

**HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) E ATIVIDADE FÍSICA NO
METABOLISMO DE RATOS WISTAR MACHOS**

ANGELO RICARDO GARCIA

**HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) E ATIVIDADE FÍSICA NO
METABOLISMO DE RATOS WISTAR MACHOS**

ANGELO RICARDO GARCIA

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciência Animal - Área de Concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ines Cristina Giometti

636.089 64 Garcia, Ângelo Ricardo
G216h Hormônio do crescimento (GH) e atividade física
no metabolismo de ratos wistar machos / Ângelo
Ricardo Garcia . – Presidente Prudente, 2013.
61 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) -
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste,
Presidente Prudente, SP, 2013.

Bibliografia.

Orientador: Ines Cristina Giometti

1. Hormônio do crescimento. 2. Metabolismo. 3.
Ratos Wistar. 4. Atividade motora. I. Título.

ÂNGELO RICARDO GARCIA

**HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) E ATIVIDADE FÍSICA NO
METABOLISMO DE RATOS WISTAR MACHOS**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Ciência Animal - Área de Concentração: Fisiopatologia Animal

Presidente Prudente, 28 de agosto de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Orientadora Ines Cristina Giometti
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente-SP

Prof. Dr. Marcelo George Mungai Chacur
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente-SP

Prof. Dr. Andrey Borges Teixeira
Faculdades Adamantinenses Integradas - FAI
Adamantina-SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família pela fé e confiança demonstrada. Aos meus amigos pelo apoio incondicional nos momentos difíceis, aos, aos professores e alunos de iniciação científica, e lógico, à minha orientadora Ines Cristina Giometti que ficou ao meu lado me orientando e dando apoio durante toda a pesquisa e elaboração do trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais, com amor, por sempre me apoiarem e me ajudarem a seguir em frente.

À Prof. Dra. Ines Cristina Giometti, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Ao coordenador do curso de Mestrado em Ciência Animal Prof. Dr. Vamilton Alvares Santarém, pela ajuda prestada e pelo apoio em momentos difíceis.

À Prof. Dra. Caliê Castilho, pela colaboração no trabalho e pela amizade.

À Prof. Dra. Rosa Maria Barilli Nogueira, também por sua colaboração no trabalho e pelo conhecimento compartilhado conosco.

Ao Prof. José Carlos Silva Camargo Filho (Zeca) que nos auxiliou com sugestões e orientações para que este trabalho fosse realizado.

À Prof. Dra. Cecília Braga Laposy, pelo auxílio na realização dos exames.

À Prof. Francis Lopes Pacagnelli, aos alunos de iniciação científica que também participaram da pesquisa.

Ao Robson Chacon Castoldi que nos auxiliou em todas as fases do experimento.

A toda a equipe do Biotério Central, pela atenção, sempre prestada a nós.

A todos os meus amigos queridos, verdadeiros irmãos e irmãs que Deus me permitiu escolher, pela paciência, companheirismo e carinho dados a mim por todo esse tempo.

A todas as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

E respeitosamente aos animais que doaram suas vidas para que este estudo pudesse ser realizado.

"Educar e educar-se, na prática da liberdade, é tarefa daqueles que pouco sabem - por isto sabem que sabem algo e podem assim chegar a saber mais - em diálogo com aqueles que, quase sempre, pensam que nada sabem, para que estes, transformando seu pensar que nada sabem em saber que pouco sabem, possam igualmente saber mais".
(Paulo Freire).

RESUMO

Hormônio do Crescimento (GH) e Atividade Física no Metabolismo de Ratos Wistar Machos

O hormônio de crescimento (GH) é um hormônio secretado pela hipófise anterior, é requerido para o crescimento longitudinal e certos aspectos do metabolismo global, promovendo o crescimento e o aumento de todos os tecidos do corpo até a maturação. O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da administração do GH associado ou não à atividade física na bioquímica sérica, peso corporal e no peso dos órgãos de ratos Wistar. Na presente pesquisa foram utilizadas 40 ratos divididos em quatro grupos (n=10): CT (grupo controle sem exercício físico e sem administrar GH); GH (grupo sem exercício físico e com administração de GH); Ex (grupo com exercício físico e sem administração de GH); e ExGH (grupo com exercício físico e com administração de GH). Os ratos submetidos ao uso de 0,2 UI/Kg de GH subcutâneo receberam o medicamento a cada dois dias por 30 dias (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira), e nos outros grupos em que não foi administrado hormônio, foi administrado o mesmo volume de solução fisiológica. Após 30 dias, a bioquímica sérica, o peso dos animais, peso dos órgãos e comprimento e circunferência abdominal foram mensurados. As variáveis foram submetidas ao teste análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$). Foi observada uma diminuição significativa no peso de gordura retroabdominal nos animais que recebiam hormônio e praticavam atividade física.

Palavras-chave: Hormônio do crescimento, Atividade motora; Ratos Wistar; Metabolismo.

ABSTRACT

Growth Hormone (GH) and physical activities in the metabolism of Wistar male rats.

The growth hormone (GH) is the hormone secreted by the anterior hypophysis. It is necessary for the longitudinal growth and for certain aspects of the global metabolism, promoting the growth and expansion of all body tissues until their maturation. The goal of this project was to verify the effect of the administration of GH associated or not associated to physical activity in the serum biochemistry, body weight and in the weight of Wistar rats' organs. In the present research, 40 rats were used, divided in four groups (n=10): CT (group without physical activity and without administration of GH), GH (group without physical activity and with administration of GH), Ex (group with physical activity and without administration of GH), and ExGH (group with physical activity and with administration of GH). The rats that received 0.2 IU/Kg of GH subcutaneous, they received this hormone each two days for 30 days (Monday, Wednesday and Friday). The other rats from groups without treatment with GH received the same volume of saline solution. After 30 days, the serum biochemistry, the weight of animals, the organs weight, and the length and abdominal circumference were measured. The data were submitted to the analysis of variance (ANOVA), followed by the Tukey test ($p < 0.05$). It was observed a significant decrease in the weight of retroabdominal fat in the group of animals with hormone and physical activity.

Keywords: Growth hormone; Motor Activity; Rats, Wistar; Metabolism.

LISTA DE SIGLAS

ALT - alanina Transaminase

AST - aspartato Aminotransferase

CK - creatinoquinase

CK-MB - isoenzima MB da creatinaquinase

CT – grupo controle

Ex - grupo do exercício físico

ExGH- grupo com exercício físico e com administração de hormônio do crescimento

FA – fosfatase alcalina

GH - hormônio do crescimento

GHR – receptor de GH

hrGH - GH recombinante humano

IGF – fator de crescimento semelhante à insulina.

IGFBP - proteína ligadora de IGF.

KDa – quiloDaltons

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Hormônio do Crescimento (GH).....	13
2.2 Tipos de GH	14
2.3 Atividade Física e GH.....	15
2.4 Uso do GH Terapêutico.....	17
2.5 Uso Indiscriminado do GH.....	18
3 REFERÊNCIAS	20
4 ARTIGO CIENTÍFICO	33
ANEXO - Normas do Artigo Científico para Publicação	48

1 INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) promove o crescimento e o aumento de todos os tecidos do corpo até a maturação. O GH é um polipeptídeo de 22 KDa secretado pela hipófise anterior, requerido para o crescimento longitudinal e aspectos do metabolismo global (CARTER-SU; SCHWARTZ; SMIT, 1996). Segundo Wilmore e Costill (2001), os principais efeitos deste hormônio são o aumento da síntese proteica, diminuição da degradação de proteínas, aumento da mobilização de lipídeos, diminuição da oxidação de glicose e aumento do armazenamento de glicogênio (KOPPLE, 1992; REVHAUG; MJAALAND, 1993). Powers e Howley (1990) relataram que ocorre também aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo para poupar a glicose plasmática.

Os benefícios do GH no organismo humano quando administrado com prescrição médica são bem evidentes. O GH pode ser indicado para pacientes que não tem déficit deste hormônio, em alguns casos específicos, como baixa estatura. Nas duas últimas décadas, o hrGH tem sido amplamente utilizado no tratamento de reposição da deficiência de GH em adultos (ZANINELLI *et al.*, 2008). Quando esta terapia foi introduzida na prática clínica, vários estudos duplo-cegos e controlados por placebo demonstraram que a reposição de GH era capaz de promover alterações benéficas na composição corporal, na densidade mineral óssea, nos fatores de risco cardiovascular e na qualidade de vida. Entretanto, os dados sobre a eficácia e a segurança da terapia prolongada com GH na deficiência de GH em adultos são escassos e podem ser influenciados por inúmeros fatores, como envelhecimento, sexo, níveis de hormônios esteróides, índice de massa corpórea, genética e o esquema terapêutico empregado (ZANINELLI *et al.*, 2008). A suspensão do GH em pacientes com deficiência de GH induz a alterações metabólicas desfavoráveis na composição corporal, na integridade óssea, na capacidade para desempenhar atividade física, e também aumenta os fatores de risco cardiovasculares (PORTES; JORGE; MARTINELLI, 2008).

O GH é um potente anabolizante, capaz de estimular a cicatrização e a função imunológica tanto em animais quanto em humanos (BELCHER; ELLIS, 1990; CHRESTENSEN; OXLUND; LAURBERG, 1990). O uso do GH aumenta a massa muscular, por isso, há o relato do uso abusivo, deste hormônio, por atletas para melhorar o desempenho (CLARKSON, 1991). Entretanto, para que isso ocorra, as

doses administradas devem ser acima das fisiológicas. O uso indiscriminado do GH pode acarretar danos à saúde do indivíduo, os alvos principais do GH são os ossos e os músculos esqueléticos, estimulando o crescimento da cartilagem epifisária, provocando o crescimento dos ossos longos e aumentando a massa muscular.

Há uma busca incessante cada vez maior pelo melhor desempenho atlético ou corpo esteticamente perfeito por pessoas que frequentam academias, e por isso, algumas dessas pessoas tem utilizado produtos, indevidamente, sem prescrição médica, um desses produtos é o GH. Tendo em vista o uso indiscriminado deste produto, o presente trabalho tem o objetivo de verificar o efeito da administração do GH associado ou não à atividade física no metabolismo de ratos Wistar.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hormônio do Crescimento (GH)

O GH secretado das células somatotróficas da hipófise anterior participa na regulação da homeostase de lipídios e de gorduras e na promoção do crescimento linear durante a infância (BLETHEN *et al.*, 1997, ROSS *et al.*, 2010). O GH é um anabolizante que é requerido para o crescimento longitudinal e certos aspectos do metabolismo global (CARTER-SU; SCHWARTZ; SMIT, 1996), promove o crescimento e o aumento de todos os tecidos do corpo até a maturação (WILMORE; COSTILL, 2001).

O principal estímulo da secreção de GH pela adenohipófise é a hipoglicemia, porém existem outros fatores como o exercício, o sono e a administração de aminoácidos (GOMES *et al.*, 2003). As ações do GH podem ser de forma direta nas células-alvo, ou ainda, de forma indireta por meio da produção dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) que atuam de forma autócrina e/ou parácrina (PARK; VANDERHOFF, 1996). Estes fatores são produzidos pelo fígado, e por vários outros tecidos do organismo pelo estímulo do GH em seus receptores GHR (VANCE, 1990; LOBIE; BREIPOHL; LINCOLN, 1990).

O IGF-I tem um importante papel em muitos processos fisiológicos, particularmente no anabolismo do organismo, para crescimento ósseo e muscular (CHEVENNE, 1991). A ação anabólica do IGF-I consiste no estímulo celular para a absorção de aminoácidos e glicose, com uma ação similar à da insulina (PHILLIPS; PAO; VILLAFUERTE, 1998).

A ação do GH no modelamento do osso é bem conhecida e é causada pela estimulação do precursor das células na cartilagem epifisária (BOUILLON, 1991). Evidências tem demonstrado que o GH estimula a remodelação do osso por meio de recrutamento de unidades multicelulares do osso (ROSSINI *et al.*, 1995). Em adição, o GH estimula a atividade osteoblástica e aumenta os marcadores da formação óssea (BOUILLON, 1991; WIISTER, 1993; BESHYAH *et al.*, 1994; WOLLMANN *et al.*, 1995) e a densidade mineral do osso (LUISETTO *et al.*, 1999).

Além da ação sobre o crescimento corporal, o GH exerce ação específica sobre o metabolismo, podendo promover lipólise, aumento da síntese proteica e da produção de glicose pelo fígado e elevação dos níveis de secreção do hormônio

insulina (GUYTON; HALL, 2006). Como o GH promove aumento da lipólise no organismo, leva a um aumento na concentração sérica de glicerol e ácidos graxos livres (PRITZLAFF *et al.*, 2000; LANGE *et al.*, 2002).

2.2 Tipos de GH

O GH representa uma família de proteínas relacionadas originadas de dois genes, isoformas alternativas e modificações pós-traducionais. Em adição, eventos pós-secretórios ocorrem quando o GH entra na circulação. A principal forma do GH na hipófise é uma proteína de 22 kDa e 191 aminoácidos (STROBL; THOMAS, 1994), cerca de 75% do total do GH secretado estão nesta sua forma principal (BAUMANN, 1994).

Um segundo produto do mesmo gene é de 20 kDa, (LEWIS *et al.*, 1978; BAUMANN, 2009), sendo idêntica à de 22kDa, exceto por uma deleção de 15 aminoácidos (resíduo 32-46). Este GH de 20 kDa é o resultado de uma isoforma alternativa em que parte do exon 3 é removido (DENOTO, MOORE; GOODMAN, 1981) e representa apenas 5 a 10% do GH da hipófise (BAUMANN *et al.*, 1994).

Várias modificações pós-traducionais do GH ocorrem na hipófise, acilação (provavelmente acetilação), desaminação e oligomerização (LEWIS *et al.*, 1979; 1981). Os correspondentes produtos destas modificações tem sido chamados de “GH rápidos”, “GH ácidos” e “grande GH”. Estas modificações são mais demonstradas em GH de 22 kDa, porém devem ocorrer nos de 20 kDa também. As oligomerizações são descritas como homo-oligômeros (união de GHs de mesmo peso molecular) e hetero-oligômeros (de GH de 22 kDa com 20 kDa) (BAUMANN *et al.*, 1994).

Após a secreção de GH, ele interage ao menos com duas proteínas de ligação na circulação. As proteínas ligadoras de GH (GHBP) são receptores truncados de GH nos quais cercam o domínio extracelular do receptor (LEUNG *et al.*, 1987). Existem GH livres e ligados a estas proteínas no plasma, porém apenas metade do GH circulante está ligado (BAUMANN; AMBURN; SHAW, 1988; BAUMANN *et al.*, 1990). O GH ligado é removido mais lentamente que o GH livre, então suas relativas proporções variam com o tempo após o evento de secreção do GH (BAUMANN; SHAW; BUCHANAN; 1989). O efeito fisiológico do GHBP é prolongar a meia-vida do GH na circulação, diminuindo a oscilação do GH como

resultado da secreção pulsátil e competir com os receptores de GH pelo ligante, modulando sua bioatividade (MANNOR *et al.*, 1991).

2.3 Atividade Física e GH

Existem vários benefícios da atividade física para a saúde. A prática de atividade física previne diferentes patologias, principalmente metabólicas, como diabetes (DE FEO *et al.*, 2006) e cardiovasculares (LESNIAK; DUBBERT, 2001). Além disso, a atividade física tem efeitos osteogênicos no sistema esquelético (CADORE; BRETANO; KRUEL, 2005; WARNER *et al.*, 2006), seu principal efeito é na vértebra e em menor grau na diáfise femural (MOSEKILDE *et al.*, 1999).

Treinos de resistência levam a múltiplas adaptações no músculo do esqueleto que resultam em uma diminuição do uso de carboidratos e concomitante aumento na oxidação de gorduras e uso de lipídios como substrato energético durante o exercício (MELANSON *et al.*, 2009).

Com relação aos efeitos dos exercícios físicos na massa muscular ou na resistência óssea, a maioria dos estudos em animais tem obtido resultados conflitantes, alguns não observam diferenças ou observam diminuição de massa e resistência (MATSUDA *et al.*, 1986; BOURRIN *et al.*, 1994) outros relatam aumento destes parâmetros (RAAB *et al.*, 1990; SILBERMANN *et al.*; 1990; 1991; NEWHALL *et al.*, 1991; BARENGOLTS *et al.*, 1993a; 1993b; MOSEKILDE *et al.*, 1994; OMI; MORIKAWA; EZAWA, 1994; SØGAARD *et al.*, 1994). Estes resultados conflitantes podem ser devido à idade dos ratos, a duração e o regime dos exercícios, ou aos locais do esqueleto testados (MOSEKILDE *et al.*, 1999).

A atividade física eleva os níveis de GH para o crescimento e fortalecimento dos músculos, dos ossos e tecidos conjuntivos (McARDLE; KATCH; KATCH, 2003). Porém, alguns autores relatam que o GH não é eficiente em aumentar a seção transversal das proteínas contráteis componentes dos músculos dos seres humanos, pois a combinação do GH com treinamento físico com pesos levou a um aumento de massa muscular sem a concomitante elevação nos níveis de força (TAAFEE *et al.*, 1994; YARASHESKI *et al.*, 1995; DEYSSIG *et al.*, 1998). Tais achados evidenciam que o aumento de peso corporal advindo do uso do GH é, provavelmente, devido a retenção de fluidos ou por acúmulo de tecido conjuntivo e não por aumento das proteínas contráteis (FRISCH, 1999). Sabe-se também que o

GH tem um efeito antidiurético no organismo, pois inibe a eliminação de água devido à retenção de sódio (MOLLER *et al.* 1997; DE PALO *et al.*, 2001). Além disso, observaram um aumento do espaço entre as miofibrilas devido ao uso do GH, demonstrando aumento da retenção de fluídos intercelulares da miofibrila (MARSON *et al.*, 2009).

Apesar da prática de exercício físico estimular a secreção de GH (ELIAKIM *et al.*, 1998; HYMER, 2001), Hokama, Streeper e Henriksen. (1997) não observaram qualquer mudança no glicogênio muscular entre ratos sedentários e treinados. Além do mais, os níveis plasmáticos de insulina e glicose não foram afetados pelo treinamento. Donovan e Sumida (1990) também afirmaram que ratas treinadas em esteira não tiveram alteração nos níveis de glicose.

A maior parte dos estudos envolvendo atividades físicas do tipo aeróbias demonstra que a intensidade e a duração do exercício são os principais fatores que alteram o perfil de liberação do GH (WIDEMAN *et al.*, 2002; WELTMAN *et al.*, 2006). O GH durante o exercício físico aumenta mais nas pessoas não condicionadas e declina mais rapidamente nas pessoas condicionadas (WILMORE; COSTILL, 2001). Além disso, variáveis como o nível de treinamento (DIEGO *et al.*, 1992), a composição corporal (LANGE, 2004), o gênero (WIDEMAN *et al.*, 1999) e a idade dos indivíduos estudados (MARCELL *et al.*, 1999) também podem modular a liberação deste hormônio (JENKINS, 1999; RENNIE, 2003).

Em humanos, há uma pronunciada perda de massa óssea e de densidade durante o envelhecimento, e isto afeta homens e mulheres (MOSEKILDE *et al.*, 1998). Algumas dessas perdas ósseas são devidas à falta de atividade física levando à sarcopenia e secundariamente, à osteopenia (FROST, 1983; 1987; SCHIESSL; FROST; JEE, 1995), mas algumas perdas relacionadas à idade podem também ser devido à diminuição do GH e dos níveis de IGF-I com o aumento da idade (LJUNGHALL *et al.*, 1992; MARCUS *et al.*, 1990; NICHOLAS *et al.*, 1994). A prevenção desta perda óssea relacionada à idade seria, portanto, pelo aumento da atividade física (BOUXSEIN; MARCUS, 1994; JOAKIMSEN; MAGNUS; FØNNEBØ, 1997; LAW; WALD; MEADE, 1991; MOSEKILDE, 1995). O GH em combinação com o exercício aumenta a formação do osso cortical e da resistência do osso em ratos (OXLUND *et al.*, 1998). Yeh, Aloia e Chen (1994) conduziram um estudo em ratos em que o exercício e o tratamento com o GH foram combinados e houve uma

sinérgica interação nas áreas cortical (endosteal e peroosteal) da tíbia, porém houve uma interação negativa do exercício e GH na formação de osso nas vértebras.

2.4 Uso do GH Terapêutico

A disponibilidade do hormônio biossintético permite seu uso terapêutico em outras condições clínicas além da clássica deficiência de GH durante a infância (SHORE *et al.*, 1980). O GH tem sido usado como um ativador no tratamento da osteoporose (ALOIA *et al.*, 1987; VAN DER VEEN; NETELEMBO, 1990; VALK *et al.*, 1995), pois assim como em crianças, adultos com deficiência de GH demonstram reduzida densidade óssea (CUNEO *et al.*, 1992; ROSEN *et al.*, 1993).

Somente em pacientes com osteoporose estabelecida, pode ser oferecido o tratamento com GH aliado ou não à atividade física (BRIXEN *et al.*, 1995). Em modelos animais, o tratamento com GH pode aumentar a resistência óssea vertebral em ratas ovariectomizadas (VERHAEGHE *et al.*, 1996) e pode aumentar a resistência óssea vertebral e da diáfise femural em ratos machos idosos (ANDREASSEN *et al.*, 1995; ANDREASSEN; MELSEN; OXLUND, 1996). A terapia com GH tem um efeito anabólico dose-dependente e efeito em sítio específico em ratas ovariectomizadas osteopênicas (MOSEKILDE *et al.*, 1998).

O GH exerce seu principal efeito no envelope periosteal (ANDREASSEN *et al.*, 1995; NOLAND; ORHII; KALU, 1997; ORHII; NOLAND; KALU, 1997; MOSEKILDE *et al.*, 1998). O GH aumenta a massa e a resistência do corpo vertebral em ratas idosas (MOSEKILDE *et al.*, 1999), induz pronunciada justaposição periosteal do osso na diáfise femural, levando ao aumento na área tecidual, área do osso, momento de inércia axial e conseqüentemente de resistência de curvar (MOSEKILDE *et al.*, 1999). Porém, o GH não demonstra proteção contra a reabsorção do osso endocortical relacionado à idade, que leva ao aumento no tamanho da cavidade da medula (MOSEKILDE *et al.*, 1998; 1999).

A terapia com GH em adultos humanos com deficiência de GH por hipopituitarismo aumenta os marcadores de formação óssea, porém não aumenta de forma significativa as unidades multicelulares do osso, indicando que o GH atua na direta ativação osteoblástica, levando ao aumento observado da densidade mineral do osso (LUISETTO *et al.*, 1999).

A deficiência ou ausência de GH em pacientes é caracterizada por um atraso na maturação dos ossos, baixa estatura, problemas cardíacos, perfil lipídico alterado e pobre massa muscular (MEROLA *et al.*, 1993; BOOT *et al.*, 1997; CAPALDO *et al.*, 1997; LONGOBARDI *et al.*, 1998; RADOVICK; DIVALL, 2007). Nesses pacientes é observado acúmulo de gordura pelo tecido adiposo (RUDMAN *et al.*, 1990). Porém, a reposição de GH favorece a redução do volume dos adipócitos por meio da lipólise, reduzindo principalmente a gordura abdominal (CUNEO *et al.*, 1991; LANGE, 2004).

O tratamento da deficiência de GH ou o tratamento da baixa estatura proveniente de condições que não envolvem o déficit de GH, como a Síndrome de Turner, a Síndrome de Noonan e crianças nascidas pequenas, envolve injeções de GH recombinante humano (hrGH) subcutâneas diariamente (POLLOCK *et al.*, 2013) e quando utilizada de maneira adequada, melhora a altura final destas pacientes (GUEDES *et al.*, 2008). Também nos casos de doenças renais crônicas em crianças e adolescentes, em que o atraso no crescimento nessa população tem etiologia multifatorial, o tratamento com GH tem sido utilizado com sucesso (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

2.5 Uso Indiscriminado do GH

A administração de GH em indivíduos saudáveis promove aumento na lipólise do tecido adiposo subcutâneo das regiões abdominal e glútea (GRAVHOLT *et al.*, 1999). Há evidências que o GH pode aumentar o gasto energético quando o indivíduo está em repouso, levando a uma redução na quantidade de gordura corporal (GRAVHOLT *et al.*, 1999; LANGE, 2004). Doses suprafisiológicas de GH (6 a 12 UI/dia) aliadas ou não à atividade física levam a um aumento no gasto energético e oxidação de gorduras (MOLLER *et al.*, 1993; HANSEN *et al.*, 2005).

O aumento no gasto energético pode ser devido a alterações promovidas pelo GH na secreção de hormônios da tireoide (LANGE, 2004; HANSEN *et al.*, 2005) ou, ainda, ao aumento na atividade metabólica de alguns tecidos devido ao GH (MOLLER *et al.*, 1993; HANSEN *et al.*, 2005).

Tanto os esteroides anabólicos quanto o GH são usados para aumentar o desempenho dos atletas, porém numerosos efeitos colaterais podem ocorrer devido ao uso abusivo de anabólicos (MARSON *et al.*, 2009). Horber (1990), relata que

tanto atletas quanto treinadores acreditam na eficiência dos anabólicos, levando a um uso indiscriminado dessas substâncias.

O GH é um hormônio anabólico capaz de aumentar a massa muscular (SALOMON; CUNEO; SÖNKSEN, 1991), e, por isso, indivíduos saudáveis e atletas utilizam o GH para promover um aumento da massa muscular e força (MARSON *et al.*, 2009). Entretanto, para que isso ocorra, devem-se administrar doses acima das fisiológicas.

Apesar de o GH estar relacionado com a melhora do desempenho atlético, quando utilizado sem prescrição médica, pode causar dano à saúde. A terapia com GH em doses elevadas pode acarretar em acromegalia, que é o crescimento desproporcional de tecidos moles, órgãos internos e órgãos membranosos como mãos, pés, mandíbula e nariz; pode levar também à resistência à insulina (CUTFIELD *et al.*, 2000).

REFERÊNCIAS

- ALOIA, J.F. et al. Coherence treatment of post-menopausal osteoporosis with growth hormone and calcitonine. **Calcif. Tissue Znt**, v. 40, p. 253-259, 1987.
- ANDREASSEN, T.T. et al. Growth hormone stimulates bone formation and strength of cortical bone in aged rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 10, p. 1057–1067; 1995.
- ANDREASSEN, T. T.; MELSEN, F.; OXLUND, H. The influence of growth hormone on cancellous and cortical bone of the vertebral body in aged rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 11, p. 1094-1102; 1996.
- BARENGOLTS, E.I. et al. Effects of endurance exercise on bone mass and mechanical properties in intact and ovariectomized rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 8, p. 937–942, 1993a.
- BARENGOLTS, E.I. et al. Effects of two non-endurance exercise protocols on established bone loss in ovariectomized adult rats. **Calcif. Tissue Int.**, v. 52, p. 239–243, 1993b.
- BAUMANN, G.; AMBURN, K.; SHAW, M. A. The circulating growth hormone (GH): binding protein complex: a major constituent of plasma GH in man. **Endocrinology**, v. 122, p. 976-984, 1988.
- BAUMANN, G.; SHAW, M. A.; BUCHANAN, T. A. In vivo kinetics of a covalent growth hormone-binding protein complex. **Metabolism**, v. 38, p. 330-333, 1989.
- BAUMANN, G. et al. Plasma transport of human growth hormone in vivo. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 71, p. 470-473, 1990.
- BAUMANN, G. Growth hormone-binding proteins: state of the art. **J. Endocrinol.**, v. 141, p. 1-6, 1994.
- BAUMANN, G. et al. Heterogeneity of circulating growth hormone. **Nucl. Med. Biol.**, v. 21, n. 3, p. 369-379, 1994.
- BAUMANN, G. P. Growth hormone isoforms. **Growth Horm. IGF Res.**, v. 19, n. 4, p. 333-340, 2009.
- BELCHER, H. J.; ELLIS, H. Somatotropin and wound healing after injury. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, p. 70-939, 1990.
- BESHYAH, S. A. et al. The effect of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults on calcium and bone metabolism. **Clin. Endocrinol.**, v. 40, p. 383-391, 1994.
- BLETHEN, S. L. et al. Adult height in growth hormone (GH): deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech Growth Study Group. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, n. 2, p. 418-420, 1997.

- BOOT, A. M. et al. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, n. 8, p. 2423–2428, 1997.
- BOUILLON, R. Growth hormone and bone. **Horm. Res.**, v. 36, p. 49-55, 1991.
- BOURRIN, S. et al. Adverse effects of strenuous exercise: a densitometric and histomorphetric study in the rat. **J. Appl. Physiol.**, v. 76, p. 1999–2005; 1994.
- BOUXSEIN, M. L.; MARCUS, R. Overview of exercise and bone mass. **Osteoporos Rheum. Dis. Clin. North Am.**, v. 20, p. 787–802, 1994.
- BRIXEN, K. et al. Short-term treatment with growth hormone stimulates osteoblastic and osteoclastic activity in osteopenic postmenopausal women: A dose response study. **J. Bone Miner. Res.**, v. 10, p. 1865–1874; 1995.
- CADORE, E. L.; BRETANO, M. A.; KRUEL, L. F. M. Efeitos da atividade física na densidade mineral óssea e na remodelação do tecido ósseo. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 11, n. 6, p. 373-379, 2005.
- CAPALDO, B. et al. Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, n. 5, p. 1378–1381, 1997.
- CARTER-SU, C.; SCHWARTZ, J.; SMIT, L.S. Molecular mechanism of growth hormone action. **Ann. Rev. Physiol.**, v. 58, p. 187–207, 1996.
- CHEVENNE D. Les somatidines. **Ann. Biol. Clin.**, v. 49, p. 69–91, 1991.
- CHRESTENSEN, H.; OXLUND, H.; LAURBERG, S. Growth hormone increases the bursting strength of colonic anastomoses. **Int J Colon Dis**, v.5, p.130, 1990.
- CLARKSON, P. M. Nutritional ergogenic aids: chromium, exercise, and muscle mass. **Int. J. Sport. Nutr.**, v. 1, n. 3, p. 289-93, 1991.
- CUNEO, R.C. et al. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. Effects on muscle mass and strength. **J. Appl. Physiol.**, v. 70, p. 688-670, 1991.
- CUNEO, R. C. et al. The growth hormone deficiency syndrome in adults. **Clin. Endocrinol.**, v. 37, p. 387-397, 1992.
- CUTFIELD, W. S. et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. **Lancet**, v. 355, p. 610-3, 2000.
- DE FEO, P. et al. Exercise and diabetes. **Acta Biomed.**, v. 77, p. 14-17. 2006.

DE PALO, E.F. et al. Correlations of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I): effects of exercise and abuse by athletes. **Clin. Chimica Acta**, v. 305, p. 1-17, 2001.

DENOTO, F. M.; MOORE, D. D.; GOODMAN, H. M. Human growth hormone DNA sequence and mRNA structure: possible alternative splicing. **Nucl. Acids Res.**, v. 9, p. 3719-3730, 1981.

DEYSSIG, R. et al. Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters body composition and strength in athletes. **Acta Endocrinol.**, v. 128, n. 4, p. 313-318, 1998.

DIEGO, A. M. et al. Niveles de glucosa, glucagon y hormona de crecimiento plasmáticos en sujetos sedentarios y entrenados en respuesta a ejercicio máximo. **Arq. Med. Deporte**, v. 9, p. 355-360, 1992.

DONOVAN, C. M.; SUMIDA, K. D. Training improves glucose homeostasis in rats during exercise via glucose production. **Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.**, v. 27, p. R770-R776, 1990.

ELIAKIM, A. et al. Increased physical activity and the growth hormone-IGF-I axis in adolescent males. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 1, p. 308-314, 1998.

FRISCH, H. Growth hormone and body composition in athletes. **J. Endocrinol. Invest.**, Italy, v. 22, n. 5, p. 106-9, 1999.

FROST, H. M. A determinant of bone architecture. The minimum effective strain. **Clin. Orthop. Rel. Res.**, v. 175, p. 286-292, 1983.

FROST, H. M. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. **Bone Miner**, v. 2, p. 73-85, 1987. Editorial.

GOMES, J. R. et al. Efeitos do treinamento físico sobre o hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos. **R. Bras. Ci. Mov.**, v. 11, n. 3, p. 57-62, 2003.

GRAVHOLT, C. H. et al. Effects of a physiological GH pulse on interstitial glycerol in abdominal and femoral adipose tissue. **Am. J. Physiol.**, v. 277, p. E848-E854, 1999.

GUEDES, A. D. et al. O Hormônio de Crescimento na Síndrome de Turner: dados e reflexões. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 5, p. 757-764, 2008.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HANSEN, M. et al. No effect of growth hormone administration on substrate oxidation during exercise in young, lean men. **J. Physiol.**, v. 567, p.1030-1045, 2005.

HOKAMA, J. Y.; STREPPER, R. S.; HENRIKSEN, E. J. Voluntary exercise training enhances glucose transport in muscle stimulated by insulin-like growth factor-1. **J. Appl. Physiol.**, v. 82, p. 508–512, 1997.

HORBER, F. F. Anabolika und sport. **Schweiz. Med. Wochenschr.**, Switzerland, v. 120, n. 11, p. 383-387, 1990.

HYMER, W. Characteristics of circulating growth hormone en women after heavy resistance exercise. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 281, p. 878-887, 2001.

JENKINS, P. J. Growth hormone and exercise. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 683-639, 1999.

JOAKIMSEN, R. M.; MAGNUS, J. H.; FØNNEBØ, V. Physical activity and predisposition for hip fractures: a review. **Osteoporos Int.**, v. 7, p. 503–513, 1997.

KOPPLE, J. D. The rationale for the use of growth hormone or insulin-like growth factor I in adult patients with renal failure. **Miner. Electrolyte Metab.**, v. 18, p. 269-75, 1992.

LANGE, K. H. W. et al. Acute growth hormone administration causes exaggerated increases in plasma lactate and glycerol during moderate to high intensity bicycling in trained young men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 4966-4975, 2002.

LANGE, K. H. W. Fat metabolism in exercise - with special reference to training and growth hormone administration. **Scand. J. Med. Sci. Sports**, v. 14, p. 74-99, 2004.

LAW, M. R.; WALD, N. J.; MEADE, T. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. **Br. Med. J.**, v. 303, p. 453– 459; 1991.

LESNIAK, K. T.; DUBBERT, P. M. Exercise and hypertension. **Curr Opin Cardiol.**, v. 16, p. 356-359, 2001.

LEUNG, D. W. et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. **Nature**, v. 330, p. 537-543, 1987.

LEWIS, U. J. et al. A naturally occurring variant of human growth hormone. **J. Biol. Chem.**, v. 253, p. 2679-2687, 1978.

LEWIS, U. J. et al. Human growth hormone: additional members of the complex. **Endocrinology**, v. 104, p. 1256-1265, 1979.

LEWIS, U. J. et al. Altered proteolytic cleavage of human growth hormone as a result of deamidation. **J. Biol. Chem.**, v. 256, p. 11645-11650, 1981.

LJUNGHALL, S. et al. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. **J. Intern. Med.**, v. 232, p. 59–64, 1992.

LOBIE, P. E.; BREIPOHL, W.; LINCOLN, D. T. Localization of the growth hormone receptor/binding protein in skin. **J. Endocrinol.**, v. 126, p. 467-472, 1990.

LONGOBARDI, S. et al. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 48, n. 2, p. 137–143, 1998.

LUISETTO, G. et al. Effect of Growth Hormone replacement therapy on bone mass, bone metabolism, and body composition in adult patients with growth hormone deficiency. **Current Therapeutic Research**, v. 60, n. 4, p. 237-249, 1999.

MANNOR, D. A. et al. Plasma growth hormone binding proteins: effect on growth hormone binding to receptors and on growth hormone action. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 73, p. 30-34, 1991.

MARCELL, T. J. et al. Age-related blunting of growth hormone secretion during exercise may not be solely due to increased somatostatin tone. **Metabolism**, v. 48, p. 665-670, 1999.

MARCUS, R. et al. Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 70, p. 519–527, 1990.

MARSON, R. A. et al. O efeito do treinamento de força e administração do hormônio de crescimento sobre o músculo *gastrocnemius*. **Efdeportes Revista Digital**, v. 136, 2009.

MATSUDA, J. J. et al. Structural and mechanical adaptation of immature bone to strenuous exercise. **J. Appl. Physiol.**, v. 60, p. 2028 –2034, 1986.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício energia, nutrição e desempenho humano**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MELANSON, E. L. et al. When energy balance is maintained, exercise does not induce negative fat balance in lean sedentary, obese sedentary, or lean endurance-trained individuals. **J. Appl. Physiol.**, v. 107, n. 6, p. 1847-1856, 2009.

MEROLA, B. et al. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 77, n. 6, p. 1658–1661, 1993.

MOLLER, N. et al. Impact of 2 weeks high dose growth hormone treatment on basal and insulin stimulated substrate metabolism in humans. **Clin. Endocrinol.**, v. 39, p. 577-581, 1993.

- MOLLER, J. et al. Blockade of the rennin-angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 272, p. E803-E808, 1997.
- MOSEKILDE, LI. et al. The effect of long-term exercise on vertebral and femoral bone mass, dimensions and strength-assessed in a rat model. **Bone**, v. 15, p. 293–301, 1994.
- MOSEKILDE, LI. Perspective: osteoporosis and exercise. **Bone**, v. 17, p. 193–195, 1995.
- MOSEKILDE, LI. et al. Growth hormone increases vertebral and femoral bone strength in osteopenic, ovariectomized, aged rats in a dose-dependent and site-specific manner. **Bone**, v. 23, n. 4, p. 343-52. 1998.
- MOSEKILDE, LI. et al. Additive effect of voluntary exercise and growth hormone treatment on bone strength assessed at four different skeletal sites in an aged rat model. **Bone**, v. 24, p. 71–80, 1999.
- NEWHALL, K. M. et al. Effects of voluntary exercise on bone mineral content in rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 6, p. 289- 296; 1991.
- NICHOLAS, V. et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-b in femoral cortical bone from both men and women: Implications for bone loss with aging. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 78, p. 1011–1015, 1994.
- NOLAND, K. A.; ORHII, P. B.; KALU, D. N. Growth hormone therapy restores cancellous bone following loss due to ovariectomy in aged rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 12, p. S240, 1997.
- OLIVEIRA, J. N. C. et al. Baixa estatura na doença renal crônica: fisiopatologia e tratamento com hormônio de crescimento. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 5, 2008.
- OMI, N.; MORIKAWA, N.; EZAWA, I. The effect of voluntary exercise on bone mineral density and skeletal muscles in the rat model at ovariectomized and sham stages. **Bone Miner.**, v. 24, p. 211–222, 1994.
- ORHII, P. B.; NOLAND, K. A.; KALU, D. N. Growth hormone therapy restores cortical bone following loss due to ovariectomy in aged rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 12, p. S240, 1997.
- OXLUND, H. et al. Growth hormone and mild exercise in combination markedly enhance cortical bone formation and strength in old rats. **Endocrinology**, v. 139, p. 1899–1904, 1998.
- PARK, J. H. Y.; VANDERHOFF, J. Growth hormone did not enhance mucosal hyperplasia after small-bowel resection. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 31, p. 349-54, 1996.

PHILLIPS, L. S.; PAO, C. I.; VILLAFUERTE, B. C. Molecular regulation of insulin-like growth factor-1 and its principal binding protein IGFBP-3. **Prog. Nucleic. Acid. Res.**, v. 60, p. 195–265, 1998.

POLLOCK, R. F. et al. Product wastage from modern human growth hormone administration devices: a laboratory and computer simulation analysis. **Med. Devices (Auckl)**, v. 1, n. 6, p. 107-14, 2013.

PORTES, E. S.; JORGE, A. A. L.; MARTINELLI, J. R. C. E. Tratamento com hormônio de crescimento: aspectos moleculares, clínicos e terapêuticos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 5, p. 715-716, 2008.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Exercise physiology**: theory and application to fitness and performance. Madison: Brown & Benchmark, 1990. p. 76-78, 94-95.

PRITZLAFF, C. J. et al. Catecholamine release, growth hormone secretion, and energy expenditure during exercise vs. recovery in men. **J. Appl. Physiol.**, v. 89, p. 937-946, 2000.

RAAB, D. M. et al. Bone mechanical properties after exercise training in young and old rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 68, p. 130 –134; 1990.

RADOVICK, S.; DIVALL, S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, n. 4, p. 1195–1200, 2007.

RENNIE, M. J. Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the Emperor's new clothes? **Br. J. Sports Med.**, v. 37, p. 100-105, 2003.

REVHAUG, A.; MJAALAND, M. Growth hormone and surgery. **Horm. Res.**, v. 40, p. 99-101, 1993.

ROSEN, T. et al. Reduced bone mineral content in adult patient with growth hormone deficiency. **Acta Endocrinol.**, v. 129, p. 201-206, 1993.

ROSS, J. et al. Growth hormone: health considerations beyond height gain. **Pediatrics**, v. 125, n. 4, p. e906–e918, 2010.

ROSSINI, M. et al. Acute bone response to exogenous growth hormone after bisphosphonate treatment. **J. Clin. Invest.**, v. 18, p. 274, 1995.

RUDMAN, D. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, p. 1-6, 1990.

SALOMON, F.; CUNEO, R.; SÖNKSEN, P. H. Growth hormone and protein metabolism. **Horm. Res.**, v. 36, p. 41–43, 1991.

SCHIESSL, H.; FROST, H. M.; JEE, W. S. Perspective: estrogen and bone muscle strength and mass relationships. **Bone**, v. 22, p. 1–5, 1995.

SHORE, R. M. et al. Bone mineral status in growth hormone deficiency. **J. Pediatr.**, v. 96, p. 393-396, 1980.

SILBERMANN, M. et al. Longterm physical exercise retards trabecular bone loss in lumbar vertebrae of aging female mice. **Calcif. Tissue Int.**, v. 46, p. 80–93; 1990.

SILBERMANN, M. et al. Moderate physical exercise throughout adulthood increases peak bone mass at middle age and maintains higher trabecular bone density in vertebrae of senescent female rats. **Scann. Microsc. Int. Cells Mater.**, v. 1, p. 151–158; 1991.

SØGAARD, C.H. et al. Long-term exercise of young and adult female rats: Effect on femoral neck biomechanical competence and bone structure. **J. Bone Miner. Res.**, v. 9, p. 409 –416, 1994.

STROBL, J. S.; THOMAS, M. J. Human growth hormone. **Pharmacol. Rev.**, v. 46, p. 1-34, 1994.

TAAFEE, D.R. et al. Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 79, n. 5, p.1361-1366, 1994.

VALK, N. R. et al. Combined treatment of growth hormone and the bisphosphonate pamidronate, versus treatment with GH alone, in GH-deficient adults: The effects on renal phosphate handling, bone turnover and bone mineral mass. **Clin. Endocrinol.**, v. 43, p. 317-324, 1995.

VAN DER VEEN, E. A.; NETELEMBOS, J. C. Growth hormone (replacement) therapy in adults: Bone and calcium metabolism. **Horm. Res.**, v. 33, p. 65-68, 1990.

VANCE, M. L. Growth hormone for the elderly? **N. Engl. J. Med.**, v. 323, p. 52-54, 1990.

VERHAEGHE, J. et al. Effects of recombinant human growth hormone and insulin-like growth factor-I, with or without 17 β -estradiol, on bone and mineral homeostasis of aged ovariectomized rats. **J. Bone Miner. Res.**, v. 11, p. 1723–1735; 1996.

WARNER, S. E. et al. Adaptations in cortical and trabecular bone in response to mechanical loading with and without weight bearing. **Calcif. Tissue Int.**, v. 7, p. 395-403, 2006.

WELTMAN, A. J. et al. Growth hormone response to graded exercise intensities is attenuated and the gender difference abolished in older adults. **J. Appl. Physiol.**, v. 100, p. 1623-1629, 2006.

WIDEMAN, L. et al. Effects of gender on exercise-induced growth hormone release. **J. Appl. Physiol.**, v. 87, p. 1154-1162, 1999.

WIDEMAN, L. et al. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent findings. **Sports Med.**, v. 32, p. 987-1004, 2002.

WIISTER C. Growth hormone and bone metabolism. **Acta Endocrinol.**, v. 128, p. 14-18, 1993.

WILMORE, J. H.; COSTILL, D. L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2001.

WOLLMANN, H. A. et al. Dose-dependent response in insulin-like growth factors, insulin-like growth-factor-binding protein-3 and parameters of bone metabolism to growth hormone deficiency. **Horm. Res.**, v. 43, p. 249-256, 1995.

YARASHESKI, K.E. et al. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. **Am. J. Physiol.**, v. 268, n. 2, p. 268-276, 1995.

YEH, J. K.; ALOIA, J. F.; CHEN, M. Growth hormone administration potentiates the effect of treadmill exercise on long bone formation but not on vertebrae in middle aged rats. **Calcif. Tissue Int.**, v. 54, p. 38-43, 1994.

ZANINELLI, D. C. T. et al. Eficácia, segurança e aderência ao tratamento de longo prazo com hormônio de crescimento (GH) em adultos com deficiência de GH. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 5, p. 879-888, 2008.

1 **4. ARTIGO CIENTÍFICO**

2

3 **Título Completo**

4 Hormônio do crescimento (GH) e atividade física no metabolismo de ratos Wistar machos

5

6 **Título Abreviado**

7 GH e exercício no metabolismo de ratos Wistar

8

9 **Autores**

10 Angelo Ricardo Garcia¹, Gabriela Azenha Milano Soriano¹, Caliê Castilho¹, José Carlos Silva
11 Camargo Filho², Cecília Braga Laposy¹, Francis Lopes Pacagnelli¹, Rosa Maria Barilli Nogueira¹,
12 Paula de Carvalho Papa³, Daniela Custódio Meira¹, Karen Tiemi Akashi¹ e Ines Cristina Giometti^{1a}

13

14 ¹Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente (SP), Brasil

15 ²Universidade Estadual Paulista (UNESP), Presidente Prudente (SP), Brasil

16 ³Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

17

18 ^aautor para correspondência:

19 Endereço do autor para correspondência: Rodovia Raposo Tavares, km 572, Bairro Limoeiro,
20 Presidente Prudente (SP), Brasil.

21 e-mail: inesgiometti@unoeste.br

22 Fone: 55-18-3229-2033 / Fax: 55-18-2007.

23

24 **Palavras-chave:** gordura, musculação, testículo, machos.

25

26

27 Resumo

28 O hormônio de crescimento (GH) é um hormônio secretado pela hipófise anterior, é requerido
29 para o crescimento longitudinal e certos aspectos do metabolismo global, promovendo o crescimento e
30 o aumento de todos os tecidos do corpo até a maturação. O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito
31 da administração do GH associado ou não à atividade física na bioquímica sérica, peso corporal e no
32 peso dos órgãos de ratos Wistar. Na presente pesquisa foram utilizadas 40 ratos divididos em quatro
33 grupos (n=10): Ex (grupo com exercício físico e sem administração de GH), ExGH (grupo com
34 exercício físico e com administração de GH), CT (grupo controle sem exercício físico e sem
35 administrar GH) e GH (grupo sem exercício físico e com administração de GH). Os ratos submetidos
36 ao uso de 0,2 UI/Kg de GH subcutâneo receberam o medicamento a cada dois dias por 30 dias
37 (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira), e nos outros grupos em que não foi administrado hormônio,
38 foi administrado o mesmo volume de solução fisiológica. Após 30 dias, a bioquímica sérica, o peso
39 dos animais, peso dos órgãos e comprimento e circunferência abdominal foram mensurados. As
40 variáveis foram submetidas ao teste análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey
41 ($p < 0,05$). Foi observada uma diminuição significativa no peso de gordura retroabdominal nos animais
42 que recebiam hormônio e praticavam atividade física.

43

44 Introdução

45 O hormônio do crescimento (GH) promove o crescimento e o aumento de todos os tecidos do
46 corpo até a maturação. O GH é um polipeptídeo de 22 KDa secretado pela hipófise anterior, requerido
47 para o crescimento longitudinal e aspectos do metabolismo global [1]. Segundo Wilmore e Costill [2],
48 os principais efeitos deste hormônio são o aumento da síntese proteica, diminuição da degradação de
49 proteínas, aumento da mobilização de lipídeos, diminuição da oxidação de glicose e aumento do
50 armazenamento de glicogênio [3,4]. Powers e Howley [5] relataram que ocorre também aumento da
51 mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo para poupar a glicose plasmática.

52 Os benefícios do GH no organismo humano quando administrado com prescrição médica são
53 bem evidentes. O GH pode ser indicado para pacientes que não tem déficit deste hormônio, em alguns

54 casos específicos, como baixa estatura. Nas duas últimas décadas, o hrGH tem sido amplamente
55 utilizado no tratamento de reposição da deficiência de GH em adultos [6]. Quando esta terapia foi
56 introduzida na prática clínica, vários estudos duplo-cegos e controlados por placebo demonstraram que
57 a reposição de GH era capaz de promover alterações benéficas na composição corporal, na densidade
58 mineral óssea, nos fatores de risco cardiovascular e na qualidade de vida. Entretanto, os dados sobre a
59 eficácia e a segurança da terapia prolongada com GH na deficiência de GH em adultos são escassos e
60 podem ser influenciados por inúmeros fatores, como envelhecimento, sexo, níveis de hormônios
61 esteróides, índice de massa corpórea, genética e o esquema terapêutico empregado [6]. A suspensão do
62 GH em pacientes com deficiência de GH induz a alterações metabólicas desfavoráveis na composição
63 corporal, na integridade óssea, na capacidade para desempenhar atividade física, e também aumenta os
64 fatores de risco cardiovasculares [7].

65 O GH é um potente anabolizante, capaz de estimular a cicatrização e a função imunológica
66 tanto em animais quanto em humanos [8,9]. O uso do GH aumenta a massa muscular, por isso, há o
67 relato do uso abusivo, deste hormônio, por atletas para melhorar o desempenho [10]. Entretanto, para
68 que isso ocorra, as doses administradas devem ser acima das fisiológicas. O uso indiscriminado do GH
69 pode acarretar danos à saúde do indivíduo, os alvos principais do GH são os ossos e os músculos
70 esqueléticos, estimulando o crescimento da cartilagem epifisária, provocando o crescimento dos ossos
71 longos e aumentando a massa muscular.

72 Há uma busca incessante cada vez maior pelo melhor desempenho atlético ou corpo
73 esteticamente perfeito por pessoas que frequentam academias, e por isso, algumas dessas pessoas tem
74 utilizado produtos, indevidamente, sem prescrição médica, um desses produtos é o GH. Tendo em
75 vista o uso indiscriminado deste produto, o presente trabalho tem o objetivo de verificar o efeito da
76 administração do GH associado ou não à atividade física no metabolismo de ratos Wistar.

77

78 **Material e Métodos**

79 Na presente pesquisa foram utilizadas 40 ratos, com idade de 9 semanas, provenientes do
80 Biotério da UNOESTE- Universidade do Oeste Paulista. Os ratos foram mantidos em 12 caixas com 3

81 a 4 animais cada, com marcação individual, recebendo água e ração da marca Supralab® *ad libitum*,
82 com temperatura ambiente entre 20 a 30°C e luz controlada em ciclo de 12 horas (claro e escuro).

83 Os animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos (n=10): CT (grupo controle sem
84 exercício físico e sem administração de GH); GH (grupo sem exercício físico e com administração de
85 GH); Ex (grupo com exercício físico e sem administração de GH) e ExGH (grupo com exercício físico
86 e com administração de GH).

87 Os ratos submetidos ao uso de 0,2 UI/Kg de hrGH subcutâneo, seguindo o protocolo de
88 Kaminsky et al. [11], da marca Saizen®, receberam o medicamento a cada 2 dias, por 30 dias
89 (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira), utilizando uma seringa de insulina. Os outros animais
90 receberam solução fisiológica em volume similar.

91 O exercício físico foi realizado por meio de um protocolo de atividade muscular anaeróbica de
92 saltos verticais na água segundo Malheiro et al. [12]. Uma semana antes de iniciar o experimento, os
93 ratos foram adaptados ao exercício físico na água. O treinamento de adaptação consistia em realizar
94 séries progressivas (uma, duas e três) de 10 saltos verticais com coletes acomodados na região anterior
95 ao tórax que continham uma sobrecarga de 50% do peso corporal a cada dois dias, dentro de um tubo
96 de PVC de 25 cm de diâmetro com 38 cm de água aquecida (30°C) em seu interior. Os animais eram
97 pesados em um a cada dois dias de exercício físico a fim recalcular a carga do colete. Após esta
98 adaptação, os animais foram submetidos a um protocolo de 4 séries de 10 saltos com intervalo de 1
99 minuto entre cada série, três vezes por semana, durante 1 mês. Após a prática da atividade física era
100 realizada a secagem dos ratos.

101 Foram realizadas as medidas com fita métrica de comprimento naso-anal e de circunferência
102 abdominal na cicatriz umbilical dos ratos no primeiro e último dia do experimento. Ao final de um
103 mês, os ratos foram pesados, medidos, anestesiadas com éter etílico, para não influenciar nos
104 parâmetros bioquímicos, e então foram sacrificadas por exsanguinação.

105 Foi realizada colheita de sangue para bioquímica sérica da glicose, enzimas hepáticas (AST –
106 aspartato transaminase e ALT – alanina transaminase), ureia, creatinina, creatina quinase (CK),
107 creatina quinase fração músculo-cérebro (CK-MB), fosfatase alcalina (FA), colesterol e triglicérides
108 em tubos (Vacutainer®) sem anticoagulante, e com fluoreto para a dosagem de lactato. A bioquímica

109 sérica foi realizada por meio do método colorimétrico utilizando sistemas Cobas C111[®]. Foram
110 verificados os pesos em balança de precisão do fígado, coração, baço, rins, útero, ovários e a gordura
111 retroabdominal para verificação se o GH iria interferir na morfometria dos animais.

112 Todos os resultados foram analisados quanto ao pressuposto de normalidade, empregando-se o
113 teste de Shapiro-Wilk ($p>0,05$). Todas as variáveis foram submetidas ao teste análise de variância
114 (ANOVA) para comparar as médias dos quatro grupos, seguida do teste de Tukey. Todas as análises
115 estatísticas foram realizadas empregando-se os programas de Bioestat 5.0[®] e GraphPad InStat[®] versão
116 3.0. O nível de significância adotado para todas as comparações foi de 5%.

117 Este experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)
118 Institucional (número do processo: 1013).

119

120 **Resultados**

121 As médias e desvios padrão do peso inicial, do peso final, do ganho de peso por cada aferição
122 e o ganho de peso total dos ratos estão representados na Tabela 1. Houve diferença significativa nos
123 ganhos de pesos por aferição entre os grupos Ex e GH em que o grupo no qual recebeu tratamento
124 hormonal e não praticava exercício obteve uma maior média de ganho de peso. Este grupo também
125 obteve um maior ganho de peso total em relação aos demais grupos ($p<0,05$).

126 Na Tabela 2 estão apresentadas as circunferências abdominais dos ratos no início e no final do
127 experimento e o ganho de circunferência durante o período de quatro semanas. Quando comparadas as
128 médias e desvios padrão das circunferências abdominais dos animais no início do experimento, não
129 apresentavam diferença significativa. Em relação ao ganho de circunferência, este foi maior no grupo
130 CT em relação ao grupo Ex ($p<0,05$). Já no ganho total não houve diferença significativa.

131 Na Tabela 3 estão representados os valores das médias e desvios padrão referentes ao
132 comprimento inicial, final e ao crescimento que ocorreu durante o experimento. Referente ao
133 comprimento inicial e crescimento dos ratos não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os quatro
134 grupos. Porém, foi observado um maior comprimento final no grupo GH quando comparado ao grupo
135 Ex ($p<0,05$).

136 Os valores referentes aos órgãos dos ratos estão representados na Tabela 4. Não houve
137 diferença entre os grupos na média de peso dos seguintes órgãos e tecidos: coração, rim, fígado,
138 adrenal, baço, próstata e vesícula seminal ($P>0,05$) após 30 dias de experimento. Houve diferença
139 estatística significativa na média de peso da gordura retroabdominal, o grupo com atividade física e
140 uso de hormônio apresentou um menor peso de gordura retroabdominal em relação ao grupo
141 sedentário sem aplicação de hormônio. O testículo direito do grupo GH apresentou maior tamanho de
142 testículo que os grupos ExGH e CT, o mesmo não foi observado com o testículo esquerdo.

143 Com relação aos parâmetros bioquímicos verificados nos animais (tabela 5), houve diferença
144 significativa na dosagem de CK-MB entre os grupos atléticos com e sem uso de hormônio em relação
145 aos grupos sedentários com e sem adição de hormônio onde os grupos sedentários apresentam valores
146 menores em relação aos atletas.

147

148 **Discussão**

149 No presente trabalho, não houve diferença significativa no peso final dos animais entre os
150 grupos. Porém o grupo que recebeu o GH e que não praticou a atividade física apresentou maior ganho
151 de peso que os demais. Entretanto, Halpern et al. [13] verificaram que humanos obesos tratados com
152 GH por três meses apresentaram uma redução significativa do peso corporal. Esta diferença entre os
153 trabalhos pode ser devida ao tempo de administração do GH, que no presente trabalho foi de apenas
154 um mês, mimetizando a utilização em academias. Além disso, foi verificado um maior comprimento
155 final dos animais do grupo tratado com GH sem atividade física, o que pode ter levado a um maior
156 ganho de peso. Verifica-se que o GH tem um importante papel no crescimento dos tecidos [3].

157 O GH liga-se ao seu receptor no fígado e em outros tecidos, estimulando a síntese/secreção do
158 IGF-I que ao se ligar ao seu receptor origina sinais intracelulares que estimulam o processo de
159 crescimento em altura [14,15]. Além de estimular o crescimento em estatura, o GH promove outros
160 efeitos benéficos nos pacientes com deficiência de GH [16]. Pesquisas que administraram o GH em
161 humanos com Síndrome de Turner e sem déficit de GH obtiveram um aumento na estatura final com o
162 tratamento [17]. Barreto et al. [18] publicaram que o tratamento de GH em pacientes portadores de
163 Haploinsuficiência do Gene SHOX, com baixa estatura decorrente de doenças crônicas, respondem

164 bem ao tratamento. Não se observou diferença no comprimento dos animais com atividade física,
165 tratados ou não com GH, isto pode ser devido a um aumento do IGF-1 em animais expostos à
166 atividade física. Os resultados da pesquisa de Gomes et al. [19] mostram que o treinamento físico não
167 alterou significativamente os níveis de glicose, insulina e GH no grupo diabético submetidos a
168 natação. Contudo, promoveu aumento significativo dos níveis de IGF-1 nos grupos treinados.

169 Em relação ao ganho de circunferência abdominal, o maior ganho foi encontrado no grupo de
170 animais sem exercício e sem aplicação de hormônio em relação ao grupo com atividade física e sem
171 aplicação do hormônio. Espera-se que a atividade física reduzisse as medidas de circunferência
172 abdominal, até porque o grupo sem aplicação de hormônio e sem atividade física foi o que apresentou
173 maior peso de gordura retroabdominal.

174 Na avaliação referente ao peso dos principais órgãos e tecidos, encontramos diferenças
175 significativas apenas na gordura retroabdominal, onde o menor resultado encontrado foi nos animais
176 com atividade física e que tomaram hormônio. Fett e Rezende [20] relatam que o aumento de GH tem
177 grande influência no ganho de massa muscular, força e queima de gordura, especialmente naqueles
178 indivíduos que recebem suplementação com GH. Oliveira et al. [21] relatam que as alterações
179 características na deficiência desse hormônio na composição corporal incluem redução da quantidade
180 de massa magra (kg) e aumento do percentual de gordura. Cruzat et al. [22] sugerem que o consumo
181 de GH mobiliza ácidos graxos livres do tecido adiposo para geração de energia aumentando a
182 capacidade de oxidação de gordura e gerando um maior gasto energético. No estudo de Zaninelli et al.
183 [7], utilizando a dose de 0,2 mg de GH/dia para tratamento de adultos com deficiência de GH, para
184 normalizar IGF-I, conseguiram redução significativa da gordura corporal total (média de 2,8 kg) e da
185 gordura do tronco (média de 1,9 kg), associadas com aumento da massa magra (média de 0,8 kg). Em
186 outro estudo, Halpern et al. [13] demonstraram que humanos obesos tratados com GH tiveram redução
187 de gordura corporal.

188 Os testículos do lado direito dos animais que receberam o hormônio e não praticaram
189 atividade física apresentaram maior peso ao final do experimento, porém é necessária uma maior
190 investigação da histologia destes testículos para saber se houve alguma alteração devido à utilização
191 do hormônio.

192 Nas análises bioquímicas, observaram-se diferenças significativas apenas nas dosagens de
193 CK-MB, em que os maiores índices encontrados foram nos animais atletas, o que seria esperado uma
194 vez que a creatina quinase (CK) e a sua fração músculo-cérebro (CK MB) podem estar ligadas a danos
195 no tecido muscular e cardíaco, respectivamente, como consequência de exercícios prolongados e
196 intensos [23], os demais fatores observados não apresentaram diferenças significativas, talvez devido
197 ao período de uso que foi de apenas um mês ou ainda à dose utilizada. A fração CK músculo-cérebro
198 (CK MB) encontra-se principalmente no músculo cardíaco [24]. O aumento da sua fração em
199 indivíduos é um indicativo de que houve um grande desgaste da musculatura cardíaca e, e em alguns
200 casos, pode representar um risco de ocorrência de um infarto do miocárdio [25, 26]. Esforços físicos
201 prolongados e exaustivos sempre geram um desgaste cardíaco proporcional ao quanto a musculatura
202 esta adaptada a sustentar níveis específicos de contração. Em indivíduos com menos preparo físico, o
203 suprimento de oxigênio e substratos energéticos transportados pelo sangue, pode não ser suficiente
204 para abastecer tanto a musculatura esquelética quanto a própria musculatura cardíaca, ocorrendo um
205 aumento do trabalho cardíaco, ocasionando fadiga e lesão tecidual [25, 27]. Esses dados comprovam
206 que a atividade física muscular deste trabalho foi realizada de forma intensa como programado para
207 simular a musculação dos frequentadores de academia.

208

209 **Conclusão**

210 Conclui-se que a utilização de GH na dosagem de 0,2UI/Kg por um mês proporciona um
211 maior crescimento, e que quando associado à atividade física diminui a gordura retroabdominal e a
212 circunferência abdominal. O CK-MB aumenta em indivíduos com atividade física muscular intensa.

213

214 **Referências Bibliográficas**

215

216

217 1. **Carter-SU C, Schwartz J, Smit LS** 1996 Molecular mechanism of growth hormone
218 action. *Annu Rev Physiol* 58:187–207

219

220 2. **Wilmore JH, Costill DL** 2001 *Fisiologia do Esporte e do Exercício* - 4ª Edição. São
221 Paulo.

222

- 223 3. **Kopple JD** 1992 The rationale for the use of growth hormone or insulin-like growth
224 factor I in adult patients with renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 18:269-75
225
- 226 4. **Revhaug A, Mjaaland M** 1993 Growth hormone and surgery. *Horm Res* 40:99-101
227
- 228 5. **Powers SK, Howley ET** 1990 *Exercise Physiology: Theory and application to fitness*
229 *and performance*. Brown & Benchmark: Madison, Wisconsin, Iowa. pp.76-78; 94-95
230
- 231 6. **Zaninelli DCT, Meister, LHF, Radominski RB, Borba VZC, Souza AM,**
232 **Boguszewski CL** 2008 Eficácia, Segurança e Aderência ao Tratamento de Longo Prazo
233 com Hormônio de Crescimento (GH) em Adultos com Deficiência de GH. *Arq Bras*
234 *Endocrinol Metab* 52:879-888
235
- 236 7. **Portes ES, Jorge AAL, Martinelli JR, CE** 2008 Tratamento com Hormônio de
237 Crescimento – Aspectos Moleculares, Clínicos e Terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol*
238 *Metab* 52:715-716
239
- 240 8. **Belcher HJ, Ellis H** 1990 Somatotropin and wound healing after injury. *J Clin*
241 *Endocrinol Metab* 70:939
242
- 243 9. **Chrestensen H., Oxlund H., Laurberg S** 1990 Growth hormone increases the bursting
244 strength of colonic anastomoses. *Int J Colon Dis* 5:130
245
- 246 10. **Clarkson PM** 1991 Nutritional ergogenic aids: chromium, exercise, and muscle mass.
247 *Int J Sport Nutr UNITED STATES* 1:289-93
248
- 249 11. **Kaminsky P, Walker PM, Deibener J, Barbe F, Jeannesson E, Escanye JM,**
250 **Dousset B, Klein M** 2012 Growth hormone potentiates thyroid hormone effects on post-
251 exercise phosphocreatine recovery in skeletal muscle. *Growth Hormone & IGF Research*
252 22:240–244
253
- 254 12. **Malheiro COM, Giacomini, CT, Justulin, LA, Delella, FK, Dal-Pai-Silva, Maeli,**
255 **Felisbino, SL** 2009 Calcaneal tendon regions exhibit different MMP-2 activation after
256 vertical jumping and treadmill running. *The anatomical record* 292:1656-1662
257
- 258 13. **Halpern A, Mancini MC, Cercato C, Villares SMF, Costa APAC** 2006 Efeito do
259 hormônio de crescimento sobre parâmetros antropométricos e metabólicos na obesidade
260 andróide. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50:68-73
261
- 262 14. **Kemp SF** 2009 Insulin-like growth factor-I deficiency in children with growth
263 hormone insensitivity: current and future treatment options. *BioDrugs* 23:155-63
264
- 265 15. **Rosenbloom AL** 2007 The role of recombinant insulin-like growth factor I in the
266 treatment of the short child. *Curr Opin Pediatr* 19:458-64
267
- 268 16. **Portes ES, Barbosa E** 2008 Condução do tratamento com hormônio de crescimento
269 (GH) nos pacientes com diagnóstico de deficiência GH (DGH) durante o período de
270 transição da criança para o adulto. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52:854-860
271

- 272 17. **Guedes AD, Bianco B, Callou EQ, Gomes, AL, Li pay, MVN, Verresch ITN** 2008
273 O Hormônio de Crescimento na Síndrome de Turner: Dados e Reflexões. Arq Bras
274 Endocrinol Metab 52:757-764
275
- 276 18. **Barreto AMB, Bigolin MCB, Ramos JCRR, Machado L PRRM , Letícia**
277 **RSSRBS, Boguszewski MCSB** 2008 Unidade de endocrinologia pediátrica do
278 departamento de pediatria da universidade federal do Paraná. Arq BrasEndocrinol Metab
279 52:774-782
280
- 281 19. **Gomes JR, Caetano FH, Hermini HA, Rogatto GP, Luciano E** 2003 Efeitos do
282 treinamento físico sobre o hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento
283 semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos. R Bras Ci Mov 11:57-62
284
- 285 20. **Fett CA, Rezende WCR** 2001 A termogênese como recurso de intervenção eficiente
286 para o combate e controle da obesidade 9:83 –106
287
- 288 21. **Oliveira JNC, Miachon AAS, Castro AMS, Belangero VMS, Junior GG,** 2008
289 Baixa Estatura na Doença Renal Crônica: Fisiopatologia e Tratamento com Hormônio de
290 Crescimento. Arq Bras Endocrinol Metab 52:783-791
291
- 292 22. **Cruzat VF, Júnior JD, Tirapegui J, Schneide CDS** 2008 Hormônio do crescimento
293 e exercício físico: considerações finais. Rev Bras Cienc Farm 44:549-562
294
- 295 23. **Glaner MF, Lima WA, Jovita LCC** 2009 Ausência de desgaste agudo da
296 musculatura esquelética e cardíaca em atletas amadores de triathlon. Rev Bras
297 Cineantropom Desempenho Hum 11:37-42
298
- 299 24. **Wyss M, Kaddurah-daouk R** 2000 Creatine and creatinine metabolism.
300 Physiological Reviews 80:1107-1113
301
- 302 25. **Varat MA, Mercer DW** 1975 Cardiac specific creatine phosphokinase isoenzyme in
303 the diagnostic of acute myocardial infarction. Circulation 51:855-9
304
- 305 26. **Camarozano ACA, Henriques LMG** 1996 Uma macromolécula capaz de alterar o
306 resultado da CK-MB e induzir ao erro no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Arq
307 Bras Cardiol 66:143-147
308
- 309 27. **Lehmann M, Gastmann U, Petersen KG, Bachl N, Seidel A, Khalaf AN, Fisher S,**
310 **Keul J** 1992 Trainingovertraining: performance, and hormone levels, after a defined
311 increase in training volume versus intensity in experienced middle- and long-distance
312 runners. Br J Sports Med 26:233-242
313
- 314

Tabela 1 – Médias e desvios-padrões do grupo de ratos machos, referente ao peso inicial, final, ganho de peso em aferição e o ganho de peso total, após o período de quatro semanas de experimento.

Grupos	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Ganho de peso / aferição (g)	Ganho de peso total (g)
CT	237,30±13,14 ^A	303,99±21,68 ^A	9,53±2,01 ^{AB}	66,69±18,48 ^A
GH	234,00±15,53 ^A	314,62±16,87 ^A	11,52±1,16 ^B	80,62±8,12 ^B
Ex	238,40±19,29 ^A	301,72±25,81 ^A	8,50±2,52 ^A	61,83±16,98 ^A
ExGH	231,40±13,39 ^A	295,09±14,92 ^A	9,64±2,01 ^{AB}	60,00±13,85 ^A

CT (animais sem exercício físico e submetidos e sem administração de hormônio), GH (animais sem exercício físico e com administração do hormônio do crescimento), Ex (animais submetidos ao exercício físico e sem administração de hormônio), ExGH (animais submetidos à atividade física e à aplicação de hormônio do crescimento). Valores na mesma coluna seguidos de letras maiúsculas diferentes diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Médias e desvios padrão das circunferências abdominais no início e no término do experimento e o ganho de circunferência dos ratos após o período de quatro semanas.

Grupos	Circunferência Inicial (cm)	Circunferência Final (cm)	Ganho total (cm)
CT	15,00±0,51 ^A	17,20±0,75 ^B	2,61±0,89 ^A
GH	15,00±1,27 ^A	17,07±0,60 ^{AB}	2,33±0,75 ^A
Ex	14,99±1,14 ^A	16,17±0,56 ^A	1,58±0,86 ^A
ExGH	14,05±0,50 ^A	16,50±0,94 ^{AB}	2,39±1,19 ^A

CT (animais sem exercício físico e submetidos e sem administração de hormônio), GH (animais sem exercício físico e com administração do hormônio do crescimento), Ex (animais submetidos ao exercício físico e sem administração de hormônio), ExGH (animais submetidos à atividade física e à aplicação de hormônio do crescimento). Valores na mesma coluna seguidos de letras maiúsculas diferentes diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Médias e desvios padrão dos comprimentos iniciais, finais e do crescimento dos ratos após o período de quatro semanas de experimento.

Grupos	Comprimento Inicial (cm)	Comprimento Final (cm)	Crescimento (cm)
CT	20,65±1,00 ^A	24,15±0,47 ^{AB}	3,50±1,13 ^A
GH	21,31±0,98 ^A	24,45±0,44 ^B	3,14±1,24 ^A
Ex	20,25±1,64 ^A	23,72±0,75 ^A	3,33±1,50 ^A
ExGH	21,00±1,33 ^A	24,00±0,50 ^{AB}	2,88±1,45 ^A

CT (animais sem exercício físico e submetidos e sem administração de hormônio), GH (animais sem exercício físico e com administração do hormônio do crescimento), Ex (animais submetidos ao exercício físico e sem administração de hormônio), ExGH (animais submetidos à atividade física e à aplicação de hormônio do crescimento). Valores na mesma coluna seguidos de letras maiúsculas diferentes diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

Tabela 4 – Médias e desvios padrão referente a morfometria dos órgãos dos ratos, após o período de quatro semanas de experimento.

Órgãos (g)	CT	GH	Ex	ExGH
Coração	1,06±0,36 ^a	1,11±0,32 ^a	1,03±0,29 ^a	1,04±0,50 ^a
Rim	2,19±0,45 ^a	2,36±0,20 ^a	2,24±0,22 ^a	2,09±0,79 ^a
Gordura retroab.	2,78±1,20 ^b	2,53±0,68 ^{ab}	2,05±1,02 ^{ab}	1,51±0,81 ^a
Fígado	12,03±1,01 ^a	12,50±1,17 ^a	12,68±1,48 ^a	10,52±3,88 ^a
Adrenal	0,14±0,019 ^a	0,13±0,18 ^a	0,07±0,01 ^a	0,28±0,37 ^a
Testículo Direito	1,07±0,17 ^a	1,43±0,27 ^b	1,17±0,18 ^{ab}	1,05±0,43 ^a
Testículo Esquerdo	1,17±0,15 ^a	1,38±0,29 ^a	1,15±0,21 ^a	1,02±0,41 ^a
Baço	0,64±0,09 ^a	0,67±0,08 ^a	0,66±0,20 ^a	0,65±0,32 ^a
Próstata	0,57±0,14 ^a	0,62±0,35 ^a	0,52±0,11 ^a	0,50±0,21 ^a
Vesícula seminal	1,39±0,24 ^a	1,39±0,26 ^a	1,28±0,22 ^a	1,19±0,48 ^a

CT (animais sem exercício físico e submetidos e sem administração de hormônio), GH (animais sem exercício físico e com administração do hormônio do crescimento), Ex (animais submetidos ao exercício físico e sem administração de hormônio), ExGH (animais submetidos à atividade física e à aplicação de hormônio do crescimento). Valores na mesma linha seguidos de letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

Tabela 5 – Médias e desvios padrão referente a análise bioquímica dos ratos, após o período de quatro semanas de experimento.

Análises clínicas	CT	GH	Ex	ExGH
Glicose (mg/dL)	144,60±17,39 ^a	141,40±18,45 ^a	161,11±33,74 ^a	153,89±20,64 ^a
AST (UI/L)	80,94±12,52 ^a	88,92±25,73 ^a	113,13±40,07 ^a	112,33±41,98 ^a
ALT (UI/L)	70,10±12,16 ^a	66,70±12,04 ^a	109±77,81 ^a	78,50±15,72 ^a
CK (UI/L)	90,0±41,16 ^a	102,71±104,74 ^a	125,25±145 ^a	141,49±187,43 ^a
CK-MB (UI/L)	34,96±5,94 ^a	35,87±8,42 ^a	48,68±9,01 ^b	47,97±4,83 ^b
Ureia (mg/dL)	41,42±2,88 ^a	43,60±5,21 ^a	43,30±5,53 ^a	43,29±5,40 ^a
Creatinina (mg/dL)	0,92±0,80 ^a	0,67±0,04 ^a	0,65±0,07 ^a	0,75±0,31 ^a
FA (UI/L)	156,72±78,62 ^a	210,41±150,52 ^a	148,41±48,65 ^a	181,14±81,70 ^a
Lactato (mg/dL)	56,76±17,71 ^a	52,31±10,70 ^a	48,42±10,80 ^a	53,73±19,95 ^a
Colesterol (mg/dL)	84,83±17,71 ^a	75,69±14,44 ^a	78,71±14,33 ^a	77,74±19,16 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	114,80±39,43 ^a	99,40±27,52 ^a	116,11±52,54 ^a	87,56±41,17 ^a

CT (animais sem exercício físico e submetidos e sem administração de hormônio), GH (animais sem exercício físico e com administração do hormônio do crescimento), Ex (animais submetidos ao exercício físico e sem administração de hormônio), ExGH (animais submetidos à atividade física e à aplicação de hormônio do crescimento). AST (aspartato transaminase), ALT (alanina transaminase), CK (creatina quinase), CK-MB (creatina quinase do músculo cardíaco), FA (fosfatase alcalina). Valores na mesma linha seguidos de letras minúsculas diferentes diferem estatisticamente ($p < 0,05$).

ANEXO

Normas do artigo científico para publicação.

Instructions to Authors for *Endocrinology*

Expectation of Ethical Conduct

Purpose and Scope

General Information

Manuscript Categories

Manuscript Submission Procedures

Electronic Submission

Manuscript Preparation

General Format

Title Page

Abstract

Introduction

Materials and Methods

Results and Discussion

Acknowledgments

References

Tables

Figures and Legends

Supplemental Data

Units of Measure

Abbreviations

Antibody Table

Editorial Policies and Guidelines

Prior Publication

Authorship Criteria

Guidelines for considering authors of non-research articles who have a potential COI

Obligations of Reviewers

Experimental Animals

Genomic, Proteomic and Bioinformatic Papers

Microarray Submissions

Genetic and Genome-Wide Association Studies

Manuscripts Reporting New Amino Acid or Nucleotide Sequences

Standards for Steroid Nomenclature

Manuscripts Reporting on Novel Compounds

Validation of Data and Statistical Analysis

Digital Image Integrity

Publication and Production Guidelines

Proofs and Reprints

Publication and Color Costs

NIH Deposits

Open Choice Option

Wellcome Trust and Research Councils UK

Institutional Repositories and Other Archives

Expectation of Ethical Conduct

The Endocrine Society's mission is to advance excellence in Endocrinology and be an integrative force in scientific research and medical practice. Such progress depends on integrity in the conduct of scientific research and truthful representation of findings. Specific guidelines regarding the Society's expectations for ethical conduct can be found in the Code of Ethics of The Endocrine Society and the Ethical Guidelines for Publications of Research.

The journal editors and publication oversight committees of The Endocrine Society are dedicated to upholding the highest ethical standards in its publications and expect authors and reviewers to do the same.

[back to top](#)

Purpose and Scope

Endocrinology primarily publishes original nonclinical, endocrinological studies at the subcellular-biochemical and systems levels. The mission of *Endocrinology* is to increase and broaden the scientific knowledge base of its readers by publishing papers that provide significant and novel information at the molecular, cellular, tissue, and organismal level of hormone function in the field of endocrinology.

Endocrinology is published by The Endocrine Society and functions under the auspices of its Publications Committee. The daily functions of the journal are managed by an appointed Editor-in-Chief, Editors, and Editorial Board Members. The policy of the journal is to administer the peer review and publication process of submitted manuscripts that encompass studies directed at understanding various aspects of endocrinology.

[back to top](#)

General Information

Manuscripts must be written in idiomatic English and conforming to the specifications set forth here. Manuscripts that do not meet this requirement will be returned to the author for necessary revision. Manuscripts submitted to *Endocrinology* are evaluated by confidential peer review. Authors are given two (2) months to revise a manuscript that is not rejected. Editorial policy allows only one revision of a manuscript. A manuscript returned to the Editorial Office after two (2) months will be treated as a new submission. Authors must present a written request (via email or regular mail) to the Editor-in-Chief for possible extension of any due date associated with a manuscript returned for revision. A rejected manuscript that is resubmitted will be treated and dated as a new manuscript.

[back to top](#)

Manuscript Categories

Original investigative reports may be submitted to *Endocrinology*. *Endocrinology* publishes five types of articles: **Full-length** reports, **Technical Communications**, **Brief Reports**, accelerated **Cutting Edge** articles, **Mini-reviews**, and **News & Views**. **Full-length** reports are reports of original, investigative studies and are expected to be no more than 10 journal pages in length. **Brief Reports** are concise papers with findings of exceptional interest to readers. In the cover letter to the Editor-in-Chief, the authors should explain why the manuscript is appropriate as a **Brief Report**. The editors will consider accelerated **Cutting Edge** articles, in which the editors will have a response within 2 weeks. All accelerated **Cutting Edge** articles must be pre-approved by the Editor-in-Chief prior to submission. Authors must send a letter including the full paper to the editorial office ([Scott Herman](#)). **Technical Communications** are short reports in which the emphasis is primarily methodological, such as technical reports of new techniques or new animal or cell models that would be of immediate interest to readers of *Endocrinology* or reports of novel approaches to endocrine problems). These papers are expected to be no longer than four journal pages in length and have no more than 30 references. **Mini-reviews** and **News & Views** articles are by invitation of the Editor-in-Chief and editors. Full-length articles are posted under the following sections, selected by the authors when submitting a manuscript: Reproduction - Development; Neuroendocrinology; Glucocorticoids - CRH - ACTH - Adrenal; Energy Balance - Obesity; Diabetes - Insulin - Glucagon - Gastrointestinal; Growth Hormone - Somatostatin - GRH; Growth Factors - Cytokines; Cancer - Oncogenes; Calcium Regulating Hormones; Renal - Cardiac - Vascular; Thyroid - TRH - TSH; General Endocrinology.

Letters to the Editor may be submitted in response to work that has been published in the Journal. Letters are not intended for presentation of data that have not undergone peer review. Letters should be short commentaries related to specific points of agreement or disagreement with the published work. The Editors reserve the right to withhold letters or responses from publication. Letters can only be submitted electronically via the Journal website, by clicking on the link entitled "Submit a related Letter to the Editor" on the abstract page or the article itself. Letters should be no longer than 500 words with no more than five complete references, and may not include any figures or tables.

[back to top](#)

Word Limits:

Endocrinology requires that all manuscripts to provide a word count, to be filled in the space provided on the submission form and on the title page of the paper. This count is for text only, from the Introduction

through the end of the Discussion. Text for **Original Articles** are limited to 5,200 words, and authors can submit up to 8 figures and/or tables (approximately 10 printed pages total). **Brief Reports** are limited to 2400 words of text and four figures and/or tables and should be 4-page printed articles. **Technical Communications** are limited to 2,400 words and 4 figures and/or tables (approximately 4 printed pages). **Cutting Edge** articles are held strictly to 4 published pages—no exceptions. If submissions exceed the limits posted above, please contact the editorial office prior to submission for permission from the Editor-in-Chief (contact [Scott Herman](#)).

[back to top](#)

Manuscript Submission Procedures

Electronic Submission

Endocrinology only uses electronic manuscript submission. Follow the link to Editorial Manager (<http://en.edmgr.com/>). If this is your first submission to an Endocrine Society Journal, click on "Register Now" to create an author account. If you already have an account from a previous submission to any of The Endocrine Society's Journals, enter your username and password to submit a new or revised manuscript. Please do not create a new author account if you forget your password. E-mail the [editorial office](#) for assistance.

Note that your author account will be the same for *Endocrinology*, *Molecular Endocrinology*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* and *Endocrine Reviews*. Authors submitting manuscripts for publication in *Endocrinology* are submitting their manuscript to The Endocrine Society Central Journals Office whose database is accessible to the Editors of all Endocrinology Society Journals.

All submissions MUST INCLUDE:

1. Cover letter stating the authors' wish that the manuscript be evaluated for publication in *Endocrinology*. This letter must list the title and all authors of the paper. Elsewhere on the submission form authors can include up to five suggested reviewers and three reviewers to exclude. A valid reason for exclusion should be included.
2. Assignment of Copyright and Disclosure of Potential Conflict of Interest is part of the online submission process. At the time of submission all co-authors will receive authorship verification emails to which they must respond. It is imperative that all co-authors are listed on the submission forms and their email address be correct.
3. At least three (3) key words.
4. Completed Disclosure Summary on the title page. For instructions on preparing the summary, see the following page <http://endo.endojournals.org/site/author/RequiredFormsEndo.pdf>.
5. Authors are encouraged to submit a PDF for the initial submission. If you do submit original files, Editorial Manager will create a PDF of your files, but it may take some time depending on the size of the files.

[back to top](#)

Manuscript Preparation

General Format

The Journal requires that all manuscripts be submitted in a single-column format that follows these guidelines:

All text should be double-spaced with 1-inch margins on both sides using 11-point type in Times Roman font.

All lines should be numbered throughout the entire manuscript and the entire document should be paginated.

All tables and figures must be placed after the text and must be labeled. Submitted papers must be complete, including the title page, abstract, figures, and tables. Papers submitted without all of these components will be placed on hold until the manuscript is complete. Authors are encouraged to mostly cite primary literature rather than review articles in order to give credit to those who have done the original work.

Any supplemental data intended for publication must meet the same criteria for originality as the data presented in the manuscript.

[back to top](#)

Title Page

The title page should include the following:

Full title (a concise statement of the article's major contents). Effective with manuscripts submitted as of July 1, 2012, the title of all articles other than mini-reviews and News & Views must include the sex of animals used if only one sex is represented. Likewise, if cultures of primary cells, tissue slices, etc., were obtained from one sex, the sex must be indicated in the title.

Abbreviated title of not more than 40 characters for page headings

Authors' names and institutions. At least one person must be listed as an author; no group authorship without a responsible party is allowed. A group can be listed in the authorship line, but only on behalf of a person or persons. All group members not listed in the authorship line must be listed in the acknowledgement.

Corresponding author's address, telephone and fax numbers, and email address

Name and address of person to whom reprint requests should be addressed

At least three key words to support indexing and information retrieval

Any grants or fellowships supporting the writing of the paper

Disclosure summary (see Disclosure of Potential Conflict of Interest form for instructions)

[back to top](#)

Abstract

not exceed 250 words

briefly describe in complete sentences the purpose of the investigation, the methods used, the species and sex of animals used, the results obtained, and the principal conclusions

briefly describe in complete sentences the purpose of the investigation, the methods used, the results obtained, and the principal conclusions

not refer to the text or insert references

should be written with a general audience in mind

[back to top](#)

Introduction

The article should begin with a brief introductory statement that places the work to follow in historical perspective and explains its intent and significance.

[back to top](#)

Materials and Methods

These should be described and referenced in sufficient detail for other investigators to repeat the work.

The strain (when appropriate) and sex of animals used must be indicated. If both males and females were used, the numbers of animals from each sex must be indicated, and it must be indicated whether sex of animal was considered a factor in the statistical analysis of the data. Likewise, the sex from which primary cell cultures or tissues were obtained must be indicated. The authors are also encouraged to include sex of cell lines. If cells or tissues from both sexes were used without regard to sex, this should be indicated.

The source of hormones, unusual chemicals and reagents, and special pieces of apparatus should be stated. For modified methods only the modifications need be described.

[back to top](#)

Results and Discussion

The Results section should briefly present the experimental data in text, tables, or figures. For details on the preparation of tables and figures, see below. The Discussion should focus on the interpretation and significance of the findings with concise objective comments that describe their relation to other work in that area. The Discussion should not reiterate the Results.

[back to top](#)

Acknowledgments

The Acknowledgments section should include the names of those people who contributed to a study but did not meet the requirements for authorship. The corresponding author is responsible for informing all individuals listed in the Acknowledgments section that they have been included and providing them with a description of their contribution so they know the activity for which they are considered responsible.

[back to top](#)

References

References to the literature should be cited in numerical order (in parentheses) in the text and listed in the same numerical order at the end of the manuscript on a separate sheet or sheets. There must be only one reference to a number.

The number of references cited should be kept to a reasonable minimum; to this end, occasional appropriate recent reviews may be used.

Examples of the reference style that should be used are given below. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the *Index Medicus*.

Journal articles and abstracts: List the names of all authors in each reference. Failure to do so will cause a delay in the review process. The citation of unpublished observations, of personal communications, and of manuscripts in preparation or submitted for publication is not permitted in the bibliography. Such citations should be inserted at appropriate places in the text, in parentheses and without serial number, or be presented in the footnotes. The citation of manuscripts accepted for publication but not yet in print is permitted in the bibliography provided the DOI (Digital Object Identifier) and the name of the journal in which they appear are supplied. Listing a manuscript as "in press" without a DOI and journal title is not permitted. If references to personal communications are made, authors are encouraged to keep written proof of the exchange. If it is necessary to cite an abstract because it contains substantive data not published elsewhere, it must be designated at the end of the reference [e.g., 68:313 (Abstract)]. The author is responsible for the accuracy of references.

Books: List all authors or editors.

Sample References

1. **Binoux M, Hossenlopp P** 1986 Insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins: comparison of human serum and lymph. *J Clin Endocrinol Metab* 67:509-514
2. **MacLaughlin DT, Cigarros F, Donahoe PK** 1988 Mechanism of action of Mullerian inhibiting substance. Program of the 70th Annual Meeting of The Endocrine Society, New Orleans, LA, 1988, p 19
3. **Bonneville F, Cattin F, Dietemann J-L** 1986 Computed tomography of the pituitary gland. Heidelberg: Springer-Verlag; 15-16
4. **Burrow GN** 1987 The thyroid: nodules and neoplasia. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 473-507

For general aid in the preparation of manuscripts, authors should consult: CBE Style Manual: A Guide for Authors, Editors and Publishers. 5th ed. Bethesda, MD: Council of Biology Editors; 1983.

[back to top](#)

Tables

Tables must be constructed as simply as possible and be intelligible without reference to the text. Each table must have a concise heading. A description of experimental conditions may appear together with footnotes at the foot of the table. Tables must not simply duplicate the text or figures. The width of the table must be designed to occupy one or two journal columns, with no more than four table columns or 8-10 table columns, respectively.

[back to top](#)

Figures and Legends

Please review the detailed instructions for preparing digital art at [Cadmus Digital Art](#). E-mail queries can be sent to [Cadmus Digital Art](#).

Figure formats: All digital art should pass [Rapid Inspector](#) and be in one of the three acceptable formats: TIFF, EPS, or PowerPoint. PowerPoint figures may experience problems when converted to PDF; therefore, carefully inspect the PDF after it is created by Editorial Manager. Staff will not be able to note any problems from PowerPoint files once the PDF is sent. Please follow the instructions at [Cadmus Digital Art](#) as to acceptable fonts and density of figures.

Sizing the figure: The author is responsible for providing digital art that has been properly sized, cropped, and has adequate space between images. Plan the size of the figure to fill 1, 1.5, or 2 columns in the printed journal (see chart below for dimensions). In most cases, figures should be prepared for 1-column width. Produce original art at the size it should appear in the printed journal. (Note for PowerPoint users: The sizing instructions do not apply if you are submitting PowerPoint files for print production in Editorial Manager. On the submission page, check boxes to indicate that the figures are the correct size and resolution.)

1 column = 18 picas, 7.5 cm, 3.0 in
 1.5 columns = 30 picas, 12.5 cm, 5.0 in
 2 columns = 38 picas, 16.0 cm, 6.4 in

Lettering: At 100% size, no lettering should be smaller than 8 point (0.3 cm high) or larger than 12 point (0.4 cm high). Use bold and solid lettering. Lines should be thick, solid, and no less than 1-point rule. Avoid the use of reverse type (white lettering on a darker background). Avoid lettering on top of shaded or textured areas. Titles should be clear and informative. Keep wording on figures to a minimum, and confine any explanation of figures to their separate-page legends. Label only one vertical and one horizontal side of a figure. *Freehand lettering or drawing is unacceptable.*

Color Figures: Figures should now be submitted as RGB (red, green, blue) format. Saving color figures to this format will be more convenient for authors as RGB is the standard default on most programs. Color images will be preserved as RGB up until the time of printing and will be posted online in their original RGB form. Using RGB color mode for online images will be a significant improvement for figures that contain fluorescent blues, reds, and greens. Therefore the online journal will accurately reflect the true color of the images the way the author intended. For print, the images will be converted to CMYK through an automated color conversion process.

Shading: Avoid the use of shading, but if unavoidable, use a coarse rather than a fine screen setting (80-100 line screen is preferred). Avoid 1-20% and 70-99% shading; make differing shades vary by at least 20%, i.e., 25%, 45%, 65%. Instead of shading, denote variations in graphs or drawings by cross-hatching; solid black; or vertical, horizontal, or diagonal striping. Avoid the use of dots.

Grouped figures: For grouped figures, indicate the layout in a diagram. Place grouped figures so that they can be printed in 1 column width with uniform margins. Indicate magnification in the legends and by internal reference markers in the photographs. Their length should represent the fraction or multiple of a micrometer, appropriate to the magnification.

Graphs: Graphs with axis measures containing very large or small numbers should convert to easily readable notations. *Example:* For an ordinate range of "counts per minute" values from 1,000 to 20,000, the true value may be multiplied by 10^{-3} (scale would read from 1 to 20) and the ordinate axis display "cpm ($\times 10^3$).". Similarly, for a Scatchard plot with values ranging from 0.1 to 2 femtomolar (10^{-15} M), the scale may run from 0.1 to 2 with the abscissa labeled "M($\times 10^{15}$).". *Three-dimensional bar graphs will not be published if the information they refer to is only two-dimensional.*

[back to top](#)

Supplemental Data

Supplemental Data allows authors to enhance papers in *Endocrinology* by making additional substantive material available to readers. Supplemental Data may take the form of figures, tables, datasets, derivations, or videos, and is published only in [Endocrinology](#) online; it does not appear in the printed version of the journal. Authors who wish to include Supplemental Data should state so in the cover letter when the manuscript is submitted.

Supplemental Data files should be submitted through Editorial Manager at the time of manuscript submission, and will be reviewed along with the manuscript. The files should be uploaded in the field marked "Upload Supplemental Data Files", and should NOT be attached with the manuscript and figure files. Authors must refer to the Supplemental Data in the manuscript at an appropriate point in the text or figure/table legend. Please use the following designations in the text and for each supplemental file: Supplemental Table 1, Supplemental Table 2, etc; Supplemental Fig. 1, Supplemental Fig. 2, etc; Supplemental Materials and Methods; Supplemental Video 1, etc.

The file formats listed below may be used for Supplemental Data. Provide a brief description of each item in a separate HTML or Word file (i.e., figure or table legends, captions for movie or sound clips, etc.). Do not save figure numbers, legends, or author names as part of an image. File sizes should not exceed 5 MB. Images should not exceed 500 pixels in width or height. Do not use tabs or spaces for Word or Word Perfect tables; please use the table functions available within these word processing programs to prepare tables. For web pages, provide a complete list of files and instructions for creating directories.

.htm, HTML*
 .jpg, JPEG image*
 .gif, Graphical image
 .pdf, Adobe Portable Document Format
 .xls, MS Excel Spreadsheet
 .mov Quick Time
 .wav, Sound
 .doc, MS Word 6 documents**
 .txt, Plain ASCII*

*These files can be viewed directly on standard web browsers.

**MS Word may be used for text only.

[back to top](#)

Units of Measure

Results should be expressed in metric units. Systeme Internationale (SI units) must be added in parentheses. Temperature should be expressed in degrees Celsius (e.g., 28 C) and time of day using the 24-hour clock (e.g., 0800 h, 1500 h). Do not express molecular weight in daltons. Molecular weight is considered to be the relative molecular mass of a substance, i.e., the ratio of the mass of one molecule of the substance to 1/12 of the mass of one atom of carbon 12. Therefore, molecular weight is dimensionless. The dalton is a unit of mass equivalent to 1/12 of the mass of one atom of carbon 12.

[back to top](#)

Abbreviations

All nonstandard abbreviations in the text must be defined immediately after the first use of the abbreviation. The list of [Standard Abbreviations](#) is given in the link.

[back to top](#)

Antibody Table

The Endocrinology Antibody Database is an Excel spreadsheet in which we have collected information on the antibodies used in papers published in *Endocrinology* from 2013 to present.

Endocrinology established a policy in 2013 requiring more rigorous characterization and description of all antibodies published in our papers—see the recent editorial by Andrea Gore, "Antibody Validation Requirements for Articles Published in Endocrinology". We believe that this is a helpful start for scientists looking to find antibodies for their own purposes. The responsibility for properly identifying and characterizing antibodies is, of course, the scientist's, not the Journal's, and we urge scientists to carefully characterize all antibodies that they use for their research.

For more information, please go to <http://www.endo-society.org/journals/Endocrinology/antibodies.cfm>.

[back to top](#)

Editorial Policies and Guidelines

Prior Publication

Failure to notify the Editor-in-Chief that some results in the manuscript are being or have been previously published is a violation of the Ethical Guidelines for Publication of Research in The Endocrine Society Journals. The journal publishes original research and review material. Material previously published in whole or in part shall not be considered for publication. This includes materials published in any form of mass communication. At the time of submission, authors must divulge in their cover letter all prior publications or postings of the material in any form of media. Abstracts or posters displayed for colleagues at scientific meetings need not be reported. Other postings of any part of the submitted material on web pages, including in published proceedings, as well as those essential for participation in required registries will be evaluated by the Editor-In-Chief, who will determine if those postings are material enough to constitute prior publication.

[back to top](#)

Authorship Criteria

An author should have participated in either the conception or planning of the work, the interpretation of the results and the writing of the paper. An acknowledgment accompanying the paper is appropriate recognition for others who have contributed to a lesser extent, e.g., provision of clones, antisera or cell lines, or reading and reviewing manuscripts in draft. The signature of each author on the Affirmation of Originality and Copyright Release form that must be submitted with the manuscript indicates that all authors have had a part in the writing and final editing of the report, all have been given a copy of the manuscript, all have approved the final version of the manuscript, and all are prepared to take public responsibility for the work, sharing responsibility and accountability for the results. Medical writers can be legitimate contributors, and their roles, affiliations, and potential conflicts of interest should be described when submitting manuscripts. These writers should be acknowledged on the byline or in the Acknowledgments section in accord with the degree to which they contributed to the work reported in the manuscript. Failure to acknowledge these contributors would mean that the manuscript could have been "ghost-written," which is not allowed.

[back to top](#)

Guidelines for considering authors of non-research articles who have a potential COI

The editors of The Endocrine Society's journals appreciate the importance of assuring unbiased authorship of editorials, reviews, and other non-research features involving selection of evidence to be discussed and perspectives to be presented. Consequently, special care is taken in choosing authors for such articles to assure their views are balanced and unencumbered, and that the Society's policies on disclosure of conflicts of interest are implemented.

[back to top](#)

Obligations of Reviewers

The critical and confidential review of manuscripts is an essential element of research publications. Every scientist has an obligation to contribute to the peer review process by serving as a reviewer. Among the obligations of reviewers is the commitment to providing an expert, critical, and constructive scientific and literary appraisal of research reports in their fields of knowledge, skills, and experience in a fair and unbiased manner. In order to facilitate the prompt sharing of scientific results, it is also the obligation of

each reviewer to complete their assignments promptly, within the editor's deadline. Should a delay in their review occur, the reviewer has the obligation to notify the editor at once.

Reviewers should not review a manuscript if: 1) they do not think that they are competent to assess the research described, 2) they believe there is a conflict of interest or personal or professional relationship with the author(s) that might bias their assessment of the manuscript, or (3) there is any other situation that could bias their review. Employment at the same institution as one of the authors does not automatically represent a conflict. Having previously reviewed the article for another journal does not disqualify a reviewer, although the editor should be informed so the reviewer's perspective can be considered. In circumstances when reviewers need to recuse themselves, they should notify the editor promptly, preferably with an explanation. If reviewers are uncertain whether they should recuse themselves, they should consult with the editor. The reviewer should strive to provide accurate, detailed, and constructive criticisms, and the review should be supported by appropriate references, especially if unfavorable. The reviewer should also note whether the work of others is properly cited. If the reviewer notes any substantial resemblance of the manuscript being reviewed to a published paper or to a manuscript submitted at the same time to another journal or any other potential violation of ethical guidelines, it should promptly be reported to the editor.

No part of the manuscript under review should ordinarily be revealed to another individual without the permission of the editor. If a reviewer consults a colleague on a particular point, this fact, and the name of the collaborator or consultant, should be reported to the editor, preferably in advance. With these exceptions, a reviewer must obtain through the editor written permission from the authors to use or disclose any of the unpublished content of a manuscript under review.

[back to top](#)

Experimental Animals

A statement confirming that all animal experimentation described in the submitted manuscript was conducted in accord with accepted standards of humane animal care, as outlined in the Ethical Guidelines, should be included in the manuscript. Numbers of animals used in each group and in each experiment should be included.

[back to top](#)

Genomic, Proteomic and Bioinformatic Papers

Endocrinology will consider the submission of manuscripts using genomic, proteomic and bioinformatics approaches investigating problems related to hormone function. These studies must provide significant new information in important areas of general interest to the readership of *Endocrinology*. We are particularly interested in studies that include independent verification that the results obtained have physiological and/or functional significance. Similarly, bioinformatics studies that provide independent experimentation to confirm predicted models, hypotheses and/or conclusions will receive high priority for publication. Manuscripts utilizing gene expression arrays or protein profiling methodologies to determine changes under various conditions must provide significant new information in important areas of research.

[back to top](#)

Microarray Submissions

We are particularly interested in studies that include independent verification that the results obtained have physiological and/or functional significance.

[back to top](#)

Genetic and Genome-Wide Association Studies

To ensure rigor in genetic and genome-wide association studies and permit readers to assess their biological significance, submitted manuscripts describing such work should generally conform to the following criteria, which will be applied by the Journal's reviewers and editors in their evaluations.

Sample Size and Multiple Testing: Studies should include sufficient samples to have the power to detect an effect. In addition, since multiple hypotheses are often tested [e.g., multiple single nucleotide

polymorphisms (SNPs), sub-stratification, and multiple phenotypes], analyses and interpretations should account for the influence of such multiple testing on the findings' biological and clinical significance.

Validation Samples: The most rigorous association studies should include both a testing (or training) sample set and an independent validation series.

Functional Data: Functional data strengthens association data if the functional assay(s) have demonstrable relevance to the associated phenotype. In some instances, association studies with a single testing sample set and highly relevant functional data may be acceptable without an independent validation series.

Single Genetic Marker (e.g., SNP) versus Whole Gene/Genome Studies: Single SNP studies are acceptable when the particular SNP has strong prior claims for involvement in the phenotype of interest. However, it is desirable to examine genetic variation at least across and flanking the gene of interest when this is feasible.

Negative Association Studies: Well-designed and executed association studies that demonstrate significant negative findings will be considered if the gene in question has clear relevance to disease pathogenesis or has been implicated in prior published association studies.

[back to top](#)

Manuscripts Reporting New Amino Acid or Nucleotide Sequences

Manuscripts reporting amino acid or nucleotide sequences of proteins with sequences already known from other tissues or species will be considered only if they provide new biological insight. Manuscripts dealing with partial sequence data are not likely to be considered. The Endocrine Society has established policy that deals with submission of new protein or nucleic acid sequences. When a manuscript is accepted that contains novel sequences, such sequences must be deposited in the appropriate database (such as GenBank), and an accession number obtained before the manuscript is sent to the printer. It is recommended that the following statement containing the assigned accession number be inserted as a footnote: "These sequence data have been submitted to the DDBJ/EMBL/GenBank databases under accession number UI2345."

[back to top](#)

Standards for Steroid Nomenclature

The 3 major classes of mammalian sex hormones - androgens, estrogens, and progestins (or progestagens or gestagens) ? are defined by their biological activities, which are mediated via the well-defined androgen, estrogen and progesterone (or progestin) receptors. The principal bioactive sex steroid and natural ligand for each class is testosterone (or 5 α -dihydrotestosterone), estradiol and progesterone, respectively. Androgen(s), estrogen(s) and progestin(s) are classes of compounds with hormonal activity, and not the names of individual steroids. Synthetic steroids or extracts can be considered as members of a generic steroid class (androgens, estrogens, progestins), but are distinct from the natural cognate ligand itself. Synthetic hormones or extracts of biological origin of each class may also have agonist, antagonist or mixed bioactivity in one or more classes. Therefore, the terms androgens, estrogens and progestins (or progestagens or gestagens) should be used when referring to the class of hormones, whereas when a specific natural or synthetic steroid is being used or assayed, the particular compound must be specified.

Apart from accepted trivial names, steroids should be named according to the systematic nomenclature of the IUPAC convention on Nomenclature of Steroids (Moss et al Pure & Applied Chemistry 61:1783-1822, 1989) at first mention in a single footnote defining all letter abbreviations. Subsequently, generic or trivial names or letter abbreviations, but not trade-names, should be used.

Examples of accepted trivial names include: cholesterol, estrone, 17 α and 17 β estradiol (estradiol is also acceptably used as the trivial name for 17 β estradiol), estriol, aldosterone, androsterone, etiocholanolone, dehydroepiandrosterone, testosterone, 5 α dihydrotestosterone, 5 β dihydrotestosterone, androstenedione, pregnenolone, progesterone, corticosterone, deoxycorticosterone, cortisone, and cortisol.

Trivial names may be modified by prefixes or suffixes indicating substituents (as in 17-hydroxyprogesterone for 17-hydroxy-4-pregnene-3,20-dione), double bonds (as in 7-dehydrocholesterol for 5,7-cholestadien-3-ol) and epimeric configurations of functional groups provided the locus of epimerization is indicated (as in 11-epicortisol for 11 α ,21-trihydroxypregn-4-en-3-one).

[back to top](#)

Manuscripts Reporting on Novel Compounds

Manuscripts describing experiments with new compounds must provide their chemical structures. For known compounds, the source and/or literature reference to the chemical structure and characterization must be provided.

[back to top](#)

Validation of Data and Statistical Analysis

Assay validation: Bioassay and radioimmunoassay potency estimates should be accompanied by an appropriate measure of the precision of these estimates. For bioassays, these usually will be the standard deviation, standard error of the mean, coefficient of variation, or 95% confidence limits. For both bioassays and radioimmunoassays, it is necessary to include data relating to within-assay and between-assay variability. If all relevant comparisons are made within the same assay, the latter may be omitted. Authors should be aware that the precision of a measurement depends upon its position on the dose-response curve. In presenting results for new assays, it is necessary to include data on the following: 1) within-assay variability; 2) between-assay variability; 3) slope of the dose-response curve; 4) mid-range of the assay; 5) least-detectable concentration (concentration resulting in a response two standard deviations away from the zero dose response); 6) data on specificity; 7) data on parallelism of standard and unknown and on recovery; and 8) comparison with an independent method for assay of the compound. When radioimmunoassay kits are utilized or hormone measurements are conducted in other than the authors' laboratories and the assay is central to the study, data regarding performance characteristics should be included.

Pulse analysis: Data from studies of pulsatile hormone secretion should be analyzed using a validated, objective pulse detection algorithm. The algorithm used should require that false-positive rates of pulse detection be defined in relation to the measurement error of the data set being analyzed, and the methods used to determine the measurement error should be described. The author(s) also should describe the methods used: 1) to deal with missing or undetectable values; 2) to determine peak frequency, interpeak interval, and pulse amplitude; and 3) for statistical comparisons of peak parameters.

Data Analysis: It is the author's responsibility to document that the results are reproducible and that the differences found are not due to random variation. No absolute rules can be applied, but in general quantitative data should be from no fewer than three replicate experiments. Appropriate statistical methods should be used to test the significance of differences in results. The term "significant" should not be used unless statistical analysis was performed, and the probability value used to identify significance (generally $P < 0.05$) should be specified.

Full details of statistical tests should be included. Statistical values with the degrees of freedom as subscripts together with the probability values should be reported (e.g., $F_{x,x} = xxx$, $P < .xx$; or $t_x = xxx$, $P < .xx$). Statistical tables should not be inserted in manuscripts.

When several t tests are employed, authors should be aware that nominal probability levels no longer apply. Accordingly, the multiple t test, multiple range test, or similar techniques to permit simultaneous contrasts should be employed. Also, in lieu of using several t tests, it is often more appropriate to utilize an analysis of variance (ANOVA) to permit pooling of data, increase the number of degrees of freedom, and improve reliability of results. Authors should use appropriate nonparametric tests when the data do not meet the assumptions of parametric statistics.

In presenting results of linear regression analysis, it is desirable to show 95% confidence limits.

When data points are fitted with lines (as in Scatchard or Lineweaver-Burk plots), the method used for fitting (graphical, least squares, computer program) should be specified. If differences in slopes and/or axis intercepts are claimed for plotted lines, these should be supported by statistical analysis.

There are many useful references for statistical methods, including McArthur, J. W., and T. Colten (eds.), *Statistics in Endocrinology*, MIT Press, Cambridge, 1970; and Finney, D. J., *Statistical Method in Biologic Assays*, ed. 2, Griffin, London, 1967.

[back to top](#)

Digital Image Integrity

When preparing digital images, authors must adhere to the following guidelines as stated in the CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications:

No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced.

Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if they are applied to the entire image and as long as they do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original.

The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures must be made explicit by the arrangement of the figure (e.g., dividing lines) and in the figure legend.

Deviations from these guidelines will be considered as potential ethical violations.

Note that this is an evolving issue, but these basic principles apply regardless of changes in the technical environment. Authors should be aware that they must provide original images when requested to do so by the Editor-in-Chief who may wish to clarify an uncertainty or concern. [Please see paper of Rossner and Yamada (*Journal of Cell Biology*, 2004, 166:11-15), which was consulted in developing these policy issues, for additional discussion and the CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, published by the Council of Science Editors, 2006.]

[back to top](#)

Publication and Production Guidelines

Proofs and Reprints

Proofs and a reprint order form are sent to the corresponding author unless the Editorial Office is advised otherwise. The author should designate by footnote on the title page of the manuscript the name and address of the person to whom reprint requests should be directed. Questions about reprints should be directed to June Billman, Account Manager at Cengage Publisher Services, (June.Billman@engage.com) (preferred), 410-943-3086 (direct) or 1- 866-487-5625 (toll-free).

[back to top](#)

Publication and Color Costs

There is no submission fee for The Endocrine Society journals.

There will be a charge of \$95 per printed page for members of The Endocrine Society and \$115 per printed page for non-members. There will be a charge of \$235 per color figure for members of The Endocrine Society and \$735 per color figure for non-members. For more information on the benefits of membership in The Endocrine Society, please visit the Member Benefits page of The Endocrine Society's website. Authors must submit usable digital art that passes Cadmus's Rapid Inspector. Queries on page charges may be directed to June Billman at Cengage Publisher Services, (June.Billman@engage.com) (preferred), 410-943-3086 (direct) or 877-705-1373 (fax).

[back to top](#)

NIH Deposits

For articles that were funded by NIH or other US agencies, accepted manuscripts will be submitted to PubMed Central. These manuscripts will be made freely available online twelve months after print publication. NIH will contact the author to confirm submission.

[back to top](#)

Open Choice Option

The Endocrine Society's Open Choice program was developed to allow researcher authors the ability to provide immediate, open and free access to their work. For a growing number of our authors, providing open access is a condition of funding. For others, they simply want to have their latest findings available to the scientific domain without delay. Still others believe that paying to make their article free in the first 12 months of publication is not a worthwhile use of their grant monies.

The Endocrine Society offers authors an Open Choice option for \$3,000 per article, in addition to other publication charges. Upon receipt of payment, the article will be made openly available on the journal site and the final print version will be deposited in PubMed Central for immediate public access.

Corresponding authors can indicate on the invoices included with their proofs if they wish to exercise this option. All articles will be licensed using the Creative Commons, Attribution, Non-commercial license 2.0.

[back to top](#)

Wellcome Trust and Research Councils UK

In accordance with [Wellcome Trust](#) and [Research Councils UK](#) policies, the Endocrine Society will deposit to PMC the final published article upon receipt of payment. Articles deposited to PMC will be charged a

publication fee of \$3,000 per article. Publication fees are an authorized grant expense for which authors can seek reimbursement from the Wellcome Trust or the Research Councils UK. The article will contain the following CC-BY language: "This article has been published under the terms of the Creative Commons Attribution License ([CC-BY](#)), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. Copyright for this article is retained by the author(s). Author(s) grant(s) the Endocrine Society the exclusive right to publish the article and identify itself as the original publisher."

When submitting your manuscript to an Endocrine Society journal, you will be asked to identify your paper as being either Wellcome Trust or RCUK funded.

[back to top](#)

Institutional Repositories and Other Archives

Authors may deposit the final PDF version of their manuscript in their institutional repository or other archive 1 year following the date of print publication. Any deposits to be made prior to 1 year following the date of print publication must be approved by the Publications Department of The Endocrine Society.