



MINISTERIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

NÍVEA MARIA DA COSTA SOUSA

**REPERCUSSÕES DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE LEUCINA SOBRE A
TOLERÂNCIA À GLICOSE E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM RATOS
RESISTENTES À INSULINA**

TERESINA

2015

NÍVEA MARIA DA COSTA SOUSA

**REPERCUSSÕES DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE LEUCINA SOBRE A
TOLERÂNCIA À GLICOSE E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM RATOS
RESISTENTES À INSULINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Orientadora

Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo de Carvalho e Martins

Coorientador

Prof. Dr. Francisco Leonardo Torres-Leal

TERESINA

2015

NÍVEA MARIA DA COSTA SOUSA

**REPERCUSSÕES DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE LEUCINA SOBRE A
TOLERÂNCIA À GLICOSE E O COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM RATOS
RESISTENTES À INSULINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

Aprovada em 16 de julho de 2015

Banca examinadora:

Presidente: Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo de Carvalho e Martins

1º Examinador: Prof. Dr. Ariclécio Cunha de Oliveira

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Dilina do Nascimento Marreiro

Dedico esta vitória a Deus, meu maior parceiro!
Obrigada por todos os dias me mostrar que posso ser bem melhor!

AGRADECIMENTOS

Sou e serei eternamente grata aos meus orientadores professora Maria do Carmo de Carvalho e Martins (a quem chamamos carinhosamente de Carminha) e professor Francisco Leonardo Torres-Leal pela forma particular, com que cada um dedicou sua amizade e parte de suas vidas e de seus conhecimentos para o meu crescimento.

Aos meus pais, Assis e Conceição, agradeço por dedicarem tudo o que têm e o que são aos seus seis filhos.

Agradeço ao meu amado, Felipe, por tornar as dificuldades mais brandas e a vida mais bela. Sem você, eu não teria conseguido.

Meus agradecimentos aos amigos parceiros do grupo de pesquisa DOMEN, em especial Tiago Eugênio, Johan Jardel, Ítalo Magno, Keysiane Moura, Felipe Geovanni, Ederson Dassler, Augusto Saraiva e Walter Júnior. Essa conquista também é de vocês.

Aos professores Anderson Ulbrich e Moisés Tolentino que engrandecem e contribuem com seus valiosos ensinamentos o nosso grupo de pesquisa DOMEN.

Aos professores Ariclécio de Oliveira e Dilina Marreiro, agradeço não só por fazerem parte da banca examinadora, mas porque em etapas distintas da vida me acolheram e contribuíram para que eu conseguisse chegar até aqui.

Agradeço também às amigadas e ao aprendizado conquistados no Laboratório de Fisiologia Experimental (LAFIEX) da UECE, sob a tutela do professor Ariclécio de Oliveira. Às queridas Renata Prado e Kecianny Alves, brilhantes garotas, que além de me receberem alegremente em seus lares, suas famílias, me apoiaram com conversas, discussões e estudos.

Às experiências adquiridas no Laboratório de Metabolismo Lipídico do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, minha enorme gratidão. À professora Marília

Seelaender, por ter me recebido, acatado à ideia do meu projeto e por permitir a execução do mesmo sob sua supervisão. Ao Emídio Matos, pela paciência e tempo dedicados à mim, para a realização das análises. Ao Rodolfo Gonzalez por ter me ajudado a compreender todos esses resultados. À Dona Emília Ribeiro, mulher de coração muito nobre, pelo carinho e por me receber como uma amiga. Aos demais, Raquel Figuerêdo, Michele Alves, Katrin Radloff, Joana Carola, Dani Caetano, Dani Ricardi, Rodrigo, Silvio, Diego Cavallaro, Paulinha Leme, Reinaldo Tubarão e Marcelo Semiatzh, muito, muito obrigada pelo apoio.

Aos professores Dennys Cintra e José Rodrigo Pauli que encabeçam o brilhante Curso de Obesidade e Diabetes: fisiopatologia e sinalização celular, do qual tive a honra de participar e foi minha fonte de inspiração.

Minha gratidão também à UFPI, ao Departamento de Nutrição e ao Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição que nesses últimos anos se fizeram minha morada, meu lar, meu aprendizado.

Aos funcionários terceirizados e técnicos da UFPI, Dona Maisa, Seu Osvaldo, Irlene, Lúcia, Paulinho, Seu Abreu, Esmeralda e Alemão, obrigado pelo trabalho diário que executam.

Conquiste conhecimentos e tenha coragem para desafiar o pensamento convencional.

RESUMO

SOUSA, N. M. C. **Repercussões da administração aguda de leucina sobre a tolerância à glicose e o comportamento alimentar em ratos resistentes à insulina.** 2015. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

A leucina é um aminoácido capaz de promover mudanças no balanço energético e na sensibilidade à insulina. Contudo, a sua influência sobre esses fenômenos é compreendida de modo divergente. Enquanto importantes estudos indicam melhora no controle glicêmico e aumento da saciedade após a suplementação com leucina, outros não encontraram qualquer modificação ou, até mesmo, apontaram efeitos contrários. A partir desta constatação, buscou-se com o presente trabalho avaliar as ações da leucina sobre o controle glicêmico e o comportamento alimentar de ratos resistentes à insulina induzida por dexametasona. Para tanto, ratos machos Wistar, de três meses de idade, mantidos sob condições de temperatura, umidade e iluminação controladas, receberam, por cinco dias consecutivos, injeção intraperitoneal de dexametasona ácido fosfórico (Decadron[®]) (1 mg/kg/dia). Diariamente, foram aferidos o peso corporal e o consumo de ração. No dia seguinte à última administração de dexametasona foram realizados teste de tolerância à glicose intraperitoneal (TTGip) e teste de tolerância à insulina intraperitoneal (TTIip). Para testar as ações da leucina, procedeu-se a suplementação oral aguda com esse aminoácido (0,16 mg/kg), utilizando outros lotes de animais, sendo realizado novo TTGip e medido o consumo de ração no período de 24 horas. Ao término desses experimentos, os ratos foram eutanasiados e tiveram o fígado, coração, rins, adrenais, baço, tecido adiposo epididimal e retroperitoneal, sóleo e hipotálamo retirados para aferição do peso. Posteriormente, foi extraído o RNAm do hipotálamo para análise, por reação em cadeia de polimerase (PCR), dos genes essenciais para o transporte de aminoácidos (LAT1/SCLC7AS e SNAT2/SLC38A), metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAT1 e BCAT2) e balanço energético (POMC, CART, TRH, STAT3, GLP1-R, ObRb, NPY, NPY1-R, AgRP, GHS-R, ORX e OX2-R). Verificou-se, primeiramente, que a administração de dexametasona, por cinco dias, leva a: intolerância à glicose, resistência à insulina, atrofia do baço e das adrenais, redução do peso corporal e do consumo de ração. Constatou-se ainda que, nos ratos metabolicamente disfuncionais, a suplementação aguda com leucina restabeleceu a tolerância à glicose e elevou a expressão do RNAm dos genes hipotalâmicos SNAT2/SLC38A, BCAT2, POMC, TRH, AgRP, NPY e ObRb, sem interferir no comportamento alimentar de um dia. Em conclusão, a suplementação aguda com leucina foi capaz de ativar, no hipotálamo, duas populações neuronais distintas, envolvidas com a inibição e estímulo ao comportamento alimentar que, possivelmente, foi a responsável pela ausência de alteração na ingestão alimentar no período de 24 horas.

Palavras-chave: Leucina. Comportamento alimentar. Homeostase glicêmica

ABSTRACT

SOUSA, N. M. C. **Management effects of acute leucine on tolerance to glucose and the eating behavior in rats resistant to insulin.** 2015. Master's thesis - Graduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina-PI.

Leucine amino acid is able to promote changes in energy balance and insulin sensitivity. However, their influence on these phenomena is understood divergently. While studies indicate significant improvement in glycemic control and increased satiety after supplementation with leucine, others show no change or even suggest the opposite effect. From this finding, what we sought with this work was to evaluate the leucine shares on glycemic control and eating behavior in rats resistant to insulin by dexamethasone. For that, male Wistar rats, with three months of age, kept under conditions of temperature, humidity and lighting controlled, received for five consecutive days, intraperitoneal injection of dexamethasone phosphoric acid (Decadron®) (1 mg/kg/day). Daily, their body weight and feed intake were measured. On the following day, after the last administration of dexamethasone, intraperitoneal glucose tolerance test (GTTip) and intraperitoneal insulin tolerance test (ITTip) were made. Then, to test the leucine shares, we proceeded to acute oral supplementation with this amino acid (0.16 mg/kg), using lots of other animals, then we've done a new TTGip and measured feed intake in a 24 hour period. At the end of these experiments, mice were euthanized and had the liver, heart, kidney, adrenals, spleen, epididymal and retroperitoneal adipose tissue, soleus and hypothalamus removed for measurement of weight. Subsequently, the mRNA was extracted of the hypothalamus and to analyze by polymerase chain reaction (PCR), the genes essential for the transport of amino acids (LAT1/SCLC7AS and SNAT2/SLC38A), branched-chain amino acid metabolism (BCAT1 and BCAT2) and energy balance (POMC, CART, TRH, STAT3, GLP1-R, OBRb, NPY, NPY1-R, AgRP, GHS-R, ORX and OX2-R). It was found firstly that the administration of dexamethasone for five days leads to: glucose intolerance, insulin resistance, spleen and adrenal atrophy, decrease in body weight and feed intake. Then it was found that in metabolically dysfunctional rats, acute leucine supplementation restored glucose tolerance and increased the mRNA expression of hypothalamic genes SNAT2/SLC38A, BCAT2, POMC, TRH, AgRP, NPY and ObRb, without interfering with a day feeding behavior. In conclusion, acute leucine supplementation was able to activate, on hypothalamus, two distinct neuronal populations involved in inhibition and stimulation of feeding behavior that possibly was responsible for the lack of change in food intake in 24-hour period.

Keywords: Leucine. Eating behavior. Glycemic homeostasis.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem-se observado um aumento alarmante na prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas, o diabetes mellitus (HOSSAIN; KAWAR; EL NAHAS, 2007; WHO, 2014). Um fator preditivo para o aparecimento dessa enfermidade é a presença de resistência à insulina e tolerância diminuída à glicose, condições que estão associadas a hábitos de vida não saudáveis (ex.: sedentarismo e comportamento alimentar inadequado) e que, por sua vez, levam ao sobrepeso e obesidade. Estima-se que uma parcela de 6,9% da população mundial (316 milhões de pessoas) está acometida por tolerância diminuída à glicose (IDF-International Diabetes Federation, 2013) e, caso não haja tratamento precoce, irão evoluir para a doença.

Com o aparecimento de morbidades associadas ao estilo de vida, a elucidação dos mecanismos envolvidos na resistência periférica à insulina e intolerância à glicose torna-se ainda mais relevante (KAHN; FLIER, 2000). Neste contexto, emergem as promessas da utilização da suplementação com os aminoácidos essenciais, especialmente a leucina, como uma importante estratégia para a prevenção e redução do risco de agravos metabólicos. Isso porque, eles regulam a expressão de genes e vias metabólicas essenciais para a saúde dos organismos (PEDROSA et al., 2010; TORRES-LEAL et al., 2010; WU, 2013; ZAMPIERI et al., 2014).

Vários estudos destacam os benefícios da suplementação com a leucina na redução do consumo alimentar (COTA et al., 2006; ROPELLE et al., 2008; KOCH et al., 2013; BLOUET et al., 2009; BLOUET; SCHWARTZ, 2012; FREUDENBERG; PETZKE; KLAUS, 2012; DRGONOVA et al., 2013) e prevenção da obesidade induzida pela dieta, com melhora da sensibilidade à insulina (ZHANG et al., 2007; MACOTELO et al., 2011; FREUDENBERG; PETZKE; KLAUS, 2012; LI et al., 2013; BINDER et al., 2013; SU et al., 2012).

Os mecanismos envolvidos com a melhora da homeostase glicêmica após a suplementação com leucina são: aumento no gasto energético de repouso (BINDER et al., 2013), redução da adiposidade (ZHANG et al., 2007), melhora da via de sinalização da insulina (MACOTELO et al., 2011), aumento na expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) no tecido adiposo branco (FREUDENBERG; PETZKE; KLAUS, 2012) e inibição da gliconeogênese hepática (SU et al., 2012). Segundo Newgard et al.

(2009), apesar de várias publicações demonstrarem que a suplementação com leucina é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina, há, noutra vertente, indicação de que a resistência à insulina pode ocorrer ou mesmo ser agravada quando é realizada suplementação com esse aminoácido em ratos obesos. A piora do quadro de resistência à insulina está relacionada a mecanismos que envolvem a ativação do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), no músculo, e a fosforilação inibitória do substrato receptor de insulina 1 (IRS-1) em resíduos de serina e/ou treonina (TREMBLAY; MARETTE, 2001).

Por outro lado, o envolvimento da leucina na redução da ingestão de alimentos foi descrito, principalmente, quando a administração foi realizada por via intracerebroventricular (ICV). Nessa situação ocorre ação direta da leucina sobre os núcleos hipotalâmicos sendo capaz de exercer efeitos inibitórios na ingestão de alimentos por meio da sinalização via mTOR-S6K, no núcleo arqueado (ARC) (COTA et al., 2006; BLOUET et al., 2009). Quando testada a suplementação com leucina por via oral (na ração, por gavagem ou na água de beber), vários estudos, utilizando modelos experimentais, têm demonstrado que não ocorre a inibição do apetite (DONATO Jr et al., 2006; ZHANG et al., 2007; NAIRIZI et al., 2009; MACOTELA et al., 2011; TORRES-LEAL et al., 2011; VIANNA et al., 2012; LI et al., 2013; FREUDENBERG; PETZKE; KLAUS, 2013), apesar de a leucina administrada via oral, ser capaz de ativar circuitos hipotalâmicos críticos para o controle da ingestão alimentar (ZAMPIERI et al., 2013; ZAMPIERI et al., 2014).

Por conta desses efeitos divergentes atribuídos à suplementação com leucina, é difícil estabelecer o real papel sinalizador e metabólico desse aminoácido nas relações que envolvem o controle glicêmico e alimentar. Eis, a razão primordial desta pesquisa. Nesse propósito, foram avaliados a homeostase glicêmica, o comportamento alimentar em curto prazo e a expressão de vários genes hipotalâmicos envolvidos no controle alimentar de ratos com resistência à insulina induzida por dexametasona e suplementados uma única vez com leucina.

7 CONCLUSÕES

A partir do presente estudo conclui-se que:

- O tratamento com dexametasona (1mg/kg), por cinco dias, reduz o peso corporal e o consumo alimentar, provoca atrofia do baço e das adrenais e induz a intolerância à glicose e resistência à insulina;
- A administração aguda de leucina melhora a resposta glicêmica e não modifica a ingestão de ração durante 24 horas em ratos resistentes à insulina;
- A expressão dos genes hipotalâmicos responsáveis pelo transporte (SNAT 2) e metabolismo de leucina (BCAT-2) eleva-se após a administração aguda do aminoácido nos ratos resistentes à insulina, indicando uma maior sensibilidade hipotalâmica desses animais;
- Uma única administração de leucina duplica a expressão do gene codificador da forma longa do receptor de leptina (ObRb) e eleva o RNAm dos genes hipotalâmicos orexigênicos (AgRP e NPY) e anorexigênicos (POMC e TRH) em ratos resistentes à insulina.

8 REFERÊNCIAS

ALONSO, A.; FERNÁNDEZ, R.; MORENO, M.; ORDÓÑEZ, P.; DÍAZ, F.; GONZÁLEZ, C. Leptin and its receptor are controlled by 17beta-estradiol in peripheral tissues of ovariectomized rats. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 232, n. 4, p. 542-49, Abr 2007.

ANDREWS, R. C.; WALKER, B. R. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. **Clin Sci (Lond)**, v. 96, n. 5, p. 513-23, Mai 1999.

ARGAUD, D.; ZHANG, Q.; PAN, W.; MAITRA, S.; PILKIS, S. J.; LANGE, A. J. Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence. **Diabetes**, v. 45, n. 11, p. 1563-71, Nov 1996.

BABCOCK, G. F.; AMOSCATO, A. A.; NISHIOKA, K. Effect of tuftsin on the migration, chemotaxis, and differentiation of macrophages and granulocytes. **Ann N Y Acad Sci**, v. 419, p. 64-74, 1983.

BAIRD, F. E.; BETT, K. J.; MACLEAN, C.; TEE, A. R.; HUNDAL, H. S.; TAYLOR, P. M. Tertiary active transport of amino acids reconstituted by coexpression of system A and L transporters in *Xenopus* oocytes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 297, n. 3, p. E822-E829, Set 2009.

BARBERA, M.; FIERABRACCI, V.; NOVELLI, M.; BOMBARA, M.; MASIELLO, P.; BERGAMINI, E.; DE TATA, V. Dexamethasone-induced insulin resistance and pancreatic adaptive response in aging rats are not modified by oral vanadyl sulfate treatment. **Eur J Endocrinol**, v. 145, n. 6, p. 799-806, Dez 2001.

BATES, S. H.; DUNDON, T. A.; SEIFERT, M.; CARLSON, M.; MARATOS-FLIER, E.; MYERS, M. G. JR. LRB-STAT3 signaling is required for the neuroendocrine regulation of energy expenditure by leptin. **Diabetes**, v. 53, n. 12, p. 3067-73, Dez 2004.

BATISTA, J. J.; MARTINS, A.S.; MORO, L.; VASCONCELOS, A.C. Expressão gênica de caspases 3 e 8 em timo e baço de ratas recém-desmamadas e imunossuprimidas por glicocorticóide. **Arq Bras Med Vet Zootec**, v.57, n.4, p. 457-64, Ago 2005.

BENATTI, F.B.; LANCHA JR., A. H. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 4, p. 263-69, Jul-Ago 2007.

BINDER, E.; BERMÚDEZ-SILVA, F. J.; ANDRÉ, C.; ELIE, M.; ROMERO-ZERBO, S. Y.; LESTE-LASSERRE, T.; BELLUOMO, I.; DUCHAMPT, A.; CLARK, S.; AUBERT, A.; MEZZULLO, M.; FANELLI, F.; PAGOTTO, U.; LAYÉ, S.; MITHIEUX, G.; COTA, D. Leucine supplementation protects from insulin resistance by regulating adiposity levels. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. E74705, Set 2013.

BLOUET, C.; JO, Y. H.; LI, X.; SCHWARTZ, G. J. Mediobasal hypothalamic leucine sensing regulates food intake through activation of a hypothalamus-brainstem circuit. **J Neurosci**, v. 29, n. 26, p. 8302-11, Jul 2009.

BLOUET, C.; SCHWARTZ, G. J. Brainstem nutrient sensing in the nucleus of the solitary tract inhibits feeding. **Cell Metab**, v. 16, n. 5, p. 579-87, Nov 2012.

BRAUN, T. P.; MARKS, D. L. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. **Front Physiol**, v. 6, n. 12, p. 1-12, Fev 2015.

BURÉN, J.; LAI, Y. C.; LUNDGREN, M.; ERIKSSON, J. W.; JENSEN, J. Insulin action and signalling in fat and muscle from dexamethasone-treated rats. **Arch Biochem Biophys**, v. 474, n. 1, p. 91-101, Jun 2008.

CALDEFIE-CHÉZET, F.; MOINARD, C.; MINET-QUINARD, R.; GACHON, F.; CYNOBER, L.; VASSON, M. Dexamethasone treatment induces long-lasting hyperleptinemia and anorexia in old rats. **Metabolism**, v. 50, n. 9, p. 1054-58, Set 2001.

CALDEFIE-CHÉZET, F.; MOINARD, C.; MINET-QUINARD, R.; GACHON, F.; CYNOBER, L.; VASSON, M. Dexamethasone treatment induces long-lasting hyperleptinemia and anorexia in old rats. **Metabolism**, v. 50, n. 9, p. 1054-58, Set 2001.

CAMPBELL, J. E.; PECKETT, A. J.; D'SOUZA, A. M.; HAWKE, T. J.; RIDDELL, M. C. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 300, n. 1, p. 198-209, Out 2011.

CANTLEY, J.; CHOUDHURY, A. I.; ASARE-ANANE, H.; SELMAN, C.; LINGARD, S.; HEFFRON, H.; HERRERA, P.; PERSAUD, S. J.; WITHERS, D. J. Pancreatic deletion of insulin receptor substrate 2 reduces beta and alpha cell mass and impairs glucose homeostasis in mice. **Diabetologia**, v. 50, n. 6, p. 1248-56, Jun 2007.

CASSUTO, H.; KOCHAN, K.; CHAKRAVARTY, K.; COHEN, H.; BLUM, B.; OLSWANG, Y.; HAKIMI, P.; XU, C.; MASSILLON, D.; HANSON, R. W.; RESHEF, L. Glucocorticoids regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase in the liver via an extended glucocorticoid regulatory unit. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 40, p. 33873-84. Out 2005.

CHEMELLI, R. M.; WILLIE, J. T.; SINTON, C. M.; ELMQUIST, J. K.; SCAMMELL, T.; LEE, C.; RICHARDSON, J. A.; WILLIAMS, S. C.; XIONG, Y.; KISANUKI, Y.; FITCH, T. E.; NAKAZATO, M.; HAMMER, R. E.; SAPER, C. B.; YANAGISAWA, M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. **Cell**, v. 98, n. 4, p. 437-51, Ago 1999.

CHEN, H.; SIMAR, D.; TING, J. H.; ERKELENS, J. R.; MORRIS, M. J. Leucine improves glucose and lipid status in offspring from obese dams, dependent on diet type, but not caloric intake. **J Neuroendocrinol**, v. 24, n. 10, p. 1356-64, Out 2012.

CHEN, X.; LI, D.; YIN, J.; DING, Y.; ZHANG, H.; YI, G. Regulation of dietary energy level and oil source on leptin and its long form receptor mRNA expression of the adipose tissues in growing pigs. **Domest Anim Endocrinol**, v. 31, n. 3, p. 269-83, Out 2006.

CHIMIN, P.; FARIAS, T. S. M.; TORRES-LEAL, F. L.; BOLSONI-LOPES, A.; CAMPAÑA, A. B.; ANDREOTTI, S.; LIMA, F. B. Chronic glucocorticoid treatment enhances lipogenic activity in visceral adipocytes of male Wistar rats. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 211, n. 2, p. 409-20, Jun 2014.

CONE, R. D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nat. Neurosci**, v. 8, n. 5, p. 571-78, Mai 2005.

COTA, D.; PROULX, K.; SMITH, K. A. B.; KOZMA, S. C.; THOMAS, G.; WOODS, S. C.; SEELEY, R. J. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. **Science**, v. 312, n. 5775, p. 927-30, Mai 2006.

DALLINGA-THIE, G. M.; NIEUWDORP, M. GLP1, an Important Regulator of Intestinal Lipid Metabolism. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 35, n. 5, p. 1048-9, Mai 2015.

DAMIANI, D.; DAMIANI, Daniel. Sinalização cerebral do apetite. **Rev Soc Bras Clín Méd**, v. 9, n. 2, p. 138-45, Mar 2011.

DARMAUN, D.; MATTHEWS, D. E.; BIER, D. M. Physiological hypercortisolemia increases proteolysis, glutamine, and alanine production. **Am J Physiol**, v. 255, n. 3Pt 1, p. E366-73, Set 1988.

DATE, Y.; MURAKAMI, N.; TOSHINAI, K.; MATSUKURA, S.; NIIJIMA, A.; MATSUO, H.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. **Gastroenterology**, v. 123, n. 4, p. 1120-28, Out 2002.

DE PAULA, F. M.; BOSCHERO, A. C.; CARNEIRO, E. M.; BOSQUEIRO, J. R.; RAFACHO, A. Insulin signaling proteins in pancreatic islets of insulin-resistant rats induced by glucocorticoid. **Biol Res**, v. 44, n. 3, p. 251-7, Nov 2011.

DE VOS, P.; SALADIN, R.; AUWERX, J.; STAELS, B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. **J Biol Chem**, v. 270, n. 27, p. 15958-61, Jul 1995.

DEVOS, R.; GUISEZ, Y.; VAN DER HEYDEN, J.; WHITE, D. W.; KALAI, M.; FOUNTOULAKIS, M.; PLAETINCK, G. Ligand-independent dimerization of the extracellular domain of the leptin receptor and determination of the stoichiometry of leptin binding. **J Biol Chem**, v. 272, n. 29, p. 18304-10, Jul 1997.

DIMITRIADIS, G.; LEIGHTON, B.; PARRY-BILLINGS, M.; SASSON, S.; YOUNG, M.; KRAUSE, U.; BEVAN, S.; PIVA, T.; WEGENER, G.; NEWSHOLME, E. A. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. **Biochem J**, v. 321, n. Pt 3, p. 707-12, Fev 1997.

DODD, K. M.; TEE, A. R. Leucine and mTORC1: a complex relationship. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 302, n. 11, p. E1329-E1342, Jun 2012.

DOLINSKY, V. W.; DOUGLAS, D. N.; LEHNER, R.; VANCE, D. E. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis and re-esterification by the glucocorticoid dexamethasone. **Biochem J**, v. 378, n. Pt 3, p. 967-74, Mar 2004.

DONATO, J. JR.; PEDROSA, R. G.; CRUZAT, V. F.; PIRES, I. S.; TIRAPEGUI, J. Effects of leucine supplementation on the body composition and protein status of rats submitted to food restriction. **Nutrition**, v. 22, n. 5, p. 520-7, Mai 2006.

DRGONOVA, J.; JACOBSSON, J. A.; HAN, J. C.; YANOVSKI, J. A.; FREDRIKSSON, R.; MARCUS, C.; SCHIÖTH, H. B.; UHL, G. R. Involvement of the neutral amino acid transporter SLC6A15 and leucine in obesity-related phenotypes. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e68245, Set 2013.

EVANS, K.; NASIM, Z.; BROWN, J.; CLAPP, E.; AMIN, A.; YANG, B.; HERBERT, T. P.; BEVINGTON, A. Inhibition of SNAT2 by metabolic acidosis enhances proteolysis in skeletal muscle. **J Am Soc Nephrol**, v. 19, n. 11, p. 2119-2129, Nov 2008.

FAIPOUX, R.; TOME, D.; GOUGIS, S.; DARCEL, N.; FROMENTIN, G. Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. **J Nutr**, v. 138, n. 6, p.1172–8, Jun 2008.

FARIA, C. D. C.; LONGUI, C. A. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticoides. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 6, p. 983-995, Dez 2006.

FIELD, B. C. T.; CHAUDHRI, O. B.; BLOOM, S. R. Bowels control brain: gut hormones and obesity. **Nat Rev Endocrinol**, v. 6, n. 8, p. 444-453, Ago 2010.

FLORANT, G. L.; SINGER, L.; SCHEURINK, A. J. W.; PARK, C. R.; RICHARDSON, R. D.; WOODS, S. C. Intraventricular Insulin Reduces Food Intake and Body Weight of Marmots During the Summer Feeding Period. **Physiology & Behavior**, v. 49, n. 2, p. 335-338, 1991.

FRANCO-COLIN, M.; TELLEZ-LOPEZ, A. M.; QUEVEDO-CORONA, L.; RACOTTA, R. Effects of long-term high-sucrose and dexamethasone on fat depots, liver fat, and lipid fuel fluxes through the retroperitoneal adipose tissue and splanchnic area in rats. **Metabolism**, v. 49, n. 10, p. 1289-94, Out 2000.

FREUDENBERG, A.; PETZKE, K. J.; KLAUS, S. Comparison of high-protein diets and leucine supplementation in the prevention of metabolic syndrome and related disorders in mice. **J Nutr Biochem**, v. 23, n. 11, p. 1524-30, Nov 2012.

FREUDENBERG, A.; PETZKE, K. J.; KLAUS, S. Dietary L-leucine and L-alanine supplementation have similar acute effects in the prevention of high-fat diet-induced obesity. **Amino Acids**, v. 44, n. 2, p. 519-28, Fev 2013.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763-70, Out 1998.

FUNAHASHI, H.; YADA, T.; SUZUKI, R.; SHIODA, S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. **Int Rev Cytol**, v. 224, p. 1-27, 2003.

GOKE, R.; LARSEN, P. J.; MIKKELSEN, J. D.; SHEIKH, S. P. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. **Eur J Neurosci**, v. 7, n. 11, p. 2294-2300, Nov 1995.

GOYA, R. G.; CÓNSOLE, G. M.; SPINELLI, O. M.; CARINO, M. H.; RICCILLO, F.; CORRONS, F. J. Glucocorticoid-induced apoptosis in lymphoid organs is associated with a delayed increase in circulating deoxyribonucleic acid. **Apoptosis**, v. 8, n. 2, p. 171-7, Mar 2003.

GRILL, H. J. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. **Obesity (Silver Spring)**, v. 14, Suppl 5, p. 216S-221S, Ago 2006.

GUO, K.; YU, Y. H.; HOU, J.; ZHANG, Y. Chronic leucine supplementation improves glycemic control in etiologically distinct mouse models of obesity and diabetes mellitus. **Nutr Metab (Lond)**, v. 7, p. 57, Jul 2010.

GUTZWILLER, J. P.; GOKE, B.; DREWE, J.; HILDEBRAND, P.; KETTERER, S.; HANDSCHIN, D.; WINTERHALDER, R.; CONEN, D.; BEGLINGER, C. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. **Gut**, v. 44, n. 1, p. 81-86, Jan 1999.

HALTON, T. L.; HU, F. B. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. **J Am Coll Nutr**, v. 23, n. 5, p. 373-85, 2004.

HARRIS, R. A.; JOSHI, M.; JEOUNG, N. H. Mechanisms responsible for regulation of branched-chain amino acid catabolism. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 313, n. 2, p. 391-6, Jan 2004.

HEGYI, K.; FÜLÖP, K.; KOVÁCS, K.; TÓTH, S.; FALUS, A. Leptin-induced signal transduction pathways. **Cell Biol Int**, v. 28, n. 3, p. 159-69, 2004.

HORVATH, T. L. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. **Nat Neurosci**, v. 8, n. 5, p. 561-5, Mai 2005.

HOSSAIN, P.; KAWAR, B.; EL NAHAS, M. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge. **N Engl J Med**, v. 356, n. 3, p. 213-5, Jan 2007.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes Atlas**. Brussels, Belgium. ed. 6, 2013, 159p.

JAHNG, J. W.; KIM, N. Y.; RYU, V.; YOO, S. B.; KIM, B. T.; KANG, D. W.; LEE, J. H. Dexamethasone reduces food intake, weight gain and the hypothalamic 5-HT concentration and increases plasma leptin in rats. **Eur J Pharmacol**, v. 581, n. 1-2, p. 64-70, Fev 2008.

JOURNAL, M.; CHAUMONTET, C.; DARCEL, N.; FROMENTIN, G.; TOMÉ, D. Brain Responses to High-Protein Diets. **Adv. Nutr**, v. 3, n. 3, p. 322-329, Mai 2012.

KAHN, B. B.; FLIER, J. S. Obesity and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 106, n. 4, p. 473-81, Ago 2000.

KAMEGAI, J.; TAMURA, H.; SHIMIZU, T.; ISHII, S.; SUGIHARA, H.; WAKABAYASHI, I. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. **ENDOCRINOLOGY**. v. 141, n. 12, p. 4797-800, Dez 2000.

KAPPE, C.; FRANSSON, L.; WOLBERT, P.; ORTSÄTER, H. Glucocorticoids suppress GLP-1 secretion: possible contribution to their diabetogenic effects. **Clin Sci (Lond)**, Abr 2015.

KIM, Y. S.; KIM, Y. Glucocorticoid inhibition of protein synthesis *in vivo* and *in vitro*. **The Journal Biological Chemistry**, v. 250, n. 6, p. 2293-2298, Mar 1975.

KING, B. M. The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. **Physiol Behav**, v. 87, n. 2, p. 221-44, Feb 2006.

KOCH, C. E.; GÖDDEKE, S.; KRÜGER, M.; TUPS, A. Effect of central and peripheral leucine on energy metabolism in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). **J Comp Physiol B**, v. 183, n. 2, p. 261-8, Fev 2013.

KOJIMA, M.; KANGAWA, K. Ghrelin: structure and function. **Physio Rev**, v. 85, n. 2, p. 495-522, Abr 2005.

KORBONITS, M.; GROSSMAN, A.B.; Ghrelin: update on a novel hormone system. **Eur J Endocrinol (Oslo)**, v. 151, suppl. 2, p. S67-S70, Ago 2004.

KOROS, C.; BOUKOUVALAS, G.; GEROZISSIS, K.; KITRAKI, E. Fat diet affects leptin receptor levels in the rat cerebellum. **Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 85-7, Jan 2009.

KULKARNI, R. N.; WINNAY, J. N.; DANIELS, M.; BRÜNING, J. C.; FLIER, S. N.; HANAHAN, D.; KAHN, C. R. Altered function of insulin receptor substrate-1-deficient mouse islets and cultured beta-cell lines. **J Clin Invest**, v. 104, n. 12, p. R69-75, Dez 1999.

LAM, T. K.; POCAI, A.; GUTIERREZ-JUAREZ, R.; OBICI, S.; BRYAN, J.; AGUILAR-BRYAN, L.; SCHWARTZ, G. J.; ROSSETTI, L. Hypothalamic sensing of circulating fatty acids is required for glucose homeostasis. **Nat Med**, v. 11, n. 3, p. 320-7, Mar 2005.

LEE, M. J.; WANG, Y.; RICCI, M. R.; SULLIVAN, S.; RUSSELL, C. D.; FRIED, S. K. Acute and chronic regulation of leptin synthesis, storage, and secretion by insulin and dexamethasone in human adipose tissue. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 3, p. E858-64, Mar 2007.

LERARIO, D.D.G.; FERREIRA, S.R.G.; MIRANDA, W.L.; CHACRA, A.R. Influence of dexamethasone and weight loss on the regulation of serum leptin levels in obese individuals. **Braz J Med Biol Res**, v. 34, n. 4, p. 479-487, Abr 2001.

LEWIS, J. G.; ELDER, P. A. The reactive centre loop of corticosteroid-binding globulin (CBG) is a protease target for cortisol release. **Mol Cell Endocrinol**, v. 384, n. 1-2, p. 96-101, Mar 2014.

LI, H.; XU, M.; LEE, J.; HE, C.; XIE, Z. Leucine supplementation increases SIRT1 expression and prevents mitochondrial dysfunction and metabolic disorders in high-fat diet-induced obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 303, n. 10, p. E1234-44, Nov 2012.

LI, X.; WANG, X.; LIU, R.; MA, Y.; GUO, H.; HAO, L.; YAO, P.; LIU, L.; SUN, X.; HE, K.; CAO, W.; YANG, X. Chronic leucine supplementation increases body weight and insulin sensitivity in rats on high-fat diet likely by promoting insulin signaling in insulin-target tissues. **Mol Nutr Food Res**, v. 57, n. 6, p. 1067-79, Jun 2013.

LIMA, J.G.; NÓBREGA, L.H.C.; NÓBREGA, M.L.C.; RODRIGUES JR, A.B.; PEREIRA, A.F.F. Supressão hipotálamo-hipófise-adrenal e risco de insuficiência adrenal secundária devido ao uso de dexametasona nasal. **Arq Bras Endocrinol Metab (São Paulo)**, v. 46, n. 2, p. 193-196, Abr 2002.

LIU, X. M.; REYNA, S. V.; ENSENAT, D.; PEYTON, K. J.; WANG, H.; SCHAFER, A. I.; DURANTE, W. Platelet-derived growth factor stimulates LAT1 gene expression in vascular smooth muscle: role in cell growth. **Faseb J**, v. 18, n. 6, p. 768-70, Abr 2004.

LONG, W.; WEI, L.; BARRETT, E. J. Dexamethasone inhibits the stimulation of muscle protein synthesis and PHAS-I and p70 S6-kinase phosphorylation. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 280, n. 4, p. E570-5, Abr 2001.

LÓPEZ, N.; SÁNCHEZ, J.; PICÓ, C.; PALOU, A.; SERRA, F. Dietary l-leucine supplementation of lactating rats results in a tendency to increase lean/fat ratio associated to lower orexigenic neuropeptide expression in hypothalamus. **Peptides**, v. 31, n. 7, p. 1361-7, Jul 2010.

LUQUET, S.; MAGNAN, C. The central nervous system at the core of the regulation of energy homeostasis. **Front Biosci (Schol Ed)**, v.1, n. 1, p. 448-465, Jun 2009.

LYNCH, C. J.; ADAMS, S. H. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. **Nat Rev Endocrinol**, v. 10, n. 12, p. 723-36, Dez 2014.

LYNCH, C. J.; GERN, B.; LLOYD, C.; HUTSON, S. M.; EICHER, R.; VARY, T. C. Leucine in food mediates some of the postprandial rise in plasma leptin concentrations. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 291, n. 3, p. E621-30, Set 2006.

LYNCH, C. J.; HUTSON, S. M.; PATSON, B. J.; VAVAL, A.; VARY, T. C. Tissue-specific effects of chronic dietary leucine and norleucine supplementation on protein synthesis in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 283, n. 4, p. E824-35, Out 2002.

MACEDO, A. G.; KRUG, A. L.; HERRERA, N. A.; ZAGO, A. S.; RUSH, J. W.; AMARAL, S. L.; Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. **J Steroid Biochem Mol Biol**, n. 143, p. 357-64, Dez 2014.

MACOTELA, Y.; EMANUELLI, B.; BANG, A. M.; ESPINOZA, D. O.; BOUCHER, J.; BEEBE, K.; GALL, W.; KAHN, C. R. Dietary leucine - an environmental modifier of insulin resistance acting on multiple levels of metabolism. **PLoS One**, v. 6, n. 6, p. e21187, Jun 2011.

MAO, X.; ZENG, X.; HUANG, Z.; WANG, J.; QIAO, S. Leptin and leucine synergistically regulate protein metabolism in C2C12 myotubes and mouse skeletal muscles. **BR J Nutr**, v.110, n. 2, p. 256-64, Jul 2013.

MAO, X.; ZENG, X.; WANG, J.; QIAO, S. Leucine promotes leptin receptor expression in mouse C2C12 myotubes through the mTOR pathway. **Mol Biol Rep**, v. 38, n. 5, p. 3201-6, Jun 2011.

MARCUS, J. N.; ASCHKENASI, C. J.; LEE, C. E., CHEMELLI, R. M.; SAPER, C. B.; YANAGISAWA, M.; ELMQUIST, J. K. Differential expression. of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. **J. Comp. Neurol**, v. 435, n. 1. p. 6-25, Mai 2001.

MASON, B. L.; WANG, Q.; ZIGMAN, J. M. The Central Nervous System Sites Mediating the Orexigenic Actions of Ghrelin. **Annu Rev Physiol**, v. 76, p. 519-533, Mai 2014.

MASUZAKI, H.; PATERSON, J.; SHINYAMA, H.; MORTON, N. M.; MULLINS, J. J.; SECKL, J. R.; FLIER, J. S. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. **Science**, v. 294, n. ,p. 2166-70, 2001.)

MIKI, T.; LISS, B.; MINAMI, K.; SHIUCHI, T.; SARAYA, A.; KASHIMA, Y.; HORIUCHI, M.; ASHCROF, T. F.; MINOKOSHI, Y.; ROEPER, J.; SEINO, S. ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. **Nat Neurosci**, v. 4, n. 5, p. 507-12, Mai 2001.

MOHANTY, S.; SPINAS, G. A.; MAEDLER, K.; ZUELLIG, R. A.; LEHMANN, R.; DONATH, M. Y.; TRÜB, T.; NIESSEN, M. Overexpression of IRS2 in isolated pancreatic islets causes proliferation and protects human beta-cells from hyperglycemia-induced apoptosis. **Exp Cell Res**, v. 303, n. 1, p. 68-78, Fev 2005.

MORRISON, C. D.; XI, X.; WHITE, C. L.; YE, J.; MARTIN, R. J. Amino acids inhibit Agrp gene expression via an mTOR-dependent mechanism. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, n. 1, p. E165-71, Jul, 2007.

MOTTA, K.; BARBOSA, A. M.; BOBINSKIC, F.; BOSCHERO, A. C.; RAFACHO, A. JNK and IKK β phosphorylation is reduced by glucocorticoids in adipose tissue from insulin-resistant rats. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 145, p. 1-12, Jan 2015.

MYERS, M. G.; OLSON, D. P. Central nervous system control of metabolism. **Nature**, v. 491, n. 7424, p. 357-63, Nov 2012.

NAGAMINE, I.; SUNAGAWA, K.; KURIWAKI, J.; SHINJO, A. Changes in single unit activity in the lateral hypothalamic area of goats during feeding. **J Anim Sci**, v. 81, n. 2, p. 529-36, Fev 2003.

NAIRIZI, A.; SHE, P.; VARY, T. C.; LYNCH, C. J. Leucine supplementation of drinking water does not alter susceptibility to diet-induced obesity in mice. **J Nutr**, v. 139, n. 4, p. 715-9, Abr 2009.

NAKAZATO, M.; MURAKAMI, N.; DATE, Y.; KOJIMA, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K.; MATSUKURA, S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**, v. 409, n. 6817, p. 194-198, Jan 2001.

NELSON, G. M.; PRAPAPANICH, V.; CARRIGAN, P. E.; ROBERTS, P. J.; RIGGS, D. L.; SMITH, D. F. The heat shock protein 70 cochaperone hsp70 enhances functional maturation of glucocorticoid receptor. **Mol Endocrinol**, v. 18, n. 7, p. 1620-30, Abr 2004.

NEWGARD, C. B.; AN, J.; BAIN, J. R.; MUEHLBAUER, M. J.; STEVENS, R. D.; LIEN, L. F.; HAQQ, A. M.; SHAH, S. H.; ARLOTTO, M.; SLENTZ, C. A.; ROCHON, J.; GALLUP, D.; ILKAYEVA, O.; WENNER, B. R.; YANCY, W. S. JR.; EISENSEN, H.; MUSANTE, G.; SURWIT, R. S.; MILLINGTON, D. S.; BUTLER, M. D.; SVETKEY, L. P. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. **Cell Metab**, v. 9, n. 4, p. 311-26, Abr 2009.

Niswender KD et al (2003) Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes* 52: 227–231

NICASTRO, H.; ZANCHI, N. E.; DA LUZ, C. R.; DE MORAES, W. M.; RAMONA, P.; DE SIQUEIRA FILHO, M. A.; CHAVES, D. F.; MEDEIROS, A.; BRUM, P. C.; DARDEVET, D.; LANCHETA JR, A. H. Effects of leucine supplementation and resistance exercise on dexamethasone-induced muscle atrophy and insulin resistance in rats. **Nutrition**, v. 28, n. 4, p. 465-71, Abr 2012.

NICOD, N.; GIUSTI, V.; BESSE, C.; TAPPY, L. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. **Obes Res**, v. 11, n. 5, p. 625-31, Mai 2003.

NISWENDER KD, MORRISON CD, CLEGG DJ, OLSON R, BASKIN DG, MYERS MG JR, SEELEY RJ, SCHWARTZ MW. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. **Diabetes**, v. 52, n. 2, p. 227-31, Fev 2003.

NUNES, E. A.; GONÇALVES-NETO, L. M.; FERREIRA, F. B.; DOS SANTOS, C.; FERNANDES, L. C.; BOSCHERO, A. C.; CALDER, P. C.; RAFACHO, A. Glucose intolerance induced by glucocorticoid excess is further impaired by co-administration with β -hydroxy- β -methylbutyrate in rats. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 38, n. 11, p. 1137-46, Nov 2013.

ORSKOV, C.; POULSEN, S. S.; MOLLER, M.; HOLST, J. J. Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I. **Diabetes**, v. 45, n. 6, p 832-835, Jun 1996.

ORZECZOWSKI, A.; OSTASZEWSKI, P.; WILCZAK, J.; JANK, M.; BAŁASIŃSKA, B.; WARESKI, P.; FULLER, J. JR. Rats with a glucocorticoid-induced catabolic state show symptoms of oxidative stress and spleen atrophy: the effects of age and recovery. **J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med**, v. 49, n. 5, p. 256-63, Jun 2002.

OTTOSSON, M.; VIKMAN-ADOLFSSON, K.; ENERBÄCK, S.; OLIVECRONA, G.; BJÖRNTORP, P. The effects of cortisol on the regulation of lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 79, n. 3, p. 820-5, Set 1994.

PALACIOS, E.; PIÑON-LÓPEZ, M. J.; RACOTTA, I. S.; RACOTTA, R. Effect of lipectomy and long-term dexamethasone on visceral fat and metabolic variables in rats. **Metabolism**, v. 44, n. 12, p. 1631-8, Dez 1995.

PARTON, L. E.; YE, C. P.; COPPARI, R.; ENRIORI, P. J.; CHOI, B.; ZHANG, C. Y.; XU, C.; VIANNA, C. R.; BALTHASAR, N.; LEE, C. E.; ELMQUIST, J. K.; COWLEY, M. A.; LOWELL, B. B. Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. **Nature**, v. 449, n. 7159, p. 228-32, Set 2007.

PATEL, R.; WILLIAMS-DAUTOVICH, J.; CUMMINS, C. L. Minireview: new molecular mediators of glucocorticoid receptor activity in metabolic tissues. **Mol Endocrinol**, v. 28, n. 7, p. 999-1011, Jul 2014.

PAULI, J. R.; LEME, J.; CRESPILO, D.; MELLO, M. A.; ROGATTO, G.; LUCIANO, E. Influência do treinamento físico sobre parâmetros do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal de ratos administrados com dexametasona. **Rev Port Cien Desp**, v. 2, p. 143-52, Mai 2005.

PAULI, J. R.; SOUZA, L.; ROGATTO, G.; GOMES, R.; LUCIANO, E. Glicocorticóides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. **Rev Port Cien Desp**, v. 6, n. 2, p. 217-228, Mai 2006.

PAXTON, R.; HARRIS, R. A. Regulation of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase. **Arch Biochem Biophys**, v. 231, n. 1, p. 48-57, Mai 1984.

PEDROSA, R. G.; DONATO, J.; PIRES, I. S.; TIRAPEGUI, J. Leucine supplementation favors liver protein status but does not reduce body fat in rats during 1 week of food restriction. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 35, n. 2, p. 180-3, Abr 2010.

PENSABENI-JASPER, T.; PANUSH, R. S. Review: corticosteroid usage: observations at a community hospital. **Am J Med Sci**, v. 311, n. 5, p. 234-9, Mai 1996.

PORTE, D. Jr.; BASKIN, D. G.; SCHWARTZ, M. W. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. **Diabetes**, v. 54, n. 5, p. 1264–1276, Mai 2005.

POTIER, M.; DARCEL, N.; TOMÉ, D. Protein, amino acids and the control of food intake. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 12, n. 1, p. 54-58, 2009.

PRATT, W. B.; MORISHIMA, Y.; MURPHY, M.; HARRELL, M. Chaperoning of glucocorticoid receptors. **Handb Exp Pharmacol**, v. 172, n. , p. 111-138, 2006.

PROTZEK, A. O.; COSTA-JÚNIOR, J. M.; REZENDE, L. F.; SANTOS, G. J.; ARAÚJO, T. G.; VETTORAZZI, J. F.; ORTIS, F.; CARNEIRO, E. M.; RAFACHO, A.; BOSCHERO, A. C. Augmented β -cell function and mass in glucocorticoid-treated rodents are associated with increased islet IR- β /AKT/mTOR and decreased AMPK/ACC and AS160 signaling. **Int J Endocrinol**, p. 9834-53, Set 2014.

QIU, J.; ZHANG, C.; BORGQUIST, A.; NESTOR, C. C.; SMITH, A. W.; BOSCH, M. A.; KU, S.; WAGNER, E. J.; RØNNEKLEIV, O. K.; KELLY, M. J. Insulin excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of canonical transient receptor potential channels. **Cell Metab**, v. 19, n. 4, p. 682-93, Abr 2014.

RAFACHO, A.; GIOZZET, V. A. G.; BOSCHERO, A. C.; BOSQUEIRO, J. R. Functional alterations in endocrine pancreas of rats with different degrees of dexamethasone-induced insulin resistance. **Pancreas**, v. 36, n. 3, p. 284-93, Abr 2008a.

RAFACHO, A.; RIBEIRO, D. L.; BOSCHERO, A. C.; TABOGA, S. R.; BOSQUEIRO, J. R. Increased pancreatic islet mass is accompanied by activation of the insulin receptor substrate-2/serine-threonine kinase pathway and augmented cyclin D2 protein levels in insulin-resistant rats. **Int J Exp Pathol**, v. 89, n. 4, p. 264-75, Abr 2008b.

RAFACHO, A.; CESTARI, T. M.; TABOGA, S. R.; BOSCHERO, A. C.; BOSQUEIRO, J. R. High doses of dexamethasone induce increased beta-cell proliferation in pancreatic rat islets. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 296, n. 4, p. E681-E689, Jan 2009.

RAFACHO, A.; QUALLIO, S.; RIBEIRO, D. L.; TABOGA, S. R.; PAULA, F. M.; BOSCHERO, A. C.; BOSQUEIRO, J. R. The adaptive compensations in endocrine pancreas from glucocorticoid-treated rats are reversible after the interruption of treatment. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 200, n. 3, p. 223-35, Jun 2010.

RAFACHO, A.; ORTSÄTER, H.; NADAL, A.; QUESADA, I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. **J Endocrinol**, v. 223, n. 3, p. R49-62, Dez 2014a.

RAFACHO, A.; GONÇALVES-NETO, L. M.; SANTOS-SILVA, J. C.; ALONSO-MAGDALENA, P.; MERINO, B.; TABOGA, S. R.; CARNEIRO, E. M.; BOSCHERO, A. C.; NADAL, A.; QUESADA, I. Pancreatic alpha-cell dysfunction contributes to the disruption of glucose homeostasis and compensatory insulin hypersecretion in glucocorticoid-treated rats. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93531, Abr 2014b.

RAJENDRAM, R.; PREEDY, V. R.; PATEL, V. B. Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition: Roger Gutiérrez-Juárez. **Chapter 7. Regulation of Liver Glucose Metabolism by the Metabolic Sensing of Leucine in the Hypothalamus**. Volume 1, New York 2015, p. 75-86, Out 2015.

REYNOLDS, R. M.; LABAD, J.; SEARS, A. V.; WILLIAMSON, R. M.; STRACHAN, M. W. J.; DEARY, I. J.; LOWE, G. D. O.; PRICE, J. F.; WALKER, B. R. Glucocorticoid treatment and impaired mood, memory and metabolism in people with diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. **Eur J Endocrinol**, v. 166, n. 5, p. 861-8, Mai 2012.

RODRIGUES, M. D.; BORIN, S. H.; PAULINO, P. C.; ARRUDA, E. J.; SILVA, C. A. Comparação das reservas glicogênicas em ratos jovens e envelhecidos tratados com picolinato de cromo. **Rev Bras Med Esporte**, v. 20, n. 5, p. 366-369, Set-Out, 2014.

ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre aminoácidos de cadeia ramificada e exercício físico. **Rev. Bras. Cienc. Farm**, v. 44, n. 4, p. 563-575, Out-Dez 2008.

ROH, C.; HAN, J.; TZATSOS, A.; KANDROR, K. V. Nutrient-sensing mTOR-mediated pathway regulates leptin production in isolated rat adipocytes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 284, n. 2, p. E322-30, Fev 2003.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e ghrelina na gênese da obesidade. **Rev Nutr Campinas**, v. 19, n. 1, p. 85-91, Jan-Fev 2006.

ROPELLE, E. R.; PAULI, J. R.; FERNANDES, M. F.; ROCCO, S. A.; MARIN, R. M.; MORARI, J.; SOUZA, K. K.; DIAS, M. M.; GOMES-MARCONDES, M. C.; GONTIJO, J. A.; FRANCHINI, K. G.; VELLOSO, L. A.; SAAD, M. J.; CARVALHEIRA, J. B. A central role for neuronal AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. **Diabetes**, v. 57, n. 3, p. 594-605, Mar 2008.

RUZZIN, J.; WAGMAN, A. S.; JENSEN, J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. **Diabetologia**, v. 48, n. 10, p. 2119-30, Out 2005.

SAAD, M. J.; FOLLI, F.; KAHN, J. A.; KAHN, C. R. Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. **J Clin Invest**, v. 92, n. 4, p. 2065-72, Out 1993.

SÁINZ, N.; BARRENETXE, J.; MORENO-ALIAGA, M. J.; MARTÍNEZ, J. A. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 35-46, Jan 2015.

SAKURAI, T.; AMEMIYA, A.; ISHII, M.; MATSUZAKI, I.; CHEMELLI, R. M.; TANAKA, H.; WILLIAMS, S. C.; RICHARDSON, J. A.; KOZLOWSKI, G. P.; WILSON, S.; ARCH, J. R.; BUCKINGHAM, R. E.; HAYNES, A. C.; CARR, S. A.; ANNAN, R. S.; MCNULTY, D. E.; LIU, W. S.; TERRETT, J. A.; ELSHOURBAGY, N. A.; BERGSMAN, D. J.; YANAGISAWA, M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. **Cell**, v. 92, n. 4, p. 573-85, Feb 1998.

SANDOVAL, D. A.; DAVIS, S. N. Leptin: metabolic control and regulation. **J Diabetes Complications**, v. 17, n. 2, p. 108-13, Mar 2003.

SANTOS, C. L.; RAFACHO, A.; BOSQUEIRO, J. R. Efeitos da administração de dexametasona in vivo sobre glicemia, insulinemia e substratos circulantes são dependentes do tempo de tratamento. **Biosci J**, v. 23, n. 3, p. 101-110, Jul -Set. 2007.

SCHAKMAN, O.; KALISTA, S.; BARBÉ, C.; LOUMAYE, A.; THISSEN, J. P. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 45, n. 10, p. 2163-72, Jun 2013.

SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE JR, D.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, n. 6, p. 661-671, Abr 2000.

SEAQUIST, E. R.; DAMBERG, G. S.; TKAC, I.; GRUETTER, R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. **Diabetes**, v. 50, n. 10, p. 2203-2209, Out 2003.

SERRALDE-ZÚÑIGA, A. E.; GUEVARA-CRUZ, M.; TOVAR, A. R.; HERRERA-HERNÁNDEZ, M. F.; NORIEGA, L. G.; GRANADOS, O.; TORRES, N. Omental adipose tissue gene expression, gene variants, branched-chain amino acids, and their relationship with metabolic syndrome and insulin resistance in humans. **Genes Nutr**, v. 9, n. 6, p. 431, Set 2014.

SEVERINO, C.; BRIZZI, P.; SOLINAS, A.; SECCHI, G.; MAIOLI, M.; TONOLO, G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 283, n. 2, p. E367-73, Ago 2002.

SHAH, O. J.; ANTHONY, J. C.; KIMBALL, S. R.; JEFFERSON, L. S. Glucocorticoids oppose translational control by leucine in skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 279, n. 5, p. E1185-E1190, Nov 2000.

SHE, P.; VAN HORN, C.; REID, T.; HUTSON, S. M.; COONEY, R. N.; LYNCH, C. J. Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, n. 6, p. E1552-63, Dez 2007.

SKOV, A. R.; TOUBRO, S.; RONN, B.; HOLM, L.; ASTRUP, A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. **Int J Obes**, v. 23, n. 5, p. 558-36, 1999.

SLAVIN, B. G.; ONG, J. M.; KERN, P. A. Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase activity and mRNA levels in isolated rat adipocytes. **J Lipid Res**, v. 35, p. 1535-41, 1994.

SOLOMOU, S.; KORBONITS, M. The role of ghrelin in weight-regulation disorders: implications in clinical practice. **Hormones (Athens)**, v. 13, n. 4, p. 458-75, Out-Dez 2014.

STANLEY, S.; WYNNE, K.; MCGOWAN, B.; BLOOM, S. Hormonal regulation of food intake. **Physiol Rev**, v. 85, n. 4, p. 1131-58, Oct 2005.

STITT, T. N.; DRUJAN, D.; CLARKE, B. A.; PANARO, F.; TIMOFEYVA, Y.; KLINE, W. O.; GONZALEZ, M.; YANCOPOULOS, G. D.; GLASS, D. J. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. **Mol Cell**, v. 14, n. 3, p. 395-403, Mai 2004.

SU, Y.; LAM, T. K.; HE, W.; POCAI, A.; BRYAN, J.; AGUILAR-BRYAN, L.; GUTIÉRREZ-JUÁREZ, R. Hypothalamic leucine metabolism regulates liver glucose production. **Diabetes**, v. 61, n. 1, p. 85-93, Jan 2012.

SUGAWARA, T.; ITO, Y.; NISHIZAWA, N.; NAGASAWA, T. Supplementation with dietary leucine to a protein-deficient diet suppresses myofibrillar protein degradation in rats. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)**, v. 53, n. 6, p. 552-5, Dez 2007.

TARTAGLIA, L. A.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPEPPER, J.; DEVOS, R.; RICHARDS, G. J.; CAMPFIELD, L. A.; CLARK, F. T.; DEEDS, J.; MUIR, C.; SANKER, S.; MORIARTY, A.; MOORE, K. J.; SMUTKO, J. S.; MAYS, G. G.; WOOL, E. A.; MONROE, C. A.; TEPPER, R. I. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. **Cell**, v. 83, n. 7, p. 1263-71, Dez 1995.

TEODORO, G. F.; VIANNA, D.; TORRES-LEAL, F. L.; PANTALEÃO, L. C.; MATOS-NETO, E. M.; DONATO, J. JR.; TIRAPEGUI, J. Leucine is essential for attenuating fetal growth restriction caused by a protein-restricted diet in rats. **J Nutr**, v. 142, n. 5, p. 924-30, Mai 2012.

TORRES-LEAL, F. L.; FONSECA-ALANIZ, M. H.; TEODORO, G. F.; DE CAPITANI, M. D.; VIANNA, D.; PANTALEÃO, L. C.; MATOS-NETO, E. M.; ROGERO, M. M.; DONATO, J. JR.; TIRAPEGUI, J. Leucine supplementation improves adiponectin and total cholesterol concentrations despite the lack of changes in adiposity or glucose homeostasis in rats previously exposed to a high-fat diet. **Nutr Metab (Lond)**, v. 8, n. 1, p. 62, Set 2011.

TORRES-LEAL, F. L.; VIANNA, D.; TEODORO, G. F. R.; CAPITANI, M. D.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais do efeito da leucina sobre o controle glicêmico e a resistência à insulina. **Nutrire**, v. 35, n. 2, p. 131-43, Ago 2010.

TORSONI, M. A.; CARVALHEIRA, J. B.; PEREIRA-DA-SILVA, M.; DE CARVALHO-FILHO, M. A.; SAAD, M. J.; VELLOSO, L. A. Molecular and functional resistance to insulin in hypothalamus of rats exposed to cold. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 285, n. 1, p. E216-23, Jul 2003.

TOSHINAI, K.; DATE, Y.; MURAKAMI, N.; SHIMADA, M.; MONDAL, M.S.; SHIMBARA, T.; GUAN, J.L.; WANG, Q.P.; FUNAHASHI, H.; SAKURAI, T.; SHIODA, S.; MATSUKURA, S.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. **Endocrinology**, v. 144, n. 4, p. 1506-1512, Abr 2003.

TREMBLAY, F.; MARETTE, A. Amino acid and insulin signaling via the mTOR/p70 S6 kinase pathway: a negative feedback mechanism leading to insulin resistance in skeletal muscle cells. **J Biol Chem**. v. 276, n. 41, p. 38052–38060, 2001.

TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **J Psychosom Res**, v. 53, n. 4, p. 865-871, Out 2002.

VAISSE, C.; HALAAS, J. L.; HORVATH, C. M.; DARNELL, J. E. JR.; STOFFEL, M.; FRIEDMAN, J. M. Leptin activation of STAT3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. **Nat Genet**, v. 14, n. 1, p. 95-7, Set 1996.

VAN DER GOES, M. C.; JACOBS, J. W.; BOERS, M.; ANDREWS, T.; BLOM-BAKKERS, M. A.; BUTTGEREIT, F.; CAEYERS, N.; CUTOLO, M.; DA SILVA, J. A.;

GUILLEVIN, L.; KIRWAN, J. R.; ROVENSKY, J.; SEVERIJNS, G.; WEBBER, S.; WESTHOVENS, R.; BIJLSMA, J. W. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 11, p. 1913-9, Ago 2010.

VARELA, L.; HORVATH, T. L. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. **EMBO rep**, v. 13, n. 12, p. 1079-86, Dez 2012.

VIANNA, D.; RESENDE, G. F.; TORRES-LEAL, F. L.; PANTALEÃO, L. C.; DONATO, J. JR.; TIRAPEGUI, J. Long-term leucine supplementation reduces fat mass gain without changing body protein status of aging rats. **Nutrition**, v. 28, n. 2, p. 182-9, Fev 2012.

WADA, N.; HIRAKO, S.; TAKENOYA, F.; KAGEYAMA, H.; OKABE, M.; SHIODA, S. Leptin and its receptors. **J Chem Neuroanat**, v. 61- 62, p. 191-9, Nov 2014.

WALKER, E. A.; STEWART, P. M. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: unexpected connections. **Trends Endocrinol Metab**, v.14, n. 7, p. 334-339, Set 2003.

WEISER, J. N.; DO, Y. S.; FELDMAN, D. Synthesis and secretion of corticosteroid-binding globulin by rat liver: A source of heterogeneity of hepatic corticosteroid-binders. **J Clin Invest**, v. 63, n. 3, p. 461-467, Mar 1979.

WILLIAMS, D. L.; BASKIN, D. G.; SCHWARTZ, M. W. Leptin regulation of the anorexic response to glucagon-like peptide-1 receptor stimulation. **Diabetes**, v. 55, n. 12, p. 3387-3393, Dez 2006.

WU, G. Functional amino acids in nutrition and health. **Amino Acids**, v. 45, n. 3, p. 407-11, Set 2013.

XU, C.; HE, J.; JIANG, H.; ZU, L.; ZHAI, W.; PU, S.; XU, G. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. **Mol Endocrinol**, v. 23, n. 8, p. 1161-70, Mai 2009.

YAMANAKA, A.; BEUCKMANN, C.T.; WILLIE, J.T.; HARA, J.; TSUJINO, N.; MIEDA, M.; TOMINAGA, M.; YAGAMI, K.; SUGIYAMA, F.; GOTO, K.; YANAGISAWA, M.; SAKURAI, T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. **Neuron**, v. 38, n. 5, p. 701-713, Jun 2003.

YUE, J. T.; LAM, T. K. Lipid Sensing and Insulin Resistance in the Brain. **Cell Metab**, v. 15, n; 5, p. 646-655, Mai 2012.

ZAC-VARGHESE, S.; TAN, T.; BLOOM, S. R. Hormonal interactions between gut and brain. **Discov Med**, v. 10, n. 55, p. 543-52, Dez 2010.

ZAMPIERI, T. T.; PEDROSO, J. A.; FURIGO, I. C.; TIRAPEGUI, J.; DONATO, J. JR. Oral leucine supplementation is sensed by the brain but neither reduces food intake nor induces an anorectic pattern of gene expression in the hypothalamus. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e84094, Dez 2013.

ZAMPIERI, T. T.; TORRES-LEAL, F. L.; CAMPAÑA, A. B.; LIMA, F. B.; DONATO JR., J. L-leucine supplementation worsens the adiposity of already obese rats by promoting a hypothalamic pattern of gene expression that favors fat accumulation. **Nutrients**, v. 6, n. 4, p. 1364-73, Abr 2014.

ZANCHI, N. E.; GUIMARÃES-FERREIRA, L.; DE SIQUEIRA-FILHO, M. A.; FELITTI, V.; NICASTRO, H.; BUENO, C.; LIRA, F. S.; NAIMO, M. A.; CAMPOS-FERRAZ, P.; NUNES, M. T.; SEELAENDER, M.; DE OLIVEIRA CARVALHO, C. R.; BLACHIER, F.; LANCHI, A. H. Dose and latency effects of leucine supplementation in modulating glucose homeostasis: opposite effects in healthy and glucocorticoid-induced insulin-resistance states. **Nutrients**, v. 4, n. 12, p. 1851-67, Dez 2012.

ZEANANDIN, G.; BALAGE, M.; SCHNEIDER, S. M.; DUPONT, J.; HÉBUTERNE, X.; MOTHE-SATNEY, I.; DARDEVET, D. Differential effect of long-term leucine supplementation on skeletal muscle and adipose tissue in old rats: an insulin signaling pathway approach. **Age (Dordr)**, v. 34, n. 2, p. 371-87, Abr 2012.

ZEMEL, M. B.; BRUCKBAUER, A. Effects of a Leucine and Pyridoxine-Containing Nutraceutical on Fat Oxidation, and Oxidative and Inflammatory Stress in Overweight and Obese Subjects. **Nutrients**, v. 4, n. 6, p. 529-541, Jun 2012.

ZHANG, Y.; GUO, K.; LEBLANC, R. E.; LOH, D.; SCHWARTZ, G. J.; YU, Y. Increasing dietary leucine intake reduces diet-induced obesity and improves glucose and cholesterol metabolism in mice via multimechanisms. **Diabetes**, v. 56, n. 6, p. 1647-54, Jun 2007.

ZHENG, H.; BERTHOUD, H. R. Neural Systems Controlling the Drive to Eat: Mind Versus Metabolism. **Physiology (Bethesda)**, v. 23, p. 75-83, Abr 2008.