

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO
HUMANO**

**EFEITO DO EXERCÍCIO AERÓBIO ASSOCIADO AO CONSUMO DE
REFEIÇÃO RICA EM CARBOIDRATOS SOBRE A CONCENTRAÇÃO
SANGUÍNEA DE GRELINA ACILADA E A SENSAÇÃO DE FOME**

GEÓRGIA FRANCO BECKER

PORTO ALEGRE, 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO
HUMANO**

**EFEITO DO EXERCÍCIO AERÓBIO ASSOCIADO AO CONSUMO DE
REFEIÇÃO RICA EM CARBOIDRATOS SOBRE A CONCENTRAÇÃO
SANGUÍNEA DE GRELINA ACILADA E A SENSÇÃO DE FOME**

GEÓRGIA FRANCO BECKER

Orientador

ALVARO REISCHAK DE OLIVEIRA

**Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Ciências do
Movimento Humano, da Escola de
Educação Física da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como
requisito parcial para a obtenção do
grau de mestre.**

PORTO ALEGRE, 2010

“A mais bela coisa que podemos vivenciar é o mistério.
Ele é fonte de qualquer arte verdadeira e qualquer ciência.
Aquele que desconhece esta emoção, aquele que não
para mais para pensar e não se fascina, está como morto:
seus olhos estão fechados.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem a colaboração, estímulo e empenho de diversas pessoas. Gostaria de expressar minha gratidão e apreço a todos aqueles que contribuíram para que este trabalho se tornasse uma realidade.

Ao meu orientador, Prof. Alvaro Reischak de Oliveira, pela oportunidade e confiança depositada em mim ao longo de todo o trabalho. Foste, e és fundamental na transmissão de experiências, na criação e solidificação de saberes.

À Prof. Cláudia Dornelles Schneider, por ter sido responsável por minha iniciação na carreira científica. Obrigada pelo incentivo, sugestões e esclarecimentos prestados durante esta caminhada.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, pela oportunidade de realização deste trabalho.

Aos colegas do PPGCMH e principalmente aos do grupo GEFEX, em especial ao Orlando, ao Giovani, ao Jocelito e ao Rodrigo, pela parceria, companheirismo e disposição empenhada no desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores deste Programa de Pós-Graduação pelos ensinamentos passados ao longo do curso e aos funcionários do LAPEX e do PPGCMH pela competência, eficiência e atendimento sempre atencioso.

Aos meus colegas e amigos do Centro de Reabilitação do Hospital São Lucas da PUCRS pelo apoio durante o período de elaboração deste trabalho.

Ao meu amigo e farmacêutico, Fabiano Barreto, pelo esforço e ajuda prestada na análise de parte dos dados deste projeto.

Aos voluntários que foram essenciais na elaboração desta pesquisa. Obrigada pela disponibilidade e presteza.

Desde já aos membros da banca, por terem aceitado o convite.

À minha MÃE, ao meu PAI, e aos meus irmãos, Camila e Bruno, por compartilharem esta jornada de desafios, pelo apoio e incentivo oferecidos. Não houve um só dia em que eu tenha caminhado sozinha, vocês estiveram sempre ao meu lado.

A todos meus sinceros agradecimentos!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	9
LISTA DE ANEXOS	10
CAPÍTULO I	11
APRESENTAÇÃO	11
CAPÍTULO II	12
RESUMO	12
CAPÍTULO III	13
INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO IV	14
REFERENCIAL TEÓRICO	14
Grelina.....	14
Grelina e os Macronutrientes	18
Grelina e o Exercício Físico.....	22
Exercício de curta duração (≤ 60 minutos):	23
Exercício de Força.....	26
Exercício Crônico.....	27
Grelina, Exercício Físico e os Macronutrientes	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
CAPÍTULO V	39
ARTIGO DE REVISÃO	39
Grelina e Homeostase Energética: O Papel dos Nutrientes e do Exercício Físico ..	39
CAPÍTULO VI	48
OBJETIVOS	48
Objetivo Geral.....	48
Objetivos Específicos.....	48
HIPÓTESES	48
CAPÍTULO VII	50
Artigo Original: Respostas de grelina acilada e de sensação de fome ao exercício aeróbio associado ao consumo de refeição rica em carboidratos.	50
CAPÍTULO VIII	77
CONSIDERAÇÕES FINAIS	77

ANEXOS	78
ANEXOS I – REGISTRO ALIMENTAR.....	78
ANEXO II – CARACTERÍSTICAS DOS REGISTROS ALIMENTARES	80
ANEXO III – ESCALA DE FOME	81
ANEXO IV – VALORES DAS VARIÁVEIS SANGUÍNEAS NOS PROTOCOLOS PRINCIPAIS.....	82
ANEXO V – FREQUÊNCIA DE PONTUAÇÃO DA SENSÇÃO DE FOME NOS PROTOCOLOS PRINCIPAIS	83
ANEXO VI – ARTIGO DE REVISÃO	84

LISTA DE ABREVIATURAS

AgRP	-	proteína relacionada ao Agouti
AMPK	-	proteína quinase ativada por AMP
AUC	-	área abaixo da curva (<i>area under the curve</i>)
bpm	-	batimentos por minuto
CCK	-	colecistoquinina
CHO	-	carboidrato
CT	-	colesterol total
FC	-	frequência cardíaca
GH	-	hormônio do crescimento
GHS-R1	-	receptor do hormônio de crescimento
GLP-1	-	peptídeo semelhante ao glucagon – 1 (<i>glucagon like peptide - 1</i>)
Hb	-	hemoglobina
HDL	-	lipoproteína de alta densidade (<i>high density lipoprotein</i>)
Ht	-	hematócrito
IGF-1	-	fator de crescimento semelhante a insulina - 1
IGFBP - 3	-	proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante a insulina - 1
IMC	-	índice de massa corporal
LAPEX	-	laboratório de pesquisa do exercício
LDL	-	lipoproteína de baixa densidade (<i>low density lipoprotein</i>)
LPP	-	plasma pobre em lipoproteínas (<i>lipoprotein-poor plasma</i>)
LV2	-	2º limiar ventilatório
mRNA	-	RNA mensageiro
NPY	-	neuropeptídeo Y
PC	-	protocolo controle
PE	-	protocolo exercício
PP	-	pós-prandial
PYY	-	peptídeo YY
RER	-	taxa de troca respiratória (<i>respiratory exchange ratio</i>)
rpm	-	rotações por minuto
SNC	-	sistema nervoso central
TG	-	triglicerídeos

TRL	-	lipoproteína rica em triglicerídeos (<i>triglyceride-rich lipoprotein</i>)
VLDL	-	lipoproteína de muito baixa densidade (<i>very low density lipoprotein</i>)
VO₂	-	consumo de oxigênio
VO_{2máx}	-	consumo máximo de oxigênio
W	-	Watts

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

CAPÍTULO VII

Figura 1: Esquema ilustrativo dos Protocolos Principais do Estudo.....	57
Figura 2: Sensação subjetiva de fome durante os Protocolos Principais.....	61
Figura 3: Concentrações de grelina acilada durante os Protocolos Principais.....	62
Figura 4: Área abaixo da Curva de concentração vs. tempo para grelina acilada, glicose e insulina.....	63
Figura 5: Concentrações de glicose durante os Protocolos Principais.....	64
Figura 6: Concentrações de insulina durante os Protocolos Principais.....	65
Figura 7: Concentrações de colesterol total durante os Protocolos Principais.....	66
Figura 8: Concentrações de triglicérides durante os Protocolos Principais.....	66

TABELA

CAPITULO VII

Tabela 1: Características dos participantes.....	54
--	----

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – REGISTRO ALIMENTAR.....	78
ANEXO II - CARACTERÍSTICAS DOS REGISTROS ALIMENTARES.....	80
ANEXO III – ESCALA DE FOME.....	81
ANEXO IV – VALORES DAS VARIÁVEIS SANGUÍNEAS NOS PROTOCOLOS PRINCIPAIS.....	82
ANEXO V – FREQUÊNCIA DE PONTUAÇÃO DA SENSAÇÃO DE FOME NOS PROTOCOLOS PRINCIPAIS.....	83
ANEXO VI - ARTIGO DE REVISÃO.....	84

CAPÍTULO I

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação de mestrado está estruturada da seguinte forma:

- Uma introdução apresentando a justificativa, os aspectos relevantes e o problema de pesquisa;
- Uma revisão de literatura abordando os principais estudos publicados em literatura científica e que apresentam relação com o assunto do trabalho, onde são enfocadas informações importantes para a contextualização do tema de pesquisa;
- Um Artigo de Revisão sobre o tema de pesquisa publicado na Revista *Nutrição em Pauta* (BECKER, GF; OLIVEIRA AR. Grelina e Homeostase Energética: o Papel dos Nutrientes e do Exercício Físico. *Nutrição em Pauta*. 2010;101:26-29);
- Objetivos e Hipóteses de pesquisa;
- Apresentação do manuscrito original intitulado: “Respostas de grelina acilada e de sensação de fome ao exercício aeróbio associado ao consumo de refeição rica em carboidratos.”, que será traduzido e submetido à Revista *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*.
- Considerações Finais.

CAPÍTULO II

RESUMO

OBJETIVO: Investigar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio associada a uma refeição rica em carboidratos (CHO) sobre as concentrações plasmáticas de grelina acilada e a sensação de fome.

MATERIAIS E MÉTODOS: Oito voluntários homens saudáveis participaram de dois protocolos de estudo, exercício (PE) e controle (PC). No PE, os participantes compareceram ao laboratório e consumiram uma refeição rica em CHO, e após um período de 2 h em repouso, realizaram 60 minutos de exercício em cicloergômetro com intensidade 10% abaixo do segundo limiar ventilatório (LV2). Após o exercício, permaneceram mais 1 h em repouso. No PC, após o consumo da refeição rica em CHO, os indivíduos permaneceram apenas em repouso durante todo o protocolo. Cinco coletas de sangue foram realizadas ao longo dos protocolos para determinar os níveis de grelina acilada, glicose, insulina, colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG). A sensação de fome foi avaliada por meio de uma escala visual.

RESULTADOS: Houve supressão da fome após o consumo da refeição no PE e PC ($p=0,028$ e $p=0,011$, respectivamente). A fome voltou a aumentar no PC no período referente à sessão de exercício ($p=0,017$) e permaneceu suprimida, sem diferenças significativas, no PE. Os níveis de grelina acilada estavam suprimidos no PE quando comparado ao PC ao final do exercício ($24,4\pm 8,1$ vs. $55,8\pm 33,3$ pg/dl, respectivamente; $p=0,017$). Os resultados mostraram uma associação positiva entre os níveis de grelina acilada e a sensação de fome ($B=0,768$; $P=0,026$; $R^2=0,521$). Observamos correlações inversas entre os níveis de grelina acilada e os níveis de insulina, CT e TG em diferentes momentos/períodos dos protocolos de estudo.

CONCLUSÕES: O exercício proposto manteve a supressão da sensação de fome causada pela refeição. Houve redução dos níveis de grelina acilada ao final da sessão de exercício. Apesar de existir uma associação entre os níveis de grelina acilada e a sensação de fome, fatores adicionais devem estar envolvidos no mecanismo de regulação do apetite. Este fenômeno pode envolver as concentrações de insulina, CT e TG sanguíneos.

Palavras-Chave: grelina, fome, apetite, exercício, macronutrientes, carboidratos

CAPÍTULO III

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos crescente atenção tem sido dada a vários elementos envolvidos na regulação do balanço energético. Na coordenação da ingestão dietética e do gasto energético, o sistema nervoso central (SNC) recebe inúmeros impulsos e sinais periféricos. Tais sinais são provenientes especialmente do trato gastrointestinal (onde vários hormônios são liberados por estímulo de nutrientes, com propriedades orexígenas e anorexígenas) e do tecido adiposo, em resposta a um balanço energético constantemente alterado (1). A grelina é um peptídeo orexígeno de 28 aminoácidos que é produzido principalmente no estômago. Alguns estudos revelam que a grelina está envolvida no comportamento da fome e homeostase energética (2,3).

O estado do balanço energético tanto agudo, quanto crônico, parece regular a secreção de grelina (4). A ingestão de alimentos altera a homeostase energética por levar a um balanço energético positivo. Trabalhos mostram que os níveis de grelina flutuam não apenas em resposta ao jejum e à alimentação, mas também parecem ser dependentes da composição de macronutrientes da refeição (5-7). Adicionalmente, existe muito interesse no efeito do exercício sobre as respostas de grelina e se este peptídeo provê um melhor entendimento de como o exercício melhora a saúde. O exercício altera alguns hormônios chaves que modulam o balanço energético, sendo a grelina um deles (8,9). O exercício resulta em gasto calórico, levando a um balanço energético negativo, que deve produzir um sinal para as células produtoras de grelina no estômago, afetando o apetite e a homeostase energética (10). Apesar de muitos estudos terem examinado o efeito do consumo de refeições ou do exercício físico sobre o apetite e os níveis de grelina, trabalhos examinando o potencial efeito interativo entre estas duas variáveis ainda são escassos.

CAPÍTULO IV

REFERENCIAL TEÓRICO

A revisão de literatura apresenta trabalhos científicos desenvolvidos na área em estudo e está dividida em três partes principais. A primeira parte trata sobre a grelina, suas isoformas, funções, síntese e secreção. A seguir é abordada a relação entre a grelina e a ingestão dos diferentes macronutrientes. Por fim, uma revisão da relação entre a grelina e o exercício físico. Esta terceira parte é subdividida em outras quatro: grelina e exercício de curta duração (≤ 60 minutos); grelina e exercício de força; grelina e exercício crônico; grelina, exercício e macronutrientes.

Grelina

A grelina é um hormônio recentemente identificado em ratos por Kojima et al. (11), em 1999. Origina-se da palavra Ghre, que significa *growth hormone release*, e revela sua primeira função identificada, que consiste na sua ligação ao Receptor do Hormônio de Crescimento (GHS-R1), estimulando sua liberação. Os receptores GHS-R1 estão particularmente concentrados no SNC, mas estão presentes também em outras áreas como em tecidos periféricos, endócrinos e não endócrinos (12-14). Assim, a grelina apresenta efeitos que incluem: 1) estímulo da secreção lactotrófica e corticotrófica e inibição do eixo gonadal; 2) atividade orexígena acoplada ao controle do gasto energético; e 3) controle da motilidade gástrica e secreção de ácido, assim como da função pancreática exócrina e endócrina (13,15).

A grelina é um peptídeo composto por 28 aminoácidos e encontrada sob duas isoformas, a forma acilada e a não-acilada. O peptídeo sofre uma modificação pós-transcricional na qual o resíduo 3 de serina é covalentemente ligado a um ácido graxo de cadeia média, tipicamente um ácido octanóico, por meio de uma ligação éster. Este tipo de acilação é exclusiva da grelina e é necessária para o peptídeo atravessar a barreira hemato-encefálica e essencial para ligar-se a seu receptor clássico, o GHS-R1. Conseqüentemente, muitas das ações biológicas da grelina, especialmente aquelas envolvendo efeitos endócrinos e anabólicos, requerem a acilação da grelina (16). Em humanos, diferente da grelina acilada, a grelina não-acilada parece não possuir atividade

no hipotálamo e pâncreas. Apesar de a grelina não-acilada não ser considerada importante para a regulação do apetite, ela possui ações não endócrinas, incluindo efeitos cardioprotetores e ações antiproliferativas (2,3,17). São encontradas no sangue concentrações muito maiores de grelina não acilada do que a forma acilada (18). Estudos em humanos e ratos têm demonstrado uma meia vida de curta duração para a grelina circulante, com a forma não acilada tendo uma meia-vida de menos de uma hora e mais freqüentemente menos de 30 minutos (19) e a grelina acilada tendo uma meia-vida consideravelmente mais curta (20).

O estômago é o principal sítio de síntese de grelina. Este peptídeo também é encontrado em outras porções do trato gastrintestinal, incluindo o duodeno, o íleo e o cólon (21-23), com a concentração diminuindo em direção ao cólon. No estômago, a grelina é produzida pelas células enteroendócrinas da mucosa oxíntica (19), as quais secretam este hormônio dez vezes mais do que o duodeno, que é a próxima fonte mais rica (19,20,23). Uma menor quantidade de grelina é produzida em outros diversos tecidos como os pulmões, as ilhotas pancreáticas, gônadas, córtex adrenal, placenta, rins e outros (3,11,16).

Os nutrientes regulam os níveis de hormônios gastrintestinais envolvidos no controle do apetite, assim como secreções pancreáticas endócrinas e exócrinas, motilidade gástrica e saciedade (24,25). O alimento ingerido evoca saciedade no trato gastrintestinal primariamente por dois caminhos distintos, por exemplo, por estimulação mecânica, estimulando as terminações nervosas e pela liberação de peptídeos.

Apesar de a maioria da grelina ser produzida no estômago, este órgão parece não ter o mecanismo sensível a nutrientes que suprime a grelina após as refeições, porque nem a distensão gástrica, nem a presença de nutrientes no lúmen estomacal são requeridas para esta resposta (4,27-29). Em um estudo realizado por Overduin et al. (30), para verificar as respostas de supressão de grelina após a infusão de nutrientes no estômago, no duodeno ou no jejuno, observou-se que os nutrientes infundidos no jejuno suprimiram a grelina plasmática igualmente bem em relação a infusão no estômago e duodeno. Os autores acreditam que os sinais inibitórios relacionados com a supressão pós-prandial de grelina não são derivados nem do estômago, nem no duodeno. Assim, parece que a supressão de grelina, relacionada com nutrientes, resulta de sinais originados distalmente ao estômago. Além disto, fatores pós-gástricos parecem ter um papel chave na saciedade por meio de vários peptídeos em resposta ao alimento ingerido (31).

Alguns estudos revelam que a grelina está envolvida no controle do apetite, ingestão de alimentos e provavelmente no gasto energético (2,3). Apesar de a grelina poder exercer várias ações biológicas, seu papel na regulação da homeostase energética é geralmente visto como sua função mais importante (32). O SNC recebe os sinais relacionados à saciedade provindos do trato gastrointestinal via aferentes vagais e humoralmente através de peptídeos derivados do trato gastrointestinal. O metencéfalo é o principal sítio central que recebe informações do trato gastrointestinal. A outra região do cérebro que está fortemente envolvida nesta regulação é o hipotálamo. Adicionalmente, várias regiões límbicas e do prosencéfalo superior participam do processo de alimentação e gasto energético (33). O acesso de substâncias da circulação sistêmica ao SNC é estritamente controlado pela barreira hemato-encefálica com o objetivo de manter um microambiente neural ótimo no cérebro (34). A grelina acilada atravessa a barreira hemato-encefálica e estimula a ingestão de alimentos atuando nestes sítios do sistema nervoso central (35).

Estudos sugerem que a grelina deve prover um sinal periférico ao SNC para estimular a ingestão de alimentos e a adiposidade em ambos, ratos e humanos. O efeito da grelina na ingestão de alimentos é independente da secreção de GH e parece ser mediado via Proteína Relacionada ao Agouti (AgRP), pelo caminho dos receptores de melanocortina e pela ativação do caminho dos receptores de Neuropeptídeo Y no hipotálamo (13,36,37). O NPY e a AgRP são produzidas pelos neurônios orexígenos do hipotálamo (38). A expressão de ambos, o mRNA de NPY e AgRP, aumentam no hipotálamo após a injeção intravertebroventricular de grelina (36,39), demonstrando a ação orexígena deste peptídeo. Então, a grelina é uma forte secretagoga de GH e tem fortes propriedades orexígenas por meio da ativação de neurônios que liberam NPY e AgRP no hipotálamo (11,21,23,39).

Entretanto, diferentes mecanismos operam no complexo sistema que regula o apetite e a ingestão energética: os sinais de longo prazo incluem hormônios como a leptina e a insulina, sinais intermediários incluem sinais pós-absortivos associados com a oxidação de macronutrientes e, finalmente, mecanismos de curto prazo envolvendo sinais pós-ingestão como a grelina, a colecistoquinina (CCK), o peptídeo YY (PYY), o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o polipeptídeo pancreático (40). Estes sinais metabólicos e endócrinos são então recebidos e processados por áreas específicas do SNC em uma resposta coordenada objetivando a regulação de ambos, a ingestão e o gasto energético (41).

A regulação a curto prazo da ingestão alimentar controla o que, quando e quanto nós comeremos durante o dia ou durante uma refeição. A regulação a curto prazo resulta de uma resposta integrada de sinais neurais e humorais que se originam de diferentes órgãos: do cérebro, trato gastrointestinal, incluindo o estômago, o intestino delgado proximal e distal, o cólon e o pâncreas. Sinais originados destes sítios durante diferentes fases da ingestão são essenciais para a homeostase energética. Além disto, existem reguladores da ingestão alimentar de curto e longo prazo interagindo uns com os outros. Isto garante que o balanço energético possa ser mantido mesmo que haja uma variação muito grande na ingestão energética do dia-a-dia (42).

A grelina estimula a ingestão alimentar de curto prazo mais do que qualquer outra molécula exceto o neuropeptídeo Y, ao qual ela é aproximadamente equipotente (43,44) e é a única que tem a habilidade de estender seu efeito se injetada tanto central como periféricamente. É também a única substância dos mamíferos que tem mostrado aumentar o apetite e a ingestão alimentar quando liberada, em humanos (44,45). Além disto, os níveis de grelina em humanos são rapidamente suprimidos pela ingestão de nutrientes (46), e perfis plasmáticos de 24 horas revelam um marcante aumento pré-prandial e diminuição pós-prandial de grelina a cada refeição (47-49). Sua administração crônica aumenta de forma duradoura o peso corporal, como resultado de seu efeito anabólico na ingestão de alimentos, gasto energético e utilização de combustíveis (27,43,44). Tem sido estabelecido que os níveis circulantes de grelina estão associados ao estado nutricional e deve servir como um indicador de balanço energético de curto prazo (9,36,46).

A grelina também parece ter um papel na regulação a longo prazo do balanço energético e peso corporal. Níveis circulantes de grelina respondem de maneira compensatória a mudanças no peso corporal. Dietas que induzem perda de peso aumentam os níveis de grelina, enquanto o ganho de peso diminui os níveis circulantes deste peptídeo (48). A expressão do receptor de grelina no hipotálamo aumenta marcadamente no jejum e restrição crônica de alimentos (50), consistente com uma possível seqüência transmitida por alimentos que aumenta o estímulo ao apetite mediado por grelina durante déficit de alimentos. Estas observações sugerem que os níveis de grelina respondem de uma maneira compensatória a alterações bi-direcionais no peso corporal, contribuindo para a resposta metabólica adaptativa a tais alterações (51).

Juntos, estes achados sugerem que a grelina pode ser considerada como uma interface entre a ingestão e o gasto energético, com a principal função sendo regular o

metabolismo com o objetivo de responder adequadamente à necessidade de energia do organismo (9).

Grelina e os Macronutrientes

Trabalhos mostram que os níveis de grelina flutuam não apenas em resposta ao jejum e à alimentação, mas também sensivelmente a composição da dieta (5,6,7). Mudanças pós-prandiais na grelina plasmática parecem ser dependentes da composição de macronutrientes da refeição (5,6). Acredita-se que a ingestão de energia suprima a grelina em uma ordem de eficácia em ratos e humanos de: carboidratos > proteínas > lipídios (1). Além disso, quando o aporte calórico das refeições é variado, mas o volume, a distribuição de macronutrientes, e todos os outros componentes são mantidos constantes, a intensidade e a duração da supressão da grelina prandial é dose-dependente relacionada com o aporte de calorias ingeridas (52).

Dentre os diferentes macronutrientes, os carboidratos parecem ser os mais efetivos em suprimir as concentrações de grelina pós-prandial (7,37). Concentrações diminuídas de grelina têm sido observadas após a administração intravenosa ou oral de glicose (4), assim como após a ingestão de carboidrato simples ou complexo (29). Weigle et al. (49), reportaram que em indivíduos saudáveis, a redução dos níveis plasmáticos de grelina induzidos por refeição foram maiores em termos absolutos e percentuais após duas semanas seguindo uma dieta rica em carboidratos do que durante duas semanas de dieta isocalórica moderada em lipídios. Outro trabalho, realizado por Monteleone et al. (37), verificou que uma refeição rica em carboidratos induz a uma maior supressão pós-prandial dos níveis de grelina circulante e sensação de fome que uma refeição isocalórica rica em lipídios. Interessantemente, o consumo de bebidas adoçadas com frutose suprime menos a grelina e estimula menos a leptina que a ingestão de bebidas isocalóricas adoçadas com glicose, provavelmente por diferentes capacidades destes açúcares em aumentar os níveis de insulina (53).

Os estudos realizados para verificar o efeito das proteínas nos níveis pós-prandiais de grelina têm mostrado resultados controversos. Em alguns estudos a concentração de grelina pós-prandial não mudou (54) ou mostrou-se até mesmo aumentada após a ingestão de uma refeição rica em proteínas (55,56) ou doses fisiológicas de aminoácidos essenciais (57). Entretanto, uma refeição rica em proteínas a base do leite (6,58) ou pré-cargas das proteínas whey, caseína, soja e glúten (59,60)

causaram uma supressão prolongada de grelina quando comparadas com carboidrato. O tipo de proteína também parece exercer um papel importante na modulação da liberação pós-prandial de grelina. Diminuição dos níveis de grelina pós-prandial tem sido encontrado consistentemente após a ingestão de proteínas a base do leite (6,58) enquanto níveis aumentados foram reportados após a ingestão de proteínas a base de carne (55,56).

Tannous dit el Khoury et al. (7), observaram em seu estudo que apesar de uma dieta rica em carboidratos ter induzido uma maior supressão pós-prandial de grelina, o efeito da dieta rica em proteínas parece ser de mais longa duração. A dieta rica em proteínas manteve os níveis de grelina significativamente mais baixos que os valores pré-prandiais 180 minutos após a refeição. Esta é uma possível explicação para observações prévias de que dietas ricas em proteínas saciam por mais tempo que dietas ricas em carboidratos ou lipídios (61,62). O mecanismo pelo qual a dieta rica em proteínas leva a menores níveis de grelina por um período mais longo de tempo pode estar relacionado ao maior nível de insulina observado aos 180 minutos após o consumo da refeição rica em proteína quando comparado as outras duas dietas, rica em carboidratos e rica em lipídios. A maior secreção de insulina induzida por proteína pode ser explicada por achados anteriores de que a ingestão de proteínas aumenta a sensibilidade das células pancreáticas à glicose, aumentando, assim, a secreção de insulina.

Os resultados de outro trabalho demonstraram que a administração aguda de grelina acilada potencializa especialmente o aumento da insulina induzida por arginina enquanto aumenta o efeito hiperglicemiante do aminoácido. Este efeito parece ser específico, porque não houve mudanças nas respostas de insulina e glicose à sobrecarga oral de glicose após a administração de grelina. Os mecanismos pelos quais a grelina modula a resposta glicoinsulínica à arginina permanecem incertos. Tem-se demonstrado que o efeito modulatório da arginina sobre a secreção de insulina parece ser mediado pela captação nas células β do pâncreas de arginina positivamente trocada após a despolarização da membrana plasmática (63). A arginina é incapaz de potenciar a secreção de insulina induzida por glicose em condições experimentais de máxima despolarização da membrana por K^+ (63), então, teoricamente é possível que a grelina atue via despolarização das células β . Concordando com esta hipótese, reportou-se que a grelina inibe a secreção de insulina induzida por K^+ em ilhotas pancreáticas independentemente da concentração de glicose (64). A possibilidade de a grelina

influenciar negativamente a secreção de insulina por mecanismos desconhecidos mediados por outros hormônios oro-gastro-pancreáticos também deve ser considerado (65).

Resultados discrepantes são reportados em relação ao efeito de refeições ricas em lipídios sobre os níveis de grelina. Alguns estudos mostram que a infusão de lipídios parece não afetar as concentrações de grelina (66). Outros trabalhos demonstram que após a ingestão oral de dieta rica em lipídios, os níveis de grelina têm mostrado estar aumentados (5) ou diminuídos (37,54,55,67). Entretanto, quando comparados a dietas ricas em carboidratos ou proteínas, os lipídios parecem exercer um efeito supressivo menor sobre os níveis de grelina. Overduin et al. (30), verificaram que a grelina foi suprimida de forma menos eficiente pelos lipídios do que por glicose ou aminoácidos. Outros trabalhos demonstram que a substituição de dietas isocalóricas ricas em lipídios por ricas em carboidratos induzem a uma supressão maior e mais prolongada dos níveis de grelina (7,37).

Um trabalho realizado por Tannous dit el Khoury et al. (7), demonstrou que houve diminuição significativa dos níveis de grelina após o consumo da dieta rica em lipídios. Também ocorreu aumento dos níveis de triglicerídeos no período pós-prandial. O mecanismo por trás deste declínio de grelina foi relatado previamente e pode estar relacionado com o aumento dos níveis pós-prandiais de triglicerídios (67). Estudos sugerem que a supressão de grelina induzida por lipídios também depende da digestão do lipídio (68). O efeito intraduodenal dos ácidos graxos na secreção de grelina parece ser dependente do comprimento da cadeia do ácido graxo (69,70). Ácidos graxos com comprimento de 12 carbonos (ácido láurico) suprimem marcadamente a grelina plasmática quando comparado com um ácido graxo de 10 carbonos (ácido decanóico), o qual não teve efeito sobre os níveis de grelina. Similarmente, ácidos graxos de cadeia longa (oleato de sódio, 18 carbonos) inibiram a grelina, enquanto ácidos graxos de cadeia média (caprilato de sódio, 8 carbonos), foram inefetivos (70). Poppit et al. (71), realizaram um trabalho para verificar o efeito da ingestão de ácidos graxos com diferentes saturações (saturados ou insaturados), sobre os níveis de grelina. Os autores concluíram que a composição dos ácidos graxos não leva a diferentes efeitos sobre os níveis de grelina.

Tem sido sugerido que em termos de reposta metabólica à ingestão de alimentos, mudanças nos níveis de glicose e insulina seriam o principal mecanismo determinante da supressão de grelina. A ingestão de açúcar suprime a secreção de grelina (27) o que

indica o efeito inibitório direto da glicose sobre a grelina. A observação de que a insulina e a grelina tem perfis de secreção de 24 horas inversos, e que as duas estão envolvidas na resposta fisiológica à ingestão de alimentos, tem levado à hipótese de que a insulina regula a secreção de grelina e vice-versa (1). Existe uma associação negativa entre a secreção de grelina e insulina (47,72) que deve refletir a influência inibitória da insulina sobre a secreção e a síntese de grelina (73). Alguns estudos em animais reportaram a influência da grelina sobre a secreção de insulina em ilhotas pancreáticas isoladas de ratos (74) e *in vivo* em ratos (75). Além disto, a grelina exerce uma inibição dose-dependente da secreção de insulina induzida por glicose *in vivo* em ratos (64).

A refeição rica em carboidratos induz a um maior aumento de glicose e insulina em relação aos níveis basais quando comparado às refeições ricas em proteínas e ricas em lipídios. Um estudo realizado por Monteleone et al. (37), verificou que as concentrações plasmáticas de glicose e insulina foram mais altas após a ingestão de uma refeição rica em carboidratos do que em lipídios, sugerindo forte sinal supressor da grelina na primeira condição. Entretanto, não se pôde detectar nenhuma correlação significativa entre as respostas de grelina e as modificações de ambas glicose e insulina nas duas condições estudadas. Estudos em ratos com deficiência de insulina induzida por streptozotocina sugerem que a insulina participa na supressão pós-prandial da grelina, mas que outros fatores estariam envolvidos (76). Achados de um trabalho realizado por Overduin et al. (30), suportam esta idéia. Neste estudo, uma infusão de lipídios suprimiu os níveis de grelina sem nenhum aumento nos níveis de glicose e apenas um aumento marginal dos níveis de insulina e independente do tipo de nutriente, os níveis de grelina permaneceram suprimidos por mais tempo após os níveis de glicose e insulina terem voltado ao basal. Então, é improvável que a supressão de grelina relacionada aos nutrientes seja dirigida unicamente pela glicose e insulina circulantes, apesar destes fatores contribuírem para a resposta, como sugerido por muitos estudos (51,76).

Dois fatores adicionais podem explicar parcialmente a dinâmica da resposta de grelina: a taxa de absorção dos nutrientes e o aumento da osmolaridade no lúmen intestinal. Glicose e aminoácidos, que são mais rapidamente absorvidos pelo intestino, suprimiriam a grelina mais rápida e profundamente. Em contraste, os lipídios, que requerem uma digestão intestinal antes de serem absorvidos (30), suprimiriam a grelina de forma mais gradual e menos extensa. Esta diferença poderia implicar que a supressão de grelina relacionada aos nutrientes resulta de sinais gerados durante e após a absorção dos nutrientes. Overduin et al. (30) realizaram um trabalho infundindo os diferentes

macronutrientes no trato gastrointestinal, e apesar de serem isocalóricas, as infusões variaram significativamente na osmolaridade. Os autores sugerem que o poder de supressão da grelina seguiria um padrão consistente com uma possível contribuição de mudanças na osmolaridade intestinal. Infusões de glicose e aminoácidos, que tem maior osmolaridade, suprimiriam de forma mais importante a grelina do que comparativamente a infusão de lipídios que é menos osmótica.

Outro possível caminho no governo da supressão da grelina relacionada à refeição poderia incluir sinalizações de fatores secretados pelas células enteroendócrinas do intestino (por exemplo serotonina, peptídeo insulínico dependente de glicose, CCK, GLP-1, entre outros). Estas células respondem a macronutrientes *in vitro* e *in vivo* (25). A supressão prandial da grelina pode também envolver caminhos neurais, especialmente o plexo mioentérico, mas provavelmente não o nervo vago. Apesar dos caminhos vagais aferentes estarem envolvidos em outras sinalizações relacionadas com o trato gastrintestinal (25,26), o vago parece não ser requisitado para a regulação prandial da grelina, como verificado em experimentos com ratos vagotomizados (28).

A verdadeira causa da supressão de grelina induzida pela refeição ainda é incerta, não se sabe se é a resposta metabólica, fatores mecânicos, a presença de nutrientes no intestino, o estímulo do sabor induzido pelo alimento ou a liberação de hormônios entéricos (30). Portanto, até o presente momento, não é possível determinar o mecanismo preciso responsável pelas diferentes ações supressivas da dieta sobre a grelina circulante.

Grelina e o Exercício Físico

A importância do exercício físico na regulação do apetite, balanço energético e peso corporal têm sido amplamente reconhecida. Existe muito interesse no efeito do exercício sobre as respostas de grelina e se este peptídeo provê um melhor entendimento de como o exercício melhora a saúde (10). Sabe-se que o exercício físico induz a várias mudanças nos hormônios do sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical (9,77). O exercício também é um potente estímulo para a secreção de GH (77). E como mencionado anteriormente, a grelina é uma potente secretagoga de GH. Então a grelina pode afetar a resposta de GH ao exercício ou o GH pode afetar os níveis de grelina por meio de *feedback* negativo (10). Além disto, o exercício altera as concentrações de alguns hormônios chaves (grelina, insulina, leptina, etc), que modulam o balanço

energético (8,9). A habilidade do exercício em criar um balanço energético negativo, leva não somente a um impacto direto no balanço energético, mas também um impacto indireto por seu potencial de modular a ingestão energética (78). Estudos têm sido conduzidos para determinar como o exercício afeta este peptídeo.

Exercício de curta duração (\leq 60 minutos):

Apesar de o exercício vigoroso induzir à supressão do apetite (79), a maioria dos estudos desenvolvidos demonstra que não há mudanças nas concentrações plasmáticas de grelina total após exercício agudo de corrida (77,80-82), remo (83), ou ciclismo (84-86). Em alguns trabalhos desenvolvidos recentemente, observou-se resultados interessantes em relação a grelina acilada, a qual se mostrou suprimida após exercício agudo aeróbio (17,87,88) e de força (88).

Kraemer et al. (77) investigaram os efeitos de uma corrida progressiva (10 minutos a 60% do $VO_{2m\acute{a}x}$, 10 minutos a 75% do $VO_{2m\acute{a}x}$, 5 minutos a 90% do $VO_{2m\acute{a}x}$ e 2 minutos a 100% do $VO_{2m\acute{a}x}$) sobre as respostas sanguíneas de grelina, GH, IGF-1 e IGFBP-3. O protocolo produziu um aumento significativo de GH e IGF-1 comparado com o repouso, mas os níveis de grelina não sofreram modificação. Entretanto, houve uma correlação significativa entre a grelina e o IGF-1, assim como com IGFBP-3, mas não com GH. Os autores concluíram que uma corrida aguda de curta duração em intensidade moderada a alta não estimula aumentos na grelina circulante e que ela não teria um papel na liberação de GH estimulada por exercício. Mais estudos são necessários para determinar o motivo da relação entre grelina e IGF-1, assim como IGFBP-3 nestas condições de exercício. Jorgensen et al. (80), mensuraram os níveis de grelina antes, durante e após exercício submáximo de corrida em indivíduos normais e deficientes em GH. Os níveis de grelina não sofreram alteração durante e após o exercício em todos os participantes. Os autores concluíram que a grelina não está envolvida na liberação de GH induzida pelo exercício. Schmidt et al. (81), mensuraram as respostas de GH e grelina a um teste em esteira de baixa, média e alta intensidade (50, 70 e 90% do $VO_{2m\acute{a}x}$, respectivamente) e reportaram aumentos no GH em cada uma das intensidades, mas não houve modificação nos níveis de grelina. Os autores concluíram que a grelina não está associada à regulação de GH durante o exercício.

Outro trabalho investigou se a supressão da fome observada no período de pós-exercício teria relação com as concentrações plasmáticas de grelina total. Verificou-se

que, após a realização de exercício de 1 hora em esteira rolante a 73% do $VO_{2máx}$, não houve mudanças nos níveis de grelina, quando comparado com o controle. Os escores de fome foram mais baixos no protocolo de exercício do que no protocolo controle. Os autores acreditam que a corrida em esteira suprime a fome, mas este efeito não é mediado por mudanças nas concentrações de grelina total plasmática (82). Em um estudo realizado em modelo animal, ratos machos correram por 30 a 60 minutos em uma esteira rolante, ou descansaram. O exercício reduziu o glicogênio hepático e muscular e a grelina plasmática aumentou 40% com o exercício, entretanto o nível de outros peptídeos produzidos no trato gastrointestinal como o PYY, o qual reduz o apetite, não se mostrou alterado. A AMPK hipotalâmica, que está envolvida na regulação da ingestão alimentar, também não sofreu alteração. Foi concluído que uma hora de exercício eleva as concentrações de grelina em ratos, mas não altera a atividade da AMPK hipotalâmica (89).

Um trabalho realizado por Jurimae et al. (83), investigou as respostas de grelina plasmática e outros hormônios relacionados, ao exercício de remo realizado abaixo ou acima do limiar anaeróbio. Os autores concluíram que os protocolos de exercícios propostos levaram ao aumento dos níveis de GH, entretanto não houve mudanças significativas nos níveis de grelina e leptina. Outro estudo realizado pelo mesmo grupo verificou as respostas de grelina plasmática e outros hormônios relacionados ao exercício máximo agudo realizado em remoergômetro, por remadores de elite. Imediatamente após o exercício, os níveis de grelina mostraram-se aumentados e os de leptina diminuídos. Este trabalho demonstrou que o balanço energético negativo, induzido pelo exercício máximo de curta duração, leva a uma resposta metabólica com mudanças nas concentrações de grelina e leptina em direções opostas (9).

Respostas endócrinas à 45 minutos de exercício em bicicleta a uma intensidade relativamente alta (limiar de lactato individual) foram mensurados em pacientes com deficiência de GH em duas ocasiões, com ou sem infusão intravenosa de GH. No grupo controle normal e quando os pacientes receberam a infusão de GH houve um pico de concentração de GH após 45 minutos de exercício, mas não houve mudanças no GH nos pacientes sem a administração do hormônio. Os níveis de grelina não mudaram significativamente nestes pacientes em ambas as condições, nem mesmo nos controles normais. Entretanto, as concentrações de grelina foram mais baixas durante a sessão em que os pacientes receberam a infusão de GH em comparação com a sessão sem a infusão. Os investigadores concluíram que a grelina circulante não afeta a liberação de

GH induzida por exercício, mas o GH deve inibir a expressão de grelina por um mecanismo de feedback negativo (84). Kallio et al. (85), investigaram as respostas de GH e grelina a um protocolo de exercício graduado em bicicleta com pico em 80% do $VO_{2máx}$ em pacientes com polimorfismo de leucina 7 a prolina 7 do peptídeo sinalizador de NPY e indivíduos normais. A mutação afetou o sinal do NPY e foi associada com altas concentrações sanguínea de lipídios. Apesar de o aumento de GH ter ocorrido em ambos os grupos, houve um aumento 54% maior no grupo com a deficiência do que no grupo controle. Os níveis de grelina não responderam ao exercício em ambos os grupos. A conclusão foi que a grelina não afeta a resposta de GH ao exercício em homens saudáveis.

O trabalho de Erdmann et al. (86) foi realizado para verificar o efeito da intensidade e duração do exercício sobre os níveis de grelina e subsequente sensação de fome, em homens saudáveis. O exercício de 30 minutos realizado em bicicleta, a 50 W, levou a um aumento nos níveis de grelina, enquanto em exercício realizado a 100 W, os níveis do peptídeo mantiveram-se inalterados. Não houve mudanças em relação ao apetite pós-exercício. Quando o exercício foi realizado a 50 W por 30, 60 e 120 minutos, também houve aumento da grelina. Não houve diferenças significativas nos níveis de grelina pós-exercício e pré-refeição em relação ao grupo controle, entretanto houve um aumento na ingestão alimentar após o exercício com duração de 120 minutos, quando comparado com o controle, 30 e 60 minutos de exercício. Os autores concluíram que o exercício em bicicleta realizado em intensidade baixa estimula os níveis de grelina independente do tempo de duração do exercício.

Marzullo et al. (87) investigaram o efeito de uma sessão de exercício em bicicleta até a exaustão sobre as respostas de grelina acilada em indivíduos eutróficos e obesos. Houve diminuição dos níveis de grelina acilada durante o exercício em ambos os grupos, com os níveis sutilmente mais baixos entre os obesos. A grelina total manteve-se estável durante o teste. Os resultados provêm evidências de que o exercício agudo afeta os níveis de grelina acilada independentemente do grau de adiposidade e rendimento no exercício. Outros trabalhos, os quais serão abordados posteriormente, também mostram resultados semelhantes, observando supressão dos níveis de grelina acilada após sessão aguda de exercício aeróbio (17,88) e exercício de força (88).

Exercício de Força

Kraemer et al. (90) realizaram um estudo para determinar o efeito do exercício concêntrico e excêntrico na mesma carga de trabalho absoluta sobre os níveis circulantes de grelina, glicose e outros glicocorticóides relacionados. Os indivíduos completaram quatro sessões de 12 repetições de quatro diferentes exercícios de força, com carga de 80% de 10 repetições máximas. As contrações concêntricas geraram um maior aumento de GH que as contrações excêntricas. Glicose e insulina aumentaram em decorrência dos dois tipos de contrações. A grelina não sofreu nenhuma mudança em resposta a qualquer um dos protocolos, mas diminuiu significativamente no período de recuperação após o protocolo concêntrico. Os dados indicam que a grelina não contribui para o aumento de GH induzido pelo protocolo de exercícios propostos. Os resultados sugerem que o exercício moderado de contrações concêntricas e excêntricas na mesma carga absoluta de trabalho eleva as concentrações de glicose e insulina, mas isto não está relacionado à supressão de grelina encontrada após o exercício concêntrico. Outro trabalho investigou os efeitos da diminuição do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício de força de baixa intensidade e curta duração sobre respostas hemodinâmicas e hormonais. Foi desenvolvido um cinto especial que foi aplicado na parte proximal final de ambas as pernas para reduzir o fluxo sanguíneo, e os indivíduos completaram um exercício de extensão bilateral de perna de 30 repetições a 20% de uma repetição máxima. O GH e o IGF-1 encontraram-se aumentados com o exercício, mas as concentrações de grelina não sofreram modificação. A grelina não foi associada com a ativação do eixo GH/IGF-1, o qual foi estimulado por exercício resistido de baixa intensidade com fluxo sanguíneo reduzido por oclusão vascular parcial (91).

Ebal et al. (92) realizaram um trabalho em modelo animal, para verificar os efeitos do exercício de força, executado por cinco semanas, sobre os níveis de grelina e outros hormônios envolvidos na ingestão alimentar. A alimentação dos ratos era provida *ad libitum*. Observou-se que os animais alocados no grupo exercício mostraram redução do peso corporal e ingestão alimentar. Os níveis de grelina e insulina mostraram-se diminuídos após o período de treinamento no grupo exercício. Os autores concluíram que o exercício de força, mesmo em baixa intensidade e duração, induz a mudanças nos hormônios envolvidos na ingestão alimentar, limitando o ganho de peso.

Exercício Crônico

Estudos com intervenções de exercícios a longo prazo tem demonstrado que os níveis de grelina aumentam em resposta a perda de peso induzida pelo exercício por um *feedback* negativo que regula o peso corporal. Entretanto, tem sido sugerido que as mudanças na grelina parecem ser mais sensíveis a mudanças no peso corporal resultantes de um déficit energético geral, independente de efeitos específicos de ingestão nutricional reduzida e/ou exercício físico (93-97).

Muitos estudos têm analisado as mudanças nos níveis de grelina em resposta a exercícios crônicos e ingestão padronizada de alimentos. Um estudo acompanhou mulheres no período de pós-menopausa, sedentárias e com sobrepeso, as quais completaram uma intervenção de um ano de exercício aeróbio ou um protocolo controle de alongamentos, sem redução da ingesta calórica. As mulheres que se exercitaram perderam mais peso que o grupo controle e mostraram um aumento nos níveis circulantes de grelina (95). Leidy et al. (96), demonstraram mudanças na grelina em mulheres com peso normal que se exercitaram por três meses. As mulheres que perderam peso mostraram um maior aumento nos níveis de grelina do que aquelas que se exercitaram, mas mantiveram o peso estável. Outro trabalho realizado pelo mesmo grupo (97) verificou o efeito do déficit de energia crônico obtido através de restrição calórica combinada com exercício. Houve mudanças nos níveis de grelina circulante após perda de peso e os autores sugerem que isto está intimamente relacionado a outras adaptações fisiológicas ao déficit de energia, suportando o papel da grelina como uma contra-regulação para restaurar o balanço energético.

Um estudo foi realizado para verificar os efeitos de um programa de redução de peso com duração de 12 meses, o qual incluía dieta, exercícios físicos e o uso de *orlistat*, sobre as concentrações de grelina e outros hormônios relacionados. Após 6 meses de intervenção os participantes tiveram uma redução de 8,5% do peso corporal, nos 6 meses restantes os indivíduos mantiveram o novo peso adquirido. As concentrações de grelina aumentaram significativamente aos seis meses de estudo, mas retornaram ao valor basal ao final dos 12 meses. Os dados indicam que há aumento da grelina em resposta a perda de peso, talvez como um mecanismo contra-regulatório. Entretanto, as concentrações de grelina voltaram ao basal, apesar da manutenção do peso, sugerindo que a grelina talvez não esteja envolvida no mecanismo de regulação do balanço energético de longo prazo (93).

Morpurgo et al. (94) investigaram se um programa de três semanas de redução de peso corporal em homens e mulheres obesos severos, o qual consistiu de exercícios, controle da dieta e aconselhamento psicológico afetariam os níveis de grelina. O protocolo de intervenção de 3 semanas levou a uma redução do peso corporal, do IMC e dos níveis de leptina, mas não foi acompanhado por mudanças nos níveis de grelina. Em outro trabalho, 12 pares de gêmeos homozigóticos foram superalimentados com 84.000 kcal em um período de 100 dias, enquanto outros sete pares de gêmeos homozigóticos completaram um treinamento com exercícios regulares, resultando em um balanço energético negativo de 53.000 kcal em um período de 93 dias. Os autores reportaram uma redução não significativa nos níveis de grelina no grupo superalimentado, um aumento não significativo no grupo exercício/balanço energético negativo e nenhuma relação entre o nível de mudança de peso e os níveis de grelina (98).

Grelina, Exercício Físico e os Macronutrientes

Tem-se demonstrado que ambos, a ingestão de alimentos e o exercício agudo, podem influenciar de forma significativa a fome e a saciedade (99,100), entretanto, a extensão deste efeito é dependente do conteúdo de energia e macronutrientes da refeição (101). Em alguns casos o exercício tem demonstrado suprimir a fome e a ingestão de alimentos de forma significativa (102). Entretanto, esta supressão da ingestão alimentar após o exercício parece ser de curta duração, recuperando-se tipicamente 15 minutos após o exercício (79). Apesar de muitos estudos analisarem o efeito do exercício de curta duração ou do consumo de uma refeição sobre o apetite, trabalhos examinando o efeito interativo potencial das duas variáveis é escasso. Adicionalmente ainda existe uma relação incerta do efeito do exercício sobre os reguladores hormonais do apetite.

Um trabalho realizado por Cheng et al. (100) verificou o efeito do exercício realizado antes e após o consumo de uma refeição rica em lipídios sobre o apetite e os parâmetros grelina, leptina e PYY₃₋₃₆. A sessão de exercício constitui-se de 50 minutos de exercício em bicicleta a 60% do VO_{2máx}. O exercício realizado duas horas após o consumo da refeição estendeu o efeito supressivo no apetite da ingestão alimentar. As concentrações de PYY₃₋₃₆ tenderam a ser elevadas pelo exercício após o consumo da refeição. O exercício, realizado antes da ingestão alimentar, diminuiu o apetite e aumentou as concentrações de grelina plasmática. Não houve nenhuma alteração nos níveis de leptina. Os autores concluíram que o tempo entre a realização do exercício e o

consumo da refeição deve influenciar o apetite e os reguladores hormonais e que o exercício realizado após a refeição deve estender o efeito de supressão do apetite induzido pelo consumo da refeição. Outro trabalho investigou o efeito de uma sessão aguda de exercício em bicicleta a 65% do $VO_{2máx}$ por 60 minutos, sobre os níveis pós-prandiais de grelina, PYY₃₋₃₆, GLP-1 e polipeptídeo pancreático. Além disto, verificou-se a relação entre estes parâmetros e mudanças na sensação subjetiva de apetite/saciedade e a ingestão alimentar na refeição posterior. Os indivíduos receberam um café da manhã (47,5% carboidratos, 38,5% de lipídios e 14% de proteínas) e após uma hora iniciaram a sessão de exercício. O exercício aumentou significativamente os níveis de PYY₃₋₃₆, GLP-1 e polipeptídeo pancreático. Não foi observado nenhum efeito do exercício sobre os níveis de grelina. Durante o exercício a sensação de fome estava diminuída, mas este efeito desapareceu no pós-exercício. O exercício aumentou significativamente a ingestão energética subsequente em termos absolutos, mas produziu uma diminuição significativa da ingestão energética relativa levando-se em consideração o gasto energético com o exercício. Os investigadores acreditam que o exercício agudo de moderada intensidade, diminui a sensação de fome temporariamente, e foi capaz de produzir um balanço energético negativo de curto prazo. O impacto no apetite e na homeostase energética subsequente não é explicado por mudanças pós-prandiais nos níveis de grelina, entretanto, a anorexia induzida pelo exercício pode estar ligada a aumentos nos níveis de PYY₃₋₃₆, GLP-1 e polipeptídeo pancreático (103).

Christ et al. (104) realizaram um estudo para investigar as mudanças nos níveis de grelina, leptina, GH, insulina, cortisol, glicose e triglicerídeos em resposta ao exercício em bicicleta a 50% do $VO_{2máx}$ por três horas, após a ingestão de uma dieta rica (0,5 g lipídio/kg de peso por um dia e 3,5 g lipídio/kg de peso por um dia e meio) ou pobre (0,5 g lipídio/kg de peso por dois dias e meio) em lipídios. A dieta não afetou de forma significativa as concentrações de GH e cortisol, mas aumentou a grelina e diminuiu a leptina durante o exercício após a dieta pobre em lipídios em comparação com a rica em lipídios. Estes dados sugerem que o balanço energético negativo agudo, induzido pelo exercício, leva a uma resposta hormonal com mudanças opostas nos níveis de grelina e leptina. Adicionalmente, a resposta hormonal parece ser modulada pela ingestão de lipídios precedente. Zolads et al. (105) determinaram o efeito do jejum ou do estado alimentado nos níveis de grelina, leptina e variáveis cardiorespiratórias durante o exercício incremental em bicicleta (com aumento de 30 W a cada três minutos) até a exaustão em um primeiro protocolo, no estado alimentado (55% de carboidratos, 31% de

lipídios e 14% de proteínas) ou até atingir 150 W ($\pm 60\%$ $VO_{2m\acute{a}x}$) em jejum. Os batimentos cardíacos foram menores durante o exercício realizado em jejum em comparação ao estado alimentado, assim como a concentração de lactato plasmático e quociente respiratório. Não houve mudanças significativas nos níveis de grelina, leptina e insulina induzidas pelo exercício em ambos os estados. Uma correlação negativa significativa foi encontrada entre os níveis de grelina e insulina em repouso no estado alimentado. Concluiu-se que as concentrações de grelina e leptina não têm efeito significativo na atenuação dos batimentos cardíacos durante o exercício em jejum, e que isto seria devido a um maior nível de norepinefrina encontrado no estado de jejum quando comparado ao estado alimentado.

As respostas da grelina acilada tanto à ingestão de alimentos quanto à realização de exercícios tem informações disponíveis limitadas, já que a quase totalidade dos estudos refere-se à investigação do comportamento da grelina total. Entretanto, alguns trabalhos já estão sendo desenvolvidos para a determinação desta relação.

Em recente estudo, Broom et al. (17) verificaram as respostas dos níveis de grelina acilada e a sensação de fome durante e após a realização de exercício em esteira a 72% do $VO_{2m\acute{a}x}$, com duração de uma hora. Após a realização da sessão de exercício os participantes consumiram uma refeição rica em lipídios (38% de carboidratos, 52% de lipídios e 10% de proteínas). A área sob a curva para os valores das concentrações da grelina acilada plasmática foram menores nas três primeiras horas e pelas nove horas totais do experimento exercício quando comparado ao controle. Os valores da área sob a curva para a sensação de fome, acessada por meio de uma escala de pontos, foram menores nas três primeiras horas do experimento exercício em comparação com o controle. Os autores concluíram que as concentrações de grelina acilada plasmática e a fome estavam suprimidas durante e logo após a sessão de exercício.

Outro trabalho do mesmo grupo investigou os efeitos do exercício aeróbio e do exercício de força sobre a sensação de fome e níveis circulantes de grelina acilada e PYY. O exercício de força constituiu de uma sessão de 90 minutos de musculação com pesos livres, seguida de 6,5 horas de repouso e a sessão de exercício aeróbio constituiu de uma corrida de 60 minutos a 70% do $VO_{2m\acute{a}x}$, seguida de sete horas de repouso. Duas refeições foram providas, as duas e às cinco horas após o início dos experimentos, em cada um dos protocolos (33% de carboidratos, 56% de lipídios e 11% de proteínas). A análise dos dados revelou um efeito de interação significativa para a fome, a grelina acilada e o PYY, indicando a supressão da fome e da grelina acilada durante os dois

protocolos de exercício e aumento do PYY durante o exercício aeróbio. Houve uma maior concentração de PYY durante a sessão de exercício aeróbio do que durante os protocolos de exercício de força e controle. Estes achados sugerem que o PYY e a grelina acilada devem regular o apetite, durante e após o exercício, mas pesquisas futuras são necessárias para estabelecer se as mudanças na grelina acilada e PYY induzidas pelo exercício influenciam a ingestão alimentar subsequente (88).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cummings DE, Foster-Schubert KE, Overduin J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets*. 2005;6(2):153-69.
2. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr*. 2006;96:201–26.
3. Mota GR, Zanesco A. Leptina, Grelina e Exercício Físico. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(1):25-33.
4. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:240–4.
5. Erdmann J, Topsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):3048-54.
6. Al Awar R, Obeid O, Hwalla N, Azar S. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci*. 2005;109:405–11.
7. Tannous dit El Khoury D, Obeid O, Azar ST, Hwalla N. Variations in postprandial ghrelin status following ingestion of high-carbohydrate, high-fat, and high-protein meals in males. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(3):260-9.
8. Vestergaard ET, Dall R, Lange KH, Kjaer M, Christiansen JS, Jorgensen JO. The ghrelin response to exercise before and after growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):297-303.
9. Jurimae J, Jurimae T, Purge P. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Exp Biol Med*. 2007;232:904–9.
10. Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med*. 2007;232:184–94.
11. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
12. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Horm Res*. 2001;56 Suppl 1:S93–97.
13. Muccioli G, Tschop M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol*. 2002;440:235–54.
14. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2988–91.
15. Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:391–95.

16. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.* 2004;25(3):426-57.
17. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol.* 2007;102:2165-71.
18. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Ver.* 2004;85:495-522.
19. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology.* 2002;143:1353-61.
20. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, et al. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:447-55.
21. Sato T, Fukue Y, Teranishi H, Yoshida Y, Kojima M. Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-dglucose administration. *Endocrinology.* 2005;146:2510-16.
22. Volante M, Fulcheri E, Allia E, Cerrato M, Pucci A, Papotti M. Ghrelin expression in fetal, infant and adult human. *J Histochem Cytochem.* 2002;50: 1013-21.
23. Iglesia MJ, Pineiro R, Blanco M, Gallego R, Dieguez C, Gualillo O, et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2004;62:442-48.
24. Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology.* 1999;140:1687-94.
25. Raybould HE. Visceral perception: sensory transduction in visceral afferents and nutrients. *Gut.* 2002;51 Suppl 1:i11-i14.
26. Buchan AM. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. III. Endocrine cell recognition of luminal nutrients. *Am J Physiol.* 1999;277:G1103-G1107.
27. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407:908-13.
28. Williams DL, Cummings DE, Grill HJ, Kaplan JM. Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology.* 2003;144:2765-67.
29. Blom WAM, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HFJ. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:367-75.
30. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology.* 2005;146: 845-50.
31. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007;117:13-23.
32. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.* 2006;89:71-84.
33. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26:393-428.

34. Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the brain, I. Adult brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:11-19.
35. Karhunen LJ, Juvone KR, Huotari A, Purhonen AK, Herzig KH. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regul Pept*. 2008;149:70-78.
36. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*. 2001;50:227-32.
37. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5510-14.
38. Morrison CD, Morton GJ, Niswender KD, Gelling RW, Schwartz MW. Leptin inhibits hypothalamic Npy and Agrp gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:E1051–E1057.
39. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001;50:2438–43.
40. King NA, Tremblay A, Blundell JE. Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29:1076–89.
41. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol*. 2004;60:153–60.
42. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med*. (Maywood). 2001;226:963–77.
43. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001;120:337-45.
44. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5992-95.
45. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004b;89:2832-36.
46. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:RC19–RC21.
47. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714-19.
48. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346:1623–30.

49. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, Breen PA, Frayo RS, Matthys CC, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1577–86.
50. Kim MS, Yoon CY, Park KH, Shin CS, Park, KS, Kim SY, et al. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *Neuroreport.* 2003;14:1317-20.
51. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med.* 2003;54:453-71.
52. Le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghattei MA, Bloom SR. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal caloric content in normal weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1068–71.
53. Teff KL, Elliott SS, Tschop M, Kieffer TJ, Rader D, Heiman M, et al. Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2963-72.
54. Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2004;60:382–88.
55. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept.* 2003;116:101–7.
56. Erdmann J, Leibl M, Wagenpfeil S, Lippl F, Schusdziarra V. Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. *Regul Pept.* 2006;135:23–29.
57. Groschl M, Knerr I, Topf HG, Schmid P, Rascher W, Rauh M. Endocrine responses to the oral ingestion of a physiological dose of essential amino acids in humans. *J Endocrinol.* 2003;179:237–44.
58. Blom WA, Lluch A, Staeu A. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:211–20.
59. Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2913–9.
60. Bowen J, Noakes M, Trenerry C, Clifton PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006b;91:1477–83.
61. Stubbs RJ. Nutrition Society Medal Lecture. Appetite, feeding behaviour and energy balance in human subjects. *Proc Nutr Soc.* 1998;57:341–56.
62. Tome D. Protein, amino acids and the control of food intake. *Br J Nutr.* 2004;2 suppl 1:S27–S30.
63. Thams P, Capito K. L-arginine stimulation of glucose-induced insulin secretion through membrane depolarization and independent of nitric oxide. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:87–93.
64. Reimer MK, Pacini G, Ahren B. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2003;144:916–21.

65. Porksen N. The in vivo regulation of pulsatile insulin secretion. *Diabetologia*. 2002;45:3–20.
66. Murray CD, le Roux CW, Gouveia C. The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. *Clin Nutr*. 2006;25:626–33.
67. Heath RB, Jones R, Frayn KN, Robertson MD. Vagal stimulation exaggerates the inhibitory ghrelin response to oral fat in humans. *J Endocrinol*. 2004;180:273–81.
68. Feinle-Bisset C, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Horowitz M. Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:E948–53.
69. Feltrin KL, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, Meyer JH, Horowitz M, et al. Effect of fatty acid chain length on suppression of ghrelin and stimulation of PYY, GLP-2 and PP secretion in healthy men. *Peptides*. 2006;27:1638–43.
70. Degen L, Drewe J, Piccoli F, Gräni K, Oesch S, Bunea R, et al. Effect of CCK-1 receptor blockade on ghrelin and PYY secretion in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R1391–9.
71. Poppitt SD, Leahy FE, Keogh GF, Wang Y, Mulvey TB, Stojkovic M, et al. Effect of high-fat meals and fatty acid saturation on postprandial levels of the hormones ghrelin and leptin in healthy men. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(1):77–84.
72. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001b;50:707–9.
73. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3997–4000.
74. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51:124–29.
75. Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol*. 2002;14:555–60.
76. Gelling RW, Overduin J, Morrison CD, Morton GJ, Frayo RS, Cummings DE, et al. Effect of uncontrolled diabetes on plasma ghrelin concentrations and ghrelin-induced feeding. *Endocrinology*. 2004;145:4575–82.
77. Kraemer RR, Durand RJ, Acevedo EO, Johnson LG, Kraemer GR, Hebert EP, et al. Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin. *Exp Biol Med*. 2004;229:240–46.
78. King NA, Tremblay A, Blundell JE. Effects of exercise on appetite control: implications for energy balance. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29:1076–89.
79. King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise induced suppression of appetite: Effects of food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48:715–24.

80. Jorgensen JO, Krag M, Kanaley J, Moller J, Hansen TK, Moller N, et al. Exercise, hormones, and body temperature, regulation and action of GH during exercise. *Endocrinol Invest.* 2003;26(9):838-42.
81. Schmidt A, Maier C, Schaller G, Nowotny P, Bayerle-Eder M, Buranyi B, et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res.* 2004;36:174–77.
82. Burns SF, Broom DR, Miyashita M, Mundy C, Stensel DJ. A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci.* 2006;24(0):1-8.
83. Jurimae J, Hofmann P, Jurimae T, Palm R, Maestu J, Purge P, et al. Plasma ghrelin responses to acute sculling exercises in elite male rowers. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99:467–74.
84. Dall R, Kanaley J, Hansen TK, Moller N, Christiansen JS, Hosoda H, et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:65–70.
85. Kallio J, Pesonen U, Karvonen MK, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, et al. Enhanced Exercise-Induced GH Secretion in Subjects with Pro7 Substitution in the Prepro-NPY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5348–52.
86. Erdmann J, Tahbaz R, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdziarra V. Plasma ghrelin levels during exercise - Effects of intensity and duration. *Regul Pept.* 2007;43:127-35.
87. Marzullo P, Salvadori A, Brunani A, Verti B, Walker GE, Fanari P, et al. Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clin Endocrinol. (Oxf).* 2008;69(6):970-1.
88. Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(1):R29-35.
89. Andersson U, Treebak JT, Nielsen JN, Smith KL, Abbott CR, Small CJ, et al. Exercise in rats does not alter hypothalamic AMP-activated protein kinase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329:719–25.
90. Kraemer RR, Durand RJ, Hollander DB, Tryniecki JL, Hebert EP, Castracane VD. Ghrelin and other glucoregulatory hormone responses to eccentric and concentric muscle contractions. *Endocrine.* 2004;24(1):93-8.
91. Takano H, Morita T, Asada HIK, Kato M, Hirose KUK, Matsumoto A, et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol.* 2005;95:65–73.
92. Ebal E, Cavalie H, Michaux O, Lac G. Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. *Appetite.* 2007;49:521–24.
93. Garcia JM, Iiyer D, Poston WSC, Marcelli M, Reeves R, Foreyt J, et al. Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity.* 2006;14:1716–23.

94. Morpurgo PS, Resnik M, Agosti F, Cappiello V, Sartorio A, Spada A. Ghrelin secretion in severely obese subjects before and after a 3-week integrated body mass reduction program. *Endocrinol Invest.* 2003;26(8):723-7.
95. Foster-Schubert KE, McTiernan A, Frayo RS, Schwartz RS, Rajan KB, Yasui Y, et al. Human Plasma Ghrelin Levels Increase during a One-Year Exercise Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):820–25.
96. Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK, Richard EL, et al. circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2659–64.
97. Leidy HJ, Dougherty KA, Frye BR, Duke KM, Williams NI. Twenty-four-hour ghrelin is elevated after calorie restriction and exercise training in non-obese women. *Obesity.* 2007;15:446–55.
98. Ravussin E, Tschop M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4547-51.
99. Romon M, Lebel P, Velly C, Marecaux N, Fruchart JC, Dallongeville J. Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *Am J Physiol.* 1999;277(5Pt1):E855–61.
100. Cheng MH, Bushnell D, Cannon DT, Kern M. Appetite regulation via exercise prior or subsequent to high-fat meal consumption. *Appetite.* 2009;52(1):193-8.
101. Zandstra EH, Mathey MF, Graaf C, van Staveren WA. Short-term regulation of food intake in children, young adults and the elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(3):239–46.
102. Moore MS, Dodd CJ, Welsman JR, Armstrong N. Short-term appetite and energy intake following imposed exercise in 9- to 10-year-old girls. *Appetite.* 2004;43(2):127–34.
103. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol.* 2007;93:251-58.
104. Christ ER, Zehnder M, Boesch C, Trepp R, Mullis PE, Diem P, et al. The effect of increased lipid intake on hormonal responses during aerobic exercise in endurance-trained men. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:397–403.
105. Zoladz JA, Konturek SJ, Duda K, Majerczak J, Isliwowski Z, Grandys M, 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. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(1):63-85.

CAPÍTULO V

ARTIGO DE REVISÃO

Grelina e Homeostase Energética: O Papel dos Nutrientes e do Exercício Físico

Ghrelin and Energy Homeostasis: The Role of Nutrients and Physical Activity

Geórgia Franco Becker – Graduada em Nutrição pela UFRGS, Especialista em Fisiologia do Exercício (UFRGS), Mestranda em Ciências do Movimento Humano (UFRGS), Nutricionista do Centro de Reabilitação da PUCRS.

Alvaro Reischak de Oliveira – Doutor em Ciências Biológicas (Fisiologia) UFRGS, Docente da Escola de Educação Física da UFRGS, Orientador do PPG em Ciências do Movimento Humano UFRGS.

Resumo

Nos últimos anos tem sido dada cada vez mais atenção a vários elementos envolvidos na regulação do balanço energético. Dentre estes elementos se destaca a grelina. A grelina foi recentemente identificada e é um hormônio peptídico envolvido no controle do apetite e homeostase energética. A acilação da grelina é essencial para a regulação do apetite. A ingestão de alimentos altera a homeostase energética por levar a um balanço energético positivo. Mudanças pós-prandiais na grelina plasmática parecem ser dependentes da composição de macronutrientes da refeição. Por outro lado, a atividade física é um fator que influencia a manutenção do peso corporal, pois leva a um balanço energético negativo, aumentando o gasto de energia. A grelina total parece não sofrer alteração após o exercício aeróbico e de força de curta duração, enquanto a acilada mostra-se diminuída. Exercícios a longo prazo parecem estimular o aumento dos níveis de grelina total em resposta a uma perda de peso por eles induzida.

Unitermos: grelina, ingestão de alimentos, apetite, nutrientes, exercício

Abstract

In recent years increasing attention has been given to various elements involved in the regulation of energy balance. Among these elements stands out ghrelin. Ghrelin was recently identified and it is a peptide hormone involved in the control of appetite and energy homeostasis. Acylation of ghrelin is essential for the regulation of appetite. Food intake alters energy homeostasis by generating a positive energy balance. Postprandial changes in plasma ghrelin appear to be dependent on the macronutrient composition of the meal. Moreover, physical activity is a factor that influences body weight maintenance, because it leads to a negative energy balance by increasing energy expenditure. Total ghrelin does not seem to change after short duration aerobic and strength exercises, while acylated ghrelin shows a decrease. Long-term exercises seem to lead to increased levels of total ghrelin by inducing weight loss.

Keywords: ghrelin, food intake, appetite, nutrients, exercise

Introdução

A coordenação da ingestão dietética e do gasto energético resulta de uma resposta integrada de sinais neurais e humorais que se originam de diferentes órgãos: do cérebro, trato gastrintestinal, incluindo o estômago, o intestinal delgado proximal e distal, o cólon e o pâncreas. Estes sinais metabólicos e endócrinos são então recebidos e processados por áreas específicas do sistema nervoso central (SNC) em uma resposta coordenada objetivando a adequação de ambos, a ingestão e o gasto energético (NEARY, GOLDSTONE, BLOOM, 2004).

Grelina

A grelina é um hormônio que foi recentemente identificado em ratos por Kojima et al. (1999). Origina-se da palavra Ghre, que significa *growth hormone release*, e revela sua primeira função identificada, que consiste na sua ligação ao Receptor do Hormônio de Crescimento (GHS-R1), estimulando sua liberação. Os receptores GHS-R1 estão concentrados no SNC, mas estão presentes também em outros tecidos periféricos. Assim, a grelina apresenta efeitos que incluem: 1) estímulo da secreção lactotrófica e corticotrófica e inibição do eixo gonadal; 2) atividade orexígena acoplada ao controle do gasto energético; e 3) controle da motilidade gástrica e secreção de ácido, assim como da função pancreática exócrina e endócrina (MUCCIOLI et al., 2002).

A grelina é um peptídeo composto por 28 aminoácidos e encontrada sob duas isoformas, a forma acilada e a não-acilada. O peptídeo sofre uma modificação pós-transcricional na qual o resíduo 3 de serina é covalentemente ligado a um ácido graxo de cadeia média, tipicamente um ácido octanóico, por meio de uma ligação éster. Este tipo de acilação é exclusiva da grelina e é necessária para o peptídeo atravessar a barreira hemato-encefálica e essencial para ligar-se a seu receptor clássico, o GHS-R1. Conseqüentemente, muitas das ações biológicas da grelina, especialmente aquelas envolvendo efeitos endócrinos e anabólicos, requerem a acilação da grelina (van der LELY, 2004). Em humanos, diferente da grelina acilada, a grelina não-acilada parece não ser importante para a regulação do apetite, entretanto ela possui ações não endócrinas, como efeitos cardioprotetores e antiproliferativos (BROOM et al., 2007).

O principal sítio de síntese de grelina é o estômago. Este peptídeo também é encontrado em outras porções do trato gastrointestinal, incluindo o duodeno, o íleo e o cólon. Uma menor quantidade de grelina é produzida em outros diversos tecidos como os pulmões, as ilhotas pancreáticas, gônadas, córtex adrenal, placenta, rins e outros (KOJIMA et al., 1999; van der LELY, 2004).

Apesar de a grelina poder exercer várias ações biológicas, seu papel na regulação da homeostase energética é geralmente visto como sua função mais importante (CUMMINGS, 2006). O SNC recebe os sinais relacionados à saciedade, provindos do trato gastrointestinal via aferentes vagais e, humoralmente, através de peptídeos derivados do trato gastrointestinal. A grelina acilada atravessa a barreira hemato-encefálica e estimula a ingestão de alimentos atuando nos sítios envolvidos no processo de alimentação e gasto energético do SNC (MUCCIOLI et al., 2002).

Grelina e os Macronutrientes

Trabalhos mostram que os níveis de grelina flutuam não apenas em resposta ao jejum e à alimentação, mas também sensivelmente a composição da dieta (AWAR et al., 2005; TANNOUS dit EL KHOURY et al., 2006). Mudanças pós-prandiais na grelina plasmática parecem ser dependentes da composição de macronutrientes da refeição (AWAR et al., 2005). Acredita-se que a ingestão de energia suprima a grelina em uma ordem de eficácia em ratos e humanos de: carboidratos > proteínas > lipídios (CUMMINGS, FOSTER-SCHUBERT, OVERDUIN, 2005).

Dentre os diferentes macronutrientes, os carboidratos parecem ser os mais efetivos em suprimir as concentrações de grelina pós-prandial (TANNOUS dit EL KHOURY et al., 2006; MONTELEONE et al., 2003). Concentrações diminuídas de grelina têm sido observadas após a administração intravenosa ou oral de glicose (SHIYA et al., 2002), assim como após a ingestão de carboidrato simples ou complexo (BLOOM et al., 2005, STEVENSON et al., 2009). Weigle et al. (2003), reportaram que a redução dos níveis plasmáticos de grelina induzidos por refeição foram maiores após duas semanas seguindo uma dieta rica em carboidratos do que uma dieta isocalórica moderada em lipídios. Em outro trabalho, Monteleone et al. (2003), verificou que uma refeição rica em carboidratos induz a uma maior supressão pós-prandial dos níveis de grelina e sensação de fome do que uma refeição isocalórica rica em lipídios.

Os estudos realizados para verificar o efeito das proteínas nos níveis pós-prandiais de grelina têm mostrado resultados controversos. Em alguns estudos a concentração de grelina pós-prandial não mudou (GREENMAN et al., 2004) ou mostrou-se até mesmo aumentada após a ingestão de refeições ricas em proteínas de origem animal (ERDMANN, LIPPL, SCHUSDZIARRA, 2003; ERDMANN et al., 2006) ou doses fisiológicas de aminoácidos essenciais (GROSCHL et al., 2003). Entretanto, refeições ricas em proteínas a base do leite (AWAR et al., 2005; BLOM, LLUCH, STAEUM, 2006) ou pré-cargas das proteínas do soro do leite caseína, soja e glúten (BOWEN, NOAKES, CLIFTON, 2006; BOWEN et al., 2006b) causaram uma supressão prolongada dos níveis de grelina.

Resultados discrepantes são reportados em relação ao efeito de refeições ricas em lipídios sobre os níveis de grelina. Alguns estudos mostram que a infusão de lipídios parece não afetar as concentrações de grelina (MURRAY, LE ROUX, GOUVEIA, 2006). Outros trabalhos demonstram que após a ingestão oral de dieta rica em lipídios, os níveis de grelina têm se mostrado aumentados (ERDMANN et al., 2006) ou diminuídos (TANNOUS dit EL KHOURY et al., 2006; MONTELEONE et al., 2003; GREENMAN et al., 2004; ERDMANN, LIPPL, SHUSDZIARRA, 2003). Entretanto, quando comparado a dietas ricas em carboidratos ou proteínas, os lipídios parecem exercer um efeito supressivo menor sobre os níveis de grelina (OVERDUIN et al., 2005). Estudos sugerem que a supressão de grelina induzida por lipídios também depende da digestão do lipídio. O efeito intraduodenal dos ácidos graxos na secreção de grelina parece ser dependente do comprimento da cadeia do ácido graxo. Ácidos graxos de cadeia longa suprimem marcadamente a grelina plasmática, enquanto ácidos graxos

de cadeia média parecem ser inefetivos (FELTRIN et al., 2006). Poppit et al. (2006), verificaram o efeito da ingestão de ácidos graxos com diferentes saturações (saturados ou insaturados), sobre os níveis de grelina e concluíram que a composição dos ácidos graxos não leva a diferentes efeitos nos níveis de grelina.

Propõe-se que em termos de resposta metabólica à ingestão de alimentos, mudanças nos níveis de glicose e insulina seria o principal mecanismo determinante da supressão de grelina. A refeição rica em carboidratos induz a um maior aumento de glicose e insulina em relação aos níveis basais quando comparado às refeições ricas em proteínas ou lipídios. Entretanto, é improvável que a supressão de grelina relacionada aos nutrientes seja dirigida unicamente pela glicose e insulina circulantes, apesar destes fatores contribuírem para esta resposta (OVERDUIN et al., 2005).

Grelina e o Exercício Físico

A importância do exercício físico na regulação do apetite, balanço energético e peso corporal têm sido amplamente reconhecida. Sabe-se que o exercício físico induz a várias mudanças nos hormônios do sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical (JURIMAE, JURIMAE, PURGE, 2007; KRAEMER et al., 2004). A habilidade do exercício em criar um balanço energético negativo, leva não somente a um impacto direto no balanço energético, mas também um impacto indireto por seu potencial de modular a ingestão energética (KING, BURLEY, BLUNDELL, 1994).

Exercício de Curta Duração:

Apesar de o exercício vigoroso induzir à supressão do apetite (KING, BURLEY, BLUNDELL, 1994), a maioria dos estudos demonstra que não há mudança nas concentrações plasmáticas de grelina total após exercício agudo com duração igual ou inferior a 60 minutos de corrida (KRAEMER et al., 2004; JORGENSEN et al., 2003 ; SCHMIDT et al., 2004; BURNS et al., 2006), remo (JURIMAE et al., 2007), ciclismo (DALL et al., 2002; KALLIO et al., 2001; ERDMANN et al., 2007) ou após exercício de força (KRAEMER et al., 2004b; TAKANO et al., 2005).

Exercício Crônico

Estudos com intervenções de exercícios a longo prazo demonstram que os níveis de grelina aumentam em resposta a perda de peso induzida pelo exercício por um

feedback negativo que regula o peso corporal (GARCIA et al., 2006; FOSTER-SCHUBERT et al., 2005; LEIDY et al., 2004; LEIDY et al., 2007). Entretanto, observa-se que esta resposta também ocorre quando a perda de peso é induzida apenas por restrição calórica da dieta ou quando a dieta e o exercício físico são utilizados em conjunto. Assim, as mudanças nos níveis de grelina parecem ser sensíveis à mudanças no peso corporal resultantes de um déficit energético geral, independente de efeitos específicos de ingestão nutricional reduzida e/ou exercício físico (GARCIA et al., 2006; FOSTER-SCHUBERT et al., 2005; LEIDY et al., 2004; LEIDY et al., 2007).

Grelina, Exercício Físico e os Macronutrientes

A ingestão de alimentos e o exercício agudo podem influenciar de forma significativa a fome e a saciedade (KING, BURLEY, BLUNDELL, 1994). Trabalhos verificaram o efeito do exercício aeróbico associado ao consumo de refeição rica em lipídios e concluíram que apesar de se observar redução do apetite durante o exercício não houve alteração nos níveis de grelina total (CHENG et al., 2009; MARTINS et al., 2007 103, BURNS et al., 2006). Por outro lado, estudos envolvendo exercícios agudos aeróbicos (BROOM et al., 2007; BROOM et al., 2009) e de força (BROOM et al., 2009) associados ao consumo de refeição rica em lipídios mostrou diminuição do apetite e também dos níveis de grelina acilada, demonstrando a ação direta da grelina acilada no SNC e conseqüentemente na regulação da saciedade.

Considerações Finais:

A ingestão de alimentos e o exercício físico demonstram ser capazes de levar à supressão dos níveis de grelina e esta supressão relaciona-se com a diminuição do apetite. Um melhor entendimento do papel destas variáveis na regulação da fome e da homeostase energética possibilitará uma prescrição nutricional mais efetiva para o controle do peso corporal. Estudos são necessários para estabelecer as distribuições mais adequadas de macronutrientes na refeição e as características dos exercícios físicos mais apropriados para que, em conjunto, atinja-se o êxito da estratégia nutricional.

Referências

1. AWAR, R.A.L. et al. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci.*, v.109, p.405–411, 2005.

2. BLOM, W.A.; LLUCH, A.; STAEU, A. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr.*, v.83, p.211–20, 2006.
3. BLOM W.A.M. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr.*, v.81, p.367–75, 2005.
4. BOWEN, J.; NOAKES, M.; CLIFTON P.M. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.91, p.2913–9, 2006.
5. BOWEN, J. et al. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.91, p.1477–83, 2006b.
6. BROOM, D.R. et al. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, v.296, n.1, p.29–35, 2009.
7. BROOM, D.R. et al. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol.*, v.102, p.2165–2171, 2007.
8. BURNS, S.F. et al. A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci.*, v.24, n.0, p.1–8, 2006.
9. CHENG, M.H. et al. Appetite regulation via exercise prior or subsequent to high-fat meal consumption. *Appetite*, v.52, n.1, p.193–8, 2009.
10. CUMMINGS, D.E.; FOSTER-SCHUBERT K.E.; OVERDUIN J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets.*, v.6, n.2, p.153–69, 2005.
11. CUMMINGS D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.*, v.89, p.71–84, 2006.
12. DALL, R. et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *Eur J Endocrinol.*, v.147, p.65–70, 2002.
13. ERDMANN, J. et al. Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. *Regul Pept.*, v.135, p.23–9, 2006.
14. ERDMANN, J.; LIPPL, F.; SCHUSDZIARRA, V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept.*, v.116, p.101–7, 2003.
15. ERDMANN, J. et al.. Plasma ghrelin levels during exercise - Effects of intensity and duration. *Regul Pept.*, v.43, p.127–135, 2007.
16. FELTRIN, K.L. et al. Effect of fatty acid chain length on suppression of ghrelin and stimulation of PYY, GLP-2 and PP secretion in healthy men. *Peptides*, v.27, p.1638–43, 2006.
17. FOSTER-SCHUBERT, K.E. et al. Human Plasma Ghrelin Levels Increase during a One-Year Exercise Program. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.90, n.2, p.820–825, 2005.
18. GARCIA, J.M. et al. Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity*, v.14, p.1716–1723, 2006.
19. GREENMAN, Y. et al. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin Endocrinol. (Oxf)*, v.60, p.382–8, 2004.

20. GROSCHL, M. et al. Endocrine responses to the oral ingestion of a physiological dose of essential amino acids in humans. *J Endocrinol.*, v.179, p.237–44, 2003.
21. JORGENSEN, J.O. et al. Exercise, hormones, and body temperature, regulation and action of GH during exercise. *Endocrinol Invest.*, v.26, n.9, p.838-42, 2003.
22. JURIMAE, J. et al. Plasma ghrelin responses to acute sculling exercises in elite male rowers. *Eur J Appl Physiol.*, v.99, p.467–474, 2007.
23. JURIMAE, J.; JURIMAE, T.; PURGE, P. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Exp Biol Med.*, v.232, p.904–909, 2007.
24. KALLIO, J. et al. Enhanced Exercise-Induced GH Secretion in Subjects with Pro7 Substitution in the Prepro-NPY. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.86, n.11, p.5348–5352, 2001.
25. KING, N.A.; BURLEY, V.J.; BLUNDELL, J.E. Exercise induced suppression of appetite: Effects of food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr.*, v.48, p.715-724, 1994.
26. KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, v.402, p.656-660, 1999.
27. KRAEMER, R.R. et al. Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin. *Exp Biol Med.*, v.229, p240–246, 2004.
28. KRAEMER, R.R. et al. Ghrelin and other glucoregulatory hormone responses to eccentric and concentric muscle contractions. *Endocrine*, v.24, n.1, p.93-8, 2004b.
29. LEIDY, H.J. et al. Twenty-four-hour ghrelin is elevated after calorie restriction and exercise training in non-obese women. *Obesity*, v.15, p.446–455, 2007.
30. LEIDY, H.J. et al. circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.89, p.2659–2664, 2004.
31. MARTINS, C. et al. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol.*, v.93, p.251-258, 2007.
32. MARZULLO, P. et al. Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clin Endocrinol. (Oxf)*, v.69, n.6, p.970-1, 2008.
33. MONTELEONE, P. et al.. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.88, n.11, p.5510-4, 2003.
34. MUCCIOLI, G. et al. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol.*, v.440, p.235–254, 2002.
35. MURRAY C.D.; le ROUX C.W.; GOUVEIA C. The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. *Clin Nutr.*, v.25, p.626–33, 2006.
36. NEARY, N.M.; GOLDSTONE, A.P.; BLOOM, S.R. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol.*, v.60, p.153–160, 2004.
37. OVERDUIN, J. et al. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*, v.146, p.845–850, 2005.

38. POPPIT, S.D. et al. Effect of high-fat meals and fatty acid saturation on postprandial levels of the hormones ghrelin and leptin in healthy men. *Endocrinology*, v.147, n.1, p.23-30, 2006.
39. SCHMIDT, A. et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res.*, v.36, p.174–177, 2004.
40. SHIYA, T. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.87, p.240–4, 2002.
41. STEVENSON, E.J. et al. Fat Oxidation during Exercise and Satiety during Recovery Are Increased following a Low-Glycemic Index Breakfast in Sedentary Women. *J Nutr.*, v.139, n.5, p.890-7, 2009.
42. TAKANO, H. et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol.*, v.95, p.65–73, 2005.
43. TANNOUS dit EL KHOURY, D. et al. Variations in postprandial ghrelin status following ingestion of high-carbohydrate, high-fat, and high-protein meals in males. *Ann Nutr Metab.*, v.50, n.3, p.260-9, 2006.
44. van der LELY, A.J. et al. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.*, v.25, n.3, p.426-57, 2004.
45. WEIGLE, D.S. et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.88, p.577–1586, 2003.

CAPÍTULO VI

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Investigar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio associada ao consumo de uma refeição rica em carboidratos sobre as concentrações plasmáticas de grelina acilada e a sensação de fome.

Objetivos Específicos

- ❖ Verificar o efeito do consumo de uma refeição rica em carboidratos sobre os níveis plasmáticos de grelina acilada, insulina, glicose, colesterol total e triglicerídeos;
- ❖ Verificar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio após o consumo de uma refeição rica em carboidratos sobre os níveis plasmáticos de grelina acilada, insulina, glicose, colesterol total e triglicerídeos;
- ❖ Avaliar a sensação de fome dos indivíduos após o consumo de uma refeição rica em carboidratos;
- ❖ Avaliar a sensação de fome dos indivíduos após uma sessão de exercício aeróbio precedido pelo consumo de uma refeição rica em carboidratos;
- ❖ Analisar a existência de relação entre os parâmetros bioquímicos acima citados em diferentes momentos do Protocolo de Estudo.

HIPÓTESES

Com base na literatura, levantam-se as seguintes hipóteses:

H1 – Os níveis de grelina acilada e a sensação de fome se encontrarão suprimidos após o consumo da refeição;

H2 - Os níveis de grelina acilada e a sensação de fome se encontrarão suprimidos em resposta à sessão de exercício realizada após o consumo da refeição;

H3 – A supressão dos níveis de grelina acilada e da sensação de fome se manterá por mais tempo durante o protocolo que envolver exercício, quando comparado ao protocolo controle;

H4 – Haverá relação dos níveis de grelina acilada com a sensação de fome e com os demais parâmetros sanguíneos mensurados ao longo dos protocolos.

CAPÍTULO VII

ARTIGO ORIGINAL: RESPOSTAS DE GRELINA ACILADA E DE SENSAÇÃO DE FOME AO EXERCÍCIO AERÓBIO ASSOCIADO AO CONSUMO DE REFEIÇÃO RICA EM CARBOIDRATOS.

RESUMO

OBJETIVO: Investigar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio associada a uma refeição rica em carboidratos (CHO) sobre as concentrações plasmáticas de grelina acilada e a sensação de fome.

MATERIAIS E MÉTODOS: Oito voluntários homens saudáveis participaram de dois protocolos de estudo, exercício (PE) e controle (PC). No PE, os participantes compareceram ao laboratório e consumiram uma refeição rica em CHO, e após um período de 2 h em repouso, realizaram 60 minutos de exercício em cicloergômetro com intensidade 10% abaixo do segundo limiar ventilatório (LV2). Após o exercício, permaneceram mais 1 h em repouso. No PC, após o consumo da refeição rica em CHO, os indivíduos permaneceram apenas em repouso durante todo o protocolo. Cinco coletas de sangue foram realizadas ao longo dos protocolos para determinar os níveis de grelina acilada, glicose, insulina, colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG). A sensação de fome foi avaliada por meio de uma escala visual.

RESULTADOS: Houve supressão da fome após o consumo da refeição no PE e PC ($p=0,028$ e $p=0,011$, respectivamente). A fome voltou a aumentar no PC no período referente à sessão de exercício ($p=0,017$) e permaneceu suprimida, sem diferenças significativas, no PE. Os níveis de grelina acilada estavam suprimidos no PE quando comparado ao PC ao final do exercício ($24,4\pm 8,1$ vs. $55,8\pm 33,3$ pg/dl, respectivamente; $p=0,017$). Os resultados mostraram uma associação positiva entre os níveis de grelina acilada e a sensação de fome ($B=0,768$; $P=0,026$; $R^2=0,521$). Observamos correlações inversas entre os níveis de grelina acilada e os níveis de insulina, CT e TG em diferentes momentos/períodos dos protocolos de estudo.

CONCLUSÕES: O exercício proposto manteve a supressão da sensação de fome causada pela refeição. Houve redução dos níveis de grelina acilada ao final da sessão de exercício. Apesar de existir uma associação entre os níveis de grelina acilada e a sensação de fome, fatores adicionais devem estar envolvidos no mecanismo de regulação do apetite. Este fenômeno pode envolver as concentrações de insulina, CT e TG sanguíneos.

Palavras-Chave: grelina, fome, apetite, exercício, macronutrientes, carboidratos

ORIGINAL PAPER: ACYLATED GHRELIN AND HUNGER RESPONSE TO AEROBIC EXERCISE ASSOCIATED WITH A CARBOHYDRATE RICH MEAL.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the effect of an aerobic exercise session associated with a high-carbohydrate (CHO) meal on plasma acylated ghrelin levels and hunger sensation.

MATERIALS AND METHODS: Eight healthy male volunteers participated in two study protocols, exercise (PE) and control (PC). In PE, the participants attended to the laboratory and consumed a high-CHO meal, and after a period of 2 h at rest, performed 60 minutes of exercise on a cycle ergometer with an intensity of 10% below the second ventilatory threshold (LV2). After exercise, they rested for an additional hour. In the PC, after consuming the high-CHO meal, the individuals remained at rest throughout the protocol. Five blood samples were taken over the protocols to determine the levels of acylated ghrelin, glucose, insulin, total cholesterol (CT) and triglycerides (TG). The hunger sensation was assessed using a visual scale.

RESULTS: There was suppression of hunger after eating the meal in PE and PC ($p = 0.028$ and $p = 0.011$). Hunger increased again in PC in the period equivalent to the exercise session ($p = 0.017$) and remained suppressed, without significant differences, in the PE. Acylated ghrelin levels were suppressed in PE when compared to PC at the end of exercise (24.4 ± 8.1 vs. 55.8 ± 33.3 pg / dl, respectively, $p = 0.017$). Results showed a positive association between the levels of acylated ghrelin and hunger sensation ($B=0,768$; $P=0.026$; $R^2=0.521$). We observed inverse correlations between acylated ghrelin levels and insulin, CT and TG levels at different times/periods of the study protocols.

CONCLUSIONS: The exercise session maintained the suppression of hunger sensation caused by the meal. There was a reduction in the acylated ghrelin levels at the end of the exercise session. Although there is an association between the acylated ghrelin levels and hunger sensation, additional factors must be involved in the mechanism of appetite regulation. This phenomenon can involve insulin, CT and TG concentrations.

Key-Words: ghrelin, hunger, appetite, exercise, macronutrients, carbohydrates

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem sido dada cada vez mais atenção a vários elementos envolvidos na regulação do balanço energético. Dentre estes elementos se destaca a grelina. A grelina é um hormônio recentemente identificado em ratos por Kojima et al. (1). É um peptídeo composto por 28 aminoácidos e encontrada sob duas isoformas, a forma acilada e a não-acilada. O tipo de acilação que a molécula sofre é exclusiva da grelina e é necessária para o peptídeo atravessar a barreira hemato-encefálica. Conseqüentemente, muitas das ações biológicas da grelina, especialmente aquelas envolvendo efeitos endócrinos e anabólicos, requerem a sua acilação (2). O principal sítio de síntese de grelina é o estômago. Este peptídeo também é encontrado em outras porções do trato gastrointestinal, incluindo o duodeno, o íleo e o cólon. Uma menor quantidade de grelina é produzida em outros diversos tecidos como os pulmões, as ilhotas pancreáticas, gônadas, córtex adrenal, placenta, rins e outros (1,2). Apesar de a grelina poder exercer várias ações biológicas, seu papel na regulação da homeostase energética é geralmente visto como sua função mais importante (3). O sistema nervoso central (SNC) recebe os sinais relacionados à saciedade, via aferentes vagais e através de peptídeos, ambos provindos do trato gastrointestinal. A grelina acilada atravessa a barreira hemato-encefálica e estimula a ingestão de alimentos atuando principalmente no metencéfalo e no hipotálamo, sítios do SNC envolvidos no processo de alimentação e gasto energético (4).

Os perfis plasmáticos de 24 horas de grelina revelam um marcante aumento de seus níveis no momento pré-prandial e a diminuição de seus níveis no momento pós-prandial a cada refeição (5,6). Trabalhos mostram que os níveis de grelina flutuam não apenas em resposta ao jejum e à alimentação, mas também sensivelmente à composição da dieta (7,8). Mudanças pós-prandiais na grelina plasmática parecem ser dependentes da composição de macronutrientes da refeição (7). Acredita-se que a ingestão de energia suprima a grelina em uma ordem de eficácia em ratos e humanos de: carboidratos > proteínas > lipídios (9). Dentre os diferentes macronutrientes, os carboidratos parecem ser os mais efetivos em suprimir as concentrações de grelina pós-prandial (8,10). Concentrações diminuídas de grelina têm sido observadas após a administração intravenosa ou oral de glicose (11), assim como após a ingestão de carboidrato simples ou complexo (12,13). Tannous dit el Khoury et al. (8), observaram redução dos níveis plasmáticos de grelina induzida tanto por refeição rica em carboidrato, quanto por

refeição rica em proteína e rica em lipídios. Entretanto, a refeição rica em carboidratos foi a que induziu à supressão mais significativa dos níveis de grelina no período pós-prandial em comparação às outras duas refeições. Em outro trabalho, Monteleone et al. (10), verificaram que uma refeição rica em carboidratos induziu a uma maior supressão pós-prandial dos níveis de grelina e sensação de fome do que uma refeição isocalórica rica em lipídios.

A importância do exercício físico na regulação do apetite, balanço energético e peso corporal têm sido amplamente reconhecida. Sabe-se que o exercício físico induz a várias mudanças nos hormônios do sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical (14,15). A habilidade do exercício em criar um balanço energético negativo, leva não somente a um impacto direto no balanço energético, mas também a um impacto indireto por seu potencial de modular a ingestão energética (16). Apesar de o exercício vigoroso induzir à supressão do apetite (16), a maioria dos estudos demonstra que não há mudança nas concentrações plasmáticas de grelina total após exercício agudo com duração igual ou inferior a 60 minutos de corrida (15,17-19), remo (20), ciclismo (21-24) ou após exercício de força (25,26). Por outro lado, estudos envolvendo exercícios agudos aeróbicos (27,28) e de força (28) mostraram diminuição do apetite e também dos níveis de grelina acilada, demonstrando a ação direta da grelina acilada no SNC e conseqüentemente na regulação da saciedade.

Apesar de muitos estudos analisarem o efeito do exercício de curta duração ou do consumo de uma refeição sobre o apetite, trabalhos examinando o efeito interativo potencial das duas variáveis são escassos. Alimentar-se antes da realização do exercício físico, ao contrário de realizar o exercício em jejum, tem mostrado melhorar o desempenho durante a atividade (29,30). Adicionalmente, muitos consensos recomendam que a alimentação antes do treino deve ser rica em carboidratos (31-34). Entretanto, não são claros os efeitos destas recomendações sobre o apetite e sobre os fatores envolvidos na sua regulação em praticantes de exercício físico. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio em cicloergômetro, associado ao consumo prévio de uma refeição rica em carboidratos sobre as concentrações plasmáticas de grelina acilada e a sensação de fome.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do Estudo. Este estudo seguiu um modelo de corte transversal, quase experimental, com o indivíduo controle dele mesmo.

População e Amostra. O protocolo do estudo está de acordo com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade (n°2008153). Oito voluntários homens hígidos assinaram o termo de consentimento para a participação no estudo. Todos os participantes eram fisicamente ativos, não-fumantes; não estavam realizando qualquer dieta e mantiveram o peso estável nos seis meses prévios ao estudo; não apresentavam problemas gástricos/digestivos ou doenças cardiovasculares, apresentavam a pressão arterial de repouso $< 140 \times 90$ mmHg e não estavam em uso de nenhuma medicação. Para que pudessem ser incluídos no estudo, os voluntários deveriam apresentar um consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) em cicloergômetro acima de $40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. A tabela 1 descreve as características dos participantes.

Tabela 1. Características dos participantes (n=8).

Característica	Média \pm dp
Idade (anos)	27,63 \pm 5,07
Massa Corporal (kg)	74,70 \pm 7,53
Estatura (m)	1,77 \pm 0,06
Perímetro da Cintura (cm)	81,00 \pm 5,95
IMC ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	24,04 \pm 2,73
Gordura Corporal (%)	14,99 \pm 6,63
Consumo Máximo de Oxigênio ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	54,88 \pm 7,57

Onde IMC = índice de massa corporal.

Seqüência experimental. Antes das visitas principais os participantes compareceram ao laboratório para uma sessão preliminar quando foram coletados dados antropométricos e realizado o teste de $VO_{2máx}$. Após a sessão preliminar, ocorreu ao menos uma semana de intervalo entre o teste do $VO_{2máx}$ e o início das sessões principais de estudo. Os sujeitos participaram de dois protocolos principais, exercício e controle. No protocolo exercício, os participantes compareceram ao laboratório em jejum de 12 horas e consumiram uma refeição rica em carboidratos. Permaneceram duas horas em repouso, quanto então, realizaram uma sessão de uma hora de exercício em cicloergômetro com intensidade de 10% abaixo do segundo limiar ventilatório (LV2). Após o término do exercício permaneceram uma hora em repouso. No protocolo controle, após o consumo da refeição rica em carboidratos, os indivíduos permaneceram apenas em repouso ao invés de realizarem o exercício, pelo mesmo tempo total de duração do protocolo exercício. Coletas de sangue foram realizadas ao longo dos experimentos para determinação dos níveis de grelina acilada plasmática e das concentrações de glicose, insulina, triglicérides e colesterol total. Adicionalmente, a

sensação de fome foi avaliada ao longo dos protocolos através de uma escala visual. Houve um intervalo médio de duas semanas entre a primeira e a segunda visita principal.

Antropometria. A determinação da massa corporal foi realizada com precisão de 0,1 kg (balança eletrônica PS 180, Urano, Brasil). A estatura foi mensurada com precisão de 1 mm, utilizando um estadiômetro constituído por escala métrica com base fixa ao solo. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido dividindo-se a massa corporal (kg) pela estatura (m) elevada ao quadrado. O perímetro da cintura foi aferido no ponto de menor perímetro entre a crista ilíaca e a última costela. As dobras cutâneas foram mensuradas em sete locais (tríceps, subescapular, peitoral, axilar, abdômen, supra-ilíaca, coxa), utilizando um plicômetro Lange (Beta Technology Inc., Cambridge, Maryland) de acordo com o método preconizado pela ISAK (35). As medidas das dobras cutâneas foram utilizadas para calcular os valores de percentual de gordura (36).

Determinação do Consumo Máximo de Oxigênio. O consumo máximo de oxigênio foi determinado utilizando um sistema de ergoespirometria de circuito aberto por analisador de gases (CPX/D, MGC, USA). O teste em cicloergômetro (The Bike, Cibex, USA), foi realizado segundo protocolo em rampa. O protocolo consistiu de uma carga inicial de 50 Watts (W), com incremento de $25 \text{ W} \cdot \text{min}^{-1}$ até a exaustão, e recuperação de três minutos a 50 W. A cadência de pedalada deveria ser mantida entre 60 e 90 rpm, ou seja, a rotação na qual o participante se sentisse mais confortável (37). A frequência cardíaca (FC) foi monitorada utilizando telemetria de curta distância (S610, Polar Electro Oy, Finland). Os participantes foram verbalmente estimulados para que realizassem o esforço máximo durante o teste. O teste teve duração máxima de 8-12 minutos de acordo com as recomendações do *American College of Sports Medicine* (ACSM) e poderia ser interrompido a qualquer momento pelo participante ou pelo avaliador se o participante apresentasse incapacidade de manutenção da rotação, platô na curva do VO_2 , FC próxima da máxima predita ($220 - \text{idade}$) ou qualquer outra situação que colocasse em risco sua integridade (38).

Determinação do Segundo Limiar Ventilatório. A análise para a determinação do segundo limiar ventilatório foi realizada pelo método *Breath by Breath*, e a partir destes dados foram produzidos os gráficos da ventilação (VE), dos equivalentes ventilatórios (VE/VO_2 e VE/VCO_2) e da taxa de troca respiratória (RER) em função do consumo de oxigênio e do tempo ao longo do teste. O LV2 foi determinado de acordo

com os seguintes critérios: foi considerado como a carga de trabalho associada ao segundo aumento não linear da ventilação (38,39) e a mínima carga em que VE/VO_2 apresenta um aumento concomitante com VE/VCO_2 (38,40). O LV2 foi determinado por dois observadores independentes por inspeção visual dos gráficos. Quando a escolha do limiar diferia entre os investigadores, um terceiro investigador independente era consultado.

Controle Dietético. No dia anterior ao primeiro experimento principal os participantes registraram sua ingestão alimentar utilizando um formulário de Registro Alimentar de 24 horas fornecido pelos pesquisadores. Para minimizar erros na descrição das porções dos alimentos foi elaborado um material com fotos, baseado no Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos (41), o qual foi entregue e explicado aos participantes para que os registros fossem precisamente detalhados e padronizados. Após o preenchimento dos registros pelos indivíduos, todas as anotações foram conferidas por um pesquisador treinado, para que não houvesse nenhuma dúvida quanto ao descrito. No dia anterior ao segundo experimento principal os participantes repetiram a mesma alimentação descrita no registro alimentar de 24 horas. Foi solicitado aos participantes que evitassem o consumo de cafeína e bebidas alcoólicas e que não realizassem exercícios físicos intensos nas 24 horas que antecederem as visitas principais. Nas manhãs dos experimentos principais os participantes compareceram ao laboratório em jejum noturno de 12 horas (não ingeriram nenhuma comida ou líquido, exceto água).

Experimentos Principais. Cada protocolo principal iniciou pela manhã às 8h00 e durou 4,5 h (até as 12h30). Ao chegar ao laboratório o participante repousava por 5 minutos quando então era realizada a coleta de sangue em jejum de 12 horas. Após a coleta de sangue, os indivíduos consumiam a refeição Teste, finalizando-a às 8h30. Nas duas horas que se seguiam os voluntários permaneciam apenas em repouso (lendo, estudando tranquilamente, trabalhando no computador, etc). No protocolo exercício, às 10h30, 2h pós-prandial (PP), era realizada a segunda coleta de sangue e iniciada a sessão de exercício. Às 11h00 (2,5hPP) era realizada a terceira coleta de sangue, este momento era referente à metade da sessão de exercício. Ao término do exercício 11h30 (3hPP) era realizada a quarta coleta de sangue. Uma hora após o término da sessão de exercício, às 12h30 (4hPP) foi realizada a última coleta de sangue. No protocolo controle, as coletas de sangue foram realizadas nos mesmos momentos que no protocolo

exercício, entretanto os indivíduos apenas permaneceram em repouso durante todo o período (Fig. 1).

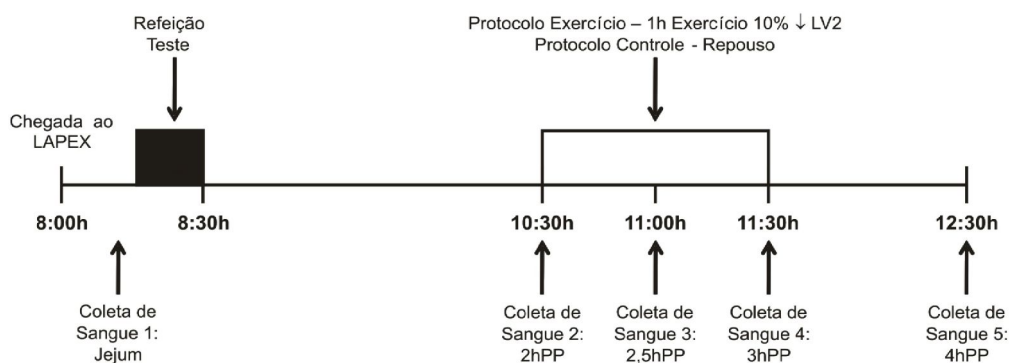


Fig. 1. Esquema ilustrativo referente aos procedimentos realizados pelos voluntários durante a participação no estudo.

Temperatura e Umidade. A temperatura ambiente no protocolo controle e exercício foi de $22,13 \pm 0,64^\circ\text{C}$ e $21,38 \pm 1,06^\circ\text{C}$, respectivamente. A umidade relativa do ar foi de $65,38 \pm 7,56\%$ e $64,5 \pm 7,71\%$ no protocolo controle e exercício, respectivamente. Não houve diferença significativa na temperatura e umidade relativa do ar entre os protocolos.

Refeição Teste. Após chegar ao laboratório e realizar a coleta de sangue em jejum, os indivíduos consumiram uma refeição rica em carboidratos (70% carboidratos, 20% lipídios e 10% proteínas) fornecida pelos pesquisadores. A refeição foi constituída por iogurte integral de morango, aveia em flocos, banana, pão branco e requeijão. A energia provida pela refeição foi calculada individualmente para cobrir o gasto energético com o exercício. O gasto calórico com o exercício foi estimado por meio do consumo de oxigênio obtido durante o teste de consumo máximo de oxigênio. Para o cálculo, foi utilizado o volume de oxigênio consumido por cada indivíduo na intensidade do VO_2 correspondente a 10% abaixo do LV2. Este volume de oxigênio foi convertido em Equivalentes Metabólicos (METs). Baseado no conhecimento de que 1 MET equivale a $4,184 \text{ kJ}$ ou $1,0 \text{ kcal.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (42), calculou-se o gasto calórico de cada participante acrescentando-se os valores de massa corporal (kg) e a duração do protocolo de exercício (1h). As características da refeição Teste oferecida aos participantes foram as seguintes: o conteúdo calórico médio provido foi de $817,5 \pm 116,96 \text{ kcal}$, o que representou a média de $10,96 \pm 1,38 \text{ kcal}$ por kg de peso corporal. A quantidade de macronutrientes oferecida foi de 1,89 g de carboidrato, 0,28 g de proteína e 0,25 g de lipídio por kg de peso corporal. Isto representou uma média $69,97 \pm 0,28\%$ da energia

sendo provida por carboidrato, $10,00 \pm 0,11\%$ por proteína e $20,03 \pm 0,36\%$ por lipídio. Os indivíduos tinham 20 minutos para consumir a refeição. Foi provida água *ad libitum* durante os experimentos. A hora e o volume ingerido foram registrados, a fim de quantificar a ingestão de líquidos nos dois protocolos principais.

Escaia de Fome. Uma escaia visual de 16 pontos validada (19,27) foi utilizada para avaliar a sensação de fome dos participantes. Nos mesmos momentos onde ocorreram as coletas de sangue o teste foi aplicado. Os participantes indicaram seus níveis de percepção de fome, apontando o número que melhor representou seu estado considerando a fome. As frases a seguir estavam inclusas na escaia: “sem fome”, “pouca fome”, “fome” e “muita fome”.

Protocolo de Exercício. O teste principal de exercício em cicloergômetro foi realizado pela manhã, sempre no mesmo horário para todos os indivíduos, duas horas após o consumo da refeição teste. O exercício foi realizado a uma intensidade para atingir o VO_2 correspondente a 10% abaixo do LV_2 pré-determinado. Nos primeiros cinco minutos ocorriam incrementos na carga para que ao final do período se atingisse a intensidade alvo de 10% abaixo do LV_2 . Os participantes continuavam o exercício até que completassem 60 minutos de teste. O consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico foram continuamente monitorados através do sistema de ergoespirometria. A frequência cardíaca foi monitorada utilizando telemetria de curta distância (S610, Polar Electro Oy, Finland).

Análises Sangüíneas. Foram analisados os seguintes parâmetros sanguíneos: grelina acilada, insulina, glicose, triglicérides e colesterol total nos tempos jejum, 2hPP (pré-exercício), 2,5hPP (metade da sessão de exercício), 3hPP (término imediato do exercício) e 4hPP (1h pós-exercício). As coletas de sangue foram realizadas por um profissional treinado e habilitado, seguindo todos os cuidados de higiene e assepsia. Para a coleta de sangue inicial (jejum) e final (4hPP) o sangue foi coletado de uma veia da região antecubital utilizando-se seringas descartáveis de 20 ml. Para as coletas de sangue referentes ao momento do exercício (2hPP, 2,5hPP e 3hPP) em ambos os protocolos foi utilizada uma cânula descartável e esterilizada, aplicada na região antecubital do braço. A cânula foi mantida limpa com solução salina não-heparinizada (9 mg/ml de NaCl). Optamos por utilizar a cânula apenas no momento referente à sessão de exercício para evitar o desconforto associado à sua manutenção por um

período prolongado de tempo. Cada amostra sanguínea coletada correspondeu a um volume de 12 ml. Nas coletas de sangue realizadas com a cânula, os primeiros 2 ml de sangue coletados foram descartados para evitar diluição da amostra.

As amostras de sangue para a análise dos parâmetros insulina, triglicerídeos e colesterol total foram armazenadas em tubos sem anticoagulante e as amostras de sangue para a análise de glicose foram armazenadas em tubos com anticoagulante fluoreto. Estas amostras foram centrifugadas a 3.500 rpm, a 4°C por 10 minutos. O soro, e no caso da glicose o plasma, foram aliqüotados e congelados a -75°C para posterior análise. As concentrações de glicose, triglicerídeos e colesterol total foram analisadas através do método de química seca (Vitros, 5.1FS, Johnson & Johnson, Brasil) e a insulina através de eletroquimioluminescência (E170 Modular, Roche, Brasil). As amostras de sangue para análise de grelina acilada foram armazenadas em tubos com anticoagulante EDTA. Imediatamente após a coleta foi adicionado à amostra 40µl de ácido p-hidroximercuribenzóico. A seguir, a amostra foi centrifugada a 3.500 rpm, a 4°C por 10 minutos. Após a centrifugação o plasma foi aliqüotado em microtubos de 1,5 ml. A seguir foi adicionado 100 µl de ácido clorídrico (1N) para cada 1 ml de plasma. As amostras foram novamente centrifugadas por mais cinco minutos. Após a centrifugação o sobrenadante foi aliqüotado em microtubos de 1,5 ml e congelados a -75°C para posterior análise. A grelina acilada foi determinada com o auxílio de kit específico (SPI BIO, Montigny le Bretonneux, França). A dosagem foi feita a partir de ensaio imunoenzimático com a técnica de anticorpos-duplo, segundo as orientações técnicas observada nas instruções do referido kit, utilizando uma leitora de placa (Biochrom Anthos Multiread 400, Biochrom Ltda.).

Amostras de sangue extras foram coletadas às 2hPP e 3hPP (momentos referente ao início e ao término do exercício) para a análise do hematócrito e hemoglobina. Para a análise do hematócrito foram coletados em duplicata 20 µl de sangue em capilares de microhematócrito não heparinizados. Para a análise da hemoglobina foram coletados 12µl de sangue, analisados através de um medidor de hemoglobina portátil (StatSite M, Brasmédica, Brasil), pelo método de fotometria de refletância, utilizando o princípio da Azidametemoglobina. Estes dados foram utilizados posteriormente para o cálculo do volume plasmático (43).

Plano de Análises. Todas as informações coletadas foram analisadas com o auxílio do programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão

17.0 e *Number Cruncher Statistical System* (NCSS) versão 2007. Todas as variáveis contínuas foram verificadas quanto ao pressuposto de normalidade, através do teste Shapiro-Wilk, e de homocedasticidade de variâncias através do teste de Levene ou do teste de esfericidade de Mauchly. De maneira alternativa, quando os dados não apresentaram esfericidade foi utilizado o fator de correção epsilon de Greenhouse-Geisser. Foi calculada a área sob a curva (AUC) para as concentrações sanguíneas de grelina acilada, glicose, insulina, triglicerídeos, colesterol total e fome versus a curva de tempo, através das regras trapezoidais. O teste-t de Student para amostras pareadas foi utilizado para verificar as diferenças inter-grupos para as variáveis sanguíneas e os valores de AUC para as variáveis sanguíneas e fome nos experimentos. Análise de variância two-way para medidas repetidas foi utilizada para verificar diferenças ao longo do tempo para as concentrações dos parâmetros sanguíneos medidas pelos efeitos isolados do tempo, tratamento e pelo efeito de interação (tempo x tratamento). Para a sensação de fome foi aplicado o teste de Friedman para as comparações intra-grupo e o teste de Wilcoxon para as inter-grupos. Quando apropriados, testes post-hoc foram empregados utilizando o método de Bonferroni ou Wilcoxon. A relação entre as variáveis foi avaliada utilizando o coeficiente do Teste de Correlação Linear Produto Momento de Pearson ou de Spearman. Análise de Regressão Linear Múltipla foi utilizada para verificar o efeito em conjunto dos diferentes parâmetros sanguíneos em estudo sobre a sensação de fome. Um nível de significância de 5% foi adotado. Os dados estão expressos como média \pm desvio padrão, média \pm margem de erro padrão (Fig. 3, 4, 5, 6, 7 e 8) ou mediana \pm valor mínimo e máximo (Fig. 2).

RESULTADOS

Respostas ao Exercício em Cicloergômetro. O consumo de oxigênio relativo a 10% abaixo do LV2 dos participantes foi de $38,42 \pm 4,79$ ml·kg⁻¹·min⁻¹, valor que representou um percentual de $70,16 \pm 3,05\%$ em relação ao VO_{2máx} dos participantes. A carga média mantida durante a sessão de exercício foi de $190,6 \pm 26,52$ watts. A taxa de troca respiratória média foi $0,9 \pm 0,03$. A FC mantida durante a sessão de exercício foi de $164,52 \pm 14,82$ bpm.

Massa Corporal e Ingestão de Líquidos. A ANOVA two-way revelou um efeito de tratamento ($p=0,004$) e de tempo x tratamento ($p=0,004$) para a massa corporal. No protocolo controle a massa corporal foi de $73,74 \pm 7,25$ kg no início do protocolo e de

74,21±7,3 kg ao final do protocolo. No protocolo exercício a massa corporal inicial foi de 73,46±7,29 kg e ao final de 73,14±7,44 kg. A massa corporal ao final do protocolo exercício foi significativamente menor que a massa corporal ao final do protocolo controle (p=0,001). Não houve diferença significativa no volume de água ingerida no protocolo exercício em relação ao protocolo controle (Teste t Student, p=0,229).

Sensação de Fome. A refeição consumida pelos voluntários causou uma supressão na sensação de fome em relação ao jejum no protocolo exercício e controle (p=0,028 e p=0,011, respectivamente). Não houve diferenças entre os protocolos nos escores de fome referentes ao jejum e aos escores às 2hPP. No período referente ao final da sessão de exercício (3hPP) a análise post hoc revelou que houve um aumento na sensação de fome no protocolo controle (p=0,017) quando comparado às 2,5hPP. No protocolo exercício a sensação de fome não mostrou alteração no mesmo momento. A sensação de fome teve uma tendência a ser menor ao final da sessão de exercício (3hPP), no protocolo exercício em relação ao controle (p=0,07), com valores de mediana de 2,5 vs. 7,5 respectivamente (Fig. 2). No período pós-exercício, às 4hPP, a sensação de fome voltou a aumentar no protocolo exercício e controle (p=0,035 e p=0,008, respectivamente) em relação às 3hPP. Quando a sensação de fome foi comparada entre os protocolos por meio da AUC, não houve diferenças entre os protocolos quando se avaliou o período total do protocolo (Jejum-4hPP) ou quando se avaliou o período de exercício somado à 1h após o seu término (2hPP-4hPP).

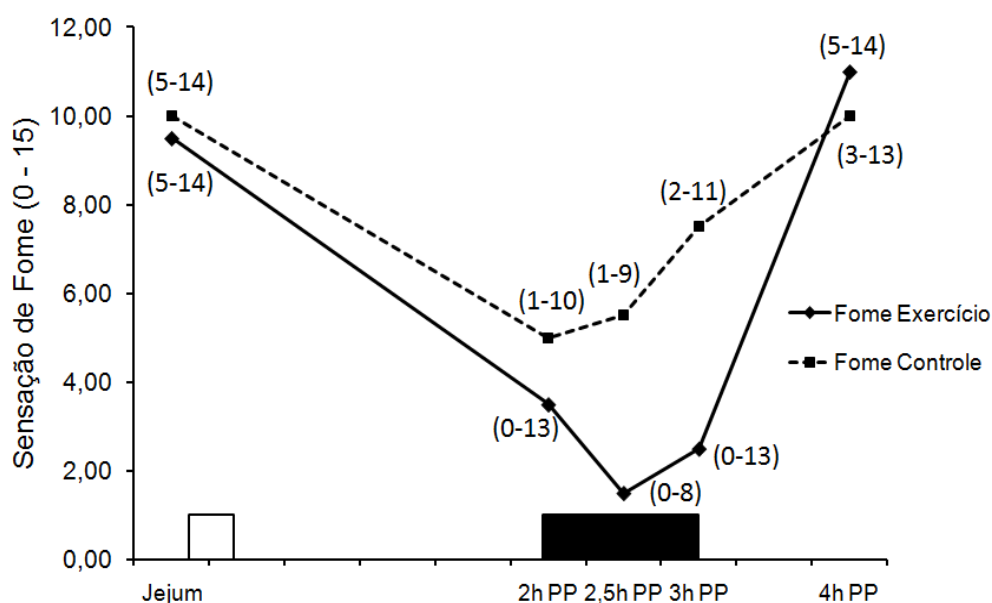


Fig. 2. Sensação subjetiva de fome durante os protocolos exercício e controle. Os valores estão em mediana e entre parênteses o valor mínimo e máximo para 8 indivíduos. Retângulo vazado, consumo da refeição teste. Retângulo escuro, pedalada em cicloergômetro; O teste de Wilcoxon não mostrou diferenças significativas entre os protocolos.

Grelina Acilada. A análise revelou um efeito do tempo ($p=0,04$) para os níveis de grelina acilada. A refeição consumida pelos voluntários causou uma diminuição nos níveis médios de grelina acilada em relação ao jejum no protocolo exercício e controle, entretanto a análise post hoc mostrou que esta diminuição não foi significativa em ambos os protocolos. Não houve diferenças nos níveis de grelina acilada entre os protocolos exercício e controle nem em relação aos valores de jejum ($51,8 \pm 37,8$ vs. $34,8 \pm 15,2$ pg/dl, respectivamente; $p=0,116$), nem quanto aos valores encontrados às 2hPP. No período do exercício, os níveis de grelina acilada estavam mais baixos ao final da sessão de exercício no protocolo exercício quando comparado ao controle ($24,4 \pm 8,1$ vs. $55,8 \pm 33,3$ pg/dl, respectivamente; $p=0,017$) às 3hPP (Fig. 3) e houve a tendência que seus níveis permanecessem mais baixos no período pós-exercício, às 4hPP ($p=0,057$) no protocolo exercício. Quando os níveis de grelina acilada foram comparados entre os protocolos por meio da AUC, não houve diferença entre os protocolos quando se avaliou o período total do protocolo (Jejum-4hPP), mas foi significativamente menor ($p=0,044$) no protocolo exercício em relação ao controle, quando se avaliou o período de exercício somado à 1h após o seu término (2hPP-4hPP), com valores médios de $60,7$ vs. $96,75$ $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot 2\text{h}$, respectivamente (Fig. 4).

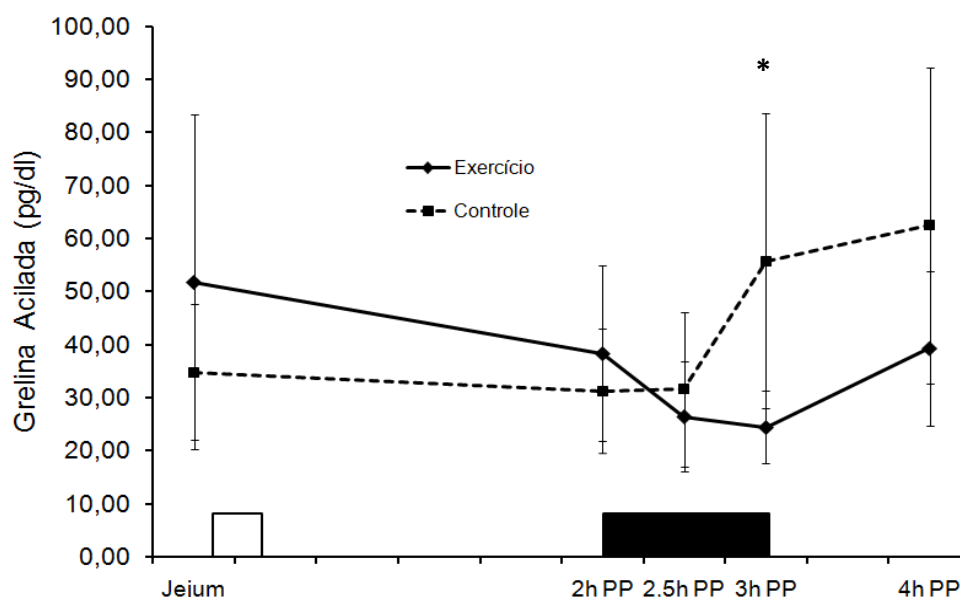


Fig. 3. Concentração de grelina acilada plasmática durante os protocolos exercício e controle. Os valores estão em média \pm S.E.M. para 8 indivíduos. Retângulo vazado, consumo da refeição teste. Retângulo escuro, pedalada em cicloergômetro. *Diferença significativa do Protocolo Controle, Teste *t* Student, $p = 0,017$.

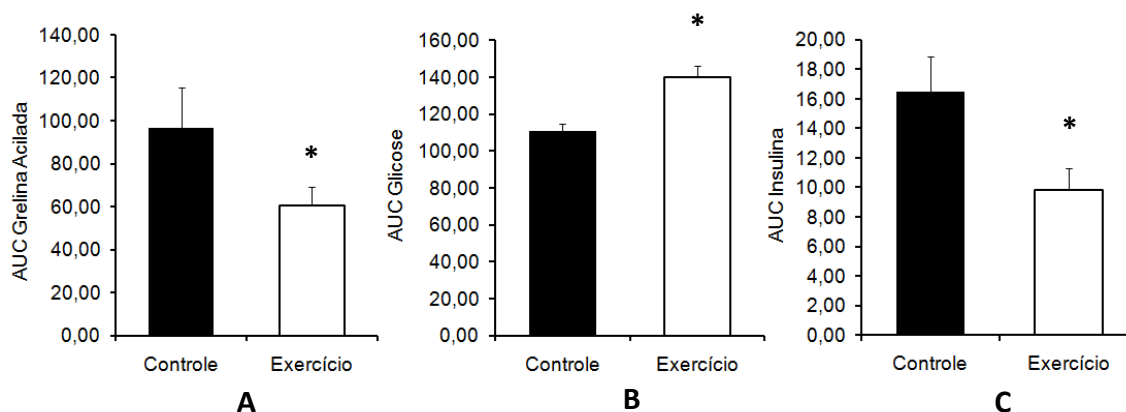


Fig. 4. Área abaixo da Curva (AUC) de concentração vs. tempo para grelina acilada, glicose e insulina (média \pm S.E.M. para 8 indivíduos). Os valores são relativos ao período do exercício somado à 1h pós exercício (2hPP-4hPP) em ambos os protocolos. A) AUC grelina acilada ($\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot 2\text{h}$) - *Diferença significativa do Protocolo Controle, teste *t* Student, $P = 0,044$. B) AUC glicose ($\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot 2\text{h}$) - *Diferença significativa do Protocolo Controle, teste *t* Student, $P = 0,001$. C) AUC insulina ($\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot 2\text{h}$) - *Diferença significativa do Protocolo Controle, teste *t* Student, $P = 0,001$.

Glicose. A análise revelou um efeito do tempo ($p=0,02$) e tratamento ($p=0,007$) para os níveis de glicose. Não houve diferença nos níveis de glicose entre os protocolos exercício e controle nem em relação aos valores de jejum ($71,37\pm 14,00$ vs. $67,87\pm 17,32$ mg/dl, respectivamente; $p=0,648$), nem quanto aos valores encontrados às 2hPP. No período do exercício os níveis de glicose estavam mais elevados durante ($70,0\pm 8,3$ vs. $52,9\pm 9,65$ mg/dl; $p=0,001$) e ao final da sessão de exercício ($79,5\pm 11,8$ vs. $52,75\pm 7,3$ mg/dl; $p<0,001$) no protocolo exercício em relação ao controle (Fig. 5). Não houve diferença nos níveis de glicose no período pós-exercício, às 4hPP ($p=0,598$) entre os dois protocolos. Quando os níveis de glicose foram comparados entre os protocolos por meio da AUC, seus níveis foram maiores ($p=0,014$) no protocolo exercício em relação ao controle quando avaliou-se o período total do protocolo (Jejum-4hPP), valores médios $299,28$ vs. $254,71$ $\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot 4,5\text{h}$, respectivamente. Assim como quando o protocolo exercício foi comparado ao protocolo controle ($p=0,001$) avaliando-se o período de exercício somado à 1h após o seu término (2hPP-4hPP), com valores médios de $140,21$ vs. $110,81$ $\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot 2\text{h}$ respectivamente (Fig. 4).

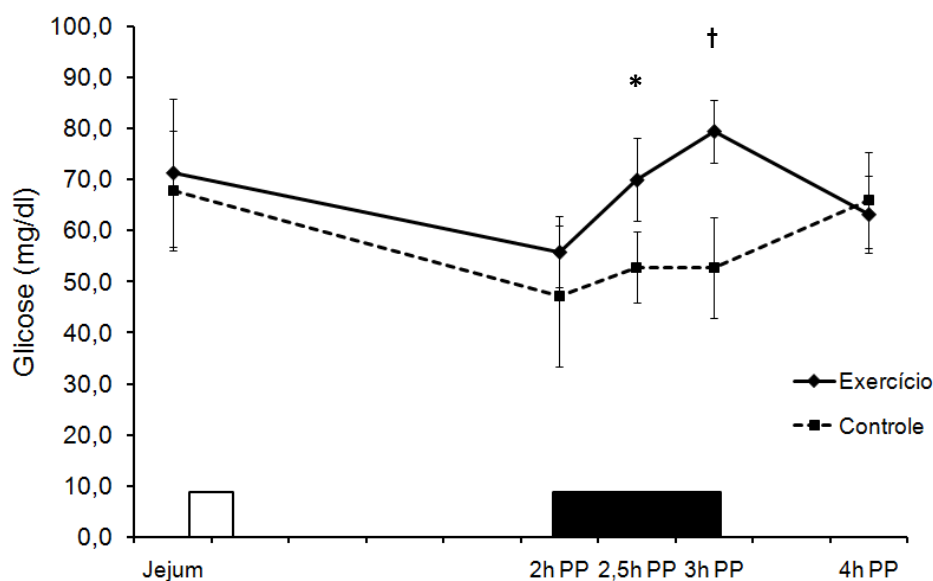


Fig. 5. Concentração de glicose plasmática durante os protocolos exercício e controle. Os valores estão em média \pm S.E.M. para 8 indivíduos. Retângulo vazado, consumo da refeição teste. Retângulo escuro, pedalada em cicloergômetro. *Diferença significativa do Protocolo Controle, Teste *t* Student $p = 0,001$. †Diferença significativa do Protocolo Controle, Teste *t* Student, $p < 0,001$.

Insulina. A análise revelou um efeito do tempo ($p=0,028$) e tratamento ($p<0,001$) para os níveis de insulina. A análise post hoc revelou que houve um aumento nos níveis de insulina em relação ao jejum no protocolo exercício e controle ($p=0,03$ e $p=0,01$, respectivamente). Não houve diferenças nos níveis de insulina entre o protocolo exercício e controle nem em relação aos valores de jejum ($4,6\pm 2,9$ vs. $2,8\pm 1,1$ $\mu\text{U/ml}$, respectivamente; $p=0,074$), nem quanto aos valores encontrados às 2hPP. No período do exercício os níveis de insulina foram menores durante ($3,9\pm 2,8$ vs. $12,5\pm 4,9$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,001$) e ao final da sessão de exercício ($4,1\pm 3,1$ vs. $7,1\pm 4,1$ $\mu\text{U/ml}$; $p=0,039$) no protocolo exercício em relação ao controle (Fig. 6). Não houve diferença nos níveis de insulina no período pós-exercício, às 4hPP ($p=0,952$) entre os dois protocolos. Quando os níveis de insulina foram comparados entre os protocolos por meio da AUC, seus níveis foram menores ($p=0,022$) no protocolo exercício em relação ao controle quando avaliou-se o período total do protocolo (Jejum-4hPP), valores médios de $30,92$ vs. $35,95$ $\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot 4,5\text{h}$. Assim como quando o protocolo exercício é comparado ao protocolo controle ($p=0,001$) avaliando-se o período de exercício somado à 1h após o seu término (2hPP-4hPP), com valores médios de $9,85$ vs. $16,48$ $\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot 2\text{h}$ respectivamente (Fig. 4).

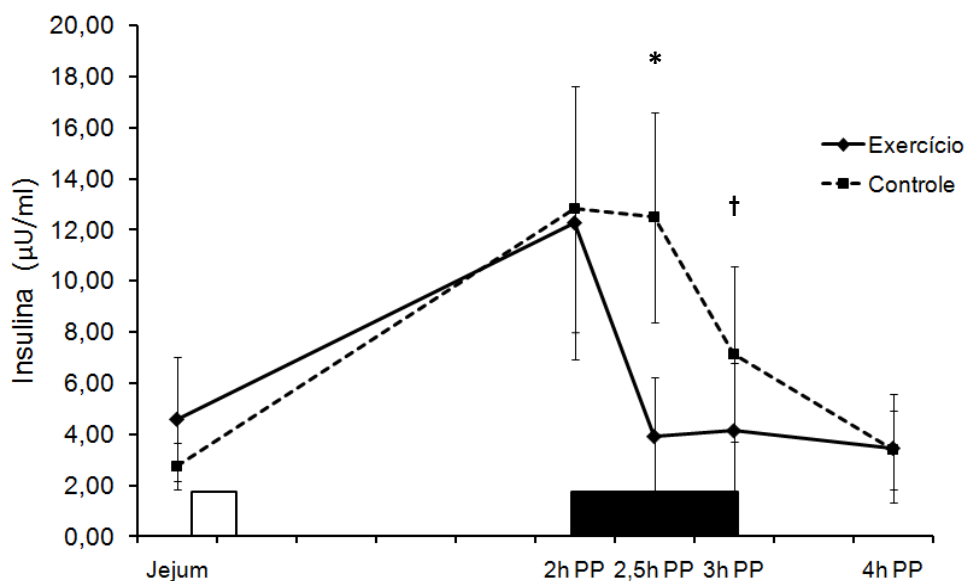


Fig. 6. Concentração de insulina sérica durante os protocolos exercício e controle. Os valores estão em média \pm S.E.M. para 8 indivíduos. Retângulo vazado, consumo da refeição teste. Retângulo escuro, pedalada em cicloergômetro. *Diferença significativa do Protocolo Controle, Teste t Student, $p = 0,001$. †Diferença significativa do Protocolo Controle, Teste t Student, $p = 0,039$.

Colesterol Total. A análise revelou um efeito do tempo ($p=0,029$) e do tempo x tratamento ($p=0,008$) para os níveis de colesterol total. Não houve diferenças nos níveis de colesterol total entre o protocolo exercício e controle nem em relação aos valores de jejum ($148,4 \pm 30,3$ vs $142,1 \pm 29,5$ mg/dl, respectivamente; $p=0,07$), nem quanto aos valores encontrados às 2hPP. No período do exercício os níveis de colesterol total ao final da sessão de exercício estavam mais elevados no protocolo exercício quando comparados ao controle ($161,1 \pm 38,6$ vs. $148,1 \pm 35,3$ mg/dl, respectivamente; $p=0,041$) às 3hPP (Fig. 7). Não houve diferença nos níveis de colesterol total no período pós-exercício, às 4hPP ($p=0,254$) entre os dois protocolos. Quando os níveis de colesterol total foram comparados entre os protocolos por meio da AUC, não houve diferença entre os protocolos quando se avaliou o período total do protocolo (Jejum-4hPP) ou quando se avaliou o período de exercício somado à 1h após o seu término (2hPP-4hPP).

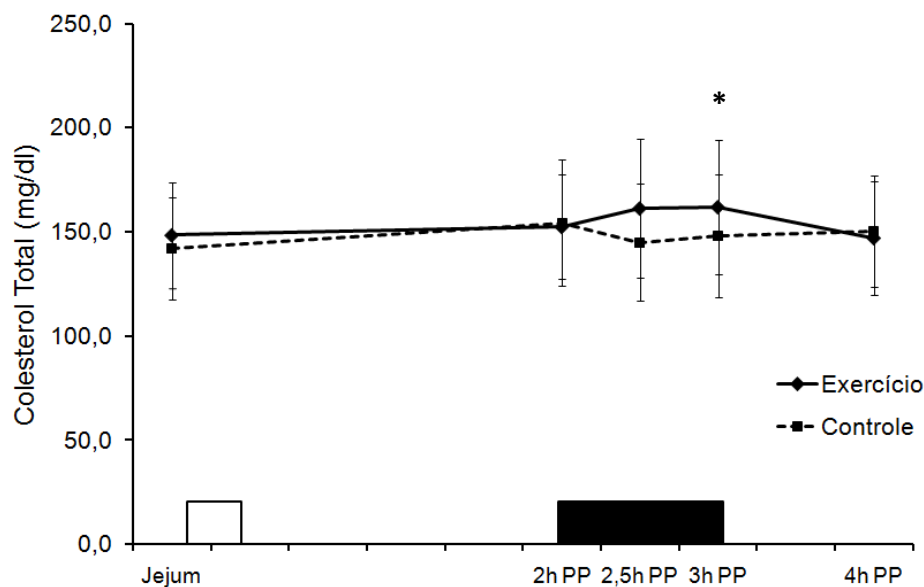


Fig. 7. Concentração de colesterol total sérico durante os protocolos exercício e controle. Os valores estão em média \pm S.E.M. para 8 indivíduos. Retângulo vazado, consumo da refeição teste. Retângulo escuro, pedalada em cicloergômetro. *Diferença significativa do Protocolo Controle, Teste t Student, $p = 0,041$.

Triglicerídeos. Não houve diferenças nos níveis de triglicerídeos (Fig.8) entre o protocolo exercício e controle nem em relação aos valores de jejum ($72,88 \pm 23,57$ vs. $78,38 \pm 31,58$ mg/dl, respectivamente; $p=0,321$), nem quanto aos valores encontrados nos demais momentos (2hPP, 2,5hPP, 3hPP e 4hPP). Quando os níveis de triglicerídeos foram comparados entre os protocolos por meio da AUC, não houve diferença entre os protocolos quando se avaliou o período total do protocolo (Jejum-4hPP) ou quando se avaliou o período de exercício somado à 1h após o seu término (2hPP-4hPP).

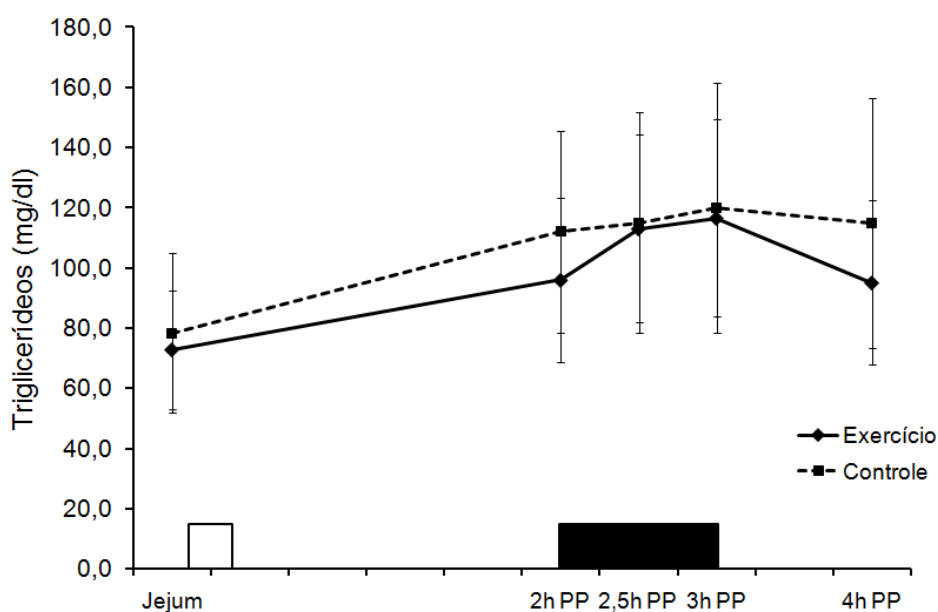


Fig. 8. Concentração de triglicerídeo sérico durante os protocolos exercício e controle. Os valores estão em média \pm S.E.M. para 8 indivíduos. Retângulo vazado, consumo da refeição teste. Retângulo escuro, pedalada em cicloergômetro; O teste t Student não mostrou diferenças significativas entre os protocolos.

Correlações e Regressões. As concentrações plasmáticas de jejum de grelina acilada não foram correlacionadas de forma significativa com o IMC, a massa corporal, o perímetro da cintura, o percentual de gordura, o $VO_{2máx}$, o LV2, a FC e a taxa de troca respiratória. Houve uma correlação inversa no protocolo controle entre grelina acilada e colesterol total às 2hPP ($p=0,021$; $r=-0,814$) e uma correlação inversa entre grelina acilada e triglicérides às 2,5hPP ($p=0,021$; $r=-0,784$) e às 3hPP ($p=0,024$; $r=-0,776$). No protocolo exercício houve uma correlação inversa entre grelina acilada e triglicérides às 2hPP ($p=0,022$; $r=-0,783$). Quando se fez a correlação entre as AUCs considerando-se o período do exercício somado à 1h após o seu término (2hPP-4hPP) houve uma correlação inversa entre grelina acilada e triglicérides ($p=0,034$; $r=-0,744$) no protocolo controle. Considerando-se o mesmo período, no protocolo exercício houve uma correlação inversa entre grelina acilada e insulina ($p=0,037$; $r=-0,737$). Quando as correlações foram feitas levando-se em consideração as AUCs relativas ao período total do protocolo (Jejum-4hPP), nenhuma correlação foi encontrada.

Para verificar se a sensação de fome estava relacionada com a grelina acilada, glicose, insulina, colesterol total e triglicérido circulantes, a variação máxima ($\Delta máx$) entre os valores de jejum e os escores de fome, níveis de grelina, glicose, insulina, colesterol total e triglicérido foram calculados para cada indivíduo em cada um dos protocolos, exercício e controle. Foi realizada a regressão linear múltipla com stepwise entre o $\Delta máx$ da sensação de fome como variável dependente e o $\Delta máx$ da grelina acilada, insulina, glicose, colesterol total e triglicérido como variáveis independentes. As mudanças plasmáticas nos níveis de grelina acilada foram positivamente associadas no protocolo exercício às mudanças na sensação de fome ($B=0,768$; $P=0,026$; $R^2=0,521$). Não houve nenhuma associação entre o $\Delta máx$ da fome e o $\Delta máx$ das outras variáveis no protocolo controle.

DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado para verificar o efeito do exercício aeróbio associado ao consumo de uma refeição rica em carboidratos sobre os níveis de grelina acilada e a sensação de fome em homens eutróficos saudáveis. Os principais achados deste trabalho foram: 1) a refeição rica em carboidratos consumida pelos voluntários foi capaz de reduzir significativamente a sensação de fome após sua ingestão; 2) a sessão de exercício proposta foi capaz de manter a supressão da sensação de fome causada pelo consumo da refeição; 3) ocorreu uma diminuição significativa dos níveis de grelina

acilada ao final da sessão de exercício; 4) os resultados evidenciaram uma forte correlação inversa entre os níveis de grelina acilada e os níveis de colesterol total, triglicerídeos e insulina.

Houve redução significativa na sensação de fome dos voluntários após o consumo da refeição Teste. Duas horas após o consumo da refeição, o exercício em bicicleta realizado na intensidade de 10% abaixo do LV2 foi capaz de manter a supressão do apetite induzida pela refeição, fato que não ocorreu no protocolo controle, pois houve aumento significativo na sensação de fome neste protocolo no momento relativo à realização da sessão de exercício. Cheng et al. (44), avaliaram o efeito do exercício em bicicleta a 60% do $VO_{2máx}$ associado ao consumo de uma refeição rica em lipídios consumida 2 h antes do início do exercício ou imediatamente após a seu término. O exercício, quando foi realizado antes da refeição, reduziu significativamente a sensação de fome e a refeição consumida imediatamente após a realização do exercício não causou supressão adicional da sensação de fome. Por outro lado, quando a refeição foi consumida 2 h antes do início do exercício, ela reduziu a sensação de fome e o exercício foi capaz de prevenir o seu aumento. Assim, a refeição rica em lipídios consumida antes do exercício também parece ser efetiva em reduzir o apetite, entretanto o aporte calórico oferecido aos participantes do estudo foi de 16,5kcal/kg de peso corporal, 50% de calorias a mais do que as oferecidas em nosso trabalho (11kcal/kg de peso corporal). Acredita-se que o consumo de carboidrato é capaz de causar uma supressão mais prolongada no apetite em comparação ao consumo de lipídios e, além disto, a intensidade e a duração da supressão da fome pós-prandial parece ser dose-dependente relacionada com o aporte de calorias ingeridas (9,10). Então, outras investigações são necessárias para verificar se o efeito da refeição rica em lipídios seria o mesmo se o aporte calórico oferecido pela refeição fosse menor. Trabalhos avaliando a sensação de fome durante e ao final da sessão de exercício, com intensidade e duração semelhantes às realizadas em nosso estudo, mostraram que a fome encontrou-se suprimida durante e logo após o término da sessão de exercício (19,27,28). Em nosso estudo, o apetite manteve-se suprimido apenas transitoriamente, pois 1h após o término da sessão de exercício a sensação de fome voltou a aumentar significativamente no protocolo exercício, sendo semelhante à sensação de fome do protocolo controle. Este achado está de acordo com os resultados de trabalhos prévios que mostram que a sensação de fome retorna aos valores do protocolo controle em até 2 h após cessar-se o exercício (16,19,27,45). Por outro lado, o trabalho realizado por Erdmann et al. (23),

mostrou que protocolos de exercício em bicicleta, em diferentes intensidades (50 ou 100W) e durações (30, 60, ou 120 minutos), não foram capazes de suprimir a sensação de fome quando comparado ao período pré-exercício. Pompeleau et al. (46), verificaram que uma sessão de caminhada rápida a 40 ou 70% do $VO_{2máx}$, com gasto calórico de ~ 350 kcal, não foi capaz de suprimir significativamente a sensação de fome dos voluntários. Entretanto, nestes dois trabalhos, o protocolo de exercício proposto foi realizado em intensidade e/ou duração inferior ao realizado em nosso estudo. Assim, parece que os efeitos do exercício sobre a fome/apetite não são unânimes e parecem ser dependentes da intensidade e duração do exercício.

Os níveis de grelina acilada mostraram-se suprimidos ao final da sessão de exercício (3hPP) e mostraram uma tendência ($p=0,057$) a permanecerem mais baixos no protocolo exercício em comparação ao protocolo controle 1h após o término do exercício. Muitos estudos demonstram que não há mudança nas concentrações plasmáticas de grelina após exercício agudo com duração igual ou inferior a 60 minutos de corrida (15,17-19), remo (20), ciclismo (21-24) ou após exercício de força (25,26). Entretanto, estes trabalhos avaliaram apenas os níveis de grelina total. Um trabalho realizado por Marzullo et al. (47), demonstrou que um exercício incremental em bicicleta até a exaustão foi capaz de suprimir os níveis de grelina acilada, enquanto os níveis de grelina total não se alteraram. Estes dados sugerem que os níveis de grelina acilada parecem responder de forma mais rápida e dinâmica ao exercício do que os níveis de grelina total.

Alimentar-se antes da realização do exercício físico tem mostrado melhorar o desempenho durante a atividade (29,30) e muitos consensos recomendam que a alimentação antes do treino deve ser rica em carboidratos (31-34). Adicionalmente, a ingestão de alimentos associada ao exercício agudo pode influenciar de forma significativa a fome e a saciedade (16). Em nosso estudo, verificamos o efeito do exercício aeróbio associado ao consumo de refeição rica em carboidrato. Houve uma associação positiva entre as mudanças ocorridas nos níveis de grelina acilada circulante e a sensação de fome. Os níveis de grelina acilada estavam suprimidos ao final da sessão de exercício, assim como a sensação de fome. Estudos envolvendo exercícios agudos aeróbicos (27,28) e de força (28) associados ao consumo de refeição rica em lipídios mostraram diminuição do apetite e também dos níveis de grelina acilada após a sessão de exercício. Estes achados suportam a hipótese de que há uma interação entre os níveis de grelina acilada e a sensação de fome no exercício, explicando alguns dos efeitos

observados durante e após a sua realização. Entretanto, os trabalhos citados devem ser analisados observando-se que, ao contrário de nosso estudo, a refeição foi realizada após a sessão de exercício, e os resultados reportados levam em consideração o efeito do exercício isoladamente. Até onde sabemos, nosso estudo é o primeiro a demonstrar as respostas de grelina acilada e da sensação de fome ao exercício físico associado à refeição rica em carboidratos consumida previamente à realização do exercício.

Em termos de resposta metabólica à ingestão de alimentos e ao exercício físico, parece que as mudanças nos níveis de glicose e insulina são o principal mecanismo determinante da supressão de grelina. Trabalhos demonstram que a refeição rica em carboidratos induz a um maior aumento de glicose e insulina em relação aos níveis basais quando comparado às refeições ricas em proteínas e às ricas em lipídios e que dentre os diferentes macronutrientes, os carboidratos parecem ser os mais efetivos em suprimir as concentrações de grelina pós-prandial (8,10). Alguns trabalhos envolvendo a ingestão de carboidratos e a mensuração dos níveis de grelina, insulina e glicose mostram que existe uma correlação inversa entre os níveis de grelina e os de insulina e glicose (12,48) ou apenas entre os níveis de grelina e insulina (7,8,49). Entretanto, outros trabalhos não encontraram nenhuma correlação entre os níveis de grelina e os níveis de insulina e glicose (10,50). A variação de resultados pode ser explicada pelas diferentes metodologias utilizadas em cada estudo e parece não estar ligada ao tipo de grelina mensurada, total ou acilada. No presente estudo, foi observada uma correlação inversa entre insulina e grelina acilada quando se avaliou a AUC referente ao período de 2hPP a 4hPP, no protocolo exercício. Quando a relação entre grelina acilada, glicose e insulina é avaliada em estudos envolvendo protocolos de exercício, os trabalhos têm mostrado não haver correlação entre os níveis de grelina e os níveis de insulina e glicose durante ou após o término do exercício (27,28). Entretanto, é importante observar que nestes trabalhos não houve o efeito da refeição consumida previamente à realização do exercício, como ocorreu em nosso estudo. Assim, acreditamos que é improvável que a supressão de grelina seja dirigida unicamente pela glicose e insulina circulantes, apesar destes fatores, principalmente a insulina, poderem contribuir para esta resposta.

Durante o protocolo exercício os níveis de glicose estavam mais elevados e os níveis de insulina mais baixos durante e ao fim da sessão de exercício (2,5hPP e 3hPP). Adicionalmente, os níveis de grelina acilada estavam mais baixos ao final da sessão de exercício (3hPP) no protocolo exercício quando comparado ao controle. O exercício leva à diminuição das concentrações de insulina sanguínea, estimula a produção hepática de

glicose e facilita a sua captação pelos músculos e também aumenta a mobilização e utilização de lipídios sanguíneos pelo tecido muscular (51-53). Estas adaptações metabólicas geradas pelo exercício físico são benéficas para indivíduos saudáveis e são ainda mais importantes para portadores de diabetes, síndrome metabólica, intolerância à glicose, obesos entre outros. O melhor entendimento de como se dá a relação entre estas variáveis e os níveis de grelina acilada e a relação destas com o controle do apetite é fundamental para se traçar melhores estratégias para o controle do peso corporal e para a prevenção e/ou tratamento de doenças crônicas, como as citadas acima.

Os níveis de triglicerídeos no protocolo exercício, apesar de mostrarem um aumento nos valores médios no momento da sessão de exercício, não diferiram significativamente dos valores encontrados no protocolo controle. Os resultados mostraram que os níveis de colesterol total estavam mais elevados ao final da sessão de exercício (3hPP) no protocolo exercício quando comparado ao protocolo controle. Também observamos correlações inversas entre os níveis de grelina acilada e os níveis de colesterol total e triglicerídeos em diferentes momentos e/ou períodos dos protocolos de estudo. Um trabalho realizado por Vriese et al. (54) demonstrou que no soro humano a grelina é desacilada sem proteólise. Para localizar e identificar as esterases envolvidas na desacilação da grelina no soro humano foi estudado a degradação da grelina em contato com diferentes subfrações de lipoproteínas plasmáticas. Após a incubação da grelina com as subfrações de colesterol-LDL, colesterol-HDL e LPP, o único produto de degradação detectado foi a grelina desacilada. Os autores sugerem que as enzimas responsáveis pela desacilação da grelina estão associadas com as lipoproteínas e principalmente com o LDL. Para determinar se as lipoproteínas poderiam atuar como transportadoras de grelina na corrente sanguínea, também foi estudada a interação entre grelina e as subfrações de lipoproteínas. Os dados demonstraram que ambas, a grelina acilada e a desacilada, são carregadas pelas moléculas de TRL, colesterol-LDL, colesterol-HDL e VHDLs na corrente sanguínea. Outro trabalho demonstrou que a grelina acilada é capaz de se ligar às lipoproteínas VLDL, colesterol-LDL, colesterol-HDL e também está presente como proteína plasmática em concentrações aproximadamente semelhantes (26%, 22%, 23% e 27%, respectivamente). A grelina desacilada liga-se mais especificamente ao HDL (49%) e está em maior proporção (48%) circulando como proteína plasmática (55). Observando estes dados, hipotetizamos que em certas situações fisiológicas em que há aumento de lipídios na circulação sanguínea, como no caso do período pós-prandial e durante a realização de exercícios

físicos de baixa e/ou moderada intensidade, pode haver alteração no padrão de degradação das moléculas de grelina acilada induzida pelas esterases presentes nas moléculas de lipoproteínas ou alteração no padrão de ligação e transporte das duas isoformas de grelina. Tais alterações podem ter importantes implicações para os efeitos biológicos da grelina, incluindo seu papel na regulação da fome/apetite e homeostase energética.

Após o consumo da refeição Teste a fome foi significativamente suprimida em relação ao jejum em ambos os protocolos, entretanto, apesar de os níveis médios de grelina acilada terem diminuído, esta supressão não foi estatisticamente significativa. Além disto, ao final do protocolo de estudo, às 4hPP, a sensação de fome voltou a aumentar significativamente em ambos os protocolos sem diferença significativa entre eles, entretanto os níveis de grelina acilada tiveram a tendência ($p=0,057$) a permanecer diminuídos no protocolo exercício quando comparados ao controle. Estas observações indicam, que apesar de existir uma associação positiva entre os níveis de grelina acilada e a sensação de fome, fatores adicionais devem estar envolvidos no mecanismo de controle/regulação do apetite. Outro possível caminho no governo da supressão da grelina poderia incluir sinalizações de outros fatores secretados pelas células do trato gastrointestinal, como por exemplo, a serotonina, o peptídeo insulínico dependente de glicose, a colecistoquinina, o GLP-1, o PYY, entre outros (4,28,56). A supressão da grelina pode também envolver caminhos neurais, especialmente o plexo mioentérico (56). Assim, até o presente momento, não é possível determinar o mecanismo preciso responsável pelas diferentes ações supressivas da dieta e do exercício sobre os níveis de grelina circulante.

O presente estudo apresenta as seguintes limitações: os níveis de grelina acilada foram avaliados apenas em cinco momentos ao longo de um período de 4,5h de observação, medições mais frequentes e por um período mais prolongado poderiam ter provido um panorama mais claro de como a grelina acilada responde à alimentação e ao exercício; e as concentrações de grelina total não foram aferidas neste trabalho, o que teria sido interessante para verificar as respostas de grelina total de forma paralela às respostas de grelina acilada ao exercício e à alimentação.

Em conclusão, demonstramos que, em homens saudáveis, as concentrações de grelina acilada plasmática estão reduzidas após uma sessão aguda de exercício em cicloergômetro e que o exercício foi capaz de manter a supressão da sensação de fome causada pelo consumo da refeição rica em carboidratos. Os mecanismos relacionados

com este fenômeno podem envolver também as concentrações de insulina, colesterol total e triglicérido sanguíneos. Um melhor entendimento do papel destas variáveis na regulação da fome e da homeostase energética possibilitará uma prescrição nutricional mais efetiva para o controle do peso corporal e para a prevenção e/ou tratamento de doenças crônicas relacionadas a distúrbios metabólicos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à empresa BD[®] pelo fornecimento do material utilizado nas coletas de sangue, ao Laboratório Weinmann pelo auxílio nas análises de parte das amostras de sangue, à Pró-reitoria de Pesquisa desta Universidade, a Fabiano Barreto pelo apoio técnico, e aos voluntários participantes deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402:656-60.
2. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev*. 2004;25(3):426-57.
3. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*. 2006;89:71–84.
4. Karhunen LJ, Juvone KR, Huotari A, Purhonen AK, Herzig KH. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regul Pept*. 2008;149:70-78.
5. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714-19.
6. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346:1623–30.
7. Al Awar R, Obeid O, Hwalla N, Azar S. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci*. 2005;109:405–11.
8. Tannous dit El Khoury D, Obeid O, Azar ST, Hwalla N. Variations in postprandial ghrelin status following ingestion of high-carbohydrate, high-fat, and high-protein meals in males. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(3):260-9.
9. Cummings, D.E.; Foster-Schubert K.E.; Overduin J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets*. 2005;6(2)153-69.
10. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5510-14.

11. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:240–4.
12. Blom WAM. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:367–75.
13. Stevenson EJ, Astbury NM, Simpson EJ, Taylor MA, Macdonald IA. Fat Oxidation during Exercise and Satiety during Recovery Are Increased following a Low-Glycemic Index Breakfast in Sedentary Women. *J Nutr.* 2009;139(5):890-7.
14. Jurimae J, Jurimae T, Purge P. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Exp Biol Med.* 2007;232:904–9.
15. Kraemer RR, Durand RJ, Acevedo EO, Johnson LG, Kraemer GR, Hebert EP, et al. Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin. *Exp Biol Med.* 2004;229:240–46.
16. King NA, Burley VJ, Blundell JE. Exercise induced suppression of appetite: Effects of food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr.* 1994;50:663–67.
17. Jorgensen JO, Krag M, Kanaley J, Moller J, Hansen TK, Moller N, et al. Exercise, hormones, and body temperature, regulation and action of GH during exercise. *Endocrinol Invest.* 2003;26(9):838-42.
18. Schmidt A, Maier C, Schaller G, Nowotny P, Bayerle-Eder M, Buranyi B, et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res.* 2004;36:174–77.
19. Burns SF, Broom DR, Miyashita M, Mundy C, Stensel DJ. A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci.* 2006;24(0):1-8.
20. Jurimae J, Hofmann P, Jurimae T, Palm R, Maestu J, Purge P, et al. Plasma ghrelin responses to acute sculling exercises in elite male rowers. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99:467-74.
21. Dall R, Kanaley J, Hansen TK, Moller N, Christiansen JS, Hosoda H, et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:65–70.
22. Kallio J, Pesonen U, Karvonen MK, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, et al. Enhanced Exercise-Induced GH Secretion in Subjects with Pro7 Substitution in the Prepro-NPY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5348–52.
23. Erdmann J, Tahbaz R, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdziarra V. Plasma ghrelin levels during exercise - Effects of intensity and duration. *Regul Pept.* 2007;143:127–35.
24. Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol.* 2007;93:251-58.
25. Kraemer RR, Durand RJ, Hollander DB, Tryniecki JL, Hebert EP, Castracane VD. Ghrelin and other glucoregulatory hormone responses to eccentric and concentric muscle contractions. *Endocrine.* 2004b;24(1):93-8.
26. Takano H, Morita T, Asada HIK, Kato M, Hirose KUK, Matsumoto A, et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol.* 2005;95:65–73.

27. Broom DR, Stensel DJ, Bishop NC, Burns SF, Miyashita M. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol*. 2007;102:2165-71.
28. Broom DR, Batterham RL, King JA, Stensel DJ. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(1):R29-35.
29. Jentjens RL, Cale C, Gutch C, Jeukendrup AE. Effects of preexercise ingestion of differing mounts of carbohydrate on subsequent metabolism and cycling performance. *Eur J Appl Physiol*. 2003;88:444-52.
30. Moseley L, Lancaster GI, Jeukendrup AE. Effects of timing preexercise ingestion of carbohydrate on subsequent metabolism and cycling performance. *Eur J Appl Physiol*. 2003;88:453-8.
31. Burke LM, Cox GR, Cummings NK, Desbro B. Guidelines for Daily Carbohydrate Intake: Do Athletes Achieve Them? *Sports Med*. 2001;31(4):267-99.
32. Maughan R. The athlete's diet: nutritional goals and dietary strategies. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(1):87-96.
33. Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte – SBME. Diretriz da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação da ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15(2):1-12.
34. American College of Sports Medicine, American Dietetic Association, Dietitians of Canada, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(3):709-31.
35. Marfell-Jones M., Olds T, Stewart A, Carter JEL. International Standards for Anthropometric Assessment. North-West University: Potchefstroom, RSA; 2006.
36. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Brit J Nutr*. 1978;40:497-504.
37. Lucia A, Hoyos J, Perez M, Chicharri JL. Heart rate and performance parameters in elite cyclists: a longitudinal study. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:1777-82.
38. Dekerle J, Baron B, Dupont L, Vanvelcenaher L, Pelayo P. Maximal lactate steady state, respiratory compensation threshold and critical power. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89:281-88.
39. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986;60:2020-27.
40. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol*. 1964;14:844-52.
41. Zabotto CB. Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos: Utensílios e Porções. Ed. UNICAMP: São Paulo, 1996.
42. Ainsworth, BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2000;32(9):S498-S516.
43. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. *J Appl Physiol*. 1974;37:247-48.

44. Cheng MH, Bushnell D, Cannon DT, Kern M. Appetite regulation via exercise prior or subsequent to high-fat meal consumption. *Appetite*. 2009;52(1):193-8.
45. King NA, Blundell JE. High fat foods overcome the energy expenditure induced by high intensity cycling or running. *Eur J Clin Nutr*. 1995;48:715–724.
46. Pomerleau M, Imbeault P, Parker T, Doucet E. Effects of exercise intensity on food intake and appetite in women. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1230–6.
47. Marzullo P, Salvadori A, Brunani A, Verti B, Walker GE, Fanari P, et al. Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):970-1.
48. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*. 2005;146: 845–50.
49. Solomon TPJ, Chambers ES, Jeukendrup AE, Toogood AA, Blannin AK. The effect of feeding frequency on insulin and ghrelin responses in humansubjects. *Brit J Nutr*. 2008;100:810–19.
50. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, et al. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1971-9.
51. Fernández-Pastor VJ, Alvero JR, Pérez F, Ruiz M, Fernández-Pastor JM, Diego AM. Niveles de glucosa, glucagòn y hormona del crecimiento plasmáticos en sujetos sedentarios y entrenados en respuesta a ejercicio máximo. *Arch Med Deporte*. 1992;9(36):355-60.
52. Duarte AFA, Moreira SB. O metabolismo lipídico durante o exercício. *Rev Educ Fis*. 2001; 125:4-12.
53. Canali ES, Krueel LFM. Respostas hormonais ao exercício. *Rev Paul Educ Fis*. 2001;15(2): 141-53.
54. Vriese CD, Hacquebardm M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin Interacts with Human Plasma Lipoproteins. *Endocrinology*. 2007;148:2355–62.
55. Holmes E, Davies I, Lowe G, Ranganath LR. Circulating ghrelin exists in both lipoprotein bound and free forms. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(6):514-6.
56. Raybould HE. Visceral perception: sensory transduction in visceral afferents and nutrients. *Gut*. 2002;51 Suppl 1:i11–i14.

CAPÍTULO VIII

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo permitem concluir que a refeição rica em carboidratos consumida pelos voluntários foi capaz de reduzir significativamente a sensação de fome após sua ingestão. A sessão de 60 minutos de exercício realizado a intensidade de 10% abaixo do LV2 foi capaz de manter a supressão da sensação de fome causada pelo consumo da refeição. Além disto, ocorreu uma diminuição significativa dos níveis de grelina acilada ao final da sessão de exercício. Os mecanismos relacionados com este fenômeno também podem envolver as concentrações de insulina, CT e TG, pois os resultados evidenciaram correlações inversas entre os níveis de grelina acilada e os níveis destes parâmetros sanguíneos.

Em relação às hipóteses de pesquisa: a hipótese 1 foi confirmada parcialmente, pois a sensação de fome mostrou-se suprimida 2h após o consumo da refeição, entretanto, apesar de os níveis médios de grelina acilada terem diminuído, esta supressão não foi significativa. As hipóteses 2 e 3 foram confirmadas integralmente. A hipótese 4 foi parcialmente confirmada, pois houve associação ou correlação entre os níveis de grelina acilada com a sensação de fome, níveis de insulina, CT e TG, entretanto, os resultados não mostraram correlação entre os níveis de grelina acilada e os níveis de glicose sanguínea.

Outros estudos são necessários para: a) verificar o efeito em mais longo prazo do protocolo de estudo proposto sobre o apetite e a ingestão de alimentos nas horas que sucederam o estudo e no dia posterior à intervenção; b) testar outros nutrientes, onde além de avaliar a proporção dos macronutrientes, pode-se avaliar também a qualidade dos nutrientes oferecidos, como o tipo de índice glicêmico dos carboidratos, o tipo de saturação dos lipídios fornecidos, o tipo de aminoácidos que compõem as proteínas, assim como o conteúdo e o tipo de fibra alimentar que compõe a refeição teste, etc; c) testar outras modalidades de exercício físico, com diferentes intensidades e durações; d) estudar outras populações: mulheres, idosos, indivíduos sedentários, assim como pessoas que apresentam patologias (hipertensão arterial, diabetes, síndrome metabólica, obesidade, etc.). Um melhor entendimento do papel destas variáveis na regulação da fome e da homeostase energética possibilitará uma prescrição nutricional mais efetiva para o controle do peso corporal e para a prevenção e/ou tratamento de doenças crônicas relacionadas a distúrbios metabólicos.

ANEXOS

ANEXOS I – REGISTRO ALIMENTAR

O objetivo deste registro é conhecer os seus hábitos alimentares. Para que eles estejam o mais próximo possível da sua realidade, é importante que você anote TUDO o que comer e beber neste dia, durante as refeições e entre elas. Anote as quantidades (raso, cheio), as medidas caseiras (copo de requeijão, xícara, colher de sopa/chá, concha média, prato raso/fundo). Detalhe o tipo de alimento consumido, se o pão é integral ou branco, se o suco é artificial ou natural, se adoçou com açúcar ou adoçante, se o leite é desnatado ou integral, se comeu alguma fruta ou salada, especificar qual (por exemplo maçã, banana, rúcula, tomate, etc). Sempre que possível, procure anotar as marcas dos fabricantes (por exemplo, requeijão *nestlé*, pão de sanduíche *nutrella*, etc.), indicar quando o alimento for *light* ou *diet*. Seja o mais preciso e honesto possível, é melhor superestimar a quantidade de alimento consumido do que subestimar ou não fazer nenhuma estimativa.

Exemplo de preenchimento:

Hora	Lugar	Alimento	Medida Caseira	Marca
7:00	Casa	Leite Integral	1 copo de requeijão	Santa Clara
		Achocolatado	1 colher de sopa cheia	Nescau
		Pão de Sanduíche	2 fatias	Seven Boys
		Margarina	1 colher de sopa rasa	Becel
		Queijo lanche	1 fatia média	
10:00	Fora	Barra Cereal Banana	1 unidade	Nutry
13:00	Fora	Carne de gado magra	1 bife grande	
		Arroz	8 colheres de sopa	
		Feijão	1 concha média	
		Vagem Cozida	2 colheres sopa cheias	
		Alface	3 folhas médias	
		Azeite de Oliva	1 colher sopa rasa	
		Batata Frita	2 pegadores	
16:00	Fora	Maçã	1 unidade média	
		Iogurte de Morango	1 pote 200 ml	Elegê
18:00	Casa	Bolacha Cream Craker	6 unidades	Nestlé
		Coca Cola Light	1 lata	
20:30	Casa	Macarrão Cozido	1 prato raso cheio	
		Molho de Tomate	6 colheres de sopa	Pomarola
		Peito de Frango	1 bife médio	
		Cenoura crua ralada	½ unidade	
		Tomate	2 rodela grandes	
		Suco de Uva	1 copo requeijão	Tang
		Bombom Sonho de Valsa	2 unidades	Lacta

NOME:

	DATA: / /
DESJEJUM _____h	
COLAÇÃO _____h	
ALMOÇO _____h	
LANCHE _____h	
MERENDA _____h	
JANTAR _____h	
CEIA _____h	

ANEXO II – CARACTERÍSTICAS DOS REGISTROS ALIMENTARES

Característica	Registro Alimentar Protocolo Controle	Registro Alimentar Protocolo Exercício	p
Valor Energético Total (kcal)	2830,37±1136,92	2966,79±630,76	0,719
Valor Energético Total (kcal/kg)	38,59±17,26	39,85±8,26	0,806
Carboidratos (%)	58,32±11,88	58,67±11,08	0,853
Carboidratos (g)	431,52±260,52	440,70±133,43	0,903
Carboidratos (g/kg)	5,95±3,89	5,96±1,87	0,988
Proteínas (%)	19,76±7,13	17,29±7,03	0,169
Proteínas (g)	126,67±37,09	123,82±48,14	0,808
Proteínas (g/kg)	1,70±0,50	1,65±0,61	0,778
Lipídios (%)	21,92±6,18	24,04±4,47	0,096
Lipídios (g)	66,40±25,83	78,76±22,41	0,129
Lipídios (g/kg)	0,90±0,34	1,05±0,26	0,133

Características dos Registros Alimentares preenchidos nas 24h que antecederam os protocolos principais (n=8). Valores estão em média±dp.

ANEXO III – ESCALA DE FOME

ESCALA DE FOME

Escala Basal Analógica Visual de Appetite

Por favor, circule o número que melhor indica quanta fome você está sentindo no momento.


Sem Fome			Pouca Fome					Fome			Muita Fome				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Faça uma marca vertical na linha horizontal dependendo da intensidade de sua fome baseado na questão a seguir: considere as duas barras verticais (nenhuma e muita) como sendo os pontos mais extremos. Ou seja, se você colocar uma marca no ponto nenhuma (igual a 0) então esta é a menor fome que você já sentiu.

Com quanta fome você está?

Sem nenhuma Fome	Muita Fome
	

Quão nauseado você se sente?

Sem nenhuma Náusea	Muito Nauseado
	

Temperatura Ambiente °C

Umidade %

ANEXO IV – VALORES DAS VARIÁVEIS SANGUÍNEAS NOS PROTOCOLOS PRINCIPAIS

Valores das variáveis sanguíneas ao longo do tempo (n=8). Valores em média±dp.

Característica	Protocolo Controle				
	Jejum	2hPP	2,5hPP	3hPP	4hPP
Grelina Acilada (pg/dl)	34,79±15,26	31,24±13,99	31,56±17,48	55,78±33,32	62,41±35,55
Glicose (mg/dl)	67,88±17,32	47,25±8,41	52,88±9,66	52,75±7,29	66,00±8,94
Insulina (μU/ml)	2,75±1,09	12,83±5,75	12,49±4,94	7,13±4,11	3,39±1,86
Colesterol Total (mg/dl)	142,13±29,48	154,25±36,12	145,0±33,51	148,13±35,27	150,13±31,93
Triglicerídeos (mg/dl)	78,38±31,58	112,00±39,95	115,00±43,95	120,13±49,66	115,00±49,65

Onde PP = pós-prandial.

Valores das variáveis sanguíneas ao longo do tempo (n=8). Valores em média±dp.

Característica	Protocolo Exercício				
	Jejum	2hPP	2,5hPP	3hPP	4hPP
Grelina Acilada (pg/dl)	51,80±37,80	38,31±19,76	26,41±12,48	24,37±8,17	39,30±17,45
Glicose (mg/dl)	71,38±14,01	55,88±16,49	70,00±8,30	79,50±11,82	63,25±11,35
Insulina (μU/ml)	4,59±2,92	12,28±6,39	3,91±2,77	4,14±3,15	3,45±2,57
Colesterol Total (mg/dl)	148,38±30,35	152,38±30,18	161,25±39,58	161,88±38,56	147,00±32,80
Triglicerídeos (mg/dl)	72,88±23,57	96,00±32,71	113,13±37,23	116,63±39,08	95,13±32,65

Onde PP = pós-prandial.

ANEXO V – FREQUÊNCIA DE PONTUAÇÃO DA SENSACÃO DE FOME NOS PROTOCOLOS PRINCIPAIS

Frequência de pontuação da sensação de fome (0-15) dos indivíduos ao longo do tempo nos protocolos principais (n=8). Valores em frequência absoluta.

Sensação de Fome			
	Pontuação	Protocolo Controle	Protocolo Exercício
Jejum	0-3	-	-
	4-7	2	1
	8-11	4	5
	12-15	2	2
2hPP	0-3	3	4
	4-7	4	2
	8-11	1	1
	12-15	-	1
2,5hPP	0-3	2	6
	4-7	4	-
	8-11	2	2
	12-15	-	-
3hPP	0-3	2	5
	4-7	2	1
	8-11	4	1
	12-15	-	1
4hPP	0-3	1	1
	4-7	2	-
	8-11	3	4
	12-15	2	3

Onde PP = pós-prandial

ANEXO VI – ARTIGO DE REVISÃO

mar/abr 2010 | nutrição e esporte

Grelina e Homeostase Energética: O Papel dos Nutrientes e do Exercício Físico

Ghrelin and Energy Homeostasis: The Role of Nutrients and Physical Activity

Dra. Geórgia Franco Becker – Graduada em Nutrição pela UFRGS, Especialista em Fisiologia do Exercício (UFRGS), Mestranda em Ciências do Movimento Humano (UFRGS), Nutricionista do Centro de Reabilitação da PUCRS.

Prof. Dr. Alvaro Reischack de Oliveira – Doutor em Ciências Biológicas (Fisiologia) UFRGS, Docente da Escola de Educação Física da UFRGS, Orientador do PPG em Ciências do Movimento Humano UFRGS.

palavras-chave: grelina, ingestão de alimentos, apetite, nutrientes, exercício

keywords: *ghrelin, food intake, appetite, nutrients, exercise*

resumo

Nos últimos anos, cada vez mais atenção tem sido dada a vários elementos envolvidos na regulação do balanço energético. Dentre estes elementos, destaca-se a grelina. A grelina foi recentemente identificada e é um hormônio peptídico envolvido no controle do apetite e homeostase energética. A acilação da grelina é

essencial para a regulação do apetite. A ingestão de alimentos altera a homeostase energética por levar a um balanço energético positivo. Mudanças pós-prandiais na grelina plasmática parecem ser dependentes da composição de macronutrientes da refeição. Por outro lado, a atividade física é um fator que influencia a manutenção do peso corporal, pois leva a um balanço energético negativo, aumentando o gasto de energia. A grelina total parece não sofrer alteração após o exercício aeróbio e de força de curta duração, enquanto a acilada mostra-se diminuída. Exercícios a longo prazo parecem estimular o aumento dos níveis de grelina total em resposta a uma perda de peso por eles induzida.

abstract

In recent years increasing attention has been given to various elements involved in the regulation of energy balance. Among these elements stands out ghrelin. Ghrelin was recently identified and it is a peptide hormone involved in the control of appetite and energy homeostasis. Acylation of ghrelin is essential for the regulation of appetite. Food intake alters energy homeostasis by generating a positive

energy balance. Postprandial changes in plasma ghrelin appear to be dependent on the macronutrient composition of the meal. Moreover, physical activity is a factor that influences body weight maintenance, because it leads to a negative energy balance by increasing energy expenditure. Total ghrelin does not seem to change after short duration aerobic and strength exercises, while acylated ghrelin shows a decrease. Long-term exercises seem to lead to increased levels of total ghrelin by inducing weight loss.

introdução

A coordenação da ingestão dietética e do gasto energético resulta de uma resposta integrada de sinais neurais e humorais que se originam de diferentes órgãos: do cérebro, trato gastrointestinal, incluindo o estômago, o intestinal delgado proximal e distal, o cólon e o pâncreas. Estes sinais metabólicos e endócrinos são então recebidos e processados por áreas específicas do sistema nervoso central (SNC) em uma resposta coordenada, objetivando a adequação de ambos, a ingestão e o gasto energético (NEARY, GOLDSTONE, BLOOM, 2004).

Metodologia - A revisão bibliográfica foi realizada através de pesquisa da literatura, com a utilização de bases de dados (Pubmed, Lilacs, Bireme, Scielo).

grelina

A grelina é um hormônio que foi recentemente identificado em ratos por Kojima *et al.* (1999). Origina-se da palavra Ghre, que significa *growth hormone release*, e revela sua primeira função identificada, que consiste na sua ligação ao Receptor do Hormônio de Crescimento (GHS-R1), estimulando sua liberação. Os receptores GHS-R1 estão concentrados no SNC, mas estão presentes também em outros tecidos periféricos. Assim, a grelina apresenta efeitos que incluem: 1) estímulo da secreção lactotrófica e corticotrófica e inibição do eixo gonadal; 2) atividade orexígena acoplada ao controle do gasto energético; e 3) controle da motilidade gástrica e secreção de ácido, assim como da função pancreática exócrina e endócrina (MUCCIOLI *et al.*, 2002).

A grelina é um peptídeo composto por 28 aminoácidos e encontrada sob duas isoformas, a forma acilada e a não-acilada. O peptídeo sofre uma modificação pós-transcricional, na qual o resíduo 3 de serina é covalentemente ligado a um ácido graxo de cadeia média, tipicamente um ácido octanóico, por meio de uma ligação éster. Este tipo de acilação é exclusivo da grelina e é necessário para o peptídeo atravessar a barreira hemato-encefálica e essencial para ligar-se a seu receptor clássico, o GHS-R1. Consequentemente, muitas das ações biológicas da grelina, especialmente aquelas envolvendo efeitos endócrinos e anabólicos, requerem a acilação da grelina (van der LELY, 2004). Em humanos, diferente da grelina acilada,

a grelina não-acilada parece não ser importante para a regulação do apetite. Entretanto, ela possui ações não endócrinas, como efeitos cardioprotetores e antiproliferativos (BROOM *et al.*, 2007).

O principal sítio de síntese de grelina é o estômago. Este peptídeo também é encontrado em outras porções do trato gastrointestinal, incluindo o duodeno, o íleo e o cólon. Uma menor quantidade de grelina é produzida em outros diversos tecidos, como os pulmões, as ilhotas pancreáticas, gônadas, córtex adrenal, placenta, rins e outros (KOJIMA *et al.*, 1999; van der LELY, 2004).

Apesar de a grelina poder exercer várias ações biológicas, seu papel na regulação da homeostase energética é geralmente visto como sua função mais importante (CUMMINGS, 2006). O SNC recebe os sinais relacionados à saciedade, provindos do trato gastrointestinal via aferentes vagais e, humoralmente, através de peptídeos derivados do trato gastrointestinal. A grelina acilada atravessa a barreira hemato-encefálica e estimula a ingestão de alimentos atuando nos sítios envolvidos no processo de alimentação e gasto energético do SNC (MUCCIOLI *et al.*, 2002).

grelina e os macronutrientes

Trabalhos mostram que os níveis de grelina flutuam não apenas em resposta ao jejum e à alimentação, mas também sensivelmente à composição da dieta (AWAR *et al.*, 2005; TANNOUS dit EL KHOURY *et al.*, 2006). Mudanças pós-prandiais na grelina plasmática parecem ser dependentes da composição de macronutrientes da refeição (AWAR *et al.*, 2005). Acredita-se que a ingestão de energia suprima a grelina em

uma ordem de eficácia em ratos e humanos de: carboidratos > proteínas > lipídios (CUMMINGS, FOSTER-SCHUBERT, OVERDUIN, 2005).

Dentre os diferentes macronutrientes, os carboidratos parecem ser os mais efetivos em suprimir as concentrações de grelina pós-prandial (TANNOUS *et al.*, 2006; MONTELEONE *et al.*, 2003). Concentrações diminuídas de grelina têm sido observadas após a administração intravenosa ou oral de glicose (SHIYA *et al.*, 2002), assim como após a ingestão de carboidrato simples ou complexo (BLOOM *et al.*, 2005; STEVENSON *et al.*, 2009). Weigle *et al.* (2003), reportaram que a redução dos níveis plasmáticos de grelina induzidos por refeição foram maiores após duas semanas seguindo uma dieta rica em carboidratos do que em uma dieta isocalórica moderada em lipídios. Em outro trabalho, Monteleone *et al.* (2003) verificaram que uma refeição rica em carboidratos induz a uma maior supressão pós-prandial dos níveis de grelina e sensação de fome do que uma refeição isocalórica rica em lipídios.

Os estudos realizados para verificar o efeito das proteínas nos níveis pós-prandiais de grelina têm mostrado resultados controversos. Em alguns estudos a concentração de grelina pós-prandial não mudou (GREENMAN *et al.*, 2004) ou mostrou-se até mesmo aumentada, após a ingestão de refeições ricas em proteínas de origem animal (ERDMANN, LIPPL, SCHUSDZIARRA, 2003; ERDMANN *et al.*, 2006) ou doses fisiológicas de aminoácidos essenciais (GROSCHL *et al.*, 2003). Entretanto, refeições ricas em proteínas à base de leite (AWAR *et al.*, 2005; BLOM, LLUCH, STAEUM, 2006) ou pré-cargas das proteínas do soro do leite caseína, soja e glúten (BOWEN, NOAKES,

CLIFTON, 2006; BOWEN *et al.*, 2006b) causaram uma supressão prolongada dos níveis de grelina.

Resultados discrepantes são reportados em relação ao efeito de refeições ricas em lipídios sobre os níveis de grelina. Alguns estudos mostram que a infusão de lipídios parece não afetar as concentrações de grelina (MURRAY, ROUX, GOUVEIA, 2006). Outros trabalhos demonstram que, após a ingestão oral de dieta rica em lipídios, os níveis de grelina têm se mostrado aumentados (ERDMANN *et al.*, 2006) ou diminuídos (TANNOUS *et al.*, 2006; MONTELEONE *et al.*, 2003; GREENMAN *et al.*, 2004; ERDMANN, LIPPL, SHUSDZIARRA, 2003). Entretanto, quando comparados a dietas ricas em carboidratos ou proteínas, os lipídios parecem exercer um efeito supressivo menor sobre os níveis de grelina (OVERDUIN *et al.*, 2005). Estudos sugerem que a supressão de grelina induzida por lipídios também depende da digestão do lipídio. O efeito intraduodenal dos ácidos graxos na secreção de grelina parece ser dependente do comprimento da cadeia do ácido graxo. Ácidos graxos de cadeia longa suprimem marcadamente a grelina plasmática, enquanto ácidos graxos de cadeia média parecem ser inefetivos (FELTRIN *et al.*, 2006). Poppit *et al.* (2006) verificaram o efeito da ingestão de ácidos graxos com diferentes saturações (saturados ou insaturados) sobre os níveis de grelina e concluíram que a composição dos ácidos graxos não leva a diferentes efeitos nos níveis de grelina.

Propõe-se que, em termos de resposta metabólica à ingestão de alimentos, mudanças nos níveis de glicose e insulina seriam o principal mecanismo determinante da supressão de grelina. A refeição rica em carboidratos induz a um maior aumento de glicose e insulina em

relação aos níveis basais, quando comparada às refeições ricas em proteínas ou lipídios. Entretanto, é improvável que a supressão de grelina relacionada aos nutrientes seja dirigida unicamente pela glicose e insulina circulantes, apesar destes fatores contribuírem para esta resposta (OVERDUIN *et al.*, 2005).

grelina e o exercício Físico

A importância do exercício físico na regulação do apetite, balanço energético e peso corporal tem sido amplamente reconhecida. Sabe-se que o exercício físico induz a várias mudanças nos hormônios do sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical (JURIMAE, JURIMAE, PURGE, 2007; KRAEMER *et al.*, 2004). A habilidade do exercício em criar um balanço energético negativo leva não somente a um impacto direto no balanço energético, mas também a um impacto indireto por seu potencial de modular a ingestão energética (KING, BURLEY, BLUNDELL, 1994).

exercício de curta duração

Apesar de o exercício vigoroso induzir à supressão do apetite (KING, BURLEY, BLUNDELL, 1994), a maioria dos estudos demonstra que não há mudança nas concentrações plasmáticas de grelina total após exercício agudo com duração igual ou inferior a 60 minutos de corrida (KRAEMER *et al.*, 2004; JORGENSEN *et al.*, 2003; SCHMIDT *et al.*, 2004; BURNS *et al.*, 2006), remo (JURIMAE *et al.*, 2007), ciclismo (DALL *et al.*, 2002; KALLIO *et al.*, 2001; ERDMANN *et al.*, 2007) ou após exercício de força (KRAEMER *et al.*, 2004b; TAKANO *et al.*, 2005).

exercício crônico

Estudos com intervenções de exercícios a longo prazo

demonstram que os níveis de grelina aumentam em resposta à perda de peso induzida pelo exercício por um *feedback* negativo que regula o peso corporal (GARCIA *et al.*, 2006; FOSTER-SCHUBERT *et al.*, 2005; LEIDY *et al.*, 2004; LEIDY *et al.*, 2007). Entretanto, observa-se que esta resposta também ocorre quando a perda de peso é induzida apenas por restrição calórica da dieta ou quando a dieta e o exercício físico são utilizados em conjunto. Assim, as mudanças nos níveis de grelina parecem ser sensíveis a mudanças no peso corporal resultantes de um déficit energético geral, independente de efeitos específicos de ingestão nutricional reduzida e/ou exercício físico (GARCIA *et al.*, 2006; FOSTER-SCHUBERT *et al.*, 2005; LEIDY *et al.*, 2004; LEIDY *et al.*, 2007).

grelina, exercício físico e os macronutrientes

A ingestão de alimentos e o exercício agudo podem influenciar de forma significativa a fome e a saciedade (KING, BURLEY, BLUNDELL, 1994). Trabalhos verificaram o efeito do exercício aeróbico associado ao consumo de refeição rica em lipídios e concluíram que, apesar de se observar redução do apetite durante o exercício, não houve alteração nos níveis de grelina total (CHENG *et al.*, 2009; MARTINS *et al.*, 2007; BURNS *et al.*, 2006). Por outro lado, estudos envolvendo exercícios agudos aeróbicos (BROOM *et al.*, 2007; BROOM *et al.*, 2009) e de força (BROOM *et al.*, 2009) associados ao consumo de refeição rica em lipídios mostraram diminuição do apetite e também dos níveis de grelina acilada, demonstrando a ação direta da grelina acilada no SNC e, conseqüentemente, na regulação da saciedade.

considerações finais

A ingestão de alimentos e o exercício físico demonstram ser capazes de levar à supressão dos níveis de grelina e esta supressão relaciona-se com a diminuição do

apetite. Um melhor entendimento do papel destas variáveis na regulação da fome e da homeostase energética possibilitará uma prescrição nutricional mais efetiva para o controle do peso corporal. Estudos são necessários

para estabelecer as distribuições mais adequadas de macronutrientes na refeição e as características dos exercícios físicos mais apropriados para que, em conjunto, atinja-se o êxito da estratégia nutricional.

referências

- AWAR, R.A.L. et al. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci.*, v.109, p.405–411, 2005.
- BLOM, W.A.; LLUCH, A.; STAEU, A. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr.*, v.83, p.211–20, 2006.
- BLOM W.A.M. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr.*, v.81, p.367–75, 2005.
- BOWEN, J.; NOAKES, M.; CLIFTON P.M. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.91, p.2913–9, 2006.
- BOWEN, J. et al. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.91, p.1477–83, 2006b.
- BROOM, D.R. et al. Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, v.296, n.1, p.29–35, 2009.
- BROOM, D.R. et al. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol.*, v.102, p.2165–2171, 2007.
- BURNS, S.F. et al. A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci.*, v.24, n.0, p.1–8, 2006.
- CHENG, M.H. et al. Appetite regulation via exercise prior or subsequent to high-fat meal consumption. *Appetite*, v.52, n.1, p.193–8, 2009.
- CUMMINGS, D.E.; FOSTER-SCHUBERT K.E.; OVERDUIN J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets.*, v.6, n.2, p.153–69, 2005.
- CUMMINGS D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.*, v.89, p.71–84, 2006.
- DALL, R. et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *Eur J Endocrinol.*, v.147, p.65–70, 2002.
- ERDMANN, J. et al. Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. *Regul Pept.*, v.135, p.23–9, 2006.
- ERDMANN, J.; LIPPL, F.; SCHUSDZIARRA, V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept.*, v.116, p.101–7, 2003.
- ERDMANN, J. et al. Plasma ghrelin levels during exercise - Effects of intensity and duration. *Regul Pept.*, v.43, p.127–135, 2007.
- FELTRIN, K.L. et al. Effect of fatty acid chain length on suppression of ghrelin and stimulation of PYY, GLP-2 and PP secretion in healthy men. *Peptides*, v.27, p.1638–43, 2006.
- FOSTER-SCHUBERT, K.E. et al. Human Plasma Ghrelin Levels Increase during a One-Year Exercise Program. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.90, n.2, p.820–825, 2005.
- GARCIA, J.M. et al. Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity*, v.14, p.1716–1723, 2006.
- GREENMAN, Y. et al. Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin Endocrinol. (Oxf)*, v.60, p.382–8, 2004.
- GROSCHELM, M. et al. Endocrine responses to the oral ingestion of a physiological dose of essential amino acids in humans. *J Endocrinol.*, v.179, p.237–44, 2003.
- JORGENSEN, J.O. et al. Exercise, hormones, and body temperature, regulation and action of GH during exercise. *Endocrinol Invest.*, v.26, n.9, p.838–42, 2003.
- JURIMAE, J. et al. Plasma ghrelin responses to acute sculling exercises in elite male rowers. *Eur J Appl Physiol.*, v.99, p.467–474, 2007.
- JURIMAE, J.; JURIMAE, T.; PURGE, P. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. *Exp Biol Med.*, v.232, p.904–909, 2007.
- KALLIO, J. et al. Enhanced Exercise-Induced GH Secretion in Subjects with Pro7 Substitution in the Prepro-NPY. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.86, n.11, p.5348–5352, 2001.
- KING, N.A.; BURLEY, V.J.; BLUNDELL, J.E. Exercise induced suppression of appetite: Effects of food intake and implications for energy balance. *Eur J Clin Nutr.*, v.48, p.715–724, 1994.
- KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, v.402, p.656–660, 1999.
- KRAEMER, R.R. et al. Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin. *Exp Biol Med.*, v.229, p.240–246, 2004.
- KRAEMER, R.R. et al. Ghrelin and other glucoregulatory hormone responses to eccentric and concentric muscle contractions. *Endocrine*, v.24, n.1, p.93–8, 2004b.
- LEIDY, H.J. et al. Twenty-four-hour ghrelin is elevated after calorie restriction and exercise training in non-obese women. *Obesity*, v.15, p.446–455, 2007.
- LEIDY, H.J. et al. circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.89, p.2659–2664, 2004.
- MARTINS, C. et al. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol.*, v.93, p.251–258, 2007.
- MARZULLO, P. et al. Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clin Endocrinol. (Oxf)*, v.69, n.6, p.970–1, 2008.
- MONTELEONE, P. et al. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.88, n.11, p.5510–4, 2003.
- MUCCIOLI, G. et al. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol.*, v.440, p.235–254, 2002.
- MURRAY C.D.; le ROUX C.W.; GOUVEIA C. The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. *Clin Nutr.*, v.25, p.626–33, 2006.
- NEARY, N.M.; GOLDSTONE, A.P.; BLOOM, S.R. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol.*, v.60, p.153–160, 2004.
- OVERDUIN, J. et al. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*, v.146, p.845–850, 2005.
- POPPIT, S.D. et al. Effect of high-fat meals and fatty acid saturation on postprandial levels of the hormones ghrelin and leptin in healthy men. *Endocrinology*, v.147, n.1, p.23–30, 2006.
- SCHMIDT, A. et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res.*, v.36, p.174–177, 2004.
- SHIYA, T. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.87, p.240–4, 2002.
- STEVENSON, E.J. et al. Fat Oxidation during Exercise and Satiety during Recovery Are Increased following a Low-Glycemic Index Breakfast in Sedentary Women. *J Nutr.*, v.139, n.5, p.890–7, 2009.
- TAKANO, H. et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol.*, v.95, p.65–73, 2005.
- TANNOUS dit EL KHOURY, D. et al. Variations in postprandial ghrelin status following ingestion of high-carbohydrate, high-fat, and high-protein meals in males. *Ann Nutr Metab.*, v.50, n.3, p.260–9, 2006.
- van der LELY, A.J. et al. Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.*, v.25, n.3, p.426–57, 2004.
- WEIGLE, D.S. et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.88, p.577–1586, 2003.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)