

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

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE AS
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE *NESFATIN-1* E GRELINA
ACILADA E LIPEMIA PÓS-PRANDIAL EM INDIVÍDUOS OBESOS
DE GRAU I**

RODRIGO CAUDURO OLIVEIRA MACEDO

Porto Alegre
2013

RODRIGO CAUDURO OLIVEIRA MACEDO

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE AS
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE *NESFATIN-1* E GRELINA
ACILADA E LIPEMIA PÓS-PRANDIAL EM INDIVÍDUOS OBESOS DE
GRAU I**

Dissertação apresentada ao Programa 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 título de Mestre.

Orientador:
Dr. Álvaro Reischak de Oliveira

Coorientador:
Dr. Rogério Friedman

Porto Alegre
2013

“O sucesso e a saúde são incompatíveis com a ociosidade”

(Adaptado de Aristóteles)

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho não seria possível se não fosse a participação e apoio de diversas pessoas. Cada uma delas teve sua parcela de contribuição em algum aspecto desta dissertação.

Gostaria de agradecer ao meu orientador, **Prof. Álvaro Reischak de Oliveira**, pela oportunidade, paciência, experiência e todo tipo de ensinamento que serviram e servirão de alicerces para este trabalho e minha carreira profissional. Certamente, tem minha admiração.

À minha namorada, **Jacqueline**, pelo amor, carinho, compreensão, companheirismo e amizade, ao longo desta trajetória.

Ao meu pai, às minhas mães (**Carmen** e **Marlene**), à minha “mãedrastra (**Valesca**)”, aos meus irmãos (**Carina** e **Rafael**) e à **Claudia** pela dedicação, educação, amor, carinho, incentivo e apoio. A vida não poderia ter sido mais generosa comigo.

À minha família, em especial aos meus padrinhos, **Ricardo** e **Mônica**, e aos meus avós (**Ary** e **Rosa**; **Nelcy** e **Dora**, *in memoriam*) por compartilharem suas experiências e pelo amor, incentivo e apoio.

Um especial agradecimento aos meus colegas e grandes amigos do GEFEX, **André Lopes**, **Bruno Teixeira**, **Cleiton Correa**, **Gabriel Fonseca**, **Geórgia Becker**, **Giovani Cunha**, **Júlia Gross**, **Randhall Carteri**, **Renata Krüger** e **Tatiana Milanesi** pela parceria, profissionalismo, competência e amizade para a elaboração deste trabalho.

Aos colegas, professores e funcionários do PPGCMH pela disposição e competência.

Aos voluntários deste estudo que foram essenciais para o desenvolvimento do trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram, mas que não foram citados.

Aos membros da banca pelo aceite e disponibilidade.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
APRESENTAÇÃO	8
CAPÍTULO I.....	9
RESUMO	9
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 OBESIDADE	13
2.2 REGULAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR	14
2.2.1 Consumo alimentar, sensação de fome e exercício Físico.....	15
2.3 GRELINA	16
2.3.1 Grelina e Composição da Refeição	17
2.3.1 Grelina e Exercício Físico.....	17
2.4 NESFATINA-1	19
2.4.1 Nesfatina-1 e Exercício Físico.....	21
2.5 RELAÇÃO ENTRE NESFATINA-1 E GRELINA ACILADA.....	22
2.6 LIPEMIA PÓS-PRANDIAL	23
2.6.1 Lipemia Pós-Prandial e Exercício Físico.....	23
3 OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL.....	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4 HIPÓTESES	25
CAPÍTULO II.....	26

<i>ARTIGO DE HIPÓTESE: POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE GRELINA ACILADA E NESFATIN-1 NA SUPRESSÃO DO APETITE INDUZIDO POR EXERCÍCIO FÍSICO.</i>	26
CAPÍTULO III	42
<i>ARTIGO ORIGINAL: EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE O APETITE E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE GRELINA ACILADA E NESFATIN-1 EM HOMENS EUTRÓFICOS E OBESOS</i>	42
CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
ANEXO A – Escala de Fome	83

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS – Organização Mundial da Saúde

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

SNC – Sistema Nervoso Central

DCV – Doenças Cardiovasculares

LPP – Lipemia Pós-Prandial

LPL – Lipase Lipoproteica

NTS – Núcleo do Trato Solitário

AN – Núcleo Arqueado

PVN – Núcleo Paraventricular

VMN – Núcleo Ventromedial

LHA – Área Lateral Hipotalâmica

NPY – Neuropeptídeo Y

AgRP – Proteína relacionado ao Agouti

α -MSH – Hormônio Alfa-Melanócito

POMC - Proopiomelanocortina

CART – Transcrito relacionado a Cocaína e Anfetamina

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Inteleucina 10

GH – Hormônio do Crescimento

BHE – Barreira Hematoencefálica

AnN – Anorexia Nervosa

IMC – Índice de Massa Corporal

GRE – Grelina

GAcil – Grelina Acilada

GOAT – Grelina O-Aciltransferase

NES1 – Nesfatin-1

I.C.V. – Intracerebroventricular

NUCB2 – Nucleobindina 2

RER – Taxa de Troca Respiratória

LP – Lipopolissacarídeos

DAC – Doença Arterial Coronariana

AUC – Área Sob a Curva

APRESENTAÇÃO

A ideia para compor esta dissertação de mestrado surgiu a partir de alguns questionamentos existentes sobre o metabolismo humano, principalmente no que tange as diferentes respostas sobre a inter-relação dos mecanismos de fome/saciedade e o exercício físico.

Deste modo, esta dissertação está estruturada da seguinte forma:

- a) Introdução contendo os aspectos mais relevantes e a justificativa para a pesquisa;
- b) Revisão de literatura, com foco nas principais publicações mundiais, contemplando os problemas de pesquisa e abordando os diferentes focos deste trabalho. Seguido pelos respectivos objetivos e hipóteses.
- c) Artigo de Hipótese intitulado *POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE GRELINA ACILADA E NESFATIN-1 NA SUPRESSÃO DO APETITE INDUZIDO POR EXERCÍCIO FÍSICO*, que será traduzido e submetido à Revista *Medical Hypotheses*.
- d) Artigo Original intitulado *EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE O APETITE E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE GRELINA ACILADA E NESFATIN-1 EM HOMENS EUTRÓFICOS E OBESOS*, que será traduzido e submetido à Revista *Appetite*.
- e) Considerações finais.

CAPÍTULO I

RESUMO

A obesidade é caracterizada como uma doença crônica na qual há excesso de massa corporal na forma de gordura, resultando em um grande risco de comorbidades. A saúde humana depende da regulação do metabolismo energético, isto é, a relação entre o consumo alimentar e o gasto energético, processo este de integração entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e os órgãos periféricos. Alguns estímulos parecem provocar alterações nas concentrações de *Nesfatin-1* (*NES1*) e Grelina Acilada (GRE), peptídeos envolvidos na homeostase energética, como a obesidade, dieta/refeição hiperlipídica e exercício físico. Assim, o objetivo principal do estudo foi verificar e comparar o efeito agudo do exercício aeróbio sobre o apetite e as concentrações plasmáticas de Grelina Acilada e Nesfatin-1 em homens eutróficos e obesos. Na revisão da literatura, os métodos empregados foram pesquisa bibliográfica, culminado com um artigo de hipótese sobre o tema. No estudo original, onze indivíduos eutróficos (EUT) e dez obesos (OB), sedentários, participaram de 2 protocolos: Controle (Con) e Exercício (Ex). No Ex, os participantes pedalarão durante 45 minutos a 50% do VO_{2max} e, logo após, receberam uma refeição hiperlipídica e permaneceram em repouso por mais 120 minutos. No Con, os participantes ficaram em repouso durante todo o período. Cinco coletas sanguíneas foram realizadas, em cada protocolo. Os níveis de GRE, NES1, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), HDL, LDL e glicose foram mensurados. O apetite (sensação de fome) foi avaliado por meio de uma escala visual. O exercício foi capaz de suprimir os níveis de GRE e apetite nos EUT, mas não nos OB, logo após a sessão. Não houve alteração de NES1 ao longo dos protocolos. Houve uma correlação inversa entre as concentrações plasmáticas em jejum de GRE e NES1 (somente nos EUT) e associação positiva de NES1 com IMC (para ambos os grupos). Este estudo mostrou que o exercício aeróbio agudo induziu supressão de GRE e do apetite em EUT, o que não ocorre em OB. Deste modo, refeições contendo grandes quantidades de gorduras devem ser desencorajadas nesta população.

PALAVRAS-CHAVE: Exercício, Grelina Acilada, Nesfatin-1, Apetite, Obesidade.

ABSTRACT

Obesity is characterized as a chronic disease which there is an excess of body mass as fat, resulting in a greater risk of comorbidities. Human health depends on the regulation of energy metabolism, i.e. the relationship between food intake and energy expenditure, an integration process between the Central Nervous System (CNS) and peripheral organs. Some stimuli, such as obesity, high fat meal/diet, exercise, cause changes in concentrations of peptides involved in energy homeostasis, such as Nesfatin-1 (NES1) and Acylated Ghrelin (GRE). Thus, the main objective of the study was to determine and compare the acute effect of aerobic exercise on appetite and plasma concentrations of acylated ghrelin and nesfatin-1 in normal weight and obese men. In the literature review, the methods employed were bibliographic research, culminating in a hypothesis article about the topic. In the original study, eleven normal weight (EUT) and ten obese (OB), sedentary, participated in two protocols: control (Con) and exercise (Ex). In Ex, they cycled for 45 minutes at 50% VO_2 max, and soon after, received a high-fat meal and remained resting for over 120 minutes. In Con, the participants were at rest throughout the whole period. Five blood samples were taken in each protocol. The levels of GRE, NES1, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and glucose were determined. Appetite (hunger sensation) was assessed using a visual scale. The exercise induced suppression of GRE and appetite levels in EUT but not in OB after the session. There was no change in NES1 over protocols. There was a negative correlation between fasting plasma concentrations of NES1 and GRE (only in EUT) and a positive association with BMI and NES1 (for both groups). This study showed that acute aerobic exercise induced suppression of appetite and GRE in EUT, which does not occur in OB. Thus, meals containing high amounts of fats in this population should be discouraged.

KEYWORDS: Exercise, Acylated Ghrelin, Nesfatin-1, Appetite, Obesity.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada como uma doença crônica na qual há excesso de massa corporal na forma de gordura, resultando em um grande risco de comorbidades (KOPELMAN, 2000). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima uma população mundial de 1 bilhão e, pelo menos, 300 milhões com sobrepeso e obesidade, respectivamente (WAXMAN, 2004). No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), há estimativas de prevalência de sobrepeso e obesidade de 48,5% e 14,5%, respectivamente, entre 2008 e 2009 (DATASUS). A obesidade, portanto, representa um dos maiores problemas de saúde pública em diversos países desenvolvidos e em desenvolvimento (FLEGAL et al., 2012).

A saúde humana depende, dentre outros fatores, da regulação do metabolismo energético. O mecanismo de homeostase energética, isto é, a relação entre o consumo alimentar e o gasto energético, é decorrente do processo integrado entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e os órgãos periféricos (SCHWARTZ et al., 2000; WOODS; D'ALESSIO, 2008). A partir da década de 90, inúmeros estudos foram publicados associando alguns hormônios com a regulação do consumo e gasto energéticos. Recentemente, foram demonstrados os efeitos de *nesfatin-1* (em tradução livre, nesfatina-1) e grelina acilada neste contexto. Diversos estímulos parecem provocar alterações nas concentrações desses peptídeos, dentre eles, a obesidade, dieta/refeição hiperlipídica e exercício físico.

A massa corporal é determinada por um conjunto de fatores genéticos, ambientais e psicológicos. Dentre alguns dos fatores modificáveis que causam a obesidade, destacam-se o baixo gasto associado ao alto consumo energético (hiperalimentação) (KOPELMAN, 2000). O exercício é um dos fatores mais importantes na regulação da massa corporal (DONNELLY et al., 2009), sendo fundamental para o equilíbrio do balanço energético. Além de promover o gasto energético, o exercício (em diferentes modalidades e intensidades) induz a supressão da fome, durante e logo após o seu término (BROOM et al., 2009; BROOM et al., 2007; KING; WASSE; STENSEL, 2011).

Justamente algumas das consequências da industrialização foram a diminuição da atividade física (sedentarismo) e a mudança na composição da dieta do homem

moderno. Especificamente, houve transição de uma alimentação rica em fibras e carboidratos complexos para uma com grande conteúdo de açúcares e gorduras (KEITH et al., 2006).

É bem estabelecido na literatura que refeições ricas em gorduras (sobrecarga lipídica) causam aumento de triglicerídeos plasmáticos. A hipertrigliceridemia e/ou a manutenção de altos níveis de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, no estado pós-prandial, induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para Doenças Cardiovasculares (DCV) (BAE et al., 2001; YUAN; AL-SHALI; HEGELE, 2007; ZILVERSMIT, 1976). Por isso, a Lipemia Pós-Prandial (LPP) é conotada como um marcador precoce de processo aterosclerótico, anormalidades metabólicas e disfunção endotelial (BAE et al., 2001).

O exercício aeróbio agudo parece reduzir o risco de aterosclerose e DCV pela redução das concentrações plasmáticas de triglicerídeos e melhora da função endotelial. Além disso, o exercício quando executado no dia anterior também tem a capacidade de prevenir o aumento da LPP, após refeição hiperlipídica, em homens eutróficos (CLEGG et al., 2007; GILL et al., 2004; HERD et al., 2001; TYLDUM et al., 2009) e sobrepeso ou obesos (GILL et al., 2004; HURREN; EVES; BLANNIN, 2011). Este efeito é chamado de subagudo, uma vez que não pode ser caracterizado nem como agudo, nem como crônico. Essa proteção cardiometabólica parece ocorrer em função do aumento da atividade da enzima Lipase Lipoprotéica (LPL) (HERD et al., 2001) e/ou do déficit energético imposto pelo exercício, visto que há reversão desses benefícios após reposição energética (BURTON et al., 2008).

Entretanto, não há dados suficientes na literatura demonstrando os efeitos agudos do exercício físico sobre a lipemia pós-prandial e concentrações plasmáticas de nesfatina-1 e grelina acilada em indivíduos obesos e a correlação entre essas variáveis. A necessidade de investigação dessa relação torna-se importante para a devida compreensão do envolvimento do exercício nos mecanismos de fome/saciedade e LPP, visto que a obesidade e DCV são vistos como um dos grandes problemas de saúde pública, atualmente. Este estudo, portanto, torna-se relevante para auxiliar na fundamentação de evidências e possíveis diretrizes de prevenção baseadas no exercício físico e alimentação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 OBESIDADE

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima uma população mundial de 1 bilhão e, pelo menos, 300 milhões com sobrepeso e obesidade, respectivamente (WAXMAN, 2004). No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), há estimativas de prevalência de sobrepeso e obesidade de 48,5% e 14,5%, respectivamente, entre 2008 e 2009 (DATASUS).

A massa corporal é determinada por um conjunto de fatores genéticos, ambientais e psicológicos. Dentre alguns dos fatores modificáveis que causam a obesidade, destacam-se o baixo gasto associado ao alto consumo energético (hiperalimentação) (KOPELMAN, 2000), gerando um frequente balanço energético positivo. A epidemia de obesidade é apenas uma das consequências do aumento da quantidade de alimentos de baixo custo, mas com grande densidade energética e palatabilidade vendidos a partir da industrialização (PI-SUNYER, 2002)

A obesidade é caracterizada como uma doença crônica na qual há excesso de massa corporal na forma de gordura (KOPELMAN, 2000). O aumento da quantidade de tecido adiposo gera disfunções metabólicas importantes resultando em um grande risco de comorbidades, como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Doenças Cardiovasculares, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, artrite, asma e alguns formas de câncer (GREENBERG; OBIN, 2006; KOPELMAN, 2000; MOKDAD et al., 2003; PI-SUNYER, 2002). O risco e desenvolvimento das comorbidades estão associados ao grau de obesidade. Desta forma, quanto maior a massa corporal (peso) do indivíduo, maior o risco de morbimortalidade (FLEGAL et al., 2013; MOKDAD et al., 2003).

A obesidade, portanto, representa um dos maiores problemas de saúde pública em diversos países desenvolvidos e em desenvolvimento (FLEGAL et al., 2012). Sendo que a maioria destes fatores podem ser prevenidos e/ou revertidos a partir da perda de massa corporal (MOKDAD et al., 2003; RESNICK et al., 2000), a profilaxia e tratamento desta desordem deve se basear na mudança de estilo de vida baseados no exercício físico e alimentação (Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases, 2003).

2.2 REGULAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A regulação do consumo energético, em indivíduos saudáveis, ocorre por diversos mecanismos biológicos a fim de evitar os excessos de ganho e perda de massa corporal (MORTON et al., 2006; SAPER; CHOU; ELMQUIST, 2002)

O consumo alimentar é um ato complexo que envolve mecanismos neuroanatômicos, genéticos, endócrinos, patofisiológicos, nutricionais, psicológicos e socioambientais (ATKINSON, 2008). Dentre os endócrinos, destacam-se os hormônios circulatórios anorexígenos e orexígenos, que são sinais fisiológicos aferentes, cuja função é informar ao SNC sobre as mudanças do conteúdo de gordura corporal, consumo de nutrientes e necessidades energéticas dos tecidos periféricos (MORTON et al., 2006; SAPER et al., 2002; SCHWARTZ et al., 1999; SCHWARTZ et al., 2000; WOODS; D'ALESSIO, 2008)

O Núcleo do Trato Solitário (NTS) é uma estrutura presente no SNC que compreende fibras víscero-sensitivas, que recebem a sinalização aferente de hormônios e peptídeos de células do trato gastrointestinal, endócrinas e do tecido adiposo. A transdução desses sinais é iniciada por estímulos químicos e/ou mecânicos, por exemplo, após a ingestão de alimentos. A convergência dos sinais forma uma rede de conexão no NTS que se prolonga até centros hipotalâmicos envolvidos na homeostase energética (MORTON et al., 2006; SCHWARTZ et al., 2000).

O Hipotálamo é o centro controlador da homeostase energética no SNC (SCHWARTZ et al., 2000; WOODS; D'ALESSIO, 2008), e, conseqüentemente, da massa corporal em diferentes condições ambientais e fisiológicas. Os centros hipotalâmicos mais importantes envolvidos no balanço energético, conhecidos até o momento, são o Núcleo Arqueado (AN), Núcleo Paraventricular (PVN), Núcleo Hipotalâmico Ventromedial (VMN) e a Área Hipotalâmica Lateral (LHA) (ATKINSON, 2008; RAPOSINHO et al., 2004; SCHWARTZ et al., 2000). O hipotálamo contém sistemas neuronais, nestes centros, que realizam o controle da homeostase energética. O núcleo arqueado contém, pelo menos, dois grupos de neurônios que prolongam o estímulo para um sistema neuronal de segunda ordem, presentes no PVN, VMH e LHA (HILLEBRAND; DE WIED; ADAN, 2002). Um grupo de neurônios dessa região coexpressa neuropeptídeos orexígenos, como Neuropeptídeo Y (NPY) e a Proteína

Relacionada ao Agouti (AgRP), que modulam o organismo para o balanço energético positivo, isto é, aumento do consumo alimentar e diminuição do gasto energético. A estimulação do consumo alimentar é vista em camundongos, após infusão aguda e crônica de NPY, na LHA, ocasionando ganho de massa corporal (RAPOSINHO et al., 2004). Outro grupo de neurônios coexpressa neuropeptídeos anorexígenos, como Hormônio Alfa-Melanócito estimulante (α -MSH), seu precursor Proopiomelanocortina (POMC) e o Transcrito Relacionado à Cocaína e Anfetamina (CART), promovendo a redução do consumo alimentar e aumento do gasto energético e, conseqüentemente, o balanço energético negativo (ATKINSON, 2008; FLIER, 2004; SCHWARTZ et al., 2000).

2.2.1 Consumo alimentar, sensação de fome e exercício Físico

Assim como a obesidade, a dieta rica em gordura parece induzir inflamação no hipotálamo em roedores (POSEY et al., 2009; THALER et al., 2012) e humanos (THALER et al., 2012). A inflamação hipotalâmica gera um balanço energético positivo no organismo, em função do descontrole e excesso de consumo alimentar, sendo associado à resistência à insulina (POSEY et al., 2009) e à leptina (ENRIORI et al., 2007), neste órgão. Quando administrado interleucina-4 (IL-4), uma citocina proinflamatória, no cérebro de ratos, há exacerbação do processo inflamatório hipotalâmico e, interessantemente, maior consumo energético e incremento de massa corporal (OH et al., 2010). Ao contrário, o exercício físico é capaz de diminuir a inflamação hipotalâmica e melhorar a resistência à insulina e leptina, pela liberação de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10). (ROPELLE et al., 2010)

O exercício, em diferentes intensidades e volumes, produz um estado inflamatório agudo, possuindo a capacidade de romper a homeostase do organismo. Cronicamente, o exercício tende a reduzir a inflamação sistêmica (GLEESON et al., 2011), principalmente em ratos e humanos obesos (ROBERTS et al., 2006; VIEIRA et al., 2009), influenciando positivamente os hormônios que regulam o apetite, facilitando o controle da homeostase energética (STENSEL, 2010). Corroborando com esses dados, o exercício parece reduzir a inflamação hipotalâmica, em ratos anoréxicos (LIRA et al., 2011).

Além de promover o gasto energético, o exercício induz a supressão da fome durante (BECKER et al., 2012) e logo após o seu término em indivíduos eutróficos (BROOM et al., 2009; BROOM et al., 2007; KING; WASSE; STENSEL, 2011; MARZULLO et al., 2008) e obesos (MARZULLO et al., 2008).

2.3 GRELINA

A partir da década de 90, em função do crescimento exponencial da obesidade, inúmeras pesquisas foram feitas com peptídeos que apresentam função na regulação energética e, conseqüentemente, atividade hipotalâmica.

Em 1999, foi identificado o primeiro hormônio orexígeno periférico, a Grelina (GRE), um peptídeo de 28 aminoácidos que apresenta duas isoformas: acilada e a não acilada (KOJIMA et al., 1999), sendo sintetizada principalmente no estômago e intestino delgado. No estômago, particularmente, algumas células endócrinas, *X/A-like* em roedores e P/D1 em humanos, estão envolvidas na secreção dos precursores de grelina, sendo nomeadas “Células de Grelina” (DATE et al., 2000; INUI et al., 2004).

Apesar de a sua síntese ser periférica, apresenta ação central. Algumas de suas principais funções são promoção da ingestão alimentar, diminuição do gasto energético, inibição da secreção de insulina e estímulo a liberação de Hormônio do Crescimento (GH) (ASAKAWA et al., 2001; TSCHOP; SMILEY; HEIMAN, 2000). A grelina possui importante papel no consumo alimentar, visto que contribui com a fome e iniciação a alimentação, em humanos e roedores (CUMMINGS; FOSTER-SCHUBERT; OVERDUIN, 2005). A estimulação da ingestão alimentar ocorre pelos sistemas neuronais NPY e AgRP e parecem antagonizar os efeitos da Leptina (AL AWAR et al., 2005).

A acilação da grelina, efetuada pela enzima Grelina O-Aciltransferase (GOAT) (YANG et al., 2008), é essencial para a regulação do apetite, visto que é a única forma, conhecida até o momento, do hormônio atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE) e exercer sua função no hipotálamo (BANKS et al., 2002). Entretanto, certos fatores modificam este transporte. A permeabilidade da grelina através da BHE está diminuída em camundongos obesos (BANKS; BURNEY; ROBINSON, 2008), evidenciando uma

relação inversamente proporcional entre a massa corporal e o transporte deste peptídeo através da BHE.

Indivíduos obesos possuem valores plasmáticos de grelina total menores que eutróficos e pacientes com Anorexia Nervosa (AnN), apresentando uma correlação negativa entre Índice de Massa Corporal (IMC) e concentração plasmática de grelina total. Deste modo, há menores concentrações plasmáticas em indivíduos obesos de grau I, II e III, quando comparados a sujeitos eutróficos (SHIYA et al., 2002). Para Grelina Acilada (GAcil) não são encontradas correlações com massa corporal ou IMC (AL AWAR et al., 2005; BROOM et al., 2007).

2.3.1 Grelina e Composição da Refeição

A expressão de RNA mensageiro de GRE, assim como a sua concentração plasmática, aumenta no jejum e diminui no período pós-prandial (ASAKAWA et al., 2001; TOSHINAI et al., 2001). Alguns fatores modificam as respostas de grelina e grelina acilada perante uma refeição, como: volume de alimentos, valor energético e a composição dos macronutrientes (AL AWAR et al., 2005; CUMMINGS et al., 2005). O consumo de refeições ricas em carboidratos ou ricas em proteínas parece induzir maior supressão de grelina, quando comparadas a refeições ricas em gorduras. Entretanto refeições hiperlipídicas necessitam ser melhor elucidadas, visto que estudos demonstram supressão, porém com menor magnitude que carboidratos e proteínas (MONTELEONE et al., 2003), e outros com magnitude similar (AL AWAR et al., 2005).

Interessantemente, essa supressão não ocorre da mesma forma em indivíduos obesos e eutróficos. A obesidade parece impedir a diminuição das concentrações plasmáticas de GRE, após refeições de diferentes volumes e valores energéticos (LE ROUX et al., 2005).

2.3.1 Grelina e Exercício Físico

Os primeiros estudos que avaliaram o envolvimento de GRE e exercício físico buscavam correlacionar as concentrações plasmáticas de GH e grelina total (DALL et al., 2002; KRAEMER et al., 2004) ou grelina total e supressão da fome induzida por exercício agudo (BURNS et al., 2007). Todos os estudos falharam em achar resultados

que apontassem envolvimento da grelina com o hormônio do crescimento. Além disso, também não encontraram associação dela com a redução do apetite, mesmo após intervenções envolvendo treinamento físico por um período maior que 8 semanas (FOSTER-SCHUBERT et al., 2005).

Posto que a acilação é fundamental para atravessar a barreira hematoencefálica e exercer funções hipotalâmicas relacionados ao apetite, Broom *et al.* foram os primeiros a observar a relação da grelina acilada e sensação de fome, induzida por exercício agudo (BROOM et al., 2007). Os pesquisadores avaliaram que as principais respostas eram observadas a partir da análise da Área Sob a Curva (AUC; termo do inglês, *Area Under the Curve*) dos parâmetros em questão. A AUC é um modelo matemático que analisa a curva de concentração de uma determinada substância, ao longo do tempo, pelo método trapezoidal. Deste modo, quanto maior a AUC, maior a magnitude (concentração ao longo do tempo) de determinado parâmetro (ZHANG, J. Q.; THOMAS; BALL, 1998). O estudo demonstrou que, após 60 minutos de corrida em esteira a 72% do VO_2 max, havia menor AUC de GAcil (avaliadas 3 e 9h, após o exercício), bem como supressão do apetite, em indivíduos saudáveis.

A intensidade parece ser um fator mais importante do que o volume de exercício para atenuação das concentrações de grelina (ERDMANN et al., 2007). Além do exercício aeróbio em meio terrestre (KING et al., 2010) e aquático (KING; WASSE; STENSEL, 2011), o exercício de força também é capaz de diminuir a fome e as concentrações plasmáticas de grelina acilada durante e após uma sessão aguda, em indivíduos saudáveis. (BROOM et al., 2009)

Um dos mecanismos associado à supressão de GAcil com o exercício físico é o déficit energético. King *et al.* compararam o efeito do déficit energético agudo, de aproximadamente 1000 kcal, a partir de exercício físico ou alimentação, associado a um protocolo controle, sendo um estudo *crossover*. Durante o protocolo de restrição energética, os indivíduos apresentaram maiores concentrações plasmáticas de grelina acilada e maiores sensação de fome e consumo alimentar (KING; WASSE; EWENS; et al., 2011). Aparentemente, demonstrando que realizar dieta restritiva sem exercício físico teria um efeito rebote importante.

2.4 NESFATINA-1

Em 2006, foi identificado que a clivagem da Nucleobindina 2 (NUCB2), proteína de 396 aminoácidos, pela enzima Prohormônio Convertase (PC), gerava três fragmentos: *Nesfatin-1 (NES1)*, *Nesfatin-2 (NES2)* e *Nesfatin-3 (NES3)*. Dos 3 fragmentos, somente NES1 parece ter relação com regulação do consumo energético, apresentando ação biológica anorexígena (OH et al., 2006). Verificou-se que, após infusão intracerebroventricular (I.C.V.) e/ou periférica, nesfatina-1 diminuiu o consumo alimentar e a massa corporal em ratos (GOEBEL et al., 2011; GONZALEZ; PERRY; et al., 2011; MAEJIMA et al., 2009; OH et al., 2006), de maneira dose-dependente (OH et al., 2006; YOSTEN; SAMSON, 2009). Não sendo uma consequência de frequência alimentar, visto que não foi encontrado um padrão único, sendo que alguns encontram diminuição (GOEBEL et al., 2011) e outros aumento (GONZALEZ; PERRY; et al., 2011). Avaliando parâmetros de volume de alimentos ingerido, é observada redução do tamanho da porção alimentar consumida em camundongos que recebiam nesfatina-1 I.C.V., em relação ao grupo controle. Consequentemente, quando é provocada inibição de NES1, por anticorpos, ocorre aumento do consumo alimentar e massa corporal de roedores (OH et al., 2006). Evidenciando seu envolvimento com regulação energética. Além disso, alguns dados corroboram com o efeito citado anteriormente. A expressão de RNA mensageiro (RNAm) de NUCB2 e a concentração de nesfatina-1 diminuem significativamente, no PVN, após jejum de 24 (OH et al., 2006) ou 48 horas (GARCIA-GALIANO et al., 2010), em ratos. Podemos observar também ativação dos neurônios que expressam NES1, após realimentação, no SON. (KOHNO et al., 2008)

As primeiras células identificadas como secretoras de nesfatina-1 foram os adipócitos. Interessantemente, células do duodeno (ZHANG, A. Q. et al., 2010), da mucosa gástrica (STENGEL; GOEBEL; YAKUBOV; et al., 2009; ZHANG, A. Q. et al., 2010) e β -pancreáticas (FOO et al., 2010; GONZALEZ; TIWARI; UNNIAPPAN, 2009; ZHANG, A. Q. et al., 2010) também expressam esse peptídeo. Há evidências de que NES1 é permeável à barreira hematoencefálica, possuindo a capacidade de atravessá-la livremente por um processo de transporte não saturável (PAN; HSUCHOU; KASTIN, 2007; PRICE, T. O. et al., 2007).

Resultados divergentes são verificados na literatura relacionados a redução do consumo energético pela infusão I.C.V. de NES1 e o ciclo circadiano (*dark/light*) em roedores. A diminuição da ingestão alimentar parece estar associada à fase escura/noturna, mas não à fase clara do dia (GOEBEL et al., 2011; STENGEL; GOEBEL; WANG; et al., 2009). Os dados sugerem que há uma maior eficácia do peptídeo durante o período fisiológico de alimentação e de comportamento mais ativo destes animais, isto é, o período noturno (STENGEL; GOEBEL; TACHE, 2011).

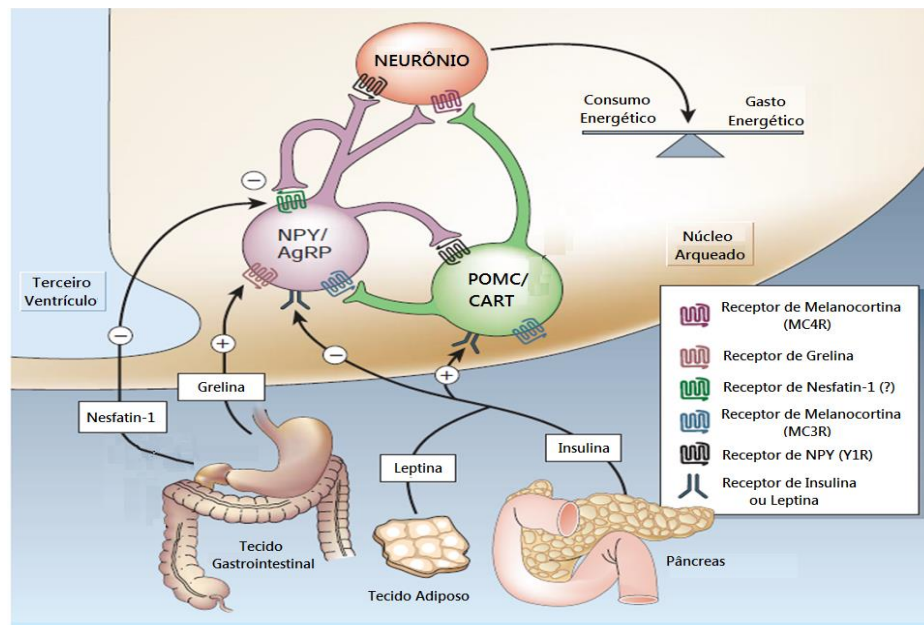
Outros efeitos metabólicos parecem estar associados à nesfatina-1, como diminuição da taxa de troca respiratória (RER), aumentando em 24% a utilização de ácidos graxos como fonte energética (GONZALEZ; PERRY; et al., 2011) e incrementos de liberação (GONZALEZ; PERRY; et al., 2011; GONZALEZ; REINGOLD; et al., 2011) e sensibilidade à insulina (SU et al., 2010).

Possivelmente, o mais estudado peptídeo envolvido no consumo energético é a Leptina. Formada por 167 aminoácidos, sintetizada principalmente nos adipócitos, possuindo como uma de suas funções a redução da ingestão alimentar. Esse hormônio peptídico reduz o apetite através da inibição da liberação de neuropeptídeos orexígenos NPY e AgRP e aumento da expressão dos anorexígenos α -MSH, CRH e CART (FRIEDMAN, 2002). Interessantemente, a supressão do apetite induzida por nesfatina-1 parece ocorrer de forma independente da Leptina (OH et al., 2006; SHIMIZU et al., 2009), visto que a infusão I.C.V. de NES1 não estaria envolvida com a ativação de neurônios do POMC e CART, no núcleo arqueado, um dos principais mecanismos de diminuição da ingestão alimentar pela Leptina (PRICE, C. J.; HOYDA; et al., 2008). A nesfatina-1 exerce controle sobre a excitabilidade de neurônios no Núcleo Paraventricular do hipotálamo, sendo associada a hiperpolarização dos neurônios que expressam NPY, presentes nos centros hipotalâmicos (PRICE, C. J.; SAMSON; FERGUSON, 2008), tornando mais difícil a transdução do sinal e sendo um dos possíveis mecanismos de redução do consumo energético (Figura 1).

Em relação à correlação das concentrações de nesfatina-1 e IMC, em humanos, são conhecidos mais trabalhos que correlacionaram positivamente as 2 variáveis (AYDIN et al., 2009; OGISO et al., 2011; RAMANJANEYA et al., 2010; TAN et al.,

2011). Entretanto outros apresentam correlação negativa (TSUCHIYA et al., 2010) ou sem associação com IMC (LI et al., 2010).

Figura 1: Hormônios e seus efeitos sobre o controle alimentar. Grupos neuronais de segunda ordem estimulam o consumo energético a partir de NPY e AgRP, enquanto diminuem a partir de POMC/CART no Núcleo Arqueado do Hipotálamo. Leptina e Insulina diminuem o apetite pela ação inibitória (-) dos grupos neuronais que coexpressam NPY e AgRP, enquanto estimulam (+) a via do POMC/CART. A Grelina estimula o consumo energético pela ativação dos grupos neuronais que coexpressam NPY e AgRP. Já Nesfatin-1 diminui o consumo energético pela inibição (hiperpolarização) destes centros. Cogita-se que haja um receptor específico da molécula, visto que este fenômeno ocorre independente de Leptina. A ativação dos grupos neuronais de NPY e AgRP podem inibir os do POMC/CART. [Adaptado de (SCHWARTZ; MORTON, 2002)]



2.4.1 Nesfatina-1 e Exercício Físico

Existem poucos dados sobre a associação de nesfatina-1 e exercício físico. O único estudo conhecido, até o momento, não mostrou diferenças na concentração deste peptídeo, após dois tipos de exercícios anaeróbios agudos (GHANBARI-NIAKI;

KRAEMER; SOLTANI, 2010). No entanto o estudo apresenta uma série de limitações, como a falta de um grupo controle e a não monitoração de intensidade da sessão de exercício e consumo alimentar individual, sendo considerados fatores intervenientes. Por isso mais estudos são necessários para elucidar o possível efeito do exercício sobre as concentrações plasmáticas de NES1.

2.5 RELAÇÃO ENTRE NESFATINA-1 E GRELINA ACILADA

As mesmas células endócrinas do estômago, *X/A-like* em roedores e P/D1 em humanos, estão envolvidas na secreção dos precursores de grelina (DATE et al., 2000; INUI et al., 2004) e nesfatina-1 (STENGEL; GOEBEL; YAKUBOV; et al., 2009) e, por consequência, na regulação do consumo energético. Ambos os peptídeos parecem sofrer influência do perfil nutricional do indivíduo, de alimentação e composição da refeição consumida, de diferentes modos.

O excesso de gordura corporal gera alterações metabólicas e inflamatórias ao organismo. Os processos proinflamatórios crônicos presentes na obesidade estão bastante ligados ao aumento das citocinas proinflamatórias (MATHIEU; LEMIEUX; DESPRES, 2010). Alguns estudos confirmam a influência de estímulos inflamatórios periféricos no apetite. O modelo de infusão de Lipopolissacarídeos (LP) de patógenos, originados a partir da membrana celular de bactérias gram-negativas, é um modelo que mimetiza infecções sistêmicas. Após administração de LP, em ratos, há aumento da concentração plasmática de NES1 (BONNET et al., 2009; STENGEL; GOEBEL-STENGEL; et al., 2011), mas diminuição de grelina acilada (STENGEL et al., 2010).

Dados na literatura sugerem que, além da obesidade, alguns hormônios envolvidos no controle da homeostase energética estariam alterados em diversos distúrbios alimentares. A anorexia nervosa é caracterizada pela restrição crônica a alimentação, concomitante a distorção de autoimagem. Pode-se encontrar concentração plasmática de nesfatina-1 reduzida e de grelina acilada aumentada e uma correlação negativa entre as concentrações plasmáticas desses dois peptídeos, nessa doença (OGISO et al., 2011).

2.6 LIPEMIA PÓS-PRANDIAL

A obesidade e o sedentarismo são fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Dentre uma das consequências da industrialização, pode-se citar a mudança na composição da dieta do homem moderno. Especificamente, houve transição de uma alimentação rica em fibras e carboidratos complexos para uma com grande conteúdo de açúcares e gorduras (KEITH et al., 2006). Principalmente, a partir de dietas ocidentais que, geralmente, apresentam, em três ou mais refeições do dia, um conteúdo de gorduras entre 20 e 70 g (LOPEZ-MIRANDA; WILLIAMS; LAIRON, 2007).

É bem estabelecido na literatura que refeições ricas em gorduras (sobrecarga lipídica) causam aumento de triglicerídeos plasmáticos (TG). A hipertrigliceridemia e/ou a permanência elevada de Lipoproteínas Ricas em Triglicerídeos (LRT), no estado pós-prandial, induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para DCV (BAE et al., 2001; YUAN et al., 2007; ZILVERSMIT, 1976).

Um aspecto importante é o fato dos indivíduos passarem a maior parte do dia no estado pós-prandial, apresentando flutuações dos TG. Esse fenômeno corresponde ao efeito somatório das refeições ao longo do dia, permanecendo em jejum completo somente durante o sono. Em relação a alimentação, a magnitude da lipemia varia de acordo com o conteúdo energético, volume, estado (líquido ou sólido), ingestão de bebidas alcoólicas (etanol), fibras, conteúdo e tipo de carboidratos, proteínas e gordura (LOPEZ-MIRANDA et al., 2007). Outros fatores que implicam na resposta da lipemia pós-prandial são exercício físico e obesidade (principalmente visceral). Obesos “saudáveis” (BLUHER, 2010), isto é, sem a presença de comorbidades, apresentam maiores concentrações plasmáticas de triglicerídeos (LOPEZ-MIRANDA et al., 2007), sendo uma possível causa do excesso de tecido adiposo no organismo.

2.6.1 Lipemia Pós-Prandial e Exercício Físico

O exercício aeróbio agudo parece reduzir o risco de aterosclerose e DCV pela redução das concentrações plasmáticas de triglicerídeos e melhora da função endotelial. Além disso, tem a capacidade de diminuir o subsequente aumento da

lipemia pós-prandial, após refeição hiperlipídica, em homens eutróficos (CLEGG et al., 2007; GILL et al., 2004; HERD et al., 2001; TYLDUM et al., 2009) e sobrepeso ou obesos (GILL et al., 2004; HURREN et al., 2011), independentemente do conteúdo de gorduras (HURREN et al., 2011). Essa proteção cardiometabólica parece ocorrer em função do aumento da atividade da enzima Lipase Lipoprotéica (LPL) (HERD et al., 2001) e/ou do déficit energético imposto pelo exercício, visto que há reversão desses benefícios após reposição energética (BURTON et al., 2008).

A intensidade do exercício parece ter forte papel na atenuação da magnitude da LPP. Isso é observado em virtude da menor AUC dos triglicerídeos pós-prandiais, em exercícios aeróbios agudos de moderada, mas não de baixa intensidade (KATSANOS; GRANDJEAN; MOFFATT, 2004). Exercícios de força também parecem atenuar a magnitude dos TG (PETITT; ARNGRIMSSON; CURETON, 2003), sendo que são encontrados efeitos positivos não só em alta, como em moderada intensidade (SINGHAL et al., 2009). Entretanto esses benefícios somente são observados, quando o exercício é executado no dia anterior ao da refeição teste, isto é, devendo ser considerado um exercício subagudo. Em trabalhos que avaliaram o efeito do exercício imediatamente antes de uma refeição rica em gorduras, a grande maioria não encontra diferenças nas concentrações plasmáticas, nem na AUC, dos TG (PETRIDOU et al., 2004; PFEIFFER; WENK; COLOMBANI, 2006), independentemente da duração (PFEIFFER et al., 2005). Um fato importante é que a avaliação dos triglicerídeos é mensurada pela concentração total de glicerol da amostra. Em função da hidrólise dos TG no exercício e, conseqüentemente, liberação de glicerol para a corrente sanguínea, é fundamental a correção da amostra pelo glicerol livre (*glycerol blanking*) para não superestimar os valores de TG (PFEIFFER et al., 2005; STEIN; MYERS, 1995). No entanto esse procedimento não é realizado na grande maioria dos estudos.

À medida que a obesidade e suas comorbidades são vistas como um dos grandes problemas de saúde pública, atualmente, a necessidade de investigação deste estudo torna-se importante para a devida compreensão dos efeitos do exercício sobre o metabolismo das gorduras e mecanismos de fome/saciedade.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o efeito agudo do exercício aeróbio sobre a lipemia pós-prandial e concentrações plasmáticas de nesfatina-1 e grelina acilada em indivíduos eutróficos e obesos de grau I.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar o efeito agudo do exercício aeróbio e do repouso, em indivíduos eutróficos e obesos de grau I, sobre:

- a) as concentrações plasmáticas de nesfatina-1 e grelina acilada;
- b) a lipemia pós-prandial;
- c) a sensação de fome;
- d) a correlação das variáveis expostas acima.

4 HIPÓTESES

- a) Há diminuição dos níveis de grelina acilada, fome e LPP, logo após o exercício aeróbio, mas não após repouso, nos indivíduos obesos e eutróficos.
- b) Há maior concentração plasmática de nesfatina-1, logo após o exercício aeróbio quando comparada ao repouso, nos indivíduos obesos e eutróficos.
- c) A concentração plasmática de nesfatina-1, após refeição hiperlipídica, será maior no grupo exercício quando comparada ao grupo repouso, nos indivíduos obesos e eutróficos.

CAPÍTULO II

ARTIGO DE HIPÓTESE: POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE GRELINA ACILADA E NESFATIN-1 NA SUPRESSÃO DO APETITE INDUZIDO POR EXERCÍCIO FÍSICO.

RESUMO

A partir da década de 90, em função do crescimento exponencial da obesidade, inúmeras pesquisas foram feitas com peptídeos que apresentam função na regulação energética e, conseqüentemente, atividade hipotalâmica. Além de promover o gasto calórico, o exercício agudo induz supressão da fome durante e após a sessão. A Grelina Acilada (GRE), peptídeo orexígeno periférico, é suprimida durante e logo após exercício e, por isso, é cogitada como um dos mecanismos associados a redução da percepção de fome com a atividade física. A Nesfatin-1 (NES-1) é um peptídeo, descoberto recentemente, com ação anorexígena e que tem o seu precursor sintetizado nas mesmas células de grelina do estômago, principalmente. Entretanto não se conhece seu possível envolvimento com a supressão de fome, induzida por exercício físico. Deste modo, este trabalho tem como foco revisar e discutir os mecanismos fisiológicos da fome, os hormônios GRE e NES-1, bem como propor uma possível associação deles com o exercício.

HYPOTHESIS ARTICLE: POSSIBLE ROLE BETWEEN NESFATIN-1 AND ACYLATED GHRELIN ON EXERCISE-INDUCED APPETITE SUPPRESSION

RESUMO

Due to the exponential growth of obesity many studies have been made with peptides which have a role in energy balance and hence hypothalamic action. Acute exercise increases energy expenditure and induces suppression of hunger during and after an exercise bout. Acylated Ghrelin (GRE) is a peripheral appetite stimulant peptide. GRE is suppressed during and immediately after exercise, therefore is contemplated as one of the mechanisms associated with reducing hunger perception along physical activity. Nesfatin-1 (NES-1) is a peptide recently discovered with anorexigenic action that has his precursor synthesized in the same cells of ghrelin in the stomach. However we do not know the possible role of it on exercise-induced suppression of hunger. Thus, this work focuses on review and discussion the physiological mechanisms of hunger and the hormones GRE and NES-1, as well as proposing a possible association of them with exercise.

INTRODUÇÃO

O exercício, em diferentes intensidades e volumes, produz um estado inflamatório agudo, possuindo a capacidade de quebrar a homeostase do organismo. Cronicamente, o exercício tende a reduzir a inflamação sistêmica (1), principalmente em ratos e humanos obesos (2, 3), influenciando positivamente os hormônios que regulam o apetite, facilitando o controle da homeostase energética (4).

Além de promover o gasto energético, o exercício agudo induz a supressão da fome durante (5) e logo após o seu término em indivíduos eutróficos (6-8). Um dos mecanismos associados a este efeito é a diminuição das concentrações plasmáticas de hormônios orexígenos periféricos, como a Grelina Acilada (GRE) (6-9). Entretanto nem sempre a redução de fome, induzida por exercício, está associada à GRE (5), apresentando uma lacuna para outros hormônios com funções antagonistas, como a Nesfatin-1.

Essa revisão tem como objetivo apresentar e destacar a possibilidade do envolvimento de Grelina Acilada e Nesfatin-1 na supressão da fome induzida por exercício físico.

HIPÓTESE E DISCUSSÃO

Regulação do Consumo Alimentar

A regulação do consumo energético, em indivíduos saudáveis, ocorre por diversos mecanismos biológicos a fim de evitar os excessos de ganho e perda de massa corporal (10, 11)

O consumo alimentar é um ato complexo que envolve mecanismos neuroanatômicos, genéticos, endócrinos, patofisiológicos, nutricionais, psicológicos e socioambientais (12). Dentre os endócrinos, destacam-se os hormônios circulatórios anorexígenos e orexígenos, que são sinais fisiológicos aferentes, cuja função é informar ao SNC sobre as mudanças do conteúdo de gordura corporal, consumo de nutrientes e necessidades energéticas dos tecidos periféricos (10, 11, 13-15).

O Núcleo do Trato Solitário (NTS) é uma estrutura presente no SNC que compreende fibras viscerossensitivas, que recebem a sinalização aferente de hormônios

e peptídeos de células do trato gastrointestinal, endócrinas e do tecido adiposo. A transdução desses sinais é iniciada por estímulos químicos e/ou mecânicos, por exemplo, após a ingestão de alimentos. A convergência dos sinais forma uma rede de conexão no NTS que se prolonga até centros hipotalâmicos envolvidos na homeostase energética (11, 14).

O Hipotálamo é o centro controlador da homeostase energética no SNC (13, 14), e, conseqüentemente, da massa corporal em diferentes condições ambientais e fisiológicas. Os centros hipotalâmicos mais importantes envolvidos no balanço energético, conhecidos até o momento, são o Núcleo Arqueado (AN), Núcleo Paraventricular (PVN), Núcleo Hipotalâmico Ventromedial (VMN) e a Área Hipotalâmica Lateral (LHA) (12, 14, 16). O hipotálamo contém sistemas neuronais, nestes centros, que realizam o controle da homeostase energética. O núcleo arqueado contém, pelo menos, dois grupos de neurônios que prolongam o estímulo para um sistema neuronal de segunda ordem, presentes no PVN, VMH e LHA (17). Um grupo de neurônios dessa região coexpressa neuropeptídeos orexígenos, como Neuropeptídeo Y (NPY) e a Proteína Relacionada ao Agouti (AgRP), que modulam o organismo para o balanço energético positivo, isto é, aumento do consumo alimentar e diminuição do gasto energético. A estimulação do consumo alimentar é visto em camundongos, após infusão aguda e crônica de NPY, na LHA, ocasionando ganho de massa corporal (16). Outro grupo de neurônios coexpressa neuropeptídeos anorexígenos, como Hormônio Alfa--Melanócito estimulante (α -MSH) e seu precursor Proopiomelanocortina (POMC), Transcrito Relacionado à Cocaína e Anfetamina (CART), promovendo a redução do consumo alimentar e aumento do gasto energético e, conseqüentemente, o balanço energético negativo (12, 14, 18).

Grelina

A partir da década de 90, em função do crescimento exponencial da obesidade, inúmeras pesquisas foram feitas com peptídeos que apresentam função na regulação energética e, conseqüentemente, atividade hipotalâmica.

Em 1999, foi identificado o primeiro hormônio orexígeno periférico, a Grelina, um peptídeo de 28 aminoácidos que apresenta duas isoformas: acilada e a não acilada

(19), sendo sintetizada principalmente no estômago e intestino delgado. No estômago, especificamente, algumas células endócrinas, *X/A-like* em roedores e P/D1 em humanos, estão envolvidas na secreção dos precursores de grelina, sendo nomeadas “Células de Grelina” (20, 21).

Apesar de a sua síntese ser periférica, apresenta ação central. Algumas de suas principais funções são: promoção da ingestão alimentar, diminuição do gasto energético, inibição da secreção de insulina e estímulo a liberação de Hormônio do Crescimento (GH) (22, 23). A grelina possui importante papel no consumo alimentar, visto que contribui com a fome e iniciação a alimentação, em humanos e roedores (24). A estimulação da ingestão alimentar ocorre pelos sistemas neuronais NPY e AgRP e parecem antagonizar os efeitos da Leptina (25).

A acilação da grelina, efetuada pela enzima Grelina O-Aciltransferase (GOAT) (26), é essencial para a regulação do apetite, visto que é a única forma, conhecida, até o momento, deste hormônio atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE) e exercer sua função no hipotálamo (27). Entretanto, certos fatores modificam este transporte. A permeabilidade da grelina através da BHE está diminuída em camundongos obesos (28), evidenciando uma relação inversamente proporcional entre a massa corporal e o transporte deste peptídeo através da BHE.

Indivíduos obesos possuem valores plasmáticos de grelina total menores que eutróficos e pacientes com Anorexia Nervosa (AnN), apresentando uma correlação negativa entre Índice de Massa Corporal (IMC) e concentração plasmática de grelina total. Deste modo, há menores concentrações plasmáticas em indivíduos obesos de grau I, II e III, quando comparados a sujeitos eutróficos (29). Para Grelina Acilada (GA) não são encontradas correlações com massa corporal ou IMC (7, 25). Existem fortes evidências ligadas à resistência hipotalâmica a ação e menor síntese do hormônio na obesidade (30, 31)

Os primeiros estudos que avaliaram o envolvimento de grelina e exercício físico buscavam correlacionar as concentrações plasmáticas de GH e grelina total (32, 33) ou grelina total e supressão da fome induzida por exercício agudo (34). Todos os estudos falharam em encontrar resultados que apontassem envolvimento da grelina com o hormônio do crescimento. Além disso, também não encontraram associação dela com a

redução do apetite, mesmo após intervenções envolvendo treinamento físico por um período maior que 8 semanas (35).

Posto que a acilação é fundamental para atravessar a barreira hematoencefálica e exercer funções hipotalâmicas relacionados ao apetite, Broom *et al.* foram os primeiros a observar a relação da grelina acilada e sensação de fome, induzida por exercício agudo (7). Os pesquisadores demonstraram que, após 60 minutos de corrida em esteira a 72% do VO₂max, havia menor área sob a curva de GRE (avaliadas 3 e 9h, após o exercício), bem como supressão do apetite, em indivíduos saudáveis.

A intensidade parece ser um fator mais importante do que o volume de exercício para atenuação das concentrações de grelina (36). Além do exercício aeróbio em meio terrestre (8) e aquático (37), o exercício de força também é capaz de diminuir a fome e as concentrações plasmáticas de grelina acilada durante e após uma sessão aguda, em indivíduos saudáveis (6). Um dos mecanismos que se creditava à supressão de GRE com o exercício físico era o déficit energético. Entretanto King *et al.* (9) compararam o efeito do déficit energético agudo, de aproximadamente 1000 kcal, a partir de exercício físico ou alimentação, associado a um protocolo controle, sendo um estudo *crossover*. Durante o protocolo de restrição energética, os indivíduos apresentaram maiores concentrações plasmáticas de grelina acilada e maiores sensação de fome e consumo alimentar. Aparentemente, demonstrando deve haver outro mecanismo e/ou estímulo, proveniente do exercício, que promove a redução de GRE que não seja o déficit energético.

Nesfatin-1

Em 2006, foi identificado que a clivagem da Nucleobindina 2 (NUCB2), proteína de 396 aminoácidos, pela enzima Prohormônio Convertase (PC), gerava três fragmentos: *Nesfatin-1 (NES1)*, *Nesfatin-2 (NES2)* e *Nesfatin-3 (NES3)*. Dos três fragmentos, somente NES1 parece ter relação com regulação do consumo energético, apresentando ação biológica anorexígena (38). Verificou-se que, após infusão intracerebroventricular (i.c.v) e/ou periférica, NES1 diminuiu o consumo alimentar e a massa corporal em ratos (38-41), de maneira dose-dependente (38, 42). Não sendo uma consequência de frequência alimentar, visto que não foi encontrado um padrão

único, sendo que alguns encontram diminuição (40) e outros aumento (41). Avaliando parâmetros de volume de alimentos ingerido, é observada redução do tamanho da porção alimentar consumida em camundongos que recebiam nesfatina-1 i.c.v, em relação ao grupo controle. Conseqüentemente, quando é provocada inibição de NES1, por anticorpos, ocorre aumento do consumo alimentar e massa corporal de roedores (38). Evidenciando seu envolvimento com regulação energética. Além disso, alguns dados corroboram com o efeito citado anteriormente. A expressão de RNA mensageiro (RNAm) de NUCB2 e a concentração de nesfatina-1 diminuem significativamente, no PVN, após jejum de 24 (38) ou 48 horas (43), em ratos. Pode-se observar também ativação dos neurônios que expressam NES1, após realimentação, no SON. (44)

As primeiras células identificadas como secretoras de nesfatin-1 foram os adipócitos. Interessantemente, células do duodeno (45), da mucosa gástrica (45, 46) e β -pancreáticas (45, 47, 48) também expressam esse peptídeo. Há evidências de que NES1 é permeável à barreira hematoencefálica, possuindo a capacidade de atravessá-la livremente por um processo de transporte não saturável (49, 50).

Resultados divergentes são verificados na literatura relacionados a redução do consumo energético pela infusão i.c.v. de NES1 e o ciclo circadiano (*dark/light*) em roedores. A diminuição da ingestão alimentar parece estar associada à fase escura/noturna, mas não à fase “clara” do dia (40, 51). Os dados sugerem que há uma maior eficácia do peptídeo durante o período fisiológico de alimentação e de comportamento mais ativo destes animais, isto é, o período noturno. (52)

Outros efeitos metabólicos parecem estar associados à nesfatin-1, como diminuição da taxa de troca respiratória (RER), aumentando em 24% a utilização de ácidos graxos como fonte energética (41) e incrementos de liberação (41, 53) e sensibilidade à insulina (54).

Possivelmente, o peptídeo envolvido no consumo energético mais estudado é a Leptina. Formado por 167 aminoácidos, sintetizada principalmente nos adipócitos, possuindo como uma de suas funções a redução da ingestão alimentar. Esse hormônio peptídico reduz o apetite através da inibição da liberação de neuropeptídeos orexígenos NPY e AgRP e aumento da expressão dos anorexígenos α -MSH, CRH e CART (55). Interessantemente, a supressão do apetite induzida por nesfatin-1 parece ocorrer de

forma independente da Leptina (38, 56), visto que a infusão i.c.v. de NES1 não estaria envolvida com a ativação de neurônios do POMC e CART, no núcleo arqueado, um dos principais mecanismos de diminuição da ingestão alimentar pela Leptina (57). A nesfatina-1 exerce controle sobre a excitabilidade de neurônios no Núcleo Paraventricular do hipotálamo, sendo associada a hiperpolarização dos neurônios que expressam NPY, presentes nos centros hipotalâmicos (58), tornando mais difícil a transdução do sinal e sendo um dos possíveis mecanismos de redução do consumo energético.

Em relação a correlação das concentrações de NES1 e IMC, em humanos, são conhecidos mais trabalhos que correlacionaram positivamente as duas variáveis (59-62). Entretanto outros apresentam correlação negativa (63) ou sem associação com IMC (64).

A associação entre nesfatin-1 e exercício físico não foi explorada o suficiente. O único estudo conhecido, até o momento, não mostrou diferenças na concentração deste peptídeo, após dois tipos de exercícios anaeróbios agudos (65). Este estudo apresenta algumas limitações no que tange a falta de um grupo controle e a monitoração da intensidade da sessão de exercício e consumo alimentar individual. Deste modo, mais estudos são necessários para elucidar o efeito do exercício sobre as concentrações plasmáticas de NES1.

Relação entre Nesfatin-1 e Grelina Acilada

As mesmas células endócrinas do estômago, *X/A-like* em roedores e P/D1 em humanos, estão envolvidas na secreção dos precursores de grelina (20, 21) e nesfatin-1 (46) e, por consequência, na regulação do consumo energético. Ambos os peptídeos parecem sofrer influência do perfil nutricional do indivíduo e de alimentação de diferentes modos.

O excesso de gordura corporal gera alterações metabólicas e inflamatórias ao organismo. Os processos proinflamatórios crônicos presentes na obesidade estão bastante ligados ao aumento das citocinas proinflamatórias (66). Alguns estudos confirmam a influência de estímulos inflamatórios periféricos no apetite. O modelo de infusão de Lipopolissacarídeos (LP) de patógenos, originados a partir da membrana

celular de bactérias gram-negativas, é um modelo que mimetiza infecções sistêmicas. Após administração de LP, em ratos, há aumento da concentração plasmática de NES1 (67, 68) e diminuição de GRE (69), sendo possíveis indicadores da diminuição do consumo alimentar em estados inflamatórios do organismo, provenientes de doenças infecciosas.

Dados na literatura sugerem que, além da obesidade, alguns hormônios envolvidos no controle da homeostase energética estariam alterados em diversos distúrbios alimentares. A anorexia nervosa é caracterizada pela restrição crônica a alimentação, concomitante a distorção de autoimagem. Pode-se encontrar concentração plasmática de NES1 reduzida e de GRE aumentada, e uma correlação inversa, entre as concentrações plasmáticas desses dois peptídeos, nessa doença (62).

Desta forma, parece plausível que a supressão induzida por exercício (8, 9) tenha envolvimento de Nesfatin-1 e Grelina Acilada, visto que os seus precursores são sintetizados na mesma célula e estes apresentam funções opostas. Além disso, poderiam ser uma das causas do balanço energético negativo imposto pelo aumento do gasto e diminuição do consumo energético (Figura 1).

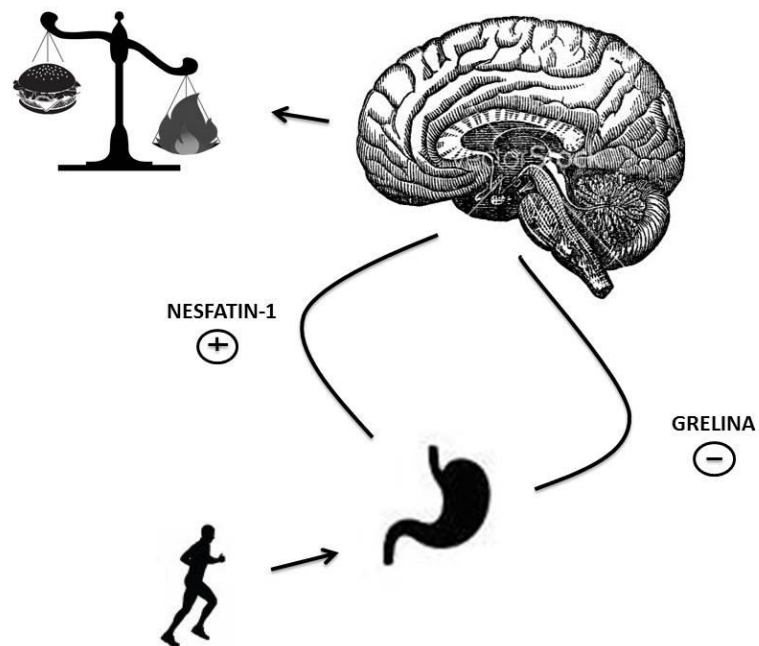


Figura 1: Possível envolvimento de Nesfatin-1 e Grelina Acilada na supressão da fome, induzida por exercício físico, e alteração do balanço energético.

⊕ via hormonal ativada; ⊖ via hormonal suprimida.

Hipótese

Qual o efeito do exercício sobre as concentrações plasmáticas de Nesfatin-1 e sua possível relação com Grelina Acilada? Existe diferença nessa resposta em indivíduos obesos e eutróficos? Ao nosso conhecimento, não há estudos que avaliaram este delineamento. Acreditamos que NES-1 atua concomitante a GRE na redução da sensação de fome em indivíduos eutróficos, porém este efeito não ocorre em obesos.

Testando a Hipótese

Nosso grupo avaliou o efeito do exercício aeróbio, em cicloergômetro, a 50%VO_{2max} em 21 indivíduos sedentários, sendo 11 eutróficos e 10 obesos de grau I, sobre as concentrações plasmáticas de Grelina Acilada e Nesfatin-1. Uma correlação inversa entre NES1 e GRE, nos indivíduos eutróficos, mas não nos obesos (*dados não*

publicados) foi observada. Mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos de controle do apetite, principalmente quando envolve exercício físico.

Implicações Clínicas

O melhor entendimento sobre os mecanismos de controle de ingestão alimentar são fundamentais para a elaboração de políticas públicas de prevenção e tratamento baseadas no exercício físico e alimentação.

REFERÊNCIAS

- [1] M. Gleeson, N.C. Bishop, D.J. Stensel, M.R. Lindley, S.S. Mastana and M.A. Nimmo, The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease, *Nat Rev Immunol* 11 (2011), pp. 607-615.
- [2] C.K. Roberts, D. Won, S. Pruthi, *et al.*, Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors, *J Appl Physiol* 100 (2006), pp. 1657-1665.
- [3] V.J. Vieira, R.J. Valentine, K.R. Wilund, N. Antao, T. Baynard and J.A. Woods, Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296 (2009), pp. E1164-1171.
- [4] D. Stensel, Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control, *Annals of nutrition & metabolism* 57 Suppl 2 (2010), pp. 36-42.
- [5] G.F. Becker, R.C. Macedo, S. Cunha Gdos, J.B. Martins, O. Laitano and A. Reischak-Oliveira, Combined effects of aerobic exercise and high-carbohydrate meal on plasma acylated ghrelin and levels of hunger, *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 37 (2012), pp. 184-192.
- [6] D.R. Broom, R.L. Batterham, J.A. King and D.J. Stensel, Influence of resistance and aerobic exercise on hunger, circulating levels of acylated ghrelin, and peptide YY in healthy males, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 296 (2009), pp. R29-35.
- [7] D.R. Broom, D.J. Stensel, N.C. Bishop, S.F. Burns and M. Miyashita, Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans, *J Appl Physiol* 102 (2007), pp. 2165-2171.
- [8] J.A. King, M. Miyashita, L.K. Wasse and D.J. Stensel, Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin, *Appetite* 54 (2010), pp. 492-498.
- [9] J.A. King, L.K. Wasse, J. Ewens, *et al.*, Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (2011), pp. 1114-1121.
- [10] C.B. Saper, T.C. Chou and J.K. Elmquist, The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating, *Neuron* 36 (2002), pp. 199-211.
- [11] G.J. Morton, D.E. Cummings, D.G. Baskin, G.S. Barsh and M.W. Schwartz, Central nervous system control of food intake and body weight, *Nature* 443 (2006), pp. 289-295.
- [12] T.J. Atkinson, Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy, *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 9 (2008), pp. 108-120.
- [13] S.C. Woods and D.A. D'Alessio, Central control of body weight and appetite, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93 (2008), pp. S37-50.

- [14] M.W. Schwartz, S.C. Woods, D. Porte, Jr., R.J. Seeley and D.G. Baskin, Central nervous system control of food intake, *Nature* 404 (2000), pp. 661-671.
- [15] M.W. Schwartz, D.G. Baskin, K.J. Kaiyala and S.C. Woods, Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system, *The American journal of clinical nutrition* 69 (1999), pp. 584-596.
- [16] P.D. Raposinho, T. Pedrazzini, R.B. White, R.D. Palmiter and M.L. Aubert, Chronic neuropeptide Y infusion into the lateral ventricle induces sustained feeding and obesity in mice lacking either Npy1r or Npy5r expression, *Endocrinology* 145 (2004), pp. 304-310.
- [17] J.J. Hillebrand, D. de Wied and R.A. Adan, Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus, *Peptides* 23 (2002), pp. 2283-2306.
- [18] J.S. Flier, Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic, *Cell* 116 (2004), pp. 337-350.
- [19] M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo and K. Kangawa, Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature* 402 (1999), pp. 656-660.
- [20] Y. Date, M. Kojima, H. Hosoda, *et al.*, Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, *Endocrinology* 141 (2000), pp. 4255-4261.
- [21] A. Inui, A. Asakawa, C.Y. Bowers, *et al.*, Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ, *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18 (2004), pp. 439-456.
- [22] A. Asakawa, A. Inui, T. Kaga, *et al.*, Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin, *Gastroenterology* 120 (2001), pp. 337-345.
- [23] M. Tschop, D.L. Smiley and M.L. Heiman, Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature* 407 (2000), pp. 908-913.
- [24] D.E. Cummings, K.E. Foster-Schubert and J. Overduin, Ghrelin and energy balance: focus on current controversies, *Current drug targets* 6 (2005), pp. 153-169.
- [25] R. Al Awar, O. Obeid, N. Hwalla and S. Azar, Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women, *Clin Sci (Lond)* 109 (2005), pp. 405-411.
- [26] J. Yang, M.S. Brown, G. Liang, N.V. Grishin and J.L. Goldstein, Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone, *Cell* 132 (2008), pp. 387-396.
- [27] W.A. Banks, M. Tschop, S.M. Robinson and M.L. Heiman, Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 302 (2002), pp. 822-827.
- [28] W.A. Banks, B.O. Burney and S.M. Robinson, Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier, *Peptides* 29 (2008), pp. 2061-2065.

- [29] T. Shiiya, M. Nakazato, M. Mizuta, *et al.*, Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (2002), pp. 240-244.
- [30] D.I. Briggs, P.J. Enriori, M.B. Lemus, M.A. Cowley and Z.B. Andrews, Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons, *Endocrinology* 151 (2010), pp. 4745-4755.
- [31] D.I. Briggs and Z.B. Andrews, Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis, *Neuroendocrinology* 93 (2011), pp. 48-57.
- [32] R.R. Kraemer, R.J. Durand, E.O. Acevedo, *et al.*, Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin, *Exp Biol Med (Maywood)* 229 (2004), pp. 240-246.
- [33] R. Dall, J. Kanaley, T.K. Hansen, *et al.*, Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients, *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 147 (2002), pp. 65-70.
- [34] S.F. Burns, D.R. Broom, M. Miyashita, C. Mundy and D.J. Stensel, A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations, *J Sports Sci* 25 (2007), pp. 635-642.
- [35] K.E. Foster-Schubert, A. McTiernan, R.S. Frayo, *et al.*, Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005), pp. 820-825.
- [36] J. Erdmann, R. Tahbaz, F. Lippl, S. Wagenpfeil and V. Schusdziarra, Plasma ghrelin levels during exercise - effects of intensity and duration, *Regulatory peptides* 143 (2007), pp. 127-135.
- [37] J.A. King, L.K. Wasse and D.J. Stensel, The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin, *Journal of obesity* 2011 (2011).
- [38] I.S. Oh, H. Shimizu, T. Satoh, *et al.*, Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus, *Nature* 443 (2006), pp. 709-712.
- [39] Y. Maejima, U. Sedbazar, S. Suyama, *et al.*, Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway, *Cell metabolism* 10 (2009), pp. 355-365.
- [40] M. Goebel, A. Stengel, L. Wang and Y. Tache, Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals, *Peptides* 32 (2011), pp. 36-43.
- [41] R. Gonzalez, R.L. Perry, X. Gao, *et al.*, Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats, *Endocrinology* 152 (2011), pp. 3628-3637.
- [42] G.L. Yosten and W.K. Samson, Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 297 (2009), pp. R330-336.
- [43] D. Garcia-Galiano, V.M. Navarro, J. Roa, *et al.*, The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (2010), pp. 7783-7792.

- [44] D. Kohno, M. Nakata, Y. Maejima, *et al.*, Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding, *Endocrinology* 149 (2008), pp. 1295-1301.
- [45] A.Q. Zhang, X.L. Li, C.Y. Jiang, *et al.*, Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system, *World journal of gastroenterology : WJG* 16 (2010), pp. 1735-1741.
- [46] A. Stengel, M. Goebel, I. Yakubov, *et al.*, Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa, *Endocrinology* 150 (2009), pp. 232-238.
- [47] R. Gonzalez, A. Tiwari and S. Unniappan, Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents, *Biochemical and biophysical research communications* 381 (2009), pp. 643-648.
- [48] K.S. Foo, H. Brauner, C.G. Ostenson and C. Broberger, Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state, *The Journal of endocrinology* 204 (2010), pp. 255-263.
- [49] W. Pan, H. Hsueh and A.J. Kastin, Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation, *Peptides* 28 (2007), pp. 2223-2228.
- [50] T.O. Price, W.K. Samson, M.L. Niehoff and W.A. Banks, Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1, *Peptides* 28 (2007), pp. 2372-2381.
- [51] A. Stengel, M. Goebel, L. Wang, *et al.*, Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor, *Endocrinology* 150 (2009), pp. 4911-4919.
- [52] A. Stengel, M. Goebel and Y. Tache, Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight, *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 12 (2011), pp. 261-271.
- [53] R. Gonzalez, B.K. Reingold, X. Gao, M.P. Gaidhu, R.G. Tsushima and S. Unniappan, Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet beta- and MIN6 cells, *The Journal of endocrinology* 208 (2011), pp. R9-R16.
- [54] Y. Su, J. Zhang, Y. Tang, F. Bi and J.N. Liu, The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia, *Biochemical and biophysical research communications* 391 (2010), pp. 1039-1042.
- [55] J.M. Friedman, The function of leptin in nutrition, weight, and physiology, *Nutrition reviews* 60 (2002), pp. S1-14; discussion S68-84, 85-17.
- [56] H. Shimizu, I.S. Oh, K. Hashimoto, *et al.*, Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism, *Endocrinology* 150 (2009), pp. 662-671.
- [57] C.J. Price, T.D. Hoyda, W.K. Samson and A.V. Ferguson, Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones, *Journal of neuroendocrinology* 20 (2008), pp. 245-250.
- [58] C.J. Price, W.K. Samson and A.V. Ferguson, Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus, *Brain research* 1230 (2008), pp. 99-106.
- [59] B.K. Tan, M. Hallschmid, W. Kern, H. Lehnert and H.S. Randeva, Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for

- obesity treatment, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (2011), pp. E669-673.
- [60] S. Aydin, E. Dag, Y. Ozkan, *et al.*, Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders, *Molecular and cellular biochemistry* 328 (2009), pp. 49-56.
- [61] M. Ramanjaneya, J. Chen, J.E. Brown, *et al.*, Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity, *Endocrinology* 151 (2010), pp. 3169-3180.
- [62] K. Ogiso, A. Asakawa, H. Amitani, *et al.*, Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa, *Peptides* 32 (2011), pp. 150-153.
- [63] T. Tsuchiya, H. Shimizu, M. Yamada, *et al.*, Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males, *Clinical endocrinology* 73 (2010), pp. 484-490.
- [64] Q.C. Li, H.Y. Wang, X. Chen, H.Z. Guan and Z.Y. Jiang, Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans, *Regulatory peptides* 159 (2010), pp. 72-77.
- [65] A. Ghanbari-Niaki, R.R. Kraemer and R. Soltani, Plasma nesfatin-1 and glucoregulatory hormone responses to two different anaerobic exercise sessions, *European journal of applied physiology* 110 (2010), pp. 863-868.
- [66] P. Mathieu, I. Lemieux and J.P. Despres, Obesity, inflammation, and cardiovascular risk, *Clinical pharmacology and therapeutics* 87 (2010), pp. 407-416.
- [67] A. Stengel, M. Goebel-Stengel, J. Jawien, P. Kobelt, Y. Tache and N.W. Lambrecht, Lipopolysaccharide increases gastric and circulating NUCB2/nesfatin-1 concentrations in rats, *Peptides* 32 (2011), pp. 1942-1947.
- [68] M.S. Bonnet, E. Pecchi, J. Trouslard, A. Jean, M. Dallaporta and J.D. Troadec, Central nesfatin-1-expressing neurons are sensitive to peripheral inflammatory stimulus, *Journal of neuroinflammation* 6 (2009), p. 27.
- [69] A. Stengel, M. Goebel, L. Wang, J.R. Reeve, Jr., Y. Tache and N.W. Lambrecht, Lipopolysaccharide differentially decreases plasma acyl and desacyl ghrelin levels in rats: potential role of the circulating ghrelin-acylating enzyme GOAT, *Peptides* 31 (2010), pp. 1689-1696.

CAPÍTULO III

ARTIGO ORIGINAL: EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO AERÓBIO SOBRE O APETITE E CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE GRELINA ACILADA E NESFATIN-1 EM HOMENS EUTRÓFICOS E OBESOS

RESUMO

O estudo verificou o efeito agudo do exercício aeróbio sobre o apetite e as concentrações plasmáticas de Grelina Acilada e Nesfatin-1 em homens eutróficos e obesos. Onze eutróficos (EUT) e dez obesos (OB), sedentários, saudáveis participaram de um estudo transversal, cruzado, com 2 protocolos randomizados: Controle (Con) e Exercício (Ex). No Ex, os participantes pedalarão durante 45 minutos a 50% do VO_{2max} e, logo após, receberam uma refeição hiperlipídica (60% de gordura) e permaneceram em repouso por mais 120 minutos. No Con, os participantes ficaram em repouso durante todo o período. Cinco coletas sanguíneas foram realizadas, em cada protocolo. Os níveis de grelina acilada (GRE) e nesfatin-1 (NES1) foram determinados nos minutos 0, 45 e 105. Outros parâmetros foram analisados em todos os pontos: triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), HDL, LDL e glicose. O apetite (sensação de fome) foi avaliado por meio de uma escala visual. O exercício foi capaz de suprimir os níveis de GRE e apetite nos EUT, mas não nos OB. Não houve alteração de NES1 ao longo dos protocolos. Houve uma correlação negativa entre as concentrações plasmáticas em jejum de GRE e NES1 (somente nos EUT) e associação positiva de NES1 com IMC (para ambos os grupos). Em conclusão, este estudo mostrou que o exercício aeróbio agudo por 45 minutos a 50% do VO_{2max} induz supressão de GRE e do apetite em EUT, mas não em OB. Deste modo, refeições contendo grandes quantidades de gorduras devem ser desencorajadas pela possibilidade de consumo energético excessivo, principalmente para indivíduos obesos.

PALAVRAS-CHAVE: Exercício, Grelina Acilada, Nesfatin-1, Apetite, Obesidade.

ORIGINAL PAPER: ACUTE EFFECTS OF AEROBIC EXERCISE ON APPETITE AND PLASMA ACYLATED GHRELIN AND NESFATIN-1 IN LEAN AND OBESE MEN

ABSTRACT

This study assessed the acute effects of aerobic exercise on appetite and plasma acylated ghrelin and nesfatin-1 in lean and obese men. 11 Lean (EUT) and 10 Obese (OB) sedentary but healthy subjects completed 2 experimental trials, Control (Con) and Exercise (Ex), in a randomized-crossover fashion. In Ex participants cycled for 45 minutes at 50% of VO_{2max} and, soon after, received a high-fat meal (with 60% of fat) followed by 120 minutes of rest. In Con participant rested throughout the whole period. Five blood samples were taken in each protocol. Acylated Ghrelin (GRE) and Nesfatin-1 (NES1) levels were determined in 0, 45 and 105 minutes. Other blood parameters were analyzed in all points: triglycerides (TG), total cholesterol (TC), HDL, LDL and glucose. Appetite (hunger sensation) was assessed using a visual scale. Exercise suppressed GRE and appetite in EUT but not in OB. There were no changes in NES1 over protocols. There was an inverse correlation between plasma fasting GRE and NES1 (only in EUT) and a positive association between NES1 and BMI (for both groups). In conclusion, this study showed that acute aerobic exercise for 45 minutes at 50% VO_{2max} induced suppression of GRE and appetite in EUT, but not in OB. Thus, high-fat meals should be discouraged due to the possibility of promoting excessive energy consumption, especially for obese individuals.

KEYWORDS: Exercise, Acylated Ghrelin, Nesfatin-1, Appetite, Obesity.

INTRODUÇÃO

A obesidade representa um dos maiores problemas de saúde pública em diversos países desenvolvidos e em desenvolvimento (FLEGAL et al., 2012), sendo caracterizada por ser uma doença crônica onde há excesso de massa corporal na forma de gordura (KOPELMAN, 2000). O aumento da quantidade de tecido adiposo gera disfunções metabólicas importantes resultando em um grande risco de comorbidades (GREENBERG; OBIN, 2006; KOPELMAN, 2000; MOKDAD et al., 2003; PI-SUNYER, 2002), sendo que a maioria destes fatores poderiam ser prevenidos e/ou revertidos a partir da perda de massa corporal (MOKDAD et al., 2003; RESNICK et al., 2000).

A regulação do consumo energético, em indivíduos saudáveis, ocorre por diversos mecanismos biológicos a fim de evitar os excessos de ganho e perda de massa corporal (MORTON et al., 2006; SAPER et al., 2002). O consumo alimentar é um ato complexo que envolve mecanismos neuroanatômicos, genéticos, endócrinos, patofisiológicos, nutricionais, psicológicos e socioambientais (ATKINSON, 2008). Dentre os endócrinos, destacam-se os hormônios circulatórios que podem ser anorexígenos e orexígenos (MORTON et al., 2006; SAPER et al., 2002; SCHWARTZ et al., 1999; SCHWARTZ et al., 2000; WOODS; D'ALESSIO, 2008)

O Hipotálamo é o centro controlador da homeostase energética no Sistema Nervoso Central (SNC) (SCHWARTZ et al., 2000; WOODS; D'ALESSIO, 2008), e, conseqüentemente, da massa corporal. A partir da década de 90, em função do crescimento exponencial da obesidade, inúmeras pesquisas foram feitas com hormônios que apresentam função na regulação energética e, conseqüentemente, atividade hipotalâmica. Em 1999, foi identificado o primeiro hormônio orexígeno periférico, denominado Grelina (GRE), um peptídeo de 28 aminoácidos que apresenta duas isoformas: acilada e a não acilada (KOJIMA et al., 1999), sendo sintetizada principalmente no estômago e intestino delgado. No estômago, particularmente, algumas células endócrinas, *X/A-like* em roedores e P/D1 em humanos, estão envolvidas na secreção dos precursores de grelina, sendo nomeadas “Células de Grelina” (DATE et al., 2000; INUI et al., 2004). A acilação da grelina, efetuada pela enzima Grelina O-Aciltransferase (GOAT) (YANG et al., 2008), é essencial para a

regulação do apetite, visto que é a única forma, conhecida, até o momento, do hormônio permear a Barreira Hematoencefálica (BHE) e exercer sua função no hipotálamo (BANKS et al., 2002). Entretanto, certos fatores modificam este transporte. A permeabilidade da grelina por meio da BHE está diminuída em camundongos obesos (BANKS et al., 2008), evidenciando uma relação inversamente proporcional entre a massa corporal e o transporte deste peptídeo através da BHE.

Broom *et al.* foram os primeiros a observar a relação entre grelina acilada, sensação de fome e exercício agudo (BROOM et al., 2007). Após 60 minutos de corrida em esteira a 72% do VO_{2max} , havia menor Área Sob a Curva (AUC) de grelina acilada (avaliadas 3 e 9h, após o exercício), bem como supressão do apetite, em indivíduos saudáveis.

Além de grelina, as células *X/A-like* (ou P/D1) estão envolvidas na secreção de peptídeos anorexígenos, como a Nucleobindina 2/Nesfatin-1 (STENGEL; GOEBEL; YAKUBOV; et al., 2009). Em 2006, foi identificado que a clivagem da Nucleobindina 2 (NUCB2), proteína de 396 aminoácidos, pela enzima Prohormônio Convertase (PC), gerava três fragmentos: *Nesfatin-1* (NES1), *Nesfatin-2* (NES2) e *Nesfatin-3* (NES3). Dos três fragmentos, foi observado que NES1 apresentava forte relação com a regulação do consumo energético, apresentando ação biológica anorexígena (OH et al., 2006)

As primeiras células identificadas como secretoras de nesfatin-1 foram os adipócitos. Interessantemente, células do duodeno (ZHANG, A. Q. et al., 2010), da mucosa gástrica (STENGEL; GOEBEL; YAKUBOV; et al., 2009; ZHANG, A. Q. et al., 2010) e β -pancreáticas (FOO et al., 2010; GONZALEZ et al., 2009; ZHANG, A. Q. et al., 2010) também expressam esse peptídeo. Há evidências de que NES1 é permeável à barreira hematoencefálica, possuindo a capacidade de atravessá-la livremente por um processo de transporte não saturável (PAN et al., 2007; PRICE, T. O. et al., 2007).

De acordo com o nosso conhecimento, existem poucos dados que associem nesfatin-1 e exercício físico. O único estudo, até o momento, não mostrou diferenças na concentração deste peptídeo, após dois tipos de exercícios anaeróbios agudos (GHANBARI-NIAKI et al., 2010). No entanto o estudo apresenta uma série de limitações, como a falta de um grupo controle e a não monitoração de intensidade da

sessão de exercício e consumo alimentar individual, sendo considerados fatores intervenientes.

Não há dados suficientes na literatura demonstrando os efeitos agudos do exercício físico sobre as concentrações plasmáticas de nesfatin-1 e grelina acilada em indivíduos obesos e a correlação entre essas variáveis. A necessidade de investigação dessa relação torna-se importante para a devida compreensão do envolvimento do exercício nos mecanismos de fome/saciedade, uma vez que a obesidade é vista como um dos grandes problemas de saúde pública, atualmente. Este estudo, portanto, teve como objetivo verificar o efeito agudo do exercício aeróbio sobre o apetite e as concentrações plasmáticas de Grelina Acilada e Nesfatin-1 em homens eutróficos e obesos.

MÉTODOS

População e Amostra: Participaram do estudo 21 voluntários homens, sedentários, sendo 11 eutróficos e 10 obesos de grau I, com idade entre 20 e 40 anos. Nenhum participante era fumante ou apresentava complicações metabólicas, sanguíneas e ortopédicas. Não estavam participando de programas de dietoterapia e/ou treinamento físico, nos últimos seis meses, e não faziam o uso de medicamentos que pudessem interferir nas variáveis estudadas. O protocolo do estudo seguiu as recomendações da declaração de Helsinki, sendo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº 110649). Todos os sujeitos leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As características dos participantes são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Características gerais dos participantes

	Eutróficos (n = 11)	Obesos (n = 10)
Idade (anos)	23,5 ± 2,23	26,2 ± 5,51
Massa Corporal (kg)	72,45 ± 9,35	96,66 ± 12,49*
Estatura (m)	1,77 ± 0,08	1,77 ± 0,07
IMC (kg/m²)	24,59 ± 2,21	32,21 ± 1,8*
Perímetro da Cintura (cm)	78,89 ± 4,97	98,84 ± 4,48*
Somatório de 6 Dobras Cutâneas[£]	87,34 ± 21,55	183,13 ± 18,19*
VO_{2max} (ml.kg⁻¹.min⁻¹)	33,64 ± 4,34	26,78 ± 4,12*

IMC = Índice de Massa Corporal; VO_{2max} = Consumo Máximo de Oxigênio. Os dados estão expressos em média ± dp. *Diferença significativa para o Grupo Eutrófico, p<0,05. £Dobras cutâneas foram tríceps, subescapular, supra espinhal, abdominal, coxa, panturrilha.

Triagem: Os participantes, recrutados a partir de chamamento na mídia e redes sociais, compareceram ao Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX) na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) para uma reunião sobre o estudo (1º dia), seguido de preenchimento de um questionário de avaliação sobre estado de saúde, hábitos de vida e atividade física habitual. A seguir os seguintes parâmetros foram medidos: massa corporal e estatura por meio de balança e estadiômetro (modelo OS-180 da marca Urano, RS/Brasil) para determinação do Índice de Massa Corporal (IMC) e perímetro da cintura. As dobras cutâneas foram mensuradas utilizando-se um plicômetro (Modelo Harpenden Científico, Marca Cescorf, Porto Alegre, Brasil), diâmetros ósseos por paquímetro e antropômetro (Cescorf, Porto Alegre, Brasil), perímetros foram medidos usando fita métrica (Sanny, São Bernardo do Campo, São Paulo). As marcações dos locais e a técnica de tomada das dobras cutâneas seguiram os padrões da Sociedade Internacional para o Avanço da Cineantropometria (ISAK, 2006).

Desenho Experimental: O presente estudo é caracterizado como transversal, cruzado com dois protocolos: Controle (Con) e Exercício (Ex). Após os exames preliminares

supracitados, os sujeitos foram agendados para uma segunda visita (2º dia), para a realização de um teste de esforço em cicloergômetro com análise de gases para determinação do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$). A partir desses resultados, foi calculada a carga da realização do protocolo do estudo. Após um intervalo de uma semana, os indivíduos foram convidados a realizar dois protocolos (controle e exercício), realizados de maneira randomizada (**Figura 1**), com um período mínimo de uma semana de intervalo entre eles, a fim de evitar o efeito residual do primeiro teste. Sendo assim, os voluntários foram seus próprios controles. Cada protocolo envolveu cinco coletas sanguíneas para determinação das concentrações plasmáticas de triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicose, grelina acilada e nesfatin-1. Entretanto as análises dos peptídeos grelina acilada e nesfatin-1 ocorreram somente nos três primeiros pontos, isto é, nos momentos 0, 45 e 105 minutos.

Determinação do Consumo Máximo de Oxigênio: O consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$) foi determinado usando um sistema de ergoespirometria de circuito aberto por analisador de gases (MGC, modelo CPX/D). Os testes de carga progressiva, em cicloergômetro (The Bike, Cibex, USA) foram realizados segundo protocolo em rampa. A intensidade inicial estabelecida foi de 25W, com aumento de 25W a cada minuto ($25W \cdot \text{min}^{-1}$), mantendo uma cadência de pedalada entre 70 e 80 rotações por minuto (rpm). Uma faixa telemétrica foi posicionada para monitorar continuamente a Frequência Cardíaca (FC) dos participantes (S610, Polar Electro Oy, Finland).

O teste seguiu as recomendações do *American College of Sports Medicine (ACSM)* e foi encerrado quando os participantes atingissem um dos seguintes critérios: incapacidade de manutenção da rotação a 60 RPM; ou platô no consumo de oxigênio; ou frequência cardíaca \geq predita para idade; ou valor de taxa de troca respiratória $> 1,15$.

Controle Dietético: Todos os participantes foram instruídos a não consumir bebidas alcoólicas e/ou que contivessem cafeína por no mínimo 48 horas anteriores aos dias dos experimentos principais. Além disso, na visita preliminar, foram entregues dois documentos para preenchimento dos Recordatórios Alimentares de 24 horas.

Deste modo, cada participante registrou todas as bebidas e alimentos consumidos nas 24 horas anteriores a realização dos protocolos. Para o devido preenchimento foi entregue um álbum fotográfico de medidas caseiras, cujo conteúdo é um compilado de fotos de utensílios e porções de alimentos baseado no Registro Fotográfico para Inquéritos Alimentares (ZABOTTO, 1996). Os sujeitos foram orientados a repetir a mesma alimentação descrita no registro do dia 1, anotar novamente o que fora ingerido e entregar ambos documentos. Para análise dos dados foi utilizado o software *Dietwin*® (Brubins), versão Profissional (2008).

Experimentos Principais: Com um intervalo de uma semana, os indivíduos realizaram 2 protocolos (controle e exercício), realizados de maneira randomizada, com um período de uma semana de intervalo (3^o e 4^o dias). Os protocolos iniciaram no mesmo horário e duraram 195 minutos (165 minutos de protocolo teste). Os indivíduos chegavam ao LAPEX às 7 horas da manhã, após jejum de 12 horas, e imediatamente realizavam um teste de Taxa Metabólica Basal (TMB).

No protocolo exercício, após coleta sanguínea inicial, os participantes realizaram uma sessão de 45 minutos de exercício aeróbio a 50% $VO_{2máx}$, em cicloergômetro. Imediatamente após, consumiam a refeição teste e permaneciam o restante do tempo sentados. Já no protocolo controle, após coleta sanguínea inicial, os indivíduos permaneciam sentados, em repouso até o final do protocolo, recebendo a refeição teste ao final dos primeiros 45 minutos, em momento equivalente ao protocolo exercício. Durante o período de repouso, foram oferecidas revistas que não apresentassem estímulos visuais de alimentos.

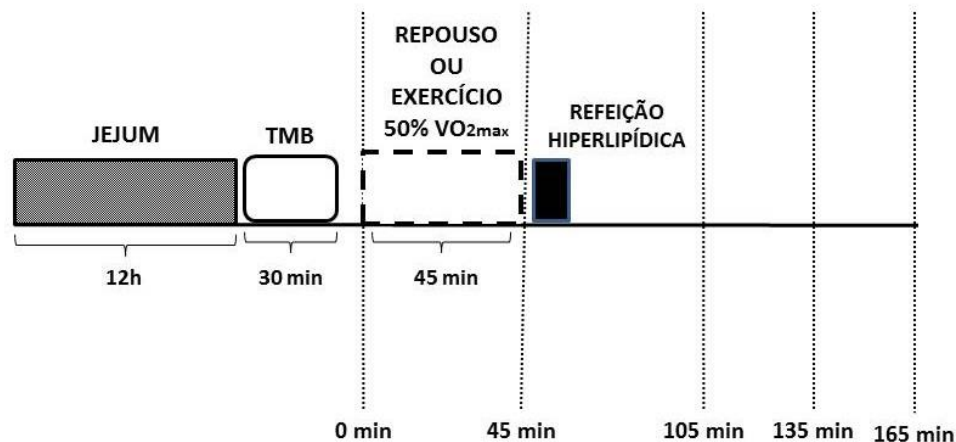


Figura 1 – Logística e organização dos procedimentos que foram realizados para os protocolos do estudo.

Refeição Teste: A refeição fornecida foi um *milk-shake* constituído por sorvete, creme de leite e leite desnatado, sendo composto por 30% de Carboidratos, 60% de Lipídios e 10% de Proteínas. As refeições do estudo foram formuladas a estabelecer uma condição isocalórica, isto é, equivalente ao gasto energético do protocolo em questão, a fim de criar um balanço energético neutro e isolar o efeito do déficit energético imposto pelo exercício (BURTON et al., 2008). Para isso, o cálculo do conteúdo energético de cada refeição foi levado em consideração o gasto calórico das 12 horas de jejum somado ao gasto calórico da atividade em questão (repouso ou sessão de exercício). Considerando-se a taxa metabólica basal determinada previamente e a duração e intensidade da atividade a partir dos equivalentes metabólicos (METs) (BECKER et al., 2012). Os indivíduos tiveram 10 minutos para consumir a refeição e 50 minutos para digestão.

Escala de Fome: Uma escala visual de 16 pontos foi utilizada para avaliar a fome dos participantes, previamente utilizada (BROOM et al., 2007; BURNS et al., 2007). Eles indicaram seus níveis de percepção de fome, apontando um número que melhor representava seu estado considerando a fome. As frases a seguir estavam inclusas na seguinte escala: “sem fome”, “pouca fome”, “fome” e “muita fome”.

Taxa Metabólica Basal (TMB): A avaliação da TMB foi realizada entre 7 e 8 horas da manhã, em sala climatizada entre 20 e 25°C, com ruídos controlados e com luminosidade baixa. Os participantes foram instruídos a não realizar atividades físicas, 24 horas antes do teste, ter uma noite de sono de no mínimo 8 horas, jejum de 12 horas; bem como, não consumir álcool, cafeína ou qualquer tipo de medicação neste período sem comunicação prévia à equipe pesquisadora. O protocolo consistiu de 10 minutos de repouso em decúbito dorsal, seguidos de 30 minutos de captação de gases expirados. Para determinação dos valores de VO_2 e VCO_2 foi utilizado um analisador de gases computadorizado (*MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems*, modelo CPX-D). Foram descartados os primeiros 10 minutos de captação de gases, sendo usados para o cálculo da TMB os valores de VO_2 e VCO_2 ($L \cdot min^{-1}$) dos 20 minutos finais de cada coleta, fazendo-se a média dos valores do período. A fim de se obter o valor energético diário, foi utilizada equação validada e aceita (WEIR, 1949).

Protocolo de Exercício: A sessão de exercício foi realizada logo após a primeira coleta basal, sempre no mesmo horário. Nos primeiros cinco minutos, os indivíduos iniciavam com aquecimento até atingir a zona alvo, a qual correspondia a uma intensidade de exercício de 50% $VO_{2máx}$. Os participantes então pedalavam durante 45 minutos. O consumo de oxigênio e produção de gás carbônico, assim como a frequência cardíaca, foram mensurados através de ergoespirometria e telemetria, respectivamente.

Amostras Sanguíneas: Anterior ao exercício, e no mesmo momento no protocolo repouso, uma cânula descartável foi inserida em veia da região antecubital do braço para a coleta sanguínea basal. Foram realizadas cinco coletas de sangue nos momentos 0 (basal), 45 (pós exercício ou controle), 105, 135 e 165 minutos. O volume sanguíneo correspondeu a 10ml por coleta. O bom fluxo de sangue pela cânula, entre as coletas, foi mantida por solução salina não-heparinizada. A solução remanescente no acesso foi excluída a partir da retirada de 2ml, imediatamente antes da próxima coleta. A análise sanguínea visou os seguintes parâmetros: triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, LDL-c, glicose, grelina acilada e nesfatin-1.

Procedimentos de Análises: Para a análise de grelina acilada, foram usadas a primeira (0), segunda (45 min) e terceira (105 min) coletas. O sangue foi imediatamente colocado em tubo contendo EDTA e Pefabloc® (inibidor proteico específico), a fim de evitar a desnaturação da molécula, o suficiente para atingir uma concentração equivalente a 1mg/ml. A amostra então foi centrifugada de 2.000 a 3.000 x g, durante 15 minutos a 4°C. O plasma coletado foi misturado a ácido clorídrico a fim de se obter uma concentração final de 0,05N e, posteriormente, congeladas a -80°C para posterior análise. As amostras foram analisadas pelo método de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) fazendo uso de um kit para análise específico da marca MILLIPORE®, (Millipore Corporation, EUA), acordo com as instruções do fabricante. Para a análise de nesfatin-1, foram separadas a primeira, segunda e terceira coletas, as quais foram imediatamente colocadas em tubo seco, com ativador de coágulo. A amostra foi então centrifugada a 1000 x g, durante 15 minutos, a 4°C. Após centrifugação, o soro foi aliqüotado e armazenado em -80°C para posterior análise. As amostras foram analisadas pelo método de ELISA, fazendo uso de um kit específico da marca USCN – Life Science Inc.® (Wuhan, China), de acordo com as instruções do fabricante. As amostras de glicose, HDL-c, LDL-c, colesterol total e TG foram armazenadas em tubos secos, com ativador de coágulo, sendo centrifugadas a 1400 x g, durante 10 min. O soro foi aliqüotado e congelado a -80°C para posterior análise. TG, HDL e colesterol total foram determinados por métodos enzimático automatizado (Advia, Bayer, EUA) e LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

Tratamento Estatístico: Foi avaliada a distribuição de todas as variáveis para a verificação da normalidade, por meio do teste de Shapiro-Wilk. Nos casos em que os dados não passaram pelos testes de normalidade foram realizados os testes não paramétricos respectivos. Os grupos experimentais foram comparados entre si na admissão ao estudo, em relação às variáveis antropométricas e metabólicas. Foi utilizado o teste *t* de *Student* para amostras pareadas (ou teste de Wilcoxon, quando dados eram não-paramétricos) para avaliar diferenças basais entre os protocolos do

mesmo grupo. E o teste *t* para amostras independentes (ou teste U de Mann-Whitney, quando dados eram não-paramétricos) para verificar diferenças basais entre os grupos. Todas as variáveis bioquímicas e escala de sensação de fome, entre os diferentes grupos de tratamento, foram tratadas por ANOVA de dois caminhos para medidas repetidas e, quando necessário, *post-hoc* de Bonferroni. A relação entre as variáveis foi testada pelo Teste de Correlação Linear Produto-Momento de Pearson ou de Spearman. Quando necessária, a Área Sob a Curva (AUC), modelo matemático que analisa a curva de concentração de uma substância ao longo do tempo, foi avaliada pelo método trapezoidal. Todos os resultados foram expressos em média e desvio padrão. O tamanho amostral foi calculado para atingir um poder estatístico de 80% a partir de um e o nível de significância de 5%. Os dados foram estruturados e analisados utilizando o pacote estatístico IBM SPSS *statistics* (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0 (IBM, EUA).

RESULTADOS

Respostas ao Exercício: Os participantes realizaram 45 minutos de exercício, em cicloergômetro, com um consumo de oxigênio médio de $16,5 \pm 2,1$ e $13,7 \pm 1,6$ ml.kg⁻¹.min⁻¹, equivalente a $49,1 \pm 3,8$ e $51,7 \pm 5,2\%$ do VO_{2max} para o Grupo Eutrófico e Obeso, respectivamente. O gasto energético estimado da sessão foi de $265,2 \pm 50,3$ kcal para os eutróficos e $277,7 \pm 48,5$ kcal para os obesos.

Aspectos nutricionais: No protocolo repouso, o valor energético da refeição teste foi $858,4 \pm 189,5$ e $848,3 \pm 132,5$ kcal para os eutróficos e obesos, respectivamente. No protocolo exercício, o valor energético foi $1065,6 \pm 166,2$ e $1082,6 \pm 171,5$ kcal para eutróficos e obesos, respectivamente. Todas as refeições perfizeram a composição projetada de 60% de gorduras, 30% de carboidratos e 10% de proteínas. Em relação aos Recordatórios Alimentares de 24 horas, não houve diferença no consumo energético e de macronutrientes entre os protocolos de estudo, isolando um possível efeito interveniente (Tabela 2).

Tabela 2: Características dos Recordatórios Alimentares de 24 horas

	Eutróficos (n = 11)		Obesos (n = 7)	
	Controle	Exercício	Controle	Exercício
<u>Valor Energético Total</u>				
(kcal)	1872,3 ± 552,9	2075,5 ± 557,9	2392,8 ± 1072,7	2179 ± 1274,9
<u>Carboidratos</u>				
(%)	42,8 ± 9,7	46,1 ± 10,5	50,6 ± 11,6	44,9 ± 8,5
(g)	194,1 ± 57,9	236,0 ± 81,2	281,9 ± 64,3	227,8 ± 94,6
(g.kg⁻¹)	2,6 ± 0,6	3,23 ± 1,0	3,04 ± 0,8	2,4 ± 0,9
<u>Proteínas</u>				
(%)	26,4 ± 6,8	23,1 ± 8,8	21,4 ± 6,1	25,8 ± 7,5
(g)	126,7 ± 57,1	122,1 ± 61,5	134,8 ± 91,4	140,8 ± 93,5
(g.kg⁻¹)	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,5 ± 1,0
<u>Lipídeos</u>				
(%)	30,7 ± 5,5	30,7 ± 4,5	27,9 ± 7,9	28,7 ± 9,2
(g)	65,4 ± 26,5	71,4 ± 23,3	80,1 ± 63,5	78,2 ± 67,3
(g.kg⁻¹)	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,7

Valores estão em média ± DP (Eutróficos, n = 11; Obesos, n = 7)

Nesfatin-1: Não houve efeito tempo, protocolo ou na interação, em ambos os grupos. O hormônio não respondeu ao exercício ou refeição. Entretanto houve maior concentração de NES1 nos indivíduos obesos comparados aos eutróficos, nos momentos 0 ($p < 0,001$), 45 ($p < 0,001$) e 105 minutos ($p < 0,001$) para o protocolo controle e nos minutos 0 ($p = 0,001$), 45 ($p = 0,003$) e 105 ($p = 0,001$) para o exercício. Além disso, observaram-se maiores valores de área sob a curva de nesfatin-1, nos indivíduos obesos quando comparados ao eutróficos, para o protocolo controle ($p = 0,001$) e exercício ($p = 0,001$) (Figura 2).

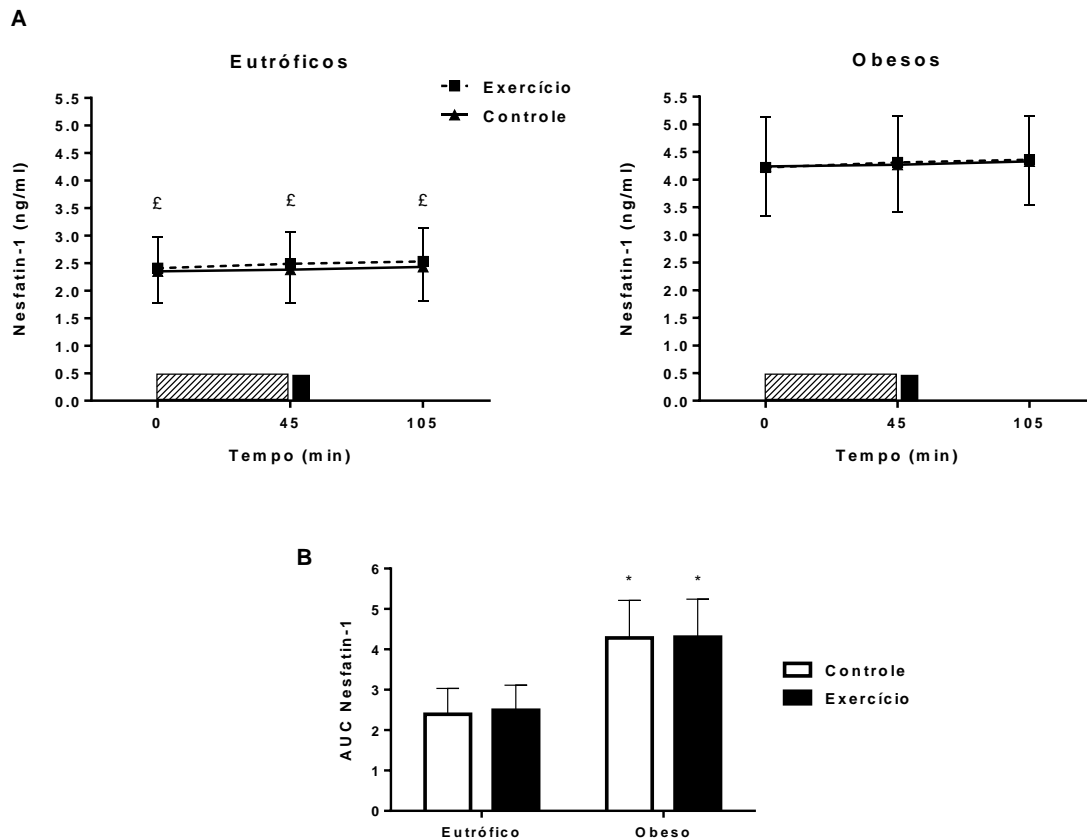


Figura 4 – A. Concentração plasmática de Nesfatin-1 durante os protocolos exercício e controle, em ambos os grupos. Valores expressos em média \pm DP ($n = 7$). Retângulo hachurado, exercício em cicloergômetro; Retângulo sólido, refeição teste. £Diferença significativa do momento, em ambos os protocolos, entre os grupos ($p < 0,05$). B. Área sob a curva (AUC) de Nesfatin-1 ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) nos indivíduos obesos e eutróficos, nos protocolos controle e exercício. *Diferença significativa entre os grupos (ambos protocolos, $p = 0,001$).

Grelina Acilada: Em ambos os grupos, os valores basais de grelina acilada não foram diferentes entre os protocolos. Nos obesos, não há efeito tempo, protocolo ou interação (protocolo x tempo) ($p > 0,05$).

Nos eutróficos, a ANOVA revelou efeito tempo ($p < 0,001$), mas sem efeito protocolo ou interação ($p > 0,05$). No protocolo Controle, a análise post-hoc identificou diferença entre os minutos 0 (basal) e 105 ($p = 0,03$). No protocolo Exercício, houve supressão dos valores de grelina acilada entre os minutos 0 (basal) e 45 ($p = 0,05$), 0 e 105 ($p < 0,001$), e 45 e 105 ($p = 0,015$) (Figura 3).

Quando comparados os grupos, entre os protocolos, a ANOVA revelou um efeito de interação (tempo x grupo) ($p = 0,023$), com diferença significativa no minuto 105 ($p = 0,04$). Não houve diferença nos valores de AUC de grelina acilada entre os protocolos do mesmo grupo, nem quando comparado os grupos entre os protocolos.

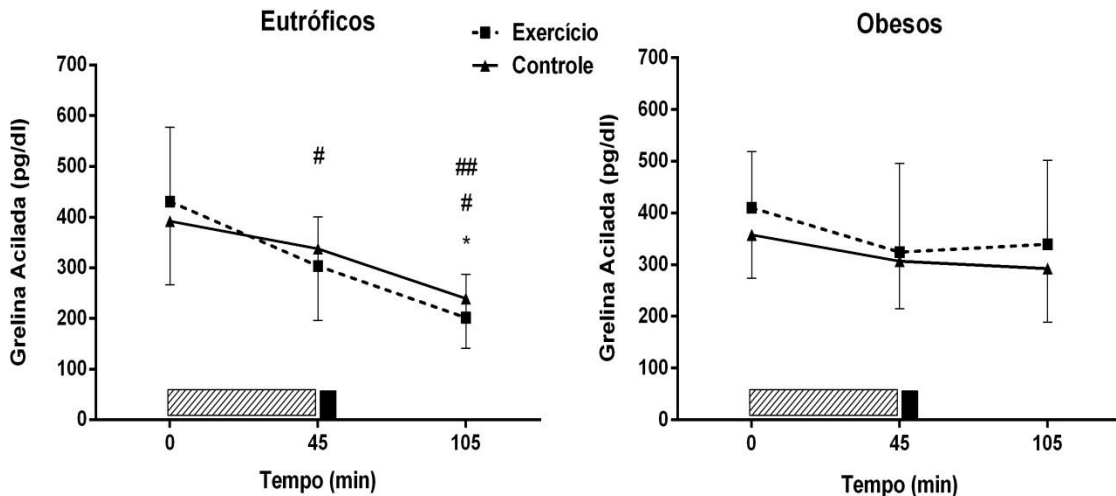


Figura 3 – Concentração plasmática de Grelina Acilada durante os protocolos exercício e controle, em ambos os grupos. Valores expressos em média \pm DP (eutróficos, $n = 11$; obesos, $n = 10$). Retângulo hachurado, exercício em cicloergômetro; Retângulo sólido, refeição teste. *Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Controle ($p < 0,05$); #Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Exercício ($p < 0,05$); ##Diferença significativa para o minuto 45 no protocolo Exercício ($p < 0,05$).

Sensação de Fome: Nos obesos, os valores basais não foram diferentes entre os protocolos. A ANOVA revelou um efeito do tempo ($p < 0,001$), mas não do protocolo nem na interação (protocolo x tempo) ($p > 0,05$). A análise post-hoc, pelo método de Bonferroni, identificou diferença entre os minutos 45 e 105 do protocolo Controle ($p = 0,03$), havendo supressão de fome após refeição hiperlipídica.

Nos eutróficos, os valores basais não foram diferentes entre os protocolos. Houve um efeito do tempo ($p < 0,001$), mas não de protocolo nem na interação (protocolo x tempo) ($p > 0,05$). No protocolo Controle, a análise post-hoc revelou diferenças entre os minutos 0 (basal) e 135 ($p = 0,006$), 45 e 105 ($p = 0,049$) e 45 e 135 ($p = 0,003$), havendo supressão de fome mais prolongada que no grupo dos obesos,

após a refeição hiperlipídica. No protocolo Exercício, houve diferença entre os minutos 0 e 105 ($p < 0,001$), 0 e 135 e 0 e 165 (ambos, $p = 0,001$). E entre os minutos 45 (pós exercício) e 105 ($p = 0,005$), 45 e 135 ($p = 0,014$) e 45 e 165 ($p = 0,022$), conforme demonstrado na Figura 4. Houve supressão do apetite por tempo mais prolongado no protocolo Exercício e nos indivíduos eutróficos. Não houve diferença na AUC dos valores da sensação de fome entre os protocolos ou entre os grupos.

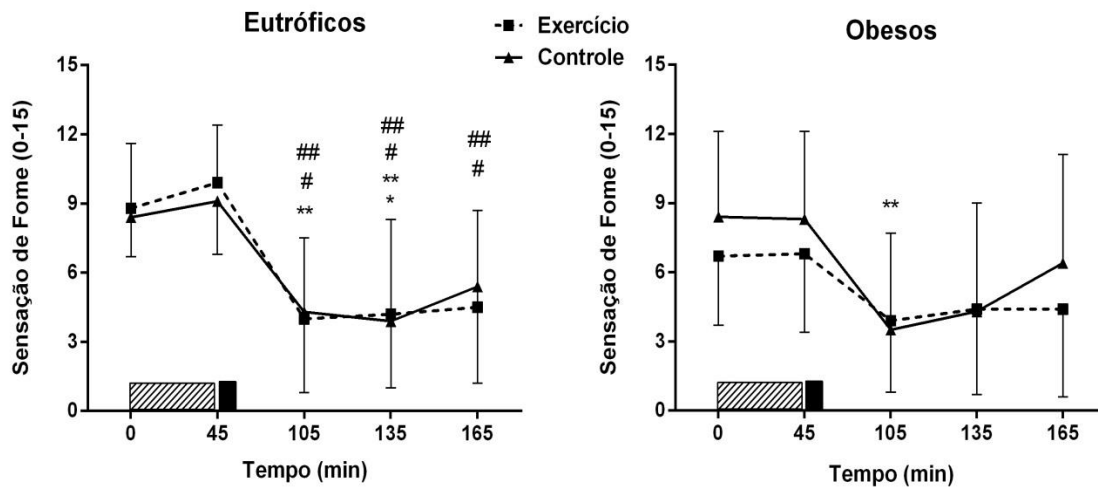


Figura 4 - Sensação subjetiva de fome durante os protocolos exercício e controle, em ambos os grupos. Valores expressos em média \pm DP (eutróficos, $n = 11$; obesos, $n = 10$). Retângulo hachurado, exercício em cicloergômetro; Retângulo sólido, refeição teste. *Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Controle ($p < 0,05$); **Diferença significativa para o minuto 45 no protocolo Controle ($p < 0,05$); #Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Exercício ($p < 0,05$); ##Diferença significativa para o minuto 45 no protocolo Exercício ($p < 0,05$).

Triglicerídeos: Em ambos os grupos, os valores basais de TG não foram diferentes entre os protocolos. Nos obesos, a ANOVA revelou um efeito tempo ($p < 0,001$), mas não de protocolo ou interação ($p > 0,05$). No protocolo Controle, houve efeito pronunciado da refeição pelo aumento dos valores de triglicerídeos nos minutos 105 ($p = 0,049$), 135 ($p = 0,011$) e 165 ($p = 0,003$) em relação ao basal. E entre os tempos 45 e 135 ($p = 0,008$), 45 e 165 ($p = 0,002$). No protocolo Exercício, o post-hoc identificou aumento dos valores entre os minutos 0 e 165 ($p = 0,03$), 45 e 105 ($p = 0,006$), 45 e 135 ($p = 0,004$), 45 e 165 ($p = 0,003$).

Nos eutróficos, houve somente efeito tempo ($p < 0,001$). No protocolo Controle, houve aumento da concentração plasmática nos momentos 105 ($p = 0,036$) e 165 ($p = 0,043$), quando comparados ao basal. Também entre os momentos 45 e 105 ($p = 0,043$), pelo efeito da refeição. Já no protocolo Exercício, o teste post-hoc identificou aumento entre os minutos 0 e 135 ($p = 0,006$), 0 e 165 ($p = 0,007$), 45 e 135 ($p = 0,006$), 45 e 165 ($p = 0,006$), 105 e 165 ($p = 0,021$).

Quando comparado os valores basais de TG, estes foram significativamente maiores nos indivíduos obesos do que nos eutróficos ($p = 0,008$). O mesmo comportamento aconteceu para a AUC, no protocolo Controle ($p = 0,009$) e no Exercício ($p = 0,005$) (Figura 5).

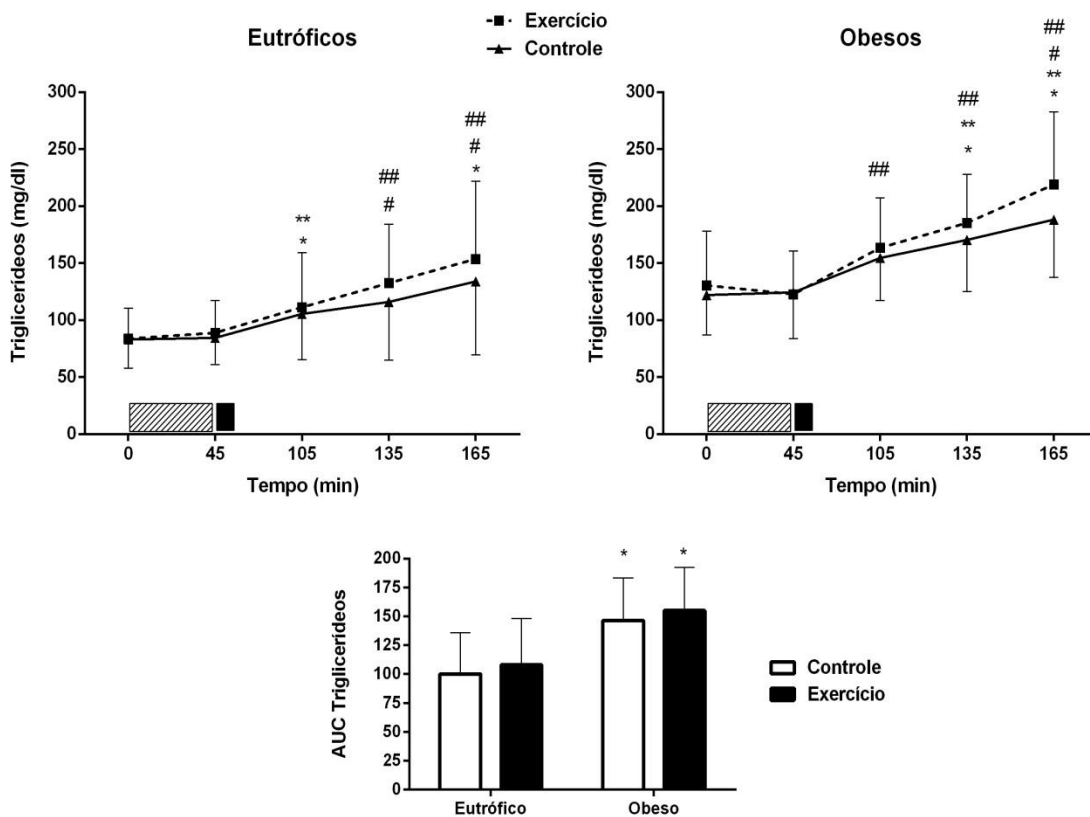


Figura 5 – A. Concentrações plasmáticas de Triglicerídeos durante os protocolos exercício e controle, em ambos os grupos. Valores expressos em média \pm DP (eutróficos, $n = 11$; obesos, $n = 10$). Retângulo hachurado, exercício em cicloergômetro; Retângulo sólido, refeição teste. *Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Controle ($p < 0,05$); **Diferença significativa para o minuto 45 no protocolo Controle ($p < 0,05$); #Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Exercício ($p < 0,05$); ##Diferença significativa para o minuto 45 no protocolo Exercício ($p < 0,05$). B. Área sob a curva (AUC) de Triglicerídeos ($\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) nos indivíduos obesos e eutróficos, nos protocolos controle e exercício.

*Diferença significativa entre os grupos, no protocolo Controle ($p = 0,009$) e no protocolo Exercício ($p = 0,005$).

Colesterol Total e Lipoproteínas: Em ambos os grupos, os valores basais de colesterol total e das lipoproteínas não foram diferentes entre os protocolos. Nos obesos, para o LDL (*Low Density Lipoprotein*) houve efeito tempo ($p < 0,001$). No protocolo repouso os valores diminuíram no minuto 165 em relação ao minuto 0 (basal) ($p = 0,012$). No protocolo exercício, houve redução significativa entre os momentos 45 e 105 ($p = 0,045$), 45 e 135 ($p = 0,007$) e 45 e 165 ($p = 0,005$). Nos eutróficos, somente houve diferença no protocolo exercício entre os minutos 0 e 135 ($p = 0,048$), 0 e 165 ($p = 0,001$), 45 e 105 ($p = 0,032$) e 45 e 165 ($p = 0,009$).

Em relação ao HDL (*High-Density Lipoprotein*) e colesterol total, não houve diferença entre os tempos, protocolos e interação, para ambos os grupos ($p > 0,05$) (Figura 6)

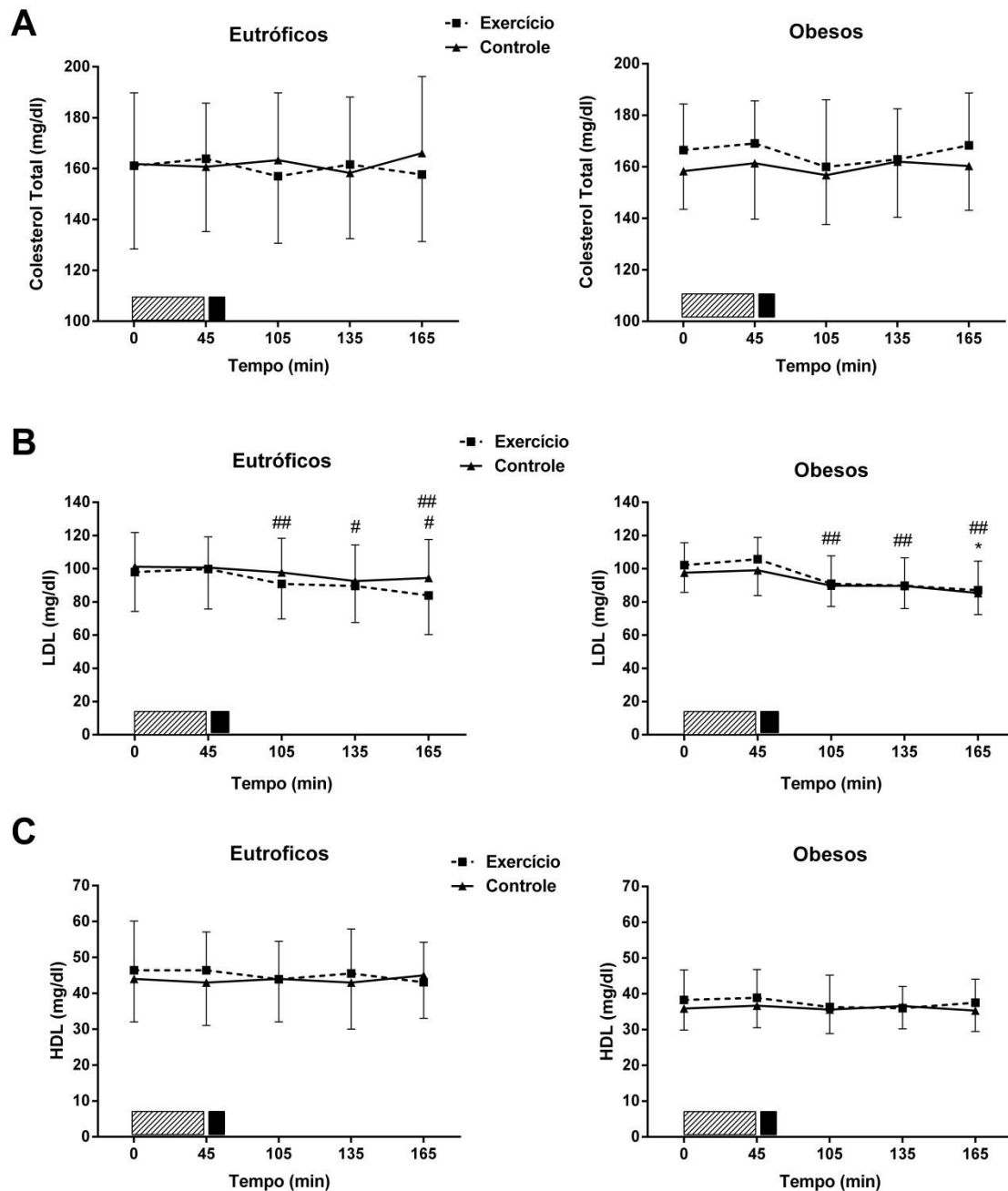


Figura 6 – Concentrações plasmáticas de Colesterol Total (A), LDL (B) e HDL (C), durante os protocolos exercício e controle, em ambos os grupos; Valores expressos em média \pm DP (eutróficos, n = 11; obesos, n = 10). Retângulo hachurado, exercício em cicloergômetro; Retângulo sólido, refeição teste. *Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Controle ($p < 0,05$); #Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Exercício ($p < 0,05$); ##Diferença significativa para o minuto 45 no protocolo Exercício ($p < 0,05$).

Glicose: Em ambos os grupos, os valores basais de glicose não foram diferentes entre os protocolos. Para os indivíduos obesos, a análise não revelou efeito algum de tempo, protocolo ou interação ($p > 0,05$).

Nos eutróficos, houve um efeito tempo ($p = 0,016$), protocolo ($p = 0,012$) e interação ($p = 0,019$). No protocolo repouso, houve aumento das concentrações plasmáticas nos minutos 135 ($p = 0,041$) e 165 ($p = 0,035$), em relação ao basal. No protocolo exercício, o post-hoc não identificou as diferenças.

Quando comparados os protocolos, o exercício apresentou menores níveis de glicose nos minutos 105 ($p = 0,033$), 135 ($p = 0,001$) e 165 ($p < 0,001$). (Figura 7)

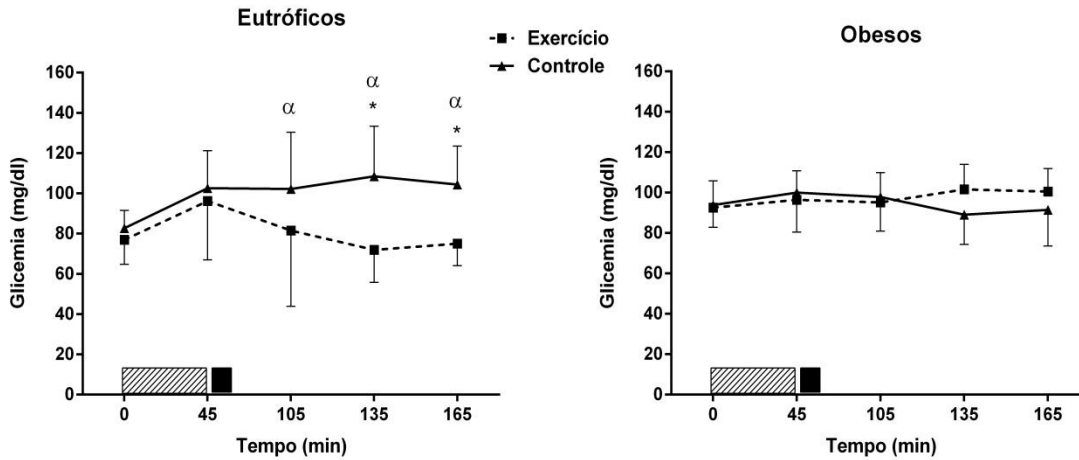


Figura 7 - Concentrações plasmáticas de Glicose, durante os protocolos exercício e controle, em ambos os grupos; Valores expressos em média \pm DP (eutróficos, $n = 11$; obesos, $n = 10$). Retângulo hachurado, exercício em cicloergômetro; Retângulo sólido, refeição teste. *Diferença significativa para o minuto 0 (basal) no protocolo Controle ($p < 0,05$); α Diferença significativa para o protocolo Controle ($p < 0,05$).

Correlações: As concentrações plasmáticas de jejum de GRE foram inversamente correlacionadas com a de NES1, nos indivíduos eutróficos ($r = -0,798$; $p = 0,032$), porém sem correlação nos obesos (Figura 8). Ao associar estas variáveis ao IMC, observa-se relação somente de NES1 ($r = 0,632$; $p = 0,015$). Nenhum dos hormônios possuiu correlação linear com a percepção subjetiva de fome.

Ao analisar os outros parâmetros bioquímicos em jejum, foi verificada correlação entre triglicerídeos e IMC ($r = 0,612$; $p = 0,003$), TG e glicose ($r = 0,439$; $p = 0,047$) e TG

e perímetro da cintura ($r = 0,556$; $p = 0,009$). Assim como houve associação entre os valores de jejum de glicose e IMC ($r = 0,562$; $p = 0,008$) e glicose e somatório de dobras ($r = 0,626$; $p = 0,002$).

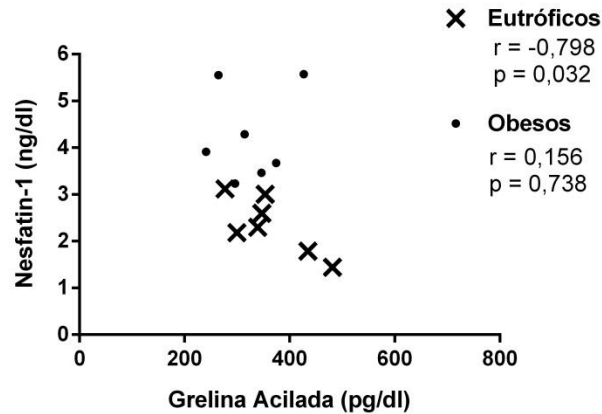


Figura 8 – Correlação entre as concentrações plasmáticas de jejum de Nesfatin-1 e Grelina Acilada, entre os indivíduos eutróficos (x, n = 7) e obesos (•, n = 7).

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: (a) somente houve supressão das concentrações de grelina acilada nos indivíduos eutróficos; (b) a supressão de fome, induzida por exercício e refeição rica em gorduras, foi mais acentuada nos indivíduos eutróficos do que nos obesos; (c) o exercício executado a 50% do VO_{2max} não foi capaz de atenuar o aumento da curva de triglicerídeos, induzida pela refeição hiperlipídica; (d) houve correlação inversa entre nesfatin-1 e grelina acilada em indivíduos eutróficos, mas não em obesos.

O consumo de alimentos é capaz de atenuar a percepção de fome (BROOM et al., 2007; KING et al., 2010). Entretanto alguns fatores da composição da refeição modificam a resposta de saciedade do organismo, como a densidade energética (ROLLS, 2000). Em relação a proporção de macronutrientes, parece haver um maior efeito no apetite na ordem de proteínas > carboidratos > gorduras. Entretanto isso está relacionado a refeições sólidas. Refeições líquidas apresentam a mesma reação na percepção de fome e, independentemente da composição, levam a um aumento de consumo energético compensatório ao longo do dia (MOURAO et al., 2007). Além de

promover o gasto energético, o exercício aeróbio é capaz de induzir a supressão da fome durante (BECKER et al., 2012) e logo após o seu término em indivíduos eutróficos (BROOM et al., 2007; KING et al., 2010). Sendo que esse efeito também ocorre em exercícios de força (BROOM et al., 2009). O exercício, quando executado antes de uma refeição rica em lipídeos parece diminuir o apetite, porém apresenta um efeito supressivo menor, quando comparado ao executado após o consumo desta refeição (CHENG et al., 2009).

No nosso estudo, houve redução significativa da sensação de fome, após refeição rica em gorduras e exercício físico, nos indivíduos eutróficos, entretanto este comportamento não ocorreu de forma similar nos obesos. Esses dados vão de encontro a outros estudos que encontraram sensação de fome maior (MACKELVIE et al., 2007) ou similar (WESTERTER-PLANTENGA et al., 1997) em indivíduos eutróficos, antes e após exercício físico, quando comparados a obesos. No entanto é possível que a obesidade esteja associada a uma menor resposta de regulação do apetite a partir de uma carga de gorduras provinda da refeição (BLUNDELL et al., 1993), visto que em nenhum dos trabalhos citados foi utilizada refeição hiperlipídica.

A Grelina é um hormônio orexígeno fundamental para o homeostase energética do organismo (BRIGGS et al., 2013; CUMMINGS et al., 2005). Assim como a percepção de fome, os níveis de grelina acilada também são modificados por exercício e alimentação. A magnitude da diminuição das concentrações deste hormônio, após uma refeição, é dependente da sua composição. Sendo que o efeito de supressão de GRE segue a ordem de proteínas > carboidratos > gorduras (AL AWAR et al., 2005; FOSTER-SCHUBERT et al., 2008), corroborando com os níveis de fome para estes macronutrientes. Com relação ao exercício, diversos estudos demonstram diminuição das concentrações plasmáticas de GRE durante ou após exercício aeróbio agudo (BROOM et al., 2007; KING et al., 2010) e de força (BROOM et al., 2009). Este efeito é independente do déficit energético imposto, visto que o mesmo não ocorre quando é gerado um balanço energético negativo via restrição alimentar (KING; WASSE; EWENS; et al., 2011).

Ao nosso conhecimento, este estudo foi o primeiro a comparar o efeito de uma sessão de exercício sobre as concentrações plasmáticas de GRE e NES1 em

indivíduos obesos e eutróficos. Os resultados encontrados no nosso estudo mostram que houve redução de grelina acilada após a sessão de exercício e após a refeição hiperlipídica, nos indivíduos eutróficos, mas não nos obesos. Existe uma forte possibilidade que a obesidade esteja impedindo a sinalização hormonal (no hipotálamo) (BRIGGS; ANDREWS, 2011; BRIGGS et al., 2010), visto que a variação de GRE corresponde (mas não é correlacionada) à da percepção de fome. Mesmo em “obesos saudáveis” (BLUHER, 2010) a grelina acilada parece não responder ao exercício físico (UNICK et al., 2010).

Além de grelina, as células P/D1 do estômago estão envolvidas na secreção de peptídeos anorexígenos, como a nesfatin-1 (STENGEL; GOEBEL; YAKUBOV; et al., 2009). A análise deste hormônio em nosso estudo não apresentou respostas ao exercício, nem a refeição. Os mesmos resultados foram observados em estudos que avaliaram o efeito de dois tipos de exercício anaeróbio (GHANBARI-NIAKI et al., 2010) e de teste de tolerância à glicose e refeição balanceada em termos de macronutrientes (TSUCHIYA et al., 2010). NES-1 parece responder somente cronicamente sobre a homeostase energética (RAMANJANEYA et al., 2010). Posto isso, foi observado uma maior AUC e valor em jejum de nesfatin-1 nos indivíduos obesos. Ao analisar a associação entre as concentrações em jejum de grelina acilada e nesfatin-1, encontramos correlação negativa entre os hormônios, somente entre os indivíduos eutróficos. Deste modo, pode-se supor que exista uma relação inversa de síntese e liberação destes hormônios nas suas células produtoras em função do estado do organismo (neste caso, jejum). Entretanto este fenômeno parece não ocorrer na obesidade. Além disso, uma possível resistência hipotalâmica à ação deste peptídeo, nestes indivíduos, poderia gerar uma grande concentração plasmática, corroborando com os dados de grelina acilada..

É bem estabelecido na literatura que refeições ricas em gorduras (sobrecarga lipídica) causam aumento de triglicerídeos plasmáticos. A hipertrigliceridemia e/ou a permanência elevada de Lipoproteínas Ricas em Triglicerídeos (LRT), no estado pós-prandial, induz disfunção endotelial via aumento do estresse oxidativo e é um fator de risco independente para Doenças Cardiovasculares (DCV) (BAE et al., 2001; YUAN et al., 2007; ZILVERSMIT, 1976). O exercício aeróbio agudo tem a capacidade de

diminuir o subsequente aumento da lipemia pós-prandial, após refeição hiperlipídica, em homens eutróficos (CLEGG et al., 2007; GILL et al., 2004; HERD et al., 2001; TYLDUM et al., 2009) e sobrepeso ou obesos (GILL et al., 2004; HURREN et al., 2011), independentemente do conteúdo de gorduras (HURREN et al., 2011). Essa proteção cardiometabólica parece ocorrer em função do aumento da atividade da enzima Lipase Lipoprotéica (LPL) (HERD et al., 2001) e/ou do déficit energético imposto pelo exercício, visto que há reversão desses benefícios após reposição energética (BURTON et al., 2008). Entretanto esses benefícios são mais pronunciados, quando o exercício é executado no dia anterior ao da refeição teste, isto é, devendo ser considerado um exercício subagudo. Em trabalhos que avaliaram o efeito do exercício imediatamente antes de uma refeição rica em gorduras, a grande maioria não encontra diferenças nas concentrações plasmáticas nem na AUC dos TG (PETRIDOU et al., 2004; PFEIFFER et al., 2006), independentemente da duração (PFEIFFER et al., 2005). Esses dados corroboram com os resultados encontrados no nosso estudo, uma vez que houve um aumento da LPP, independentemente da execução do exercício. Além disso, os indivíduos obesos apresentaram maior AUC, em ambos os protocolos. Pesquisadores que encontraram supressão da LPP, logo após exercício, tiveram maior gasto energético na sessão ($8,6 \text{ kcal.kg}^{-1}$) (ZHANG, J. Q. et al., 1998), comparado ao nosso estudo ($3,65$ e $2,86 \text{ kcal.kg}^{-1}$ para os eutróficos e obesos, respectivamente) e outro que também não encontrou diferença ($3,58 \text{ kcal.kg}^{-1}$) (PETRIDOU et al., 2004). Portanto parece haver necessidade de um dispêndio energético mais elevado.

Um fato importante é que a avaliação dos triglicerídeos é mensurada pela concentração total de glicerol da amostra. Em função do aumento da hidrólise dos TG no exercício e, conseqüentemente, liberação de glicerol para a corrente sanguínea, a correção da amostra pelo glicerol livre (*glycerol blanking*) pode ser utilizada para não superestimar os valores de TG (KATSANOS; MOFFATT, 2004; PFEIFFER et al., 2005; STEIN; MYERS, 1995). No entanto esse procedimento não é realizado na grande maioria dos estudos e pode ser uma das limitações do nosso trabalho.

As lipoproteínas geralmente não sofrem alterações em exercícios agudos de curta duração, onde o gasto energético é menor que 350 a 400 kcal (THOMPSON et al., 2001). A favor dessa afirmação anterior, não encontramos variação do HDL, em

ambos os protocolos e grupos. Entretanto, foram observadas variações do LDL ao longo dos protocolos. Possivelmente isso tenha ocorrido em função da estimativa da lipoproteína ser proveniente da equação de Friedewald, que leva em conta os valores de TG (THOMPSON et al., 2001).

O exercício agudo aumenta a expressão de RNAm, concentração e translocação de GLUT4 (*Glucose Transporter 4*), no músculo esquelético, em diferentes intensidades (KRANIOU; CAMERON-SMITH; HARGREAVES, 2006), proporcionando maior permeabilidade da glicose plasmática para o interior da célula. Deste modo, o exercício é um coadjuvante à sinalização da insulina. No nosso estudo, encontramos redução da glicemia pela sessão de exercício nos indivíduos eutróficos, mas não nos obesos. Apesar deles não possuírem comorbidades, a obesidade parece limitar a ação do GLUT4 pelo exercício, quando associada a refeição rica em gorduras (GOODYEAR; KAHN, 1998).

Este estudo possui algumas limitações já abordadas ao longo do texto. Além disso, a não mensuração da concentração de insulina e o pequeno número de amostras dos peptídeos NES1 e GRE podem ter impedido uma análise mais robusta.

Em conclusão, este estudo mostrou que o exercício aeróbio agudo durante 45 minutos a 50% do VO_2 max foi capaz de induzir supressão de grelina acilada e do apetite nos indivíduos eutróficos, mas não nos obesos. Além disso, o exercício não foi suficiente para atenuar a lipemia pós-prandial ou modificar os níveis de nesfatin-1 em ambos os grupos. Deste modo, refeições contendo grandes quantidades de gorduras devem ser desencorajadas pela possibilidade de promoção de um excesso de consumo energético, principalmente quando a obesidade já está instalada, e acentuar as comorbidades.

REFERÊNCIAS

- Al Awar, R., Obeid, O., Hwalla, N., & Azar, S. (2005). Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin Sci (Lond)*, *109*(4), 405-411
- Atkinson, T. J. (2008). Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. *Obes Rev*, *9*(2), 108-120
- Bae, J. H., Bassenge, E., Kim, K. B., Kim, Y. N., Kim, K. S., Lee, H. J., . . . Schwemmer, M. (2001). Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*, *155*(2), 517-523
- Banks, W. A., Burney, B. O., & Robinson, S. M. (2008). Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. *Peptides*, *29*(11), 2061-2065
- Banks, W. A., Tschop, M., Robinson, S. M., & Heiman, M. L. (2002). Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther*, *302*(2), 822-827
- Becker, G. F., Macedo, R. C., Cunha Gdos, S., Martins, J. B., Laitano, O., & Reischak-Oliveira, A. (2012). Combined effects of aerobic exercise and high-carbohydrate meal on plasma acylated ghrelin and levels of hunger. *Appl Physiol Nutr Metab*, *37*(1), 184-192
- Bluher, M. (2010). The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*, *21*(1), 38-43
- Blundell, J. E., Burley, V. J., Cotton, J. R., & Lawton, C. L. (1993). Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. *Am J Clin Nutr*, *57*(5 Suppl), 772S-777S; discussion 777S-778S
- Briggs, D. I., & Andrews, Z. B. (2011). Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology*, *93*(1), 48-57
- Briggs, D. I., Enriori, P. J., Lemus, M. B., Cowley, M. A., & Andrews, Z. B. (2010). Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons. *Endocrinology*, *151*(10), 4745-4755
- Briggs, D. I., Lockie, S. H., Wu, Q., Lemus, M. B., Stark, R., & Andrews, Z. B. (2013). Calorie-restricted weight loss reverses high-fat diet-induced ghrelin resistance, which contributes to rebound weight gain in a ghrelin-dependent manner. *Endocrinology*, *154*(2), 709-717
- Broom, D. R., Batterham, R. L., King, J. A., & Stensel, D. J. (2009). 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*, *296*(1), R29-35
- Broom, D. R., Stensel, D. J., Bishop, N. C., Burns, S. F., & Miyashita, M. (2007). Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. *J Appl Physiol*, *102*(6), 2165-2171
- Burns, S. F., Broom, D. R., Miyashita, M., Mundy, C., & Stensel, D. J. (2007). A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci*, *25*(6), 635-642

- Burton, F. L., Malkova, D., Caslake, M. J., & Gill, J. M. (2008). Energy replacement attenuates the effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism in overweight/obese men. *Int J Obes (Lond)*, *32*(3), 481-489
- Cheng, M. H., Bushnell, D., Cannon, D. T., & Kern, M. (2009). Appetite regulation via exercise prior or subsequent to high-fat meal consumption. *Appetite*, *52*(1), 193-198
- Clegg, M., McClean, C., Davison, W. G., Murphy, H. M., Trinick, T., Duly, E., . . . Shafat, A. (2007). Exercise and postprandial lipaemia: effects on peripheral vascular function, oxidative stress and gastrointestinal transit. *Lipids Health Dis*, *6*, 30
- Cummings, D. E., Foster-Schubert, K. E., & Overduin, J. (2005). Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets*, *6*(2), 153-169
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., . . . Nakazato, M. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, *141*(11), 4255-4261
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, *307*(5), 491-497
- Foo, K. S., Brauner, H., Ostenson, C. G., & Broberger, C. (2010). Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *J Endocrinol*, *204*(3), 255-263
- Foster-Schubert, K. E., Overduin, J., Prudom, C. E., Liu, J., Callahan, H. S., Gaylinn, B. D., . . . Cummings, D. E. (2008). Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(5), 1971-1979
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, *18*(6), 499-502
- Ghanbari-Niaki, A., Kraemer, R. R., & Soltani, R. (2010). Plasma nesfatin-1 and glucoregulatory hormone responses to two different anaerobic exercise sessions. *Eur J Appl Physiol*, *110*(4), 863-868
- Gill, J. M., Al-Mamari, A., Ferrell, W. R., Cleland, S. J., Packard, C. J., Sattar, N., . . . Caslake, M. J. (2004). Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. *J Am Coll Cardiol*, *44*(12), 2375-2382
- Gonzalez, R., Tiwari, A., & Unniappan, S. (2009). Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*, *381*(4), 643-648
- Goodyear, L. J., & Kahn, B. B. (1998). Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*, *49*, 235-261
- Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*, *83*(2), 461S-465S
- Herd, S. L., Kiens, B., Boobis, L. H., & Hardman, A. E. (2001). Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism*, *50*(7), 756-762

- Hurren, N. M., Eves, F. F., & Blannin, A. K. (2011). Is the effect of prior exercise on postprandial lipaemia the same for a moderate-fat meal as it is for a high-fat meal? *Br J Nutr*, *105*(4), 506-516
- Inui, A., Asakawa, A., Bowers, C. Y., Mantovani, G., Laviano, A., Meguid, M. M., & Fujimiya, M. (2004). Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J*, *18*(3), 439-456
- Katsanos, C. S., & Moffatt, R. J. (2004). Acute effects of premeal versus postmeal exercise on postprandial hypertriglyceridemia. *Clin J Sport Med*, *14*(1), 33-39
- King, J. A., Miyashita, M., Wasse, L. K., & Stensel, D. J. (2010). Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. *Appetite*, *54*(3), 492-498
- King, J. A., Wasse, L. K., Ewens, J., Crystallis, K., Emmanuel, J., Batterham, R. L., & Stensel, D. J. (2011). Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, *96*(4), 1114-1121
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*(6762), 656-660
- Kopelman, P. G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature*, *404*(6778), 635-643
- Kraniou, G. N., Cameron-Smith, D., & Hargreaves, M. (2006). Acute exercise and GLUT4 expression in human skeletal muscle: influence of exercise intensity. *J Appl Physiol*, *101*(3), 934-937
- Mackelvie, K. J., Meneilly, G. S., Elahi, D., Wong, A. C., Barr, S. I., & Chanoine, J. P. (2007). Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(2), 648-654
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., & Marks, J. S. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, *289*(1), 76-79
- Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., & Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, *443*(7109), 289-295
- Mourao, D. M., Bressan, J., Campbell, W. W., & Mattes, R. D. (2007). Effects of food form on appetite and energy intake in lean and obese young adults. *Int J Obes (Lond)*, *31*(11), 1688-1695
- Oh, I. S., Shimizu, H., Satoh, T., Okada, S., Adachi, S., Inoue, K., . . . Mori, M. (2006). Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, *443*(7112), 709-712
- Pan, W., Hsueh, H., & Kastin, A. J. (2007). Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides*, *28*(11), 2223-2228
- Petridou, A., Gerkos, N., Kolifa, M., Nikolaidis, M. G., Simos, D., & Mougios, V. (2004). Effect of exercise performed immediately before a meal of moderate fat content on postprandial lipaemia. *Br J Nutr*, *91*(5), 683-687
- Pfeiffer, M., Ludwig, T., Wenk, C., & Colombani, P. C. (2005). The influence of walking performed immediately before meals with moderate fat content on postprandial lipemia. *Lipids Health Dis*, *4*, 24

- Pfeiffer, M., Wenk, C., & Colombani, P. C. (2006). The influence of 30 minutes of light to moderate intensity cycling on postprandial lipemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(3), 363-368
- Pi-Sunyer, F. X. (2002). The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res*, 10 Suppl 2, 97S-104S
- Price, T. O., Samson, W. K., Niehoff, M. L., & Banks, W. A. (2007). Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides*, 28(12), 2372-2381
- Ramanjaneya, M., Chen, J., Brown, J. E., Tripathi, G., Hallschmid, M., Patel, S., . . . Randeve, H. S. (2010). Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*, 151(7), 3169-3180
- Resnick, H. E., Valsania, P., Halter, J. B., & Lin, X. (2000). Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. *J Epidemiol Community Health*, 54(8), 596-602
- Rolls, B. J. (2000). The role of energy density in the overconsumption of fat. *J Nutr*, 130(2S Suppl), 268S-271S
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 36(2), 199-211
- Schwartz, M. W., Baskin, D. G., Kaiyala, K. J., & Woods, S. C. (1999). Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr*, 69(4), 584-596
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661-671
- Stein, E. A., & Myers, G. L. (1995). National Cholesterol Education Program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem*, 41(10), 1421-1426
- Stengel, A., Goebel, M., Yakubov, I., Wang, L., Witcher, D., Coskun, T., . . . Lambrecht, N. W. (2009). Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology*, 150(1), 232-238
- Thompson, P. D., Crouse, S. F., Goodpaster, B., Kelley, D., Moyna, N., & Pescatello, L. (2001). The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 33(6 Suppl), S438-445; discussion S452-433
- Tsuchiya, T., Shimizu, H., Yamada, M., Osaki, A., Oh, I. S., Ariyama, Y., . . . Mori, M. (2010). Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73(4), 484-490
- Tyldum, G. A., Schjerve, I. E., Tjonna, A. E., Kirkeby-Garstad, I., Stolen, T. O., Richardson, R. S., & Wisloff, U. (2009). Endothelial dysfunction induced by postprandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol*, 53(2), 200-206
- Unick, J. L., Otto, A. D., Goodpaster, B. H., Helsel, D. L., Pellegrini, C. A., & Jakicic, J. M. (2010). Acute effect of walking on energy intake in overweight/obese women. *Appetite*, 55(3), 413-419
- Weir, J. B. (1949). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*, 109(1-2), 1-9

- Westerterp-Plantenga, M. S., Verwegen, C. R., Ijeda, M. J., Wijckmans, N. E., & Saris, W. H. (1997). Acute effects of exercise or sauna on appetite in obese and nonobese men. *Physiol Behav*, *62*(6), 1345-1354
- Woods, S. C., & D'Alessio, D. A. (2008). Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab*, *93*(11 Suppl 1), S37-50
- Yang, J., Brown, M. S., Liang, G., Grishin, N. V., & Goldstein, J. L. (2008). Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*, *132*(3), 387-396
- Yuan, G., Al-Shali, K. Z., & Hegele, R. A. (2007). Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*, *176*(8), 1113-1120
- Zabotto, C. (1996). *Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos: Utensílios e Porções*. São Paulo.
- Zhang, A. Q., Li, X. L., Jiang, C. Y., Lin, L., Shi, R. H., Chen, J. D., & Oomura, Y. (2010). Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroenterol*, *16*(14), 1735-1741
- Zhang, J. Q., Thomas, T. R., & Ball, S. D. (1998). Effect of exercise timing on postprandial lipemia and HDL cholesterol subfractions. *J Appl Physiol*, *85*(4), 1516-1522
- Zilversmit, D. B. (1976). Role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, *275*, 138-144

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo permitem concluir que o exercício foi capaz de causar supressão nos valores de grelina acilada e percepção de fome, nos indivíduos eutróficos, mas não nos obesos. Além disso, a nesfatina-1 não foi alterada a partir de exercício ou refeição rica em gorduras, porém apresentou correlação com perfil nutricional, sendo que obesos possuem concentrações maiores comparados aos eutróficos. Deste modo, parece plausível destacar a forte associação da grelina na supressão de fome, induzida por exercício, para indivíduos que não tenham excesso de massa corporal na forma de gordura. Aparentemente, os indivíduos obesos podem estar gerando uma resistência hipotalâmica à ação dos hormônios periféricos envolvidos na regulação do apetite.

Com relação às gorduras fornecidas pela refeição, o exercício aeróbio agudo a 50% do VO_{2max} por 45 minutos não foi capaz de atenuar a curva lipêmica, em ambos os grupos. Esses resultados evidenciam o risco de uma alimentação que contenha alto teor de gorduras para o metabolismo e saúde vascular da população, independentemente da massa corporal.

Outros estudos são necessários para avaliar o efeito crônico (treinamento) desta abordagem, tanto para as respostas hormonais quanto dos lipídeos sanguíneos. Além disso, a utilização de intensidades e/ou volumes de exercício mais altos pode responder algumas lacunas deste trabalho.

De uma maneira geral, refeições contendo grandes quantidades de gorduras devem ser evitadas, independentemente da massa corporal, pela possibilidade de promoção de um excesso de consumo energético e, conseqüentemente, aumento do risco de DCV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL AWAR, R. et al. Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. **Clin Sci (Lond)**, v. 109, n. 4, p. 405-11, Oct 2005.
- ASAKAWA, A. et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. **Gastroenterology**, v. 120, n. 2, p. 337-45, Feb 2001.
- ATKINSON, T. J. Central and peripheral neuroendocrine peptides and signalling in appetite regulation: considerations for obesity pharmacotherapy. **Obes Rev**, v. 9, n. 2, p. 108-20, Mar 2008.
- AYDIN, S. et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders. **Mol Cell Biochem**, v. 328, n. 1-2, p. 49-56, Aug 2009.
- BAE, J. H. et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. **Atherosclerosis**, v. 155, n. 2, p. 517-23, Apr 2001.
- BANKS, W. A.; BURNEY, B. O.; ROBINSON, S. M. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. **Peptides**, v. 29, n. 11, p. 2061-5, Nov 2008.
- BANKS, W. A. et al. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 302, n. 2, p. 822-7, Aug 2002.
- BECKER, G. F. et al. Combined effects of aerobic exercise and high-carbohydrate meal on plasma acylated ghrelin and levels of hunger. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 37, n. 1, p. 184-92, Feb 2012.
- BLUHER, M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. **Curr Opin Lipidol**, v. 21, n. 1, p. 38-43, Feb 2010.
- BLUNDELL, J. E. et al. Dietary fat and the control of energy intake: evaluating the effects of fat on meal size and postmeal satiety. **Am J Clin Nutr**, v. 57, n. 5 Suppl, p. 772S-777S; discussion 777S-778S, May 1993.
- BONNET, M. S. et al. Central nesfatin-1-expressing neurons are sensitive to peripheral inflammatory stimulus. **J Neuroinflammation**, v. 6, p. 27, 2009.
- BRIGGS, D. I.; ANDREWS, Z. B. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. **Neuroendocrinology**, v. 93, n. 1, p. 48-57, 2011.
- BRIGGS, D. I. et al. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons. **Endocrinology**, v. 151, n. 10, p. 4745-55, Oct 2010.

BRIGGS, D. I. et al. Calorie-restricted weight loss reverses high-fat diet-induced ghrelin resistance, which contributes to rebound weight gain in a ghrelin-dependent manner. **Endocrinology**, v. 154, n. 2, p. 709-17, Feb 2013.

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. R29-35, Jan 2009.

BROOM, D. R. et al. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans. **J Appl Physiol**, v. 102, n. 6, p. 2165-71, Jun 2007.

BURNS, S. F. et al. A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. **J Sports Sci**, v. 25, n. 6, p. 635-42, Apr 2007.

BURTON, F. L. et al. Energy replacement attenuates the effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism in overweight/obese men. **Int J Obes (Lond)**, v. 32, n. 3, p. 481-9, Mar 2008.

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, Feb 2009.

CLEGG, M. et al. Exercise and postprandial lipaemia: effects on peripheral vascular function, oxidative stress and gastrointestinal transit. **Lipids Health Dis**, v. 6, p. 30, 2007.

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, Mar 2005.

DALL, R. et al. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. **Eur J Endocrinol**, v. 147, n. 1, p. 65-70, Jul 2002.

DATASUS. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde: Indicadores de Saúde. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0201>, Acesso em: 12 de Maio, 2013.

DATE, Y. et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. **Endocrinology**, v. 141, n. 11, p. 4255-61, Nov 2000.

Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 916, p. i-viii, 1-149, backcover, 2003.

DONNELLY, J. E. et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 2, p. 459-71, Feb 2009.

ENRIORI, P. J. et al. Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. **Cell Metab**, v. 5, n. 3, p. 181-94, Mar 2007.

ERDMANN, J. et al. Plasma ghrelin levels during exercise - effects of intensity and duration. **Regul Pept**, v. 143, n. 1-3, p. 127-35, Oct 4 2007.

FLEGAL, K. M. et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. **JAMA**, v. 307, n. 5, p. 491-7, Feb 1 2012.

FLEGAL, K. M. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 309, n. 1, p. 71-82, Jan 2 2013.

FLIER, J. S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. **Cell**, v. 116, n. 2, p. 337-50, Jan 23 2004.

FOO, K. S. et al. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. **J Endocrinol**, v. 204, n. 3, p. 255-63, Mar 2010.

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. 820-5, Feb 2005.

FOSTER-SCHUBERT, K. E. et al. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 5, p. 1971-9, May 2008.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, n. 6, p. 499-502, Jun 1972.

FRIEDMAN, J. M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. **Nutr Rev**, v. 60, n. 10 Pt 2, p. S1-14; discussion S68-84, 85-7, Oct 2002.

GARCIA-GALIANO, D. et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. **J Neurosci**, v. 30, n. 23, p. 7783-92, Jun 9 2010.

GHANBARI-NIAKI, A.; KRAEMER, R. R.; SOLTANI, R. Plasma nesfatin-1 and glucoregulatory hormone responses to two different anaerobic exercise sessions. **Eur J Appl Physiol**, v. 110, n. 4, p. 863-8, Nov 2010.

GILL, J. M. et al. Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 12, p. 2375-82, Dec 21 2004.

GLEESON, M. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 9, p. 607-15, Sep 2011.

GOEBEL, M. et al. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. **Peptides**, v. 32, n. 1, p. 36-43, Jan 2011.

GONZALEZ, R. et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. **Endocrinology**, v. 152, n. 10, p. 3628-37, Oct 2011.

GONZALEZ, R. et al. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet beta- and MIN6 cells. **J Endocrinol**, v. 208, n. 3, p. R9-R16, Mar 2011.

GONZALEZ, R.; TIWARI, A.; UNNIAPPAN, S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and nesfatin immunoreactivity in rodents. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 381, n. 4, p. 643-8, Apr 17 2009.

GOODYEAR, L. J.; KAHN, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. **Annu Rev Med**, v. 49, p. 235-61, 1998.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **Am J Clin Nutr**, v. 83, n. 2, p. 461S-465S, Feb 2006.

HERD, S. L. et al. Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. **Metabolism**, v. 50, n. 7, p. 756-62, Jul 2001.

HILLEBRAND, J. J.; DE WIED, D.; ADAN, R. A. Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. **Peptides**, v. 23, n. 12, p. 2283-306, Dec 2002.

HURREN, N. M.; EVES, F. F.; BLANNIN, A. K. Is the effect of prior exercise on postprandial lipaemia the same for a moderate-fat meal as it is for a high-fat meal? **Br J Nutr**, v. 105, n. 4, p. 506-16, Feb 2011.

INUI, A. et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. **FASEB J**, v. 18, n. 3, p. 439-56, Mar 2004.

KATSANOS, C. S.; GRANDJEAN, P. W.; MOFFATT, R. J. Effects of low and moderate exercise intensity on postprandial lipemia and postheparin plasma lipoprotein lipase activity in physically active men. **J Appl Physiol**, v. 96, n. 1, p. 181-8, Jan 2004.

KATSANOS, C. S.; MOFFATT, R. J. Acute effects of premeal versus postmeal exercise on postprandial hypertriglyceridemia. **Clin J Sport Med**, v. 14, n. 1, p. 33-9, Jan 2004.

KEITH, S. W. et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. **Int J Obes (Lond)**, v. 30, n. 11, p. 1585-94, Nov 2006.

KING, J. A. et al. Influence of prolonged treadmill running on appetite, energy intake and circulating concentrations of acylated ghrelin. **Appetite**, v. 54, n. 3, p. 492-8, Jun 2010.

KING, J. A. et al. Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 4, p. 1114-21, Apr 2011.

KING, J. A.; WASSE, L. K.; STENSEL, D. J. The acute effects of swimming on appetite, food intake, and plasma acylated ghrelin. **J Obes**, v. 2011, 2011.

KOHNO, D. et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. **Endocrinology**, v. 149, n. 3, p. 1295-301, Mar 2008.

KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, n. 6762, p. 656-60, Dec 9 1999.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 635-43, Apr 6 2000.

KRAEMER, R. R. et al. Rigorous running increases growth hormone and insulin-like growth factor-I without altering ghrelin. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 229, n. 3, p. 240-6, Mar 2004.

KRANIYOU, G. N.; CAMERON-SMITH, D.; HARGREAVES, M. Acute exercise and GLUT4 expression in human skeletal muscle: influence of exercise intensity. **J Appl Physiol**, v. 101, n. 3, p. 934-7, Sep 2006.

LE ROUX, C. W. et al. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 2, p. 1068-71, Feb 2005.

LI, Q. C. et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. **Regul Pept**, v. 159, n. 1-3, p. 72-7, Jan 8 2010.

LIRA, F. S. et al. Hypothalamic inflammation is reversed by endurance training in anorectic-cachectic rats. **Nutr Metab (Lond)**, v. 8, n. 1, p. 60, Aug 24 2011.

LOPEZ-MIRANDA, J.; WILLIAMS, C.; LAIRON, D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. **Br J Nutr**, v. 98, n. 3, p. 458-73, Sep 2007.

MACKELVIE, K. J. et al. Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 2, p. 648-54, Feb 2007.

MAEJIMA, Y. et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. **Cell Metab**, v. 10, n. 5, p. 355-65, Nov 2009.

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, Dec 2008.

MATHIEU, P.; LEMIEUX, I.; DESPRES, J. P. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. **Clin Pharmacol Ther**, v. 87, n. 4, p. 407-16, Apr 2010.

MOKDAD, A. H. et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. **JAMA**, v. 289, n. 1, p. 76-9, Jan 1 2003.

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, Nov 2003.

MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289-95, Sep 21 2006.

MOURAO, D. M. et al. Effects of food form on appetite and energy intake in lean and obese young adults. **Int J Obes (Lond)**, v. 31, n. 11, p. 1688-95, Nov 2007.

OGISO, K. et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. **Peptides**, v. 32, n. 1, p. 150-3, Jan 2011.

OH, I. S. et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. **Nature**, v. 443, n. 7112, p. 709-12, Oct 12 2006.

OH, I. S. et al. Central administration of interleukin-4 exacerbates hypothalamic inflammation and weight gain during high-fat feeding. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 299, n. 1, p. E47-53, Jul 2010.

PAN, W.; HSUCHOU, H.; KASTIN, A. J. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. **Peptides**, v. 28, n. 11, p. 2223-8, Nov 2007.

PETITT, D. S.; ARNGRIMSSON, S. A.; CURETON, K. J. Effect of resistance exercise on postprandial lipemia. **J Appl Physiol**, v. 94, n. 2, p. 694-700, Feb 2003.

PETRIDOU, A. et al. Effect of exercise performed immediately before a meal of moderate fat content on postprandial lipaemia. **Br J Nutr**, v. 91, n. 5, p. 683-7, May 2004.

PFEIFFER, M. et al. The influence of walking performed immediately before meals with moderate fat content on postprandial lipemia. **Lipids Health Dis**, v. 4, p. 24, 2005.

PFEIFFER, M.; WENK, C.; COLOMBANI, P. C. The influence of 30 minutes of light to moderate intensity cycling on postprandial lipemia. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 3, p. 363-8, Jun 2006.

PI-SUNYER, F. X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. **Obes Res**, v. 10 Suppl 2, p. 97S-104S, Dec 2002.

POSEY, K. A. et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 296, n. 5, p. E1003-12, May 2009.

PRICE, C. J. et al. Nesfatin-1 influences the excitability of paraventricular nucleus neurones. **J Neuroendocrinol**, v. 20, n. 2, p. 245-50, Feb 2008.

PRICE, C. J.; SAMSON, W. K.; FERGUSON, A. V. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. **Brain Res**, v. 1230, p. 99-106, Sep 16 2008.

PRICE, T. O. et al. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. **Peptides**, v. 28, n. 12, p. 2372-81, Dec 2007.

RAMANJANEYA, M. et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. **Endocrinology**, v. 151, n. 7, p. 3169-80, Jul 2010.

RAPOSINHO, P. D. et al. Chronic neuropeptide Y infusion into the lateral ventricle induces sustained feeding and obesity in mice lacking either Npy1r or Npy5r expression. **Endocrinology**, v. 145, n. 1, p. 304-10, Jan 2004.

RESNICK, H. E. et al. Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. **J Epidemiol Community Health**, v. 54, n. 8, p. 596-602, Aug 2000.

ROBERTS, C. K. et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. **J Appl Physiol**, v. 100, n. 5, p. 1657-65, May 2006.

ROLLS, B. J. The role of energy density in the overconsumption of fat. **J Nutr**, v. 130, n. 2S Suppl, p. 268S-271S, Feb 2000.

ROPELLE, E. R. et al. IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKKbeta and ER stress inhibition. **PLoS Biol**, v. 8, n. 8, 2010.

SAPER, C. B.; CHOU, T. C.; ELMQUIST, J. K. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. **Neuron**, v. 36, n. 2, p. 199-211, Oct 10 2002.

SCHWARTZ, M. W. et al. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. **Am J Clin Nutr**, v. 69, n. 4, p. 584-96, Apr 1999.

SCHWARTZ, M. W.; MORTON, G. J. Obesity: keeping hunger at bay. **Nature**, v. 418, n. 6898, p. 595-7, Aug 8 2002.

SCHWARTZ, M. W. et al. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 661-71, Apr 6 2000.

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, n. 1, p. 240-4, Jan 2002.

SHIMIZU, H. et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. **Endocrinology**, v. 150, n. 2, p. 662-71, Feb 2009.

SINGHAL, A. et al. Effect of intensity of resistance exercise on postprandial lipemia. **J Appl Physiol**, v. 106, n. 3, p. 823-9, Mar 2009.

STEIN, E. A.; MYERS, G. L. National Cholesterol Education Program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. **Clin Chem**, v. 41, n. 10, p. 1421-6, Oct 1995.

STENGEL, A. et al. Lipopolysaccharide increases gastric and circulating NUCB2/nesfatin-1 concentrations in rats. **Peptides**, v. 32, n. 9, p. 1942-7, Sep 2011.

STENGEL, A.; GOEBEL, M.; TACHE, Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. **Obes Rev**, v. 12, n. 4, p. 261-71, Apr 2011.

STENGEL, A. et al. Lipopolysaccharide differentially decreases plasma acyl and desacyl ghrelin levels in rats: potential role of the circulating ghrelin-acylating enzyme GOAT. **Peptides**, v. 31, n. 9, p. 1689-96, Sep 2010.

STENGEL, A. et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. **Endocrinology**, v. 150, n. 11, p. 4911-9, Nov 2009.

STENGEL, A. et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. **Endocrinology**, v. 150, n. 1, p. 232-8, Jan 2009.

STENSEL, D. Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. **Ann Nutr Metab**, v. 57 Suppl 2, p. 36-42, 2010.

SU, Y. et al. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 391, n. 1, p. 1039-42, Jan 1 2010.

TAN, B. K. et al. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 4, p. E669-73, Apr 2011.

THALER, J. P. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. **J Clin Invest**, v. 122, n. 1, p. 153-62, Jan 3 2012.

THOMPSON, P. D. et al. The acute versus the chronic response to exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 6 Suppl, p. S438-45; discussion S452-3, Jun 2001.

TOSHINAI, K. et al. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 281, n. 5, p. 1220-5, Mar 2001.

TSCHOP, M.; SMILEY, D. L.; HEIMAN, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**, v. 407, n. 6806, p. 908-13, Oct 19 2000.

TSUCHIYA, T. et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 73, n. 4, p. 484-90, Oct 2010.

TYLDUM, G. A. et al. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 2, p. 200-6, Jan 13 2009.

UNICK, J. L. et al. Acute effect of walking on energy intake in overweight/obese women. **Appetite**, v. 55, n. 3, p. 413-9, Dec 2010.

VIEIRA, V. J. et al. Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 296, n. 5, p. E1164-71, May 2009.

WAXMAN, A. WHO global strategy on diet, physical activity and health. **Food Nutr Bull**, v. 25, n. 3, p. 292-302, Sep 2004.

WEIR, J. B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiol**, v. 109, n. 1-2, p. 1-9, Aug 1949.

WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. et al. Acute effects of exercise or sauna on appetite in obese and nonobese men. **Physiol Behav**, v. 62, n. 6, p. 1345-54, Dec 1997.

WOODS, S. C.; D'ALESSIO, D. A. Central control of body weight and appetite. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 11 Suppl 1, p. S37-50, Nov 2008.

YANG, J. et al. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. **Cell**, v. 132, n. 3, p. 387-96, Feb 8 2008.

YOSTEN, G. L.; SAMSON, W. K. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 297, n. 2, p. R330-6, Aug 2009.

YUAN, G.; AL-SHALI, K. Z.; HEGELE, R. A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. **CMAJ**, v. 176, n. 8, p. 1113-20, Apr 10 2007.

ZABOTTO, C. **Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos: Utensílios e Porções**. São Paulo: 1996.

ZHANG, A. Q. et al. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 14, p. 1735-41, Apr 14 2010.

ZHANG, J. Q.; THOMAS, T. R.; BALL, S. D. Effect of exercise timing on postprandial lipemia and HDL cholesterol subfractions. **J Appl Physiol**, v. 85, n. 4, p. 1516-22, Oct 1998.

ZILVERSMIT, D. B. Role of triglyceride-rich lipoproteins in atherogenesis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 275, p. 138-44, 1976.

ANEXO A – 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 essa é a menor fome que você já sentiu.

Com quanta fome você está?

Sem Fome	Muita Fome
—————	

Quão nauseado você se sente?

Sem Náusea	Muito Nauseado
—————	

