

Exercício físico e adipocinas: uma revisão dos efeitos do exercício regular

Physical exercise and adipocytokines: a review of regular exercise effects

SILVA AA, PRIORE SE, NATALI AJ. Exercício físico e adipocinas: uma revisão dos efeitos do exercício regular. *R. bras. Ci. e Mov* 2011;19(4):120-130.

RESUMO: Após a descoberta da leptina em 1994 o tecido adiposo ganha importância de órgão endócrino como secretor de citocinas. Alterações na regulação da secreção de citocinas pelo tecido adiposo, as adipocinas, geram desordens metabólicas, como resistência à insulina e alterações lipídicas. O exercício físico regular, por sua vez, tem sido usado como terapia preventiva e de tratamento não farmacológico para patologias associadas à obesidade. Assim, este estudo tem como objetivo, através de revisão da literatura, apresentar e discutir os efeitos do exercício físico regular sobre algumas adipocinas. Para tal, foram utilizadas as bases MEDLINE e SCOPUS adotando-se os seguintes indexadores: *adipose tissue, adipokines, exercise training, regular exercise, leptin, adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor e resistin*, em diferentes combinações. Nesta revisão foi observado que o exercício físico regular reduz as concentrações plasmáticas de leptina, associado ou não à perda de massa corporal. As concentrações plasmáticas de adiponectina aumentam quando o exercício físico regular proporciona redução da adiposidade, porém, a redução da adiposidade não é garantia para este aumento. O exercício regular promove a redução da expressão gênica da IL-6 no tecido adiposo, sendo que a mediação deste efeito pela perda de massa corporal não é consensual. Estudos mostram que exercício físico regular reduz a secreção do fator de necrose tumoral- α no tecido adiposo. Entretanto, o exercício físico regular pode aumentar, reduzir ou não alterar as concentrações plasmáticas de resistina.

Palavras-chave: Atividade Física; Obesidade; Adipócitos.

ABSTRACT: Since the discovery of leptin in 1994 adipose tissue have the status of an endocrine organ which secretes cytokines. Deregulation of adipocytokines' secretion generates metabolic disorders such as insulin resistance and lipid alterations. Regular exercise, however, has been used as preventive and non-pharmacological therapy for pathologies associated with obesity. The aim of this review is to present and discuss the effects of regular exercise on adipocytokines. To do so the following terms: *adipose tissue, adipokines, exercise training, regular exercise, leptin, adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor and resistin* were searched in MEDLINE and SCOPUS databases. This review shows that regular exercise reduces the plasmatic concentrations of leptin which is associated or not with weight loss. The plasmatic concentrations of adiponectin increase when exercise reduces adiposity, however such reduction is not a guarantee for such increase. Regular exercise reduces the gene expression of interleukin-6 in the adipose tissue, but the mediation via weight loss is not a consensus. Studies show that regular exercise reduces the secretion of tumor necroses factor- α . However, regular exercise may increase, decrease or not change the plasmatic concentrations of resistin.

Key Words: Physical Activity; Obesity; Adipocytes.

Ângela A. Silva¹
Sílvia E. Priore¹
Antônio J. Natali²

¹Departamento de Nutrição e Saúde/Universidade Federal de Viçosa

²Departamento de Educação Física/Universidade Federal de Viçosa

Enviado em: 26/03/2010
Aceito em: 12/10/2011

Contato: Antônio José Natali - anatali@ufv.br

Introdução

Os adipócitos são as únicas células que desempenham a função de armazenamento de lipídio no seu citoplasma, sem alterar sua capacidade funcional¹. Todavia, após a descoberta da leptina, hormônio produto do gene *ob*, em 1994, o tecido adiposo passou a ser visto como um órgão endócrino complexo².

O tecido adiposo é um órgão ativo secretor de várias substâncias, coletivamente chamadas de adipocinas. Entretanto, quando o aumento da adiposidade corporal é observado ocorre uma desregulação na expressão gênica e na secreção destas adipocinas, resultando em disfunções metabólicas características de algumas patologias associadas à obesidade, tais como diabetes, hipertensão e dislipidemias³. A inflamação parece estar associada à etiologia destas patologias e o desenvolvimento de um estado de inflamação crônica de grau baixo é considerado um fator de risco para estas doenças³.

O sedentarismo pode levar ao aumento da adiposidade visceral que proporciona o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), o que resulta na instalação de um estado de inflamação crônica de grau baixo. O exercício físico regular, por sua vez, promove efeitos anti-inflamatórios e tem sido utilizado como terapia preventiva e de tratamento para doenças crônicas^{3,4}. Estudos dos efeitos do treinamento físico sobre as adipocinas têm sido divulgados na literatura, contudo, são observados resultados divergentes e, às vezes, conflitantes os quais devem ser discutidos e explorados para o melhor entendimento dos efeitos do exercício regular sobre a expressão e a secreção de adipocinas.

Portanto, este estudo tem como objetivo, através de revisão da literatura, apresentar e discutir os efeitos do exercício físico regular sobre algumas adipocinas.

Metodologia

Para a realização desta revisão foram investigados nas bases MEDLINE e SCOPUS os seguintes indexadores: *adipose tissue*, *adipokines*, *exercise training*,

regular exercise, *leptin*, *adiponectin*, *interleukin-6*, *tumor necrosis factor* e *resistin*, em diferentes combinações.

Foram selecionados artigos científicos disponíveis no portal PERIÓDICOS – CAPES, publicados nos últimos sete anos, na língua inglesa, que reportavam efeitos do exercício físico regular sobre a expressão e secreção de adipocinas. Foram excluídos os artigos científicos que tratam de outras desordens orgânicas além da obesidade e da resistência à insulina. Outras referências, às vezes mais antigas, foram usadas apenas como suporte a conceitos relativos ao tema desta revisão.

Exercício físico e leptina

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo que desempenha um papel importante na regulação da ingestão alimentar, no gasto energético e na adiposidade⁶. Os obesos apresentam resistência às ações da leptina, uma vez que nesses indivíduos são observadas elevadas concentrações desta adipocina. A hiperleptinemia, registrada em obesos, pode ser atribuída a alterações no receptor de leptina ou a deficiência em seu sistema de transporte na barreira hemato-cefálica⁷. O quadro hiperleptinemia pode ser revertido com a perda de massa corporal, uma vez que esta redução, em modelo animal e em humanos obesos, mostra-se relacionada com a diminuição da concentração sérica e da expressão gênica da leptina⁸.

Tem sido sugerido que o exercício físico regular melhora o perfil da leptinemia. Contudo, parece que a influência do exercício sobre a leptina é mediada pela alteração na composição corporal. Assim, em indivíduos obesos submetidos a treinamento físico só se observa redução na concentração sérica de leptina quando o protocolo de treinamento reduz a adiposidade⁹⁻¹³.

Neste sentido, Fragala e colaboradores¹⁴ demonstraram que mulheres com sobrepeso submetidas a oito semanas de intervenção dietética hipocalórica e programa de exercício aeróbio [60% da frequência cardíaca máxima (FCM), 5 vezes/semana, 60 minutos/dia], reduziram o percentual de gordura e tiveram diminuição das concentrações de leptina sérica de jejum. Em homens com sobrepeso, resultados similares foram

encontrados (caminhada, 12 meses, 3 vezes/semana, 60 minutos/dia)¹⁵. Vale ressaltar, todavia, que os indivíduos submetidos à intervenção dietética melhoraram a qualidade da dieta, o que pode ter influenciado a secreção de leptina, independente do exercício e das modificações corporais. Por sua vez, em crianças obesas submetidas a exercício aeróbio [70% do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx)] por oito semanas (4 vezes/semana, 50 minutos/dia) não foram observadas alterações na composição corporal e nas concentrações de leptina⁵.

Esta relação das concentrações de leptina com a composição corporal em resposta ao exercício foi observada também em modelo animal. Por exemplo, os ratos obesos Balb/cByJ submetidos a 12 semanas de exercício aeróbio de corrida (5 vezes/semana, 1 hora/dia, 12 m/minuto, 70% VO₂ máx.) mantiveram a massa corporal não apresentaram alterações nos níveis de RNA mensageiro (mRNA) da leptina no tecido adiposo¹⁶.

Entretanto, não há consenso na literatura de que o treinamento diminui concentrações de leptina por meio de mudança na composição corporal. Por exemplo, mudança no estilo de vida através de intervenção dietética e exercício físico durante um ano reduziram as concentrações de leptina, sendo que esta leptinemia apresentou forte correlação com a diminuição da resistência à insulina. A redução no percentual de gordura explicou apenas parcialmente a redução na leptina¹⁷. Para os autores uma possível explicação para a redução na leptina é o aumento da sensibilidade desta adipocina, que por mecanismos de *feedback* atuaria na produção e na liberação da leptina pelos adipócitos.

Neste sentido, em adolescentes o dispêndio energético com atividade física é inversamente associado com as concentrações de leptina, independente da massa de gordura e da relação cintura quadril¹⁸. Em modelo animal, Yasari e colaboradores¹⁹ demonstraram redução nas concentrações plasmáticas de leptina superior à redução da adiposidade em reposta a oito semanas de exercício de corrida (5 vezes/semana, 1 hora/dia, 65% VO₂ máx.) em ratas Sprague-Dawley.

Adicionalmente, Elloumi e colaboradores²⁰ demonstraram uma diminuição de 16,8% nas

concentrações plasmáticas de leptina em adolescentes obesos submetidos a um programa de exercício aeróbio composto de jogos e corrida durante dois meses (4 vezes/semana, 90 minutos/dia). Porém, este protocolo de treinamento não teve eficácia na alteração dos parâmetros antropométricos dos voluntários.

O treinamento físico resistido parece influenciar a leptina independente da composição corporal. Em estudo com homens obesos, observaram-se modificações na massa muscular e na adiposidade de sujeitos submetidos a 12 semanas de exercício de força dinâmico [3 vezes/semana, 1 hora/dia, 17 tipos de exercícios a 70% de uma repetição máxima (1RM)]²¹. Os indivíduos apresentaram aumento da força muscular, melhora da sensibilidade à insulina, aumento de 24,4% na taxa de eliminação de glicose/kg de massa livre de gordura e diminuição de 21% na leptina plasmática. Todavia, apesar desta redução na concentração de leptina, o treinamento não induziu mudanças na expressão do mRNA da leptina no tecido adiposo.

Alguns trabalhos analisam efeitos do treinamento contra os efeitos da intervenção dietética sobre a concentração de leptina, entretanto os resultados são conflitantes. Em homens com sobrepeso, foi avaliado separadamente o efeito do exercício aeróbio (corrida, 3 vezes/semana, 1 hora/dia) e o efeito da dieta (redução da densidade energética, aumento do consumo de peixe, vegetais e produtos ricos em fibra e diminuição no consumo de açúcar, sal e gordura saturada) em um ano de intervenção. Apesar do percentual de gordura ter reduzido em ambos os tratamentos, só foi verificada redução nas concentrações plasmáticas de leptina no grupo de intervenção dietética²².

Em contraste, ratos C57BL/6 obesos²³ foram submetidos a exercício aeróbio de corrida (5 vezes/semana, 40 minutos/dia, 70% do VO₂ máx) ou intervenção dietética hipolípídica (10% de gordura) por seis semanas. Observou-se que os dois tratamentos atenuaram o ganho de massa corporal nos animais, mas a redução da expressão do gene da leptina no tecido adiposo foi maior nos exercitados. Entretanto, quando ambos os tratamentos foram realizados durante 12

semanas, treinamento e dieta hipolipídica tiveram o mesmo efeito redutor na expressão gênica da leptina.

Outro aspecto que merece destaque é que o efeito do exercício físico regular nas concentrações de leptina parece ser diferente em atletas em comparação com não atletas. Por exemplo, indivíduos eutróficos treinados quando submetidos à sobrecarga de treino por mais de 10 horas por dia, durante duas semanas, apresentaram redução de 56% nas concentrações de leptina, apesar de modesta redução na massa corporal. Como esperado, foi encontrada uma forte correlação positiva entre leptina e índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura. Entretanto, após as duas semanas de sobrecarga de treinamento, quando o nível de treinamento retornou ao habitual, as associações entre a leptina e as medidas antropométricas ficaram menos pronunciadas. As concentrações de leptina retornaram aos valores iniciais na sexta semana após a realização do treinamento²⁴.

Portanto, ao analisar os estudos é prudente não simplificar a influência do exercício físico regular sobre a leptina apenas como sendo mediado pela redução da adiposidade. Deve-se, portanto, observar outros mecanismos, como aumento da sensibilidade, regulação da secreção pelo tecido adiposo, e remoção da leptina presente na corrente sanguínea.

Exercício físico e adiponectina

Em meados da década de 1990, o gene *apM1* foi isolado no tecido adiposo e o produto era uma proteína que foi denominada de adiponectina²⁵. A concentração de adiponectina no plasma de indivíduos não obesos é maior (2,5 vezes) do que em indivíduos obesos. Desta forma, foi confirmada a forte correlação negativa entre as concentrações plasmáticas de adiponectina e o IMC²⁶. Destaca-se ainda, diferenças entre gêneros nas concentrações plasmáticas da adiponectina, que são significativamente menores em homens obesos e eutróficos, quando comparados com mulheres obesas e eutróficas, respectivamente²⁶.

Efeitos benéficos têm sido atribuídos a esta adipocina, destacando-se a função anti-aterogênica (ex. inibição da adesão de monócitos ao endotélio vascular e

da expressão de moléculas de adesão)²⁷, e as propriedades anti-diabéticas (ex. redução dos ácidos graxos no plasma e da glicemia de jejum devido à melhora da sensibilidade à insulina no músculo)²⁸. Assim, a adiponectina circulante é considerada um potente protetor contra disfunções metabólicas.

Os efeitos do treinamento na expressão gênica e na concentração sérica de adiponectina vêm sendo estudados e, devido ao fato do exercício físico ser um tratamento não farmacológico para várias doenças, pode-se esperar que o mesmo promova aumento na concentração sanguínea de adiponectina. No entanto, os resultados das pesquisas são pouco conclusivos.

Algumas pesquisas mostram que as concentrações séricas de adiponectina podem ser melhoradas com o treinamento físico. Por exemplo, mulheres com sobrepeso submetidas à intervenção dietética hipocalórica ou programa de treinamento aeróbico por oito semanas (5 vezes/semana, 60 minutos/dia, 60% da FCM) apresentaram perda de massa corporal e aumento nas concentrações de adiponectina. No entanto, no grupo dieta hipocalórica o aumento da adipocina foi maior, provavelmente devido à maior perda de massa corporal observada entre esses indivíduos¹⁴.

Outros trabalhos com indivíduos obesos também mostram relação entre a perda de massa corporal advinda do exercício e o aumento nos níveis plasmáticos de adiponectina²⁹⁻³¹. Shadid e colaboradores³², por exemplo, observaram que após oito semanas de intervenção dietética (- 500 kcal) e treinamento aeróbico [4 vezes/semana, 45 minutos/dia, 70% da frequência cardíaca de reserva (FCR)] houve redução do percentual de gordura e do IMC e aumento das concentrações séricas de adiponectina.

Por outro lado, foi demonstrado um aumento de 34,8% nas concentrações plasmáticas de adiponectina em adolescentes obesos submetidos a um programa de exercício físico (aquecimento, corrida e jogos com bola) por dois meses (4 vezes/semana, 90 minutos/dia). Contudo, neste estudo, não foram observadas mudanças nas variáveis antropométricas destes adolescentes²⁰.

Parece que o efeito do treinamento sobre a adiponectina é mais pronunciado em indivíduos treinados. Em esquiadores eutróficos treinados submetidos a uma sobrecarga de treino (10 horas/dia) durante 14 dias foi observada perda média de 1,4% da massa corporal e aumento de 81% das concentrações de adiponectina. Contudo, passadas seis semanas da sobrecarga de treinamento, as concentrações de adiponectina retornaram aos valores iniciais, apesar da manutenção da perda da massa corporal²⁴. Estes resultados sugerem que em indivíduos treinados o efeito do exercício sobre a adiponectina não é exclusivamente mediado pela composição corporal.

Outros estudos não demonstraram efeitos do treinamento físico sobre as concentrações de adiponectina. Para exemplificar, indivíduos com tolerância à glicose comprometida não tiveram alteração nas concentrações de adiponectina, apesar de uma significativa perda de massa corporal, após alteração do estilo de vida com intervenção dietética e prática de exercício físico durante um ano¹⁷. Foi observada redução da massa corporal, mas sem alterações nas concentrações de adiponectina, em mulheres sedentárias na pré-menopausa após quatro meses de treinamento de corrida em esteira (4 vezes/semana, 90 minutos/dia, 80% da FCM) combinado com dieta hipocalórica também¹³. Em outra pesquisa, foi observado que em adolescentes o dispêndio energético com atividade física estava associado com as concentrações de algumas adipocinas, independente da massa de gordura e da relação cintura quadril. Entretanto, nesta população não foi observada correlação entre adiponectina e o nível de atividade física¹⁸.

A não alteração do perfil de adiponectina sem a presença de modificação da composição corporal também foi observada em crianças obesas submetidas a um protocolo de exercício aeróbio durante oito semanas (4 vezes/semana, 50 minutos/dia, 70% VO₂ máx.). Apesar de não alterar a composição corporal, o treinamento melhorou a capacidade aeróbia⁵. Resultado semelhante foi encontrado em obesos adultos submetidos a exercício aeróbio por 12 semanas (5 vezes/semana, dispêndio

energético de 1000 kilocalorias/semana, 50% VO₂ máx.) uma vez que não foram observadas mudanças na adiposidade e nas concentrações séricas de adiponectina³³. Estudo ainda mostra ausência de alterações nas concentrações de adiponectina, quando se observa redução no percentual de gordura, sem alteração do IMC e da massa corporal, em homens submetidos a exercício aeróbio (12 semanas, 3 vezes/semana, 30 minutos/dia, 85% da FCM) ou resistido (12 semanas, 3 vezes/semana, 1 hora/dia, 60% de 1RM)³⁴. Estes resultados evidenciam a possibilidade de que sem perda de massa corporal ou mudanças na composição corporal, o exercício pode ter pouco ou nenhum efeito sobre adiponectina.

É possível também que ocorra redução da adiposidade em resposta ao exercício sem alterações nas concentrações de adiponectina. Por exemplo, em homens com sobrepeso submetidos a um programa de exercício aeróbio por um ano (caminhada, 3 vezes/semana, 60 minutos/dia), apesar da perda de massa corporal, não foram observadas mudanças na expressão gênica e nas concentrações plasmáticas de adiponectina¹⁵. Em obesos submetidos a exercício aeróbio durante 12 semanas (5 vezes/semana, dispêndio energético de 1000 kcal/semana, 50% VO₂ máx.) foi observada diminuição da adiposidade e ausência de modificação na adiponectina plasmática³³. Estes estudos evidenciam que outros fatores, além da redução da adiposidade, podem atuar no aumento da adiponectina em resposta ao treinamento físico.

Diante destes resultados controversos, ainda é possível que o exercício promova redução das concentrações de adiponectina. Vieira e colaboradores²³ observaram em ratos C57BL/6 obesos submetidos a treinamento com exercício aeróbio de corrida (12 semanas, 5 vezes/semana, 40 minutos/dia, 70% do VO₂ máx.) que houve diminuição das concentrações séricas de adiponectina. Essa redução das concentrações de adiponectina em função do treinamento físico permaneceu após a correção pela adiposidade (quantidade de tecido adiposo visceral), sugerindo que o exercício por um período de 12 semanas diminuiu as concentrações de

adiponectina por um mecanismo independente da redução no tecido adiposo visceral.

A relação entre a expressão do mRNA da adiponectina e suas concentrações plasmáticas com o exercício anaeróbio foi investigada por Klimcakova e colaboradores²¹. Homens obesos e sedentários foram submetidos durante 12 semanas a um treinamento de força dinâmico (3 vezes/semana, 1 hora/dia, 17 tipos de exercícios a 70% de 1RM), apesar do aumento da força muscular, não houve alterações na massa livre de gordura, na adiposidade, nas circunferências de cintura e quadril, na expressão do mRNA e nas concentrações plasmáticas de adiponectina.

Porém, a literatura apresenta evidências de que o treinamento exerce um efeito protetor contra a redução da adiponectina sérica. Como exemplo, homens com sobrepeso submetidos à corrida e caminhada durante um ano (3 vezes/semana, 1 hora/dia) mantiveram inalteradas as concentrações séricas de adiponectina, apesar da diminuição do percentual de gordura. Entretanto, nos seus pares do grupo controle, as concentrações de adiponectina foram reduzidas.²² Este estudo ressalta a importância do exercício físico na melhora do perfil de adiponectina, pois mesmo não ocorrendo o aumento das suas concentrações, o exercício evita a sua redução, que pode ser frequente em indivíduos sedentários propensos ao aumento da adiposidade.

Exercício físico e interleucina-6

As concentrações séricas de interleucina-6 (IL-6) e de outras adipocinas pró inflamatórias estão aumentadas na obesidade, caracterizando um processo inflamatório subclínico^{3,35,36}. Há alguns anos foi observado que durante a contração o músculo esquelético também produz IL-6, desta forma, as concentrações séricas desta citocina aumenta durante o exercício^{37,38}.

Enquanto, por um lado, o exercício promove uma resposta aguda inflamatória³⁹, inclusive pelo aumento da secreção de IL-6 muscular³, por outro, o exercício regular induz mudanças no organismo que favorecem um perfil antiinflamatório^{3,4}. Assim, o exercício regular atua na redução do risco e da incidência de doenças associadas

com estilo de vida sedentário⁴⁰. Entretanto, não está claro na literatura se o efeito antiinflamatório do exercício físico regular é mediado, entre outros mecanismos, pela redução da expressão gênica da IL-6 no tecido adiposo.

Parece haver relação entre os efeitos do exercício físico regular sobre a redução da expressão gênica de IL-6 no tecido adiposo e as alterações na massa corporal de tecido adiposo. Por exemplo, Viera e colaboradores¹⁶, demonstraram que em ratos obesos submetidos a exercício aeróbio durante 12 semanas (5 vezes/semana, 1 hora/dia, 12 m/minuto, 70% VO₂ máx.) não foram observadas alterações nos níveis de mRNA da IL-6 no tecido adiposo e nenhuma alteração da massa corporal. Crianças obesas submetidas a um programa de exercício aeróbio (8 semanas, 4 vezes/semana, 50 minutos/dia, 70% VO₂ máx.) tiveram melhora na capacidade aeróbica, porém, não apresentaram alteração na composição corporal e nas concentrações plasmáticas de IL-6⁵. Em homens obesos, da mesma forma, o treinamento de força (3 vezes/semana, 1 hora/dia, 17 tipos de exercícios envolvendo os grandes grupos musculares a 70% de 1RM) não alterou as medidas antropométricas assim com não alterou as concentrações plasmáticas e a expressão do mRNA da IL-6 no tecido adiposo²¹.

Neste sentido, observa-se que quando o treinamento físico reduz a adiposidade é observada redução das concentrações de IL-6. Isto foi constatado num estudo que incluiu adultos obesos submetidos a 12 semanas de atividade física moderada e ao mesmo período de dieta hipocalórica⁹. Em mulheres na pré-menopausa, não obesas, também foi observado que após quatro meses de treinamento de corrida em esteira (4 vezes/semana, 90 minutos/dia, 80% da FCM), em combinação com dieta hipocalórica, houve redução da massa corporal e das concentrações plasmáticas de IL-6¹³. Em estudo com adultos resistentes à insulina submetidos ao treinamento físico durante 12 semanas (5 vezes/semana, 1 hora/dia, 85% da FCM) e a dieta com baixo índice glicêmico também foram observadas reduções da adiposidade e das concentrações plasmáticas de IL-6.⁴¹

Por outro lado, trabalhos retrospectivos evidenciam que o exercício físico, no decorrer de vários anos, promove redução das concentrações de IL-6, independente de alterações antropométricas. Por exemplo, em adolescentes encontrou-se uma relação inversa entre o dispêndio energético em atividade física e as concentrações de IL-6, sendo que essa relação foi independente da massa de gordura e da relação cintura quadril¹⁸. Além disso, indivíduos que treinavam corrida regularmente durante 21 anos apresentavam menores concentrações de IL-6 que seus pares submetidos à intervenção dietética⁴². Entretanto, estes dados não devem ser confrontados com os resultados encontrados em sujeitos obesos que perderam massa corporal com o treinamento físico, uma vez que os indivíduos que mantiveram um considerável nível de atividade durante toda a vida não perderam massa corporal, mas sim, mantiveram suas variáveis antropométricas dentro dos padrões eutróficos.

Outros estudos contrariam a teoria da mediação feita pela redução da adiposidade na relação exercício físico regular e concentração plasmática de IL-6. Shadid e colaboradores³², por exemplo, submeteram adultos obesos a oito semanas de exercício aeróbico (4 vezes/semana, 45 minutos/dia, 70% da FCM) e dieta hipocalórica e observaram redução do percentual de gordura e do IMC, mas, sem alterações nas concentrações plasmáticas de IL-6. Ainda, adolescentes obesas submetidas a oito semanas de exercício aeróbico (4 vezes/semana, 90 minutos/dia, 70% da FCM) sem perda de massa corporal, foram comparadas com outras submetidas a treinamento e intervenção dietética que resultou em perda de 15,1% do percentual de gordura. As concentrações plasmáticas de IL-6 estavam reduzidas nos dois grupos⁴³. Atletas de Judô confrontados com seus pares sedentários, também apresentam redução no percentual de gordura, contudo sem alterações nas concentrações de IL-6⁴¹.

Estes estudos mostram, portanto, a possibilidade de redução da IL-6 em resposta ao exercício físico regular, com e sem alteração da composição corporal. Uma questão importante a ser ressaltada a partir da revisão dos estudos que buscaram estabelecer relação

entre IL-6 e exercício físico regular, é a necessidade de analisar a expressão gênica desta citocina no tecido adiposo, uma vez que a IL-6 é secretada por outros tipos celulares além do adipócito.

Exercício físico e fator de necrose tumoral- α

O fator de necrose tumoral- α é uma citocina pró-inflamatória secretada pelo tecido adiposo. Este regula o acúmulo de gordura nos adipócitos e interfere na homeostase glicêmica e no metabolismo lipídico. Em indivíduos e animais obesos a expressão e a secreção desta citocina estão aumentadas, o que indica que as concentrações de TNF- α se correlacionam com o acúmulo de gordura⁴⁵. Em humanos, há evidências que o TNF- α correlaciona-se positivamente com o tamanho do adipócito abdominal, mas não com o da região femoral³².

Diante da desregulação da secreção de adipocinas na obesidade e do efeito benéfico do exercício regular neste processo de inflamação subclínica^{3,4}, não existe consenso sobre os efeitos do exercício físico regular sobre a expressão e secreção do TNF- α no tecido adiposo.

Alguns estudos observaram perda de massa corporal associada à redução da expressão de TNF- α . Por exemplo, Sakurai e colaboradores⁴⁵ submeteram ratos Wistar à corrida na esteira por nove semanas (5 vezes/semana, 1 hora/dia, 5º grau de inclinação, 10 m/minuto) os quais, ao final do experimento, apresentaram massa corporal e tecido adiposo subcutâneo, retroperitoneal e epididimal menores que os animais do grupo controle. Observaram, ainda, que o exercício reduziu a expressão de mRNA do TNF- α no tecido adiposo epididimal e retroperitoneal, mas não no subcutâneo. Em humanos, Jung e colaboradores⁹ demonstraram que mulheres e homens obesos que participaram de um programa de exercício de caminhada moderada durante 12 semanas com intervenção farmacológica (administração de 10 a 15 mg/dia de sibutramina) e nutricional (redução de 500 kcal/dia), apresentaram perda de massa corporal e redução nas concentrações séricas TNF- α .

Da mesma forma, Kondo e colaboradores¹⁰ observaram resultados similares em mulheres obesas

submetidas a exercício aeróbio (5 vezes/semana, 30 minutos/dia, 70% da FCR) durante sete meses. O mesmo foi observado em adolescentes, Ounis e colaboradores⁴³ mostraram que oito semanas de exercício aeróbio (4 vezes/semana, 90 minutos/dia, 70% da FCM), juntamente com intervenção nutricional, reduziu o percentual de gordura e as concentrações plasmáticas de TNF- α . Carrel e colaboradores⁴⁶ também observaram redução do IMC e da concentração sérica do TNF- α em adolescentes submetidos a exercício aeróbio por nove semanas.

Por outro lado, estudos mostraram que o exercício físico que não promove alteração nos parâmetros antropométricos não modifica os valores de TNF- α . Para exemplificar, um protocolo de exercício aeróbio durante 8 semanas (4 vezes/semana, 50 minutos/dia, 70% VO_2 máx.) não modificou a composição corporal e não alterou o perfil de TNF- α no sangue de crianças obesas⁵. Resultado semelhante foi observado em homens obesos sedentários submetidos a exercício de força dinâmico (3 vezes/semana, 1 hora/dia, 17 tipos de exercícios a 70% de 1RM)²¹.

Contudo, o tempo de exposição ao exercício é um ponto chave nesta discussão. Quando ratos C57BL/6 obesos foram submetidos por seis semanas ao treinamento aeróbio (5 vezes/semana, 40 minutos/dia, 70% do VO_2 máx.) não foram observadas mudanças na expressão RNAm do TNF- α no tecido adiposo. Entretanto, quando estes animais foram treinados durante 12 semanas, mesmo sem perda de massa corporal, a expressão gênica do TNF- α no tecido adiposo foi reduzida²³.

Em outro conjunto de estudos, observa-se alteração na composição corporal em função do exercício, mas sem modificação das concentrações de TNF- α . Por exemplo, Shadid e colaboradores³² mostraram que em adultos obesos de ambos os sexos, após oito semanas de intervenção dietética e exercício aeróbio (4 vezes/semana, 45 minutos/dia, 70% da FCR), houve redução do percentual de gordura e do IMC. No entanto, as concentrações de TNF- α não foram alteradas. Em mulheres não obesas, na pré-menopausa, observou-se que após quatro meses treinamento de corrida em esteira (4 vezes/semana, 90 minutos/dia, 80% da FCM) em

combinação com dieta hipocalórica houve redução da massa corporal sem alteração nas concentrações de TNF- α ¹³. Atletas de Judô, comparados com seus pares sedentários, também apresentaram redução no percentual de gordura, contudo sem modificações nas concentrações de TNF- α ⁴⁴.

Outros trabalhos evidenciaram perda de massa corporal e aumento do TNF- α em resposta ao exercício físico regular. Em um estudo transversal²², homens com sobrepeso submetidos a um ano de corrida (3 vezes/semana, 1 hora/dia) reduziram a adiposidade e aumentaram a concentração sérica de TNF- α . Da mesma forma, homens com sobrepeso que foram submetidos a um ano de treinamento aeróbio (caminhada, 12 meses, 3 vezes/semana, 60 minutos/dia), com ou sem intervenção dietética, apresentaram perda de massa corporal e aumento do TNF- α em ambas as situações¹⁵.

De forma distinta dos demais estudos apresentados, Ounis e colaboradores⁴³ observaram que o exercício aeróbio (4 vezes/semana, 90 minutos/dia, 70% da FCM) não modificou a composição corporal, mas diminuiu as concentrações plasmáticas de TNF- α em adolescentes submetidas ao treinamento durante oito semanas.

Portanto, apesar de resultados controversos, parece que o exercício regular reduz a secreção do TNF- α nos adipócitos. Estes resultados auxiliam na explicação do benefício anti-inflamatório do exercício regular³.

Exercício físico e resistina

A resistina é uma proteína com ações pró-inflamatórias secretada pelos adipócitos e suas concentrações estão elevadas em obesos. Dentre suas funções no organismo destaca-se a promoção da resistência à insulina por meio do aumento da gliconeogênese⁴⁷, apesar de controvérsias⁴⁸.

A literatura apresenta poucos e conflitantes resultados sobre os efeitos do exercício físico regular sobre a expressão e secreção da resistina. Em adolescentes obesos foi observado aumento de 28,3% nas concentrações plasmáticas de resistina, sem alterações na composição corporal, quando esses indivíduos foram

submetidos a dois meses de exercício (aquecimento, corrida, jogos com bola, 4 vezes/semana, 90 minutos/dia)²⁰. Da mesma forma, adolescentes obesas submetidas a exercício aeróbio por oito semanas (4 vezes/semana, 90 minutos/dia, 70% da FCM) não tiveram perda de massa corporal, mas apresentaram aumento nas concentrações plasmáticas de resistina⁴³.

Outros estudos mostram que na ausência de modificação da composição corporal as concentrações plasmáticas de resistina não são alteradas. Um programa de exercício aeróbio de oito semanas (4 vezes/semana, 50 minutos/dia, 70% VO₂ máx.) aplicado a crianças obesas melhorou a capacidade aeróbia, mas não alterou adiposidade e não modificou as concentrações plasmáticas de resistina nestes sujeitos⁵. Em adultos obesos o treinamento intervalado de alta intensidade (3x/semana, 10x/4 minutos/dia, 90% do VO₂ máx.) não alterou a composição corporal nem as concentrações de resistina⁴⁹.

Por outro lado, a redução da adiposidade em resposta ao exercício físico regular pode estar associada à diminuição das concentrações de resistina ou não. Por exemplo, adultos obesos submetidos à restrição calórica e ao exercício físico (caminhada moderada, 12 semanas) apresentaram redução de massa corporal e das concentrações séricas de resistina.⁹ Porém, outros estudos demonstram que houve diminuição da adiposidade em indivíduos obesos em resposta ao exercício aeróbio (4 vezes/semana, 45 minutos/dia, 70% da FCR)³² e à intervenção de mudança do estilo de vida ativo¹⁷, mas sem alteração das concentrações plasmáticas de resistina.

Observa-se, portanto, que não há consenso sobre os efeitos do exercício regular sobre as concentrações plasmáticas de resistina. Há necessidade da realização de mais estudos para investigar os efeitos do exercício regular sobre a expressão e secreção de resistina pelos adipócitos.

Considerações Finais

Os estudos revisados apontam para uma alteração do perfil de adipocinas em resposta ao exercício físico regular. Esta alteração, considerada benéfica, pode

amenizar o processo inflamatório crônico de grau baixo causado pela obesidade e outras patologias. Há, apesar de alguns resultados controversos, evidências que o exercício regular reduz a secreção de leptina, resistina, TNF- α e IL-6, e aumenta as concentrações de adiponectina. Entretanto, ainda são escassas as pesquisas que avaliaram os efeitos do exercício regular sobre a resistina e os resultados não são consensuais. Ainda, não há consenso sobre a mediação dos efeitos do exercício regular sobre as adipocinas pela redução da adiposidade. Assim, há necessidade de novos estudos que investiguem os efeitos do exercício físico regular, de forma isolada, sobre as mudanças quantitativas no tecido adiposo.

Referências

1. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab.** 2000;11:327-332.
2. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedmam JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature.** 1994; 372: 425-32
3. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for prevention and treatment of disease. **Nature.** 2011 (doi: 10.1038/nri3041).
4. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol.** 2005; 98: 1154-1162.
5. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel RD. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. **Metabolism.** 2007; 56: 1005-100
6. Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A, Pa'ath G, Hauner H, Tsokos M, et al.. Immunohisto-chemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. **Diabetes.** 2000; 49:532-538.
7. Considini RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med.** 1996; 334(5):292-5.
8. Romero MDM, Fernández-López JA, Esteve M, Alemany M. Different modulation by dietary restriction of adipokine expression in white adipose tissue sites in the rat. **Cardiovasc Diabetol.** 2009;8: 42.
9. Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, et al. Effect of weight loss on some serum cytokines in human obesity: increase in IL-10 after weight loss. **Journal of Nutritional Biochemistry J Nutr Biochem.** 2008; 19: 371- 375.

10. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of Exercise on circulating Adipokine Levels in Obese Young Wome. **Endocr J.** 2006; 53 (2), 189-195.
11. Ozcelik O, Dogan H, Celik H, Ayar A, Serhatlioglu S, Kelestimur H. Effects of Different Weight Loss Protocols on Serum Leptin Levels in Obese Females. **Physiol Res.** 2005;54: 271-277.
12. Damaso AR, de Piano A, Sanches PL, Corgosinho F, Tock L, Oyama LM, do Nascimento CM, Tufik S, de Mello MT. Hyperleptinemia in obese adolescents deregulates neuropeptides during weight loss. **Peptides.** 2011; 32(7):1384-1391.
13. Reed JL, De Souza MJ, Williams NI. Effects of exercise combined with caloric restriction on inflammatory cytokines. **Appl Physiol Nutr Metab.** 2010; 35(5):573-582.
14. Fragala MS, Kraemer WJ, Volek JS, Maresh CM, Puglisi MJ, Vingren JL, et al. Influences of a dietary supplement in combination with an exercise and diet regimen on adipocytokines and adiposity in women who are overweight. **Eur J Appl Physiol.** 2009; 105:665–672.
15. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen AS, Jacobs DR Jr, Urdal P, et al. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. **American Journal of Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr.** 2007;86:1293–301.
16. Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Woods JA. Effects of diet and exercise on metabolic disturbances in high-fat diet-fed mice. **Cytokine.** 2009; 46:339–345.
17. Corpeleijn E, Feskens EJM, Jansen EHJM, Mensink M, Saris WHM, Blaak EE. Lifestyle Intervention and Adipokine Levels in Subjects at High Risk for Type 2 Diabetes. **Diabetes Care.** 2007; 30:3125–3127.
18. Platat C, Wagner A, Klumpp T, Schweitzer B, Simon C. Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. **Diabetologia.** 2006; 49:2078–2085.
19. Yasari S, Wang D, Prud'homme D, Jankowski M, Gutkowska J, Lavoie JM. Exercise training decreases plasma leptin levels and the expression of hepatic leptin receptor-a, -b, and, -e in rats. **Mol Cell Biochem.** 2009; 324:13–20
20. Elloumi M, Ben Ounis O, Makni E, Van Praagh E, Tabka Z, Lac G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. **Acta Paediatr.** 2009; 98, 1487–1493.
21. Klimcakova E, Polak J, Moro C, Hejnova J, Majercik M, Viguierie N, et al. Dynamic Strength Training Improves Insulin Sensitivity without Altering Plasma Levels and Gene Expression of Adipokines in Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Men. **J Clin Endocrinol Metab.** 2006; 91(12):5107–5112
22. Jacobs DR Jr, Sluik D, Rokling-Andersen MH, Anderssen SA, Drevon CA. Association of 1-y changes in diet pattern with cardiovascular disease risk factors and adipokines: results from the 1-y randomized Oslo Diet and Exercise Study. **Am J Clin Nutr.** 2009; 89: 509–517.
23. Vieira VJ, Valentine RJ, Wilund KR, Antao N, Baynard T, Woods JA. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2009; 296: 1164–1171.
24. Eriksson M, Johnson O, Boman K, Hallmans G, Hellsten G, Nilsson TK, et al. Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin. **Thromb Res.** 2008; 122: 701–708.
25. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). **Biochem Biophys Res Commun.** 1996; 221: 286–289.
26. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. **Biochem Biophys Res Commun.** 1999; 257: 79-83.
27. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004;89:2563–8.
28. Sulpice T, Prunet-Marcassus B, Molveaux C, Cani PD, Vitte PA, Graber P, et al. An Adiponectin-Like Molecule with Antidiabetic Properties. **Endocrinology.** 2009; 150(10):4493–4501.
29. Ahmadi N, Eshaghian S, Huizenga R, Sosnin K, Ebrahimi R, Siegel R. Effects of Intense Exercise and Moderate Caloric Restriction on Cardiovascular Risk Factors and Inflammation. **Am J Med.** 2011; 5-10
30. Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of aerobic exercise on lipid profiles and high molecular weight adiponectin in Japanese workers. **Intern Med.** 2011; 50(5):389-395.
31. Jurimae T, Jurimae J, Leppik A, Tafeit E, Kums T. Relationships between adiponectin, leptin, and blood lipids in physically active postmenopausal females. **Am J Hum Biol.** 2011; 22(5):609-612.
32. Shadid S, Stehouwer CDA, Jensen MD. Diet/Exercise Versus Pioglitazone: Effects of Insulin Sensitization with Decreasing or Increasing Fat Mass on Adipokines and Inflammatory Markers. **J Clin Endocrinol Metab.** 2006; 91(9):3418–3425.
33. Coker RH, Williams RH, Kortebein PM, Sullivan DH, Evans WJ. Influence of Exercise Intensity on Abdominal Fat and Adiponectin in Elderly Adults. **Metab Syndr Relat Disord.** 2009; 7(4): 363–368.
34. Ahmadizad S, Haghghi AH, Hamedinia MR. Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. **Eur J Endocrinol.** 2007; 157: 625–631.
35. Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J, Hotamisligil G, Gray R, Humphries SE, et al. b-adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: *in vivo* and *in vitro* studies. **J Clin Endocrinol Metab.** 2001; 86(12):5864-9.
36. Fain JN, Mandan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. **Endocrinology.** 2004;1-31.
37. Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. **FASEB J.** 2003;17:2166–8.

38. Gray SR, Clifford M, Lanaster R, Leggate M, Davies M, Nimmo MA. The response of circulating levels of the interleukin-6/interleukin-6 receptor complex to exercise in young men. **Cytokine**. 2009; 47: 98–102.
39. Frydelund-Larsen L, Akerstrom T, Nielsen S, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2007; 292:24-31.
40. Lira FS, Koyama CH, Yamashita HS, Rosa JC, Zanchi NE, Batista ML Jr, et al. Chronic exercise decreases cytokine production in healthy rat skeletal muscle. **Cell Biochem Funct**. 2009; 27: 458–461.
41. Kelly KR, Haus JM, Solomon TP, Patrick-Melin AJ, Cook M, Rocco M, Barkoukis H, Kirwan JP. A low-glycemic index diet and exercise intervention reduces TNF(alpha) in isolated mononuclear cells of older, obese adults. **J Nutr**. 2011; 141(6):1089-1094.
42. Fontana L, Klein S, Holloszy JO. Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action, and adipokine production. **Age (Dordr)** 2009; 32(1):97-108.
43. Ounis OB, Elloumi M, Lac G, Makni E, Praagh EV, Zouhal H, et al. Two-month effects of individualized exercise training with or without caloric restriction on plasma adipocytokine levels in obese female adolescents. **Ann Endocrinol (Paris)**. 2009; 70: 235–241.
44. de Oliveira DC, Rossano Procida I, das Neves Borges-Silva C. Effect of training judo in the competition period on the plasmatic levels of leptin and pro-inflammatory cytokines in high-performance male athletes. **Biol Trace Elem Res**, 2010; 135(1-3):345-354.
45. Sakurai T, Izawa T, Kizaki T, Ogasawara JE, Shirato K, Imaizumi k, et al. Exercise training decrease expression of inflammation-related adipokines through reduction of oxidative stress in rat white adipose tissue. **Biochem Biophys Res Commun**. 2009; 379: 605–609
46. Carrel AL, McVean JJ, Clark RR, Peterson SE, Eickhoff JC, Allen DB. School-based Exercise Improves Fitness, Body Composition, Insulin Sensitivity, and Markers of Inflammation in Non-Obese Children. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 2009; 22: 409-415.
47. Mcternan PG, Mcternan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. **J Clin Endocrinol Metab**. 2002;87:2407-10.
48. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BLG, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. **Eur J Endocrinol**. 2003; 149: 331–5.
49. Sartor F, de Morree HM, Matschke V, Marcora SM, Milousis A, Thom JM, Kubis HP. High-intensity exercise and carbohydrate-reduced energy-restricted diet in obese individuals. **Eur J Appl Physiol**. 2010; 110(5):893-903.