

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) COM
E SEM ATIVIDADE FÍSICA NA BIOQUÍMICA SÉRICA, NO PESO CORPORAL, E
NO PESO DOS ÓRGÃOS DE RATAS WISTAR**

MARCOS OLIVEIRA SANTOS

Presidente Prudente – SP
2013

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) COM
E SEM ATIVIDADE FÍSICA NA BIOQUÍMICA SÉRICA, NO PESO CORPORAL, E
NO PESO DOS ÓRGÃOS DE RATAS WISTAR**

MARCOS OLIVEIRA SANTOS

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. Dra. Ines Cristina Giometti

Presidente Prudente – SP
2013

636.089 64 Santos, Marcos Oliveira.
S237e Efeito da administração de hormônio do crescimento (GH) com e sem atividade física na bioquímica sérica, no peso corporal, e no peso dos órgãos de ratas Wistar. / Marcos Oliveira Santos. – Presidente Prudente, 2013.
55 f.

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

Bibliografia.
Orientador: Ines Cristina Giometti

1. Obesidade. 2. Hormônio do Crescimento. 3. Treinamento de Resistência. 4. Rim. 5. Ratos Endogâmicos WF. I. Título.

MARCOS OLIVEIRA SANTOS

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH) COM E SEM ATIVIDADE FÍSICA NA BIOQUÍMICA SÉRICA, NO PESO CORPORAL, E NO PESO DOS ÓRGÃOS DE RATAS WISTAR

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, 25 de agosto de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof^aDr^aInes Cristina Giometti
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente-SP

Prof^aDr^aCaliê Castilho
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente-SP

Prof^a. Dr^a. Isabela Bazzo da Costa
Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO
Ourinhos-SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família pela fé e confiança demonstrada. Aos meus amigos pelo apoio incondicional nos momentos difíceis, aos meus pais Manoel e Celestina, aos meus filhos Junior, Guilherme e Izabelli, minha esposa Maria, 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, ajudando em todos os momentos 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.

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 meu amigo Ronaldo Sena que auxiliou nos experimentos.

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

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

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.

À minha esposa Maria que me ajudou várias vezes na pesquisa e pelo incentivo e apoio durante todo esse período.

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

Efeito da administração de hormônio do crescimento (GH) com e sem atividade física na bioquímica sérica, no peso corporal, e no peso dos órgãos de ratas Wistar

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 ratas Wistar. Na presente pesquisa foram utilizadas 40 ratas, com 9 semanas de idade, divididas em quatro grupos ($n=10$): CT (grupo controle sem atividade física e sem administrar GH), GH (grupo sem atividade física e com administração de GH), Ex (grupo com atividade física e sem administração de GH) e ExGH (grupo com atividade física e com administração de GH). 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. Não houve diferença estatística no ganho de peso e no crescimento dos animais entre os diferentes grupos. Houve um maior ganho de circunferência abdominal no grupo ExGH comparado ao grupo GH, porém não houve diferença no peso da gordura retroabdominal. Somente houve diferença no peso renal do grupo GH que foi maior que Ex e ExGH ($p<0.05$). Com relação à bioquímica sérica, o grupo ExGH apresentou menor valor de ureia ($p<0.05$) que os demais grupos e o grupo Ex apresentou maior dosagem de fosfatase alcalina diferindo estatisticamente dos demais grupos. Conclui-se que a utilização de GH na dosagem de 0,2UI/Kg por um mês associado ou não à prática de atividade física não altera o peso corporal, nem o comprimento total dos animais. O uso do GH sem a associação à atividade física leva a um aumento do peso renal. O uso do GH combinado à atividade física diminui a ureia sérica, sem alterar a creatinina. A atividade física sem a administração de GH aumenta a fosfatase alcalina.

Palavras-chave: Obesidade. Treinamento de Resistência. Hormônio do crescimento. Rim. Ratos Endogâmicos WF.

ABSTRACT

Effects of Growth Hormone (GH) administration associated or not with physical activities in the serum biochemistry, in the body weight and in the organs weight of Wistar female rats

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, 9 years old, divided in four groups ($n=10$): CT (control 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), ExGH (group with physical activity and administration of GH). After 30 days, the serum biochemistry, the animals' weight, organs weight, length and abdominal circumference were measured. The variables were submitted to the analysis of variance (ANOVA), followed by the Tukey test. There was no statistical difference in the gain of weight and in the growth of the animals among the different groups. There was a greater gain of abdominal circumference in the ExGH group compared to the GH group, but there was no difference in the retro abdominal fat weight. Renal weight was only different in the GH group, it was greater than Ex and ExGH ($p<0.05$). Regarding serum biochemistry, the ExGH group presented lower urea rates than the other groups ($p<0.05$), and the Ex group presented a higher dosage of alkaline phosphatase, statistically differing from the other groups. In conclusion, the use of GH in the 0.2 UI/Kg dosage per month associated or not to the practice of physical activity doesn't alter the body weight or the overall length of the female animals. The use of GH not associated to physical activity leads to an increase of the renal weight. The use of GH combined with physical activity decreases the serum urea, without altering creatinine. Physical activity without the administration of GH increases the alkaline phosphatase.

Keywords: Obesity. Resistance Training. Growth Hormone. Kidney. Rats, Inbred WF.

LISTA DE SIGLAS

ALT- Alanina Aransaminase

AST - AspartatoAminotransferase

CK - Creatinoquinase

CK-MB - Isoenzima MB da Creatina Quinase

CT – grupo de Sedentário sem administração de hormônio do crescimento

Ex - Grupo de Atividade Física sem administração de Hormônio do crescimento

ExGH- Grupo de Atividade Física com administração de Hormônio do crescimento

FA – Fosfatase Alcalina

GH - Hormônio do crescimento e grupo com administração de 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	12
2.1. Hormônio do Crescimento (GH)	12
2.2. Fatores de Crescimento Semelhantes À Insulina (IGFs)	13
2.3. Atividade Física e GH.....	14
2.4. Deficiência de GH.....	16
2.5. GH como Tratamento.....	17
2.6. Uso Indiscriminado do GH.....	17
3. REFERÊNCIAS.....	19
4. ARTIGO CIENTÍFICO	25
ANEXO	42

1 INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) é um hormônio que promove o crescimento e o aumento de todos os tecidos do corpo até a maturação (WILMORE; COSTILL, 2001). O GH é um potente anabolizante, age principalmente na cartilagem epifisária e nos músculos, provocando o crescimento dos ossos longos e aumentando a massa muscular (BELCHER; ELLIS, 1990).

Há relatos na literatura, que a atividade física aumenta a liberação de GH (ELIAKIM et al., 1998; HYMER, 2001; WILMORE; COSTILL, 2001; GOMES et al., 2003; TURGUT et al., 2006). Além disso, há aumento da massa magra em indivíduos que treinam utilizando o GH (FRISCH, 1999). Como o uso do GH aumenta a massa muscular, tem sido citado o uso abusivo deste hormônio por atletas para melhorar o desempenho (CLARKSON, 1991).

Algumas pessoas que frequentam academias, desejando um melhor desempenho atlético ou corpo esteticamente perfeito, além de praticar atividades físicas, começam a utilizar produtos, indevidamente, sem prescrição médica (SOARES et al., 2010). São vários os produtos utilizados para esse fim, como o GH (CLARKSON, 1991). Entretanto, para que isso ocorra, as doses administradas devem ser acima das fisiológicas.

O uso indiscriminado do GH pode levar a danos à saúde do indivíduo, os alvos principais do GH são os ossos e os músculos esqueléticos, estimulando o crescimento da cartilagem epifisária e provocando acromegalia. Porém, também alteram o metabolismo do indivíduo, podendo acarretar resistência à insulina (CUTFIELD et al., 2000).

Por tudo isso relatado, o objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da administração do GH associado ou não à atividade física na bioquímica sérica, peso corporal e peso dos órgãos de ratas Wistar.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hormônio do Crescimento (GH)

O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídeo de 22 KDa (quilodaltons) secretado pelas células somatotróficas da hipófise anterior, é requerido para o crescimento longitudinal e certos aspectos do metabolismo global (CARTER-SU; SCHWARTZ; SMIT, 1996). O GH está envolvido na regulação da homeostase de lipídios e de gorduras e tem um papel importante na promoção do crescimento linear durante a infância (BLETHEN et al., 1997; ROSS et al., 2010).

Os alvos principais do GH são os ossos e os músculos esqueléticos. Estimula o crescimento da cartilagem epifisária, provocando o crescimento dos ossos longos e aumentando a massa muscular. O GH é um potente anabolizante, capaz de estimular a cicatrização e a função imunológica tanto em animais quanto em humanos (BELCHER; ELLIS, 1990).

Segundo Wilmore e Costill (2001), o GH promove crescimento e aumento de todos os tecidos do corpo até a maturação. Os principais efeitos do GH 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) relatam que ocorre também aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo para poupar a glicose do plasma.

Existem alguns fatores que estimulam a liberação da GH no organismo como, hipoglicemia, exercício, sono, infusão ou administração de aminoácidos, sendo que dentre estes, a hipoglicemia é o mais potente estimulante de liberação de GH (GOMES et al., 2003).

Os adultos saudáveis apresentam um ritmo circadiano lento e estável de liberação do GH (~ 0,5 mg/dia), seguido de picos abruptos de secreção (15-20 µg/L) (GODFREY; MADGWICK; WHYTE, 2003). Contudo, mulheres apresentam maiores e mais frequentes liberações de GH, tanto em estado de repouso quanto em exercício, se comparado a indivíduos do sexo masculino (EHRNBORG et al., 2003). Fisiologicamente, é somente durante o sono que homens apresentam maior secreção do GH e, ainda assim, esta é, na maioria das vezes, menor que a secreção observada em mulheres (VAN CAUTER; COPINSCHI, 2000). No decorrer do desenvolvimento humano, a secreção do GH em ambos os sexos alcança

concentrações máximas nos períodos de crescimento, principalmente na adolescência (TIRAPEGUI; FUKUSHIMA; GRIMALDI, 1993). Depois disso, tanto a frequência como a amplitude ou intensidade da secreção reduzem-se, não sendo difícil encontrar indivíduos com cerca de 20 anos que secretem por dia mais que o dobro da quantidade de GH que indivíduos com cerca de 60 anos (ADAMS, 2000; ROSEN, 2000; RENNIE, 2003; VAN DER LELY, 2004).

2.2 Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGFs)

O GH pode diretamente exercer seus efeitos nas células alvo, ou suas ações podem ser mediadas através do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) também conhecido como somatomedina C (PARK; VANDERHOFF, 1996). O GH age diretamente sobre as células do fígado, ligando-se ao seu receptor e induzindo uma série de eventos que acabam resultando, por exemplo, na produção do IGF-1 (VANCE, 1990). Os IGFs são sintetizados pelo fígado, e pela maioria das células orgânicas, quando estimulados pelo GH e são divididos em IGF-1 e IGF-2. Os receptores para o GH (GHR) foram demonstrados em diversas células, incluindo queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais (LOBIE; BREIPOHL; LINCOLN, 1990).

O IGF-1 é um hormônio polipeptídico de cadeia simples de 70 aminoácidos com características estruturais similares à insulina (ISAKSSON et al., 1991). Acredita-se que o IGF-1 seja o maior determinante do crescimento fetal e é, provavelmente, o mediador de GH (OGILVY-STUART et al., 1998).

Os IGFs influenciam no crescimento, diferenciação e metabolismo celulares e encontram-se ligados a proteínas carreadoras denominadas proteínas ligadoras de IGFs (IGFBPs), que são de seis tipos, de 1 a 6 (GOMES et al., 2003). A maior forma de proteína ligadora na circulação de humanos é a IGFBP-3 (RAJARAM; BAYLINK; MOHAN, 1997), uma glicoproteína de 264 aminoácidos sintetizada no fígado e em outros tecidos (BALLARD et al., 1989).

A IGFBP-3 funciona como a maior carreadora de IGF-1, cujas ações podem ser inibidas e/ou aumentadas (RAJARAM; BAYLINK; MOHAN, 1997). Esta proteína protege o IGF-1 da degradação e diminui a concentração de IGF-1 livre (COLLETT-SOLBERG; COHEN, 1996). Além disso, ela tem a habilidade para

interagir com os receptores celulares e aumentar o tempo de vida do IGF-1, e por meio disso, aumentar seus efeitos biológicos (KOISTINEN et al., 1996).

2.3 Atividade Física e GH

No passado, a atividade física era praticada sem nenhuma sistematização, apenas com intuito da melhora do vigor físico e busca pelo lazer. Mas ultimamente, há também uma conscientização que a prática de esportes auxilia na prevenção de doenças, principalmente metabólicas. A atividade física aeróbica regular é uma ferramenta eficaz na prevenção e tratamento de diabetes (DE FEO et al., 2006) e reduz significativamente a pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (LESNIAK; DUBBERT, 2001).

O treinamento físico, além de ser reconhecido como importante para manutenção da saúde, atua sobre a secreção do GH, bem como de outros hormônios regulatórios, de acordo com as necessidades metabólicas em situações específicas (HELED et al., 2002). Com a prática de exercício físico, a secreção do GH é estimulada (ELIAKIM et al., 1998; HYMER, 2001). O GH durante o exercício físico aumenta mais nas pessoas não condicionadas e declina mais rapidamente nas pessoas condicionadas (WILMORE; COSTILL, 2001). 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). 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).

A resposta do IGF-1 plasmática ao exercício físico não tem se mostrado consistente; alguns grupos de pesquisadores tem observado aumento, enquanto outros não observam qualquer mudança (DI LUIGI et al., 1997; NGUYEN et al., 1998; WALLACE et al., 1999). O mesmo tem ocorrido com a IGFBP-3 (COHICH; CLEMMONS, 1993; SCHWARZ et al., 1996).

O treinamento de resistência induz rápido aumento dos transportadores de glicose no músculo decorrente da translocação desses transportadores para a membrana celular (HOST et al., 1998). Este treinamento de

longa duração proporciona uma maior captação de glicose pelas células, aumentando as reservas energéticas de glicogênio muscular em ratos (ROGATTO; LUCIANO, 2001). Outra forma de adaptação ao exercício diz respeito às proteínas musculares que, em alguns casos, apresentam-se aumentadas, sendo esse aumento devido a uma maior estimulação da síntese proteica ou menor mobilização das proteínas (ROGATTO; LUCIANO, 2001).

O treinamento de resistência também tem se tornado uma importante opção no para idosos, observa-se que atenua ou reverte a redução da força e da massa muscular provocados pelo envelhecimento, bem como a diminuição da síntese de diversos hormônios, tais como o GH (CRAIG; BROWN; EVERHEART, 1989). De acordo com estudo realizado por Copeland, Consitt e Tremblay (2002), exercícios de resistência realizados por mulheres com idades de 19 a 69 anos foi eficaz em aumentar a liberação de GH após a atividade, principalmente se comparada a um protocolo de exercícios aeróbios. Apesar disso, a resposta do GH induzida por exercícios deste tipo é menor em homens e mulheres idosas (CRAIG; BROWN; EVERHEART, 1989; COPELAND; CONSITT; TREMBLAY, 2002).

Estudos destacam ainda a influência da força muscular sobre a massa óssea (BAYRAMOĞLU et al., 2005; CADORE; BRETANO; KRUEL, 2005; WARNER et al., 2006). O exercício físico exerce no sistema esquelético efeitos osteogênicos (CADORE; BRETANO; KRUEL, 2005; WARNER et al., 2006). As forças de tensão, compressão e cisalhamento e a deformação mecânica repetida das contrações musculares resultam em um aumento das correntes elétricas pulsáteis e de fluxo no osso, provocando alterações na estrutura óssea (TUREK, 1991) e exercendo influência anabólica sobre os ossos (SOUZA; LUCIANO, 2005). Em relação à natação, apesar de não haver impacto como acontece em exercício de corrida, o aumento da densidade mineral óssea pode estar ligado à intensidade da atividade muscular.

Alguns estudos têm demonstrado que roedores que praticam exercícios físicos durante a prenhez provocam uma diminuição do tamanho fetal de sua ninhada (RIBEIRO et al., 1991; RIEMANN; KANSTRUP HANSEN, 2000). Entretanto, outros investigadores não encontraram correlação entre a duração do exercício materno e o peso fetal ao nascimento (BELL; PALMA, 2000). Houghton et al. (2000) verificaram, além da diminuição do peso dos fetos e de órgãos, a redução do peso da placenta. Outro trabalho verificou uma diminuição do peso dos fetos e do

peso do fígado dos mesmos quando a mãe praticava atividade física na gestação, provavelmente devido a uma redução da circulação sanguínea para os fetos, devido a um aumento na circulação sanguínea nos músculos das mães (TURGUT et al., 2006). Além disso, os níveis plasmáticos de GH, IGF-I e IGFB-3 são maiores em mães que praticaram atividade física em esteira durante a gestação que naquelas que não praticaram, principalmente no período final da gestação (TURGUT et al., 2006).

2.4 Deficiência de GH

Em pacientes com deficiência de GH, a secreção de GH é deficiente ou ausente e é fenotipicamente manifestada na forma de falha de crescimento, pobre massa corporal magra, perfil lipídico anormal, função cardíaca prejudicada, e retardada maturação dos ossos (MEROLA et al., 1993; BOOT et al., 1997; CAPALDO et al., 1997; LONGOBARDI et al., 1998; RADOVICK; DIVALL, 2007). O tratamento da deficiência de GH, junto com o da baixa estatura proveniente de condições como a Síndrome de Turner, a Síndrome de Noonan, crianças nascidas pequenas para a idade gestacional, e adultos com deficiência de GH, envolve injeções de GH subcutâneas diariamente (POLLOCK et al., 2013). Por isso, um número considerável de formulações disponíveis comercialmente de GH tem sido produzidos, variando em termos de culturas celulares usadas para a expressão e os agentes tampões e de preservação usados no final da formulação do líquido (KAPPELGAARD et al., 2004). Os produtos são normalmente referidos como biossímelares, são intercambiáveis, e os médicos consideram que as marcas disponíveis de GH apresentam efeitos clínicos semelhantes (ROEHR, 2003).

É recomendado para quem tem deficiência de GH a utilização de Somatotrofina 0,025–0,035mg/kg/dia administrados via subcutânea à noite de 6 a 7 vezes/semana. As apresentações comerciais disponíveis no Programa de Medicamentos Excepcionais são de 4 e 12UI por frasco ampola. A fórmula de conversão é 3UI equivalem a 1mg. Existem apresentações comerciais com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado quando da prescrição e orientação ao paciente (BRASIL, 2006).

2.5 GH como Tratamento

Várias pesquisas ilustram a utilização do GH em pacientes com alguma doença, baixa estatura, mas que não tem déficit deste hormônio. Ainda que a maioria das pacientes com síndrome de Turner não tenha deficiência de hormônio de crescimento, a terapia com GH recombinante humano (hrGH), quando utilizada de maneira adequada, melhora a altura final destas pacientes (GUEDES, 2008). Também nos casos de doenças renais crônicas em crianças e adolescente, o tratamento com GH tem sido utilizado. O atraso no crescimento nessa população tem etiologia multifatorial, refletindo anormalidades no eixo GH/IGF/ IGFBP, bem como distúrbios metabólicos e nutricionais, para atingir a altura adulta normal tem-se utilizado o tratamento com GH com sucesso nestes pacientes (OLIVEIRA et al., 2008).

Esse hormônio, nos dias de hoje, é muito utilizado no combate à 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 em adultos, durante o período de transição da criança para a vida adulta, 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).

2.6 Uso indiscriminado do GH

Os benefícios do GH no organismo humano quando administrado com prescrição médica são bem evidentes, mas quando administrado sem prescrição

médica, sem levar em consideração a quantidade, qualidade e frequência de utilização, levam a dúvidas sobre os riscos à saúde do indivíduo. 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).

A busca incessante pelo melhor desempenho ou corpo esteticamente perfeito tem levado um agregado de pessoas a além de praticar atividades físicas, utilizar produtos sem prescrição médica para adquirir o melhor desempenho, ou corpo esteticamente perfeito (SOARES et al., 2010). São vários os produtos utilizados com esse fim, como o GH uma vez que esse hormônio induz aumento de massa muscular e consequentemente a força por ela gerada. Entretanto, para que isso ocorra, devem-se administrar doses acima das fisiológicas. Por isso, há o relato do uso abusivo deste hormônio por atletas para melhorar o desempenho (CLARKSON, 1991).

A melhora da força muscular obtida por um treinamento de resistência em homens saudáveis não aumentou com a administração do GH, porém aumento da massa magra foi observado em indivíduos que treinaram utilizando o GH, isto não foi devido ao acréscimo das proteínas contrácteis, mas pela retenção de fluídios ou por acúmulo de tecido conjuntivo (FRISCH, 1999).

REFERÊNCIAS

- ADAMS, G. R. Insulin-like growth factor in muscle growth and potential abuse by athletes. **Br. J. Sports Med.**, v. 34, p. 412-413, 2000.
- BALLARD, D. C. et al. On the nomenclature of the IGF binding proteins. **Acta Endocrinologica**, v. 121, p. 751-752, 1989.
- BAYRAMOĞLU, M. et al. Relationships between muscle strength and bone mineral density of three body regions in sedentary postmenopausal women. **Rheumatol. Int.**, v. 25, n. 7, p. 513-517, 2005.
- BELCHER, H. J.; ELLIS, H. Somatotropin and wound healing after injury. **J Clin. Endocrinol. Metab.**, p. 70-939, 1990.
- BELL, R.; PALMA, S. Antenatal exercise and birthweight. **Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 40, p. 70-73, 2000.
- BLETHEN, S.L. et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. **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.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SCTIE nº 67 de 06 de novembro de 2006**.: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas deficiência de hormônio do crescimento – hipopituitarismosomatropina.. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_deficiencia_do_hormonio_do_crescimento_2006.pdf. Acesso em: jan. 2013.
- 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. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 58, p. 187–207, 1996.
- COHICH, W. S.; CLEMMONS, D. R. The insulin-like growth factors. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 55, p. 131-153, 1993.
- COLLETT-SOLBERG, P.F.; COHEN, P. The role of insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. **Growth Disord.**, v. 25, p. 591-609, 1996.

- COPELAND, J. L.; CONSITT, L. A.; TREMBLAY, M. S. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. **J. Gerontol. Biol. Sci.**, v. 57A, p. B158-B165, 2002.
- 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.
- CLARKSON, P. M. Nutritional ergogenic aids: chromium, exercise, and muscle mass. **Int. J. Sport Nutr.**, v. 1, n. 3, p. 289-93, 1991.
- CRAIG, B.; BROWN, R.; EVERHEART, J. Effects of progressive resistance training on growth hormone and testosterone levels in young and elderly subjects. **Mech. Ageing Dev.**, v. 49, p. 159-169, 1989.
- DE FEO, P. et al. Exercise and diabetes. **Acta Biomed.**, v. 77, p. 14-17. 2006.
- DI LUIGI, L. et al. Growth hormone and insulin-like growth factor I responses to moderate submaximal acute physical exercise in man: effects of octreotide, a somatostatin analogue, administration. **Int. J. Sports Med.**, v. 18, p. 257-263, 1997.
- 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.
- EHRNBORG, C. et al. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis hormones and bone markers in elite athletes in response to a maximum exercise test. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, p. 394-401, 2003.
- 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.**, v. 22, n. 5, p. 106-9, 1999.
- GODFREY, R. J.; MADGWICK, Z.; WHYTE, G. P. The exercise-induced growth hormone response in athletes. **Sports Med.**, v. 33, p. 599-613, 2003.
- 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. Brás. Ci. Mov.**, v. 11, n. 3, p. 57-62, 2003.
- 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.
- HELED, Y. et al. Physical exercise prevents the development of type 2 diabetes mellitus in *Psammomysobesus*. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 282, n. 2, p. 370-375, 2002.

- HOST, H. H. et al. Rapid reversal of adaptive increases in muscle GLUT-4 and glucose transport capacity after training cessation. **J. App. Physiol.**, v. 84, p. 798-802, 1998.
- HOUGHTON, P. E. et al. Effect of maternal exercise on fetal and placental glycogen storage in the mature rat. **Can. J. Appl. Physiol.**, v. 25, p. 443-452, 2000.
- HYMER, W. Characteristics of circulating growth hormone in women after heavy resistance exercise. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 281, p. 878-887, 2001.
- ISAKSSON, O. G. Regulation of cartilage growth by growth hormone and insulin-like growth factor I. **Pediatr. Nephrol.**, v. 5, p. 451-453, 1991.
- JENKINS, P. J. Growth hormone and exercise. **Clin. Endocrinol.**, v. 50, p. 683-639, 1999.
- KAPPELGAARD, A. M. et al. Liquid growth hormone: preservatives and buffers. **Horm. Res.**, v. 62, Suppl. 3, p. 98–103, 2004.
- KOISTINEN, H. et al. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. **J. Appl. Physiol.**, v. 80, p. 760-764, 1996.
- 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. Fat metabolism in exercise - with special reference to training and growth hormone administration. **Scand. J. Med. Sci. Sports**, v. 14, p. 74-99, 2004.
- LESNIAK, K. T.; DUBBERT, P. M. Exercise and hypertension. **Curr. Opin. Cardiol.**, v. 16, p. 356-359, 2001.
- 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.
- 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.
- 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.
- NGUYEN, U.N. et al. Influence of exercise duration on serum insulin-like growth factor and its binding proteins in athletes. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 78, p. 533-537, 1998.

- OGILVY-STUART, A.L.et al. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. **J. Clin.Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 3550-3557, 1998.
- 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.
- 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.
- 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**. Wisconsin, Iowa:Brown & Benchmark: Madison,, 1990. p. 76-78, 94-95.
- 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.
- RAJARAM, S.; BAYLINK, D. J.; MOHAN, S. Insulin-like growth factor-binding protein in serum and other biological fluids: regulation and functions. **Endocr. Rev.**, v. 18, p. 801-831, 1997.
- 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.
- RIBEIRO, C. A. L. et al. Alteraciones morfológicas y esteroidéicas del epitelio lingual de fetos de rata provocadas por el ejercicio materno. **Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza**, v. 30, p. 84-90, 1991.
- RIEMANN, M. K.; KANSTRUP HANSEN, I. L. Effects on the fetus of exercise in pregnancy. **Scand. J. Med. Sci. Sports**, v. 10, p. 12-19, 2000.
- ROEHR, B. The many faces of human growth hormone. **BETA**, v. 15, n. 4, p. 12–16, 2003.

- ROGATTO, G. P.; LUCIANO, E. Efeitos do treinamento físico intenso sobre o metabolismo de carboidratos. **Rev. Bras. Ativid. Fís. Saúde**, v. 6, p. 39-46, 2001.
- ROSEN, C. J. Growth hormone and aging. **Endocrine**, v. 12, p. 197-201, 2000.
- ROSS, J. et al. Growth hormone: health considerations beyond height gain. **Pediatrics**, v. 125, n. 4, p. e906–e918, 2010.
- SCHWARZ, A. J. et al. Acute effect of brief, low and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF), I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, p. 3492-3497, 1996.
- SOARES, C.S. et al. Avaliação do consumo de suplementos alimentares por praticantes de atividade física em uma academia do estado de São Paulo. **Efdeportes Revista Digital**, n. 140, 2010.
- SOUZA, M. Z.; LUCIANO,E. Influências do Treinamento Físico sobre o crescimento ósseo de ratos diabéticos. **Saúde Rev.**, v. 7, n. 16, p. 27-35, 2005.
- TIRAPEGUI, J.; FUKUSHIMA, E.; GRIMALDI, G. Consideraciones sobre crecimiento, somatomedina y nutricion. **Arch. Latin. Nutrición**, v. 43, p. 94-104, 1993.
- TUREK, S. L. **Ortopedia**: princípios e sua aplicação. 4.ed. São Paulo: Manole, 1991. p. 250-257.
- TURGUT, S. et al. Increased plasma levels of growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 in pregnant rats with exercise. **TohokuJ. Exp. Med.**,v. 208, n. 1, p. 75-81, 2006.
- VAN CAUTER, E.; COPINSCHI, G. Interrelationship between growth hormone and sleep. **Growth Horm. IGF**, v. 10, p. 57-562, 2000.
- VAN DER LELY, A. J. Justified and unjustified use of growth hormone. **Postgrad Med. J.**, v. 80, p. 577-580, 2004.
- VANCE, M. L. Growth hormone for the elderly? **N. Engl. J. Med**, v. 323, p. 52-4, 1990.
- WALLACE, J. D. et al. Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 3591-3601, 1999.
- 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.

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

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**

3 **Título Completo**

4 Efeito da administração de hormônio do crescimento (GH) com e sem atividade física na
5 bioquímica sérica, no peso corporal, e no peso dos órgãos de ratas Wistar.

7 **Título Abreviado**

8 GH e exercício no metabolismo de ratas Wistar.

10 **Autores**

11 Marcos Oliveira Santos¹, Gabriela Azenha Milano Soriano¹, Caliê Castilho¹, Cecília Braga
12 Laposy¹, Francis Lopes Pacagnelli¹, Rosa Maria Barilli Nogueira¹, Rogério Giuffrida¹, José
13 Carlos Silva Camargo Filho², Paula de Carvalho Papa³, Heloíse Rangel Dinallo¹, André
14 Ricardo Muller Bonacasata¹, e Ines Cristina Giometti^{1a}

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

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

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

20 ^aautor para correspondência:

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

23 e-mail: inesgiometti@unoeste.br

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

26 **Palavras-chave:** obesidade, musculação, rim, fêmeas, *Rattusnovergicus*.

29 **Resumo**

30 O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da administração do GH associado ou
31 não à atividade física na bioquímica sérica, peso corporal e no peso dos órgãos de ratas
32 Wistar. Na presente pesquisa foram utilizadas 40 ratas adultas, divididas em quatro grupos
33 (n=10): CT (grupo controle); GH (grupo com administração de GH); Ex (grupo do exercício
34 físico) e ExGH (grupo com exercício físico e com administração de GH). Após 30 dias, a
35 bioquímica sérica, o peso dos animais, peso dos órgãos e comprimento e circunferência
36 abdominal foram mensurados. Foi realizada análise de variância (ANOVA), seguida do teste
37 de Tukey. Não houve diferença significativa nem no ganho de peso, nem no crescimento
38 dos animais. Houve um maior ganho de circunferência abdominal no grupo ExGH
39 comparado ao grupo GH, porém sem diferença no peso da gordura retroabdominal. O peso
40 renal do grupo GH foi maior que Ex e ExGH ($p<0,05$). A ureia sérica foi menor no grupo
41 ExGH ($p<0,05$) que nos demais grupos. O grupo Ex apresentou maior dosagem de fosfatase
42 alcalina que os demais. Conclui-se que o GH na dosagem de 0,2UI/Kg por um mês
43 associado ou não à prática de atividade física não altera o peso corporal, nem o
44 comprimento total de ratas adultas. O uso do GH sem a associação à atividade física leva a
45 um aumento do peso renal. O uso do GH combinado à atividade física diminui a ureia sérica,
46 sem alterar a creatinina. A atividade física sem a administração de GH aumenta a fosfatase
47 alcalina.

48

49 **Introdução**

50 O hormônio do crescimento (GH) é um polipeptídeo de 22 KDa secretado pela
51 hipófise anterior, é requerido para o crescimento longitudinal e certos aspectos do
52 metabolismo global (1). Segundo Wilmore e Costill(2), o GH promove o crescimento e o
53 aumento de todos os tecidos do corpo até a maturação. Os principais efeitos do GH são o
54 aumento da síntese proteica, a diminuição da degradação de proteínas, o aumento da
55 mobilização de lipídeos, a diminuição da oxidação de glicose e o aumento do
56 armazenamento de glicogênio (3). Powers e Howley (4) relataram que ocorre também

57 aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo para poupar a glicose do
58 plasma sanguíneo.

59 O GH pode diretamente exercer seus efeitos nas células alvo, ou suas ações podem
60 ser mediadas através do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), também
61 conhecido como somatomedina C (5). O GH age diretamente sobre as células do fígado,
62 ligando-se ao seu receptor (GHR) e induzindo uma série de eventos que acabam
63 resultando, por exemplo, na produção do IGF-1 (6). Os GHRs foram demonstrados em
64 diversas células, incluindo queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais (7). Os IGFs são
65 sintetizados pelo fígado, e pela maioria das células orgânicas, quando estimulados pelo GH
66 e são divididos em IGF-1 e IGF-2 (7).

67 Existem alguns fatores que estimulam a liberação de GH no organismo como,
68 hipoglicemia, exercício, sono, infusão ou administração de aminoácidos, sendo que dentre
69 estes, a hipoglicemia é o mais potente estimulante de liberação de GH (8). Durante o
70 exercício físico ocorre constante liberação de GH, e esta liberação aumenta conforme
71 aumenta o exercício (9). O GH durante o exercício físico aumenta mais nas pessoas não
72 condicionadas e declina mais rapidamente nas pessoas condicionadas (2).

73 A busca incessante pelo melhor desempenho atlético ou corpo esteticamente perfeito
74 tem levado muitas mulheres a além de praticar atividades físicas, utilizar produtos,
75 indevidamente, sem prescrição médica. São vários os produtos utilizados para esse fim,
76 como o GH. O uso do GH aumenta a massa muscular, por isso, há o relato do uso abusivo
77 deste hormônio por atletas para melhorar o desempenho (10). Entretanto, para que isso
78 ocorra, as doses administradas devem ser acima das fisiológicas.

79 A melhora da força muscular obtida por um treinamento de resistência em homens
80 saudáveis não aumentou com a administração do GH. Aumento da massa magra foi
81 observado em indivíduos que treinaram utilizando o GH, isto não foi devido ao acréscimo
82 das proteínas contrácteis, mas pela retenção de fluidos ou por acúmulo de tecido conjuntivo
83 (11).

84 O uso indiscriminado do GH pode acarretar danos à saúde do indivíduo, os alvos
85 principais do GH são os ossos e os músculos esqueléticos, estimulando o crescimento da
86 cartilagem epifisária, provocando o crescimento dos ossos longos e aumentando a massa
87 muscular.

88 Por tudo isso relatado, o objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da administração
89 do GH associado ou não à atividade física na bioquímica sérica, peso corporal e no peso
90 dos órgãos de ratas Wistar.

91

92 **Material e Métodos**

93 Na presente pesquisa foram utilizadas 40 ratas, com idade de 9 semanas,
94 provenientes do Biotério da UNOESTE- Universidade do Oeste Paulista. As ratas foram
95 mantidas em 12 caixas com 3 a 4 animais cada com marcação individual, recebendo água e
96 ração da marca Supralab® *ad libitum*, com temperatura ambiente entre 20 - 30°C e luz
97 controlada em ciclo de 12 horas (claro e escuro).

98 Os animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos (n=10): CT (grupo
99 controle sem exercício físico e sem administração de GH); GH (grupo sem exercício físico e
100 com administração de GH); Ex (grupo com exercício físico e sem administração de GH) e
101 ExGH (grupo com exercício físico e com administração de GH).

102 As ratas submetidas ao uso de 0,2 UI/Kg de hrGH subcutâneo seguindo protocolo de
103 Kaminsky et al. (12), da marca Saizen®, o medicamento foi aplicado a cada 2 dias, por 30
104 dias (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira), utilizando uma seringa de insulina. Nas
105 demais ratas, a solução fisiológica foi administrada em volume similar.

106 O exercício físico foi realizado por meio de um protocolo de atividade muscular
107 anaeróbica de saltos verticais na água segundo Malheiro et al. (13). Uma semana antes de
108 iniciar o experimento, as ratas foram adaptadas ao exercício físico na água. O treinamento
109 de adaptação consistia em realizar séries progressivas (uma, duas e três) de 10 saltos
110 verticais com coletes acomodados na região anterior ao tórax que continham uma
111 sobrecarga de 50% do peso corporal, a cada dois dias, dentro de um tubo de PVC de 25 cm

112 de diâmetro com 38 cm de água aquecida (30°C) em seu interior. Os animais eram pesados
113 em um a cada dois dias de exercício físico a fim recalcular a carga do colete. Após esta
114 adaptação, os animais foram submetidos a um protocolo de 4 séries de 10 saltos com
115 intervalo de 1 minuto entre cada série, três vezes por semana, durante 1 mês. Após a
116 prática da atividade física era realizada a secagem dos ratos.

117 Foram realizadas as medidas com fita métrica de comprimento naso-anal e de
118 circunferência abdominal na cicatriz umbilical das ratas no primeiro e último dia do
119 experimento. Ao final de um mês, as ratas foram pesadas, medidas, anestesiadas com éter
120 etílico, para não influenciar nos parâmetros bioquímicos, e então foram sacrificadas por
121 exsanguinação. Todas as ratas foram sacrificadas em diestro verificado através de citologia
122 vaginal. A citologia vaginal foi feita diariamente nas ratas, utilizando uma pipeta de Pasteur e
123 fazendo lavagens sucessivas com solução fisiológica para remover células vaginais para o
124 esfregaço vaginal em lâmina histológica. Os esfregaços foram corados com Panótico Rápido
125 (Lab.Med.Vet®) e as células analisadas em microscópio em aumento de 40x e 100x para
126 determinação da fase do ciclo estral.

127 Foi realizada colheita de sangue para bioquímica sérica da glicose, enzimas
128 hepáticas (AST – aspartato transaminase e ALT – alanina transaminase), ureia, creatinina,
129 creatina quinase (CK), creatina quinase fração músculo-cérebro (CK-MB), fosfatase alcalina
130 (FA), colesterol e triglicerídeos em tubos em tubos (Vacutainer®) sem anticoagulante, e com
131 fluoreto para a dosagem de lactato. A bioquímica sérica foi realizada por meio do método
132 colorimétrico utilizando sistemas Cobas C111®. Foram verificados os pesos em balança de
133 precisão do fígado, coração, baço, rins, útero, ovários e a gordura retroabdominal para
134 verificação se o GH iria interferir na morfometria dos animais.

135 Todos os resultados foram analisados quanto ao pressuposto de normalidade,
136 empregando-se o teste de Shapiro-Wilk ($p>0,05$). Todas as variáveis foram submetidas ao
137 teste análise de variância (ANOVA) para comparar as médias dos quatro grupos, seguida do
138 teste de Tukey. Somente para a dosagem de CK e CK-MB foi utilizada a análise não
139 paramétrica de Kruskall-Wallis. Todas as análises estatísticas foram realizadas

140 empregando-se os programas de Bioestat 5.0[®] e GraphPadInStat[®] versão 3.0. O nível de
141 significância adotado para todas as comparações foi de 5%.

142 Este experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)
143 Institucional (número do processo: 1014).

144

145 **Resultados**

146 As médias e desvios padrão do peso corporal inicial, do peso final, do ganho de peso
147 por cada aferição e o ganho de peso total das ratas estão representados na Tabela 1.
148 Houve diferença significativa nos pesos iniciais entre os grupos tratados com GH com e sem
149 atividade física.

150 A Tabela 2 apresenta as circunferências abdominais das ratas no início e no final do
151 experimento e o ganho de circunferência durante o período de quatro semanas. Quando
152 comparadas as médias e desvios-padrão das circunferências abdominais dos animais no
153 início do experimento, o grupo ExGH diferiu significativamente do grupo Ex e GH e o grupo
154 CT foi diferente significativamente do grupo GH. Em relação ao ganho de circunferência, o
155 ganho foi maior no grupo ExGH em relação ao grupo GH ($p<0,05$).

156 Na tabela abaixo (Tabela 3) está representado os valores das médias e desvios-
157 padrão referentes ao comprimento inicial, final e ao crescimento que ocorreu durante o
158 experimento. Referente ao comprimento inicial e crescimento das ratas não houve diferença
159 significativa ($p>0,05$) entre os quatro grupos. Porém, foi observado um maior comprimento
160 final no grupo GH quando comparado ao grupo Ex ($p<0,05$).

161 Os valores referentes aos órgãos das ratas estão representados na Tabela 4. Não
162 houve diferença entre os grupos na média de peso dos seguintes órgãos e tecidos: gordura
163 retroabdominal, fígado, adrenal, ovários, baço e útero ($P<0,05$) após 30 dias de
164 experimento. Houve diferença estatística significativa na média de peso dos rins, os grupos
165 com atividade física apresentaram um menor peso renal que o grupo GH.

166 Com relação aos parâmetros bioquímicos verificados nos animais, houve diferença
167 significativa na dosagem de ureia, o grupo ExGH apresentou menor valor de ureia que os

168 demais grupos. A dosagem de fosfatase alcalina também apresentou diferença entre os
169 grupos, sendo que o maior valor foi no grupo Ex diferindo significativamente dos outros
170 grupos.

171

172 **Discussão**

173 No presente trabalho, observou-se que o grupo tratado com GH e sem atividade
174 física, apesar de não apresentar diferença significativa na média de comprimento dos
175 animais, apresentou peso inicial maior ($P < 0,05$) quando comparado com o grupo tratado
176 com GH e com atividade física. Porém, não houve diferença entre os grupos no peso final,
177 nem tampouco no ganho de peso dos animais. A pesquisa de Halpern et al. (14) concluiu
178 que humanos obesos tratados com GH por três meses apresentaram uma redução
179 significativa do peso corporal. Esta diferença entre os trabalhos pode ser devida ao tempo
180 de administração do GH, que no presente as ratas do presente experimento não
181 apresentavam trabalho foi de um mês, além disso, obesidade.

182 Em relação ao ganho de circunferência abdominal, o ganho foi maior no grupo ExGH
183 em relação ao grupo GH ($p < 0,05$). A circunferência inicial do grupo ExGH era menor no
184 início do experimento, mas com o decorrer do experimento foi o grupo que mais ganhou
185 medida de circunferência abdominal. Este aumento de circunferência abdominal não foi
186 acompanhado de aumento da gordura retroabdominal, nem tampouco aumento de peso.

187 Referente ao aumento do tamanho (comprimento), não ocorreu diferenças entre os
188 grupos no crescimento dos animais. Porém, houve diferença no comprimento final entre o
189 grupo GH e Ex, em que o grupo sem atividade física, porém, recebendo GH, apresentou um
190 maior comprimento final que o grupo com atividade física sem a combinação com a
191 administração de GH. O GH liga-se ao seu receptor no fígado e em outros tecidos,
192 estimulando a síntese/secreção do IGF-1 que ao se ligar ao seu receptor origina sinais
193 intracelulares que estimulam o processo de crescimento em altura (15; 16). Além de
194 estimular o crescimento em estatura, o GH promove outros efeitos benéficos nos pacientes
195 com deficiência de GH (17). Pesquisas que administraram o GH em humanos com
196 Síndrome de Turner e sem déficit de GH obtiveram um aumento na estatura final com o
197 tratamento (18). Barreto et al. (19) publicaram que o tratamento de GH em pacientes
198 portadores de haploinsuficiência do Gene SHOX, com baixa estatura decorrente de doenças
199 crônicas, respondem bem ao tratamento.

200 Não houve diferença no comprimento dos animais entre os que praticaram atividade
201 física, quando tratados ou não com GH, pode ser que o tratamento com GH neste caso não
202 tenha provocado aumento do comprimento, pois a atividade física já leva a um aumento do
203 IGF-1. Os resultados da pesquisa de Gomes et al. (8) mostram que o treinamento físico não
204 alterou significativamente os níveis de glicose, insulina e GH no grupo diabético submetidos
205 a natação. Contudo, promoveu aumento significativo dos níveis de IGF-1 nos grupos
206 treinados.

207 Na avaliação referente ao peso dos principais órgãos e tecidos, apenas os rins
208 mostraram diferença entre os grupos, as ratas que não praticaram atividade física e
209 receberam GH apresentaram maior peso dos rins que as ratas que praticavam atividade
210 física independente da administração do GH, este resultado difere do que foi apresentado
211 na pesquisa de Rosenbloom (16), onde pessoas com problemas de crescimento tratados
212 com GH apresentaram aumento de todo o corpo e dos órgãos. Porém, os animais do
213 presente trabalho não apresentavam patologias que comprometessem o crescimento como
214 no trabalho apresentado por Rosenbloom (16).

215 O comprometimento funcional dos rins é determinado a partir do valor da creatinina
216 sérica ou do valor estimado pela coleta do “Clearance” de creatinina (20). Apesar de o grupo
217 GH apresentar maior peso renal no presente trabalho, não foi verificada diferença
218 significativa na creatinina sérica entre os grupos.

219 Não foi encontrada diferença no peso da gordura retroabdominal entre os grupos
220 deste trabalho, nem tampouco na porcentagem de triglicerídeos ou colesterol. Outros
221 autores, trabalhando com outras metodologias citam diminuição de gordura corporal com a
222 administração de GH. Fett e Rezende (21) relatam que o aumento de GH tem grande
223 influência no ganho de massa muscular, força e queima de gordura, especialmente
224 naqueles indivíduos que recebem suplementação com GH. Oliveira et al. (20) relatam que
225 as alterações características na deficiência desse hormônio na composição corporal incluem
226 redução da quantidade de massa magra (kg) e aumento do percentual de gordura. Já a
227 pesquisa de Halpern et al. (14) conclui que obesos tratados com GH por três meses

apresentaram uma redução significativa na gordura visceral e massa adiposa, e melhora do perfil lipídico. Cruzat et al. (22) sugerem que o consumo de GH mobiliza ácidos graxos livres do tecido adiposo para geração de energia aumentando a capacidade de oxidação de gordura e gerando um maior gasto energético. No estudo de Zaninelli et al.(23), utilizando a dose de 0,2 mg de GH/dia para tratamento de adultos com deficiência de GH, para normalizar IGF-1, conseguiu redução significativa da gordura corporal total (média de 2,8 kg) e da gordura do tronco (média de 1,9 kg), associadas com aumento da massa magra (média de 0,8 kg). Em outro estudo, Halpern et al. (14) demonstraram que humanos obesos tratados com GH tiveram redução de gordura corporal.

Esperava-se no presente trabalho que o GH associado à atividade física diminuisse a medida de circunferência abdominal e diminuisse a gordura retroabdominal, porém pode ser que os hormônios femininos das ratas tenham influenciado neste resultado. O tratamento com estrógenos orais, concomitante ao uso de GH em pacientes com hipopituitarismo, antagoniza as ações biológicas do GH. O estrógeno oral inibe a secreção/produção de IGF-1 por meio de efeito de primeira passagem hepática, causando aumento da secreção/produção de GH por intermédio de inibição do “feedback” negativo de IGF-1 em mulheres normais. Isso é demonstrado clinicamente por redução da massa magra, aumento da massa gorda, perfil lipídico aterogênico e prejuízo do bem-estar psicológico (24). Além disso, durante o exercício físico constante, a liberação do GH é estimulada e a quantidade deste hormônio liberada é tanto maior quanto mais intenso for o exercício. Isto ocorre porque a atividade física estimula a produção de opiáceos endógenos, que inibem a produção de somatostatina hepática, um hormônio que reduz a liberação de GH (9; 25).

Observa-se que vários trabalhos em que o GH foi administrado e/ou que foi realizado treinamento físico em animais fêmeas, as ratas são ovariectomizadas (26; 27; 28) o que infelizmente, não permite a análise da influencia dos hormônios femininos nos tratamentos. Concomitante com o presente estudo foi realizado o mesmo tratamento nos machos e o

255 resultados foram distintos, observou-se clara redução da gordura retroabdominal dos
256 animais tratados com GH e que praticaram atividade física (dados não publicados).

257 O presente trabalho encontrou diferença estatística na ureia e fosfatase alcalina
258 analisada no final do experimento. O grupo que recebeu a aplicação de GH e realizou os
259 saltos na água, apresentou-se com menor valor de ureia que os outros grupos. A
260 concentração sérica de ureia sem concomitante redução de creatinina pode estar
261 correlacionada ao metabolismo de proteínas. Em estudo de Fayh et al. (29) o GH levou a
262 hipertrofia muscular pela facilitação do transporte de aminoácidos para o interior da célula,
263 estimulando o metabolismo de gorduras. Na dosagem de fosfatase alcalina, o grupo de
264 animais com atividade física e sem hormônio apresentaram um valor maior que os outros
265 grupos.

266

267 **Conclusão**

268 Conclui-se que a utilização de GH na dosagem de 0,2UI/Kg por um mês associado
269 ou não à prática de atividade física não altera o peso corporal, nem o comprimento total de
270 ratas adultas. O uso do GH sem a associação à atividade física leva a um aumento do peso
271 renal. O uso do GH combinado à atividade física diminui a ureia sérica, sem alterar a
272 creatinina. A atividade física sem a administração de GH aumenta a fosfatase alcalina.

273

274 **Referências Bibliográficas**

- 275 1. **Carter-SU C, Schwartz J, Smit LS** 1996 Molecular mechanism of growth hormone
276 action. *Annu Rev Physiol* 58:187–207
- 277 2. **Wilmore JH, Costill DL** 2001 Fisiologia do Esporte e do Exercício - 4^a Edição. São
278 Paulo
- 279 3. **Kopple JD** 1992 The rationale for the use of growth hormone or insulin-like growth
280 factor I in adult patients with renal failure. *Miner ElectrolyteMetab* 18:269-275
- 281 4. **Powers SK, Howley ET** 1990 Exercise Physiology: Theory and application to fitness
282 and performance. Brown & Benchmark: Madison, Wisconsin, Iowa. pp.76-78; 94-95
- 283 5. **Park JHY, Vanderhoff J** 1996 Growth hormone did not enhance mucosal
284 hyperplasia after small-bowel resection. *Scand J Gastroenterol* 31:349-354

285

286

287

288

289

- 290 6. **Vance ML** 1990 Growth hormone for the elderly? N Engl J Med 323:52-54
291
292 7. **Lobie PE, Breipohl W, Lincoln DT** 1990 Localization of the growth hormone
293 receptor/binding protein in skin. J Endocrinol 126:467-472
294
295 8. **Gomes JR, Caetano FH, Hermini HA, Rogatto GP, Luciano E** 2003 Efeitos do
296 treinamento físico sobre o hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento
297 semelhante à insulina (IGF-1) em ratos diabéticos. R BrasCiMov 11:57-62
298
299 9. **Deuschle M, Blum WF, Frydryk J, Orskov H, Schweiger U, Weber B, Korner A,**
300 **Gotthardt U, Schmider J, Standhardt H, Heuser I** 1998 Endurance training and its
301 effect upon the activity of the GH-IGFs system in the elderly. International Journal of
302 Sports Medicine 19:250-253
303
304 10. **Clarkson PM** 1991 Nutritional ergogenic aids: chromium, exercise, and muscle
305 mass. Int J Sport Nutr UNITED STATES 1:289-293
306
307 11. **Frisch H** 1999 Growth hormone and body composition in athletes. J Endocrinol
308 Invest ITALY 22:106-109
309
310 12. **Kaminsky P, Walker PM, Deibener J, Barbe F, Jeannesson E, Escanye JM,**
311 **Dousset B, Klein M** 2012 Growth hormone potentiates thyroid hormone effects on
312 post-exercise phosphocreatine recovery in skeletal muscle. Growth Hormone & IGF
313 Research 22:240-244
314
315 13. **Malheiro COM, Giacomini, CT, Justulin, LA, Delella, FK, Dal-Pai-Silva, Maeli FSL**
316 2009 Calcaneal tendon regions exhibit different MMP-2 activation after vertical
317 jumping and treadmill running. The anatomical record 292:1656-1662.
318
319 14. **Halpern A, Mancini MC, Cercato C, Villares SMF, Costa APAC** 2006 Efeito do
320 hormônio de crescimento sobre parâmetros antropométricos e metabólicos na
321 obesidade andróide. ArqBrasEndocrinolMetabol 50:68-73
322
323 15. **Kemp SF** 2009 Insulin-like growth factor-I deficiency in childrenwith growth hormone
324 insensitivity: current and future treatment options. BioDrugs 23:155-163
325
326 16. **Rosenbloom AL** 2009 Mecasermin (recombinant human insulin-like growth factor I).
327 AdvTher 26:40-54
328
329 17. **Portes ES, Barbosa E** 2008 Condução do tratamento com hormônio de crescimento
330 (GH) nos pacientes com diagnóstico de deficiência GH (DGH) durante o período de
331 transição da criança para o adulto. ArqBrasEndocrinolMetab 52:854-860
332
333 18. **Guedes AD, Bianco B, Callou EQ, Gomes, AL, Li pay, MVN, Verresch ITN2008 O**
334 Hormônio de Crescimento na Síndrome de Turner: Dados e
335 Reflexões. ArqBrasEndocrinolMetab 52:757-764
336
337 19. **Barreto AMB, Bigolin MCB, Ramos JCRR, Machado LPRRM, Letícia RSSRBS,**
338 **Boguszewski MCSB** 2008 Unidade de endocrinologia pediátrica do departamento
339 de pediatria da universidade federal do Paraná. ArqBrasEndocrinolMetab 52:774-782
340
341 20. **Oliveira JNC, Miachon AAS, Castro AMS, Belanger VMS, JuniorGG** 2008 Baixa
342 Estatura na Doença Renal Crônica: Fisiopatologia e Tratamento com Hormônio de
343 Crescimento. ArqBrasEndocrinolMetab 52:783-791
344

- 345 21. **Fett CA, Rezende WCR** 2001 A termogênese como recurso de intervenção eficiente
346 para o combate e controle da obesidade. Min EducFis 9:83–106
347
348 22. **Cruzat VF, Júnior JD, Tirapegui J, Schneide CDS** 2008 Hormônio do crescimento
349 e exercício físico: considerações finais. RevBrasCiencFarm 44:549-562
350
351 23. **Zaninelli DCT, Meister, LHF, Radominski RB, Borba VZC, Souza AM,
352 Boguszewski CL** 2008 Eficácia, Segurança e Aderência ao Tratamento de Longo
353 Prazo com Hormônio de Crescimento (GH) em Adultos com Deficiência de GH.
354 ArqBrasEndocrinolMetab 52:879-888
355
356 24. **Isotton AL, WendeR, MCO, Czepielewski MA** 2008 Influências da Reposição de
357 Estrógenos e Progestágenos na Ação do Hormônio de Crescimento em Mulheres
358 com HipopituitarismoArqBrasEndocrinolMetab 52:901-916
359
360 25. **Mcardle WD, Katch FI, Katch VL** 1988 Fisiologia do exercício: energia, nutrição e
361 desempenho físico. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
362
363 26. **Barengolts EI, Curry DJ, Bapna MS, Kukreja SC** 1993 Effects of endurance
364 exercise on bone mass and mechanical properties in intact and
365 ovariectomized rats. J Bone Miner Res 8:937–942
366
367 27. **Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Thomas H, Skottner A, Dequeker J,
368 Mosekilde Li, Einhorn TA, Bouillon, R** 1996 Effects of recombinant human growth
369 hormone and insulin-like growth factor-I, with or without 17b-estradiol, on bone and
370 mineral homeostasis of aged ovariectomized rats. J Bone Miner Res 11:1723–1735
371
372 28. **Mosekilde LI, Thomsen JS, Orhii, PB, KaluDK** 1998 Growth hormone increases
373 vertebral and femoral bone strength in osteopenic, ovariectomized, aged rats in a
374 dose-dependent and site-specific manner. Bone 23:343-352
375
376 29. **Fayh APT, Friedman R, Sapata KB, OliveiraAR** 2007 Efeitos de suplementação
377 oral de L-arginina sobre a secreção de hormônio do crescimento e fator de
378 crescimento semelhante a insulina em adultos. ArquBrasEndocrinolMetabol 51:587-
379 592
380
381
382

383 **Tabela 1** – Médias e desvios-padrões do grupo de ratas fêmeas, referente ao peso inicial,
 384 final, ganho de peso em aferição e o ganho de peso total, após o período de quatro
 385 semanas de experimento.

Grupos	Peso Inicial (g)	Peso Final (g)	Ganho de peso / aferição (g)	Ganho de peso total (g)
CT	185,20±13,84 ^{AB}	222,15±16,08 ^A	5,28±1,20 ^A	36,95±8,41 ^A
GH	198,80±12,19 ^A	233,32±11,41 ^A	4,93±1,63 ^A	34,52±11,38 ^A
Ex	185,30±12,68 ^{AB}	220,49±18,21 ^A	5,08±0,95 ^A	35,19±6,65 ^A
ExGH	183,90±9,79 ^B	223,19±20,53 ^A	5,61±2,80 ^A	39,29±19,60 ^A

386 CT (animais sem exercício físico sem administração de hormônio), GH (animais sem exercício físico e
 387 com administração do hormônio do crescimento), Ex (animais submetidos ao exercício físico e sem
 388 administração de hormônio), ExGH (animais submetidos à atividade física e à aplicação de hormônio
 389 do crescimento). Valores na mesma coluna seguidos de letras maiúsculas diferem estatisticamente
 390 ($p>0,05$).
 391

392

393 **Tabela 2** – Médias e desvios-padrão das circunferências abdominais no início e no término
 394 do experimento e o ganho de circunferência das ratas após o período de quatro semanas.

Grupos	Circunferência Inicial (cm)	Circunferência Final (cm)	Ganho total (cm)
CT	11,55±0,55 ^{BC}	14,25±1,06 ^A	2,70±0,71 ^{AB}
GH	12,55±0,44 ^A	15,04±0,90 ^A	2,49±1,11 ^B
Ex	12,00±0,85 ^{AB}	14,75±0,82 ^A	2,75±1,01 ^{AB}
ExGH	11,17±0,35 ^C	14,83±0,71 ^A	3,67±0,75 ^A

395 CT (animais sem exercício físico sem administração de hormônio), GH (animais sem exercício físico e
 396 com administração do hormônio do crescimento), Ex (animais submetidos ao exercício físico e sem
 397 administração de hormônio), ExGH (animais submetidos à atividade física e à aplicação de hormônio
 398 do crescimento). Valores na mesma coluna seguidos de letras maiúsculas diferem estatisticamente
 399 ($p>0,05$).
 400

401 **Tabela 3** – Médias e desvios-padrão dos comprimentos iniciais, finais e do crescimento das
 402 ratas após o período de quatro semanas de experimento.

Grupos	Comprimento Inicial (cm)	Comprimento Final (cm)	Crescimento (cm)
CT	$19,15 \pm 1,06^A$	$21,25 \pm 0,79^{AB}$	$2,10 \pm 1,47^A$
GH	$18,80 \pm 0,92^A$	$21,85 \pm 0,53^A$	$3,05 \pm 1,04^A$
Ex	$18,85 \pm 0,82^A$	$20,95 \pm 0,64^B$	$2,10 \pm 0,91^A$
ExGH	$19,45 \pm 0,60^A$	$21,72 \pm 0,71^{AB}$	$2,33 \pm 0,87^A$

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

408

409 **Tabela 4** – Médias e desvios-padrão referente ao peso de órgãos, gordura retroabdominal e
 410 glândula adrenal das ratas, após o período de quatro semanas de experimento.

morfometria (g)	CT	GH	Ex	ExGH
Rim	$1,57 \pm 0,10^{ab}$	$1,68 \pm 0,11^a$	$1,49 \pm 0,14^b$	$1,53 \pm 0,12^b$
Gordura	$1,54 \pm 0,78^a$	$1,50 \pm 0,51^a$	$1,57 \pm 0,48^a$	$1,48 \pm 0,49^a$
Fígado	$8,39 \pm 3,09^a$	$9,96 \pm 0,69^a$	$9,13 \pm 1,23^a$	$8,89 \pm 0,82^a$
Adrenal	$0,10 \pm 0,02^a$	$0,10 \pm 0,01^a$	$0,14 \pm 0,10^a$	$0,10 \pm 0,02^a$
Ovário	$0,16 \pm 0,24^a$	$0,08 \pm 0,01^a$	$0,16 \pm 0,22^a$	$0,09 \pm 0,02^a$
Baço	$0,51 \pm 0,06^a$	$0,57 \pm 0,10^a$	$0,52 \pm 0,07^a$	$0,49 \pm 0,06^a$
Útero	$0,45 \pm 0,05^a$	$0,49 \pm 0,07^a$	$0,45 \pm 0,05^a$	$0,43 \pm 0,11^a$

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

416

417

418 **Tabela 5** – Médias e desvios-padrão referente a analise dos componentes do sangue das
 419 ratas, após o período de quatro semanas de experimento.

Parâmetros	CT	GH	Ex	ExGH
Glicose (mg/dL)	133,56±17,74 ^a	124,80±17,02 ^a	144,30±27,47 ^a	143,44±11,35 ^a
AST (UI/L)	127,21±87,09 ^a	145,56±72,49 ^a	100,06±18,30 ^a	106,17±26,61 ^a
ALT (UI/L)	76,75±9,22 ^a	80,56±12,82 ^a	80,00±20,65 ^a	75,33±10,28 ^a
CK (UI/L)	248,74±361,37 ^a	161,76±101,52 ^a	128,15±64,64 ^a	160,78±81,63 ^a
CK-MB (UI/L)	85,43±105,81 ^a	56,18±33,47 ^a	79,39±79,28 ^a	46,37±5,00 ^a
Ureia (mg/dL)	55,88±5,48 ^b	56,56±8,95 ^b	57,55±4,96 ^a	47,61±4,46 ^b
Creatinina (mg/dL)	0,66±0,26 ^a	0,54±0,05 ^a	0,61±0,04 ^a	0,59±0,06 ^a
FA (UI/L)	103,36±36,61 ^b	113,63±33,11 ^b	195,22±72,25 ^a	106,94±21,42 ^b
Lactato (mg/dL)	56,76±17,42 ^a	55,60±15,37 ^a	59,54±15,81 ^a	53,49±19,45 ^a
Colesterol (mg/dL)	89,29±16,53 ^a	96,00±24,50 ^a	95,30±17,07 ^a	92,59±23,06 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	129,00±52,09 ^a	110,80±50,20 ^a	130,50±36,47 ^a	121,89±25,51 ^a

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

ANEXO

Normas do periódico Endocrinology

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. SystemeInternationale (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., $F_{x,x} = \text{xxx}$, $P < .xx$; or $t_x = \text{xxx}$, $P < .xx$). 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 Cenveo Publisher Services, (June.Billman@cenveo.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 Cenveo Publisher Services, (June.Billman@cenveo.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.