

LEPTINA Y EJERCICIO FÍSICO

LEPTIN AND PHYSICAL ACTIVITY

LEPTINA Y EJERCICIO FÍSICO

A pesar del gran número de artículos de investigación acerca de la biología celular de la leptina, hay muy poco escrito sobre la relación específica entre ejercicio físico y los niveles de leptina en humanos. Las investigaciones sobre leptina y ejercicio físico han tomado hasta ahora 3 direcciones: estudios transversales, estudios con sesiones únicas de ejercicio físico (normalmente sesiones aisladas en forma de test) y por último estudios longitudinales que analizan los efectos del entrenamiento continuado en el tiempo sobre los niveles de leptina¹.

Estudios transversales: diferencias entre deportistas y sedentarios

En los estudios transversales la cantidad de leptina en sangre ha sido relacionada de forma negativa con la condición física, pero dicha relación no es independiente del grado de adiposidad^{2,3}. Hay que tener en cuenta que los deportistas presentan valores de masa grasa inferiores y por tanto muestran cifras de leptina también inferiores. Sin embargo, cuando se comparan sujetos sedentarios con deportistas se observa un efecto que no puede ser únicamente debido a las diferencias en la masa grasa^{4,5}. Además, cada vez existen más evidencias de que la leptina puede estar relacionada e influida por otros factores^{4,6}.

Estudios de sesiones únicas de ejercicio: efectos agudos

Los estudios con sesiones únicas de ejercicio físico o ejercicio a corto plazo muestran peque-

ños o inexistentes efectos sobre el nivel de leptina plasmática después de la realización del ejercicio⁷⁻¹³, a menos que se traten de sesiones únicas con un gasto energético grande. Hay datos que sugieren que el ejercicio prolongado (maratón, ultramaratón, 3 horas en bicicleta) puede dar como resultado un descenso en los niveles de leptina¹⁴, algunos estudios encontraron también reducciones en los niveles de leptina, sin alterar los depósitos de grasa, después de pruebas de 26 millas (48.152 km) corriendo¹⁵ o 101 millas (187 km) en cicloergómetro¹⁶. Esta reducción en los niveles de leptina con el ejercicio puede estar relacionada con el tiempo de ejercicio así como la forma en que los sujetos estén alimentados. No obstante, estudios recientes han informado de cambios retardados en los niveles de leptina varias horas después de la sesión de ejercicio (hasta 48 horas más tarde)^{15,17-19}. Olive *et al.*²⁰ observaron descensos en los niveles de leptina después de 1 hora corriendo a intensidades altas y moderadas de hasta un 18% a las 24 horas y de un 40% a las 48h. El significado fisiológico de la disminución de leptina en sangre con el ejercicio prolongado aún no ha sido aclarado del todo.

En resumen, sesiones únicas de ejercicio físico no suelen producir alteraciones en los niveles de leptina a menos que la sesión suponga un gasto energético importante (en el estudio de Olive *et al.* (2001) los descensos en los niveles de leptina se produjeron después de un gasto energético importante (900 Kcal aprox), no encontrándose cambios en el grupo donde el gasto energético (200 kcal) fue moderado).

I. Ara Royo

G. Vicente Rodríguez

J. Pérez Gómez

C. Dorado García

J.A.L. Calbet

Laboratorio de Rendimiento Humano.
Departamento de Educación Física.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

CORRESPONDENCIA:

Ignacio Ara Royo. Laboratorio de Rendimiento Humano. Dpto. de Educación Física. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Campus Universitario de Tafira. 35017 Las Palmas de Gran Canaria. Tel. 928 458 896. Fax. 928 458 867.
E-mail: iar@cief.eef.ulpgc.es

Aceptado: 28-02-2002

Estudios longitudinales: efectos crónicos debidos al entrenamiento regular

Por otro lado, los primeros estudios que determinaron la influencia de la actividad física en los niveles de leptina con sujetos que realizan un entrenamiento continuado en el tiempo sugerían que los cambios en la leptina dependían de la reducción de peso que se producía en ese periodo²¹⁻²⁹. Actualmente, podemos encontrar trabajos que difieren de dicha postura. De esta manera, el grupo de investigación de Hickey (1997) sugirió que los niveles de leptina podían estar reducidos independientemente de los cambios en los niveles de masa grasa en mujeres entrenadas³⁰. Pasman *et al.*³¹ sugieren que los niveles de leptina en sangre se ven afectados no sólo como consecuencia de la disminución de grasa corporal después de 10 meses de entrenamiento. Ozaki *et al.*²³ observaron disminuciones en los niveles de leptina independientemente de los cambios en la masa grasa corporal en sujetos sedentarios después de 12 semanas de estudio con dieta y ejercicio. Igualmente hay autores que afirman no encontrar variación en los niveles de leptina con el entrenamiento prolongado. Noland *et al.*³², tras 9 semanas de gran volumen de entrenamiento con nadadores, no encontraron variación en los niveles de leptina (tampoco en la cantidad de masa grasa corporal). Los datos de dicho autor coinciden con otros estudios en sedentarios donde a pesar de la pérdida de grasa corporal con el ejercicio no variaban los niveles de leptina^{9,30,31}.

Los estudios que relacionan la leptina y el ejercicio físico coinciden en que una pérdida de peso produce descensos en los niveles de leptina. Existen datos suficientes para concluir que un descenso en el contenido graso corporal lleva a una concomitante reducción de los niveles de leptina^{9,21,33-37}. Así pues, estudios realizados con mujeres que perdieron peso debido al efecto del ejercicio²¹, mostraron pérdidas de masa grasa de 3 kg que se correspondían con una disminución de los niveles de leptina en sangre de aproximadamente 7 ng/ml (23%). No obstante, encontraron mayores diferencias en los niveles de leptina cuando la pérdida de peso

era debida a una restricción calórica (dieta), mostrando valores de leptina reducidos en 10,2 ng/ml (60%) con 2 kg de masa grasa perdida³⁵. En contraposición Noland *et al.* (2001) en un estudio con nadadoras no encontró ese descenso en los niveles de leptina a pesar de que las deportistas disminuyeron 2 kg de masa grasa corporal, lo cual permite sugerir que la disminución de los niveles de leptina podría depender del tipo de ejercicio y/o entrenamiento³², o de otros factores.

Los cambios en los niveles de leptina cuando se realiza ejercicio son distintos en hombres y mujeres³⁰. Así pues, los pequeños o inexistentes cambios en los niveles de leptina en las mujeres atletas y la regulación de los cambios en la composición corporal pueden tener como motivo evitar disfunciones en la regulación menstrual. Las mujeres deportistas tienen unos factores predisponentes para dichas disfunciones muy importantes: bajo porcentaje de grasa corporal, altos volúmenes de entrenamiento, pequeña cantidad de ingesta energética, etc. Esto sugiere que en la mujer esos pequeños o inexistentes cambios en los niveles de leptina, consecuencia de un periodo largo de entrenamiento, puedan ser un mecanismo de protección para mantener la masa grasa contra el efecto de la actividad física incluso a pesar de que se produzcan reducciones en el % de grasa corporal³².

Diversos autores³⁸⁻⁴¹ sugieren que el mecanismo responsable de que el nivel de leptina se mantenga o sufra pequeñas disminuciones a pesar de que la masa grasa baje puede ser atribuido a cambios hormonales que acontecen con la aparición del estrés derivado del ejercicio. Así pues, es sabido que los niveles de la hormona cortisol aumentan con el entrenamiento más en las mujeres que en los hombres. El cortisol actúa sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal de manera que un aumento de cortisol disminuye la producción de leptina.

EJERCICIO FÍSICO Y NIVELES DE LEPTINA DURANTE 24 H

Debido a que los niveles de la leptina dependen de balances energéticos^{36,42-43} es importante dis-

tinguir los estudios que pueden diferenciar los efectos del ejercicio físico en sí mismos de los ocasionados por cambios en el balance energético. Más aún, la leptina como muchas otras hormonas muestra un ciclo diurno^{36,44-48}, la gran mayoría de los estudios de leptina y ejercicio físico hasta la fecha han tomado una muestra única en ayunas y han establecido conclusiones a partir de muestras tomadas durante el día durante las primeras horas después de terminar el test. El perfil de la leptina durante las 24 horas siguientes a la realización del ejercicio daría una mayor y más representativa cantidad de información del efecto dinámico del ejercicio sobre los niveles de leptina¹.

Investigaciones recientes que analizan el efecto de distintos balances energéticos en los niveles de leptina después de realizar ejercicio afirman que es el balance energético final, por encima de ingestas calóricas o gastos energéticos concretos, lo que determina los niveles de leptina a las 24 horas de concluir la actividad. Así, Van Aggel-Leijssen *et al.* (1999) analizaron los efectos de balances energéticos negativos, positivos y equilibrados en combinación con el ejercicio. Los resultados mostraron cómo los valores medios de leptina, 24h después de la actividad física, en el grupo que realizó ejercicio y mantuvo un balance energético equilibrado estaban reducidos un 20%. Cuando el balance energético era positivo, a pesar de que no se observó un efecto en los valores medios de la leptina, sí que se incrementó la amplitud de la curva casi el doble comparado con el balance energético de equilibrio, por tanto, hubo un pequeño aumento pero cuando el balance energético fue negativo no se observaron alteraciones en los niveles de leptina. No hubo cambios en los niveles basales de leptina en ninguno de los grupos al día siguiente, coincidiendo con los resultados encontrados en la literatura sobre dichos valores^{7, 9, 10, 12, 17}.

En resumen, los datos obtenidos por Van Aggel-Leijssen *et al.* (1999) sugieren que el 98% de la variación de los niveles de leptina pueden ser explicados por la combinación del ayuno de ácidos grasos y de glucosa. Por tanto, esto debe ser considerado para la regulación indirecta de

la leptina y de su expresión en el tejido adiposo^{49,50}.

Hilton y Loucks⁵¹ incorporan un diseño similar sobre la influencia de la disponibilidad de energía respecto a los niveles de leptina. Estos estudios se llevaron a cabo tanto en mujeres que permanecían sedentarias durante el periodo de estudio como en mujeres que efectuaban ejercicio. Ambos grupos fueron estudiados tanto en condiciones de restricción calórica, como en condiciones de equilibrio en el balance energético. Los autores observaron que el ejercicio físico por sí mismo no modifica los valores medios de leptina de 24h ni altera la amplitud del ritmo circadiano de leptina. Sin embargo, la restricción calórica se asoció a un descenso de ambos parámetros, es decir, de la concentración media de leptina en 24h y de la amplitud de la oscilación del ritmo circadiano de leptina plasmática. Este efecto inhibitorio de la restricción calórica en ambas variables fue más acusado en las mujeres sedentarias que en las deportistas. Por tanto, la leptina responde más al balance energético a largo plazo (la diferencia entre gasto energético e ingesta energética) que a una ingesta energética o a un gasto energético aislado. Hilton *et al.* (2000) sugieren que la leptina puede estar respondiendo a cambios en la disponibilidad de los carbohidratos. Otros autores^{49,50} han mostrado recientemente evidencias de que los productos del metabolismo de la glucosa están involucrados en la regulación de la secreción de la leptina. Si posteriores trabajos confirman que uno o varios productos del metabolismo de la glucosa actúan como regulador de la secreción de leptina, nos encontraremos que una hormona derivada de las células de la grasa actúa regulando factores relacionados con la glucosa.

En conclusión, el balance energético es un factor clave en la regulación de los niveles de leptina después del ejercicio físico. No obstante, son necesarias nuevas investigaciones que aclaren el comportamiento de la leptina durante y después del ejercicio en relación al sexo. La habilidad del organismo para detectar el gasto y la ingesta es esencial para responder tanto a los déficits como a los superávits de energía⁵¹.

INTENSIDAD DE EJERCICIO Y LEPTINA

La alteración del balance energético a través de la dieta afecta a los niveles de leptina. El ayuno provoca una caída drástica de los niveles de leptina y la sobrealimentación aumenta dichos niveles. De esta manera, la hipótesis de que un aumento del gasto energético alteraría también el nivel de la leptina como resultado del ejercicio intenso se planteaba como algo posible. Incluso al igual que otras hormonas metabólicas que son afectadas por la intensidad del ejercicio (ej. las catecolaminas y la GH) la leptina, que a su vez interviene en la regulación de la secreción de GH, podría también oscilar en plasma en función de la intensidad de ejercicio¹⁴.

Diversos autores^{1,51,52} hablan de la posible regulación de los niveles de leptina posteriores a la realización de ejercicio en función del balance energético total, pero existen pocos estudios que hablan del efecto del tipo de entrenamiento en los niveles de la leptina. La baja intensidad a la cual se realiza el ejercicio en las investigaciones existentes (habitualmente ejercicio aeróbico al 50% del VO_2max durante prolongados periodos de tiempo) ha puesto de manifiesto la necesidad de analizar de qué forma influye la intensidad del ejercicio y si existe un umbral de intensidad a partir del cual pudiera encontrarse un cambio en la cinética de la leptina.

Pocos estudios han evaluado la relación existente entre los niveles de leptina y la intensidad del ejercicio. Hickey (1996) señaló que en corredores de larga distancia masculinos los niveles de leptina fueron los mismos antes y después de una prueba competitiva real de 20 millas (37 km) corriendo. En un estudio de Weltman *et al.* (2000) se valoraron los niveles de leptina 2 horas antes y 3 horas después de un test incremental de 30 minutos, con el fin de observar el comportamiento de la leptina durante un ejercicio de distinta intensidad. Los resultados no observaron diferencias significativas respecto a los valores basales de leptina ni durante el test ni en las 3 horas posteriores. Por tanto,

concluyeron que el ejercicio intenso progresivo de 30 minutos (desde intensidades muy bajas hasta intensidades por encima del umbral de lactato) no es un estímulo suficiente para variar los niveles de leptina. Además, Racette *et al.*¹⁰ y Perusse *et al.*⁹ afirman que el ejercicio intenso no afecta a los niveles de la leptina en sujetos no deportistas. No obstante, en estos estudios, la leptina fue medida solamente antes, durante, e inmediatamente después del ejercicio, por tanto, las alteraciones postejercicio en la liberación de leptina debidas a la propia actividad física o a un balance energético negativo, no pudieron ser examinadas. Así pues, los datos de estudios con este diseño sugieren que no hay efectos en los niveles de leptina a corto plazo e inmediatamente después del ejercicio sea cual sea la intensidad de esfuerzo.

No obstante, es posible que la regulación de la leptina pueda estar afectada durante las 24h posteriores al ejercicio. Van Aggel-Leijssen *et al.* (1999) indicaron que un aumento del 28% en el gasto energético inducido por el ejercicio (cuatro pruebas ciclistas de 1.000 h, 1.200 h, 1.500 h y 1.700 h) dan como resultado un descenso en el pico y en la media de la concentración de leptina posterior al ejercicio (a las 24 horas). En resumen, son necesarios nuevos estudios que observen el comportamiento de los niveles de leptina respecto a la intensidad del ejercicio al menos en las 24 horas después del esfuerzo.

DURACIÓN DEL EJERCICIO Y NIVELES DE LEPTINA

Trabajos recientes indican que el ejercicio prolongado (maratón, ultramaratón, 3 horas en bicicleta) puede dar como resultado un descenso de los niveles de leptina^{13,15,16}. Esta reducción con el ejercicio puede estar relacionada en parte con la duración del esfuerzo y con el ayuno o la dieta antes del ejercicio¹³. Se ha sugerido la existencia de un tiempo crítico o límite de duración del ejercicio (mediado por un gasto energético grande) a partir del cual disminuyen los niveles de leptina. Hickey y Calsbeek¹ señalaron que los niveles de leptina se regulan en función

del balance energético, por tanto, no es tan importante la duración del ejercicio sino el gasto final que determina. A mayor duración e intensidad mayor gasto energético.

Los efectos a largo plazo de un programa de entrenamiento, independientemente de las pérdidas de peso, son difíciles de determinar por las concomitantes pérdidas de grasa corporal y aumento del tejido magro como consecuencia del entrenamiento. Noland *et al.*³² en estudios con nadadores (tanto hombres como mujeres) determinaron los cambios en los niveles de leptina en función del incremento en los volúmenes de trabajo después de periodos de tiempo de entrenamiento (pretemporada y mitad de temporada, en este último caso tras, al menos, 9 semanas de entrenamiento). Los autores observaron que a pesar del incremento en el volumen de trabajo los niveles de leptina no cambiaban de forma significativa ni en hombres ni en mujeres (a pesar de sufrir un aumento en los balances energéticos negativos especialmente en mujeres). La tendencia de los valores fue a bajar, pero del mismo modo se observan disminuciones en el % de grasa corporal a medida que avanza la temporada que impiden determinar el efecto del ejercicio con independencia de la pérdida de grasa corporal. Los autores concluyeron que el ejercicio en sí no influye en los niveles de secreción de leptina, al igual que otros autores postularon a finales de los 90^{7,9,13,16,28}. Existe controversia a la hora de analizar los efectos del entrenamiento crónico en las concentraciones de leptina, por tanto, un número mayor de estudios con el fin de determinar los efectos del entrenamiento en el metabolismo de la leptina a largo plazo son necesarios independientemente de la pérdida de masa grasa.

CONCLUSIÓN

La pérdida de masa corporal (masa grasa) se asocia a una reducción de la concentración plasmática de leptina y viceversa, la ganancia de masa grasa corporal se asocia a un incremento de la leptina plasmática. De hecho, la concentración plasmática de leptina está fuertemente

relacionada con la cantidad corporal de tejido adiposo. La ingesta energética modula a corto plazo las concentraciones plasmáticas de leptina de tal modo que los niveles de leptina caen drásticamente con el ayuno (en ausencia de pérdida de peso) y se elevan como resultado de un día de sobrealimentación masiva. A pesar de que parece que el ejercicio y el entrenamiento reducen los niveles de leptina a largo plazo, los efectos del ejercicio, independientemente de la pérdida de masa grasa, no han sido claramente establecidos a pesar de que algunos estudios parecen indicar que el ejercicio regular podría causar alteraciones en las concentraciones plasmáticas de leptina por mecanismos independientes de la modificación de la masa grasa corporal^{4,5}.

A la hora de estudiar la relación entre la actividad física y los niveles de leptina y con el fin de poder analizar el efecto directo que ejerce dicha actividad sobre la regulación de la leptina hay 3 aspectos a los que se les debe prestar especial atención en el diseño de futuros estudios:

1. La recogida de muestras para la determinación de los niveles de leptina en sangre debe incluir además de las tomas previas y las inmediatamente posteriores al ejercicio aquellas que se producen no sólo en las primeras horas de finalizar los test físicos sino además otras muestras a las 24 y 48 horas, con el fin de determinar el efecto retardado en la secreción de la leptina. Asimismo, debe ser tenido en cuenta el momento en que se realizan dichas tomas, conociendo el ciclo diurno de la leptina en cada sujeto y estableciendo siempre la misma hora para la recogida de muestras.
2. Debido al comportamiento sexual dimórfico de la leptina (distintos niveles en sangre en función del sexo) la muestra de atletas deberá ser separada en función del sexo para permitir posteriores análisis y/o comparaciones con otros estudios o posteriores investigaciones de carácter longitudinal.
3. La cuantificación tanto del gasto energético producido por la actividad, su intensidad y

duración, así como la ingesta energética deberá ser llevada a cabo en cada sujeto antes, durante y después de los tests con el fin de determinar de forma correcta y precisa el balance energético de cada sujeto durante el estudio y poder observar su efecto en los niveles de leptina.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro mayor agradecimiento al Gobierno de

Canarias y al Ministerio de Educación y Ciencia.

Ignacio Ara Royo es becario de investigación y formación del profesorado universitario de la ULPGC (Universidad de Las Palmas de Gran Canaria).

Germán Vicente Rodríguez es becario de investigación y formación del profesorado universitario del MEC (Ministerio de Educación y Ciencia).

B I B L I O G R A F I A

- Hickey MS, Calsbeek DJ. Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med* 2001;31:583-9
- Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, Mccammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Marks RH, Caro JF. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med* 1996;59:1-6.
- Gippini A, Mato A, Peino R, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Effect of resistance exercise (body building) training on serum leptin levels in young men. Implications for relationship between body mass index and serum leptin. *J Endocrinol Invest* 1999;22:824-8.
- Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318-21.
- Thong FS, Mclean C, Graham TE. Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000;88: 2037-44.
- Thong FS, Graham TE. Leptin and reproduction: is it a critical link between adipose tissue, nutrition, and reproduction? *Can J Appl Physiol* 1999;24:317-36.
- Hickey MS, Considine RV, Israel RG, Mahar TL, Mccammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Caro JF. Leptin is related to body fat content in male distance runners. *Am J Physiol* 1996;271:E938-40.
- Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Campfield LA, Saris WH. Appetite and blood glucose profiles in humans after glycogen-depleting exercise. *J Appl Physiol* 1999;87:947-54.
- Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997;83:5-10.
- Racette SB, Coppack SW, Landt M, Klein S. Leptin production during moderate-intensity aerobic exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2275-7.
- Torjman MC, Zafeiridis A, Paolone AM, Wilkerson C, Considine RV. Serum leptin during recovery following maximal incremental and prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1999;20:444-50.
- Kraemer RR, Johnson LG, Haltom R, Kraemer GR, Hebert EP, Gimpel T, Castracane VD. Serum leptin concentrations in response to acute exercise in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;221:171-7.
- Koistinen HA, Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens TW, Koivisto VA. The effect of exercise on leptin concentration in healthy men and in type 1 diabetic patients. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:805-10.
- Weltman A, Pritzlaff CJ, Wideman L, Considine RV, Fryburg DA, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD. Intensity of acute exercise does not affect serum leptin concentrations in young men. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1556-61.
- Leal-Cerro A, Garcia-luna PP, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2376-9.
- Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, Ladenson JH, Jaffe AS, Hickner RC. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism* 1997; 46:1109-12.
- Tuominen JA, Ebeling P, Laquier FW, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man". *Eur J Clin Invest*, 1997; 27: 206-11.

18. Duclos M, Corcuff JB, Ruffie A, Roger P, Manier G. Rapid leptin decrease in immediate post-exercise recovery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:337-42.
19. Essig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on the plasma leptin concentration. *Metabolism* 2000;49:395-9.
20. Olive J, Miller G. Differential effects of maximal- and moderate-intensity runs on plasma leptin in healthy trained subjects. *Nutrition* 2001;17(5):365-9.
21. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ Jr. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3980-5.
22. Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, Etie A, Haltom R, Quinn S, Castracane VD. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;80:154-8.
23. Okazaki T, Himeno E, Nanri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and a mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:415-20.
24. Ryan AS, Pratley RE, Elahi D, Goldberg AP. Changes in plasma leptin and insulin action with resistive training in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:27-32.
25. Houmard JA, Cox JH, Maclean PS, Barakat HA. Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism* 2000;49:858-61.
26. Christensen JO, Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Leptin in overweight postmenopausal women: no relationship with metabolic syndrome X or effect of exercise in addition to diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:195-9.
27. Clapp JF 3rd, Kiess W. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic markers tumor necrosis factor alpha and leptin. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:300-6.
28. Dirlwanger M, Di Vetta V, Giusti V, Schneider P, Jequier E, Tappy L. Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentration in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;79:331-5.
29. Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Keul J. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes. *Am J Physiol* 1999;277:E277-82.
30. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, Weidner ML, Mccammon MR, Israel RG, Caro JF. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol* 1997;272:E562-6.
31. Pasmán WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol* 1998;274:E280-6.
32. Noland RC, Baker JT, Boudreau SR, Kobe RW, Tanner CJ, Hickner RC, Mccammon MR, Houmard JA. Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:227-31.
33. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-62.
34. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, Mckee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
35. Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, Havel PJ. Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism* 1998;47:429-34.
36. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13.
37. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M, Caro JF. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996;45:1511-5.
38. Tegelman R, Johansson C, Hemmingsson P, Eklof R, Carlstrom K, Pousette A. Endogenous anabolic and catabolic steroid hormones in male and female athletes during off season. *Int J Sports Med* 1990;11:103-6.
39. Tsai L, Johansson C, Pousette A, Tegelman R, Carlstrom K, Hemmingsson P. Cortisol and androgen concentrations in female and male elite endurance athletes in relation to physical activity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991;63:308-11.
40. Vervoorn C, Vermulst LJ, Boelens-Quist AM, Koppeschaar HP, Erich WB, Thijssen JH, De Vries WR. Seasonal changes in performance and free testosterone: cortisol ratio of elite female rowers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1992;64:14-21.
41. Villanueva AL, Schlosser C, Hopper B, Liu JH, Hoffman DI, Rebar RW. Increased cortisol production in women runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:133-6.

42. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.
43. Chin-Chance C, Polonsky KS, Schoeller DA. Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2685-91.
44. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
45. Harris RB. Leptin-much more than a satiety signal. *Annu Rev Nutr* 2000;20:45-75.
46. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000;20:105-27.
47. Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:317-63.
48. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999;36:575-655.
49. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-8.
50. McClain DA, Alexander T, Cooksey RC, Considine RV. Hexosamines stimulate leptin production in transgenic mice. *Endocrinology* 2000;141:1999-2002.
51. Hilton LK, Loucks AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:E43-9.
52. Van Aggel-leijssen DP, Van Baak MA, Tenenbaum R, Campfield LA, Saris WH. Regulation of average 24h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:151-8.