

Artigo de Revisão

**MODULAÇÃO DAS ADIPOCINAS EM ATLETAS DE DIFERENTES MODALIDADES
ESPORTIVAS**

**ADIPOCYTOKINES MODULATION IN ATHLETES OF DIFFERENT SPORTS
MODALITIES**

André Katayama Yamada ¹ Claudia Regina Cavaglieri ¹

¹ Curso de Bacharelado e Mestrado em Educação Física, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba.

Correspondência para: Profa. Dra. Cláudia Regina Cavaglieri, Mestrado em Educação Física, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba.

Rodovia do Açúcar, Km 156 Piracicaba SP

CEP 13400-91 email:ccavagli@unimep.br

Bolsa de iniciação científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo n ° 07/54348-7 e FAP/ UNIMEP

Recebido: 27/11/2008

Aceite:17/02/2009

RESUMO

MODULAÇÃO DAS ADIPOCINAS EM ATLETAS

O tecido adiposo possui uma variedade de funções, sendo capaz de armazenar energia, e mais recentemente reconhecido por secretar substâncias hormonais que sinalizam o metabolismo e a inflamação, denominados de adipocinas. Assim, o objetivo do presente estudo foi fazer um levantamento bibliográfico sobre o comportamento das adipocinas em atletas de várias modalidades com foco na leptina, adiponectina, grelina e resistina. Para tanto utilizou-se o banco de dados Highwire e PubMed. Os termos empregados na busca foram: *adipocytokines, athletes, leptin, adiponectin, resistin, exercise training*. Foram incluídos tanto artigos de revisão assim como artigos originais. A maioria dos estudos vem investigando as respostas das adipocinas em indivíduos com alguma patologia como obesidade e diabetes, tendo assim poucos estudos relacionando atletas e adipocinas. Atletas são submetidos a altos regimes de treinamento físico, promovendo ajustes favoráveis a reduzida gordura corporal. No entanto, a especificidade do esporte nos quais os atletas estão engajados influencia na distribuição e níveis de tecido adiposo. O treinamento físico é capaz de modular as adipocinas, dependendo ainda de uma série de fatores extrínsecos como o tipo de exercício, quantidade de estresse, faixa etária, alimentação. Os estudos mostram resultados conflitantes e parte dessa diferença é atribuída à adaptação dos atletas ao treinamento, alterações no balanço energético, alterações do tecido adiposo, sistema imune e da insulina. Por outro lado os mecanismos envolvidos não se encontram totalmente claros, necessitando de mais estudos com atletas de várias modalidades e diferentes tipos de treinamento, com a preocupação ainda de controlar variáveis importantes.

PALAVRAS-CHAVE: leptina, adiponectina, grelina, resistina, atletas, metabolismo.

ABSTRACT

The adipose tissue has a variety of functions, been able to storage energy, and more recently recognized by secreting hormonal substances that signals metabolism and inflammation, known as adipocytokines. Facing it, the objective of the present study was to do an bibliographic survey about adipocytokie modulation in athletes in different modalities, with focus in leptin, adiponectin, ghrelin and resistin. For both, was used the database Highwire and PubMed. The terminology used were: adipocytokines, athletes, leptin, adiponectin, resistin, exercise training. Were included both articles for review as well as original articles. Most studies are investigating the responses of adipocytokines with disease like obesity and diabetes. Athletes are submitted to senior systems of physical training, promoting adjustments in favor of reduced body fat. However the specificity of the sport in which athletes are engaged influences the distribution and the levels of fat. The physical training is able to modulate the adipokines still depending on a number of extrinsic factors as the type of exercise, amount of stress, age, nutrition. Studies shows conflicting results and part of that is attributed to the adjustment of athletes to training, changes in energy balance, changes in fat tissue, immune system and insulin. Moreover the mechanisms involved are not entirely clear, needing more additional studies with athletes from various modalities and different types of training, with the aim of controlling still important variables.

KEY-WORDS: leptin, adiponectin, grelin, resistin, athletes, metabolism

INTRODUÇÃO

Atualmente evidências mostram que o tecido adiposo não é apenas um armazenador de energia, tendo outras funções como regulação metabólica, hormonal e imunológica ⁵. O tecido adiposo secreta uma variedade de substâncias entre elas as adipocinas. Adipocinas são peptídeos bioativos que realizam sinalização intercelular e que possuem a função de regular o metabolismo e o sistema imune. A leptina, adiponectina, grelina e resistina são algumas das adipocinas que promovem alterações metabólicas no organismo. Cada uma delas possui funções específicas em particular, sendo que a leptina tem como uma das funções a inibição da ingestão alimentar¹⁶, por outro lado, a grelina estimula o aumento da fome ³⁴. A menor concentração de adiponectina e níveis aumentados da resistina possuem relação com resistência à insulina⁴². O treinamento físico pode modular o comportamento das adipocinas, devido a influências biológicas e ambientais como tipo de exercício ¹⁷, intensidade/volume ¹³, gênero e faixa etária ³⁸. Atletas em geral apresentam características adiposas antagônicas a de indivíduos menos ativos ou sedentários. O treinamento físico leva a ajustes específicos na distribuição e quantidade de tecido adiposo, e é dependente da modalidade. ¹⁶. A maioria dos estudos investigaram os níveis de adipocinas em doenças-crônicas, e foi demonstrado, que o exercício físico melhora o quadro patológico principalmente devido a redução da gordura corporal, melhora do perfil lipídico e também pela melhora da sensibilidade à insulina ⁴. No entanto, quando se refere a atletas, os estudos com adipocinas são mais escassos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi de discutir através de uma minuciosa revisão

bibliográfica o comportamento das adipocinas em atletas de diferentes modalidades esportivas.

TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo dos seres vivos é dividido morfológicamente em dois compartimentos os quais possuem funções fisiológicas e metabólicas distintas. O tecido adiposo branco (TAB) está presente no ser humano em todas as fases da vida, enquanto que o tecido adiposo marrom (TAM) apenas nos recém-nascidos ⁴⁴. O TAM tem a função de produzir e regular a temperatura. O TAB está associado ao armazenamento de energia e em humanos a sua massa pode representar cerca de 3% em atletas de elite, e até 70% em obesos da massa corporal total. O tecido adiposo branco é o sítio de secreção das citocinas e vários hormônios, e também regula através do sistema nervoso central as alterações da composição corporal. Os adipócitos estão distribuídos em três sítios principais ⁴³, subcutâneo, dérmico e intraperitoneal. Os adipócitos se comunicam entre si e também com outros tecidos. O tecido adiposo secreta componentes do sistema renina-angiotensina, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), adenosina, interleucinas-1 e 6, Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), fator adiposo induzido por jejum, leptina, resistina, adiponectina e fatores do sistema complemento ⁴³. A secreção dos compartimentos anatômicos são diferentes, pois a concentração de leptina, TNF- α e adiponectina é maior no tecido subcutâneo que em outros sítios de deposição, enquanto que a IL-6 não mostra diferenças nos depósitos visceral e subcutâneo ²³. O aumento nas dimensões da célula adiposa visceral está

intimamente associado à prevalência de resistência à insulina, devido ao aumento da secreção de adipocinas ⁴³.

LEPTINA

A leptina é um hormônio peptídico formado por 167 aminoácidos e peso molecular de 16 kDa, transcrito a partir do gene *ob* em camundongos ⁴⁸. O gene *ob* em camundongos é homólogo ao dos seres humanos e uma mutação nesse gene induz a obesidade ⁴⁸. Além do tecido adiposo, a leptina é produzida por outros tecidos como a placenta, medula óssea, estômago, músculo e no cérebro ²⁶.

A leptina controla a ingestão alimentar, regula o tecido adiposo e peso corporal, atuando em células do núcleo arqueado do hipotálamo, no sistema nervoso central ³. A mediação da leptina na energia homeostática, ou seja, a liberação e captação energética é modulada pelas vias hipotalâmicas, enquanto outros efeitos são mediados por tecidos periféricos incluindo músculo e células β pancreáticas ³. Quando a concentração de leptina diminui através do jejum, ocorre a supressão do eixo- hipotalâmico-pituitário-gonadal sinalizando a fome ¹⁰. O controle da leptina ocorre da seguinte forma: durante jejum ela diminui, e durante as refeições ela aumenta. A leptina possui ainda um papel em modular a resposta imune atuando em processos inflamatórios e patologias imuno-mediadas ²⁶. Em outros tecidos, a leptina possui funções importantes como: secreção de insulina pelo pâncreas, produção de glicose hepática no fígado, metabolismo e captação de glicose pelo músculo. O

aumento na concentração de leptina é induzida também pelo TNF- α , estrogênio e diminuída com ácidos graxos livres e hormônio do crescimento (GH) ³⁰.

Sabe-se que quanto maior é a quantidade de tecido adiposo mais leptina é produzida e liberada na circulação, assim como também o percentual de gordura influencia nessa liberação. Outros mecanismos estão relacionados com a liberação tais como jejum, glicocorticóides, atividade simpática, insulina, exercício físico e alterações do balanço energético, podendo potencializar essas alterações juntamente com a massa gorda ³⁶. Alguns hormônios como a insulina pode induzir o aumento na concentração sérica de leptina, enquanto outros hormônios como as catecolaminas e androgênios podem diminuir os níveis da leptina.

Muitos hormônios exibem um ciclo circadiano, o que não é diferente com a leptina que possui variações ao longo do dia, tendo picos de concentração pela meia-noite em humanos ¹⁵. A distribuição dos compartimentos do tecido adiposo humano parece contribuir para o mecanismo da regulação da leptina. Nos humanos (diferente dos ratos) a secreção de leptina é maior no tecido adiposo subcutâneo do que no tecido adiposo visceral ¹⁹.

Interessante observar que algumas citocinas como TNF- α , interleucina-1 e interleucina-6 aumentam a expressão de RNAm para síntese de leptina ³⁴. A leptina possui outros papéis importantes no organismo como: envolvimento na função reprodutiva, hematopoiese, angiogênese, resposta imune e formação óssea. Algumas evidências mostram que a presença circulante elevada de leptina pode estar relacionada com a resistência dessa proteína na obesidade ²⁹. Essa resistência pode estar ligada a um defeito no transporte de leptina ao sistema nervoso central ⁷. A resistência ocorre por dois motivos: o transporte

saturado de leptina através da barreira hemato-encefálica e anormalidade na ativação do receptor de leptina e transdução de sinal. O cérebro é então, o alvo primário para ação anorexígena da leptina ⁸.

Diversos trabalhos investigaram e ainda vem estudando em atletas, os efeitos de um treinamento físico sobre a modulação da leptina e de outras adipocinas. Os resultados encontrados são controversos e influenciados por muitos fatores. Burska et al.⁶ (2006) compararam os níveis basais de várias adipocinas (adiponectina, resistina e leptina) de atletas e indivíduos sedentários. Os atletas apresentavam sensibilidade à insulina, baixo índice de massa corporal (IMC), baixo conteúdo de gordura corporal. Os atletas utilizados foram maratonistas, corredores de média distância e *sprinters*. Os autores verificaram que entre os grupos houve diferenças significantes. A concentração de Adiponectina estava maior nos atletas em comparação aos indivíduos controles, a Leptina estava mais baixa nos atletas e a Resistina mais alta nos atletas. No estudo, os atletas apresentavam uma maior sensibilidade à insulina, podendo explicar em parte, os níveis aumentados de adiponectina. A menor concentração de Leptina nos atletas podem estar relacionados a quantidade de tecido adiposo. Para a resistina, os mesmos autores não conseguiram uma explicação exata, mas atribuem tais respostas ao comportamento da insulina.

Outro estudo Unal et al.⁴⁷(2005) compararam atletas de futebol com indivíduos sedentários saudáveis, e verificou-se que os atletas apresentavam uma menor concentração de leptina em relação ao grupo controle, apesar do maior IMC dos atletas. Esse estudo mostra que a gordura corporal é um fator de maior importância que o IMC, ao aumentado nível de leptina.

Apesar das evidências mostrarem que a composição corporal influencia nos níveis de leptina, Noland et al.³⁷(2000) não verificaram nenhuma diferença significativa nos níveis de leptina em nadadores masculinos e femininos submetidos a um volume de treinamento progressivo. Interessante foi de que mesmo com a redução significativa da massa gorda com o aumento do volume de treinamento, não houve diminuição da leptina. Nesse caso não ocorreu correlação da leptina com o treinamento e a redução da massa gorda.

Um estudo verificou que não haviam diferenças nos níveis de leptina e outros metabólitos, apesar da diferença na composição corporal de atletas de diferentes modalidades (força x endurance), sendo que os atletas de força apresentavam maior conteúdo de massa gorda e uma maior massa corporal⁴⁶.

Maestu et al.²⁸ 2003 mostraram que o treinamento intenso provocou aumentos nas concentrações de leptina e testosterona. Com o aumento do volume de treinamento houve diminuição progressivo da leptina, enquanto que não houve nenhuma alteração da testosterona. Interessante é o fato de que os níveis de leptina aumentaram durante o período de recuperação. Diante dessas observações é possível que a leptina seja um marcador mais sensível a alterações drásticas de estresse promovido pelo treinamento em comparação a outros hormônios.

A leptina não está só relacionada com a composição corporal, mas também como o balanço energético. Um estudo mostrou que a leptina pode ser um marcador eficiente de monitoramento ao treinamento, ou seja, um marcador de estresse, pois não foi encontrado diferenças na composição corporal dos atletas²¹. Os níveis basais de leptina dependem de alguns fatores importantes, como a quantidade total de exercício realizado e a condição física dos atletas.

Nesse sentido, nosso grupo não encontrou diferenças estatisticamente significantes das concentrações de adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) em atletas de voleibol feminino durante um período de treinamento periodizado (dados ainda não publicados). Apenas encontramos uma tendência à diminuição da leptina. Atribuímos esses achados a hipótese de que as atletas já estavam adaptadas às sessões de treinamento, pela natureza metabólica propiciada da modalidade ou até mesmo pelas alterações da composição corporal das atletas.

ADIPONECTINA

A adiponectina é um produto gênico apM1 do tecido adiposo sendo uma proteína de 30 kDa que é expresso e secretado apenas no tecido adiposo e que circula a uma alta concentração (mg/ml) ². Adiponectina como já dito, circula em altas concentrações no sangue (bem mais alto em comparação com a leptina) e possui várias atividades biológicas ¹². A expressão de adiponectina é maior no tecido adiposo subcutâneo do que no visceral ¹¹. A adiponectina aumenta a oxidação muscular dos ácidos graxos e reduz a concentração de glicose plasmática através do AMPK (adenina monofosfato quinase). Os efeitos biológicos da adiponectina dependem não só da concentração relativa na circulação e propriedade das diferentes isoformas, mas também da expressão específica do tecido, dos subtipos de receptores da adiponectina.

Ao contrário da maioria das proteínas secretadas pelo tecido adiposo, a expressão de adiponectina diminui à medida que o tecido adiposo aumenta ³⁹. A síntese e secreção de adiponectina é regulada por diversos mecanismos.

Adipócitos pequenos secretam hormônios insulina-sensível, adiponectina, leptina e outros peptídeos. Adipócitos grandes induzidos por uma dieta gordurosa causam diminuição da produção de hormônios insulina sensíveis, resultando assim em resistência à insulina. Concentrações séricas de adiponectina são menores em indivíduos obesos com estado de resistência à insulina, como esteatose hepática não alcoólica, aterosclerose e diabetes tipo 2¹. Em um estado metabólico como o diabetes, não se sabe ainda se a diminuição da adiponectina é o efeito ou a causa dessa patologia. Alguns autores incluindo Matsubara et al.³¹ (2002) observaram que a concentração plasmática de leptina não estava inversamente relacionada com níveis de triglicerídeos, HDL colesterol e Apolipoproteínas B e E. A adiponectina possui efeitos anti-aterogênicos, ou seja, demonstra a capacidade de inibir a adesão de monócitos ao endotélio vascular, a expressão de moléculas de adesão e também a expressão de TNF- α ¹⁷.

Teoricamente o treinamento físico aumentaria os níveis de adiponectina, já que ele possui efeito antagônico à leptina. Foi relatado em um estudo, que no período preparatório as atletas com melhor condição física apresentavam maiores valores de Adiponectina²². Em contrapartida, os atletas com pior condição física apresentavam menores níveis de Adiponectina. Com esses resultados, sugere-se que as respostas das adipocinas em atletas dependem da condição física e também a quantidade de estresse físico.

GRELINA

A grelina foi descoberta por pesquisadores japoneses em 1999, sendo assim considerada uma adipocina recente. É um hormônio peptídico composta por 28 aminoácidos, apresentando duas formas distintas, a acilada e não acilada ²⁴. A grelina é produzida principalmente no estômago e atua no sistema nervoso central com função antagônica à leptina por sinalizar a fome. A grelina potencializa a estimulação da liberação de GH da pituitária anterior.

Essa adipocina estimula a ingestão de alimentos via o hipotálamo, e além de ser produzido no estômago também é sintetizada no coração, duodeno, rins, pulmões ⁹. Por ser considerado um hormônio da fome, a concentração plasmática de grelina aumenta antes de uma refeição e diminui 1 hora após a refeição. De acordo com Mota et al. ³⁴ (2007) a maioria dos estudos não observou alterações da grelina plasmática após exercícios aeróbios. No entanto, o exercício crônico demonstrou aumentar a concentração de grelina plasmática em obesos após um ano de intervenção ¹⁴. A grelina aumenta o tecido adiposo por diminuir a oxidação da gordura ³³. Outras funções são atribuídas a grelina como: estimulação da liberação de corticotropina, funções gastroenteropancreáticas, efeitos metabólicos, cardiovasculares e anti-proliferativos ^{27,35}.

O hormônio do crescimento humano (hGH) é um hormônio polipeptídico produzido pela hipófise anterior e tem função importante no crescimento e reprodução em humanos. A grelina é também um potente estimulador do GH ²⁴. A maioria dos estudos relatam uma secreção diminuída da adipocina, porém não se sabe ao certo como ocorre esse fenômeno. A grelina se encontra diminuída ainda com resistência à insulina ³².

Um estudo verificou os efeitos de um exercício máximo agudo em canoístas de elite sobre a concentração de grelina plasmática²². De forma mais detalhada foi realizado um exercício no ergômetro e amostras de sangue foram coletadas antes, imediatamente depois e depois de 3 minutos de descanso. Além da grelina foram dosados as concentrações de leptina, insulina, hormônio do crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina, testosterona, cortisol e glicose. A grelina mostrou aumentada imediatamente após o exercício, mas não 30 minutos após o descanso. A leptina estava diminuída logo após o exercício e continuou diminuído. Os resultados desse estudo sugere que o balanço energético negativo induzido pelo exercício físico promove uma resposta metabólica com mudanças opostas da concentração de grelina e leptina em atletas de elite do sexo feminino.

RESISTINA

Foi descoberto recentemente um hormônio que foi denominado de resistina. Esse hormônio possui cerca de 108 aminoácidos e peso molecular de 12.5 kDa. A resistina pertence a uma família de proteínas ricas em cisteínas, encontradas em locais de inflamação e também é secretada pelos adipócitos¹⁸.

Quanto a liberação dessa adipocina pelas células, ainda estar por determinar qual tipo de célula em humanos é o responsável principal pela produção sistêmica e pela alta circulação de resistina. A expressão de resistina é 15 vezes maior no tecido adiposo subcutâneo em comparação com o subcutâneo. A resistina é também produzida por monócitos do sangue periférico. Foi mostrado que a expressão do gene da resistina estava maior nas

células periféricas plasmáticas polimorfonucleares em humanos, no entanto é cedo para se fazer uma comparação com outros locais ²⁵. Parece que na circulação a resistina aparece em duas formas: uma com alto peso molecular, mais prevalente, um hexômero e, uma forma mais bioativa, mas menos prevalente, que é um complexo de baixo peso molecular ⁴⁰.

A maioria dos estudos utilizaram animais. Seu mecanismo exato está ainda para ser desvendado, mas parece que sua secreção está intimamente ligada à resistência a insulina ⁴⁵. A resistina então aumenta a glicose do sangue e a concentração de insulina em ratos. Segundo Berggren et al.² (2005) parece haver pouca informação a respeito dessa adipocina com o exercício físico, então mais estudos são necessários para que se chegue a alguma conclusão. Em humanos magros não foi identificada a expressão gênica da resistina, enquanto que estudos em obesos foi identificada, porém não verificando nenhuma correlação com a massa corporal, adiposidade e resistência à insulina ²⁰.

Para o nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou a resistina em atletas. Nesse estudo com atletas de elite (*endurance*), os níveis de Resistina se encontravam aumentados, o que contradiz com a literatura de que a Resistina está relacionada com resistência à insulina em humanos ⁴¹.

CONCLUSÕES

As evidências mostram que vários fatores podem estar influenciando nos níveis de adipocinas em atletas. No entanto os resultados dos estudos são bastante controversos necessitando de outros estudos adicionais. Até o

presente momento, a composição corporal, nível de estresse, tipo de treinamento físico e comportamento da insulina parecem ser alguns dos candidatos que influenciam nas respostas observadas. No entanto o entendimento é complexo a partir do momento que atletas alcançam um outro nível de ajuste fisiológico, levando a entender a dificuldade de estabelecer uma única causa das respostas observadas nos atletas. Portanto, a continuidade de futuros estudos utilizando atletas de diversas modalidades seria um passo importante para um melhor conhecimento dos mecanismos que regem a relação adipocinas/atletas.

REFERÊNCIAS

- 1 Arita Y et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257 (1): 79-83.
- 2 Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 99: 757-764.
- 3 Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: 305-331.
- 4 Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff N, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci*. 2007; 4 (1): 19-27.
- 5 Bulcao C, Ferreira SR, Giuffrida FM, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev*. 2006 2 (1): 19-28.

- 6 Burska A et al. Concentration of adiponectin and other adipocytokines in a group of professional athletes in comparison to sedentary men. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska - Lublin-Polonia*. 2006; 59 (1).
- 7 Caro JF et al. . Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996; 348(9021): 159-61.
- 8 Considine RV. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292-295.
- 9 Date Y et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000; 141: 4255.
- 10 El-Hashimi K, Perroz DD, Hileman SM, Bjorback C, Flier JS. Two defects contributes to hypothalamic leptin resistance in mice with diet induced obesity. *J Clin Invest*. 2000; 105: 1827-1832.
- 11 Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. TNF α release by the nonfat cells of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 (4): 616-622.
- 12 Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (5): 911-919.
- 13 Fatouros IG. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 5970-5977.
- 14 Foster-Schubert KE et al. Human plasma ghrelin levels increase during one-year exercise program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 820-825.
- 15 Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev*. 2002; 60 (10): S1-S14.

- 16 Gippini A, Mato A, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Effect of resistance exercise (body building) training on serum leptin levels in young men. Implications for relationships between body mass index and serum leptin. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22 (11): 824-8.
- 17 Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (6): 2563-8.
- 18 Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Tavares do Carmo MG. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nut.* 2007; 20 (5): 549-559.
- 19 Hube F et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res.* 1996; 28 (12): 690-693.
- 20 Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in humans adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res.* 2002; 10 (1):1-5.
- 21 Jurimae J, Maestu J, Jurimae T. Leptin as a maker of training stress in highly trained male rowers? *Eur J Appl Physiol.* 2003; 90 (5-6): 533-538.
- 22 Jurimae J, Jurimae T, Purge P. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Exp Biol Med.* 2007; 232: 904-9.
- 23 Klaus S, Keijer J. Gene expression profiling of adipose tissue: individual, depot-dependent, and sex dependent variabilities. *Nutrition.* 2004; 20 (1): 115-120.
- 24 Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999 (6762); 402: 656-660.

25 Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and type II diabetes. *Clin Sci*. 2005; 109: 243-256.

26 La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4 (5): 371-379.

27 Lazarczyk MA, Lazarczyk M, GRZELA T.; Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. *Int J Molec Med*. 2003; 12 (3): 279-287.

28 Maestu J, Jurimae J, Jurimae T. Effect of heavy increase in training stress on the plasma leptin concentration in highly trained male rowers. *Horm Res*. 2003; 59 (2): 91-4.

29 Maffei M et al. . Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995; 1(11): 1155-61.

30 Margetic S, Gazolla C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 (11): 1407-33.

31 Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2764-2769.

32 McLaughlin T, Abassi F, Lamendola C, Frayo RC, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin- resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1630-1635.

33 Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004; 50 (9): 1511-1525.

- 34 Mota GR, Zanesco A. Leptina, Ghrelina e Exercício Físico. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51 (1): 25-32.
- 35 Mucioli G, Tschop M, Papotti M, Dghengui R, Heiman M, guigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. Eur J Pharmacol. 2002; 440 (2): 235-254.
- 36 Negrão AB, Licínio J. Leptina: diálogo entre adipócitos e neurônios. Arq Bras de Endocrinol e Metab. 2000; 44 (3): 205-214.
- 37 Noland RC et al. Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. Med Sci Sports Exerc. 2001; 33 (2): 227-231.
- 38 Ostlund Jr RE, Yang JW, Klein S, Gingericj R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covarities. J Clin Endocrinol & Metab 1996; 81: 3909-3913.
- 39 Ouchi N et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte- derived plasma protein adiponectin. Circulation. 1999; 100: 2473-2476.
- 40 Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. Science. 2004; 304: 1154-1158.
- 41 Perseghin G. et al. Increased serum resistin in elite endurance athletes with high insulin sensitivity. Diabetologia. 2006; v. 49 (8): 1893-1900.
- 42 Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. Neuroendocrinol 2003; 144 (9): 3765-75.

- 43 Seelaender MCL. Morfologia do tecido adiposo. In: Lancha Jr AH, organizador. Obesidade. Uma abordagem multidisciplinar. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2006. p. 16-19.
- 44 Sell H, Deshaies Y, Richard D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004; 36 (11): 2098-2104.
- 45 Steppan CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409 (6818): 307-12.
- 46 Sudi K et al. Relationship between subcutaneous fatness and leptin in male athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33 (8): 1324-1329.
- 47 Unal M, Unal DO, Baltaci AK, Magulkoc R, Kayserilioglu . Investigation of serum leptin levels in professional male football players and healthy sedentary males. *Neuro Endocrinol Letters.* 2005; 26 (2): 148-151.
- 48 Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positioning cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372: 425-32.