HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E SUAS IMPLICAÇÕES NO PERÍODO PÓS-PARTO DE BOVINOS

Adriana Junqueira, Marcos Oliveira Santos, Angelo Ricardo Garcia, Caliê Castilho, Francis Lopes Pacagnelli, Ines Cristina Giometti

Universidade do Oeste Paulista, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Curso de Medicina Veterinária, Presidente Prudente, SP.

RESUMO

O hormônio do Crescimento (GH) é um polipeptídeo envolvido no metabolismo geral do organismo de diferentes espécies de vertebrados. Este hormônio atua no crescimento corporal, na manutenção da homeostasia do organismo no período de jejum e de atividade física, na lactação e também na reprodução. Pode atuar diretamente nos órgãos ou de forma indireta por meio do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre a síntese e regulação neuroendócrina de GH, dando destaque para a reprodução na espécie bovina, devido à importância do GH no período pós-parto desta espécie.

Palavras-chave: GH; bovino; pós-parto; IGF.

GROWTH HORMONE AND ITS ACTUATION IN THE POST-PARTUM PERIOD

ABSTRACT

Growth hormone (GH) is a polypeptide involved in the general metabolism of the body of different vertebrate species. This hormone acts on body growth, maintenance of homeostasis during fasting and physical activity, lactation and also on reproduction. It can act directly on organs or indirectly through insulin-like growth factor (IGF). The objective of this study is to review the literature regarding the synthesis and neuroendocrine regulation of GH, but the focus will be the bovine species, due to the importance of GH in the postpartum period of this species.

Key words: GH; bovine; postpartum; IGF.

INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH) ou somatotrofina é um potente hormônio proteico anabolizante secretado pelas células da hipófise anterior, age principalmente na cartilagem epifisária para crescimento dos ossos longos e nos músculos, aumentando a massa muscular. É requerido para o crescimento longitudinal e certos aspectos do metabolismo (CARTER-SU et al., 1996). Ele pode agir de forma direta ao se ligar aos seus receptores (GHR), ou ainda, de forma indireta pelo estímulo da produção dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF), também conhecidos como somatomedinas C (PARK; VANDERHOOF, 1996).

A ingestão de alimentos e a reserva de energia são essenciais para a sobrevivência, o crescimento e a reprodução de vertebrados. Por isso, há a necessidade de se compreender a atuação do GH no organismo, já que é um importante hormônio regulador do metabolismo energético. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi revisar os principais aspectos da literatura sobre a síntese e regulação neuroendócrina de GH, dando destaque para a reprodução na espécie bovina, devido à importância do GH no período pós-parto desta espécie.

Síntese e secreção do hormônio do crescimento (GH)

Nos mamíferos, o gene do GH é único, com cinco éxons e quatro íntrons, de aproximadamente 2,6 a 3,0 Kbp (TUGGLE; TRENKLE, 1996), em aves é maior (3,5 Kbp), pois os íntrons são maiores (TANAKA et al., 1992). Várias modificações ocorrem após a tradução do GH, acetilação, desaminação, oligomerização, glicosilação e fosforilação. Pode também sofrer proteólise, formando fragmentos menores que ainda podem ser bioativos, participando do metabolismo de lipídeos e carboidratos (BAUMANN, 1999).

Em bovinos, polimorfismos no gene do GH têm sido utilizados como marcadores moleculares para produção de leite (LUCY et al., 1993) e como parâmetro de fertilidade em touro (PAL et al., 2014), pois as concentrações plasmáticas de GH variam dependendo dos alelos para esse gene no indivíduo (SØRENSEN et al., 2002).

O principal controle neuroendócrino da expressão do GH pelas células somatotróficas é realizado pelo hormônio liberador de GH (GHRH) (RUVKUN, 1992; KASUYA, 2016), que estimula a transcrição gênica do GH via aumento de AMPc intracelular e ativação da proteína quinase A (CUNHA; MAYO, 2002). Porém, outros hormônios também participam desse controle (KHATIB et al. 2014).

A somatostatina, outro peptídeo hipotalâmico, inibe a secreção de GH (MCMAHON et al., 2001; KASUYA, 2016). A grelina, um hormônio proteico gastrointestinal, estimulador do apetite, estimula a secreção de GH (HASHIZUME et al., 2005; BRAZ et al., 2015), mas a intensidade do estímulo na secreção do GH varia conforme a idade e o peso do animal (MARTINELLI et al., 2008). A triiodotironina, (MULLOY et al., 1992), os glicocorticoides (EVANS et al., 1982) e o ácido retinoico (GARCÍA-VILLALBA et al., 1993) aumentam a síntese do GH, enquanto a ativina (STRUTHERS et al., 1992) e a insulina tem efeito contrário (PRAGER et al., 1990). O sistema imune, por meio das citocinas, também regula a secreção de GH, as interleucinas atuam estimulando, e o fator de crescimento transformante beta e o fator de necrose tumoral inibindo (GONG et al., 2005).

Além das células da adenohipófise, células de outros locais também sintetizam GH, só que em quantidades menores (WEIGENT, 2013). Após a secreção, o GH pode circular livre ou ligado a proteínas de ligação (GHBP), que são receptores truncados de GH e competem pelo receptor. Apenas metade do GH circulante está ligado e é removido mais lentamente que o livre, então suas proporções variam com o tempo após sua secreção (BAUMANN et al., 1990). Os GHBP tem função de estabilizar a biodisponibilidade do GH, sequestrar o GH do receptor e formar complexos inativos de GH, GHR e GHBP (CLARK et al., 1996).

O GH tem dois locais em sua estrutura para ligação, portanto se liga a duas moléculas de GHR que sofrem dimerização (DE VOS et al., 1992), exercendo assim diretamente seus efeitos nas células-alvo ou suas ações podem ser via IGF (PARK; VANDERHOOF, 1996).

Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF)

Em todos os vertebrados estudados, o GH estimula a síntese dos IGF no fígado e em outras células (COHICK; CLEMMONS, 1993; MORIYAMA et al., 1994). Os IGF atuam em várias funções fisiológicas, promovendo o crescimento, a maturação e a reprodução de mamíferos, peixes, aves e répteis (BARTKE, 2008; BECCAVIN et al., 2001; BECKMAN, 2003; DAFTARY; GORE, 2005; SPARKMAN et al., 2010).

No organismo, existem os IGF-1 e -2, porém acredita-se que o IGF-1 seja o maior determinante do crescimento e mediador do GH (OGILVY-STUART et al., 1998). A ação anabólica do IGF-1 é similar à da insulina, consistindo no estímulo celular para a absorção de aminoácidos e glicose (PHILLIPS, 1998). O IGF-1 sinaliza que há nutriente disponível para a célula, para estimular a

síntese proteica e a proliferação celular (CLEMMONS, 2012).

Os IGF encontram-se ligados a proteínas carreadoras (IGFBP) que são de seis tipos (GOMES et al., 2009). A IGFBP-3, sintetizada no fígado e em outros tecidos, é a maior carreadora de IGF-1 (RAJARAM et al., 1997). O GH aumenta as concentrações séricas dessa glicoproteína carreadora (BOISCLAIR et al., 2001) que protege o IGF-1 da degradação (COLLETT-SOLBERG; COHEN, 1996) e interage com os receptores de IGF-1, aumentando o tempo de vida e os efeitos do IGF-1 (KOISTINEN et al., 1996).

A insulina estimula a produção de IGF-1 no fígado e a hipoinsulinemia regula o GHR, inibindo a produção de IGF induzida por GH (BUTLER et al., 2003). A diminuição da síntese hepática de IGF-1 faz com que as concentrações de GH se elevem, ativando a gliconeogênese e a lipólise, modulando o metabolismo em situações de hipoglicemia.

Metabolismo e crescimento

O GH participa na regulação da homeostase de lipídios e de gorduras e na promoção do crescimento linear durante o início do desenvolvimento de vertebrados (ALBALAT et al., 2005; ROSS et al., 2010).

A ação do GH no modelamento do osso é bem conhecida e é causada pela estimulação do precursor das células na cartilagem epifisária (BOUILLON, 1991). Evidências tem demonstrado que o GH estimula a atividade osteoblástica, aumentando os marcadores da formação óssea (BOUILLON, 1991) e a densidade mineral do osso (LUISETTO et al., 1999).

Além da ação sobre o crescimento, o GH exerce ação específica sobre o metabolismo, promove o aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo para poupar a glicose plasmática, em situações de hipoglicemia, levando ao aumento sérico de glicerol e ácidos graxos livres (HOFFMAN et al., 2003). O GH estimula, além da lipólise, o aumento da síntese proteica e da produção de glicose pelo fígado (GUYTON; HALL, 2006).

Segundo Gomes et al. (2009), a hipoglicemia é o maior estímulo para liberação de GH, porém existem outros fatores que estimulam sua liberação no organismo, como o sono, a infusão ou administração de aminoácidos e atividade física.

Em mamíferos, a administração de GH reduz o volume dos adipócitos, reduzindo principalmente a gordura abdominal (SILVA et al., 2014), com simultâneo aumento da captação de triglicerídeos no fígado e no músculo esquelético, por meio da estimulação da lipase hepática e lipoproteica (OSCARSSON et al., 1999). Em peixes, o GH provoca lipólise do tecido adiposo visceral, como em mamíferos, porém provoca

lipogênese na aba da barriga (KLING et al., 2012).

Já que o GH e o IGF-1 estão relacionados com nutrição, peso corporal e o crescimento do indivíduo; é de se esperar que estejam envolvidos na maturação do sistema reprodutivo e nas funções gonadais de machos e de fêmeas (YOSHIMURA, 1998; LUNA et al., 2004).

GH e IGF-1 na reprodução animal

No sistema reprodutor masculino, tanto o GH quanto os IGF estão envolvidos na regulação da espermatogênese (SPITERI-GRECH; NIESCHLAG, 1993). O GH influencia a produção hormonal, por provocar a síntese de IGF-1 nas células de Sertoli, que por sua vez, age nas células de Leydig para a liberação de testosterona (WAITES et al., 1985). Além disso, a testosterona influencia as concentrações plasmáticas das IGFB (CLEMMONS, 2012).

Os IGF tem papel crucial na reprodução de fêmeas de aves e mamíferos, pois atuam na esteroidogênese, na proliferação celular e na foliculogênese (YOSHIMURA, 1998; SHIT et al., 2014). O IGF-1 estimula a produção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e luteinizante (LH) refletindo na ovulação e na esteroidogênese (DAFTARY; GORE, 2005) e protegendo as células ovarianas da apoptose (HRABIA et al., 2011; LUCY et al., 2001).

Vários órgãos reprodutivos produzem IGF-1, mas a maior parte do IGF-1 na circulação sanguínea é produzida pelo fígado (PFAFFL et al., 1998), portanto, a deleção do gene do IGF-1 do fígado de camundongos, diminui três quartos do IGF-1 sérico, sem, no entanto, alterar o desenvolvimento ou a fertilidade desses animais (YAKAR et al., 1999).

A importância do IGF-I produzido localmente para o desenvolvimento folicular parece ser diferente dependendo da espécie (LUCY, 2000). Os folículos de camundongos produzem mais IGF-1 (ADASHI et al., 1997) do que os de bovinos (ARMSTRONG et al., 2000). A aplicação de IGF-1 em ruminantes estimula o desenvolvimento folicular e a secreção de estradiol (SCARAMUZZI et al., 1999) e vacas com deficiência no receptor de GH apresentaram redução nos níveis plasmáticos de IGF-1, menor número de folículos antrais e parada no desenvolvimento folicular (CHASE et al., 1998). Em aves, o IGF-1 e o GH estimulam a produção de estradiol em células foliculares cultivadas *in vitro*, porém de forma independente, pois os efeitos não são somativos (HRABIA et al., 2012). Em bovinos, não há correlação entre a expressão gênica de GHR e de IGF-1 nas células da granulosa (RHOADS et al., 2008). Além disso, foi identificada expressão gênica e proteica de IGFR nas células da granulosa desta espécie

(ARMSTRONG et al., 2000) com aumento progressivo da expressão nessas células no final do desenvolvimento folicular (SHIMIZU et al., 2008). Tudo isso demonstra uma maior importância do IGF-1 produzido pelo fígado para o desenvolvimento folicular em ruminantes e aves que em roedores.

A importância do IGF-1 na fecundação e no desenvolvimento embrionário já foi comprovada (YOSHIMURA, 1998), principalmente em bovinos (LUCY, 2000). O tratamento com GH recombinante (rGH) em bovinos aumenta a porcentagem de ovulação e de recuperação de embriões (GONG et al., 1997).

Há uma correlação entre o IGF-1 com o estado metabólico de ruminantes, pois a administração de insulina eleva os níveis de IGF-1 intrafolicular e periféricos em vacas (GONG et al., 1997). Em baixos níveis de IGF-I e insulina, o folículo não produz estradiol suficiente para provocar o pico de LH e a ovulação (BEAM; BUTLER, 1999).

GH e IGF-1 no período pós-parto de vacas

Em vacas de leite de alta produção, o período final de gestação e o início da lactação exigem um elevado requerimento energético, por isso, o organismo deve sofrer uma rápida adaptação para manter o metabolismo e suprir as necessidades do úbere para a lactação. Nesse período, os tecidos extra-mamários utilizam os ácidos graxos não esterificados como fonte de energia para poupar glicose para o tecido mamário, já que este é priorizado neste período de hipoinsulinemia. Isto acontece porque a glândula mamária utiliza transportadores de glicose independentes de insulina, enquanto os outros tecidos dependem de transportadores de glicose dependentes de insulina (ZHAO et al., 1996).

O GH tem um papel metabólico fundamental nesta fase em que o animal se encontra em balanço energético negativo e depende de energia para a produção de leite, tanto assim, que o tratamento com rbGH modifica o metabolismo e aumenta a produção de leite em vacas (DOWNER et al., 1993).

As expressões gênica e proteica do GHR diminuem no fígado após o parto, por isso há uma redução nas concentrações plasmáticas de IGF-1, provocando aumento do GH sérico por retroalimentação negativa (RADCLIFF et al., 2003). Altas concentrações de GH e baixas de IGF-1 no sangue favorecem um estado catabólico que suporta a produção leiteira no pós-parto imediato de vacas (LUCY et al., 2001). Isto está associado com a hipoinsulinemia que promove lipólise e gliconeogênese para a lactação inicial, devido ao estado endócrino gerado. A baixa concentração sérica de IGF-1 no pós-parto imediato leva a uma inibição na ovulação que pode levar ao aparecimento de cistos

ovarianos nas vacas (KAWASHIMA et al., 2007), já que o IGF-1 é crítico para o desenvolvimento folicular (BEAM; BUTLER, 1999).

A concentração de IGF-1 é baixa na lactação inicial, mas há um aumento na lactação tardia, já que há uma elevação nos estoques de GHR no fígado devido à positiva relação entre GH e produção de leite (WATHES et al., 2007). A infusão de insulina na lactação inicial de vacas de leite induz a um aumento na expressão gênica de GHR no fígado e consequente aumento na síntese de IGF-1 (BUTLER et al., 2003).

Samadi et al. (2013) afirmam que dependendo do estado nutricional isto também ocorre em vacas de corte no pós-parto, pois encontraram concentrações de glicose, insulina, leptina e IGF-1 menores em vacas com menor ingestão de alimentos, e essas vacas também ovularam mais tarde no período pós-parto do que as que tiveram alta ingestão alimentar.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações metabólicas induzidas pelo GH para sustentar altos níveis de rendimento leiteiro no início da lactação afetam o sistema reprodutivo, pois exercem efeitos negativos na produção de hormônios, no desenvolvimento de folículos, na ovulação e na retomada da ciclicidade reprodutiva da fêmea. Mais estudos sobre as diferentes funções do GH no organismo são importantes para o conhecimento fisiológico e também para intervenções no metabolismo visando um melhor desempenho do organismo em espécies de produção.

REFERÊNCIAS

ADASHI, E.Y.; RESNICK, C.E.; PAYNE, D.W.; ROSENFELD, R.G.; MATSUMOTO, T.; HUNTER, M.K.; GARGOSKY, S.E.; ZHOU, J.; BONDY, C.A. The mouse intraovarian insulin-like growth factor I system: departures from the rat paradigm. **Endocrinology**, v.138, n.9, p.3881–3890, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275078>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1210/endo.138.9.5363

ALBALAT, A.; GÓMEZ-REQUENI, P.; ROJAS, P.; MÉDALE, F.; KAUSHIK, S.; VIANEN, G.J.; VAN DEN THILLART, G.; GUTIÉRREZ, J.; PÉREZ-SÁNCHEZ, J.; NAVARRO, I. Nutritional and hormonal control of lipolysis in isolated gilthead seabream (Sparus aurata) adipocytes. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v.289, n.1, p.R259–265, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746305>. Acesso em: 4 jun. 2014. doi: 10.1152/ajpregu.00574.2004

ARMSTRONG, D.G.; GUTIERREZ, C.G.; BAXTER, G.; GLAZYRIN, A.L.; MANN, G.E.; WOAD, K.J.; HOGG, C.O.; WEBB, R. Expression of mRNA encoding IGF-I, IGF-II and type 1 IGF receptor in bovine ovarian follicles. **The Journal of endocrinology**, v.165, n.1, p.101-106, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10750040>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1677/joe.0.1650101

BARTKE, A. Impact of reduced insulin-like growth factor-1/insulin signaling on aging in mammals: novel findings. **Aging cell**, v.7, n.3,

p.285–290, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18346217>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1111/j.1474-9726.2008.00387.x

BAUMANN, G. Growth hormone heterogeneity in human pituitary and plasma. **Hormone research**, v.51, Suppl.1, p.2–6, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10393484>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1159/000053128

BAUMANN, G.; VANCE, M.L.; SHAW, M.A.; THORNER, M.O. Plasma transport of human growth hormone in vivo. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v.71, n.2, p.470–473, 1990. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2380341>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1210/jcem-71-2-470

BEAM, S.W.; BUTLER, W.R. Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. **Journal of reproduction and fertility**, v.54, p.411–424, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10692872>. Acesso em: 2 jun. 2014.

BECCAVIN, C.; CHEVALIER, B.; COGBURN, L.A.; SIMON, J.; DUCLOS, M.J. Insulin-like growth factors and body growth in chickens divergently selected for high or low growth rate. **The Journal of endocrinology**, v.168, n.2, p.297–306, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182767>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1677/joe.0.1680297v

BECKMAN, B.R.; LARSEN, D.A.; DICKHOFF, W.W. Life history plasticity in chinook salmon: relation of size and growth rate to autumnal smolting. **Aquaculture**, v.222, n.1-4, p.149–165, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S0044-8486(03)00108-X>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/S0044-8486(03)00108-X

BOISCLAIR, Y.R.; RHOADS, R.P.; UEKI, I.; WANG, J.; OOI, G.T. The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: an important but forgotten component of the circulating IGF system. The **Journal of endocrinology**, v.170, n.1, p.63–70, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431138>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1677/joe.0.1700063

BOUILLON, R. Growth hormone and bone. **Hormone research**, v.36, Suppl.1, p.49–55, 1991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1806485>. Acesso em: 2 jun. 2014.

BRAZ, C.U.; CAMARGO, G.M.; CARDOSO, D.F.; GIL, F.M.; FONSECA, P.D.; CYRILLO, J.N.; MERCADANTE, M.E.; OLIVEIRA, H.N.; TONHATI, H. Polymorphisms in the GHRL gene and their associations with traits of economic interest in beef cattle. **Genetics and Molecular Research**, v.14, n.4, p.18188-1897, 2015. Disponível em: <http://www.geneticsmr.com/articles/5829>. Acesso em: 11 mar. 2016. doi: 10.4238/2015.

BUTLER, S.T.; MARR, A.L.; PELTON, S.H.; RADCLIFF, R.P.; LUCY, M.C.; BUTLER, W.R. Insulin restores GH responsiveness during lactation-induced negative energy balance in dairy cattle: effects on expression of IGF-I and GH receptor 1A. **The Journal of endocrinology**, v.176, n.2, p.205–217, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12553869>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(90)78896-0

CARTER-SU, C.; SCHWARTZ, J.; SMIT, L.S. Molecular mechanism of growth hormone action. **Annual review of physiology**, v.58, p.187–207, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815791>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1146/annurev.ph.58.030196.001155

CHASE, C.C.; KIRBY, C.J.; HAMMOND, A.C.; OLSON, T.A.; LUCY, M.C. Patterns of ovarian growth and development in cattle with a growth hormone receptor deficiency. **Journal of animal science**, v.76, n.1, p.212–219, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464901>. Acesso em: 2 jun. 2014.

CLARK, R.G.; MORTENSEN, D.L.; CARLSSON, L.M.; SPENCER, S.A.; MCKAY, P.; MULKERRIN, M.; MOORE, J.; CUNNINGHAM, B.C. Recombinant human growth hormone (GH)-binding protein enhances the growth-promoting activity of human GH in the rat. **Endocrinology**, v.137, n.10, p.4308–4315, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828490>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1210/endo.137.10.8828490

CLEMMONS, D.R. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v.41, n.2, p.425–443, vii–viii, 2012. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3374394&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.017

COHICK, W.S.; CLEMMONS, D.R. The insulin-like growth factors. **Annual review of physiology**, v.55, p.131–153, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8466170>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1146/annurev.ph.55.030193.001023

COLLETT-SOLBERG, P.F.; COHEN, P. The role of the insulin-like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v.25, n.3, p.591–614, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879988>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70342-X

CUNHA, S.R.; MAYO, K.E. Ghrelin and growth hormone (GH) secretagogues potentiate GH-releasing hormone (GHRH)-induced cyclic adenosine 3',5'-monophosphate production in cells expressing transfected GHRH and GH secretagogue receptors. **Endocrinology**, v.143, n.12, p.4570-82, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446584>. Acesso em: 25 fev. 2016. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70342-X

DAFTARY, S.S.; GORE, A.C. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. **Experimental biology and medicine**, v.230, n.5, p.292–306, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855296>. Acesso em: 2 jun. 2014.

DE VOS, A.M.; ULTSCH, M.; KOSSIAKOFF, A.A. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. **Science**, v.255, n.5042, p.306–312, 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549776>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1126/science.1549776

DOWNER, J.V.; PATTERSON, D.L.; ROCK, D.W.; CHALUPA, W.V.; CLEALE, R.M.; FIRKINS, J.L.; LYNCH, G.L.; CLARK, J.H.; BRODIE, B.O.; JENNY, B.F. Dose titration of sustained-release recombinant bovine somatotropin in lactating dairy cows. **Journal of dairy science**, v.76, n.4, p.1125–1136, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8486841>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(93)77441-X

EVANS, R.M.; BIRNBERG, N.C.; ROSENFELD, M.G. Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.79, n.24, p.7659–7663, 1982. Disponível em:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=347407&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acesso em: 2 jun. 2014.

GARCÍA-VILLALBA, P.; AU-FLIEGNER, M.; SAMUELS, H.H.; ARANDA, A. Interaction of thyroid hormone and retinoic acid receptors on the regulation of the rat growth hormone gene promoter. **Biochemical and biophysical research communications**, v.191, n.2, p.580–586, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8384845>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1006/bbrc.1993.1257

GOMES, R.J.; de OLIVEIRA, C.A.M.; RIBEIRO, C.; MOTA, C.S.A.; MOURA, L.P.; TOGNOLI, L.M.M.C.; LEME, J.A.C.A.; LUCIANO, E.; DE MELLO, M.A.R. Effects of exercise training on hippocampus concentrations of insulin and IGF-1 in diabetic rats. **Hippocampus**, v.19, n.10, p.981–987, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437499>. Acesso em: 4 jun. 2014. doi: 10.1002/hipo.20636

GONG, F.Y.; DENG, J.Y.; SHI, Y.F. Stimulatory effect of interleukin-1beta on growth hormone gene expression and growth hormone release from rat GH3 cells. **Neuroendocrinology**, v.81, n.4, p.217–228, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043966>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1159/000087160

GONG, J.G.; BAXTER, G.; BRAMLEY, T.A.; WEBB, R. Enhancement of ovarian follicle development in heifers by treatment with recombinant bovine somatotrophin: a dose-response study. **Journal of reproduction and fertility**, v.110, n.1, p.91–97, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227362>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1530/jrf.0.1100091

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

HASHIZUME, T.; HORIUCHI, M.; NONAKA, S.; KASUYA, E.; KOJIMA, M.; HOSODA, H.; KANGAWA, K. Effects of ghrelin on growth hormone secretion in vivo in ruminants. **Regulatory peptides**, v.126, n.1-2, p.61–65, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15620415>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.regpep.2004.08.010

HOFFMAN, J.R.; IM, J.; RUNDELL, K.W.; KANG, J.; NIOKA, S.; SPIERING, B.A.; KIME, R.; CHANCE, B.; SPEIRING, B.A. Effect of muscle oxygenation during resistance exercise on anabolic hormone response. **Medicine and science in sports and exercise**, v.35, n.11, p.1929–1934, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14600561>. Acesso em: 9 jun. 2013. doi: 10.1249/01.MSS.0000093613.30362.DF

HRABIA, A.; SECHMAN, A.; GERTLER, A.; RZASA, J. Effect of growth hormone on steroid content, proliferation and apoptosis in the chicken ovary during sexual maturation. **Cell and tissue research**, v.345, n.1, p.191–202, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618141>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1007/s00441-011-1187-5

HRABIA, A.; SECHMAN, A.; RZASA, J. Independent, non-IGF-I mediated, GH action on estradiol secretion by prehierarchical ovarian follicles in chicken. In vitro study. **Folia biologica**, v.60, n.3-4, p.213–217, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23342919>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 0.3409/fb60_3-4.213-217

KASUYA, E. Secretory pattern and regulatory mechanism of growth hormone in cattle. **Animal Science Journal**, v.87, n.2, p.178-182, 2016. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260675>. Acesso em: 10 mar. 2016. doi: 10.1111/asj.12418.

KHATIB, N.; GAIDHANE, S.; GAIDHANE, A.M.; KHATIB, M.; SIMKHADA, P.; GODE, D.; ZAHIRUDDIN, Q.S. Ghrelin: ghrelin as a regulatory Peptide in growth hormone secretion. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.8, n.8, p.MC13-17, 2014. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302229>. Acesso em: 11 mar. 2016. doi: 10.7860/JCDR/2014/9863.4767.

KAWASHIMA, C.; FUKIHARA, S.; MAEDA, M.; KANEKO, E.; MONTOYA, C.A.; MATSUI, M.; SHIMIZU, T.; MATSUNAGA, N.; KIDA, K.; MIYAKE, Y.I.; SCHAMS, D.; MIYAMOTO, A. Relationship between metabolic hormones and ovulation of dominant follicle during the first follicular wave post-partum in high-producing dairy cows. **Reproduction**, v.133, n.1, p.155–163, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244742>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1530/REP-06-0046

KLING, P.; JÖNSSON, E.; NILSEN, T.O.; EINARSDOTTIR, I.E.; RØNNESTAD, I.; STEFANSSON, S.O.; BJÖRNSSON, B.T. The role of growth hormone in growth, lipid homeostasis, energy utilization and partitioning in rainbow trout: interactions with leptin, ghrelin and insulin-like growth factor I. **General and comparative endocrinology**, v.175, n.1, p.153–162, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094208>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.ygcen.2011.10.014

KOISTINEN, H.; KOISTINEN, R.; SELENIUS, L.; YLIKORKALA, Q.; SEPPÄLÄ, M. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels. **Journal of applied physiology**, v.80, n.3, p.760–764, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8964734>. Acesso em: 2 jun. 2014.

LUCY, M.C.; COLLIER, R.J.; KITCHELL, M.L.; DIBNER, J.J.; HAUSER, S.D.; KRIVI, G.G. Immunohistochemical and nucleic acid analysis of somatotrop in receptor populations in the bovine ovary. **Biology of reproduction**, v. 48, n. 6, p. 1219–1227, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8318577>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1095/biolreprod48.6.1219

LUCY, M.C. Regulation of ovarian follicular growth by somatotropin and insulin-like growth factors in cattle. **Journal of dairy science**, v.83, n.7, p.1635–1647, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908067>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)75032-6

LUCY, M.C.; JIANG, H.; KOBAYASHI, Y. Changes in the Somatotrophic Axis Associated with the Initiation of Lactation. **Journal of Dairy Science**, v.84, p.E113–E119, 2001. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030201702056>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)70205-6

LUISETTO, G.; ZACCARIA, M.; CESTARO, S.; CAMOZZI, V.; ANGELINI, F.; MOISÉ, M. Effect of growth hormone replacement therapy on bone mass, bone metabolism, and body composition in adult patients with growth hormone deficiency. **Current Therapeutic Research**, v.60, n.4, p.237–249, 1999. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011393X00885197>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/S0011-393X(00)88519-7

LUNA, M.; HUERTA, L.; BERUMEN, L.; MARTÍNEZ-CORIA, H.; HARVEY, S.; ARÁMBURO, C. Growth hormone in the male reproductive tract of the chicken:

heterogeneity and changes during ontogeny and maturation. **General and comparative endocrinology**, v.137, n.1, p.37–49, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094334>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.ygcen.2004.02.005

MARTINELLI, C.E.JR.; CUSTÓDIO, R.J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. Physiology of the GH-IGF axis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolologia**, v.52, n.5, p.717-725, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797577>. Acesso em: 10 mar. 2016.

MCMAHON, C. D.; RADCLIFF, R.P.; LOOKINGLAND, K.J.; TUCKER, H.A. Neuroregulation of growth hormone secretion in domestic animals. **Domestic animal endocrinology**, v.20, n.2, p.65–87, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311846>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/S0739-7240(01)00084-4

MORIYAMA, S.; SWANSON, P.; NISHII, M.; TAKAHASHI, A.; KAWAUCHI, H.; DICKHOFF, W.W.; PLISETSKAYA, E.M. Development of a homologous radioimmunoassay for coho salmon insulin-like growth factor-I. **General and comparative endocrinology**, v.96, n.1, p.149–161, 1994. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843563>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1006/gcen.1994.1167

MULLOY, A. L.; SMITH, T.J.; STACHURA, M.E. Comparative effects of thyroxine and/or retinoic acid treatment in vivo on growth hormone synthesis and release by pituitaries from thyroidectomized rats. **Hormone and metabolic research**, v.24, n.10, p.466–470, 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464411>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1055/s2007-1003364

OGILVY-STUART, A. L.; HANDS, S.J.; ADCOCK, C.J.; HOLLY, J.M.; MATTHEWS, D.R.; MOHAMED-ALI, V.; YUDKIN, J.S.; WILKINSON, A.R.; DUNGER, D.B. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v.83, n.10, p.3550–3557, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9768663>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1210/jcem.83.10.5162

OSCARSSON, J.; OTTOSSON, M.; EDÉN, S. Effects of growth hormone on lipoprotein lipase and hepatic lipase. **Journal of endocrinological investigation**, v.22, n.5 Suppl, p.2–9, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10442563>. Acesso em: 2 jun. 2014.

PAL, A.; CHAKRAVARTY, A.K.; CHATTERJEE, P.N. Polymorphism of growth hormone gene and its association with seminal and sexual behavioral traits in crossbred cattle. **Theriogenology**, v.81, n.3, p.474–480, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315684>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.11.002

PARK, J.H.; VANDERHOOF, J.A. Growth hormone did not enhance mucosal hyperplasia after small-bowel resection. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v.31, n.4, p.349–354, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8726302>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3109/00365529609006409

PFAFFL, M.; SCHWARZ, F.; SAUERWEIN, H. Quantification of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) mRNA: modulation of growth intensity by feeding results in inter- and intra-tissue-specific differences of IGF-1 mRNA expression in steers. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, v.106, n.6, p.514–521, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/100

79034>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1055/s-0029-1212026

PHILLIPS, L.S.; PAO, C.I.; VILLAFUERTE, B.C. Molecular regulation of insulin-like growth factor-I and its principal binding protein, IGFBP-3. **Progress in nucleic acid research and molecular biology**, v.60, p.195–265, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9594576>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/S0079-6603(08)60894-6

PRAGER, D.; GEBREMEDHIN, S.; MELMED, S. An insulin-induced DNA-binding protein for the human growth hormone gene. **The Journal of clinical investigation**, v.85, n.5, p.1680–1685, 1990. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=296621&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1172/JCI114620

RADCLIFF, R. P.; MCCORMACK, B.L.; CROOKER, B.A.; LUCY, M.C. Plasma hormones and expression of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I mRNA in hepatic tissue of periparturient dairy cows. **Journal of dairy science**, v.86, n.12, p.3920–3926, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14740827>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(03)74000-4

RAJARAM, S.; BAYLINK, D.J.; MOHAN, S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. **Endocrine reviews**, v.18, n.6, p.801–31, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408744>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1210/edrv.18.6.0321

RHOADS, M.L.; MEYER, J.P.; KOLATH, S.J.; LAMBERSON, W.R.; LUCY, M.C. Growth hormone receptor, insulin-like growth factor (IGF)-1, and IGF-binding protein-2 expression in the reproductive tissues of early postpartum dairy cows. **Journal of dairy science**, v.91, n.5, p.1802–1813, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420611>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3168/jds.2007-0664

ROSS, J.; CZERNICHOW, P.; BILLER, B.M.K.; COLAO, A.; REITER, E.; KIESS, W. Growth hormone: health considerations beyond height gain. **Pediatrics**, v.125, n.4, p.e906–918, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308212>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1542/peds.2009-1783

RUVKUN, G. Cell signalling. A molecular growth industry. **Nature**, v.360, p.711–712, 1992. Disponível em: <http:www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334532>. Accesso em: 25 fev. 2016. doi: 10.1038/360711a0

SAMADI, F.; PHILLIPS, N.J.; BLACHE, D.; MARTIN, G.B.; D'OCCHIO, M.J. Interrelationships of nutrition, metabolic hormones and resumption of ovulation in multiparous suckled beef cows on subtropical pastures. **Animal reproduction science**, v.137, n.3-4, p.137–144, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352421>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.anireprosci.2012.12.012

SCARAMUZZI, R.J.; MURRAY, J.F.; DOWNING, J.A.; CAMPBELL, B.K. The effects of exogenous growth hormone on follicular steroid secretion and ovulation rate in sheep. **Domestic animal endocrinology**, v.17, n.2-3, p.269–277, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10527129>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/S0739-7240(99)00043-0

SHIMIZU, T.; MURAYAMA, C.; SUDO, N.; KAWASHIMA, C.; TETSUKA, M.; MIYAMOTO, A. Involvement of insulin and growth hormone (GH) during follicular development in the bovine ovary. **Animal reproduction**

science, v.106, n.1-2, p.143–152, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507188>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.anireprosci.2007.04.005

SHIT, N.; SASTRY, K.V.H.; SINGH, R.P.; PANDEY, N.K.; MOHAN, J. Sexual maturation, serum steroid concentrations, and mRNA expression of IGF-1, luteinizing and progesterone hormone receptors and survivin gene in Japanese quail hens. **Theriogenology**, v.81, n.5, p.662–668, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444715>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.12.011

SILVA, R.S.; GARCIA, A.G.; SANTOS, M.O.; CASTILHO, C.; PACAGNELLI, F.; CAMARGO FILHO, J.C.S.; SUZUKI, R.; SORIANO, G.A.M.; GIOMETTI, I.C. Efeito da atividade física e hormônio do crescimento no peso de órgãos e da gordura abdominal de ratos Wistar. In: XXXV Congresso de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP), 42, 2014, São Paulo (SP). **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. São Paulo: SOCESP, supl B, v.24, n.1, p.237.

SØRENSEN, P.; GROCHOWSKA, R.; HOLM, L.; HENRYON, M.; LØVENDAHL, P. Polymorphism in the bovine growth hormone gene affects endocrine release in dairy calves. **Journal of dairy science**, v.85, n.7, p.1887–1893, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12201540>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(02)74263-X

SPARKMAN, A.M.; BYARS, D.; FORD, N.B.; BRONIKOWSKI, A.M. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in growth and reproduction in female brown house snakes (Lamprophis fuliginosus). **General and comparative endocrinology**, v.168, n.3, p.408–414, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553722>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.ygcen.2010.05.006

SPITERI-GRECH, J.; NIESCHLAG, E. Paracrine factors relevant to the regulation of spermatogenesis--a review. **Journal of reproduction and fertility**, v.98, n.1, p.1–14, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345452>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1530/jrf.0.0980001

STRUTHERS, R.S.; GADDY-KURTEN, D.; VALE, W.W. Activin inhibits binding of transcription factor Pit-1 to the growth hormone promoter. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.89, n.23, p.11451–11455, 1992. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=50569&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acesso em: 2 jun. 2014.

TANAKA, M.; HOSOKAWA, Y.; WATAHIKI, M.; NAKASHIMA, K. Structure of the chicken growth hormone-encoding gene and its promoter region. **Gene**, v.112, n.2, p.235–239, 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555772>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/0378-1119(92)90382-Y

TUGGLE, C.K.; TRENKLE, A. Control of growth hormone synthesis. **Domestic animal endocrinology**, v.13, n.1, p.1–33, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625613>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/0739-7240(95)00059-3

WAITES, G.M.; SPEIGHT, A.C.; JENKINS, N. The functional maturation of the Sertoli cell and Leydig cell in the mammalian testis. **Journal of reproduction and fertility**, v.75, n.1, p.317–326, 1985. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928888>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1530/jrf.0.0750317

WATHES, D.C.; FENWICK, M.; CHENG, Z.; BOURNE, N.; LLEWELLYN, S.; MORRIS, D.G.; KENNY, D.; MURPHY, J.; FITZPATRICK, R. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. **Theriogenology**, v.68, Suppl.1, p.S232–241, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475319>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.theriogenology.2007.04.006

WEIGENT, D.A. Lymphocyte GH-axis hormones in immunity. **Cellular immunology**, v.285, n.1-2, p.118–132, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177252>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.10.003

YAKAR, S.; LIU, J.L.; STANNARD, B.; BUTLER, A.; ACCILI, D.; SAUER, B.; LEROITH, D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.96, n.13, p.7324–7329, 1999. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=22084&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1073/pnas.96.13.7324

YOSHIMURA, Y. Insulin-like growth factors and ovarian physiology. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v.24, n.5, p.305–323, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9879150>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1111/j.1447-0756.1998.tb00103.x

ZHAO, F.Q.; DIXON, W.T.; KENNELLY, J.J. Localization and gene expression of glucose transporters in bovine mammary gland. Comparative biochemistry and physiology. Part B. **Biochemistry & molecular biology**, v.115, n.1, p.127–134, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896338>. Acesso em: 2 jun. 2014. doi: 10.1016/0305-0491(96)00043-0

Recebido para publicação em 12/12/2014
Revisado em 24/11/2015
Aceito em 23/03/2016