

Hormônio do Crescimento e Exercício Físico

Daniele Leão Ignacio¹ & Flavia Lucia Conceição²

¹Universidade de Brasília (UnB) – Departamento de Ciências Fisiológicas – Instituto de Biologia, Brasília - Brasil.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Departamento de Medicina Interna do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCCF) – Divisão de Endocrinologia - Rio de Janeiro - Brasil.

Correspondência para: igdani18@gmail.com

Submetido em 6 de junho de 2018

Primeira decisão editorial em 13 de junho de 2018

Aceito em 25 de junho de 2018

RESUMO

O exercício físico é um potente estímulo fisiológico para a secreção de GH, e tanto o exercício aeróbico quanto o exercício de força são capazes de aumentar a sua secreção. Entretanto, a idade, o sexo, o nível de aptidão física e o percentual de gordura são fatores que interferem na secreção de GH em resposta ao exercício. Existe uma relação linear entre intensidade do exercício aeróbico e magnitude de aumento do GH. Em relação ao exercício de força, é importante controlar o tempo de intervalo entre as séries, a carga e a frequência da sessão de treino para que ocorra aumento de GH. O eixo GH/IGF-1 exerce efeitos metabólicos a curto e a longo prazo que são importantes durante e após o exercício, como por exemplo a regulação do metabolismo de substratos, favorecendo a mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo para a geração de energia, aumentando a oxidação da gordura e o gasto energético. O exercício regular também pode aumentar a taxa de secreção de GH durante 24h, contribuindo para as adaptações ao treinamento. Os efeitos da reposição de GH em pessoas que apresentam deficiência deste hormônio mostram diversos efeitos relacionados a melhora da composição corporal e da capacidade física, porém nem sempre esses efeitos podem ser vistos em sujeitos saudáveis e muito menos traduzidos em performance física. Mesmo assim, o abuso de GH no meio esportivo profissional e por entusiastas da atividade física não é algo incomum. Sendo assim, esta revisão pretende mostrar: 1) as evidências sobre a influência do exercício físico aeróbico e de força, tanto agudo quanto crônico, na secreção de GH; 2) descrever os mecanismos que regulam a secreção fisiológica de GH e que podem influenciar na resposta da secreção do GH ao exercício; 3) abordar os efeitos do GH no metabolismo em repouso e durante o exercício e 4) entender os motivos que justificam seu uso e abuso por atletas e entusiastas da atividade física.

Palavras-chave: GH/IGF-1, Exercício Físico, Respostas ao exercício agudo e treinamento.

Growth Hormone and Physical Exercise

Daniele Leão Ignacio¹&Flavia Lucia Conceição²

¹ Universidade de Brasília (UnB) – Departamento de Ciências Fisiológicas – Instituto de Biologia. Brasília - Brasil.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Departamento de Medicina Interna do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCCF) – Divisão de Endocrinologia - Rio de Janeiro - Brasil.

Correspondence to: igdani18@gmail.com

Submitted in June 6th, 2018

First editorial decision in June 13th, 2018

Accepted in June 25h 2018

ABSTRACT

Physical exercise is a potent physiological stimulus for GH secretion, and both aerobic and strength exercise are able to increase its secretion. However, age, sex, physical fitness levels and fat percentage are factors that interfere with GH secretion in response to exercise. There is a linear relationship between aerobic exercise intensity and magnitude of GH increase. In relation to the strength, it is important to control the interval time between the series, the load and the frequency of the training session in order to increase GH. The GH / IGF-1 axis exerts short-term and long-term metabolic effects that are important during and after exercise, such as regulation of substrate metabolism, driving the mobilization of free fatty acids from adipose tissue for energy generation, increasing fat oxidation and energy expenditure. Regular exercise can also increase the rate of GH secretion for 24 hours, contributing to adaptations to training. The effects of GH replacement on people who are deficient in this hormone show several effects related to improvement of body composition and physical capacity, but not always these effects can be seen in healthy subjects, much less translated into physical performance. Even so, GH abuse in the professional sports environment and by physical activity enthusiasts is not uncommon. Thus, this review intends to show: 1) the evidence on the influence of aerobic physical exercise and both acute and chronic strength exercise on GH secretion; 2) describe the mechanisms that regulate the physiological secretion of GH and that can influence the response of GH secretion to exercise; 3) to address the effects of GH on resting and exercise metabolism and 4) to understand the reasons that justify its use and abuse by athletes and physical activity enthusiasts.

Keywords:GH/IGF-1, Physical Exercise, Responses to exercise

INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH, do inglês, growthhormone) é um peptídeo de cadeia simples com 191 aminoácidos, produzido e secretado por um tipo de célula endócrina denominada somatotrofo, esta célula está localizada na porção anterior da hipófise, que é uma glândula situada na base do cérebro (Davidson 1987). O exercício físico é um potente estimulador da síntese e secreção de GH e diversas variáveis metodológicas do treinamento, tais como intensidade, volume e frequência (Mulligan et al. 1996; Liu et al. 2007) regulam a secreção do GH pós esforço. Porém, alguns aspectos fisiológicos, ainda permanecem controversos, incluindo fatores que regulam sua síntese e efeitos no metabolismo de substratos. Mesmo assim, o abuso do GH é grande por parte de atletas e por praticantes de atividade física, provavelmente por se acreditar que os efeitos observados em pessoas com DGH (deficiência do hormônio do crescimento) podem ser extrapolados para indivíduos saudáveis e traduzidos em aumentos de performance (Graham et al. 2008).

Sendo assim, esta revisão tem como objetivo mostrar as evidências que existem na literatura sobre a influência do exercício físico aeróbio e de força, tanto agudo quanto crônico, na secreção de GH, descrever os mecanismos que regulam a secreção fisiológica de GH e que podem influenciar na resposta de secreção do GH ao exercício. Além disso, serão abordados os motivos que justificam o uso e abuso de GH por atletas e entusiastas da atividade física.

Mecanismo de ação do hormônio do crescimento

Os hormônios ligam-se a receptores cognatos para exercerem seus efeitos biológicos (Fig.1). No caso do GH, a sinalização se dá a partir da ligação ao seu receptor (GHR), o qual pertence a classe I da superfamília dos receptores de citocinas, localizado na membrana plasmática de tecidos-alvo (Brooks e Waters 2010). Como resultado, ocorre ativação da molécula adjacente Janus cinase 2 (Jak 2), proteína com atividade tirosina cinase presente no citoplasma, associada ao GHR. Uma vez ativada, Jak 2 fosforila os resíduos tirosina do GHR, os quais por sua vez recrutam membros da família das STATs, que são proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição. Das várias existentes (1, 2, 3, 4, 5a, 5b e 6), a STAT5b tem sido amplamente associada às ações do GH, embora outras também sejam recrutadas pelo GHR fosforilado (1, 3 e 5a) (Smit et al. 1996). A fosforilação das STATs pela Jak2 resulta em sua dissociação do receptor (Hansen et al. 1996), dimerização e translocação para o núcleo onde se ligará ao DNA em regiões promotoras de genes responsivos ao GH para regular a sua transcrição (Herrington Carter-Su 2001), como o do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1, do inglês, insulin-like growth factor-1), subunidade ácido lábil (ALS, do inglês, acid-labile subunit) e supressor da sinalização de citocina (SOCS, do inglês, suppressor of cytokine signaling). As proteínas SOCS são uma família de reguladores negativos, que dentre outras funções, são responsáveis pela inibição da cascata de sinalização do GH (Hansen et al. 1996) (Figura 1). Fosfotirosinas fosfatases também regulam a via negativamente (Stofega et al. 2000). Em paralelo à via Jak2/STAT, o GHR também pode se ligar à tirosina cinase Src e ativar outras vias alternativas de sinalização (Lanninge Carter-Su 2007). O GHR é amplamente expresso no fígado, rim, tecido adiposo, intestino, pulmão, pâncreas, cartilagens e músculo esquelético (A. Giustina, Mazziotti, e Canalis 2008). O GH circula no sangue tanto na forma livre como na ligada e a proteína ligadora do GH é denominada GHBP (GH-binding protein) (Amit, Youdim, e Hochberg 2000). Em humanos, a GHBP é gerada por clivagem proteolítica do domínio extracelular do GHR (Clark et al. 1996); já em roedores, deriva de splicing alternativo do mRNA do GHR (Amit, Youdim, e Hochberg 2000). As GHBPs são sintetizadas principalmente no fígado, embora tecidos extra-hepáticos,

tais como o músculo e o tecido adiposo, contribuam para os níveis circulantes de GHBP (Leung et al. 2003). Níveis séricos de GHBP servem como marcador da expressão do receptor de GH (GHR) e da responsividade ao GH em um determinado tecido (Amit, Youdim, e Hochberg 2000). A função das GHBPs não são ainda totalmente entendidas, embora se saiba o seu papel em modular a atividade do GH, seja por prolongar sua meia vida ou reduzir a possibilidade de interação com o GHR (BAUMANN, AMBURN, e SHAW 1988).

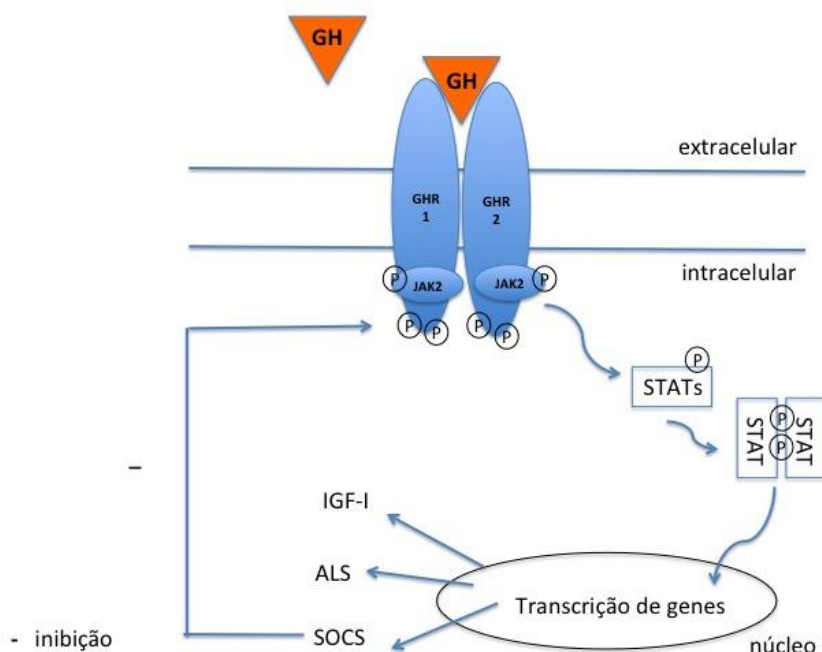


Figure 1. Mecanismo de ação do hormônio do crescimento.

Regulação neuroendócrina do eixo GH/IGF1

Em nível central, 3 neuropeptídeos regulatórios controlam a secreção do GH, são eles: hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH, do inglês, growthhormonereleasinghormone), somatostatina e a forma acilada do peptídeo endógeno ghrelina, secretada e produzida pelo estômago e em diversos outros tecidos, inclusive o hipotálamo (GiustinaeVeldhuis 1998; Ferrini et al. 2009). (Fig. 2)

A localização neuroanatômica do GHRH e da somatostatina e evidências funcionais sugerem interação sináptica bidirecional entre os dois sistemas peptidérgicos (Muller, Locatelli, eCocchi 1999). O GHRH estimula a síntese e secreção de GH, já a somatostatina inibe a secreção de GH diretamente nos somatotrofos, não tendo efeito inibitório sobre a síntese. Já a ghrelina, assim como peptídeos sintéticos análogos conhecidos como secretagogos de GH (GHS) ou peptídeos liberadores de GH (GHRP), podem agir de maneira sinérgica com o GHRH estimulando a secreção hipofisária de GH (Pritzlaff-Roy et al. 2002). A somatostatina também antagoniza a atividade secretagoga de GH da ghrelina, antagoniza também a secreção de GHRH e inibe a secreção de ghrelina pelo estômago (Farhy, Bowers, eVeldhuis 2007).

O eixo GH-IGF1 é sustentado por mecanismos de retroalimentação negativa do GH circulante e do IGF-1, sobre o IGF-1 falaremos mais a frente (Veldhuis et al. 2001). A

regulação do feedback acontece em nível hipotalâmico, através do GH, e hipofisário, através do IGF-1, embora sua ação em promover o feedback aconteça também em nível hipotalâmico (Figura 2). Fatores metabólicos também desencadeiam feedback negativo, tais como: glicose e ácido graxo livre (Baumann 2012b).

A secreção de GH ocorre de forma pulsátil em homens e mulheres, com o maior pico ocorrendo no início do sono de ondas lentas (estágio IV) (Hartman et al. 1991), entretanto é característica do padrão de secreção masculino a presença de um pulso noturno dominante. Já em mulheres, a secreção de GH é mais contínua e irregular, com pulsos de amplitude similar durante as 24 horas do dia (Jaffe et al. 1998; Pincus et al. 1996). Além disso, as mulheres possuem maiores concentrações séricas basais de GH quando comparadas com os homens, assim como maiores concentrações de GH durante 24 horas (K. Y. Ho et al. 1987; L Wideman et al. 1999). Porém, mulheres são menos responsivas que os homens ao tratamento com GH, acarretando em menor produção de IGF-1 em resposta ao GH (Burman et al. 1997), mas o mecanismo envolvido é pouco compreendido.

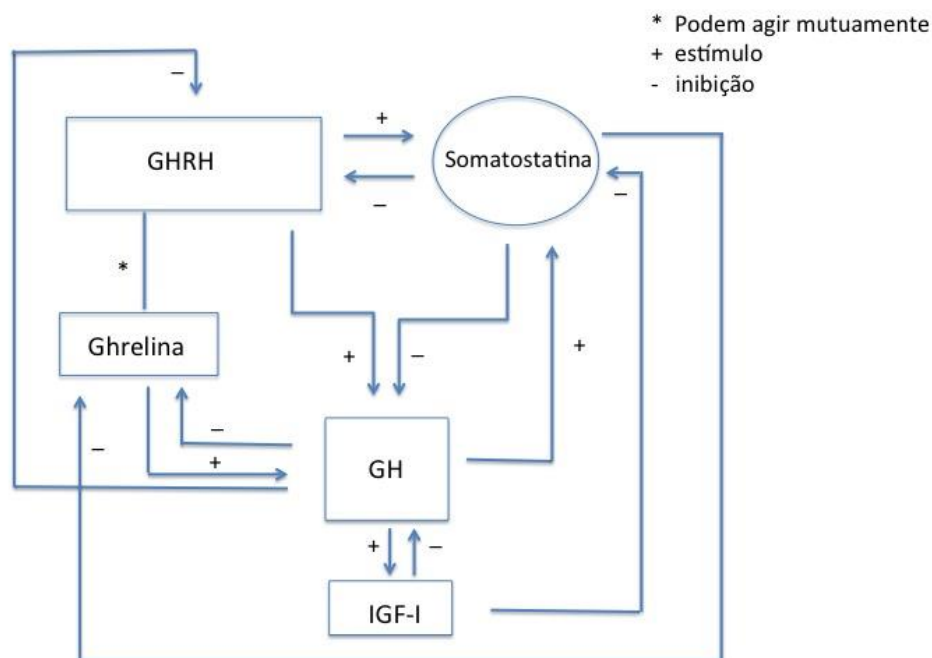


Figure 2. Regulação da secreção do GH.

Outros fatores que regulam o eixo GH/IGF1

Além da interação dos neuropeptídeos reguladores principais citados acima, alguns neurotransmissores, hormônios circulantes e outros fatores modulam a secreção de GH (aGiustinaeVeldhuis 1998).

A secreção de GH atinge seu pico durante a adolescência e declina cerca de 14% por década a partir dos 30 anos, logo esteroides sexuais são importantes reguladores positivos da secreção de GH. Além disso os hormônios tireoidianos possuem papel essencial na síntese e secreção de GH. A tireoidectomia de ratos causa declínio no conteúdo hipofisário de GH e a terapia de reposição com hormônios tireoidianos reverte esse efeito (SolomoneGreep 1959). Em crianças com hipotireoidismo, a reposição com hormônios tireoidianos melhora a resposta

do GH a diversos estímulos (Katz et al. 1969). A administração aguda de glicocorticóide estimula a secreção de GH, porém quando administrado cronicamente inibe. A exposição a doses supra fisiológicas de glicocorticóides também retarda o crescimento, como observado na síndrome de Cushing (Rosenfeld 2005).

Uma série de neuropeptídios e neurotransmissores estão envolvidos na regulação da secreção de GH agindo em nível hipotalâmico via neurônios somatostatinérgicos e via GHRH (Fanciulli, Delitala, e Delitala 2009). Neurônios α 2-adrenérgicos estimulam, enquanto α 1 e β 2 inibem a secreção de GH (Ghigo et al. 1990). Vias dopaminérgicas causam aumento agudo da secreção de GH (Vance et al. 1987). A transmissão colinérgica está envolvida na secreção de GH, visto que um inibidor de colinesterase conhecido como piridostigmina, estimulou a secreção basal de GH, além de aumentar a resposta do GH a alguns secretagogos (Müller, Locatelli, e Cocchi 1999). Parece haver também papel estimulatório da histamina e da serotonina na secreção de GH (Fanciulli, Delitala, e Delitala 2009). Opiáceos e opióides endógenos estimulam a secreção de GH em animais. Em humanos, a administração de um análogo da encefalina leva ao aumento da liberação de GH (Stubbs et al. 1978). Galanina, um neuropeptídeo presente no hipotálamo, aumenta a secreção de GH, além de aumentar a resposta do GH ao GHRH em homens saudáveis (Giustina e Veldhuis 1998). Aminoácidos também são capazes de aumentar a secreção de GH, sendo o aminoácido essencial arginina o mais potente. Todos esses estímulos parecem ser mediados pela somatostatina hipotalâmica, via diminuição de seu tônus supressor no hipotálamo (Ghigo et al. 1990).

Níveis de glicose na corrente sanguínea, assim como ácidos graxos livres regulam a secreção de GH. Em homens, hiperglicemia causa supressão transitória de GH de 1-3 horas, seguida de aumento 3-5 horas após a infusão de glicose. Por outro lado, a hipoglicemia aumenta agudamente a secreção de GH (Goldenberg e Barkan 2007), porém repetidos períodos de hipoglicemia reduz a secreção de GH em resposta a um novo estímulo (Oliver et al. 2010). Interessantemente, indivíduos com sobrepeso submetidos a 25% de restrição calórica não aumentaram a secreção de GH, mas o GH foi capaz de aumentar quando combinaram restrição calórica e exercício físico (Redman et al. 2010).

Muito usado na clínica e considerado padrão ouro, o teste de insulina para avaliar a secreção de GH é baseado neste princípio, já que a infusão de insulina é capaz de rapidamente diminuir os níveis séricos de glicose. Por fim, a elevação de ácidos graxos livres é um forte inibidor da liberação de GH em humanos e condições que podem gerar elevações crônicas de ácidos graxos livres, como obesidade, podem suprimir a secreção de GH (Goldenberg e Barkan 2007). Por outro lado, agentes antilipolíticos, como o acipimox, capazes de reduzir significativamente os níveis séricos de ácidos graxos livres, estimulam a secreção de GH em obesos (Kreitschmann-Andermahr et al. 2010).

Além disso, diversos fatores fisiológicos modulam a secreção de GH, tais como: idade, sexo, nutrição, sono, composição corporal, esteroides sexuais, insulina e nível de condicionamento físico (Laurie Wideman et al. 2006). É importante ressaltar que a obesidade, principalmente o aumento da gordura visceral, é um importante regulador negativo da secreção de GH, enquanto que o condicionamento físico, avaliado pelo consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.), é um dos principais determinantes positivos da secreção de GH (N Vahl et al. 1996).

Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1)

Antigamente achava-se que o GH exercia seus efeitos somente através da geração de IGF-1 pelo fígado, a esta descoberta foi dada o nome de “hipótese da somatomedina” (Denkoe e Bergental 1955). Com o passar do tempo essa hipótese original evoluiu dando lugar à “teoria do efeito dual”, propondo uma forma alternativa de regulação, na qual o GH

exerceria seus efeitos diretamente nos tecidos periféricos alvo ou através do IGF-1, que poderia ser produzido tanto pelos tecidos-alvo, quanto pelo fígado em resposta à ação do GH (Green, Morikawa, e Nixon 1985). Hoje, sabe-se que o GH, além de estimular a síntese hepática de IGF-1, estimula a formação do complexo ternário de ligação ao IGF, que inclui a subunidade ácido lábil (ALS, do inglês, acidlabilesubunit) e IGFBP-3 (do inglês, insulin-likegrowthfactorbinding protein-3), cuja principal função é estabilizar o IGF sérico. Hoje, sabe-se que o crescimento somático deve-se tanto à produção endócrina de IGF-1 quanto à ação local autócrina e parácrina do sistema GH/IGF-1. Além do mais, evidências apontam para efeitos importantes do IGF-1 independentes de GH (EwtoneFlorini 1981; Florini, Ewton, eCoolican 1996).

Efeitos biológicos do GH

O GH possui efeitos que são evidentes durante a adolescência, porém na vida adulta ele continua sendo responsável por diversas ações metabólicas importantes. O resumo dos seus efeitos biológicos encontra-se na Figura 3.

Há ações do GH que também podem ser independentes de IGF-1, tais como suas ações lipolítica, hiperglicemiante e na homeostase do sódio. A administração de GH causa hiperinsulinemia e impede a ação supressora da produção de glicose hepática pela insulina, inibindo também a ação da insulina na captação e oxidação de glicose (K. K. Ho, O'Sullivan, e Hoffman 1996).

O GH é hiperglicemiante, isso leva ao aumento de insulina. Para exercer esse efeito (hiperglicemiante) ele atua no músculo, no tecido adiposo e no fígado. No músculo e no tecido adiposo o GH impede a captação e a oxidação de glicose, esse efeito é antagônico ao da insulina. No fígado ele também antagoniza as ações da insulina, pois aumenta a produção de glicose hepática através do aumento da glicogenólise e da gliconeogênese (GhanaateTayek 2005; Kaplan et al. 2008), contribuindo ainda mais para o efeito hiperglicemiante e levando em consequência ao aumento da insulina para tentar reduzir a glicemia (Sperling, 2016). Por outro lado, o GH também controla a produção de IGF-1 que possui efeitos semelhantes à insulina no metabolismo (Vijayakumar et al. 2010). Assim, o GH promove resistência à insulina, mas afetando somente o metabolismo de carboidratos. Em relação ao metabolismo de proteínas, o GH promove um balanço nitrogenado positivo, estimulando a síntese de proteínas no músculo.

A lipólise é estimulada no tecido adiposo pelo GH e esse efeito contribui para a economia de glicose e aminoácidos (Sperling, 2016). Além disso, os efeitos lipolíticos do GH são mais pronunciados no tecido adiposo visceral e em menor extensão no tecido adiposo subcutâneo (Freda et al. 2008). O GH também causa retenção de sódio que ocorre em parte pela ativação do sistema renina-angiotensina (K. K. Ho, O'Sullivan, e Hoffman 1996). Todos esses efeitos são efeitos diretos exercidos pelo GH.

Reduções na força e na tolerância ao exercício podem ser explicados devido a massa magra estar diminuída em pacientes DGH, sendo difícil determinar de forma segura a redução da massa magra nesses pacientes ou o aumento com a reposição de GH, pois a redução na água corporal total é evidente nos pacientes com DGH e o aumento pode acontecer em pacientes que fazem reposição, assim a massa magra pode ficar super estimada em função do grau de hidratação tecidual (Monson, Brooke, eAkker 2000).

O GH estimula o crescimento longitudinal induzindo proliferação de condrócitos e diferenciação da placa de crescimento de ossos longos, esse efeito é evidente durante a adolescência, de forma que os esteroides sexuais também contribuem de forma significativa para o crescimento ósseo nesta fase da vida, interagindo fortemente com o eixo GH/IGF-1 na determinação da maturação esquelética e do dimorfismo sexual esquelético (Callewaert et al.

2010; Mauras eHaymond 2005). O GH também induz a proliferação de osteoblastos, síntese de colágeno tipo I e redução da collagenase 3, protease que degrada colágeno, através de um processo dependente de IGF-1 (Le Roith et al. 2001). O eixo GH/IGF-1 é capaz de promover aumento de eritropoiese in vitro (Golde, Bersch, e Li 1977), em modelos animais (Kurtz et al. 1988), em crianças em processo de crescimento (Vihervuori et al. 1996) e em crianças com DGH após tratamento a longo-prazo com GH (A. Esposito et al. 2016). O tratamento com GH reduziu o tempo de restauração da fosfocreatina no músculo esquelético, sugerindo um efeito parácrino local de IGF1 na função mitocondrial, já que a fosfocreatina é restaurada aerobiamente. A expressão de IGF-1 no músculo esquelético, não no sangue, relacionou-se diretamente com a função mitocondrial (Hamarneh et al. 2015).

O GH é importante para o bom funcionamento do miocárdio, afetando tanto sua estrutura como sua função. A deficiência de GH diminui a massa do ventrículo esquerdo, esses efeitos podem ser diretos ou via IGF-1 (Colao 2008). A diminuição da função ventricular esquerda é comum em pacientes DGH, isso ocorre devido a redução do sódio corporal total, com conseqüente diminuição de água extracelular, sendo este um fator importante que reduz a capacidade física. (Monson, Brooke, eAkker 2000).

O GH parece ter papel importante no controle da termorregulação. A taxa de secreção de suor em pacientes adultos com DGH é significativamente menor comparado a pessoas normais e aumenta após reposição de GH (Widdowson et al. 2009). O GH aumentou em atividades de corrida e ciclismo feitas de forma sequenciada, uma após a outra, e foi capaz de aumentar o volume plasmático pela diminuição da sudorese (Galy et al. 2014). Nos rins, o eixo GH/IGF-1 exerce efeitos antidiuréticos e antinatriuréticos, além de diminuir a excreção de potássio (Auriemma et al. 2010).

O sistema imune também é alvo de ação do GH, sendo que um importante papel do GH é a manutenção e função do sistema imune, sendo capaz de agir nos compartimentos linfoides do timo e em órgãos linfoides periféricos (Smaniotto, Martins-neto, eDardenne 2011).

Além disso, o GH também age no sistema nervoso central desencadeando efeitos neuroprotetores e antiapoptóticos possivelmente independentes de IGF-1. Porém, os efeitos de proliferação e diferenciação celular no cérebro adulto promovidos pelo IGF-1 tem sido estudado de forma mais ampla. GH e IGF-1 melhoram a função cognitiva, a sensação de bem-estar e a memória. Isso é percebido em pessoas DGH submetidas a suplementação com GH e em experimentos com animais. Mas é importante ressaltar que isso só acontece em pessoas DGH sintomáticas, pois em pessoas com DGH que não apresentam alterações o GH parece não ter efeito (Åberg, Brywe, eIsgaard 2006). Os efeitos biológicos estão resumidos na Fig. 3.

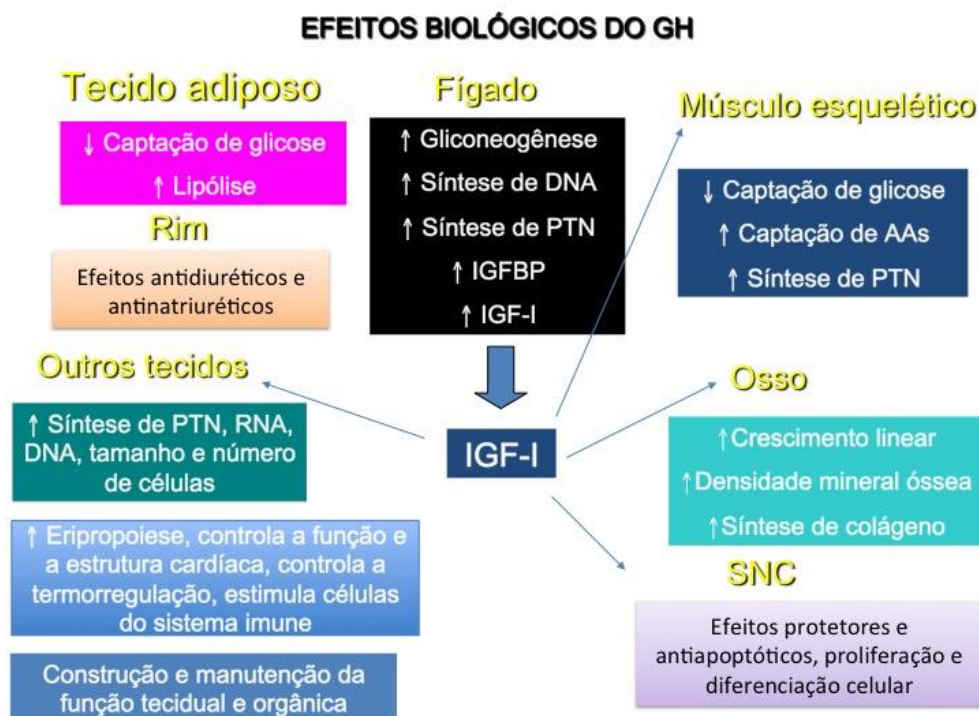


Figure 3. Efeitos biológicos do GH. O GH tem ações direta em alguns tecidos e em outros ele pode agir via IGF-1 (setas finas azuis). Abreviações: DNA- ácido desoxirribonucleico, IGFBP- proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina, IGF-1- fator de crescimento semelhante à insulina, AAs- aminoácidos, PTN- proteína, RNA-ácido ribonucleico, SNC- sistema nervoso central.

APLICAÇÃO PRÁTICA

GH e exercício físico

O exercício físico é um potente estímulo fisiológico para a secreção do hormônio de crescimento (GH) em humanos (Laurie Wideman et al. 2002a). Os efeitos metabólicos exercidos pelo eixo GH/IGF-1 que ocorrem a curto e a longo prazo levam a alterações que são importantes durante a realização de exercícios. Evidências mostram que o aumento agudo de GH é importante para regular a utilização de substratos metabólicos durante uma sessão de exercício. Enquanto o treinamento físico também acarreta mudanças no eixo GH/IGF-1 que contribuem para as adaptações decorrentes de um programa regular de exercícios físicos (Widdowson et al. 2009). Nesta sessão será discutido como o GH responde ao exercício aeróbio e de força, tanto agudo quanto crônico e sobre algumas variáveis que interferem em sua secreção.

Exercício agudo aeróbio

Tanto o exercício de baixa intensidade e longa duração, como o de alta intensidade e curta duração, resultam em aumentos agudos na secreção de GH (Laurie Wideman et al. 2002a). Os níveis de GH começam a aumentar com 10 a 20 minutos após o início do exercício, com o pico acontecendo ao final ou pouco depois do final, podendo permanecer alto até duas horas após o término (Lassarre et al. 1974; Viru, Karelson, eSmirnova 1992).

A resposta do GH ao exercício depende do gênero (L Wideman et al. 1999; Giannoulis et al. 2006), idade (R. I G Holt et al. 2001) composição corporal (J. a Kanaley et al. 1999) e capacidade física (R. I G Holt et al. 2001) bem como da duração (Laurie Wideman et al. 2006), intensidade (Pritzlaff et al. 1999) e tipo de exercício (Felsing et al. 1992). Uma sessão de exercício de intensidade moderada, a aproximadamente 65% do consumo máximo de oxigênio com duração mínima de 20 minutos é suficiente para desencadear uma resposta do GH (Hartley et al. 1972).

Alguns estudos mostraram que para haver aumento substancial na secreção de GH, a intensidade do exercício aeróbio deve estar acima do limiar de lactato (Felsing et al. 1992; Chang et al. 1986). Pritzlaff et al. (1999) desenvolveram um estudo em que homens realizavam exercício agudo em 5 intensidades diferentes, com cada indivíduo normalizado pelo seu limiar de lactato. A resposta do GH aumentou conforme a intensidade aumentava. Mais tarde, estudos do mesmo laboratório mostraram que, quando a intensidade é constante, a secreção de GH depende da duração (Laurie Wideman et al. 2006) e que repetidas sessões de exercício influenciam positivamente a secreção de GH (J. A. Kanaley et al. 1997). Porém, contrário a estudos prévios que mostram que é necessário atingir um limiar de intensidade para haver aumento na secreção de GH, um trabalho desenvolvido por Wideman et al. (2006) mostrou que independentemente da idade e do sexo, existe uma relação linear entre intensidade e aumento agudo de GH.

Com o intuito de comparar a secreção de GH em homens e mulheres em repouso e durante o exercício, Wideman et al. (1999) utilizaram homens e mulheres com a mesma idade e capacidade física e observaram o seguinte: as mulheres aumentaram a secreção de GH antes dos homens e apresentaram maiores taxas de secreção em condições basais; porém, durante o exercício, embora elas tenham atingido valores absolutos mais altos que os homens, a magnitude de resposta foi igual. Este fato foi confirmado em estudos posteriores (Giannoulis et al. 2006).

A resposta do GH ao exercício diminui com o aumento da idade (Zaccaria et al. 1999a) sendo difícil separar características inerentes ao envelhecimento dos efeitos na composição corporal, por exemplo. Num estudo feito para separar os efeitos da idade, composição corporal e capacidade física e tentar apontar qual seria o fator que mais contribui para a resposta diminuída do GH, Holt et al. (2001) comparou 4 grupos: homens magros/jovens, com sobrepeso/jovem, magros/idosos e idosos/sobrepeso. Como conclusão, eles obtiveram que a resposta do GH é determinada pela idade e capacidade física (VO₂max), mas não pela gordura corporal, sendo mais importante com o avanço da idade a manutenção da capacidade física do que da adiposidade para manter melhor resposta de secreção de GH. Porém, programas que melhoraram a capacidade física de pessoas com obesidade não proporcionaram aumentos na resposta do GH ao exercício (Zaccaria et al. 1999a; J. a Kanaley et al. 1999). A obesidade (em particular o aumento do tecido adiposo visceral) é um importante fator que leva ao declínio dos níveis de GH em idosos (Nina Vahl et al. 1997). Em crianças e adultos com obesidade, há significativa redução da secreção de GH. Quanto maior o índice de massa corporal (IMC), menor é a resposta do GH a determinados testes de estímulo, como o exercício físico (J. a Kanaley et al. 1999). Além disso, o bloqueio na secreção de GH em resposta ao exercício acontece em crianças obesas tanto nas fases iniciais quanto tardias da puberdade (Oliver et al. 2010).

Tanto o exercício contínuo quanto o intermitente são efetivos em aumentar a secreção de GH por 24h, porém a secreção basal e a secreção pulsátil de GH foi atenuada tanto em repouso quanto durante o exercício nas pessoas obesas. Em pessoas obesas, a melhora no condicionamento físico não foi capaz de impedir o efeito inibitório da secreção do GH nos indivíduos com alto IMC e provavelmente tecido adiposo visceral, logo para aumentar a

secreção de GH um apropriado programa de exercício que induza a perda de peso deve ser encorajado para reduzir o tecido adiposo visceral (Arthur Weltman et al. 2008).

O exercício agudo afeta outros componentes do eixo GH/IGF-1. Schwarz et al. (1996) submetem homens adultos a uma sessão de exercício agudo de curta duração (10 minutos) em duas intensidades diferentes, leve e intensa, e observaram aumento na proteólise da IGFBP-3, assim como aumento nas concentrações séricas de IGF-1 e IGF-2 em ambas as intensidades de exercício. Esses efeitos precederam o pico de GH, mostrando que a secreção dos IGFs não dependeu do GH durante o exercício, o qual só aumentou com a intensidade alta. O significado fisiológico dessas alterações ainda não foi elucidado.

A atividade simpática é um importante mediador da resposta do GH ao exercício agudo, via ativação dos receptores alfa 2 adrenérgicos (A Weltman et al. 1997). A resposta do GH ao exercício é atenuada em mulheres obesas comparadas às não obesas e isso é devido à menor massa de GH secretada por pulso nas mulheres obesas (J. a Kanaley et al. 1999). Os mecanismos ainda não são claros, porém vias colinérgicas (Brillon, Nabil, e Jacobs 1986) adrenérgicas (Arthur Weltman et al. 2000), opioides endógenos (sendo a encefalina a mais importante) (Miki, Ono, e Shizume 1984), temperatura central (Christensen et al. 1984; Wheldon et al. 2006) e o pH parecem estar envolvidos. Existem poucos trabalhos na literatura mostrando os efeitos do pH, embora um estudo tenha mostrado redução na secreção de GH em resposta à infusão alcalina (Elias et al. 1997).

Avaliar os mecanismos fisiológicos envolvidos no aumento do GH após diferentes tipos de exercício é importante devido as diferenças fenotípicas que cada um deles provoca (Laurie Wideman et al. 2002b). Nesse sentido, com o intuito de avaliar os mecanismos que levam a secreção de GH pós esforço, Ignacio et al. (2015) analisaram em ratas ovariectomizadas (procedimento cirúrgico de retirada dos ovários que simula um estado de baixos níveis de estrogênio em humanos) o efeito de uma sessão de 20 minutos de exercício em esteira a 75% da capacidade aeróbia máxima na secreção de GH. Neste modelo foi mostrado que 30 minutos após o término do exercício o nível de GH no sangue foi maior no grupo que apresentava nível de estrogênio normal. Para analisar os mecanismos fisiológicos que levam a secreção de GH pós esforço, foi investigada a influência também dos hormônios tireoidianos, pois os hormônios tireoidianos tem papel essencial no controle da síntese e secreção de GH, de modo que a tireoidectomia de ratos causa declínio no conteúdo hipofisário de GH e a terapia de reposição com hormônios tireoidianos reverte esse efeito (Solomone Greep 1959; Coiro et al. 1979). Da mesma forma, em crianças com hipotireoidismo, a reposição com hormônios tireoidianos melhora a resposta do GH a diversos estímulos (Braumane Corvilain, n.d.; Katz et al. 1969). Entretanto, não se tinha conhecimento de como ocorria a regulação pós esforço. Interessantemente, foi mostrado que a deficiência de estrogênio induzida nas ratas pela ovariectomia impediu a ativação da enzima desidase do tipo 1 que converte o pro-hormônio T4 em T3, regulando a expressão gênica de GH na hipófise. A liberação de GH também foi menor neste grupo. Para avaliar se havia relação de causa e efeito entre esses dois fatores (ativação da desidase do tipo 1 e secreção de GH), foi feito o bloqueio farmacológico desta enzima em animais intactos e estes animais foram submetidos a mesma sessão de exercício agudo, o que bloqueou a secreção de GH pós exercício, sugerindo que em ratas, há um papel permissivo dos hormônios tireoidianos na liberação de GH pós esforço mediado pela desidase do tipo 1 na hipófise (Ignacio et al. 2015).

O nitrato inorgânico, produto final do metabolismo do óxido nítrico, era visto como um metabólito inerte, mas hoje existem evidências de melhora de vários aspectos relacionados ao exercício após consumi-lo pela dieta (Lundberg et al. 2011; Cermak, Gibala, e van Loon 2012) O nitrato induz respostas que mimetizam o exercício físico (Roberts et al. 2017) por exemplo, o aumento da expressão de PGC1 α no músculo esquelético e a regulação da troca de

fibras musculares do tipo IIb (contração rápida) para o tipo I (contração lenta) e IIa (intermediária) (Ashmore et al. 2015). No trabalho de Roberts et al. (2017) foi visto que o nitrato aumentou o GH em ratos e humanos, sendo o óxido nítrico mais um candidato que pode contribuir para o aumento de GH provocado pelo exercício.

As proteínas JAK2 e STAT5 que participam da via de sinalização do GH, são fosforiladas em resposta ao exercício agudo no musculo esquelético, isso sugere que o aumento de GH após o exercício pode regular esta via em humanos. É importante investigar o papel fisiológico desta via, visto que a maior parte dos trabalhos focam na via relacionada ao IRS-PI3K-AKT e MAPK (Consitt et al. 2008).

Exercício agudo de força

O pico de liberação de GH em resposta ao exercício de força acontece próximo ao término do exercício e retorna aos valores basais 90 min pós exercício, este mesmo padrão de secreção é visto no exercício aeróbio (W J Kraemer et al. 1993; William J Kraemer et al. 1999; B C Nindl et al. 2001; Takarada et al. 2000). O tempo de intervalo entre as séries, a carga e a frequência do protocolo utilizado no exercício de força influenciam a secreção do GH, e como nos exercícios aeróbios, a secreção é bastante variável entre os indivíduos (Raastad, Bjøro, eHallén 2000). Uma revisão de Kraemer et al (1990) identificou que os protocolos que são mais eficazes em aumentar a secreção de GH em homens envolvem alto volume total e curtos intervalos de repouso, ou altas repetições com potência moderada (W J Kraemer et al. 1990; Vanhelder, Radomski, eGoode 1984; Bosco et al. 2000). Já em mulheres, as maiores respostas do GH são com protocolos de longa duração e menor tempo de repouso entre as séries, combinado com resistência moderadamente pesada. Da mesma forma, múltiplas séries acarretaram secreção de GH maior e mais prolongada do que apenas uma série (W J Kraemer et al. 1993). Interessantemente Takarada et al. (2000) mostrou que o GH aumentou significativamente quando a oclusão vascular ocorreu simultaneamente ao exercício de força com intensidade de 20% de 1RM, os autores atribuíram esse efeito ao acúmulo de metabólitos locais. No estudo de Manini et al. (2012) onde compararam a resposta da secreção de GH ao exercício de força de alta intensidade e baixa intensidade com oclusão vascular, foi visto que em homens jovens o exercício com baixa intensidade e oclusão vascular resultou em resposta máxima do GH que se correlacionou com os níveis de lactato. Já Deemer et al. (2018) foram os primeiros a investigar o efeito do treinamento intervalado de alta intensidade na secreção pulsátil de GH com medidas inclusive realizadas durante a noite, de um dia para o outro. Os resultados mostraram que o treinamento intervalado de alta intensidade aumentou a secreção pulsátil comparada ao controle, porém não influenciou o padrão secretório noturno. Além disso, esse tipo de exercício aumentou a área sob a curva medida uma hora e meia após o exercício.

A idade influencia no pico de GH e na área sob a curva integrada de GH quando se analisam essas respostas após o exercício de força em idosos comparados a pessoas mais jovens, de modo que em idosos esses efeitos são menores (Marcell et al. 1999; G Pyka, Wiswell, e Marcus 1992). A diferença entre as faixas etárias pode ser devido a diferenças metolológicas, particularmente pela dificuldade em se equalizar o trabalho total realizado ou a intensidade do exercício (Laurie Wideman et al. 2002b). Além disso, Segundo Wideman (2002), os trabalhos que analisam a resposta da secreção de GH ao exercício agudo de força além da dificuldade na equalização da intensidade entre os indivíduos e estudos, possuem limitações técnicas por ser difícil coletar o sangue sem interferir no andamento do exercício e as coletas costumam ser antes, em alguns momentos no intervalo entre os exercícios e em vários momentos após o exercício. Entretanto, a liberação pulsátil durante 24h é um parâmetro que deve ser analisado quando se deseja investigar a resposta da secreção do GH após o

exercício de força. Por estes motivos, ao contrário dos exercícios aeróbios, estudos examinando a dinâmica de secreção de GH após o exercício de força são escassos (Bradley C. Nindl et al. 2014). No trabalho de Nindl et al. (2014) foram analisados em homens jovens para cada tipo de exercício agudo, de força e aeróbio, duas durações diferentes, moderada (1h) e longa (2h) com o objetivo de investigar o padrão de secreção de GH durante as 20h que seguiram a recuperação das sessões de exercício. Os resultados mostraram que apenas o exercício aeróbio de longa duração aumentou a secreção de GH (os pulsos tiveram maior amplitude, houve maior taxa de secreção basal, maior secreção basal total, maior secreção pulsátil total e maior secreção total como um todo). Surpreendentemente, este resultado não foi observado para o exercício de força com a mesma duração. Os autores sugerem que o maior gasto energético proporcionado pelo exercício aeróbio com altas demandas para a mobilização de gordura após o exercício poderia explicar este resultado. Surya et al. (2009) mostra que somente a secreção pulsátil de GH, e não a contínua, implica em efeitos lipolíticos em humanos.

Curiosamente, em homens e mulheres jovens a média do pico de GH alcançada durante os exercícios aeróbios e de força fica entre 5-25 μ g/L (o pico em exercícios aeróbios muito intensos (90% VO₂max) pode alcançar 50 μ g/L) (Laurie Wideman et al. 2002b). Sendo que a magnitude da resposta da secreção do GH vai depender da intensidade e da duração apropriada empregada no exercício utilizado, isso serve para todas as faixas etárias, de forma que em idosos a intensidade da carga deve ser relativamente maior que em indivíduos jovens para se alcançar o mesmo aumento substancial de GH (A. Weltman et al 2000).

Treinamento aeróbio

Alguns estudos mostram que quando indivíduos treinados em endurance são submetidos a uma sessão de exercício agudo com carga constante, a liberação de GH é reduzida quando a carga absoluta não é modificada (J. A. Kanaley et al. 1997; Hartley et al. 1972), sugerindo que a carga relativa tem maior influência que a absoluta na liberação de GH induzida pelo exercício.

Em mulheres jovens que participaram de treinamento de endurance por 1 ano, ocorreu aumento significativo na concentração integrada de GH durante 24 h quando o treino foi realizado em uma intensidade acima do limiar de lactato (A Weltman et al. 1992). Adultos com síndrome metabólica aumentaram a secreção espontânea noturna de GH após 16 semanas de treinamento, independente da intensidade (Irving et al. 2009). Da mesma forma, comparando atletas jovens de elite (treinamento muito intenso, pelo menos 12h/semana) de diversas modalidades esportivas, com atletas que não eram de elite (treinamento moderado, de 3 a 9h/semana) e sujeitos sedentários (menos de 3h/semana), o GH apresentou níveis maiores nos atletas de elite, sem alterações entre os grupos relacionadas ao IGF-1, neste trabalho houve forte correlação entre os níveis de GH e a intensidade do treinamento (Ubertini et al. 2008). Já em ciclistas jovens e de meia idade, o treinamento de endurance progressivo durante 4 meses não aumentou a liberação de GH em resposta ao exercício agudo em cicloergômetro, embora ambos os grupos tenham aumentado o consumo máximo de oxigênio. Os ciclistas de meia idade tiveram resposta menor ao exercício agudo máximo e concentração basal também menor de GH quando comparados aos jovens. Porém, uma limitação deste estudo foi não ter sido feita comparação com os pares sedentários de cada grupo, além de não ter sido medida a liberação espontânea de GH por 24h em resposta ao treinamento (Zaccaria et al. 1999b). A secreção de GH é menos responsiva ao treinamento aeróbio em idosos, porém necessita-se de mais estudos para avaliar a resposta do treinamento em idosos. Em um estudo com homens idosos (50-78 anos), a concentração sérica de IGF-1 não difere entre um grupo de maratonistas e sedentários da mesma idade (Deuschle et al. 1998). Segundo Wideman (2002),

a falta de resposta pode ser devido a falta de estímulo suficiente, ao exercício não ser capaz de reduzir a gordura corporal, principalmente a visceral, ambas correlacionadas com a secreção de GH em adultos mais velhos e ao envelhecimento intrínseco do eixo GH-IGF-1.

Treinamento de força

A concentração basal de GH não se altera em resposta ao treinamento de força. Um estudo avaliou em homens jovens a concentração basal de GH em repouso durante 24h após 10 semanas de treinamento de força e observaram redução na concentração média de GH comparado ao período antes do treinamento, porém a área sob a curva não foi medida em diferentes momentos do treinamento. Limitações metodológicas nos estudos dificultam a conclusão em relação ao efeito do treinamento de força na secreção de GH, por exemplo, no trabalho de Marx et al. (2001) nem o protocolo periodizado de força com alto volume, nem o treinamento em circuito com baixo volume alterou os níveis basais de GH após 24 semanas de treino, entretanto apenas uma coleta foi feita antes do início do treinamento, com 12 e com 24 semanas de treinamento. Por outro lado, aumentos significativos foram observados após treinamento de força de 12 semanas na concentração de GH quando indivíduos jovens e idosos foram submetidos a uma sessão de exercício agudo de força (Craig, Brown, e Everhart 1989). Porém, embora os homens idosos terem aumentado a concentração de GH quando submetidos a uma sessão de exercício de força agudo, o treinamento por 12 semanas não aumentou a resposta aguda ao exercício na secreção de GH (Craig, Brown, e Everhart 1989). Vários outros estudos corroboraram esses dados (William J Kraemer et al. 1999; K Häkkinen et al. 2000; Gisela Pyka, Taaffe, e Marcus 1994), até mesmo quando foi analisada a liberação de GH integrada durante 24h em idosos saudáveis (59-79 anos), o treinamento aeróbio realizado 4 dias/semana aliado ao treinamento de força realizado 3 dias/semana não alterou a concentração integrada de GH por 24h (Arthur Weltman et al. 2000). Porém, são necessários mais estudos para entender como funciona a secreção de GH em idosos pós esforço analisando esse parâmetro. Entretanto, a maioria dos dados apontam para a diminuição da resposta da secreção de GH em idosos ao treinamento de força.

Muitos trabalhos mostram aumentos em força em idosos sem que haja aumento de GH (K Häkkinen et al. 2000; Keijo Häkkinen et al. 2002; W J Kraemer et al. 1998; William J Kraemer et al. 1999), o que sugere que outros fatores, tais como adaptações neuromusculares podem ser importantes para esta resposta funcional. Mais uma vez, o tipo de exercício e o trabalho total empregado são elementos importantes quando se deseja elaborar um programa de treinamento para induzir a secreção de GH em resposta ao treinamento de força. De qualquer forma, é importante ter cautela na prescrição já que a magnitude da carga e da intensidade aplicada para se atingir um efeito no treinamento pode exceder os limites suportados pelos idosos e causar algum tipo de lesão.

GH e exercício – algumas considerações

O GH secretado em resposta ao exercício poderia contribuir para o efeito anabólico pós-exercício aeróbio em jovens e idosos (Short et al. 2004; Sheffield-Moore et al. 2004), quer diretamente ou indiretamente através do aumento da lipólise. Estudos usando animais demonstraram que o aumento da disponibilidade de ácidos graxos reduz a oxidação de leucina (Tessari et al. 1986) e em humanos não treinados a oxidação da gordura mostrou correlação negativa com oxidação de proteína (Solini et al. 1997). Estes efeitos anabolizantes do GH relacionados com seu efeito também lipolítico foram confirmados através de um estudo em que o efeito de GH para conservar a proteína durante o jejum foi abolido pela administração do agente antilipolítico acipimox (Nørrelund et al. 2003). A administração de acipimox

também foi usada para demonstrar que o GH aumenta o conteúdo de triglicerídeos no músculo esquelético através do seu efeito em promover resistência insulínica (Krag et al. 2007). A importância disso não está clara, uma vez que o aumento do triglicerídeo do músculo esquelético é observado, paradoxalmente, em ambos os indivíduos resistentes à insulina e atletas treinados em resistência (Goodpaster et al. 2001). As taxas de secreção de GH durante 24 horas e os níveis plasmáticos de IGF-1 correlacionam-se positivamente com o VO₂max e o tempo destinado a prática de atividade física (Eliakim et al. 1996), enquanto o treinamento com exercícios a longo prazo aproximadamente dobra a concentração integrada em mulheres nos dias sem exercício (A Weltman et al. 1992). Níveis de IGF-1 total e livre e IGFBP3 aumentam após o treinamento (Roelen et al. 1997) e o aumento dos níveis de IGF-1 torna-se detectável dentro de 2 semanas após o início do treinamento (Roelen et al. 1997), permanecendo acima da concentração basal por pelo menos 6 meses (Koziris et al. 1999). Esses efeitos a longo prazo do exercício no eixo GH-IGF1 também podem contribuir para alguns dos efeitos do treinamento, incluindo aumento da massa muscular e aumento do débito cardíaco, embora não tenha ainda evidência para isso atualmente.

Doping

Há 35 anos atrás surgiu a primeira publicação onde o GH foi citado, no livro *Underground Steroid Book*, sob autoria de Daniel Duchaine em 1982. Neste livro, o californiano Daniel Duchaine, considerado na época o guru dos esteroides, deixa claro o amplo uso por atletas e praticantes de atividade física e descreve de forma empírica alguns efeitos observados com a administração de GH, dando inclusive recomendações sobre o uso.

Em 1987, uma revisão sobre os efeitos do GH foi publicada sem dados em adultos ainda estarem disponíveis (Salomon e Sonksen 1987), porém em 1989, o papel do GH em indivíduos com deficiência do hormônio do crescimento começou a ser investigada, e duas dessas publicações se tornaram fundamentais para o entendimento da importância do GH na vida adulta, pois ambas evidenciaram o papel do hormônio na regulação da composição corporal, do metabolismo ósseo e de substratos (Salomon et al. 1989; Jørgensen et al. 1989).

Estudos realizados em idosos e publicados no início da década de 90, mostraram que idosos que receberam doses de GH de 0,03 mg/kg durante 6 meses, tiveram aumento de 8,8% de massa corporal magra, redução de 14,4% de massa de gordura, aumento de 1,6% de densidade mineral óssea na coluna lombar, além da espessura da pele ter aumentado em 7,1%. Mostrando que a redução de GH é em parte responsável pela redução da massa magra, aumento do tecido adiposo e pela pele mais fina, características que acompanham o processo de envelhecimento (Rudman et al. 1990). A melhora nestes parâmetros após administração de GH nestes indivíduos tornou o GH um hormônio promissor em combater as características indesejáveis relacionadas ao processo de envelhecimento e alguns médicos e profissionais de saúde se utilizaram de propagandas midiáticas e começaram a apresentá-lo como uma fórmula antienvelhecimento e como uma poção mágica para a juventude. Porém, até hoje ele não é indicado para finalidades estéticas ou antienvelhecimento, devido a alguns de seus efeitos ainda carecerem de comprovação científica e por questões relacionadas a segurança. Até 1987, a única fonte de GH era a cadavérica, ou seja, a extração do GH era feita a partir de hipófises de cadáveres humanos e era este o utilizado para tratamento de pessoas com deficiência. Porém, esta forma de tratamento foi retirada de circulação em 1985 por estar relacionada a ocorrência da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia caracterizada por demência lentamente progressiva). Em 1987, graças a tecnologia de engenharia genética que utiliza técnicas de DNA recombinante de bactérias, tornou-se disponível a primeira versão do hormônio do crescimento humano recombinante (hrGH), possibilitando a substituição do tratamento anterior e menos riscos para a saúde (Saugy 2006; SönkseneHolt 2009). Além

disso, devido a maior disponibilidade de hrGH provenientes da nova técnica, o tratamento que antes era destinado só para crianças com DGH que apresentavam baixa estatura, foi estendido a crianças com baixa estatura por todas as causas, além de atender também a adultos com DGH. Atualmente, no Brasil, o tratamento com hrGH é aprovado para crianças e adultos com DGH, síndrome de Turner, crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), baixa estatura idiopática, insuficiência renal crônica e síndrome de Prader-Willi (Portes, Jorge, e Jr. 2008; Damiani 2008).

Mesmo as indicações sendo restritas a estes casos, o uso de GH na história do esporte não é algo incomum. Alguns casos se destacam como o do ex-velocista canadense Ben Johnson, que foi considerado no final da década de 80 o homem mais rápido do mundo. Ben Johnson foi campeão mundial em 1988 nos Jogos Olímpicos de Verão em Seoul por apenas 48h, pois perdeu a medalha de ouro e os recordes nos 100m rasos. Seu teste deu positivo para estanozolol, um esteroide anabólico e ele admitiu ter usado um coquetel de drogas contendo GH (Richard I. G. Holt 2009). A velocista canadense AngellaIssanjenko admitiu também usar hGH junto com outras drogas (CJ Dubin 1990 inquiry in Holt 2009).

Oito anos depois, em 1996, os Jogos Olímpicos de Atlanta ficaram conhecidos por alguns atletas como “Os Jogos do GH”, devido a ampla popularidade do uso do hormônio entre os atletas (R. I G Holt, Erotokritou-Mulligan, eSönksen 2009). O nadador chinês Yuan, foi convidado a deixar o Campeonato Mundial de Natação de 1999, depois de serem encontrados 13 frascos de GH humano em seus pertences. Mais recentemente, durante uma comissão jurídica, Tim Montgomery, ex-atleta recordista que conquistou o recorde dos 100 metros rasos, admitiu ter recebido um suplemento de GH com esteróides por 8 semanas. Além dos atletas, o famoso astro do cinema de ação Sylvester Stallone, em 2007, foi apreendido pela polícia quando chegava em Sidney na Austrália, e mais tarde processado pelo tribunal australiano por importação de GH ilegal (McHugh et al. 2005; Saugy 2006). No final do ano de 2015, um documentário da Al Jazeera afirmou que o astro da NFL Peyton Manning e outros quatro atletas da liga de futebol americano utilizaram hGH. A investigação ainda está acontecendo e o futuro do jogador está em aberto. Em uma reportagem, Charlie Sly, um farmacêutico de Austin, Texas, que trabalhava para o Instituto Guyer, uma clínica antienvelhecimento, em 2011, contou o suposto caso de doping. Segundo gravações feitas com uma câmera secreta, ele aparece em vídeo afirmando que fazia parte do corpo médico que ajudou Manning a se recuperar da cirurgia e enviava muitas drogas pra Ashley, como hGH.

Em 1989, o COI colocou o GH em sua lista de drogas banidas na categoria de hormônios peptídicos e análogos, mas foi somente em 2004, nos jogos olímpicos de Atenas que surgiu um teste para detectar o abuso de GH (R. I G Holt, Erotokritou-Mulligan, eSönksen 2009). Porém, devido ao GH biosintético exógeno ter a sequência de aminoácidos idêntica a que é secretada pela hipófise (GH-22K) e devido ao padrão pulsátil de secreção do GH, sua detecção se torna difícil, impossibilitando a utilização de testes para identificação de substâncias estranhas e de testes que sinalizem com precisão altos níveis de GH no sangue. Duas principais estratégias de detecção do GH em amostras sanguíneas são usadas atualmente: o teste que mede as diferentes isoformas de GH e o teste dos biomarcadores (Baumann 2012a; WADA, 2016). Porém, as pesquisas continuam avançando para identificar novos marcadores que indiquem o uso de GH em testes antidoping (Tan et al. 2017).

Cabe ressaltar aqui alguns efeitos adversos do excesso de GH. São eles: aumento da retenção de líquidos e de sódio, podendo levar a hipertensão, edemas, parestesia, síndrome do túnel carpal, rigidez articular, inchaço em tecidos moles; artralguas; mialgias; resistência à insulina; ginecomastia e acromegalia, que é uma doença crônica provocada pelo excesso de GH onde há aumento na espessura dos ossos e partes moles do corpo, especialmente os ossos das mãos, dos pés e ossos membranosos (ex. crânio, nariz, mandíbula inferior, vértebras).

Além disso, órgãos como a língua, fígado e rins também aumentam (Baumann 2012b). O excesso de GH pode causar hipertrofia cardíaca (Colao 2008). Os efeitos adversos são dependentes da dose e da duração do tratamento, a idade também pode influenciar, idosos são mais suscetíveis a efeitos adversos mesmo usando baixas doses (Baumann 2012b).

Existem dados científicos para justificar o uso de GH para melhorar a performance física?

O uso de GH por uma gama de atletas de vários estilos diferentes mostra que talvez ele possa ter algum efeito positivo em performance física em atletas e praticantes de atividade física, porém do ponto de vista científico poucos trabalhos mostram essas melhoras (Liu et al. 2008; U. J. Meinhardt Ho 2007).

Liu et al. (2008) fizeram uma revisão sistemática dos efeitos do GH sobre vários parâmetros relacionados com a performance atlética, como por exemplo força muscular e capacidade física medida através do consumo de oxigênio. Nesta revisão foram avaliados 27 estudos, com um número total de 440 participantes (destes, 303 foram tratados com GH), estes participantes foram classificados como fisicamente ativos e tinham idade entre 13-45 anos (média de 27 anos de idade), os sujeitos eram magros, com índice de massa corporal de 24kg/m². Sete estudos administraram GH uma única vez e 20 estudos administraram GH por mais de um dia, nestes a duração do tratamento teve em média 20 dias. Apenas três tiveram mais de 30 dias de duração e nenhum ultrapassou a duração de 3 meses. A dose média diária foi de 36µg/kg para os 27 estudos. Embora a curto prazo o GH tenha sido capaz de aumentar a massa corporal magra promovendo mudanças na composição corporal, não foi detectada melhora na força muscular, nem no VO₂ máx. dos sujeitos tratados com GH. Os autores concluíram que o aumento na performance física provocada pelo GH não tem suporte científico, sendo necessários mais estudos nessa área. Porém, alguns fatores podem ter contribuído para esses efeitos, como a duração do tratamento e a dosagem diária de GH utilizada, pode ser que uma duração mais longa de administração e dosagens diárias maiores sejam necessárias para se evidenciar efeitos positivos nesses parâmetros. No estudo de Liu et al. o período de tratamento mais longo durou 3 meses, além disso a média diária usada por atletas é de 15-180µg/kg (Saugy 2006) superando a dosagem do estudo de Liu et al. (2008).

Ainda na década de 90, muitos trabalhos foram publicados mostrando o efeito do rhGH em pessoas com deficiência de GH, nesses trabalhos houve aumento de massa muscular e força (Cuneo, Salomon, Wiles, Hesp, eSönksen 1991) com aumento de força isométrica e isocinética evidenciado a longo prazo, após 2 anos de tratamento com rhGH, sendo este aumento mais marcante em pacientes que tinham menor força predita para a idade (Johannsson et al. 1997). Em 1992 e 1995, dois trabalhos foram publicados, o primeiro em homens jovens e o segundo em homens idosos, e nenhum dos dois mostrou efeito adicional em hipertrofia e força além daqueles já promovidos pelo exercício contra-resistência após administração de GH por um período de 12 e 16 semanas, respectivamente (Yarasheski et al. 1992, 1995).

Em 2005, um trabalho que fez 5 anos de reposição em pacientes com hipopituitarismo (Götherström et al. 2005) ou em pessoas em alto estado catabólico, como HIV, mostraram que a capacidade de endurance melhorou nessas pessoas. Porém, esses resultados não podem ser comparados ao estado de atletas submetidos a treinamento (Cuneo, Salomon, Wiles, Hesp, eSönksen 1991; Felbinger et al. 1999; J. G. Esposito et al. 2005).

Existe um princípio básico em endocrinologia que diz que os efeitos da reposição de um hormônio é mais pronunciado quando os níveis do hormônio se encontram em níveis baixos, isso pode explicar os efeitos observados em pessoas com DGH e a não reprodutibilidade em indivíduos normais.

O abuso por atletas tanto do GH retirado de hipófises de cadáveres, quanto do desenvolvido na década de 80 através de tecnologia de DNA recombinante, mostra que eles acreditavam que os efeitos observados em DGH poderiam ser extrapolados para indivíduos saudáveis (Graham et al. 2008).

Crist et al. (1988) e Deyssig et al. (1993) estudaram o efeito do GH em atletas e tiveram resultados conflitantes após 6 semanas de reposição. O primeiro vendo diferença significativa em parâmetros relacionados a composição corporal e o segundo não, além deste último ter testado também força de contração do bíceps e quadríceps e não ter visto diferença.

Graham et al. (2008) conseguiram demonstrar muitos efeitos positivos após apenas 6 dias de administração de uma dose modesta (0,058 UI.kg-1.dia-1) de rhGH em um grupo de ex usuários de esteróides anabolizantes (EAS). Parte da razão pela qual eles foram capazes de mostrar tantos efeitos positivos foi porque o efeito do GH pode ser ampliado com o uso de EAS, de modo que a administração de Testosterona e GH aumentam a expressão dos receptores androgênicos e de IGF-1 predominantes em músculo esquelético. Logo, é possível que os ex-usuários fossem sensíveis ao GH. Esse efeito já era conhecido há bastante tempo por treinadores e atletas que faziam uso dos dois hormônios ao mesmo tempo, como conta o livro de Duchaine (1982).

Um grupo de pesquisadores australianos mostraram os efeitos na composição corporal e desempenho após a administração somente de GH ou após o uso combinado de GH e testosterona. Eles encontraram nos que usaram GH menor massa gorda, aumento de massa livre de gordura através do aumento de água extracelular, isso também ocorreu com o tratamento combinado de testosterona. Além disso, o tempo de capacidade de sprint aumentou em homens e mulheres em 3,9 e 8,3% respectivamente no grupo que usou somente GH, isso sugere uma vantagem competitiva em esportes de sprint e justifica o GH ser uma substância banida pela Agência Mundial Antidoping (WADA, do inglês, World Anti-Doping Agency). Além disso, os efeitos podem ser maiores já que a dose e o tempo de administração foi inferior ao usado por atletas. Entretanto, mais estudos precisam ser feitos pois este trabalho foi o primeiro a demonstrar vantagens do GH na performance esportiva (U. Meinhardt et al. 2010).

GH e rhGH parecem estimular a produção da isoforma classe 1 de IGF-1 localmente no músculo e tendão. Isso pode ajudar a prevenir ruptura de músculo e tendão em usuários de EAA que desenvolvem hipertrofia muscular. A transmissão de força da fibra muscular para o osso poderia ser explicada pelo efeito do estímulo do GH na síntese de colágeno. A força do tecido conectivo promove uma junção musculo-tendínea mais resistente e pode explicar porque existe um clamor no efeito de rhGH no aumento da performance atlética apesar da literatura científica contradizer tais postulados (DoessingKjaer 2005; Berggren et al. 2005; Ehrnborg et al. 2005)

CONCLUSÃO

As evidências científicas mostradas nesta revisão mostram que o GH além de ser um importante modulador do metabolismo energético em repouso, parece ter grande importância durante e após exercícios físicos de diferentes tipos. No metabolismo lipídico, o GH pode ter efeitos lipolíticos diretos e indiretos, estimulando a mobilização de ácidos graxos livres no tecido adiposo para a geração de energia, aumentando a sensibilidade às catecolaminas, ou ainda diminuindo a ação antilipolítica da insulina. E muito embora ele sirva para aumentar a massa magra de pessoas que possuem níveis de GH baixos no sangue, tal efeito anabólico sobre a musculatura esquelética em pessoas normais não foi comprovado. Estes efeitos do GH essencialmente relacionados a propriedades anabólicas, lipolíticas e antinatriuréticas, além de sua difícil detecção no sangue, são uns dos principais motivos pelos quais os atletas e praticantes de atividade física fazem uso deste hormônio. Muito embora o GH seja uma

substância proibida no esporte desde o final da década de 80, fontes oficiais e não oficiais têm relatado o aumento crescente do uso abusivo de GH no esporte. Contudo, com base nas evidências científicas apresentadas neste trabalho, não há dados suficientes na literatura até o momento que mostrem aumento de performance física para justificar o abuso de GH por atletas e praticantes de atividade física.

FUTURAS PESQUISAS

Além de mais estudos serem necessários para continuar desvendando os mecanismos que regulam a secreção de GH em resposta ao exercício, é importante que sejam estipulados também protocolos de treinamento que possam estimular sua secreção em pessoas idosas e obesas para se prevenir ou reduzir os efeitos deletérios provocados por essas condições.

Também são importantes estudos epidemiológicos para apoiar programas educacionais que aprimorem o conhecimento de atletas, praticantes de atividade física e profissionais da área a respeito dos riscos para a saúde ao usar GH tanto para aumento de performance quanto para fins estéticos.

Conflito do Interesses

Os autores declaram não possuir nenhum tipo de conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Åberg, N. David, Katarina Gustafson Brywe, and Jörgen Isgaard. 2006. "Aspects of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Related to Neuroprotection, Regeneration, and Functional Plasticity in the Adult Brain." *The Scientific World JOURNAL* 6: 53–80. doi:10.1100/tsw.2006.22.
- Amit, T, M B Youdim, and Z Hochberg. 2000. "Clinical Review 112: Does Serum Growth Hormone (GH) Binding Protein Reflect Human GH Receptor Function?" *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85 (3): 927–32. doi:10.1210/jcem.85.3.6461.
- Ashmore, Tom, Lee D Roberts, Andrea J Morash, Aleksandra O Kotwica, John Finnerty, James A West, Steven A Murfitt, et al. 2015. "Nitrate Enhances Skeletal Muscle Fatty Acid Oxidation via a Nitric Oxide-cGMP-PPAR-Mediated Mechanism." *BMC Biology* 13 (1): 110. doi:10.1186/s12915-015-0221-6.
- Auriemma, Renata S, Mariano Galdiero, Maria C De Martino, Monica De Leo, Ludovica F S Grasso, Pasquale Vitale, Alessia Cozzolino, Gaetano Lombardi, Annamaria Colao, and Rosario Pivonello. 2010. "The Kidney in Acromegaly: Renal Structure and Function in Patients with Acromegaly during Active Disease and 1 Year after Disease Remission." *European Journal of Endocrinology* 162 (6): 1035–42. doi:10.1530/EJE-10-0007.
- BAUMANN, GERHARD, KLAUS AMBURN, and MELISSA A. SHAW. 1988. "The Circulating Growth Hormone (GH)-Binding Protein Complex: A Major Constituent of Plasma GH in Man*." *Endocrinology* 122 (3): 976–84. doi:10.1210/endo-122-3-976.
- Baumann, Gerhard P. 2012a. "Growth Hormone Doping in Sports: A Critical Review of Use and Detection Strategies." *Endocrine Reviews* 33 (2): 155–86. doi:10.1210/er.2011-1035.
- Baumann, Gerhard P. 2012b. "Growth Hormone Doping in Sports: A Critical Review of Use and Detection Strategies." *Endocrine Reviews* 33 (2): 155–86. doi:10.1210/er.2011-1035.
- Berggren, Annika, Christer Ehrnborg, Thord Rosén, Lars Ellegård, Bengt-Åke Bengtsson, and Kenneth Caidahl. 2005. "Short-Term Administration of Supraphysiological Recombinant

- Human Growth Hormone (GH) Does Not Increase Maximum Endurance Exercise Capacity in Healthy, Active Young Men and Women with Normal GH-Insulin-Like Growth Factor I Axes." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (6): 3268–73. doi:10.1210/jc.2004-1209.
- Bosco, C, R Colli, R Bonomi, S P von Duvillard, and A Viru. 2000. "Monitoring Strength Training: Neuromuscular and Hormonal Profile." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32 (1): 202–8.
- Brauman, H, and J Corvilain. n.d. "[Effect of Hypoglycemia on Secretion of Somatotrophic Hormone (STH) in Myxedema]." *Annales D'endocrinologie* 29 (4): 465–72.
- Brillon, D, N Nabil, and L S Jacobs. 1986. "Cholinergic but Not Serotonergic Mediation of Exercise-Induced Growth Hormone Secretion." *Endocrine Research* 12 (2): 137–46.
- Brooks, Andrew J, and Michael J Waters. 2010. "The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Activation and Clinical Implications." *Nature Reviews. Endocrinology* 6 (9): 515–25. doi:10.1038/nrendo.2010.123.
- Burman, Pia, Anna G. Johansson, Agneta Siegbahn, Bengt Vessby, and F. Anders Karlsson. 1997. "GH-Deficient Men Are More Responsive to GH Replacement Therapy than Women." *J Clin Endocrinol Metab* 82 (2): 550–55.
- Callewaert, Filip, Mieke Sinnesael, Evelien Gielen, Steven Boonen, and Dirk Vanderschueren. 2010. "Skeletal Sexual Dimorphism: Relative Contribution of Sex Steroids, GH-IGF1, and Mechanical Loading." *The Journal of Endocrinology* 207 (2): 127–34. doi:10.1677/JOE-10-0209.
- Cermak, Naomi M, Martin J Gibala, and Luc J C van Loon. 2012. "Nitrate Supplementation's Improvement of 10-Km Time-Trial Performance in Trained Cyclists." *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 22 (1): 64–71.
- Chang, F E, W G Dodds, M Sullivan, M H Kim, and W B Malarkey. 1986. "The Acute Effects of Exercise on Prolactin and Growth Hormone Secretion: Comparison between Sedentary Women and Women Runners with Normal and Abnormal Menstrual Cycles." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 62 (3): 551–56. doi:10.1210/jcem-62-3-551.
- Christensen, S E, O L Jørgensen, N Møller, and H Orskov. 1984. "Characterization of Growth Hormone Release in Response to External Heating. Comparison to Exercise Induced Release." *Acta Endocrinologica* 107 (3): 295–301.
- Clark, R G, D L Mortensen, L M Carlsson, S A Spencer, P McKay, M Mulkerrin, J Moore, and B C Cunningham. 1996. "Recombinant Human Growth Hormone (GH)-Binding Protein Enhances the Growth-Promoting Activity of Human GH in the Rat." *Endocrinology* 137 (10): 4308–15. doi:10.1210/endo.137.10.8828490.
- Coiro, V, L E Braverman, D Christianson, S L Fang, and H M Goodman. 1979. "Effect of Hypothyroidism and Thyroxine Replacement on Growth Hormone in the Rat." *Endocrinology* 105 (3): 641–46. doi:10.1210/endo-105-3-641.
- Colao, Annamaria. 2008. "The GH-IGF-I Axis and the Cardiovascular System: Clinical Implications." *Clinical Endocrinology* 69 (3): 347–58. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03292.x.
- Consitt, Leslie A, Laurie Wideman, Matthew S Hickey, and Ron F Morrison. 2008. "Phosphorylation of the JAK2-STAT5 Pathway in Response to Acute Aerobic Exercise." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 40 (6): 1031–38. doi:10.1249/MSS.0b013e3181690760.
- Craig, B W, R Brown, and J Everhart. 1989. "Effects of Progressive Resistance Training on Growth Hormone and Testosterone Levels in Young and Elderly Subjects." *Mechanisms of Ageing and Development* 49 (2): 159–69.
- Crist, D M, G T Peake, P A Egan, and D L Waters. 1988. "Body Composition Response to

- Exogenous GH during Training in Highly Conditioned Adults.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 65 (2): 579–84. doi:10.1152/jappl.1988.65.2.579.
- Cuneo, R. C., F. Salomon, C. M. Wiles, R. Hesp, and P. H. Sonksen. 1991. “Growth Hormone Treatment in Growth Hormone-Deficient Adults. I. Effects on Muscle Mass and Strength.” *Journal of Applied Physiology* 70 (2): 688–94. doi:10.1152/jappl.1991.70.2.688.
- Cuneo, R C, F Salomon, C M Wiles, R Hesp, and P H Sönksen. 1991. “Growth Hormone Treatment in Growth Hormone-Deficient Adults. I. Effects on Muscle Mass and Strength.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 70 (2): 688–94.
- Damiani, Durval. 2008. “[Growth Hormone Usage in Prader-Willi Syndrome].” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia E Metabologia* 52 (5): 833–38.
- Davidson, M B. 1987. “Effect of Growth Hormone on Carbohydrate and Lipid Metabolism.” *Endocrine Reviews* 8 (2): 115–31. doi:10.1210/edrv-8-2-115.
- Deemer, Sarah E, Todd J Castleberry, Chris Irvine, Daniel E Newmire, Michael Oldham, George A King, Vic Ben-Ezra, Brian A Irving, and Kyle D Biggerstaff. 2018. “Pilot Study: An Acute Bout of High Intensity Interval Exercise Increases 12.5 H GH Secretion.” *Physiological Reports* 6 (2): e13563. doi:10.14814/phy2.13563.
- DENKO, C W, and D M BERGENSTAL. 1955. “The Effect of Hypophysectomy and Growth Hormone on S35 Fixation in Cartilage.” *Endocrinology* 57 (1): 76–86. doi:10.1210/endo-57-1-76.
- Deuschle, M, W F Blum, J Frystyk, H Orskov, U Schweiger, B Weber, A Körner, et al. 1998. “Endurance Training and Its Effect upon the Activity of the GH-IGFs System in the Elderly.” *International Journal of Sports Medicine* 19 (4): 250–54. doi:10.1055/s-2007-971913.
- Deyssig, R, H Frisch, W F Blum, and T Waldhör. 1993. “Effect of Growth Hormone Treatment on Hormonal Parameters, Body Composition and Strength in Athletes.” *Acta Endocrinologica* 128 (4): 313–18.
- Doessing, S., and M. Kjaer. 2005. “Growth Hormone and Connective Tissue in Exercise.” *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 15 (4): 202–10. doi:10.1111/j.1600-0838.2005.00455.x.
- Duchaine, D. 1982. *Undergroun Sterois Handbook. HLR Technical Books*. Venice, California, USA.
- Ehrnborg, Christer, Lars Ellegard, Ingvar Bosaeus, Bengt-Ake Bengtsson, and Thord Rosen. 2005. “Supraphysiological Growth Hormone: Less Fat, More Extracellular Fluid but Uncertain Effects on Muscles in Healthy, Active Young Adults.” *Clinical Endocrinology* 62 (4): 449–57. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02240.x.
- Eliakim, A, J A Brasel, S Mohan, T J Barstow, N Berman, and D M Cooper. 1996. “Physical Fitness, Endurance Training, and the Growth Hormone-Insulin-like Growth Factor I System in Adolescent Females.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (11): 3986–92. doi:10.1210/jcem.81.11.8923848.
- Elias, A N, A F Wilson, S Naqvi, and M R Pandian. 1997. “Effects of Blood pH and Blood Lactate on Growth Hormone, Prolactin, and Gonadotropin Release after Acute Exercise in Male Volunteers.” *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 214 (2): 156–60.
- Esposito, Andrea, Donatella Capalbo, Lucia De Martino, Martina Rezzuto, Raffaella Di Mase, Claudio Pignata, and Mariacarolina Salerno. 2016. “Long-Term Effects of Growth Hormone (GH) Replacement Therapy on Hematopoiesis in a Large Cohort of Children with GH Deficiency.” *Endocrine* 53 (1): 192–98. doi:10.1007/s12020-015-0781-9.
- Esposito, John G., Scott G. Thomas, Lori Kingdon, and Shereen Ezzat. 2005. “Anabolic Growth Hormone Action Improves Submaximal Measures of Physical Performance in

- Patients with HIV-Associated Wasting.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 289 (3): E494–503. doi:10.1152/ajpendo.00013.2005.
- Ewton, D Z, and J R Florini. 1981. “Effects of the Somatomedins and Insulin on Myoblast Differentiation in Vitro.” *Developmental Biology* 86 (1): 31–39.
- Fanciulli, Giuseppe, Alessandro Delitala, and Giuseppe Delitala. 2009. “Growth Hormone, Menopause and Ageing: No Definite Evidence for ‘Rejuvenation’ with Growth Hormone.” *Human Reproduction Update* 15 (3): 341–58. doi:10.1093/humupd/dmp005.
- Farhy, Leon S, Cyril Y Bowers, and Johannes D Veldhuis. 2007. “Model-Projected Mechanistic Bases for Sex Differences in Growth Hormone Regulation in Humans.” *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 292 (4): R1577-93. doi:10.1152/ajpregu.00584.2006.
- Felbinger, T W, U Suchner, A E Goetz, J Briegel, and K Peter. 1999. “Recombinant Human Growth Hormone for Reconditioning of Respiratory Muscle after Lung Volume Reduction Surgery.” *Critical Care Medicine* 27 (8): 1634–38.
- Felsing, Nancy E., J O Anne, M Cooper, and West Carson Street. 1992. “Effect of Low and High Intensity Growth Hormone.” *JCEM* 75 (1): 157–62.
- Ferrini, F, C Salio, L Lossi, and A Merighi. 2009. “Ghrelin in Central Neurons.” *Current Neuropharmacology* 7 (1): 37–49. doi:10.2174/157015909787602779.
- FLORINI, JAMES R., DAINA Z. EWTON, and SHARON A. COOLICAN. 1996. “Growth Hormone and the Insulin-Like Growth Factor System in Myogenesis*.” *Endocrine Reviews* 17 (5): 481–517. doi:10.1210/edrv-17-5-481.
- Freda, Pamela U., Wei Shen, Steven B. Heymsfield, Carlos M. Reyes-Vidal, Eliza B. Geer, Jeffrey N. Bruce, and Dymphna Gallagher. 2008. “Lower Visceral and Subcutaneous but Higher Intermuscular Adipose Tissue Depots in Patients with Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Excess Due to Acromegaly.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93 (6): 2334–43. doi:10.1210/jc.2007-2780.
- Galy, Olivier, Karim Chamari, Christelle Peyreigne, Jacques Mercier, and Olivier Hue. 2014. “Sequential Exercise in Triathletes: Variations in GH and Water Loss.” Edited by Alejandro Lucia. *PLoS One* 9 (4): e96145. doi:10.1371/journal.pone.0096145.
- Ghanaat, Farhad, and John A Tayek. 2005. “Growth Hormone Administration Increases Glucose Production by Preventing the Expected Decrease in Glycogenolysis Seen with Fasting in Healthy Volunteers.” *Metabolism: Clinical and Experimental* 54 (5): 604–9. doi:10.1016/j.metabol.2004.12.003.
- Ghigo, E., J. Bellone, E. Arvat, E. Mazza, S. G. Cellat, F. Brambilla, E. E. Müller, and F. Camanni. 1990. “Effects of Alpha- and Beta-Adrenergic Agonists and Antagonists on Growth Hormone Secretion in Man.” *Journal of Neuroendocrinology* 2 (4): 473–76. doi:10.1111/j.1365-2826.1990.tb00435.x.
- Giannoulis, Manthos G., Peter H. Sonksen, Margot Umpleby, Louise Breen, Claire Pentecost, Martin Whyte, Carolyn V. McMillan, Clare Bradley, and Finbarr C. Martin. 2006. “The Effects of Growth Hormone And/or Testosterone in Healthy Elderly Men: A Randomized Controlled Trial.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91 (2): 477–84. doi:10.1210/jc.2005-0957.
- Giustina, a, and J D Veldhuis. 1998. “Pathophysiology of the Neuroregulation of Growth Hormone Secretion in Experimental Animals and the Human.” *Endocrine Reviews* 19 (6): 717–97. doi:10.1210/edrv.19.6.0353.
- Giustina, Andrea, Gherardo Mazziotti, and Ernesto Canalis. 2008. “Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton.” *Endocrine Reviews* 29 (5): 535–59. doi:10.1210/er.2007-0036.
- Golde, D W, N Bersch, and C H Li. 1977. “Growth Hormone: Species-Specific Stimulation of Erythropoiesis in Vitro.” *Science (New York, N.Y.)* 196 (4294): 1112–13.

- Goldenberg, Naila, and Ariel Barkan. 2007. "Factors Regulating Growth Hormone Secretion in Humans." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 36 (1): 37–55. doi:10.1016/j.ecl.2006.11.003.
- Goodpaster, Bret H., Jing He, Simon Watkins, and David E. Kelley. 2001. "Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (12): 5755–61. doi:10.1210/jcem.86.12.8075.
- Götherström, Galina, Bengt-Ake Bengtsson, Katharina Stibrant Sunnerhagen, Gudmundur Johannsson, and Johan Svensson. 2005. "The Effects of Five-Year Growth Hormone Replacement Therapy on Muscle Strength in Elderly Hypopituitary Patients." *Clinical Endocrinology* 62 (1): 105–13. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02181.x.
- Graham, Michael R., Peter Evans, Bruce Davies, and Julien S. Baker. 2008. "AAS, Growth Hormone, and Insulin Abuse: Psychological and Neuroendocrine Effects." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 4 (3): 587–97.
- Green, H, M Morikawa, and T Nixon. 1985. "A Dual Effector Theory of Growth-Hormone Action." *Differentiation; Research in Biological Diversity* 29 (3): 195–98.
- Häkkinen, K, A Pakarinen, W J Kraemer, R U Newton, and M Alen. 2000. "Basal Concentrations and Acute Responses of Serum Hormones and Strength Development during Heavy Resistance Training in Middle-Aged and Elderly Men and Women." *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 55 (2): B95-105.
- Häkkinen, Keijo, William J Kraemer, Arto Pakarinen, Travis Triplett-McBride, Jeffrey M McBride, Arja Häkkinen, Markku Alen, Michael R McGuigan, Roger Bronks, and Robert U Newton. 2002. "Effects of Heavy Resistance/power Training on Maximal Strength, Muscle Morphology, and Hormonal Response Patterns in 60-75-Year-Old Men and Women." *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne de Physiologie Appliquée* 27 (3): 213–31.
- Hamarneh, Sulaiman R., Caitlin A. Murphy, Cynthia W. Shih, Walter Frontera, Martin Torriani, Javier E. Irazoqui, and Hideo Makimura. 2015. "Relationship Between Serum IGF-1 and Skeletal Muscle IGF-1 mRNA Expression to Phosphocreatine Recovery After Exercise in Obese Men With Reduced GH." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100 (2): 617–25. doi:10.1210/jc.2014-2711.
- Hansen, L H, X Wang, J J Kopchick, P Bouchelouche, J H Nielsen, E D Galsgaard, and N Billestrup. 1996. "Identification of Tyrosine Residues in the Intracellular Domain of the Growth Hormone Receptor Required for Transcriptional Signaling and Stat5 Activation." *The Journal of Biological Chemistry* 271 (21): 12669–73.
- Hartley, L H, J W Mason, R P Hogan, L G Jones, T A Kotchen, E H Mougey, F E Wherry, L L Pennington, and P T Ricketts. 1972. "Multiple Hormonal Responses to Prolonged Exercise in Relation to Physical Training." *Journal of Applied Physiology* 33 (5): 607–10. doi:10.1152/jappl.1972.33.5.607.
- Hartman, M L, A C Faria, M L Vance, M L Johnson, M O Thorner, and J D Veldhuis. 1991. "Temporal Structure of in Vivo Growth Hormone Secretory Events in Humans." *The American Journal of Physiology* 260 (1 Pt 1): E101-10.
- Herrington, J, and C Carter-Su. 2001. "Signaling Pathways Activated by the Growth Hormone Receptor." *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 12 (6): 252–57.
- Ho, K. Y., W. S. Evans, R. M. Blizzard, J. D. Veldhuis, G. R. Merriam, E. Samojlik, R. Furlanetto, A. D. Rogol, D. L. Kaiser, and M. O. Thorner. 1987. "Effects of Sex and Age on the 24-Hour Profile of Growth Hormone Secretion in Man: Importance of Endogenous Estradiol Concentrations." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64 (1): 51–58. doi:10.1210/jcem-64-1-51.

- Ho, K K, A J O'Sullivan, and D M Hoffman. 1996. "Metabolic Actions of Growth Hormone in Man." *Endocrine Journal* 43 Suppl (October): S57-63.
- Holt, R. I G, Ioulietta Erotokritou-Mulligan, and Peter H. Sönksen. 2009. "The History of Doping and Growth Hormone Abuse in Sport." *Growth Hormone and IGF Research* 19 (4). Elsevier Ltd: 320–26. doi:10.1016/j.ghir.2009.04.009.
- Holt, R. I G, E. Webb, C. Pentecost, and P. H. Sönksen. 2001. "Aging and Physical Fitness Are More Important than Obesity in Determining Exercise-Induced Generation of GH." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (12): 5715–20. doi:10.1210/jc.86.12.5715.
- Holt, Richard I. G. 2009. "Detecting Growth Hormone Abuse in Athletes." *Drug Testing and Analysis* 1 (9–10): 426–33. doi:10.1002/dta.59.
- Ignacio, DL, Diego H. Diego, João Paulo Albuquerque Cavalcanti-de-Albuquerque, Ruy Andrade Louzada, Denise P. Carvalho, and João Pedro Werneck-de-Castro. 2015. "Thyroid Hormone and Estrogen Regulate Exercise-Induced Growth Hormone Release." *PLoS ONE* 10 (4): 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0122556.
- Irving, Brian A., J. Y. Weltman, James T. Patrie, Christopher K. Davis, David W. Brock, Damon Swift, Eugene J. Barrett, Glenn A. Gaesser, and Arthur Weltman. 2009. "Effects of Exercise Training Intensity on Nocturnal Growth Hormone Secretion in Obese Adults with the Metabolic Syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (6): 1979–86. doi:10.1210/jc.2008-2256.
- Jaffe, C a, B Ocampo-Lim, W Guo, K Krueger, I Sugahara, R DeMott-Friberg, M Bermann, and a L Barkan. 1998. "Regulatory Mechanisms of Growth Hormone Secretion Are Sexually Dimorphic." *The Journal of Clinical Investigation* 102 (1): 153–64. doi:10.1172/JCI2908.
- Johannsson, Gudmundur, Gunnar Grimby, Katharina Stibrant Sunnerhagen, and Bengt-Åke Bengtsson. 1997. "Two Years of Growth Hormone (GH) Treatment Increase Isometric and Isokinetic Muscle Strength in GH-Deficient Adults ¹." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (9). Oxford University Press: 2877–84. doi:10.1210/jcem.82.9.4204.
- Jørgensen, J O, S A Pedersen, L Thuesen, J Jørgensen, T Ingemann-Hansen, N E Skakkebaek, and J S Christiansen. 1989. "Beneficial Effects of Growth Hormone Treatment in GH-Deficient Adults." *Lancet (London, England)* 1 (8649): 1221–25.
- Kanaley, J. A., J. Y. Weltman, J. D. Veldhuis, A. D. Rogol, M. L. Hartman, and A. Weltman. 1997. "Human Growth Hormone Response to Repeated Bouts of Aerobic Exercise." *Journal of Applied Physiology* 83 (5): 1756–61. doi:10.1152/jappl.1997.83.5.1756.
- Kanaley, J a, M M Weatherup-Dentes, E B Jaynes, and M L Hartman. 1999. "Obesity Attenuates the Growth Hormone Response to Exercise." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 (9): 3156–61. doi:10.1210/jcem.84.9.5997.
- Kaplan, Walid, Agneta L Sunehag, Harry Dao, and Morey W Haymond. 2008. "Short-Term Effects of Recombinant Human Growth Hormone and Feeding on Gluconeogenesis in Humans." *Metabolism: Clinical and Experimental* 57 (6): 725–32. doi:10.1016/j.metabol.2008.01.009.
- Katz, H P, R Youlton, S L Kaplan, and M M Grumbach. 1969. "Growth and Growth Hormone. 3. Growth Hormone Release in Children with Primary Hypothyroidism and Thyrotoxicosis." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 29 (3): 346–51. doi:10.1210/jcem-29-3-346.
- Koziris, L P, R C Hickson, R T Chatterton, R T Groseth, J M Christie, D G Goldflies, and T G Unterman. 1999. "Serum Levels of Total and Free IGF-I and IGFBP-3 Are Increased and Maintained in Long-Term Training." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. :*

- 1985) 86 (4): 1436–42. doi:10.1152/jappl.1999.86.4.1436.
- Kraemer, W J, S J Fleck, J E Dziados, E A Harman, L J Marchitelli, S E Gordon, R Mello, P N Frykman, L P Koziris, and N T Triplett. 1993. “Changes in Hormonal Concentrations after Different Heavy-Resistance Exercise Protocols in Women.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 75 (2): 594–604.
- Kraemer, W J, L Marchitelli, S E Gordon, E Harman, J E Dziados, R Mello, P Frykman, D McCurry, and S J Fleck. 1990. “Hormonal and Growth Factor Responses to Heavy Resistance Exercise Protocols.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 69 (4): 1442–50.
- Kraemer, W J, R S Staron, F C Hagerman, R S Hikida, A C Fry, S E Gordon, B C Nindl, et al. 1998. “The Effects of Short-Term Resistance Training on Endocrine Function in Men and Women.” *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 78 (1): 69–76. doi:10.1007/s004210050389.
- Kraemer, William J, Keijo Häkkinen, Robert U Newton, Bradley C Nindl, Jeff S Volek, Matthew McCormick, Lincoln A Gotshalk, et al. 1999. “Effects of Heavy-Resistance Training on Hormonal Response Patterns in Younger vs. Older Men.” *Journal of Applied Physiology* 87 (3): 982–92.
- Krag, Morten B., Lars C. Gormsen, ZengKui Guo, Jens S. Christiansen, Michael D. Jensen, Søren Nielsen, and Jens O. L. Jørgensen. 2007. “Growth Hormone-Induced Insulin Resistance Is Associated with Increased Intramyocellular Triglyceride Content but Unaltered VLDL-Triglyceride Kinetics.” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 292 (3): E920–27. doi:10.1152/ajpendo.00374.2006.
- Kreitschmann-Andermahr, Ilonka, Pablo Suarez, Rachel Jennings, Nina Evers, and Georg Brabant. 2010. “GH/IGF-I Regulation in Obesity--Mechanisms and Practical Consequences in Children and Adults.” *Hormone Research in Paediatrics* 73 (3): 153–60. doi:10.1159/000284355.
- Kurtz, A, J Zapf, K U Eckardt, G Clemons, E R Froesch, and C Bauer. 1988. “Insulin-like Growth Factor I Stimulates Erythropoiesis in Hypophysectomized Rats.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85 (20): 7825–29.
- Lanning, Nathan J., and Christin Carter-Su. 2007. “Recent Advances in Growth Hormone Signaling.” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 7 (4): 225–35. doi:10.1007/s11154-007-9025-5.
- Lassarre, C, F Girard, J Durand, and J Raynaud. 1974. “Kinetics of Human Growth Hormone during Submaximal Exercise.” *Journal of Applied Physiology* 37 (6): 826–30.
- Leung, K C, N Doyle, M Ballesteros, K Sjogren, C K W Watts, T H Low, G M Leong, R J M Ross, and K K Y Ho. 2003. “Estrogen Inhibits GH Signaling by Suppressing GH-Induced JAK2 Phosphorylation, an Effect Mediated by SOCS-2.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (3): 1016–21. doi:10.1073/pnas.0337600100.
- Liu, Hau, Dena M. Bravata, Ingram Olkin, Smita Nayak, Brian Roberts, Alan M. Garber, and Andrew R. Hoffman. 2007. “Systematic Review: The Safety and Efficacy of Growth Hormone in the Healthy Elderly.” *Annals of Internal Medicine* 146 (2): 104–15. doi:10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00005.
- Liu, Hau, Dena M Bravata, Ingram Olkin, Anne Friedlander, Vincent Liu, Brian Roberts, Eran Bendavid, et al. 2008. “Review Systematic Review : The Effects of Growth Hormone on Athletic Performance.” *Annals of Internal Medicine* 148 (10): 747–58. doi:148:747-758.
- Lundberg, Jon O., Mattias Carlström, Filip J. Larsen, and Eddie Weitzberg. 2011. “Roles of Dietary Inorganic Nitrate in Cardiovascular Health and Disease.” *Cardiovascular Research* 89 (3): 525–32. doi:10.1093/cvr/cvq325.

- Manini, Todd M, Joshua F Yarrow, Thomas W Buford, Brian C Clark, Christine F Conover, and Stephen E Borst. 2012. "Growth Hormone Responses to Acute Resistance Exercise with Vascular Restriction in Young and Old Men." *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 22 (5): 167–72. doi:10.1016/j.ghir.2012.05.002.
- Marcell, T J, R A Wiswell, S A Hawkins, and K M Tarpenning. 1999. "Age-Related Blunting of Growth Hormone Secretion during Exercise May Not Be Solely due to Increased Somatostatin Tone." *Metabolism: Clinical and Experimental* 48 (5): 665–70.
- Marx, J O, N A Ratamess, B C Nindl, L A Gotshalk, J S Volek, K Dohi, J A Bush, et al. 2001. "Low-Volume Circuit versus High-Volume Periodized Resistance Training in Women." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33 (4): 635–43.
- Mauras, Nelly, and Morey W Haymond. 2005. "Are the Metabolic Effects of GH and IGF-I Separable?" *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 15 (1): 19–27. doi:10.1016/j.ghir.2004.12.003.
- McHugh, Cathy M., Roderick T. Park, Peter H. Sönksen, and R. I G Holt. 2005. "Challenges in Detecting the Abuse of Growth Hormone in Sport." *Clinical Chemistry* 51 (9): 1587–93. doi:10.1373/clinchem.2005.047845.
- Meinhardt, Udo J, and Ken K Y Ho. 2007. "Regulation of Growth Hormone Action by Gonadal Steroids" 36 (2007): 57–73. doi:10.1016/j.ecl.2006.11.009.
- Meinhardt, Udo, Anne E Nelson, Jennifer L Hansen, Vita Birzniece, David Clifford, Kin-Chuen Leung, Kenneth Graham, and Ken K Y Ho. 2010. "The Effects of Growth Hormone on Body Composition and Physical Performance in Recreational Athletes." *Annals of Internal Medicine* 152 (9): 568. doi:10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00007.
- Miki, N, M Ono, and K Shizume. 1984. "Evidence That Opiatergic and Alpha-Adrenergic Mechanisms Stimulate Rat Growth Hormone Release via Growth Hormone-Releasing Factor (GRF)." *Endocrinology* 114 (5): 1950–52. doi:10.1210/endo-114-5-1950.
- Monson, John P, Antonia M Brooke, and Scott Akker. 2000. *Adult Growth Hormone Deficiency. Endotext*.
- Müller, E E, V Locatelli, and D Cocchi. 1999. "Neuroendocrine Control of Growth Hormone Secretion." *Physiological Reviews* 79 (2): 511–607. doi:10.1152/physrev.1999.79.2.511.
- Muller, Eugenio E., Vittorio Locatelli, and Daniela Cocchi. 1999. "Neuroendocrine Control of Growth Hormone Secretion." *Physiol Rev* 79 (2): 511–607.
- Mulligan, Susan E, Steven J Fleck, Scott E. Gordon, L. Perry Koziris, N. Travis Triplett-McBride, and William J Kraemer. 1996. "Influence of Resistance Exercise Volume on Serum Growth Hormone and Cortisol Concentrations in Women." *The Journal of Strength and Conditioning Research* 10 (4): 256. doi:10.1519/1533-4287(1996)010<0256:IOREVO>2.3.CO;2.
- Nindl, B C, W C Hymer, D R Deaver, and W J Kraemer. 2001. "Growth Hormone Pulsatility Profile Characteristics Following Acute Heavy Resistance Exercise." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 91 (1): 163–72.
- Nindl, Bradley C., Joseph R. Pierce, Kevin R. Rarick, Alexander P. Tuckow, Joseph A. Alemany, Marilyn A. Sharp, Mark D. Kellogg, and John F. Patton. 2014. "Twenty-Hour Growth Hormone Secretory Profiles after Aerobic and Resistance Exercise." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 46 (10): 1917–27. doi:10.1249/MSS.0000000000000315.
- Nørrelund, Helene, K Sreekumaran Nair, Steen Nielsen, Jan Frystyk, Per Ivarsen, Jens Otto Lunde Jørgensen, Jens Sandahl Christiansen, and Niels Møller. 2003. "The Decisive Role of Free Fatty Acids for Protein Conservation during Fasting in Humans with and

- without Growth Hormone.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (9): 4371–78. doi:10.1210/jc.2003-030267.
- Oliver, Stacy R, Jaime S Rosa, Timothy D C Minh, Andria M Pontello, Rebecca L Flores, Marcia Barnett, and Pietro R Galassetti. 2010. “Dose-Dependent Relationship between Severity of Pediatric Obesity and Blunting of the Growth Hormone Response to Exercise.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 108 (1): 21–27. doi:10.1152/jappphysiol.00589.2009.
- Pincus, S M, E F Gevers, I C Robinson, G van den Berg, F Roelfsema, M L Hartman, and J D Veldhuis. 1996. “Females Secrete Growth Hormone with More Process Irregularity than Males in Both Humans and Rats.” *The American Journal of Physiology* 270 (1 Pt 1): E107-15.
- Portes, Evandro S., Alexander Augusto de L. Jorge, and Carlos Eduardo Martinelli Jr. 2008. “Tratamento Com Hormônio de Crescimento – Aspectos Moleculares, Clínicos E Terapêuticos.” *Abem* 52 (5): 715–16. doi:10.1590/S0004-27302008000500001.
- Pritzlaff-Roy, Cathy J, Laurie Widemen, Judy Y Weltman, Rob Abbott, Margaret Gutgesell, Mark L Hartman, Johannes D Veldhuis, and Arthur Weltman. 2002. “Gender Governs the Relationship between Exercise Intensity and Growth Hormone Release in Young Adults.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 92 (5): 2053–60. doi:10.1152/jappphysiol.01018.2001.
- Pritzlaff, C J, L Wideman, J Y Weltman, R D Abbott, M E Gutgesell, M L Hartman, J D Veldhuis, and a Weltman. 1999. “Impact of Acute Exercise Intensity on Pulsatile Growth Hormone Release in Men.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 87 (2): 498–504.
- Pyka, G, R A Wiswell, and R Marcus. 1992. “Age-Dependent Effect of Resistance Exercise on Growth Hormone Secretion in People.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 75 (2): 404–7. doi:10.1210/jcem.75.2.1639942.
- Pyka, Gisela, D. Taaffe, and R. Marcus. 1994. “Effect of a Sustained Program of Resistance Training on the Acute Growth Hormone Response to Resistance Exercise in Older Adults.” *Hormone and Metabolic Research* 26 (7): 330–33. doi:10.1055/s-2007-1001697.
- Raastad, T, T Bjørø, and J Hallén. 2000. “Hormonal Responses to High- and Moderate-Intensity Strength Exercise.” *European Journal of Applied Physiology* 82 (1–2): 121–28. doi:10.1007/s004210050661.
- Redman, Leanne M, Johannes D Veldhuis, Jennifer Rood, Steven R Smith, Donald Williamson, Eric Ravussin, and Pennington CALERIE Team. 2010. “The Effect of Caloric Restriction Interventions on Growth Hormone Secretion in Nonobese Men and Women.” *Aging Cell* 9 (1): 32–39. doi:10.1111/j.1474-9726.2009.00530.x.
- Roberts, Lee D., Tom Ashmore, Ben D. McNally, Steven A. Murfitt, Bernadette O. Fernandez, Martin Feelisch, Ross Lindsay, et al. 2017. “Inorganic Nitrate Mimics Exercise-Stimulated Muscular Fiber-Type Switching and Myokine and γ -Aminobutyric Acid Release.” *Diabetes* 66 (3): 674–88. doi:10.2337/db16-0843.
- Roelen, C., W. de Vries, H. Koppeschaar, C. Vervoorn, J. Thijssen, and M. Blankenstein. 1997. “Plasma Insulin-Like Growth Factor-I and High Affinity Growth Hormone-Binding Protein Levels Increase After Two Weeks of Strenuous Physical Training.” *International Journal of Sports Medicine* 18 (4): 238–41. doi:10.1055/s-2007-972626.
- Roith, D Le, C Bondy, S Yakar, J L Liu, and A Butler. 2001. “The Somatomedin Hypothesis: 2001.” *Endocrine Reviews* 22 (1): 53–74. doi:10.1210/edrv.22.1.0419.
- Rosenfeld, Ron G. 2005. “The Molecular Basis of Idiopathic Short Stature.” *Growth Hormone & IGF Research* 15 (July): 3–5. doi:10.1016/j.ghir.2005.06.014.
- Rudman, Daniel, Axel G. Feller, Hoskote S. Nagraj, Gregory A. Gergans, Pardee Y. Lalitha,

- Allen F. Goldberg, Robert A. Schlenker, Lester Cohn, Inge W. Rudman, and Dale E. Mattson. 1990. "Effects of Human Growth Hormone in Men over 60 Years Old." *New England Journal of Medicine* 323 (1): 1–6. doi:10.1056/NEJM199007053230101.
- Salomon, F, R C Cuneo, R Hesp, and P H Sönksen. 1989. "The Effects of Treatment with Recombinant Human Growth Hormone on Body Composition and Metabolism in Adults with Growth Hormone Deficiency." *The New England Journal of Medicine* 321 (26): 1797–1803. doi:10.1056/NEJM198912283212605.
- Salomon, F, and P H Sönksen. 1987. "Physiological Role of GH in Adult Life.pdf." *ACTA PEDIATR SCAN* 337: 158–63.
- Saugy, M. 2006. "Human Growth Hormone Doping in Sport." *British Journal of Sports Medicine* 40 (Supplement 1): i35–39. doi:10.1136/bjism.2006.027573.
- Schwarz, A J, J A Brasel, R L Hintz, S Mohan, and D M Cooper. 1996. "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." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (10): 3492–97. doi:10.1210/jcem.81.10.8855791.
- Sheffield-Moore, M, C W Yeckel, E Volpi, S E Wolf, B Morio, D L Chinkes, D Paddon-Jones, and R R Wolfe. 2004. "Postexercise Protein Metabolism in Older and Younger Men Following Moderate-Intensity Aerobic Exercise." *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 287 (3): E513-22. doi:10.1152/ajpendo.00334.2003.
- Short, Kevin R, Janet L Vittone, Maureen L Bigelow, David N Proctor, and K Sreekumaran Nair. 2004. "Age and Aerobic Exercise Training Effects on Whole Body and Muscle Protein Metabolism." *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 286 (1). American Physiological Society: E92-101. doi:10.1152/ajpendo.00366.2003.
- Smaniotta, Salette, Alves Martins-neto, and Mireille Dardenne. 2011. "Growth Hormone Is a Modulator of Lymphocyte Migration," 309–13. doi:10.1159/000329497.
- Smit, L S, D J Meyer, N Billestrup, G Norstedt, J Schwartz, and C Carter-Su. 1996. "The Role of the Growth Hormone (GH) Receptor and JAK1 and JAK2 Kinases in the Activation of Stats 1, 3, and 5 by GH." *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 10 (5): 519–33. doi:10.1210/mend.10.5.8732683.
- Solini, Anna, Enzo Bonora, Riccardo Bonadonna, Pietro Castellino, and Ralph A. DeFronzo. 1997. "Protein Metabolism in Human Obesity: Relationship with Glucose and Lipid Metabolism and with Visceral Adipose Tissue ¹." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (8): 2552–58. doi:10.1210/jcem.82.8.4182.
- SOLOMON, J, and R O GREEP. 1959. "THE GROWTH HORMONE CONTENT OF SEVERAL VERTEBRATE PITUITARIES ¹." *Endocrinology* 65 (2): 334–36. doi:10.1210/endo-65-2-334.
- Sönksen, Peter H., and Richard I.G. Holt. 2009. "GH & IGF Research Issue on Doping with Growth Hormone." *Growth Hormone and IGF Research* 19 (4). Elsevier Ltd: 283–84. doi:10.1016/j.ghir.2009.04.002.
- Sperling, Mark A. 2016. "Traditional and Novel Aspects of the Metabolic Actions of Growth Hormone." *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 28 (June): 69–75. doi:10.1016/j.ghir.2015.06.005.
- Stofega, M R, J Herrington, N Billestrup, and C Carter-Su. 2000. "Mutation of the SHP-2 Binding Site in Growth Hormone (GH) Receptor Prolongs GH-Promoted Tyrosyl Phosphorylation of GH Receptor, JAK2, and STAT5B." *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 14 (9): 1338–50. doi:10.1210/mend.14.9.0513.
- Stubbs, W A, G Delitala, A Jones, W J Jeffcoate, C R Edwards, S J Ratter, G M Besser, S R Bloom, and K G Alberti. 1978. "Hormonal and Metabolic Responses to an Enkephalin

- Analogous in Normal Man.” *Lancet (London, England)* 2 (8102): 1225–27.
- Surya, Sowmya, Jeffrey F. Horowitz, Naila Goldenberg, Alla Sakharova, Matthew Harber, Andrea S. Cornford, Kathy Symons, and Ariel L. Barkan. 2009. “The Pattern of Growth Hormone Delivery to Peripheral Tissues Determines Insulin-Like Growth Factor-1 and Lipolytic Responses in Obese Subjects.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (8): 2828–34. doi:10.1210/jc.2009-0638.
- Takarada, Y, Y Nakamura, S Aruga, T Onda, S Miyazaki, and N Ishii. 2000. “Rapid Increase in Plasma Growth Hormone after Low-Intensity Resistance Exercise with Vascular Occlusion.” *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 88 (1): 61–65. doi:10.1152/jappl.2000.88.1.61.
- Tan, Sock-Hwee, Albert Lee, Dana Pascovici, Natasha Care, Vita Birzniece, Ken Ho, Mark P. Molloy, and Alamgir Khan. 2017. “Plasma Biomarker Proteins for Detection of Human Growth Hormone Administration in Athletes.” *Scientific Reports* 7 (1). Springer US: 10039. doi:10.1038/s41598-017-09968-7.
- Tessari, P, S L Nissen, J M Miles, and M W Haymond. 1986. “Inverse Relationship of Leucine Flux and Oxidation to Free Fatty Acid Availability in Vivo.” *The Journal of Clinical Investigation* 77 (2): 575–81. doi:10.1172/JCI112339.
- Ubertini, G, A Grossi, D Colabianchi, R Fiori, C Brufani, C Bizzarri, G Giannone, et al. 2008. “Young Elite Athletes of Different Sport Disciplines Present with an Increase in Pulsatile Secretion of Growth Hormone Compared with Non-Elite Athletes and Sedentary Subjects.” *Journal of Endocrinological Investigation* 31 (2): 138–45. doi:10.1007/BF03345580.
- Vahl, N, J O Jørgensen, A G Jurik, and J S Christiansen. 1996. “Abdominal Adiposity and Physical Fitness Are Major Determinants of the Age Associated Decline in Stimulated GH Secretion in Healthy Adults.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (6): 2209–15. doi:10.1210/jcem.81.6.8964853.
- Vahl, Nina, Niels Møller, Torsten Lauritzen, Jens S. Christiansen, and Jens O. L. Jørgensen. 1997. “Metabolic Effects and Pharmacokinetics of a Growth Hormone Pulse in Healthy Adults: Relation to Age, Sex, and Body Composition.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (11): 3612–18. doi:10.1210/jcem.82.11.4388.
- Vance, M L, D L Kaiser, L A Frohman, J Rivier, W W Vale, and M O Thorner. 1987. “Role of Dopamine in the Regulation of Growth Hormone Secretion: Dopamine and Bromocriptine Augment Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone-Stimulated GH Secretion in Normal Man.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 64 (6): 1136–41. doi:10.1210/jcem-64-6-1136.
- Vanhelder, W P, M W Radomski, and R C Goode. 1984. “Growth Hormone Responses during Intermittent Weight Lifting Exercise in Men.” *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 53 (1): 31–34.
- Veldhuis, J D, S M Anderson, N Shah, M Bray, T Vick, A Gentili, T Mulligan, et al. 2001. “Neurophysiological Regulation and Target-Tissue Impact of the Pulsatile Mode of Growth Hormone Secretion in the Human.” *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 11 Suppl A (June): S25-37.
- Vihervuori, E, M Virtanen, H Koistinen, R Koistinen, M Seppälä, and M A Siimes. 1996. “Hemoglobin Level Is Linked to Growth Hormone-Dependent Proteins in Short Children.” *Blood* 87 (5): 2075–81.
- Vijayakumar, Archana, Ruslan Novosyadlyy, YingJie Wu, Shoshana Yakar, and Derek LeRoith. 2010. “Biological Effects of Growth Hormone on Carbohydrate and Lipid Metabolism.” *Growth Hormone & IGF Research* 20 (1): 1–7. doi:10.1016/j.ghir.2009.09.002.

- Viru, A, K Karelson, and T Smirnova. 1992. "Stability and Variability in Hormonal Responses to Prolonged Exercise." *International Journal of Sports Medicine* 13 (3): 230–35. doi:10.1055/s-2007-1021259.
- Weltman, A., C J Pritzlaff, and L Wideman. 2000. "The Relationship between Exercise Intensity and Growth Hormone (GH) Release Is Attenuated in Older Men." *Fourth International Conference of the Growth Horm Res Society* Sep 7-9 Go.
- Weltman, A, J Y Weltman, R Schurrer, W S Evans, J D Veldhuis, and A D Rogol. 1992. "Endurance Training Amplifies the Pulsatile Release of Growth Hormone: Effects of Training Intensity." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 72 (6): 2188–96. doi:10.1152/jappl.1992.72.6.2188.
- Weltman, A, J Y Weltman, C J Womack, S E Davis, J L Blumer, G A Gaesser, and M L Hartman. 1997. "Exercise Training Decreases the Growth Hormone (GH) Response to Acute Constant-Load Exercise." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 29 (5): 669–76.
- Weltman, Arthur, Cathy J. Pritzlaff, Laurie Wideman, Judy Y. Weltman, Jeffery L. Blumer, Robert D. Abbott, Mark L. Hartman, and Johannes D. Veldhuis. 2000. "Exercise-Dependent Growth Hormone Release Is Linked to Markers of Heightened Central Adrenergic Outflow." *Journal of Applied Physiology* 89 (2): 629–35. doi:10.1152/jappl.2000.89.2.629.
- Weltman, Arthur, Judy Y Weltman, Dee Dee Watson Winfield, Kirsten Frick, James Patrie, Petra Kok, Daniel M Keenan, Glenn a Gaesser, and Johannes D Veldhuis. 2008. "Effects of Continuous versus Intermittent Exercise, Obesity, and Gender on Growth Hormone Secretion." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (12): 4711–20. doi:10.1210/jc.2008-0998.
- Wheldon, Adam, Richard L Savine, Peter H Sönksen, and Richard I G Holt. 2006. "Exercising in the Cold Inhibits Growth Hormone Secretion by Reducing the Rise in Core Body Temperature." *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 16 (2): 125–31. doi:10.1016/j.ghir.2006.02.005.
- Widdowson, W. Matthew, Marie Louise Healy, Peter H. Sönksen, and James Gibney. 2009. "The Physiology of Growth Hormone and Sport." *Growth Hormone and IGF Research* 19 (4). Elsevier Ltd: 308–19. doi:10.1016/j.ghir.2009.04.023.
- Wideman, Laurie, Leslie Consitt, Jim Patrie, Brenda Swearingin, Richard Bloomer, Paul Davis, Arthur Weltman, Brenda Swearin-, and Arthur Weltman The. 2006. "The Impact of Sex and Exercise Duration on Growth Hormone Secretion." *Journal Applied Physiology* 27402: 1641–47. doi:10.1152/japplphysiol.00518.2006.
- Wideman, Laurie, Judy Y Weltman, Mark L Hartman, Johannes D Veldhuis, and Arthur Weltman. 2002a. "Acute and Chronic Aerobic and Recent Findings" 32 (15): 987–1004.
- . 2002b. "Acute and Chronic Aerobic and Recent Findings." *Sports Medicine* 32 (15): 987–1004.
- Wideman, L, J Y Weltman, N Shah, S Story, J D Veldhuis, and a Weltman. 1999. "Effects of Gender on Exercise-Induced Growth Hormone Release." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 87 (3): 1154–62.
- "World Anti-Doping Program: Human Growth Hormone (hGH) Biomarkers Test for Doping Control Analysis." n.d.
- Yarasheski, K E, J A Campbell, K Smith, M J Rennie, J O Holloszy, and D M Bier. 1992. "Effect of Growth Hormone and Resistance Exercise on Muscle Growth in Young Men." *The American Journal of Physiology* 262 (3 Pt 1): E261-7. doi:10.1152/ajpendo.1992.262.3.E261.
- Yarasheski, K E, J J Zachwieja, J A Campbell, and D M Bier. 1995. "Effect of Growth

Hormone and Resistance Exercise on Muscle Growth and Strength in Older Men.” *The American Journal of Physiology* 268 (2 Pt 1): E268-76.

doi:10.1152/ajpendo.1995.268.2.E268.

Zaccaria, M., M. Varnier, P. Piazza, D. Noventa, and A. Ermolao. 1999a. “Blunted Growth Hormone Response to Maximal Exercise in Middle-Aged versus Young Subjects and No Effect of Endurance Training.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 (7): 2303–7. doi:10.1210/jcem.84.7.5853.

Zaccaria, M, M Varnier, P Piazza, D Noventa, and A Ermolao. 1999b. “Blunted Growth Hormone Response to Maximal Exercise in Middle-Aged versus Young Subjects and No Effect of Endurance Training.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84 (7): 2303–7. doi:10.1210/jcem.84.7.5853.