina, uma vez que seus valores circulantes caem de forma significativa. Contudo, para comprovar se essa premissa é verdadeira seria necessário avaliar se a ingestão dessas jovens se mostrou reduzida após a intervenção com os exercícios combinados. Já o aumento da relação entre adiponectina/leptina após o exercício pode resultar em benefícios ímpares no controle metabólico dessas jovens, uma vez que a primeira está associada a efeitos antiinflamatórios e melhora na sensibilidade à insulina, enquanto a segunda adipocina é o principal regulador da ingestão, colaborando assim com a perda de massa gorda e/ou manutenção do peso corporal. Levando tudo isso em consideração, pode-se colocar a prática de exercícios combinados como uma terapia eficaz no combate de quadros de obesidade com hiperinsulinemia associada.

Na pesquisa de Lopes et al. (2016), que teve também como objetivo investigar o efeito do treinamento combinado moderado com de alta intensidade sem restrição calórica em marcadores pro- e anti-inflamatórios, durante 12 semanas em garotas adolecendo com sobrepeso. Participaram do estudo 40 garotas acima do peso e 20 garotas com peso normal, com faixa etária de 13-17 anos. As participantes foram divididas em 3 grupos: sobrepeso e treinada (n=17), sobrepeso controle (n=16) e peso normal sem treinamento (n=15). O protocolo de treinamento combinou treinamento resistido e treinamento aeróbio realizados na mesma sessão, por 12 semanas, com 3 sessões de 60 minutos semanais. O treinamento resistido foi composto por 6 exercícios (leg press, extensão de perna, flexão de perna, supino, pulldown lateral e rosca direta) e o treinamento aeróbio era de caminhada/ corrida em uma pista de atletismo. A intensidade do exercício aeróbio foi correspondente a 50-85% do VO₂ máximo. Os participantes foram instruídos para ingerirem a quantidade de alimentos que estão habituados, ou seja, não houve qualquer controle sobre os parâmetros alimentares. A pesquisa, demonstrou relação positiva entre o IMC e a leptina, que também apresentou relação positiva com a resistência à insulina. e com os níveis de colesterol total. O grupo sobrepeso treinado apresentou redução significativa nos níveis de proteína C-reativa e na leptina. No entanto, nos demais marcadores pro- e anti-inflamatórios não fora observada qualquer diferença significativa. Além disso, como era de se esperar, tal tipo de intervenção resultou em melhora na composição corporal, ou seja, redução na porcentagem de gordura corporal e aumentou massa de gordura livre, além de aumentar a sensibilidade à

insulina no grupo de sobre peso treinado. Sendo assim, conclui-se que o treinamento combinado induziu importante redução na leptina e no tecido adiposo, associados a aumento na sensibilidade à insulina. Esse estudo também reforça o papel da redução nos níveis de leptina para a melhora no perfil metabólico e composição corporal em decorrência do treinamento.

5 CONCLUSÃO

De acordo com a revisão de literatura realizada, conclui-se que o exercício regular promove melhora na resistência à leptina, ou seja, sua redução, o que pode colaborar com a redução significativa da concentração desse hormônio como consequência do exercício físico. Os estudos apontaram o aumento da sensibilidade à leptina e sua relação com o peso corporal, isso se deve a função deste hormônio no controle da saciedade e no gasto energético. Além disso, a sinalização da leptina no hipotálamo se elevou em decorrência da diminuição dos níveis circulantes deste hormônio o que proporcionou benefícios do metabolismo energético e do perfil antropométrico. Sendo assim, a prática de atividade física promove melhoras na sensibilidade à leptina melhorando o perfil metabólico e proporcionando qualidade de vida em indivíduos obesos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALGUL S.; OZDENK C.; OZCELIK O. Variations in leptin, nesfatin-I and irisin levels induced by aerobic exercise in young trained and untrained male subjects. **Biology of Sport**, v. 34, n. 4, p. 339-344, 2017.
- ALLISON, M. B.; MYERS, M. G. 20 years of leptin: Connecting leptin signaling to biological function. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 1, p. 25-35, 2014.
- BALASKÓ, M. et al. Leptin and aging: Review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 61-62, p. 248-255, nov. 2014.
- BHARATH, L. P. et al. Combined resistance and aerobic exercise training reduces insulin resistance and central adiposity in adolescent girls who are obese: randomized clinical trial. **European Journal Of Applied Physiology**, v. 118, n. 8, p.1653-1660, 30 maio 2018.
- BLUNDELL, J. E. et al. Appetite control and energy balance: impact of exercise. **Obesity Reviews**, v. 16, p.67-76, 22 jan. 2015.
- BLÜHER, S. et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. **Obesity**, v. 22, n. 7, p.1701-1708, 25 mar. 2014.
- BORG, M. L.; ANDREWS, Z. B.; WATT, M. J. Exercise training does not enhance hypothalamic responsiveness to leptin or ghrelin in male mice. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 26, n. 2, p. 68-79, 2014.
- CARHUATANTA, K. A. K. et al. Voluntary Exercise Improves High-Fat Diet-Induced Leptin Resistance Independent of Adiposity. **Endocrinology**, v. 152, n. 7, p.2655-2664, jul. 2011.
- CARTER, S. et al. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. **Clinical Interventions In Aging**, p.829-844, jul. 2013.
- CARVALHO, F. P. et al. Central and peripheral effects of physical exercise without weight reduction in obese and lean mice. **Bioscience Reports**, v. 38, n. 2, p.1-12, 25 jan. 2018.
- CHAVANELLE V. et al., Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. **Scientific Reports**, v. 204, n. 7, 2017.
- CRUJEIRAS, A. B. et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. **Life Sciences**, v. 140, p.57-63, nov. 2015.
- CORGOSINHO, F. C. et al. LEPR polymorphism may affect energy balance during weight loss among Brazilians obese adolescents. **Neuropeptides**, v. 66, p.18-24, dez. 2017.

DUVOZA H. et al., The effect of exercise induced weight-loss on myokines and adipokines in overweight sedentary females: Steps-aerobic vs. Jogging-walking exercises. **The Journal of Sports Medicine Physical Fitness**, 2016.

EL-HASCHIMI, K. et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 105, n. 12, p.1827-1832, 15 jun. 2000.

FARR, O. M.; GAVRIELI, A.; MANTZOROS, C. S. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 22, n. 5, p. 353-359, 2015.

FISHER J.S. et al., Acute exercise effect on postabsorptive serum leptin. **American Physiological Society**, v. 91, p. 680-686, 2001.

FRANCISCO, Vera et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. **Frontiers In Physiology**, v. 9, p.1-20, 1 jun. 2018.

FRÜHBECK, G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. **Biochemical Journal**, v. 393, n. 1, p. 7-20, 2006.

GARCÍA-HERMOSO, A.; RAMÍREZ-VÉLEZ, R.; SAAVEDRA, J. M. Exercise, health outcomes, and paediatric obesity: A systematic review of meta-analyses. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 1-9, 2018.

HAGHSHENAS, R. et al. The effect of eight weeks endurance training and high-fat diet on appetite-regulating hormones in rat plasma. **Iranian Journal Of Basic Medical Sciences**, v. 17, n. 4, p.237-243, abr. 2014.

IZADPANA, A. et al. A short-term diet and exercise intervention ameliorates inflammation and markers of metabolic health in overweight/obese children. **American Journal Of Physiology-endocrinology And Metabolism**, v. 303, n. 4, p. E542-E550, 15 ago. 2012. American Physiological Society.

KAMAL, N.; RAGY, M. The effects of exercise on C-reactive protein, insulin, leptin and some cardiometabolic risk factors in egyptian children with or without metabolic syndrome. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2012.

KANG, S. et al. Effects of 12-week circuit exercise program on obesity index, appetite regulating hormones, and insulin resistance in middle-aged obese females. **Journal Of Physical Therapy Science**, v. 30, n. 1, p.169-173, 2018.

KELLY R. K. et al., A 7-d exercise program increases hmg-molecular weight adipocetin in obese adults. **Official Journal of the American College of Sports Medicine**, p. 69-74, 2012.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004.

KUROSACA, Y. et al. Effects of habitual exercise and dietary restriction on intrahepatic and periepididymal fat accumulation in Zucker fatty rats. **Bmc Research Notes**, v. 8, n. 1, p.1-7, 2 abr. 2015.

LAING, Brenton T et al. Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. **Journal Of Endocrinology**, v. 229, n. 2, p.109-122, maio 2016.

LAING, B. T et al. Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. **Journal Of Endocrinology**, v. 229, n. 2, p.109-122, maio 2016.

LAURSEN, T. L. et al. Leptin, adiponectin, and ghrelin responses to endurance exercise in different ambient conditions. **Temperature**, v. 4, n. 2, p.166-175, 13 fev. 2017.

LEE, S. S; KANG, S. Effects of regular exercise on obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean children: improvements glycemic control and serum adipokines level. **Journal of Physical Therapy Science**, v. 27, n. 6, p. 1903-1907, 2015.

LOPES, W. A. et al. Effects of 12 weeks of combined training without caloric restriction on inflammatory markers in overweight girls. **Journal Of Sports Sciences**, [s.l.], v. 34, n. 20, p.1902-1912, 6 fev. 2016.

MALLI, F. et al. The role of leptin in the respiratory system: an overview. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p.1-16, 31 out. 2010.

MATHENY M. et al., Region-specific diet-induced and leptin-induced cellular leptin resistance includes the ventral tegmental area in rats. **Neuropharmacology**, v. 60, p. 480-487, 2011.

NASCIMENTO, H. et al. Impact of a School-Based Intervention Protocol—ACORDA Project—On Adipokines in an Overweight and Obese Pediatric Population. **Pediatric Exercise Science**, v. 28, n. 3, p.407-416, ago. 2016.

ORGANIZATION, World Health. **Obesity and overweight**. 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 2 ago. 2018.

OZCAN, O. et al. The effects of two different exercise programmes on adipose tissue hormones in sedentary middle-aged women. **Archives Of Physiology And Biochemistry**, v. 121, n. 2, p.50-55, 27 fev. 2015.

OZEN, S. V. et al. The effects of exercise on food intake and hunger: Relationship with acylated ghrelin and leptin. **Journal Of Sports Science And Medicine**, v. 10, n. 2, p.283-291, jun. 2011.

PALACIOS-GONZÁLEZ, B. et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: A direct relation with leptin. **Obesity**, v. 23, n. 4, p.729-732, 27 mar. 2015.

PATTERSON, C. M. et al. Three weeks of postweaning exercise in DIO rats produces prolonged increases in central leptin sensitivity and signaling. **American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, v. 296, n. 3, p. R537-R548, mar. 2009.

PÉRUSSE L. et al., Acute and chronic effects of exercise o leptin levels in human. **American Physiological Society**, p. 5-10, 1997.

QUEIROZ, K. B. et al. Endurance Training Increases Leptin Expression in the Retroperitoneal Adipose Tissue of Rats Fed with a High-Sugar Diet. **Lipids**, v. 49, n. 1, p.85-96, 16 nov. 2013.

RACIL, G. et al. Greater effects of high- compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. **Biology Of Sport**, v. 33, n. 2, p.145-152, 6 mar. 2016.

RIGAMONTI A. E. et al., Changes in plasma levels of ghrelin, leptin, and other hormonal and metabolic parameters following standardized breakfast, lunch, and physical exercise before and after a multidisciplinary weight-reduction intervention in obese adolescents. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 33, p. 633-639, 2010.

ROCHA-RODRIGUES, S. et al. Physical exercise mitigates high-fat diet-induced adiposopathy and related endocrine alterations in an animal model of obesity. **Journal Of Physiology And Biochemistry**, v. 74, n. 2, p.235-246, 24 fev. 2018.

SOUZA, D. C. de et al. Effects of High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Exercise on Inflammatory, Leptin, IgA, and Lipid Peroxidation Responses in Obese Males. **Frontiers In Physiology**, v. 9, p.1-9, 23 maio 2018.

SPONTON, A. C.s. et al. Circulating Concentrations of Adipocytokines and Their Receptors in the Isolated Corpus Cavernosum and Femoral Artery from Trained Rats on a High-Fat Diet. **Journal Of Vascular Research**, v. 54, n. 1, p.33-50, 2017.

STEFANYK, L. E.; DYCK, D. J. The interaction between adipokines, diet and exercise on muscle insulin sensitivity. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 13, n. 3, p. 255-259, 2010.

TAN, S. et al. Positive effect of exercise training at maximal fat oxidation intensity on body composition and lipid metabolism in overweight middle-aged women. **Clinical Physiology And Functional Imaging**, v. 36, n. 3, p.1-6, nov. 2014.

TOOHEY K. et al., A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and con-tinuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. **PeerJ**, p. 1-20, 2016.

VARDAR, S. A. et al. High-intensity interval training acutely alters plasma adipokine levels in young overweight/obese women. **Archives Of Physiology And Biochemistry**, v. 124, n. 2, p.149-155, 31 ago. 2017.

WANG, J.; TAN, S.; CAO, L. Exercise training at the maximal fat oxidation intensity improved health-related physical fitness in overweight middle-aged women. **Journal of Exercises Science & Fitness**, v. 13, p. 111-116, 2015.

ZHANG, Y. et al. Obesity: Pathophysiology and Intervention. **Nutrients**, v. 6, n. 11, p.5153-5183, 18 nov. 2014.

ZHENG, X.; NIU, S. Leptin-induced basal Akt phosphorylation and its implication in exercise-mediated improvement of insulin sensitivity. **Biochemical and biophysical Research Communications**, v. 496, p. 37-43, 2018.

ZHOU, Y.; RUI, L. Leptin signaling and leptin resistance. **Frontiers of Medicine**, v. 7, n. 2, p. 207-222, 2013.

Lívia da Costa Pilon
Graduanda

Carolina Pasqual Celestrin
Co-orientadora

Alexandre Gabarra de Oliveira
Orientador