

## *Efeito do Hormônio de Crescimento Sobre Parâmetros Antropométricos e Metabólicos na Obesidade Andróide*

*Alfredo Halpern  
Marcio Corrêa Mancini  
Cintia Cercato  
Sandra Mara F. Villares  
Ana Paula A.C. Costa*

*Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP.*

*Recebido em 05/04/05  
Revisado em 27/07/05 e 30/09/05  
Aceito em 28/10/05*

### RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do GH sobre peso, composição corporal, metabolismo de repouso e fatores de risco cardiovascular na obesidade visceral. O estudo foi prospectivo randomizado duplo-cego em 40 homens não diabéticos de 20 a 50 anos com RAQ (relação abdômen-quadril)  $\geq 1$  tratados com GH (0,050 U/kg/dia) ou placebo por três meses. Foram avaliados peso, composição corporal por bioimpedância e DEXA, metabolismo de repouso através da calorimetria indireta e exames de fatores de risco cardiovasculares no início e fim do tratamento. O grupo de obesos tratados com GH teve reduções de peso ( $3,5 \pm 2,9$  kg), IMC ( $1,2 \pm 1,0$  kg/m<sup>2</sup>), RAQ ( $0,04 \pm 0,01$ ) e massa adiposa ( $2,4 \pm 1,0$  kg). As reduções percentuais foram significativamente diferentes das observadas no grupo placebo. Também houve diminuição nos níveis de colesterol total ( $4,0 \pm 3,3$  mg/dL) e LDL-colesterol ( $5,7 \pm 2,7$  mg/dL) no grupo GH, em relação ao grupo placebo. Os outros fatores de risco não se alteraram significativamente. Concluímos que obesos tratados com GH por três meses apresentaram uma redução significativa de peso corporal, gordura visceral e massa adiposa, e melhora do perfil lipídico. O benefício/risco do GH a longo prazo em obesos é desconhecido. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:68-73)

**Descritores:** Hormônio de crescimento; Obesidade; Obesidade andróide; Obesidade visceral; Colesterol

### ABSTRACT

#### **Effects of Growth Hormone on Anthropometric and Metabolic Parameters in Android Obesity.**

The aim of the study was to evaluate the effect of GH on body weight, body composition and cardiovascular risk factors in android obese men. Forty non-diabetic subjects aged 20 to 50 years-old with android obesity (WHR  $\geq 1$ ) were divided in two groups, on a prospective randomized double-blind basis to receive treatment with GH (0.050 U/kg/day) or placebo for three months. Bioimpedance analysis, DEXA, indirect calorimetry and cardiovascular risk factors were done at the beginning and at the end of the study. Anthropometric measurements were evaluated monthly. Body weight was reduced ( $3.5 \pm 2.9$  kg), as well as BMI ( $1.2 \pm 1.0$  kg/m<sup>2</sup>), WHR ( $0.04 \pm 0.01$ ) and fat mass ( $2.4 \pm 1.0$  kg), total cholesterol ( $4.0 \pm 3.3$  mg/dL) and LDL-cholesterol ( $5.7 \pm 2.7$  mg/dL) in GH-treated patients. Percentual changes were statistically different from placebo. Benefits and risks of long-term GH use in obese patients are still largely unknown. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:68-73)

**Keywords:** Growth hormone; Obesity; Android obesity; Visceral obesity

**O**BESIDADE PODE SER DEFINIDA como um estado de excesso de gordura corporal e é um problema de saúde que vem apresentando crescimento em proporções epidêmicas. Inúmeras evidências mostram que a distribuição corporal de gordura no abdômen, mais do que a quantidade excessiva de gordura corporal, é fator de risco para morbidez e mortalidade cardiovascular (1). Particularmente, o padrão abdominal de distribuição de gordura está associado a alterações no metabolismo de carboidratos e lipídeos, hipertensão arterial e doença arterial coronariana (2-5).

A gordura abdominal pode se depositar no tecido subcutâneo ou na região visceral. Os métodos antropométricos mais comumente utilizados para avaliação da distribuição abdominal de gordura são a circunferência abdominal e a relação abdômen-quadril.

O hormônio de crescimento (GH) exerce um importante papel, não apenas na regulação do crescimento somático, mas também na regulação de vários processos metabólicos (6-9). O GH aumenta a oxidação de ácidos graxos durante restrição calórica, acelera a lipólise, promove conservação de nitrogênio e alterações da composição corporal (10,11).

Adultos com deficiência de GH apresentam aumento de massa de gordura corporal e redução de massa livre de gordura ou massa magra, em relação a adultos normais, com importantes conseqüências metabólicas no metabolismo lipídico, levando a um aumento do risco de doença cardiovascular (12-14).

Por outro lado, pacientes obesos apresentam nível plasmático de GH diminuído e resposta diminuída a vários testes de estímulo (15-17).

O objetivo deste estudo foi determinar os efeitos do hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) sobre a composição corporal e sobre fatores de risco cardiovascular em homens obesos com deposição de tecido adiposo predominantemente na região abdominal, submetidos a dieta com restrição calórica.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

O modelo do estudo foi prospectivo randomizado duplo-cego. Todos os pacientes foram aleatoriamente distribuídos para receber tratamento com GH ou placebo por três meses. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMUSP e todos os pacientes deram seu consentimento informado.

### **Pacientes**

Quarenta pacientes ambulatoriais foram recrutados para o estudo. Os critérios de inclusão foram idade

entre 20 e 50 anos, índice de massa corpórea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, obesidade andróide (definida por RAQ  $\geq 1$ ), glicose plasmática de jejum  $\leq 125$  mg/dL (não diabéticos), pressão arterial sistólica  $< 140$  mmHg e diastólica  $< 90$  mmHg em três medidas, estabilidade do peso corporal nos últimos dois meses antes da seleção ( $\pm 3$  kg).

Outros critérios de exclusão foram doenças endocrinológicas que predisponham a obesidade, doenças hepáticas (transaminases séricas que excedam duas vezes o limite normal), nefropatia, uso de medicamentos anorexígenos, evento cardiovascular (acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio) nos últimos seis meses, uso de marca-passo, presença de arritmia, instabilidade psicológica, doença neoplásica, doença sistêmica importante, operação eletiva programada para o período do estudo, cessação de tabagismo durante os últimos três meses.

### **Protocolo de pesquisa clínica**

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos, GH e placebo. O placebo, bem como o hormônio de crescimento recombinante humano biossintético obtido por tecnologia de DNA recombinante (rhGH), foi fornecido pela NovoNordisk Farmacêutica Brasil Ltda. O placebo usado foi o solvente do rhGH. O placebo foi fornecido em frascos numerados idênticos aos do rhGH e foi também administrado em injeções subcutâneas diárias. O controle de aderência ao tratamento foi efetuado através da contagem de frascos vazios, trazidos pelos pacientes em todas as visitas. A má aderência ao tratamento implicava na exclusão do paciente do estudo. A dose de rhGH foi 0,025 U/kg/dia (8,3 µg/kg/dia) nas duas semanas iniciais, sendo elevada para 0,050 U/kg/dia (16,7 µg/kg/dia) até o final do estudo.

Os pacientes foram submetidos a calorimetria indireta para avaliação da taxa metabólica de repouso no início e no final do estudo e receberam orientação de dieta por nutricionista. O valor calórico total diário da dieta foi calculado através da estimativa do gasto calórico de 24 horas (1,3 para indivíduos sedentários), o valor do metabolismo de repouso medido pela calorimetria e subtraindo-se deste produto 600 kcal (déficit calórico). A atividade física foi incentivada.

Para comparar as modificações da composição corporal, os pacientes foram submetidos a DEXA Scan-Lunar DPX antes e três meses após o tratamento. Exame físico e medidas antropométricas foram avaliados em todas as visitas (em intervalos de quatro semanas), bem como efeitos adversos.

Para avaliar os fatores de risco cardiovasculares, foram colhidos, após jejum de 12 horas, perfis lipídico e glicêmico, concentrações séricas de insulina, fibrinogênio, inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) no início do estudo e após três meses.

### Análise estatística

Os dados contínuos foram inicialmente comparados com a curva normal utilizando o teste de distância K-S (Kolmogorov-Smirnov), estabelecendo-se que os dados tinham comportamento paramétrico (expressos em média e desvio-padrão).

Para comparação da evolução dos dados ao longo do tempo (basal *versus* pós-tratamento) foi utilizado o teste de t de Student pareado. Para análise dos momentos pré e pós-tratamento de dados com comportamento não paramétrico, foi utilizado o teste de Wilcoxon.

Foi considerado para todo estudo o risco alfa menor ou igual a 5% de cometer erro tipo I ou de primeira espécie, e risco beta menor ou igual a 20% de cometer erro tipo II ou de segunda espécie.

## RESULTADOS

### Características dos pacientes

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes estão arroladas na tabela 1. Um paciente do grupo placebo não completou o estudo. As características basais, incluindo idade, peso, IMC e variáveis bioquímicas não foram diferentes entre os grupos ( $p > 0,05$ ), exceto pelo HDL-colesterol, que foi significativamente maior no grupo GH ( $p = 0,02$ ).

Observou-se redução de peso ( $-3,5 \pm 2,9$  kg), IMC ( $-1,2 \pm 1,0$  kg/m<sup>2</sup>), RAQ ( $-0,04 \pm 0,01$ ) e massa adiposa ( $-2,4 \pm 1,0$  kg), bem como colesterol total ( $-4,0 \pm 3,3$  mg/dL) e LDL-colesterol ( $-5,7 \pm 2,7$  mg/dL) no grupo GH. O metabolismo de repouso também sofreu diminuição ( $-95 \pm 13$  kcal/dia) neste grupo. No grupo placebo, o peso e o IMC elevaram-se ( $+0,9 \pm 2,9$  kg e  $+0,4 \pm 1,0$  kg/m<sup>2</sup>), do mesmo modo que o colesterol total e o LDL-colesterol ( $+4,4 \pm 3,3$  e  $+6,5 \pm 2,7$  mg/dL), a RAQ e a massa adiposa apresentaram redução ( $-0,03 \pm 0,02$  e  $-1,2 \pm 1,0$  kg). O metabolismo de repouso elevou-se ( $+32 \pm 10$  kcal/dia). As variações percentuais dessas mudanças foram todas significantes ( $p < 0,05$ ) quando comparado o grupo GH em relação ao placebo. O HDL-colesterol elevou-se no grupo GH e apresentou redução no grupo placebo, mas a variação percentual não atingiu significância estatística ( $p = 0,07$ ). As mudanças percentuais das variáveis metabólicas, antropométricas e relacionadas à composição corporal decorrentes do tratamento com GH são apresentadas na tabela 2. Os parâmetros triglicérides, fibrinogênio e PAI-1 não apresentaram diferenças significantes entre os grupos quando comparados os valores percentuais ao final do estudo.

Efeitos colaterais foram infreqüentes e não foram diferentes no grupo placebo e GH. Não foram observados edema ou retenção hídrica em ambos os grupos.

## DISCUSSÃO

Os pacientes obesos andróides não diabéticos apresentaram uma redução significativa do peso corporal, da gordura visceral e da massa adiposa, além de melhora do perfil lipídico.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais basais da população estudada.

Característica	GH (n= 20)	Placebo (n= 19)	P
Idade, média (DP), anos	35,9 (7,48)	35,8 (8,18)	NS
Peso, média (DP), kg	118,5 (29,1)	118,0 (18)	NS
IMC, média (DP), kg/m <sup>2</sup>	39,2 (5,6)	38,4 (7)	NS
RAQ, média (DP)	1,23 (0,10)	1,17 (0,09)	NS
Massa adiposa, média (DP), kg	33,7 (5,3)	31,8 (6,8)	NS
Glicemia, média (DP), mg/dl	86 (10)	85 (9)	NS
HbA1c, média (DP), %	6,8 (0,8)	6,8 (1,0)	NS
Colesterol, média (DP), mg/dl	218 (28)	215 (24)	NS
LDL-colesterol, média (DP), mg/dl	134 (20)	140 (21)	NS
HDL-colesterol, média (DP), mg/dl	42 (14)	33 (7)	0,02
Triglicérides, média (DP), mg/dl	195 (99)	208 (72)	NS
PAI-1 (mg/dl)	26,7 (1,5)	24,4 (1,6)	NS
Fibrinogênio (mg/dl)	275 (8)	264 (8)	NS
T4 livre, média (DP), ng/dl	1,0 (0,2)	1,0 (0,1)	NS
TSH, média (DP), mUI/l	1,8 (0,7)	2,2 (0,8)	NS
Taxa metabólica de repouso, média (DP), kcal/24h	2213 (347)	2162 (314)	NS

NS: não significante ( $p > 0,05$ )

**Tabela 2.** Variação percentual de variáveis metabólicas, antropométricas e relacionadas à composição corporal após três meses de tratamento.

Característica	GH (n= 20)	Placebo (n= 19)	p
Peso, média (DP), %	-4,1 (2,9)	+1,7 (3,5)	< 0,0001
IMC, média (DP), %	-4,1 (3,0)	+1,8 (3,4)	< 0,0001
RAQ, média (DP), %	-5,3 (7,7)	+1,0 (4,5)	0,004
Massa adiposa, média (DP), %	-9,5 (7,9)	+6,0 (10,8)	< 0,0001
Metabolismo de repouso, média (DP), %	-4,3 (3,8)	+1,5 (3,3)	< 0,0001
Colesterol, média (DP), %	-3,7 (5,1)	-0,4 (5,0)	0,05
LDL-colesterol, média (DP), %	-4,0 (7,2)	+3,1 (7,4)	0,004
HDL-colesterol, média (DP), %	+3,9 (17,1)	-5,2 (13,1)	0,07
Triglicérides, mediana (p25; p75), %	-4,0 (82; 132)	-9 (86; 104)	0,57
PAI-1, mediana (p25; p75), %	-4,0 (85; 116)	0 (77; 112)	0,85
Fibrinogênio, média (DP), %	+3,0 (10)	+3,0 (7)	0,98

Alguns autores avaliaram o efeito da administração de GH sobre a composição corporal em pacientes obesos (tabela 3).

Os estudos publicados não são uniformes em relação à redução de peso de obesos com GH e dieta quando comparados a dieta isoladamente, havendo estudos que não documentam diferenças entre os grupos (18-22). Apenas quando administrado no contexto de uma dieta isoenergética, documentou-se uma redução da gordura corporal com o GH em relação ao placebo (23,24). Este último estudo foi o único que utilizou a medição de potássio corporal total para avaliar a massa corpórea magra. Todos os demais estudos utilizaram pesagem subaquática, bioimpedância ou DEXA. Um estudo avaliou a força muscular e documentou um aumento igual em obesos tratados com GH e placebo submetidos a um programa de exercícios físicos associado a dieta hipocalórica (19). Vários estudos documentaram um balanço nitrogenado mais negativo em pacientes tratados com placebo em relação a GH (18,20,25-28), mas alguns (26,29) relatam que essa diferença é atenuada ou perdida após quatro semanas.

Todos os quatro estudos que usaram tomografia computadorizada ou ressonância magnética para avaliar as mudanças na distribuição de gordura corporal documentaram reduções da gordura intra-abdominal de 7% a 18% (23,24,30,31), que podem ter sido consequência da intervenção que resultou na redução de gordura corporal e não necessariamente devidas à administração do GH. Para verificar se o tratamento com GH aumenta especificamente a perda de gordura visceral, seria necessário comparar grupos tratados com GH e placebo pareados para a mesma perda de peso ou gordura corporal. Um único estudo (18) construído com essas características não observou diferenças entre a perda de gordura visceral com rhGH e com placebo. Nosso estudo mostrou uma redução maior de

peso e relação abdômen-quadril no grupo tratado com GH, bem como uma redução do nível de colesterol total e LDL-colesterol. Um estudo que avaliou o perfil lipídico em pacientes em uso de rhGH documentou uma redução do HDL-colesterol. Os pacientes obesos do grupo GH experimentaram uma elevação de HDL-colesterol de 4%, enquanto que os pacientes do grupo placebo tiveram uma redução de 5%. Embora esta diferença não tenha atingido significância estatística, os níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B apresentaram diminuição, e as concentrações de lipoproteína (a) experimentaram aumento estatisticamente significativo. O diâmetro das partículas de LDL-colesterol elevou-se, embora esse aumento não tenha sido significativo ( $p= 0,08$ ) (32).

Embora a relação abdômen-quadril (RAQ) e a circunferência abdominal forneçam uma estimativa da quantidade de gordura abdominal, técnicas de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética permitem quantificar com maior precisão a quantidade de gordura subcutânea e visceral (33,34). Recentemente, nosso grupo demonstrou a utilidade da ultra-sonografia de abdômen na predição de risco cardiovascular pela medida da espessura de gordura visceral localizada entre a face interna da musculatura abdominal e a aorta, com boa correlação com a área de gordura visceral medida pela tomografia computadorizada (35). Efeitos colaterais documentados em outros estudos como artralgias, síndrome do túnel do carpo e edema (18,20,24,28-30) não foram observados no nosso estudo.

Em resumo, obesos andróides não diabéticos apresentaram uma redução significativa do peso corporal, da gordura visceral e da massa adiposa, além de melhora do perfil lipídico, caracterizada por redução da fração LDL-colesterol sem redução da fração HDL-colesterol. Diferenças na perda de peso observadas entre os estudos podem ser provocadas pela grande variabilidade em

**Tabela 3.** Efeito da administração de GH sobre a composição corporal em pacientes obesos.

Referência	n	Dose média diária	Duração (sem)	Dieta	ΔPeso GH/P†	ΔMassa adiposa GH/P†
Clemmons e cols. (20)	8	50 µg/kg PCI	11§	hipo	-4%	-2,5% (PSA)
Thompson e cols. (21)	33	25 µg/kg	12	hipo	-3,5%	-16% (DXA)
Kim e cols. (22)	24	9,5 µg/kg PCI	12	hipo	-9%	-4,5% (BIA)
Norrelund e cols. (23)	15	18,2 µg/kg PCI	4	hipo	-4,5%	NR (DXA)
Richelsen e cols. (24)	9	30 µg/kg PCI	5	iso	-2%/0%	-2,5%/0% (DXA)
Richelsen e cols. (25)	18	13,3 µg/kg	4	hipo	-4,5%	-8% (DXA)
Johannsson e cols. (26)	30	9,5 µg/kg	40	iso	NR	-2,5%/0%** (KCT)
Tagliaferri e cols. (27)	20	46,6 µg/kg PCI	4	hipo	-6%	-9,5% (DXA)
Snyder e cols. (28)	8	100 µg/kg PCI	15§§	hipo	-7,5%	-4,1% (PSA)
Drent e cols. (29)	15	1,9 mg	8	hipo	-13,7%	-14% (BIA)
Snyder e cols. (30)	11	50 µg/kg	10	hipo	-8 kg	-3,7%/-2,8%** (PSA)
Snyder e cols. (31)	11	50 µg/kg	5,5	hipo	-7,3/-8,4 kg*	-2,7% (PSA)
Münzer e cols. (32)	110	8,6 µg/kg	26	iso	NR	NR
Nam e cols. (33)	18‡	7,7 µg/kg	12	hipo	-6%	-7%/-4,5%* (BIA)
Halpern e cols.	39	16,7 µg/kg	12	hipo	-4,1%/ +1,7%	-9,5%/+6% (DXA)

PCI: peso corpóreo ideal; hipo: hipocalórica; iso: isocalórica; PSA: peso subaquático; DXA: dextra; BIA: bioimpedância; NR: não relatado; KCT: Potássio (<sup>40</sup>K<sup>+</sup>) corpóreo total.

† A presença de apenas um valor representa a perda de peso ou de gordura que foi similar nos dois grupos; § GH foi administrado por 3 semanas; §§ GH foi administrado por 5 semanas; \* não significativo; \*\* significativo; ‡ diabéticos tipo 2.

relação à dieta orientada, dose de rhGH administrada e métodos de avaliação da massa adiposa e da distribuição de gordura corporal. Os benefícios e riscos do uso de rhGH em pacientes obesos a longo prazo ainda são desconhecidos. Estudos a longo prazo são necessários para avaliar a segurança e eficácia do seu uso.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem pelo auxílio na realização dos cálculos bioestatísticos ao biólogo Dr. Isac de Castro, e à NovoNordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. pelo fornecimento das drogas e subsídio do estudo (AH e APACC).

### REFERÊNCIAS

- Lapidus L, Bengtsson C, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg. **Br Med J** 1984;289:1257-61.
- Bjorntorp P. The association between obese, adipose tissue distribution and disease. **Acta Med Scan** 1988;(Suppl.723):121-34.
- Fujioka S, Matsuzawa Y, et al. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. **Metabolism** 1987;36:54-9.
- Larsson B, Svarsdudd K, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: A 13-year follow-up of participants in the study of men born in 1913. **Br Med J** 1984;288:1401-4.
- Bjorntorp P. Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. **Atherosclerosis** 1990;10:493-6.
- Davidson MB. Effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. **Endocr Rev** 1987;8:115-131.
- Raben MS, Hollenberg CH. Effect of growth hormone on plasma fatty acids. **J Clin Invest** 1985;38:484-8.
- Sherwin RS, Shulman GA, et al. Effect of growth hormone on oral glucose tolerance and circulating metabolic fuels in man. **Diabetologia** 1983;24:155-61.
- Moller N, Jorgensen J, et al. Metabolic effects of growth hormone in humans. **Metabolism** 1995;44(Suppl. 4):33-6.
- Crist DM, Peake GT, et al. Exogenous growth hormone treatment alters body composition and increases natural killer cell activity in women with impaired endogenous growth hormone secretion. **Metabolism** 1987;36:1115-7.
- Mauras N, O'Brien KO, Welch S, et al. Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: Differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1686-94.
- Jorgensen JOL, Pederssen SA, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH deficient adults. **Lancet** 1989;i:1221-4.
- Salomon F, Cuneo RC, et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N Engl J Med** 1989;321:1797-803.
- Weaver JU, Monson JP, et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:153-9.
- Veldhuis JD, Iranmanesh A, et al. Dual effects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the

- hyposomatotropism of obesity in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:51-9.
16. Williams T, Berelowitz M, et al. Impaired growth hormone response to growth hormone-releasing factor in obesity. A primary defect reversed with weight reduction. **N Engl J Med** 1984;311:1403-7.
  17. Rasmussen M, Hvidberg A, et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1407-15.
  18. Clemmons DR, Snyder DK, Williams R, Underwood LE. Growth hormone administration conserves lean body mass during dietary restriction in obese subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:878-83.
  19. Thompson JL, Butterfield GE, Gylfadottir UK, et al. Effects of human growth hormone, insulin-like growth factor I, and diet and exercise on body composition of obese postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1477-84.
  20. Kim KR, Nam SY, Song YD, et al. Low-dose growth hormone treatment with diet restriction accelerates body fat loss, exerts anabolic effect and improves growth hormone secretory dysfunction in obese adults. **Horm Res** 1999;51:78-84.
  21. Norrelund H, Borglum J, Jorgensen JO, et al. Effects of growth hormone administration on protein dynamics and substrate metabolism during 4 weeks of dietary restriction in obese women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2000;52:305-12.
  22. Richelsen B, Pedersen SB, Kristensen K, et al. Regulation of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and gene expression in adipose and muscle tissue by growth hormone treatment during weight loss in obese patients. **Metabolism** 2000;49:906-11.
  23. Richelsen B, Pedersen SB, Borglum JD, et al. Growth hormone treatment of obese women for 5 weeks: Effect on body composition and adipose tissue LPL activity. **Am J Physiol** 1994;266:E211-6.
  24. Johannsson G, Marin P, Lönn L, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:727-34.
  25. Tagliaferri M, Scacchi M, Pincelli AI, et al. Metabolic effects of biosynthetic growth hormone treatment in severely energy-restricted obese women. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1998;22:836-41.
  26. Snyder DK, Clemmons DR, Underwood LE. Treatment of obese, diet-restricted subjects with growth hormone for 11 weeks: Effects on anabolism, lipolysis, and body composition. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;67:54-61.
  27. Drent ML, Wever LDV, Adèr HJ, van der Veen EA. Growth hormone administration in addition to a very low calorie diet and an exercise program in obese subjects. **Eur J Endocrinol** 1995;132:565-72.
  28. Snyder DK, Clemmons DR, Underwood LE. Dietary carbohydrate content determines responsiveness to growth hormone in energy-restricted humans. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:745-52.
  29. Snyder DK, Underwood LE, Clemmons DR. Persistent lipolytic effect of exogenous growth hormone during caloric restriction. **Am J Med** 1995;98:129-34.
  30. Münzer T, Harman SM, Hees P, et al. Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3604-10.
  31. Nam SY, Kim KR, Cha BS, et al. Low dose growth hormone treatment combined with diet restriction decreases insulin resistance by reducing visceral fat and decreasing muscle mass in obese type 2 diabetic patients. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2001;25:1101-7.
  32. Svensson J, Bengtsson BA, Taskinen MR, et al. A nine-month, placebo-controlled study of the effects of growth hormone treatment on lipoproteins and LDL size in abdominally obese men. **Growth Horm IGF Res** 2000;10:118-26.
  33. Seidell JC, Oosterlee A, et al. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: Relation between anthropometry and computed tomography. **Am J Clin Nutr** 1987;45:7-13.
  34. Ross R, et al. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. **Am J Clin Nutr** 1993;57:470-5.
  35. Leite CC, Wajchenberg BL, Radominski R, Matsuda D, Cerri GG, Halpern A. Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements. **Metabolism** 2002;51(8):1034-40.

**Endereço para correspondência:**

Marcio C. Mancini  
Rua Alves Guimarães 462, cj. 72/73  
05410-000 São Paulo, SP  
E-mail: mmancini@usp.br