



Revista Andaluza de Medicina del Deporte

ISSN: 1888-7546

ramd.ccd@juntadeandalucia.es

Centro Andaluz de Medicina del Deporte
España

Rosa, G.; Mello, D. B.; Fortes, M. S. R.; Dantas, E. H. M.
Tecido adiposo, hormônios metabólicos e exercício físico
Revista Andaluza de Medicina del Deporte, vol. 6, núm. 2, junio-, 2013, pp. 78-84
Centro Andaluz de Medicina del Deporte
Sevilla, España

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323327674006>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



Revista Andaluza de Medicina del Deporte

Rev Andal Med Deporte. 2013;6(2):78-84

www.elsevier.es/ramd



Revisión

ARTÍCULO EN PORTUGUÉS

Tecido adiposo, hormônios metabólicos e exercício físico

G. Rosa^{a,b}, D. B. Mello^{a,c}, M. S. R. Fortes^d e E. H. M. Dantas^a

^aLaboratório de Biociências da Motricidade Humana (LABIMH). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Rio de Janeiro. Brasil.

^bDepartamento de Educação Física e Desportos. Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói. Brasil.

^cEscola de Educação Física do Exército – EsEFEx/EB. Rio de Janeiro. Brasil.

^dInstituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército. IPCFEx/EB. Rio de Janeiro. Brasil.

Historia del artículo:

Recibido el 11 de julio de 2012

Aceptado el 11 de octubre de 2012

Palabras-clave:

Tejido adiposo.

Citocinas.

Ejercicio físico.

Hormonas.

Key words:

Adipose tissue.

Cytokines.

Physical exercise.

Hormones.

RESUMEN

Tejido adiposo, hormonas metabólicas y ejercicio físico

Objetivo. Debido a que producen y secretan diversas sustancias bioactivas, se le dio la función de órgano endocrino al tejido adiposo. El objetivo de este estudio fue hacer una revisión de este papel del tejido adiposo a través de la producción de citocinas/adipoquinas, sobre el papel de la grelina como hormona metabólica, y el comportamiento de estas sustancias en respuesta al ejercicio agudo y crónico con características diferentes.

Método. Se seleccionaron los artículos científicos publicados en revistas indexadas en PubMed, Google Scholar y SciELO correlacionando las siguientes palabras clave: tejido adiposo, citocinas, adipoquinas, leptina, adiponectina, ghrelina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ejercicio, ejercicio aeróbico, ejercicio de fuerza y hormonas.

Resultados. Los estudios sugieren efectos positivos del ejercicio físico sobre las variables analizadas.

Conclusión. Se evidencia la importancia de un estilo de vida activo.

© 2013 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

ABSTRACT

Adipose tissue, metabolic hormones and physical exercise

Objective. Due the fact of to produce and to secret several bioactive substances, was given to adipose tissue the role of endocrine organ. The aim of this study was to realize a review about this role of the adipose tissue through the production of cytokines/adipocytokines, about the ghrelin and its role of metabolic hormone, in addition to the response of these substances to acute and chronic physical exercise with distinct characteristics.

Method. Were selected articles published at journals indexed in the basis PubMed, SciELO and Scholar Google correlating the key words: adipose tissue, cytokines, adipocytokines, leptin, adiponectin, ghrelin, tumoral necrosis factor – α (TNF- α), physical exercise, aerobic exercise, strength exercise and hormones.

Results. The studies suggest positive effects of physical exercise with distinct characteristics on the analyzed variables

Conclusion. The obtained data show the importance of an active life style.

© 2013 Revista Andaluza de Medicina del Deporte.

Correspondência:

G. Rosa.

Rua Piraquara, nº 879. Realengo.

Rio de Janeiro – RJ.

CEP: 21755-270

E-mail: grfitness@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Devido ao aumento da epidemia de sobrepeso e obesidade¹, caracterizados por aumento excessivo na quantidade de gordura corporal², estudos³⁻⁸ que analisam o tecido adiposo e suas funções são realizados.

Observado apenas como tecido armazenador de gordura durante muitos anos⁷, foi conferida na última década ao tecido adiposo a função de órgão endócrino^{3,4}. Tal papel foi atribuído a este tecido devido a sua capacidade de produzir e secretar diversas substâncias bioativas, como a leptina, a adiponectina, e o fator de necrose tumoral – α (TNF- α)³⁻⁵. Estas substâncias são conhecidas como citocinas ou adipocitoquinas⁵.

A grelina é um hormônio⁹ que, apesar de não ser secretada pelo tecido adiposo e consequentemente não ser classificada como adipocitoquina, apresenta um papel fundamental no metabolismo energético através da indução da ingestão alimentar, da redução no gasto metabólico e da obesidade¹⁰.

As adipocitoquinas desempenham um papel ativo no balanço energético e, além disso, estão direta ou indiretamente relacionadas com processos que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão arterial, diabetes do tipo 2 e dislipidemias^{3,5,11}.

O conhecimento a respeito da ação endócrina do tecido adiposo, bem como dos efeitos do exercício físico sobre as adipocitoquinas, é de fundamental importância no contexto de que sejam buscadas novas estratégias de prevenção e tratamento do sobrepeso, da obesidade e da síndrome metabólica.

Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sobre o papel do tecido adiposo com órgão endócrino através da produção das citocinas/adipocitoquinas, a grelina em sua função de hormônio metabólico, além do comportamento das mesmas em resposta ao exercício físico agudo e crônico com diferentes características.

MÉTODOS

Os artigos utilizados na pesquisa foram selecionados nas bases de dados *full text*: PubMed, SciELO e Scholar Google, através da busca por “tecido adiposo, citocinas, adipocitoquinas, leptina, adiponectina, grelina, fator de necrose tumoral – α (TNF- α), exercício físico, exercício aeróbico, exercício de força e hormônios”. Encontrou-se, no total, 626 referências.

Como critérios de inclusão foram consideradas quaisquer formas de vinculação de conhecimento (artigo, livro, CD-Rom, hipertexto) que contemplasse o conteúdo selecionado, que contivesse os descritores desejados e que possuíssem conteúdo científico consistente; e como critério de exclusão, as fontes que não permitissem a aplicação integral do método escolhido, por não possuírem os fatores de avaliação de qualidade determinados.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão citados chegou-se a 80 referências.

DESENVOLVIMENTO

Leptina

A leptina, cujo nome é derivado da palavra “leptos” que em grego significa “magro”¹², é um hormônio que vem sendo alvo de investigações⁷. Seu principal sítio de produção é o tecido adiposo branco, porém já foi

observada sua expressão em outros tecidos, como o estômago, a placenta, a glândula mamária e o tecido muscular^{5,13,14}.

Popularmente conhecida como hormônio da saciedade, a leptina recebeu esta atribuição devido a sua função de ação hipotalâmica e como sinal aferente da regulação do peso corporal⁵. Esse hormônio sinaliza o hipotálamo a respeito das reservas energéticas, modulando o funcionamento dos eixos hormonais que envolvam o hipotálamo e a hipófise¹³.

Com o objetivo de regular o apetite e o gasto energético, e agindo através de receptores específicos, a leptina modifica a expressão e a atividade de inúmeros peptídeos hipotalâmicos¹⁵. Tais receptores se apresentam em cinco isoformas distintas: o receptor longo (Ob-Rb), os receptores curtos (Ob-Ra, c e d), além do receptor solúvel (Ob-Re).

O receptor longo é expresso em algumas regiões do cérebro e responde às ações centrais da leptina. Já a isoforma curta do receptor (Ob-Ra) é amplamente distribuída nos diferentes tecidos corporais^{13,14}.

Uma mutação nos receptores da leptina tem sido descrita e caracterizada pela produção de hiperfagia e obesidade. Afirma-se que ratos obesos e diabéticos produzem leptina, mas possuem uma insensibilidade hipotalâmica aos seus efeitos, ou seja, um modelo de resistência à leptina¹⁶.

Nos seres humanos o modelo de resistência à leptina seria muito prevalente⁶. Tem sido sugerido que a obesidade ocorre porque, depois de certos níveis de leptina, o sistema de transporte hematoencefálico fica saturado ou desenvolve uma alteração em seus receptores no plexo coróide¹⁷.

Perante este estado de resistência é que a grande maioria das pessoas obesas têm um apetite excessivo, apesar de ter um excesso de leptina, ou seja, o hormônio que envia informações não é registrado pelo cérebro para que este possa produzir uma diminuição em sua resposta¹⁶⁻¹⁸.

Alguns fatores parecem exercer influência sobre os níveis plasmáticos deste hormônio, como por exemplo, a atividade simpática¹⁵.

A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) por intermédio dos adreno-receptores β -3 em modelos animais leva a uma diminuição da expressão do gene da leptina¹⁹. Devido a seu controle sobre a lipólise no tecido adiposo branco é razoável supor que a ativação do SNS tenha uma participação primordial na queda das concentrações de leptina durante o jejum¹⁵.

Além da atividade simpática, os níveis da leptina podem ser influenciados pelos glicocorticóides, insulina, jejum, alterações no peso corporal e no balanço energético e o exercício físico¹⁵.

Leptina e exercício físico

A relação entre a leptina e o exercício físico é descrita na literatura. A revisão de Benatti²⁰ contemplou alguns estudos que foram realizados para a verificação dos efeitos do exercício moderado prolongado (aeróbico) agudo e crônico sobre as concentrações de leptina.

Concluiu-se que de forma aguda, o desequilíbrio energético induzido pelo esforço físico parece ser essencial para possíveis alterações nas concentrações de leptina. Já cronicamente, o treinamento físico aeróbico não apenas tem efeitos na composição corporal, mas também na regulação hormonal, os quais são fatores que influenciam diretamente a expressão e concentração desse hormônio.

São recomendados ainda, devido aos resultados conflitantes relatados, estudos futuros devido à importância do conhecimento sobre a leptina e sua resposta ao exercício físico.

A revisão de Mota⁹ teve como objetivo abordar os conhecimentos mais recentes sobre a leptina, a ghrelina e o papel dos diferentes tipos de exercício físico sobre estes hormônios.

Quanto aos exercícios aeróbicos, o autor relata que até o momento não existem resultados conclusivos em relação aos seus efeitos sobre os níveis plasmáticos de leptina em humanos. Em relação aos exercícios de força, os estudos mostram que os níveis da variável parecem não ser influenciados por esse tipo de exercício, independentemente do protocolo empregado.

Em pesquisa experimental realizada com camundongos, Flores²¹ mostrou que infusões de leptina reduziram a ingestão alimentar em camundongos exercitados em maior taxa do que os animais controle. Além disso, relata que o exercício foi associado a um notável aumento da fosforilação/atividade de diversas proteínas que estão envolvidas no sinal da leptina no hipotálamo.

Assim, conclui que a hipótese de que ações de exercício que suprimam o apetite possam ser mediadas pelo hipotálamo.

Ozcelik²² realizou um estudo com objetivo de investigar os efeitos de diferentes protocolos de redução de peso corporal sobre os níveis de leptina em mulheres obesas. Vinte e quatro voluntárias foram divididas em três grupos que participaram da intervenção durante 12 semanas. Os grupos foram divididos de acordo com os protocolos de redução do peso, da seguinte forma: grupo Orlistat, grupo exercício físico, grupo exercício físico aeróbico + Orlistat.

Houve redução significativa nos níveis de leptina nos sujeitos de todos os grupos, com resultados mais expressivos no grupo exercício físico aeróbico + Orlistat. Dessa forma, a combinação de farmacoterapia com o exercício físico aeróbico produziu redução nos níveis de leptina.

A pesquisa de Kondo²³ analisou possíveis efeitos do exercício aeróbico sobre o nível circulante de adipocitoquinas, dentre elas a leptina. Como resultado, houve uma redução nos níveis das variáveis, tendo a leptina uma queda de 25% em resposta ao exercício aeróbico com 30 minutos de duração, em cinco dias na semana por sete meses e com intensidade em torno de 60 - 70% da FC de reserva.

Zoladz²⁴ realizou um estudo com a hipótese de que alterações nas concentrações plasmáticas de leptina e grelina induzidas pelo jejum ou pelo exercício, podem influenciar as respostas cardiovasculares.

Foram realizados testes em cicloergômetro em oito voluntários não fumantes. Os sujeitos realizaram testes em duas diferentes condições. Para ambos houve incremento de 30W na carga a cada três minutos. O primeiro teste, com os indivíduos alimentados, consistiu em pedalar até a exaustão. O segundo teste, aproximadamente uma semana depois, com os indivíduos em jejum, consistiu em pedalar até alcançar a carga de 150W.

Os resultados dessa pesquisa demonstram que, em repouso, as concentrações de leptina no estado alimentado não apresentaram diferença significativa em relação aos níveis da mesma variável no estado de jejum, e que o incremento de carga em ambos os estados não causou qualquer alteração nas concentrações de leptina em relação aos níveis de repouso.

O estudo conduzido por Zafeiridis²⁵ objetivou examinar os efeitos agudos de diferentes protocolos de treinamento de força sobre os níveis séricos de leptina.

Para isso, o grupo de dez voluntários do sexo masculino realizou os seguintes protocolos de treinamento: força muscular (F) 4 X 10 com 88% 1RM e três minutos de intervalo entre as séries, hipertrofia muscular (H) 4 X 10 com 75 % 1RM com dois minutos de intervalo entre as séries, resistência muscular (R) 4 X 15 com 60 % 1RM com um minuto de interva-

lo entre as séries, e uma sessão controle. As amostras sanguíneas foram coletadas antes, imediatamente após o exercício e após trinta minutos de recuperação.

Houve redução nos níveis de leptina após os protocolos F e H comparados aos valores pré exercício. Não houve diferença nos níveis da variável após o protocolo R e após a sessão controle. Durante o período de recuperação os valores da leptina continuaram a apresentar redução significativa em todos os protocolos, contudo, não foram observadas diferenças entre os protocolos.

Em conclusão o autor afirma que os protocolos utilizados não resultaram em alterações agudas nos níveis da leptina. Entretanto, ressalta que os efeitos tardios causados pelas sessões de exercício sobre a variável devem ser considerados.

Ishigaki²⁶ verificou os níveis de leptina em treze corredores de elite do sexo masculino após treinamento de alta intensidade. Foram coletadas amostras sanguíneas antes e após oito dias de treinamento, nos quais os sujeitos completaram ao final uma média de 284 Km. Não foram observadas alterações significativas nos níveis da variável após o período de treinamento.

Klimcakova²⁷ realizou um estudo que analisou os níveis plasmáticos de leptina em resposta ao treinamento de força. O programa de treinamento, que foi realizado por três meses, consistiu em uma série de doze a quinze repetições com intensidade de 60 - 70% de 1RM para cada um dos dezesseis exercícios escolhidos. O número de séries por exercício foi adaptado de acordo com a progressão da aptidão dos sujeitos. Seus resultados apontam uma redução de 21% na concentração plasmática de leptina em 19 sujeitos dos 20 que compuseram a amostra do estudo.

Rosa et. al²⁸ observaram redução significativa nos níveis séricos de leptina após uma única sessão de exercício aeróbico (ciclismo indoor) combinado com exercício de força. Essa combinação é denominada treinamento concorrente²⁹.

O estudo de Rosa et al.³⁰ analisou o efeito de distintas ordens de execução do treinamento concorrente sobre as concentrações de leptina. Os resultados demonstraram que houve redução nos níveis da variável tanto na sessão em que o exercício aeróbico precedeu o exercício de força, como na sessão na qual o exercício de força foi seguido pelo exercício aeróbico. Assim, conclui-se que a ordem de execução do treinamento concorrente não altera o comportamento da leptina em resposta ao exercício físico.

Para Rosa et. al³¹ os efeitos do treinamento concorrente sobre as concentrações da leptina parecem ser dependentes da intensidade, visto que em seu estudo, apenas o grupo que se exercitou com intensidade elevada demonstrou redução significativa nos níveis da variável. O grupo que se exercitou com intensidade moderada não demonstrou alterações nos níveis de leptina.

Adiponectina

A adiponectina é um hormônio secretado especificamente nos adipócitos que está envolvido na regulação da glicose, no metabolismo dos ácidos graxos³², e na proteção das paredes arteriais contra a arteriosclerose³³. Além disso, baixos níveis de adiponectina estão associados à resistência à insulina e ao câncer de mama³⁴, visto que este hormônio pode controlar diretamente o crescimento da célula cancerosa³⁵.

A adiponectina também é conhecida como Acrp30, adipQ, apM1 e GBP28³⁶, e devido à sua importância no processo de modulação do metabolismo da glicose por seu efeito sobre a sensibilidade à insulina, pode-se afirmar que a mesma é um hormônio chave na ligação entre o te-

cido adiposo e o metabolismo corporal da glicose³⁷, no entanto, o mecanismo exato pelo qual este hormônio exerce efeitos benéficos em relação à tolerância à glicose em humanos continua a ser investigado³⁸.

Em contraste com outras moléculas derivadas dos adipócitos, a adiponectina parece exercer também propriedades anti-inflamatórias, já que esta é considerada um fator importante na patogênese das doenças metabólicas³⁹, devido aos seus efeitos anti-aterogênicos, anti-diabéticos e antiinflamatórios⁴⁰. Indivíduos com concentrações mais altas de adiponectina apresentam menor de risco de doenças cardiovasculares e metabólicas⁴¹.

No estudo de Engeli³⁶, valores reduzidos nos níveis de adiponectina foram associados a níveis elevados de hs-CRP e IL-6, dois mediadores de inflamação e marcadores de risco cardiovascular aumentado.

Baixos níveis séricos de adiponectina também estão associados à obesidade³⁴ e à síndrome metabólica³⁷, nesse sentido, intervenções que objetivem a redução de peso e que promovam aumento nos níveis de adiponectina são particularmente importantes⁴².

O estudo de Shahar⁴³ afirma que existe correlação inversa entre o peso corporal e os níveis de adiponectina. Demonstra ainda que indivíduos engajados em exercício físico possuem níveis mais elevados de adiponectina quando comparados a indivíduos sedentários.

Corroborando com tais dados, Martinez et al.⁴⁴ afirmam que sujeitos com melhor condicionamento cardiorrespiratório e com estado nutricional normal parecem apresentar níveis mais saudáveis de adiponectina.

Adiponectina e exercício físico

Dentre as intervenções capazes de provocar alterações nas concentrações de adiponectina, são observados o exercício aeróbico e o exercício de força⁴².

Lim⁴⁵ observou que houve aumento nos níveis séricos de adiponectina dos sujeitos de sua amostra após dez semanas de exercício aeróbico realizado três vezes por semana, durante sessenta minutos e com intensidade de 70% da capacidade respiratória. Tais aumentos nos níveis desta variável foram acompanhados por melhoras na sensibilidade à insulina, concluindo assim, que o mecanismo que envolve os efeitos do exercício físico e a sensibilidade à insulina, também está relacionado com a adiponectina.

Blüher⁴⁶ observou o comportamento da adiponectina em resposta a exercício aeróbico com características similares às do estudo descrito anteriormente quanto à frequência semanal (três dias) e duração das sessões (60 min), no entanto, seu período de intervenção durou apenas quatro semanas. O autor conclui que a intervenção com exercício aeróbico resultou em aumento tanto nos níveis séricos do hormônio, quanto na expressão de seus receptores, e que tais alterações podem mediar os efeitos benéficos do exercício sobre a resistência à insulina, a glicemia e a lipídemia.

O estudo de Ferguson⁴⁷ teve como objetivo analisar os níveis de adiponectina após uma sessão de exercício aeróbico realizado em cicloergômetro durante 60 minutos e intensidade de 65% do $VO_{2Máx}$. Não houve alterações significativas nas concentrações da variável analisada. Estes dados podem ser explicados pela ausência de alterações no peso corporal dos sujeitos após uma única sessão de exercício, haja vista que alterações nas concentrações de adiponectina estão diretamente relacionadas à redução do peso corporal.

Em contrapartida, Jürimäe⁴⁸ observou aumento significativo nos níveis séricos de adiponectina após uma única sessão de exercício de remo com duração aproximada de vinte minutos. Houve aumento signifi-

vo nos níveis da variável tanto imediatamente após a sessão de exercício, quanto ao final de trinta minutos de recuperação pós exercício.

Fatouros⁴⁹ utilizou programas de exercício de força com intensidades distintas para avaliar, dentre outras variáveis, o comportamento da adiponectina. O autor observou que o exercício de força pode ser um tratamento efetivo no controle metabólico e do peso corporal. No entanto, as alterações nas concentrações do hormônio provocadas pelo exercício de força parecem ser dependentes da intensidade dos mesmos, já que apenas o grupo que foi submetido ao treinamento com intensidade elevada demonstrou aumento nos níveis séricos da adiponectina.

A pesquisa de Brooks⁵⁰ analisou o comportamento dos níveis séricos de adiponectina após 16 semanas de exercício de força. As sessões tinham duração de 35 minutos e eram realizadas três vezes por semana com intensidade variando entre 60% e 80% de 1 repetição máxima. Após o período de intervenção, foi observado aumento nas concentrações da variável nos sujeitos do grupo experimental quando comparados aos do grupo controle. Tais achados demonstram que o exercício de força se mostrou eficaz em promover aumento nas concentrações de adiponectina, melhorando dessa forma o controle metabólico devido ao aumento da sensibilidade à insulina.

Fatouros⁵¹ investigou o efeito de seis meses de um protocolo de treinamento de força com dez exercícios, realizado três vezes por semana sobre os níveis séricos de adiponectina. Após o período de intervenção, foi observado aumento significativo nas concentrações da variável investigada. Tais aumentos permaneceram após um período de seis meses de destreinamento que ocorreu ao final do período de intervenção.

O estudo de Klimcova²⁷ teve como objetivo analisar se o aumento da sensibilidade à insulina provocado pelo exercício de força estava associado a alterações nos níveis de citocinas como a adiponectina. Após doze semanas de intervenção, não houve alterações significativas nas concentrações de adiponectina, no entanto, os efeitos benéficos do exercício sobre a sensibilidade a insulina foram evidentes.

Em discordância de publicações anteriores, o autor conclui que citocinas como a adiponectina não são mediadoras do aumento da sensibilidade à insulina provocada pelo exercício de força.

Grelina

A grelina é um hormônio que atua no sistema nervoso central sinalizando a necessidade de ingerir alimentos⁹, apresentando níveis elevados após o jejum e diminuídos após as refeições⁵². É sintetizada principalmente pelas células da camada mucosa da região fúndica do estômago, contudo, uma proporção menor é sintetizada no hipotálamo, duodeno, coração, rins e nos pulmões⁵³.

Os principais fatores que promovem a produção de grelina são o jejum, a hipoglicemia, e níveis elevados de leptina, enquanto que seus principais fatores de inibição são a ingestão alimentar, a hiperglicemia e a obesidade⁵².

Ao se estudar o papel da grelina no metabolismo energético, observa-se que a administração da mesma induz ao comportamento de ingestão alimentar, redução no gasto metabólico e obesidade¹⁰. Em humanos, os níveis plasmáticos de grelina são baixos em sujeitos obesos quando comparados com sujeitos magros⁵⁴.

Gil-Campos⁵² afirma que a regulação do peso corporal através da grelina é alcançada através de complexas vias hormonais e neuroendócrinas, nas quais são envolvidos como elementos críticos dessa regulação, alguns hormônios secretados em proporção à adiposidade corporal, como a leptina e a adiponectina.

Além de seu papel metabólico de estímulo à ingestão alimentar, a grelina é um poderoso estimulador da liberação do hormônio de crescimento (GH), agindo diretamente nos somatotrófos hipofisários e indiretamente nos neurônios secretores de GHRH do núcleo arqueado do hipotálamo⁹. Sabe-se que sujeitos obesos possuem baixa secreção de GH e grelina, e que a administração exógena de grelina nestes indivíduos não altera essa situação⁹.

Grelina e exercício físico

O comportamento dos níveis de grelina em resposta a distintos protocolos de exercícios aeróbicos e de força é abordado em algumas publicações.

Dall⁵⁵ não observou qualquer alteração nos níveis de plasmáticos de grelina após uma sessão de exercício submáximo predominantemente aeróbico. Tal fato ocorreu tanto nos indivíduos do grupo experimental quanto naqueles do grupo controle.

Em seu estudo, Morpurgo⁵⁶ submeteu indivíduos obesos a um programa de redução ponderal com duração de três semanas. Os sujeitos passaram por restrição calórica, exercícios físicos, aconselhamento psicológico e educação nutricional. Ao final do período de intervenção, apesar de os obesos reduzirem o peso corporal e o IMC, nenhuma alteração ocorreu com relação aos níveis de grelina.

Jürimae⁵⁷ observou aumento significativo nos níveis séricos de grelina após uma única sessão de exercício de remo com intensidade máxima, no entanto, após um período de trinta minutos de recuperação pós exercício, as concentrações de grelina não apresentaram diferença significativa em relação aos valores de repouso. Os resultados sugerem que o balanço energético negativo provocado por uma sessão de exercício máximo, causa na grelina uma resposta metabólica específica de curto prazo.

Schmidt⁵⁸ analisou os efeitos de exercício aeróbico, realizado em dias distintos em esteira rolante com aumento gradativo da intensidade. Os sujeitos foram submetidos a 40 minutos com intensidade de 50% do VO₂máx no primeiro dia, e 20 minutos com intensidade de 70% do VO₂máx no segundo dia, e 20 minutos com intensidade de 90% do VO₂máx no último dia da intervenção. O autor observou que nenhum dos protocolos utilizados foi capaz de causar alterações nas concentrações de grelina.

A pesquisa de Foster-Schubert⁵⁹ demonstrou que após um programa de exercícios com duração de 12 meses, os níveis séricos de grelina aumentaram significativamente nos indivíduos que reduziram o peso corporal sem qualquer tipo de redução da ingestão calórica.

Ebal⁶⁰ observou que um protocolo de cinco semanas de exercícios de força com intensidade moderada foi capaz de causar redução nos níveis de grelina, causando dessa forma redução de 6,4% no peso corporal e de 11% na ingestão alimentar da amostra após o período de intervenção.

Em estudo com nadadores, King⁶¹ submeteu os sujeitos a 60 minutos de natação e imediatamente após, a seis horas de repouso. Após o exercício, apetite e os níveis de grelina foram monitorados a cada 30 minutos e a cada 60 minutos respectivamente. O autor observou que durante o exercício o apetite foi suprimido e que aumentou nas horas de repouso. Quanto à grelina, houve redução durante o exercício, no entanto, a mesma se mostrou resistente a alterações nas horas de repouso subsequentes.

A pesquisa conduzida por Jones⁶² contou com protocolo de oito meses de exercícios aeróbicos, com frequência semanal de três dias, aproximadamente uma hora de duração e intensidade em torno de 60 - 85% do VO₂máx. Após esse período, o autor não observou alterações significativas nas concentrações plasmáticas de grelina dos indivíduos.

Zoladz²⁴ não observou alterações significativas nas concentrações de grelina quando comparadas ao estado de repouso após um teste máximo realizado em cicloergômetro com incremento de 30 W na carga de trabalho a cada três minutos e conduzido até a exaustão.

O estudo de Ravussin⁶³ contou com cem dias de experimento, com sessões de exercício sendo realizadas em bicicleta ergométrica por duas vezes ao dia com intenção de provocar desequilíbrio energético. No entanto, seus dados demonstram que tal protocolo de exercícios não foi capaz de provocar alterações significativas nos níveis plasmáticos de grelina de doze pares de irmãos gêmeos.

Fator de necrose tumoral- α

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido adiposo que se encontra entre as mais estudadas⁶⁴. Está envolvida com a regulação metabólica, fisiológica e imunológica neste tecido e, além disso, desempenha um papel fundamental na produção de outras citocinas como a IL-10 e a leptina⁶⁵.

Grunfeld⁶⁶ aponta conexão entre a expressão de grandes quantidades de TNF- α pelos macrófagos com a caquexia, o câncer e a AIDS devido a suas diversas ações catabólicas. A tais ações podem ser adicionadas a diminuição da atividade da lipase lipoproteica (LLP), diminuição da expressão do transportador Glut4, e aumento da lipólise, sugerindo aumento da atividade da lipase sensível a hormônios (LSH)⁶⁷.

Apesar de ser conhecido por estar envolvido criticamente na regulação de fenômenos inflamatórios e auto-imunes⁶⁸, e de ser produzido em resposta a vários estímulos, principalmente dos macrófagos e das células T⁶⁹, a associação com a resistência à insulina quando o TNF- α é excessivamente expressado no tecido adiposo de indivíduos obesos já foi descrita⁶⁷.

Coppak⁶⁵ afirma que existe um consenso geral de que os níveis de TNF- α se apresentam elevados em indivíduos obesos, e sugere que a distribuição do tecido adiposo parece interferir na expressão desta citocina, fazendo a mesma ser produzida em maior extensão pelo tecido adiposo subcutâneo.

Além disso, o estudo de Saghizadeh⁶⁷ observou a expressão de TNF- α no tecido muscular humano, sugerindo assim, um mecanismo alternativo pelo qual esta citocina desempenha função na resistência à insulina.

TNF- α e exercício físico

As citocinas desempenham um papel central iniciando as respostas inflamatórias⁷⁰, contudo, o interesse da comunidade científica em relação ao estudo dos efeitos do exercício físico sobre processos inflamatórios aumentou desde que foi descoberta a produção de citocinas pelo tecido muscular humano⁷¹.

Segundo Petersen⁷², parece não haver aumento nas concentrações de TNF- α após o exercício físico, a menos que o mesmo se apresente em características de alta intensidade.

Para Rosa Neto⁷³, o exercício exaustivo agudo induz uma resposta pró-inflamatória do tecido adiposo, aumentando os níveis de TNF- α , mas de acordo com Calle⁷¹, parece haver diferença nas respostas fisiológicas e de produção de citocinas entre o exercício aeróbico e o exercício de força.

O estudo de Ogawa⁷⁴ demonstrou que além de causar melhorias no volume muscular, doze semanas de exercício de força de intensidade moderada, realizado pelo menos uma vez por semana, foram suficientes para causar redução significativa nos níveis de TNF- α dos sujeitos de sua amostra.

O estudo de Gokhale⁷⁵ utilizou protocolo de exercício extenuante para comparar as respostas de TNF- α de indivíduos atletas e não atletas. Foi observado que a magnitude das respostas da variável foi atenuada apenas nos indivíduos atletas após uma única sessão de exercícios.

A investigação conduzida por Calle⁷⁶ demonstrou que um teste agudo de força em adultos jovens, composto por seis séries de dez repetições, com intensidade de 75% de 1RM para o exercício de agachamento, executado após nove meses de exercício de força realizado três vezes por semana, foi capaz de gerar redução nas respostas plasmáticas de TNF- α .

A pesquisa de Stewart⁷⁷ analisou o comportamento dos níveis de TNF- α de indivíduos treinados e não treinados em resposta a doze semanas de exercício de força, realizado três vezes por semana, com intensidade entre 70 - 80% de 1RM. Após o período de intervenção, não houve alterações significativas nos níveis plasmáticos desta citocina.

Henagan⁷⁸ não observou alterações significativas nos níveis de TNF- α após doze semanas de exercício de força, realizado por indivíduos obesos de ambos os sexos, com frequência semanal de três vezes. Tais resultados foram semelhantes entre o grupo experimental e o grupo controle.

O estudo de Lira⁷⁹ demonstrou que não houve alterações significativas nas concentrações plasmáticas de TNF- α em resposta a onze semanas de exercício aeróbico realizado em esteira rolante em quatro diferentes grupos: controle, treinados, em estado de overtraining e recuperados de overtraining.

Em sua pesquisa, Sallan⁸⁰ analisou os efeitos de um protocolo de seis semanas de exercício aeróbico com intensidade moderada sobre as concentrações plasmáticas de TNF- α . O autor não observou diferenças significativas no comportamento da variável analisada após o período de intervenção.

Os efeitos do exercício físico sobre as variáveis estudadas são particulares a cada uma delas. Os estudos demonstram alterações significativas nas concentrações séricas de leptina após protocolos de exercícios aeróbicos e de força, além da combinação de ambos. No entanto, o comportamento da variável diverge entre os estudos dependendo do protocolo utilizado, apresentando aumento, redução, ou mesmo nenhuma alteração em seus níveis.

Quanto à adiponectina, é possível observar na maioria dos estudos que o exercício físico aeróbico ou de força não provoca nenhuma alteração ou provoca aumento nos níveis séricos desta variável, o que seria positivo devido às características dessa substância.

Os dados descritos na literatura também são divergentes quanto à resposta da grelina para exercícios aeróbicos ou de força, no entanto, pode-se observar que existe tendência a nenhuma alteração nos níveis da variável após diferentes protocolos de exercícios físicos.

Em relação ao TNF- α , os dados apresentados pela literatura disponível apresentam divergências quanto ao comportamento dos níveis da referida variável em resposta ao exercício físico com características distintas. Os estudos relatam basicamente redução ou nenhuma alteração nas concentrações desta adipocitocina após protocolos agudos e crônicos.

RECOMENDAÇÕES FINAIS

Apesar da divergência entre os dados obtidos na literatura utilizada, os mesmos sugerem efeitos positivos de distintas modalidades de exercício físico sobre as variáveis analisadas, evidenciando a importância de um estilo de vida ativo.

CONFLICTO DE INTERESSES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

RESUMO

Objetivo. Devido ao fato de produzir e secretar diversas substâncias bioativas, foi conferido ao tecido adiposo o papel de órgão endócrino. Objetivo, realizar uma revisão sobre esse papel atribuído ao tecido adiposo através da produção das citocinas/adipocitocinas, sobre a grelina em seu papel de hormônio metabólico, além do comportamento dessas substâncias em resposta ao exercício físico agudo e crônico com diferentes características.

Método. Foram selecionados artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases PubMed, SciELO e Scholar Google correlacionando as seguintes palavras chave: tecido adiposo, citocinas, adipocitocinas, leptina, adiponectina, grelina, fator de necrose tumoral - α (TNF- α), exercício físico, exercício aeróbico, exercício de força e hormônios.

Resultados. Os estudos analisados sugerem efeitos positivos do exercício físico com distintas características sobre as variáveis analisadas.

Conclusão. Os dados obtidos no presente estudo evidenciam a importância de um estilo de vida fisicamente ativo.

Palavras-chave:

Tecido adiposo.

Citocinas.

Exercício físico.

Hormônios.

Referências

1. Valle VS, Mello DB, Fortes MSR, Dantas EHM. Effects of indoor cycling associated with diet on body composition and serum lipids. *Biomedical Human Kinetics*. 2009;1:11-5.
2. WHO. Facts about overweight and obesity. Accessed. www.who.int, 2006.
3. Ahima RS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *TEM*. 2000;11(8):327-32.
4. Wajchenberg B. Tecido Adiposo como Glândula Endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44(1):13-20.
5. Klaus S. Adipose Tissue as a Regulator of Energy Balance. *Current Drug Targets*. 2004;5(3):1-10.
6. Guimarães D, Sardinha F, Mizurini D, Tavares do Carmo M. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr Campinas*. 2007;20(5):549-59.
7. Lima F. Tecido Adiposo: Uma Breve Perspectiva Histórica e o Momento Atual. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(6):927-8.
8. Greenberg A, Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):61S-5S.
9. Mota GR, Zanesco A. Leptina, Grelina e Exercício Físico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(1):25-33.
10. Peino R et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *European Journal of Endocrinology*. 2000;143(6):R11.
11. Hermsdorff H, Monteiro J. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(6):803-11.
12. Sanchez J. Perfil fisiológico de la leptina. *Colombia Médica*. 2005;36(1):50-9.
13. Ribeiro S, Santos Z, Silva RW, Louzada E, Donato Júnior J, Tirapegui J. Leptina: Aspectos Sobre o Balanço Energético, Exercício Físico e Amenorréia do Esforço. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(1):11-24.
14. Hulver MW. Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med*. 2003;33(7):473-82.
15. Negrão AB, Licinio J. Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44(3):205-14.
16. Carballo GO, Varela OLV, Pérez FS. Leptina y reproducción. *Rev Cubana Endocrinol*. 1999;10(3):191-97.
17. Mockus I. Leptina: Regulación y Asociaciones en la Obesidad. *Salud UIS*. 2001;33:84-9.
18. Morales Clavijo M, Carvajal Garces C. Obesity and leptin resistance. *Gaceta Med Bol*. 2010;33(1):63-8.
19. Gettys TW et al. The beta 3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology*. 1996;137(9):4054.
20. Benatti FB. Leptina e exercício físico aeróbico: implicações da adiposidade corporal e insulina. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(4):263-9.
21. Flores M et al. Exercise Improves Insulin and Leptin Sensitivity in Hypothalamus of Wistar Rats. *Diabetes*. 2006;55:2554-61.
22. Ozcelik O et al. Effects of Different Weight Loss Protocols on Serum Leptin Levels in Obese Females. *Physiol Res* 2005;54:271-7.

23. Kondo T. Effect of exercise on circulant adipokine levels in obese young women. *Endocrine Journal*. 2006;53:189-95.
24. Zoladz J et al. Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardio-respiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men. *JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY*. 2005;53(1):63-85.
25. Zafeiridis A et al. Serum leptin responses after acute resistance exercise protocols. *J Appl Physiol*. 2003;94:591-7.
26. Ishigaki T et al. Plasma Leptin Levels of Elite Endurance Runners after Heavy Endurance Training. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2005;24:573-8.
27. Klimcacova E. 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;91:5107-12.
28. Rosa G, Cruz I, Mello DB, Fortes MSR, Dantas EHM. Plasma levels of leptin in overweight adults undergoing concurrent training *International Sport-Med Journal*. 2010;11(3).
29. Rosa G, Mello DB, Biehl C, Dantas EHM. Níveis de cortisol em adultos com sobrepeso submetidos a treinamento concorrente. *Brazilian Journal of Sports and Exercise Research*. 2010;1(1):11-5.
30. Rosa G, Dantas EHM, Mello DB. The response of serum leptin, cortisol and zinc concentrations to concurrent training. *HORMONES*. 2011;10(3):216-22.
31. Rosa G, Mello DB, Daoud R, Cruz I, Dantas EHM. Concentración de Leptina en adultos con sobrepeso sujetos a un entrenamiento concorrente. *Mot Hum*. 2010;10(2):95-102.
32. Dvorakova-Lorenzova A, Suchanek P, Havel P. The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. *Metabolism Clin Experimental*. 2006;55:359-65.
33. Polak J et al. An increase in plasma adiponectin multimeric complexes follows hypocaloric diet-induced weight loss in obese and overweight premenopausal women. *Clin Sci*. 2007;112:557-65.
34. Mantzoros C et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1102-7.
35. Kang J et al. Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cell. *Arch Pharm Res*. 2005;28:1263-9.
36. Engeli S et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003;52(4):942.
37. Santaniemi M et al. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(5):745.
38. Stefan N et al. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3315.
39. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med*. 2002;80(11):696-702.
40. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548.
41. Rothenbacher D et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1640.
42. Flack K, Davy K, Hulver M, Winett R, Frisard M, Davy B. Aging, Resistance Training, and Diabetes Prevention. *Journal of Aging Research*. 2011;1-12.
43. Shahar S, Salleh R, Ghazali A, Koon P, Mohamud W. Roles of Adiposity, Lifetime Physical Activity and Serum Adiponectin in Occurrence of Breast Cancer among Malaysian Women in Klang Valley *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2010;11(61-66).
44. Martinez EC et al. Influência do Estado Nutricional e do Condicionamento Cardiorrespiratório nos Níveis de Adiponectina em Homens acima de 35 anos. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):471-6.
45. Lim S, Choi S, Jeong I, Kim J, Moon M, Park K. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2263.
46. Blüher M et al. Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical training. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3110.
47. Ferguson M et al. Plasma adiponectin response to acute exercise in healthy subjects. *European journal of applied physiology*. 2004;91(2):324-9.
48. Jürimäe J et al. Adiponectin is altered after maximal exercise in highly trained male rowers. *European journal of applied physiology*. 2005;93(4):502-5.
49. Fatouros I et al. Intensity of Resistance Exercise Determines Adipokine and Resting Energy Expenditure Responses in Overweight Elderly Individuals. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2161.
50. Brooks N, Layne J, Gordon P, Roubenoff R, Nelson M, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *International journal of medical sciences*. 2007;4(1):19.
51. Fatouros I, Tournis S, Leontini D, Jamurtas A, Sxina M, Thomakos P et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(11):5970.
52. Gil-Campos M et al. Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *British Journal of Nutrition*. 2006;96(02):201-26.
53. 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(11):4255.
54. Tschöp M et al. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908-13.
55. Dall R et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *European Journal of Endocrinology*. 2002;147(1):65.
56. Morpurgo P et al. Ghrelin secretion in severely obese subjects before and after a 3-week integrated body mass reduction program. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26(8):723-7.
57. Jürimäe J et al. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Experimental Biology and Medicine*. 2007;232(7):904-9.
58. Schmidt A et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Hormone and Metabolic Research*. 2004;36(3):174-7.
59. Foster-Schubert K, McTiernan A, Frayo R, Schwartz R, Rajan K, Yasui Y et al. Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(2):820.
60. Ebal E et al. Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. *Appetite*. 2007;49(2):521-4.
61. King J et al. The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin. *Journal of Obesity*. 2011;1-8.
62. Jones T et al. Long-term exercise training in overweight adolescents improves plasma peptide YY and resistin. *Obesity*. 2009;17(6):1189-95.
63. Ravussin E, Tschöp M, Morales S, Bouchard C, Heiman M. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(9):4547.
64. Montague C. Adipose depot specific effects of PPAR agonists: a consequence of differential expression of PPAR in adipose tissue depots? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2002;4(6):356-61.
65. Coppack S. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60(03):349-56.
66. Grunfeld C, Feingold K. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine*. 1992;327(5):329.
67. Saghizadeh M et al. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(4):1111-6.
68. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annual review of immunology*. 1992;10(1):411-52.
69. Pasparakis M et al. Immune and inflammatory responses in TNF alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response. *The Journal of experimental medicine*. 1996;184(4):1397.
70. Murphy K, Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. *Janeway's immunobiology*: Garland Pub; 2008.
71. Calle M, Fernandez M. Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr Res Pract*. 2010;4(4):259-69.
72. Petersen A, Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2005;98(4):1154.
73. Rosa Neto J et al. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *European journal of applied physiology*. 2009;106(5):697-704.
74. Ogawa K et al. Resistance Exercise Training-Induced Muscle Hypertrophy Was Associated with Reduction of Inflammatory Markers in Elderly Women. *Mediators of Inflammation*. 2010;1-7.
75. Gokhale R et al. Cytokine response to strenuous exercise in athletes and non-athletes--an adaptive response. *Cytokine*. 2007;40(2):123-7.
76. Calle M, Fernandez M, Kraemer W, Volk B, Kupchak B, Volek J. Resistance training improves the inflammatory response to an acute resistance exercise bout in healthy young adults. *The FASEB Journal*. 24(1_MeetingAbstracts):743.2.
77. Stewart L, Flynn M, Campbell W, Craig B, Robinson J, Timmerman K et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007;39(10):1714.
78. Henagan T et al. The Melanocortin 3 Receptor: A Novel Mediator of Exercise-Induced Inflammation Reduction in Postmenopausal Women? *Journal of Aging Research*. 2011.
79. Lira FS et al. Inflammation and adipose tissue: effects of progressive load training in rats. *Lipids in Health and Disease*. 2010;9(109):1-10.
80. Nada S et al. Effect of Moderate-Intensity Exercise on Plasma C-Reactive Protein and Aortic Endothelial Function in Type 2 Diabetic Mice. *Mediators of Inflammation*. 2010.