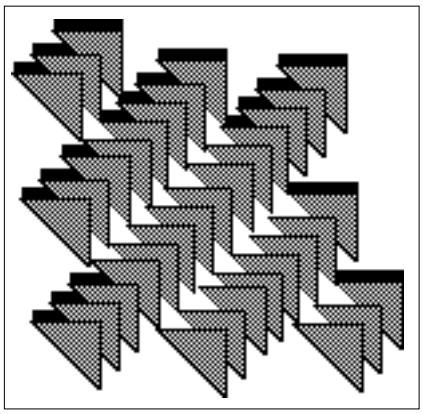
Caleidoscopio



Fernando Cordido
Angela Peñalva
Luis F. De la Cruz
Felipe F. Casanueva
Carlos Dieguez

L'ormone della crescita

Dipartimento di Fisiologia
Università di Santiago
Facoltà di Medicina
Santiago de Compostela
Spagna

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

72

MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 83. 401
Stampato a Genova 1992.

Editoriale

L'ormone della crescita è un'ormone polipeptidico secreto dalle cellule somatotrope. Queste possono arrivare a rappresentare il 50% dell'ipofisi anteriore.

Le funzioni di questo ormone sono estremamente importanti: infatti è necessario per l'accrescimento lineare normale e il suo deficit determina la bassa statura, mentre al contrario un suo eccesso è responsabile del gigantismo (se si verifica prima della fusione delle epifisi) e dell'acromegalia (se si verifica dopo). Questa azione dell'ormone della crescita è in parte esercitata in modo diretto ed in parte è mediata da altri fattori tra i quali di estremo rilievo la somatomedina-C, prodotta a livello epatico.

L'ormone della crescita ha altri effetti biologici quali la regolazione del metabolismo di principi intermedi -aminoacidi, acidi grassi e carboidrati- così come la regolazione della sensibilità dei tessuti periferici all'azione dell'insulina.

Per illustrare questi aspetti tanto interessanti -e soprattutto oggi con la disponibilità illimitata di questo ormone grazie alle tecniche dell'ingegneria genetica- abbiamo programmato questa monografia realizzata da un gruppo di prestigio internazionale che si dedica a questo studio da tanti anni.

Questo gruppo è formato dal Dottor F. Cordido specialista in endocrinologia e Professore Associato di Medicina che si è messo in rilievo con i suoi contributi nello studio dell'alterazione dell'ormone della crescita nell'obesità.

La Professoressa A. Peñalva, titolare di Medicina, dopo un periodo di formazione di due anni con il professor Müller nell'Università di Milano, attualmente si dedica allo studio del controllo della secrezione del GH negli uomini e soprattutto alla regolazione della via colinergica, campo nel quale ha pubblicato 10 lavori di grande rilievo internazionale.

Il Professor L. de la Cruz, cattedratico di Fisiologia nella facoltà di Veterinaria è impegnato nello studio della secrezione del GH e nell'accrescimento somatico, ha sviluppato una linea di indagine di grande interesse sui peptidi ipotalamici che regolano la secrezione di GH negli animali domestici al fine di migliorare la produzione di specie animali.

Il Professor F. Casanueva, titolare di Medicina e direttore del Laboratorio di Endocrinologia Cellulare è impegnato da più di 15 anni nell'indagine sulla regolazione della secrezione del GH, dapprima con il Professor Müller nell'Università di Milano, quindi con il Professor Friesen nell'Università di Manitoba e infine dal 1983 nell'Università di Santiago di Compostela. I suoi contributi con più di 50 lavori su riviste di livello internazionale, comprendono studi a livello cellulare mediante bioassay del GH e studi sulla regolazione di questo nel ratto, nel cane e nell'uomo. Per la sua competenza è stato invitato come relatore a numerose conferenze e congressi internazionali.

Infine il Professor C. Dieguez, è cattedratico di Fisiologia nella Facoltà di Medicina dell'Università di Santiago, si è dedicato negli ultimi 12 anni allo studio della regolazione della secrezione ormonale ipofisaria, prima col gruppo del Professor Scanlon a Cardiff (Gran Bretagna) e quindi nel 1986 nell'Università di Santiago in Compostela dove dirige un gruppo di ricerca in Neuroendocrinologia. Il suo lavoro nel campo dell'ormone della crescita lo ha portato a pubblicare più di 50 articoli su riviste di rilievo internazionale, e sullo studio della regolazione della secrezione del GH, GHRH e somatostatina sia in vitro che in vivo. Inoltre è stato invitato quale relatore in numerose conferenze e congressi internazionali.

La chiarezza di questa monografia permetterà, anche a quelli che non seguono questo tema attentamente, di comprendere gli estremi sviluppi che recentemente si sono registrati in questo campo, e di comprenderne anche i futuri.

Sergio Rassu

Biochimica

L'ormone della crescita (GH) è una molecola proteica costituita da 191 aminoacidi ed ha un peso molecolare di 21.800 daltons; ha due ponti disolfuro tra le cisteine che occupano le posizioni 53-165 e 182-189, ed è una proteina a catena unica che non ha carboidrati legati ad essa (1,2).

Il gene del GH umano è costituito da un complesso di 5 geni collegati che sono localizzati nel cromosoma 17 (3). Solo uno dei geni del GH (GH-N) si esprime nell'ipofisi e regola la sintesi dello stesso; l'altro (GH-V) è incapace di sostituirsi al precedente e sintetizzare il GH benché sia presente nei soggetti con deficit di GH cui manca il GH-N (4), gli altri 3 geni del complesso regolano le sintesi della somatotropina corionica (3). Nella regione promotrice del gene del GH umano, è presente una regione di unione alla quale si unisce un fattore di transcrizione specifico dell'ipofisi (GHF-1), un sito di induzione della transcrizione per l'AMPc e un sito di unione dei recettori dei glicocorticoidi. L'azione promotrice dell'accrescimento risiede in frammenti di differenti zone delle molecole, specialmente quelle che contengono parte o tutti gli aminoacidi (aa) compresi tra l'80 e il 140 (1).

-Proteina di 191 aa e 22.000 daltons di PM
-Proteina a singola catena, con 2 ponti disolfuro senza carboidrati
-Il suo gene localizzato nel cromosoma 17
-La sintesi avviene a partire dal precursore pre-GH di 28.000 daltons dovuto a un peptide extra di 30 aa, aminoterminale
-Esistono diverse forme di GH: Dimeri di PM maggiore
Variante di 20.000 daltons

Tabella 1. Biochimica e biosintesi del GH.

Biosintesi

La sintesi del GH avviene a partire da un precursore, pre-GH, del peso molecolare di circa 28.000 daltons fondamentalmente per un peptide extra di 30 aminoacidi (aa) presente nell'estremo amino-terminale. Questo segmento precursore sembra giochi un ruolo importante nel trasporto della proteina appena sintetizzata alle cisterne del reticolo endoplasmatico, dove è immagazzinata e successivamente incorporata nei granuli di secrezione dell'apparato di Goldi (1). Esistono forme di GH di peso molecolare maggiore sia nell'ipofisi che in circolo, queste sembra siano dei dimeri uniti da ponti disolfuro e si è visto che sono secrete direttamente dall'ipofisi, però la loro attività biologica è minore e il loro significato fisiologico non è stato chiarito. Esiste una variante del GH di 20.000 daltons, che si differenzia per la mancanza degli aminoacidi da 32 a 46; costituisce dal 10 al 20% del GH ipofisario ma viene secreta in piccola quantità (15,6).

Contenuto ipofisario e livelli plasmatici

Il contenuto ipofisario del GH è da 10 a 15 mg (7), viene sintetizzato ed immagazzinato nelle cellule somatotrope e meno del 5% del contenuto ipofisario di GH viene liberato quotidianamente. Le cellule somatotrope costituiscono circa il 40% dell'adenoipofisi e sono localizzate generalmente nelle parti laterali della stessa, sono eosinofile con la colorazione ematossilina-eosina e hanno dei granuli secretori caratteristici del diametro da 300 a 400 nm, la presenza del GH è stata confermata con studi immunoistochimici.

I livelli plasmatici di GH nell'adulto in condizioni di riposo sono generalmente inferiori ad 1 μg/L. Nelle donne sono generalmente un poco più elevati. I livelli di GH sono molto elevati al termine della vita fetale e durante i primi giorni dopo la nascita, successivamente diminuiscono e rimangono bassi durante l'infanzia, con un incremento modesto alla fine dell'infanzia fino alla pubertà. Durante la pubertà la secrezione di GH aumenta vistosamente, diminuisce nell'addolescenza tardiva e rimane stabile sino ai 30 anni, per diminuire successivamente in maniera progressiva (8). Il GH viene secreto in modo pulsatile con una periodicità da 3 a 4 ore, con picchi secretori che possono raggiungere i 50 ng/ml o più (1).

-Contenuto ipofisario 10-15 mg
-E' localizzato nelle cellule somatotrope, che rappresentano circa il 40% dell'adenoipofisi, sono eosinofile e localizzate lateralmente
-Livelli plasmatici nell'uomo adulto a riposo e a digiuno, generalmente inferiori ad 1µg/L, un poco più elevati nella donna
-Livelli bassi nell'infanzia, aumentano nella pubertà, diminuiscono nell'adolescenza tardiva, stabili fino ai 30 anni e riduzione progressiva sucessivamente
-Viene secreto in picchi, prevalentemente notturni, ogni 3-4 ore che possono raggiungere o superare i 50 µg/L

Tabella 2. Contenuto ipofisario e livelli plasmatici.

Metabolismo e secrezione

La vita media sierica del GH è da 20 a 25 minuti e la clearance metabolica è di circa 110 ml/minuto per metro quadro di superficie corporea. Il GH è metabolizzato fondamentalmente dal fegato e in misura minore dal rene. Si registra una riduzione della clearance metabolica nell'ipotiroidismo e in corso di diabete.

La secrezione di GH in 24 ore si calcola sia per l'uomo di circa 350 µg/m^2 di superficie corporea e di 500 µg/ m^2 per la donna in premenopausa (9).

-Vita sierica media di 20-25 minuti
-Clearance metabolica di circa 110 ml/min/m^2
-Secrezione nelle 24 ore: l'uomo: 350 µg/m^2. La donna: 500 µg/m^2
-Metabolismo epatico e in minor misura renale

Tabella 3. Metabolismo e secrezione del GH.

Azioni

Il GH quando viene somministrato ad animali ipofisectomizzati o a bambini con deficit dello stesso, stimola l'accrescimento osseo e dei tessuti molli. Questo si associa con un bilancio positivo del nitrogeno, una riduzione della produzione di urea, una riduzione del tessuto adiposo e una riduzione nella utilizzazione dei carboidrati. E pertanto un ormone che oltre ad essere necessario per l'accrescimento normale, ha delle azioni metaboliche, lipolitiche e diabetogeniche (10).

Il GH ha un effetto duplice sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. Inizialmente ha un'azione simile a quella dell'insulina, favorendo l'utilizzazione del glucosio e antagonizzando la lipolisi; perché questo effetto si manifesti è necessario che i tessuti non siano stati esposti recentemente al GH, pertanto e a causa dei frequenti picchi di secrezione endogena, questo effetto ha una scarsa importanza fisiologica. Dopo la scomparsa degli effetti acuti del GH compaiono quelli tardivi, infatti favorisce la lipolisi dei trigliceridi e inibisce l'utilizzazione del glucosio, questi sono denominati effetti antiinsulinici (11). Questi effetti tardivi sono additivi, persistono per ore, formano la base dell'effetto diabetogeno del GH e sono stati dimostrati anche per il GH biosintetico umano (12). Il GH agisce favorendo la sintesi di RNA e proteine.

-Promuove l'accrescimento epifisario e l'accrescimento osseo
-Incrementa la sintesi proteica e la ritenzione di azoto
-Aumenta la lipolisi e la chetogenesi
-Provoca iperglicemia e antagonizza l'azione dell'insulina
-Diminuisce l'eliminazione renale del sodio e aumenta la calciuria

Tabella 4. Effetti biologici fondamentali del GH.

Il meccanismo di azione del GH si esplica attraverso un recettore specifico presente nella membrana cellulare. I recettori del GH dell'uomo e del coniglio, localizzati nella membrana cellulare, sono stati identificati, hanno un peso molecolare di 130.000 daltons e sono fortemente glicosilati. Ogni recettore è costituito da 3 parti, una parte extracellulare che verosimilmente si lega al GH, una parte transmembrana e una parte citoplasmatica (13). Nonostante la sequenza degli aminoacidi sia simile, i recettori del coniglio e dell'uomo sono estremamente differenti immunologicamente (14). Nel nanismo di Laron, che si caratterizza per la resistenza periferica all'azione del GH sono state incontrate anomalie, differenti a seconda delle famiglie, nel gene del recettore del GH (15). E' interessante mettere in risalto che esistono proteine plasmatiche che legano il GH, queste proteine non esistono nei pazienti con nanismo di Laron che si pensa abbiano un deficit del recettore di GH (16). Nei pigmei africani inoltre sono stati dimostrati bassi livelli plasmatici della proteina circolante che lega il GH, probabilmente come indicato da un numero ridotto di recettori nei tessuti (17).

Alcuni degli effetti del GH, specialmente le sue azioni di induzione della proliferazione dei tessuti, si ritiene che siano mediati in modo indiretto dall'insulin-like growth factor I (IGF-1) o somatomedina C (Sm C) (18). L' IGF-I ha un peso molecolare di 7.500 daltons e una struttura simile alla proinsulina. Circola nel plasma legato in gran parte a proteine di trasporto e anche in forma libera. L' IGF-I viene sintetizzato fondamentalmente nel fegato, ma anche in altri tessuti come il rene e la cartilagine; attualmente si pensa che la sua azione sia, più che come un ormone classico, fondamentalmente locale, di tipo paracrino (19).

Regolazione della secrezione

Premessa

I lavori di Harris furono i primi a suggerire il ruolo fondamentale dell'ipotalamo nel controllo della secrezione adenoipofisaria e il significato funzionale essenziale del sistema porto-ipofisario (20).

L'esistenza di un fattore ipotalamico capace di stimolare la secrezione di GH fu dimostrato da Reichlin nel 1960 che dimostrò che le lesioni del nucleo ventromediale ipotalamico del ratto provocavano una riduzione della secrezione del GH (21).

L'evidenza dell'esistenza di un fattore ipotalamico capace di inibire la secrezione del GH, scaturì dai lavori che dimostravano la capacità di estratti ipotalamici di inibire la secrezione di GH ipofisario in vitro (22).

L'isolamento e la caratterizzazione del fattore ipotalamico che inibiva il GH fu ottenuto nel 1973 utilizzando ipotalami ovini, la sua struttura mostrò che si trattava di un tetradecapeptide ciclico (23). Questo ormone venne chiamato ormone inibitore della liberazione del GH, Growth Hormone-Release Inhibiting Hormone (GH-RIH), o somatostatina (SS).

Il fattore stimolatore della secrezione del GH è stato isolato e la sua struttura è stata dimostrata nel 1982, ad opera di due gruppi di ricercatori simultaneamente partendo da tumori pancreatici che erano causa di acromegalia, con isolamento di 3 peptidi di 44, 40 e 37 aa (24, 25). L'attività biologica completa è presente nei primi 29 aa (26).

La regolazione della secrezione del GH è mediata fondamentalmente da questi due ormoni ipotalamici, uno stimolatore: il GHRH e uno inibitore: la SS. Questi due ormoni sono regolati a loro volta da altri neuropeptidi, numerosi neurotrasmettitori, segnali metabolici di origine periferica e segnali ormonali.

Secrezione spontanea normale

La secrezione di GH in diverse specie animali, incluso l'uomo avviene sotto forma di picchi di secrezione spontanea. Questi picchi sono presenti fondamentalmente durante la prima parte del sonno notturno e coincidono con il sonno profondo, caratterizzato dalla presenza di onde lente (fase III e IV). Questa secrezione di GH è dovuta fondamentalmente al sonno in se stesso, più che al ciclo luce-buio (27).

Anche l'età e il sesso influenzano la secrezione di GH, la secrezione media integrata delle 24 ore è massima nell'adolescenza tardiva, con un lento successivo declino. Nella donna sono stati registrati livelli medi integrati delle 24 ore significativamente superiori rispetto all'uomo (28).

Il meccanismo della secrezione pulsatile di GH è stato studiato nel ratto, per il quale si pensa, e per estrapolazione anche nell'uomo, che GHRH e SS siano secreti nel sistema portale ipofisario con una periodicità di 3-4 ore in forma ritmica ma desincronizzata, in modo tale da essere fuori fase di 180º l'uno rispetto all'altro (29). Questa ipotesi è stata confermata con la misurazione del GHRH e della SS nel sistema ipofisario portale del ratto, dove è stato visto che ciascun picco secretorio di GH inizia con la secrezione pulsatile del GHRH e con una riduzione del tono inibitorio della SS (30). Tuttavia studi realizzati estraendo il sangue del sistema portale ipofisario nella pecora, senza anestesia, hanno dimostrato che la secrezione del GHRH e della SS sono pulsatili; esiste una sincronia tra i pulsi secretori del GH e quelli del GHRH, mentre questi non coincidono con la liberazione di SS (31).

1) Fattori primari:
   - a) GHRH
   - b) somatostatina

2) Fattori Secondari:
   - a) Neurotrasmettitori: Acetilcolina Catecolamine, Serotonina, GABA, Istamina
   - b) Neuropeptidi: Opioidi, TRH, GHRP-6
   - c) Segnali metabolici: Glicemia, FFA, AA, Malnutrizione, Obesità, Acido retinoico
   - d) Segnali ormonali: GH, IGF-I, T4 Glicocorticoidi, Steroidi gonadici

Tabella 5. Regolazione della secrezione di GH.

GHRH

Il GHRH umano fu isolato da 2 tumori pancreatici. Furono isolati 3 peptidi di 44, 40 e 37 aa, il peptide che si trovava in maggiore concentrazione era quello di 40 aa (24, 25). Successivamente si dimostrò che le forme di GHRH presenti nell'ipotalamo umano erano identiche alle sequenze di 40 e 44 aa isolate a partire dai tumori pancreatici. La struttura del GHRH umano, porcino, ovino, bovino e caprino è stata determinata ed è stata dimostrata una grande somiglianza di questi con il GHRH umano, con l'eccezione del GHRH del ratto che presenta 13 aa differenti (32). Il gene del GHRH umano è stato caratterizzato strutturalmente e localizzato nel cromosoma 20 (33).

Il maggior contenuto ipotalamico di GHRH nell'uomo e in altri primati si ha nell'ipotalamo mediobasale, specialmente nei neuroni dei nuclei arcuato e ventromediale (34). E' stato dimostrato del materiale con immunoreattività GHRH anche nel tratto gastrointestinale, nella placenta e nel plasma (35).

L'attività biologica completa è presente nei primi 29 aa e la vita media biologica del GHRH 1-44 è di 6 minuti (32).

Gli effetti stimolatori della secrezione del GH si realizzano tramite dei recettori specifici presenti nelle cellule ipofisarie (36). Sembra che per raggiungere il massimo effetto biologico sia necessaria solo un'occupazione parziale del numero di questi recettori (37). Il trattamento con glicocorticoide aumenta il numero dei recettori (37). Il GHRH stimola il sistema adenilciclasico della cellula somatotropa, aumentando la sintesi di AMPc, la SS ha effetti opposti a questo livello (38). Nel meccanismo di azione intracellulare di GHRH intervengono anche la mobilizzazione del calcio intracellulare e l'attivazione di altre vie primarie postrecettoriali come la idrolisi di fosfolipidi (39).

La somministrazione di GHRH nell'uomo stimola in modo selettivo la secrezione del GH, questo aumenta dopo 5 minuti e raggiunge il picco dopo 15-30 minuti, sebbene esista una grande variabilità interindividuale, la dose stimolatoria massima acuta è di 1μg/kg e si pensa che il GHRH 1-40 e il GHRH 1-44 abbiano una potenza simile (40). Rare volte con dosi da 1 μg/kg e frequentemente con dosi molto più alte da 3.3 a 10 μg/kg si osserva una risposta molto prolungata del GH, che si caratterizza per un secondo picco secretorio che compare alla seconda ora dallo stimolo del GHRH (risposta bifasica) (32). Non sono stati segnalati effetti secondari di rilievo dopo la somministrazione di GHRH a soggetti umani, è stata segnalata solo una leggera riduzione della pressione arteriosa ed un leggero aumento della frequenza cardiaca quando vengono impiegate dosi elevate da 5 a 10 μg/kg (41).

Va sottolineato che il GHRH ha un effetto debolmente stimolatore sulla liberazione di prolattina (PRL) (42), gli altri ormoni ipofisari invece non vengono influenzati.

La risposta del GH al GHRH nell'uomo varia con l'età, i bambini in fase prepuberale rispondono in maniera simile ai giovani adulti (43). Negli adulti la risposta maggiore si ha tra i 20 e i 30 anni, successivamente tende a diminuire ed è stata dimostrata una riduzione significativa con l'età (44). Per quanto riguarda l'influenza del sesso, è stata dimostrata recentemente una risposta maggiore nelle donne in fase premenopausa

rispetto agli uomini, dimostrandosi quindi una influenza significativa dei livelli di estradiolo in questa risposta (44).

L'infusione continua di GHRH o la somministrazione di stimoli ripetuti di GHRH provoca una riduzione della risposta di GH (45). Poiché la somministrazione congiunta di GHRH e di SS previene in gran parte la perdita della risposta della cellula somatotropa al GHRH (46), è probabile che la deplezione di un pool di GH sensibile al GHRH, che si conserva in parte con la somministrazione di SS, sia responsabile in gran parte di questa riduzione della risposta del GH al GHRH. L'importanza di un vero fenomeno di desensibilizzazione del recettore non è stata chiarita. Il pretrattamento con GHRH in vitro provoca una riduzione della risposta di AMPc al GHRH e un incremento della ED 50 (dose effettiva al 50%) per la stimolazione del GH e dell'AMPc da parte del GHRH (47). Il ruolo fisiologico di questa reale desensibilizzazione è discutibile, poiché la risposta massima del GH al GHRH si verifica con la occupazione dal 10 al 30% dei recettori della cellula somatotropa e gli studi in vitro hanno mostrato che il pretrattamento con il GHRH diminuisce il numero di recettori di GHRH solo di un 48% (47), e inoltre la desensibilizzazione è prevenuta in vivo con la SS.

Inoltre è ben noto l'esempio clinico delle neoplasie che producono GHRH come modello di secrezione persistente di GH (48) e la efficacia della somministrazione continua del GHRH per aumentare la secrezione di GH e moderatamente la velocità di accrescimento in bambini con deficit di GH (49).

I livelli periferici di GHRH circolante sono di circa 10 ng/L sebbene esista una grande variabilità interindividuale, e derivano da fonti ipotalamiche ed extraipotalamiche. Così è stato visto come i livelli di GHRH nell'uomo aumentino precocemente con la ingestione di glucosio in una situazione nella quale la secrezione di GH è diminuita (50). Inoltre è stato dimostrato che i livelli di GHRH immunoreattivo aumentano normalmente dopo una colazione mista in soggetti con deficit acquisito di GHRH (51). Probabilmente il GHRH dopo questi stimoli proviene almeno in gran parte dal tratto gastrointestinale. Infine va segnalato che i pazienti con tumori che producono GHRH presentano livelli plasmatici molto elevati, superiori a 1 μg/L, però non si incontrano livelli elevati in acromegalici non selezionati (52).

Gli effetti extraipofisari del GHRH sono scarsi. L'effetto fondamentale sopra il comportamento è la dimostrazione che la somministrazione intracerebroventricolare di GHRH provoca una stimolazione della fame nel ratto (53). E' stato suggerito che questo dato potrebbe spiegarsi con la presenza di GHRH nei neuroni vicini al nucleo ventromediale ipotalamico o centro della sazietà. Nel cane la somministrazione intracerebroventricolare riduce la durata delle contrazioni postprandiali caratteristiche del digiuno (54). A livello periferico è stato visto che la liberazione di GHRH stimola la liberazione di insulina, glucagone e SS, però nel pancreas isolato del cane e a concentrazioni da 50 a 100 volte superiori a quelle richieste per la stimolazione del GH (55), pertanto il suo significato fisiologico è incerto.

Somatostatina

La somatostatina è stata caratterizzata a partire dall'ipotalamo ovino dal gruppo di Guillemin, la sua struttura è caratterizzata da un tetradecapeptide ciclico (23). La SS-14 è la forma molecolare principale della SS ed ha la stessa sequenza in diverse specie dei mammiferi studiati; la SS-28, altra forma molecolare esistente, si ritiene che abbia una importanza fisiologica nei tessuti nei quali è presente; il precursore della somatostatina è rappresentato da un peptide di 116 aa con un peso molecolare di 12.729 (56). Questo precursore polipeptidico è costituito da un segnale di sequenza di 24 aa, una regione di connessione di 64 aa e la somatostatina 28, che contiene la somatostatina 14 (56).

La presenza di somatostatina è stata dimostrata in molti organi, particolarmente nel sistema nervoso centrale (SNC) e nell'apparato digerente. Senza dubbio la concentrazione più alta si incontra nell'ipotalamo. La maggior parte degli autori ritengono che i neuroni che producono la SS sono fondamentalmente localizzati a livello dei nuclei periventricolare anteriore e paraventricolare, da dove proiettano i loro assoni nella eminenza mediana. Sono stati dimostrati recettori specifici per la SS in differenti aree del cervello del ratto, e specialmente nei sinaptosomi, suggerendo la sua funzione addizionale come neurotrasmettitore. Inoltre esistono recettori ipofisari sia per la SS-14 che per la SS-28, dimostrando l'importanza fisiologica di entrambi come regolatori della secrezione adenoipofisaria. La SS è un potente inibitore della secrezione di GH in vivo ed in vitro sia nell' animale che nell'uomo. La SS sopprime la secrezione del GH in risposta all'esercizio, all'ipoglicemia insulinica, all'L-dopa, all'arginina, al sonno, alla neurotensina, all'ipertermia e alle prostaglandine; inoltre è capace di ridurre i livelli di GH nell'acromegalia, nel diabete, nell'insufficienza renale ed epatica (56,57).

La SS inibisce la risposta del TSH al TRH e la secrezione del TSH intorno alla 23ª ora, quando i livelli di TSH raggiungono il picco massimo. Anche se la SS abbia una potenza inibitoria del GH nell'uomo 5 volte superiore a quella sul TSH (58). La SS inibisce nel ratto femmina la liberazione di prolattina in presenza di livelli adeguati di estradiolo, tuttavia nell'uomo non altera i livelli di prolattina basale o stimolata (59). La SS non esercita effetti significativi sopra gli altri ormoni adenoipofisari, sopprime unicamente i livelli di ACTH elevati che si osservano nella sindrome di Nelson.

La SS esercita le sue azioni a livello ipofisario tramite dei recettori specifici che sono stati localizzati nell'ipofisi del ratto nelle cellule somatotrope, tireotrope e lattotrope (60). Il meccanismo preciso attraverso il quale la SS esercita le sue azioni a livello ipofisario non è stato completamente chiarito. Senza dubbio inibisce il sistema adenilciclasico e la produzione di AMPc (38), sembra che agisca riducendo pure il calcio ionizzato del citosol e bloccando gli eventi finali per l'espulsione dei granuli secretori (56).

A livello extraipofisario la SS esercita importanti funzioni. La sua diffusa localizzazione nel SNC indica le sue proprietà come neurotrasmettitore. Infatti dopo la sua somministrazione intracerebroventricolare provoca alterazioni nel comportamento, fondamentalmente un incremento della eccitabilità della corteccia cerebrale e una diminuzione del sonno. La SS esercita numerosi effetti fisiologici sull'intestino e sul

pancreas endocrino; inibisce la liberazione di gastrina, secretina, insulina e glucagone, inoltre inibisce la secrezione esocrina gastrica e pancreatica, lo svuotamento gastrico, riduce il flusso sanguigno mesenterico (57). A causa del suo effetto inibitorio su praticamente tutte le secrezioni gastrointestinali esocrine e endocrine la SS viene considerata come un regolatore fisiologico dell'ingresso delle sostanze nutritive in circolo (57).

A livello clinico la SS ha una dimostrata efficacia sulla irrorazione gastrica e l'impiego di analoghi con lunga durata d'azione come la SMS 201-995 somministrata per via sottocutanea si è dimostrata efficace nel trattamento dell'acromegalia (59), come anche nell'inibizione della secrezione di GH nell'uomo (60).

Neuropeptidi

Il TRH non stimola la secrezione di GH nell'uomo, ciò si verifica in situazioni patologiche come l'acromegalia, l'ipotiroidismo primario, il diabete, l'anoressia nervosa, la depressione, la schizofrenia, l'insufficenza renale e la cirrosi epatica.

Probabilmente l'azione inibitoria sulla secrezione del GH da parte del TRH si deve alla sua capacità di stimolare la liberazione di SS a livello ipotalamico e la sua azione stimolatrice si realizza attraverso un effetto locale ipofisario (61).

I peptidi oppioidi stimolano la secrezione di GH nei roditori e nei primati. Va sottolineato che l'azione dei peptidi nella liberazione del GH è modulata da neuroni colinergici e istaminergici, poiché la stimolazione con la encefalina sintetica FK 33-824 viene bloccata dalla presomministrazione di atropina o difenhidramina (62) Infine va evidenziato che gli studi nell'uomo impiegando naloxone suggeriscono che i peptidi oppioidi endogeni, almeno attraverso dei recettori sensibili al naloxone, non sono importanti regolatori fisiologici della secrezione del GH (63).

Si conoscono numerosi altri neuropeptidi che modificano la secrezione di GH in diversi modelli sperimentali; benché la loro importanza fisiologica non sia ben nota. L'ormone stimolante la corticotropina (CRH), inibisce la liberazione di GH nel ratto, probabilmente attraverso un'azione mediata dal SNC (64). Tanto l'alfa -MSH come l'ACTH stimolano la liberazione di GH nell'uomo, benché non tutti i soggetti presentino un aumento del GH plasmatico.

La somministrazione del Polipeptide Intestinale Vasoattivo (VIP) stimola negli acromegalici la secrezione di GH ma non nei soggetti normali (65), inoltre stimola la liberazione del GH in vitro in tumori ipofisari che producono GH. Negli studi effettuati in vitro con cellule ipofisarie di ratto, il VIP non è stato capace di stimolare la liberazione di GH, però dopo l'aggiunta di desametasone al medium di cultura tanto il VIP come il PHI (Peptide Histidine-Isoleucine) stimolarono la secrezione di GH (66).

Recentemente è stato sviluppato un esapeptide sintetico denominato GHRP-6 (Growth Hormone Releasing Peptide) che agisce a livello ipofisario stimolando in modo specifico la liberazione di GH. E' possibile che questo composto abbia una relazione con un peptide endogeno di struttura simile; l'effetto del GHRP-6 è indipendente dal GHRH poiché i loro effetti combinati a concentrazioni massime in vitro sono additivi (67). Anche studi nell'uomo hanno dimostrato che il GHRP-6 è un potente stimolatore della secrezione del GH, che incrementa in modo spiccato le risposte del GH al GHRH e pertanto agisce attraverso una via indipendente dal GHRH (68).

Altri peptidi che possono modificare la liberazione del GH in diversi modelli animali, benché con un significato fisiologico poco chiaro, sono la bombesina, la neurotensina, la sostanza P, il neuropeptide Y, la motilina, la galanina, la secretina e la calcitonina (69, 70).

Neurotrasmettitori

Acetilcolina

L'estrema importanza dell'acetilcolina nella neuroregolazione della secrezione del GH non fu inizialmente valorizzata a causa dell'assenza di effetto del blocco muscarino colinergico con atropina sulla liberazione del GH indotta dall'ipoglicemia insulinica. Gli studi nel ratto suggerirono che lo stimolo colinergico provocava un aumento del GH plasmatico.

Studi effettuati nel cane dimostrarono per la prima volta l'importanza dell'acetilcolina come stimolatore della liberazione di GH e che questa azione era mediata da recettori muscarinici e non da recettori nicotinici (71, 72). L'esistenza di recettori colinergici è stata descritta tanto nella eminenza mediana come nell'ipofisi.

In lavori fatti sull'uomo, il blocco colinergico muscarinico con atropina o pirenzepina riduce in modo spiccato o annulla la risposta del GH al sonno, L-dopa, apomorfina, glucagone, FK 33-824, arginina, esercizio, clonidina e GHRH (Figura 1) (62, 73, 74, 75).

Con l'uso della piridostigmina, un inibitore della colinesterasi e pertanto un agonista colinergico, si è ottenuto un potenziamento dell'effetto del GHRH (Figura 2) e un recupero della risposta bloccata della cellula somatotropa dopo stimolazioni ripetute di GHRH (76).

Per quanto riguarda il meccanismo di azione della via colinergica nella secrezione di GH, si ritiene che questa sia a livello ipotalamico. In studi fatti in vitro con ipotalamo di ratto è stato visto che l'acetilcolina inibisce la liberazione di SS (77). In accordo con questi

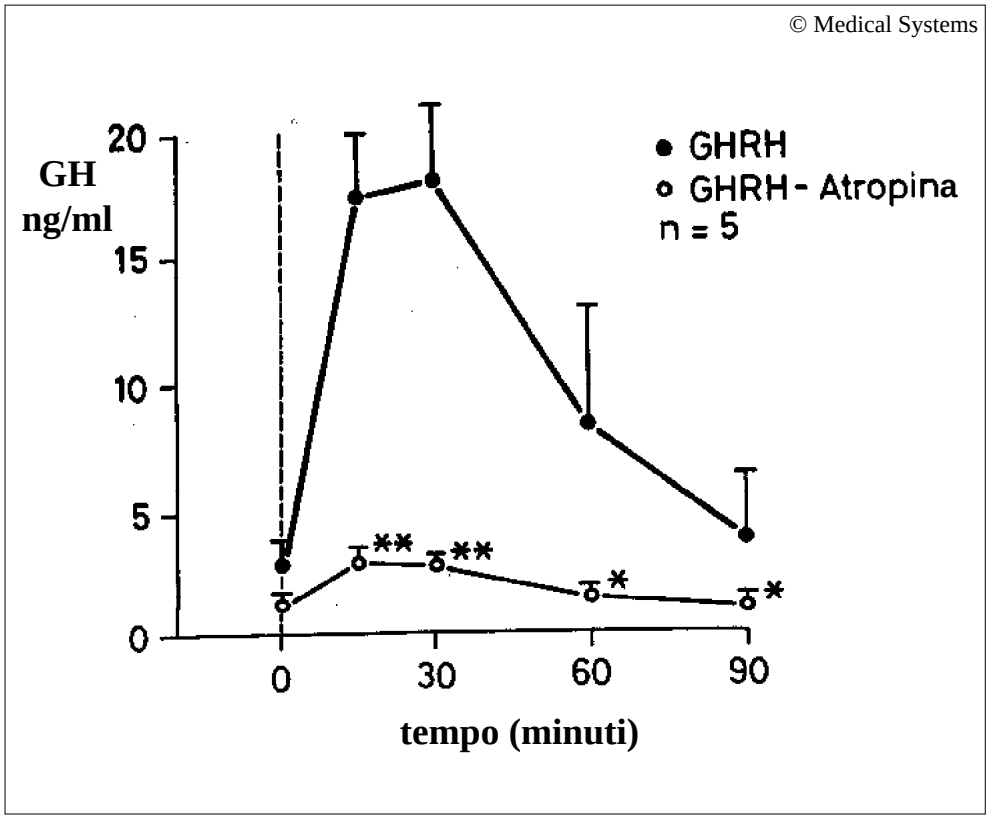


Figura 1. Livelli di GH (media±ESM ng/ml) plasmatici in soggetti di controllo, pretrattati con placebo (●) o atropina (○), dopo la somministrazione di GHRH.

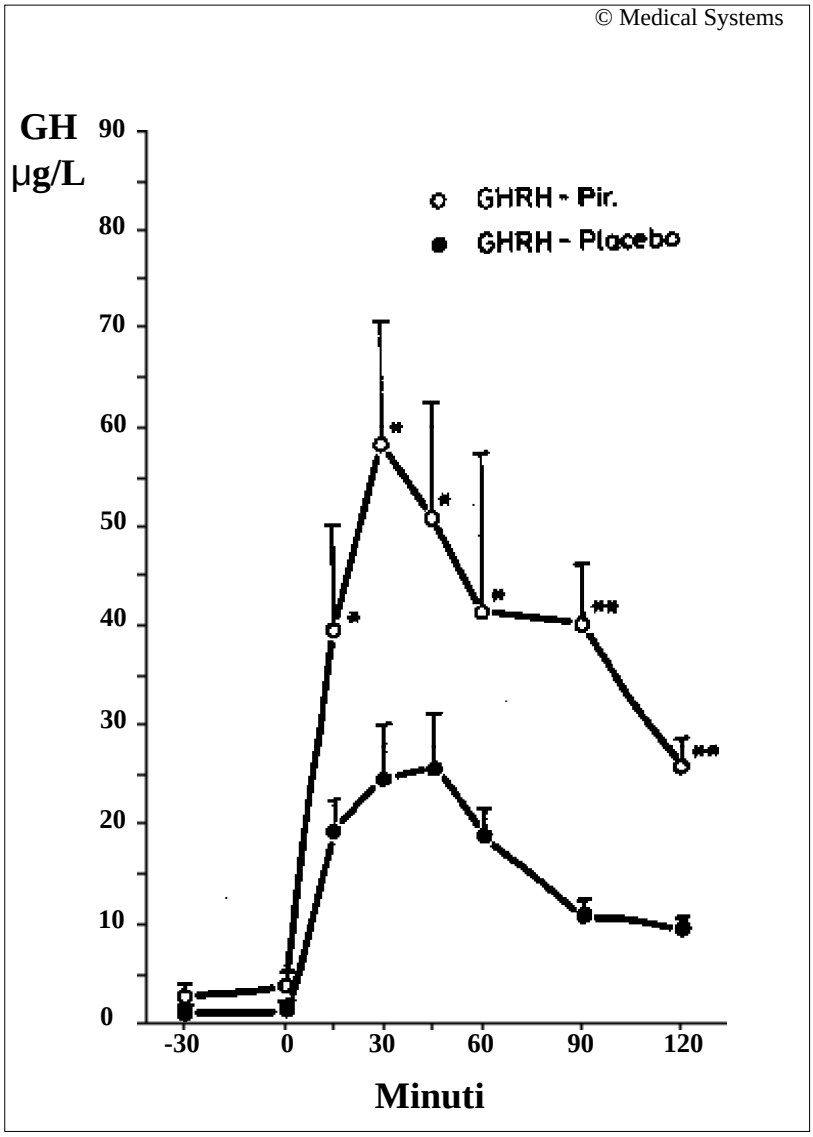


Figura 2. Livelli di GH (media±ESM µg/L) plasmatici in 7 soggetti normali, pretrattati con placebo (●) o piridogstigmina (○), dopo la somministrazione di GHRH.

dati è stato dimostrato che il blocco della liberazione del GH dopo il GHRH con atropina non è esercitato a livello ipofisario (74), ugualmente è stato visto, in studi eseguiti su ratti, che la modulazione colinergica della liberazione del GH scompariva dopo la deplezione ipotalamica di SS con cisteamina o deafferentazione anterolaterale dell'ipotalamo mediobasale (78).

L'effetto della modulazione colinergica sul GH è altamente specifico poiché la liberazione di altri ormoni adenoipofisari non viene modificata dall'uso di agonisti o antagonisti dell'acetilcolina (79).

Pertanto l'ipotesi più plausibile è che l'acetilcolina agisca a livello ipotalamico inibendo la secrezione di SS e pertanto stimolando la secrezione del GH (74,80).

Catecolamine

Le vie catecolaminergiche giocano un ruolo importante nella neuroregolazione della secrezione del GH nell'uomo e nell'animale da esperimento.

La stimolazione alfa adrenergica aumenta la secrezione di GH nell'uomo adulto e nel bambino. Questo effetto stimolatore è specifico dei recettori α_2 adrenergici. Probabilmente l'azione della clonidina nel ratto avviene attraverso il GHRH, poiché l'effetto stimolatore di questo farmaco scompare dopo il trattamento con anticorpi anti-GHRH. Tuttavia il meccanismo può essere differente nell'uomo poiché la risposta di GH al GHRH che è bloccata dopo il trattamento con GHRH si conserva con la somministrazione di clonidina (81). Anche la somministrazione di piridostigmina, che potenzia in modo spiccato la risposta del GH al GHRH, anche con dosi molto piccole di GHRH (Figura 3) (82), quando si associa a clonidina incrementa leggermente la risposta del GH (Figura 4), suggerendo che la clonidina agisce attraverso un meccanismo indipendente dal GHRH e dalla SS.

Lo stimolo beta adrenergico, al contrario, inibisce la secrezione del GH (69). Nei soggetti normali l'associazione di un betabloccante come il propranolo lo allo stimolo con GHRH aumenta la risposta del GH (47).

Il ruolo della dopamina nella regolazione della secrezione del GH non è chiaro, in generale si considera come stimolatore nella liberazione di GH. Gli antagonisti dopaminergici non esercitano effetti marcati sulla secrezione di GH. Diversi agonisti diretti e indiretti aumentano i livelli di GH e aumentano i livelli di risposta del GH al GHRH (83). Tuttavia la dopamina o i suoi agonisti inibiscono la liberazione del GH nell'acromegalia e la infusione di dopamina inibisce la risposta di GH a stimoli come l'ipoglicemia. Questo effetto duplice della dopamina si spiega secondo la maggior parte degli autori, per un effetto inibitorio diretto a livello ipofisario e uno stimolatorio a livello ipotalamico (83).

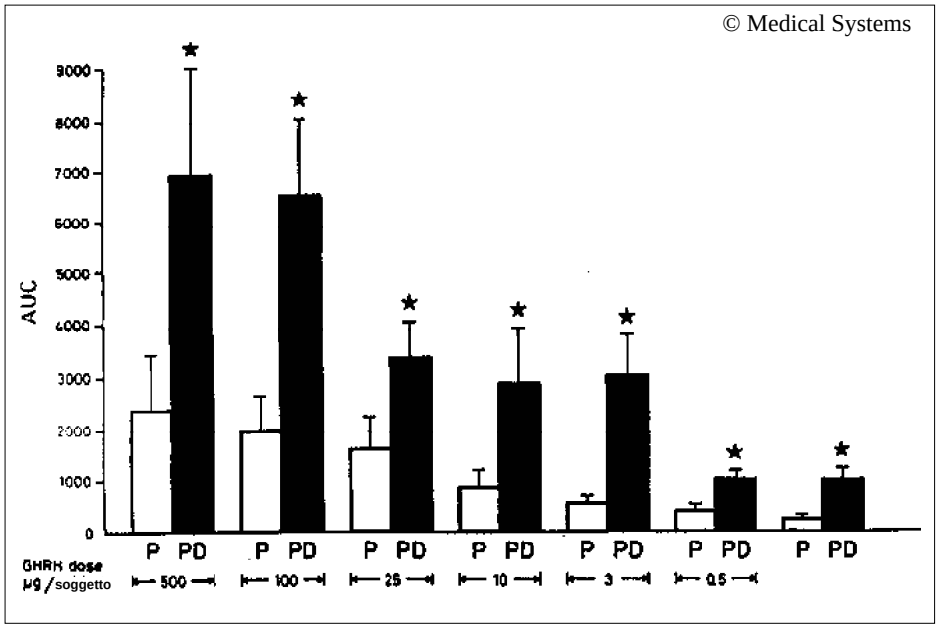


Figura 3. Area sotto la curva (AUC) della risposta del GH (media±ESM µg/Lmin) plasmatico in soggetti normali, pretrattati con placebo (❍) o piridostigmina (●), dopo la somministrazione di differenti dosi di GHRH.

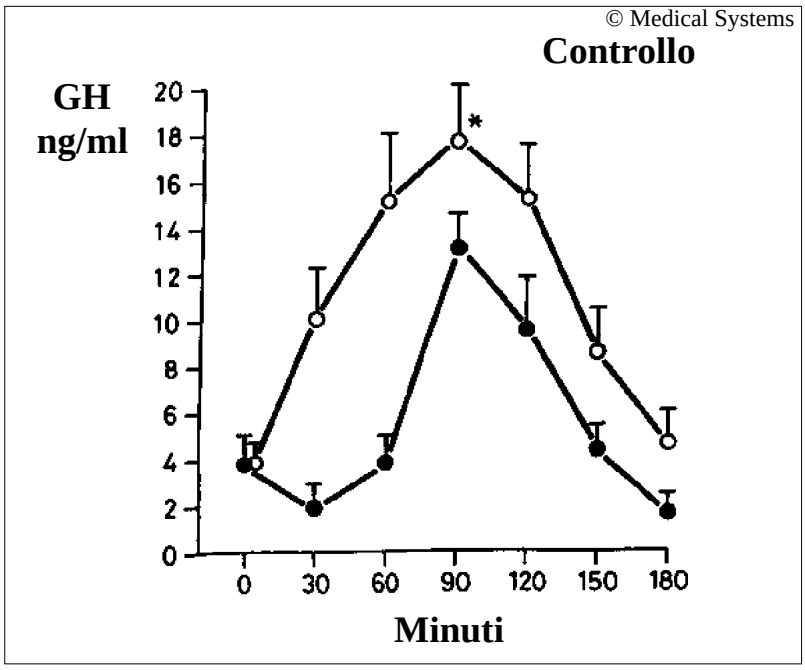


Figura 4. Livelli di GH (media±ESM) plasmatici in 7 soggetti di controllo, pretrattati con placebo (●) o piridostigmina (❍), dopo la somministrazione di clonidina.

Altri neurotrasmettitori

Le vie serotoninergiche stimolano la liberazione di GH nel ratto, probabilmente attraverso il GHRH. Gli studi nell'uomo sono meno conclusivi, con l'uso di fenfluramina, un farmaco che stimola la liberazione di serotonina e inibisce la ricaptazione, è stata trovata una inibizione della risposta del GH all'L-dopa e propranolo ma non all'arginina (84). Pertanto sembrerebbe che la serotonina nell'uomo "a seconda dello stimolo applicato" inibisca la liberazione di GH o non abbia alcuna azione.

La melatonina, che possiede una struttura molto simile alla serotonina, presenta tuttavia effetti contrapposti nell'uomo, poiché aumenta il GH basale e la sua risposta al GHRH (85) e inibisce la risposta del GH alla ipoglicemia.

La somministrazione nell'uomo di difenhidramina, un farmaco antistaminico, blocca completamente la risposta del GH all' FK 33-824 (62). La cimetidina, un antagonista del recettore H_2 non altera in soggetti normali la secrezione del GH basale o stimolata, (69). Pertanto si pensa che l'istamina, giochi un ruolo facilitatore della liberazione del GH agendo attraverso i recettori H_1.

Nell'uomo la somministrazione dell'acido gamma aminobutirico (GABA) o muscimol, un'agonista gabaergico, aumenta i livelli plasmatici di GH. Probabilmente l'effetto stimolatore del GABA sui livelli basali di GH avviene attraverso la liberazione ipotalamica di GHRH, poiché nel ratto scompare dopo il trattamento con anticorpi anti-GHRH (69).

Segnali metabolici

Glicemia

L'aumento acuto della glicemia plasmatica inibisce la secrezione di GH basale e stimolata, mentre la ipoglicemia stimola la liberazione. Nel ratto, al contrario dei primati l'ipoglicemia insulinica provoca la riduzione dei livelli di GH.

Il meccanismo attraverso il quale l'ipoglicemia stimola la liberazione di GH non è stato ben chiarito, sebbene sembri almeno in parte indipendente dal GHRH, poiché la ipoglicemia insulinica aumenta la risposta al GHRH (86) e ripristina la risposta del GH che è abolita dopo dosi ripetute di GHRH.

Studi fatti dal nostro gruppo hanno dimostrato che la secrezione del GH indotta dal GHRH aumentava associando l'ipoglicemia insulinica (Figura 5), suffragando l'ipotesi

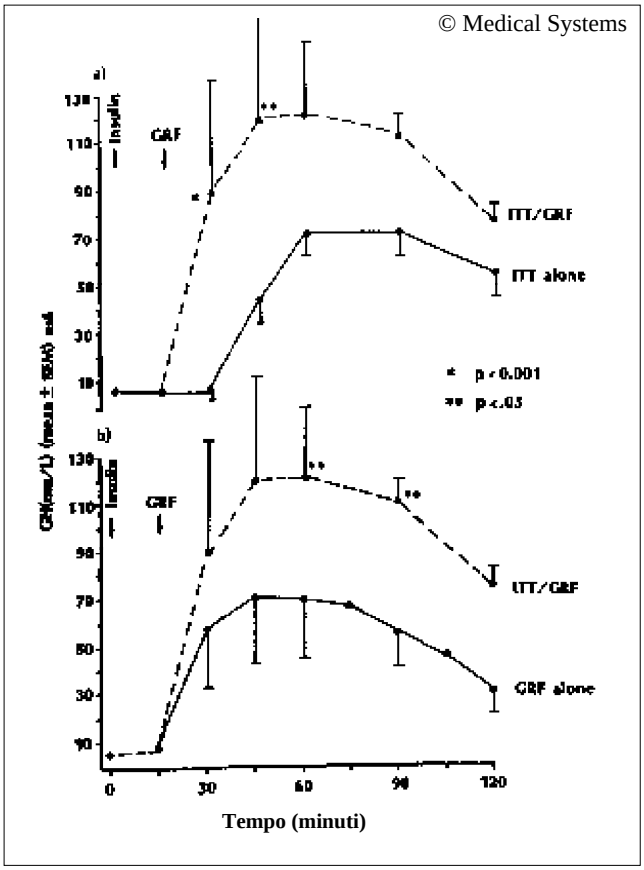


Figura 5. Livelli di GH (media±ESM μg/L) plasmatici in soggetti normali, dopo l'ipoglicemia insulinica o GHRH separatamente (¾), e dopo l'associazione di entrambi gli stimoli (- - -).

che l'ipoglicemia agisce attraverso una inibizione dei neuroni somatostatinergici. Esistono dati recenti che indicano che l'aumento della glicemia agisce stimolando la liberazione di SS nell'ipotalamo (87).

Tuttavia in una situazione di iperglicemia cronica, come è il diabete, la risposta del GH al GHRH non è soppressa con l'aumento della glicemia, tanto nel diabete di tipo I quanto in quello di tipo II (88), questo indica che il diabetico presenta una risposta inadeguata del GH all'ipoglicemia. Benché alcuni Autori abbiano trovato una ridotta risposta del GH al GHRH nei diabetici di tipo II, questo blocco nella risposta del GH non si incontra quando vengono studiati i diabetici di tipo II non obesi e persiste in quelli obesi diabetici o no, e indica che il difetto fondamentale viene condizionato dall'obesità (88).

Nemmeno il controllo metabolico sembra sia un fattore fondamentale poiché sebbene la insulinoterapia intensiva migliori in maniera chiara il controllo glicemico e riduca i livelli elevati di GH basale, che si incontrano nel diabete in scarso controllo metabolico, non modifica la risposta del GH al GHRH.

La somministrazione orale del glucosio, che inibisce precocemente la secrezione di GH, provoca in fase tardiva un aumento dei livelli di GH e un chiaro incremento della risposta del GH al GHRH (89), forse l'interazione fra il decremento della glicemia e il GHRH spiegano la persistenza della risposta del GH al GHRH nei pazienti diabetici.

Il ruolo del GH nelle complicazioni croniche del diabete è attualmente oggetto di discussione, sono stati trovati livelli elevati di IGF-I in diabetici con retinopatia proliferativa aggressiva e una risposta aumentata del GH al GHRH in diabetici con retinopatia se raffrontati a diabetici senza retinopatia (90), sebbene sembri che non risolva la incognita della relazione causale tra l'aumento del GH e sviluppo della retinopatia diabetica.

Il GH inoltre favorisce il deterioramento metabolico del diabete, va messo in rilievo che gli studi recenti di Davidson e coll. hanno dimostrato che il blocco della secrezione di GH, indotta dal sonno, mediante farmaci anticolinergici provoca una scomparsa della iperglicemia che compare all'alba (91).

Acidi grassi

L'aumento acuto della concentrazione di acidi grassi liberi (FFA) circolanti provoca una riduzione del GH basale e della risposta del GH a stimoli come l'esercizio fisico, la clonidina, l'arginina, il sonno, l'ipoglicemia insulinica e il GHRH (92). Studi effettuati nel ratto suggeriscono che gli FFA agiscono a livello ipotalamico stimolando la secrezione di SS, poiché nei ratti pretrattati con anticorpi anti-SS non si ottiene il blocco della risposta del GH al GHRH con FFA (92). Tuttavia è possibile che questi agiscano pure direttamente a livello ipofisario, dato che in questi studi in vitro, utilizzando cellule ipofisarie di ratto, è stato osservato che dopo l'aggiunta di FFA al medium, si bloccava la risposta del GH al GHRH, suggerendo che gli FFA agiscono almeno in parte a livello ipofisario (93) (Figura 6), così come studi in vivo nei quali è stata osservata una inibizione della risposta del GH al GHRH in ratti ipofisectomizzati in cui l'ipofisi era stata trapiantata al di sotto della capsula surrenalica.

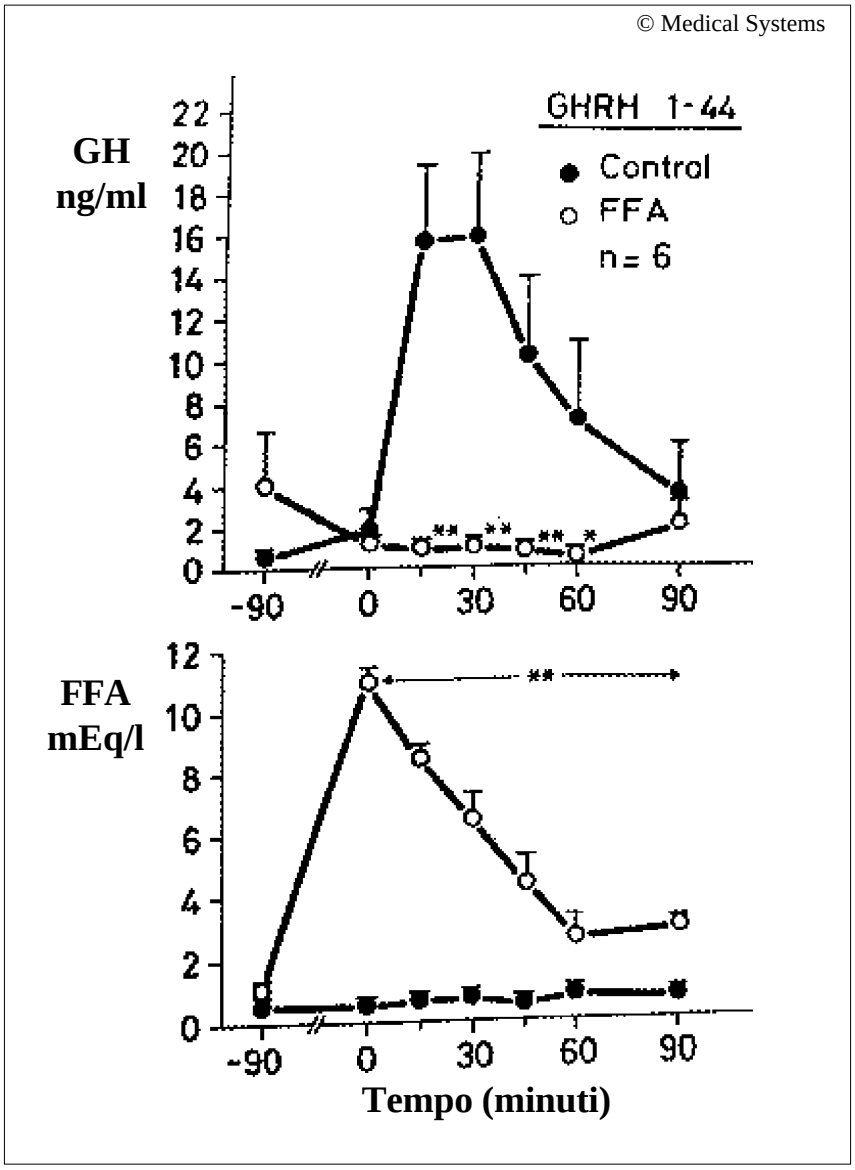


Figura 6. Livelli di GH (media±ESM ng/ml) plasmatici in soggetti normali, pretrattati con placebo (●) o FFA (○), dopo la somministrazione di GHRH.

Aminoacidi

La somministrazione orale o la infusione iv di aminoacidi isolati come l'arginina, la lisina, l'ornitina o la leucina, o l'ingestione di una miscela di aminoacidi o alimenti ricchi in proteine stimolano la liberazione di GH (1). Il meccanismo di azione e la localizzazione dell'effetto degli aminoacidi è sconosciuto. Studi recenti hanno dimostrato che in soggetti normali l'associazione di arginina aumenta la risposta del GH al GHRH e quella del TSH al TRH suggerendo che l'arginina agisca al livello ipotalamico sopprimendo la liberazione di SS (94). Tuttavia in pazienti con distrofia miotonica è stata registrata una riduzione della risposta al GHRH, all'L-Dopa e all'arginina, con conservazione della risposta alla ipoglicemia, suggerendo che almeno in questo gruppo di soggetti l'arginina agirebbe stimolando la liberazione del GHRH (95).

In studi realizzati recentemente dal nostro gruppo abbiamo dimostrato che l'associazione di piridostigmina allo stimolo con arginina in soggetti sani incrementa modestamente la risposta del GH (96), in contrapposizione con l'effetto chiaramente potenziatore che esercita la piridostigmina sulla risposta del GH al GHRH. Siccome la dose di piridostigmina impiegata è la massima che viene tollerata nell'uomo senza effetti secondari, possiamo dedurre che 120 mg di piridostigmina riducono in modo chiaro ma non eliminano la liberazione di SS. In questo contesto, si produce un effetto additivo della piridostigmina e dell'arginina sulla riduzione della liberazione di SS ipotalamica che provoca un effetto sommatorio sulla secrezione del GH.

Probabilmente questo effetto stimolatore degli aa ha una grande importanza fisiologica, poiché l'aumento del GH agirebbe favorendo l'anabolismo proteico a partire dagli aa circolanti.

Stato nutrizionale

Malnutrizione

Lo stato nutrizionale e l'input calorico modificano la secrezione del GH. La malnutrizione cronica, si associa a livelli elevati di GH, riduzione dei livelli di IGF-I e ritardo dell'accrescimento. Anche i pazienti con anoressia nervosa possono avere livelli elevati di GH (42).

In studi recenti è stata valutata la secrezione di GH in uomini sani misurando i valori di GH ogni 20 minuti durante le 24 ore, prima, durante e dopo 5 giorni di digiuno (97). Alla 36ª ora di digiuno si registrava un evidente incremento della secrezione integrata

del GH e un aumento del numero e dell'ampiezza dei picchi. Questi aumenti furono maggiori al quinto giorno di digiuno. I livelli di IGF-I non cambiarono il primo giorno però diminuirono al quinto (97). Risultati simili sono stati ottenuti in un altro studio che ha dimostrato che l'aumento della concentrazione integrata di GH era dovuta ad un aumento della produzione ormonale senza modificazioni nella clearance del GH (98). Sebbene l'importanza fisiologica di questi studi possa essere discussa, i risultati indicano che la privazione calorica provoca alterazioni nella secrezione del GH.

Obesità

Nell'obesità è stata messa in evidenza una riduzione della secrezione integrata del GH delle 24 ore (99). Anche la risposta del GH a tutti gli stimoli ipotalamici che sono stati impiegati, come la ipoglicemia, l'arginina, l'esercizio fisico, il sonno, il glucagone, la clonidina, gli oppioidi e la L-dopa, è gravemente ridotta (100, 101). La risposta alla stimolazione ipofisaria con GHRH è anch'essa alterata (102).

La relazione tra GH e obesità è estremamente interessante, poiché si sa che le sostanze nutritive sono un fattore importante nel controllo dalla secrezione del GH e che esiste una evidente vicinanza tra i centri ipotalamici che regolano la secrezione del GH e quelli che regolano la nutrizione (103). Allo stesso tempo il GH è un'ormone con importanti azioni sul metabolismo intermedio (11).

Il GH è stato usato come supporto nel trattamento dietetico dell'obesità, ed è stato osservato che non presenta effetti secondari e che riduce la perdita del tessuto non adiposo che si ottiene con la sola dieta (104). L'uso del GH nel postoperatorio di un intervento di chirurgia gastrointestinale provoca un bilancio nitrogeno positivo e un'ossidazione dei grassi superiori al trattamento di controllo (105).

Come abbiamo detto, negli obesi la secrezione di GH è gravemente compromessa dopo tutti gli stimoli ipotalamici che sono stati impiegati, (100, 101). Allo stesso modo la risposta allo stimolo ipofisario con GHRH è chiaramente ridotta nell'obesità (102, 106). Queste alterazioni della secrezione del GH sembra siano dovute all'obesità in sé, e non a un difetto inerente ai soggetti con tendenza all'obesità, poiché la risposta del GH viene recuperata con la perdita di peso (102) e l'obesità indotta con sovralimentazione in soggetti magri provoca anche una riduzione della secrezione del GH.

In studi effettuati su ratti con obesità genetica (Zucker) è stata trovata una riduzione della secrezione e del numero dei picchi del GH misurati durante 6 ore (107) ed inoltre un'assenza della risposta del GH allo stimolo con GHRH in colture di cellule ipofisarie. Studi realizzati con ratti Zucker in vivo hanno dimostrato una risposta del GH dopo GHRH inferiore negli omozigoti rispetto ai controlli eterozigoti (108).

L'alterazione della secrezione del GH nell'obesità potrebbe essere dovuta a tre meccanismi: 1) La presenza di un inibitore circolante, 2) un'alterazione delle cellule somatotrope di per sé e 3) un difetto nella neuroregolazione ipotalamica (ovvero un deficit cronico della secrezione del GHRH o una ipersecrezione di SS).

La dimostrazione di una scarsa risposta del GH allo stimolo con GHRH suggerisce un difetto ipofisario (102, 106); tuttavia l'alterazione può incontrarsi ad un'altro livello, poiché tanto la presenza di un inibitore circolante come un aumento della liberazione di SS ipotalamica, che provocherebbe un blocco della secrezione ipofisaria di GH, potrebbe spiegare questa assenza di risposta.

Allo scopo di stabilire il meccanismo dell'alterazione della secrezione del GH nell'obesità sono stati misurati diversi parametri che intervengono nella liberazione di GH. Gli FFA plasmatici sono elevati nei soggetti obesi, e un aumento dei livelli di FFA può inibire la risposta di GH al GHRH (93). Però i livelli di FFA necessari per questa inibizione sono molto superiori a quelli fisiologici, inoltre gli FFA aumentano col digiuno a breve termine in soggetti magri e obesi e, in questa situazione, la risposta del GH al GHRH aumenta tanto nei magri quanto negli obesi (109). I livelli di FFA nella fase postprandiale sono significativamente superiori negli obesi rispetto ai magri ed in questa situazione non si incontra una differenza nella risposta del GH al GHRH tra i due gruppi (110). Alla luce di questi fatti sembrerebbe improbabile che i livelli di FFA siano il fattore principale dell'assenza della risposta del GH.

La Sm C inibisce la secrezione del GH agendo a livello ipofisario e ipotalamico attraverso la liberazione di somatostatina (111). Nei bambini obesi è stato dimostrato che la Sm C è significativamente più elevata che nei magri e che si correla in maniera negativa con il picco di risposta di GH dopo il GHRH (106). Però questa correlazione negativa tra Sm C e la risposta del GH negli obesi non è stata incontrata da altri Autori. Inoltre sebbene alcuni abbiano trovato negli obesi dei valori elevati di Sm C, questi sono stati trovati frequentemente normali (112). In sintesi non esistono dati conclusivi sul ruolo della Sm C nella inibizione della secrezione del GH nell'obesità.

Per quanto riguarda l'iperinsulinemia, sebbene sia stato visto che l'insulina è capace di inibire la secrezione del GH in cellule ipofisarie di ratto (113), i livelli di insulina necessari per questa azione in vitro sono molto superiori a quelli che si osservano nell'obesità o che sono necessari per altre azioni metaboliche.

La presenza di una deficienza cronica di GHRH è un'altro meccanismo per spiegare le alterazioni della liberazione del GH negli obesi; un meccanismo simile è stato dimostrato in soggetti con ritardo dell'accrescimento per un deficit di GH. In soggetti obesi la somministrazione pulsatile di GHRH ha ottenuto in alcuni casi una piccola risposta del GH; tuttavia questa risposta è stata come gruppo, estremamente piccola e chiaramente inferiore ai controlli (114). Questi autori concludevano che l'alterazione della secrezione del GH si deve probabilmente ad un'alterazione ipotalamica nella interazione del GHRH con la somatostatina.

Un'altra possibilità da valutare sarebbe la presenza di una ipersecrezione cronica di somatostatina che bloccherebbe la risposta del GH al GHRH. In questo senso, è stato dimostrato nell'ipotalamo di ratto con obesità genetica un aumento della liberazione di somatostatina (115).

Allo scopo di approfondire il meccanismo dell'alterazione della secrezione del GH in un modello fisiopatologico di iposecrezione cronica come è l'obesità il nostro gruppo ha realizzato un complesso di studi. Abbiamo impiegato la piridostigmina che, come detto, è un agonista colinergico e pertanto inibisce la secrezione di SS a livello ipotalamico. La risposta del GH al GHRH che era bloccata nei soggetti obesi veniva potenziata in maniera evidente con l'associazione di piridostigmina (Figura 7).

© Medical Systems

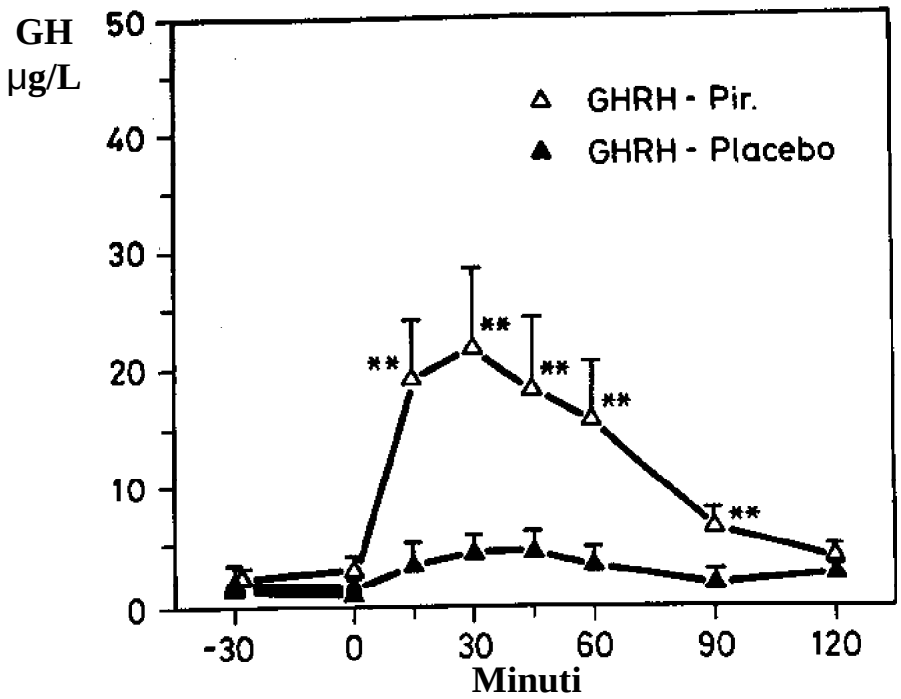


Figura 7. Livelli di GH (media± ESM µg/L) plasmatici in 7 soggetti obesi, pretrattati con placebo (▲) o piridostigmina (△), dopo la somministrazione di GHRH.

Si è dimostrato in questo modo per la prima volta che la cellula somatotropa funziona in maniera adeguata nell'obesità e suggerendo quindi che una ipersecrezione cronica di SS è il meccanismo causale della diminuzione della secrezione del GH nei pazienti obesi (116). In lavori successivi abbiamo trovato che nell'obesità la secrezione di GH dopo arginina e ipoglicemia insulinica, stimoli che attualmente si pensa agiscano attraverso l'inibizione della SS, era ridotta ma non chiaramente bloccata come dopo il GHRH, sostenendo la nostra ipotesi di una ipersecrezione di SS nell'obesità, la risposta del GH dopo l'associazione di piridostigmina con arginina aumentò modicamente o non si modificò con l'ipoglicemia (96).

In sintesi, nell'obesità esiste un'assenza della risposta del GH a tutti gli stimoli conosciuti; pensiamo che questa alterazione sia dovuta ad un difetto ipotalamico probabilmente ad una situazione di ipersecrezione cronica di SS. Come si sviluppi questa ipersecrezione di SS dal momento che compare l'obesità non è noto; la dimostrazione che la SS inibisce l'assorbimento alimentare (117) ci permette di postulare l'ipotesi che forse l'aumento della liberazione della SS ipotalamica sia un meccanismo di autocompensazione di "feedback" negativo per cercare di inibire l'assorbimento e normalizzare il peso.

Rimangono senza soluzione alcuni interrogativi quali ad esempio se questo difetto nella secrezione di GH, gioca qualche ruolo come elemento favorente la perpetuazione del sovrappeso o se esiste un sottogruppo di obesi nei quali l'alterazione della liberazione del GH e l'obesità hanno un'etiologia comune.

Questi dati dimostrano come tanto la deprivazione calorica come l'obesità sono due esempi fisiologici di grande interesse per lo studio della secrezione e regolazione di GH.

Regolazione ormonale

Autoregolazione del GH

Il GH può inibire la propria secrezione attraverso un meccanismo di "feedback" complesso che attua a livello del SNC e probabilmente anche a livello ipofisario (118). E' stato visto che la somministrazione di GH esogeno diminuisce tanto i livelli di mRNA come il contenuto di GHRH ipotalamico nel ratto adulto (119, 120) ed esercita un feedback negativo sulla espressione del gene del GHRH nei neonati (121). Nell'uomo recenti lavori hanno dimostrato che la somministrazione iv di GH provoca un blocco della risposta del GH al GHRH, questo effetto si registra prima dell'elevazione dell'IGF-I pertanto viene mediato proprio dal GH (122) che agirebbe attraverso un meccanismo distinto dalla inibizione del GHRH.

La dimostrazione che l'agonista colinergico, piridostigmina, sblocca l'effetto inibitorio del trattamento con GH esogeno sulla risposta del GH al GHRH, suggerisce chiaramente che il GH agisce a livello ipotalamico stimolando la liberazione di SS e pertanto inibendo la propria secrezione (123). Studi effettuati in vitro hanno anche dimostrato la capacità del GH di stimolare la liberazione di SS ipotalamica.

IGF-I

L'IGF-I che media gran parte delle azioni periferiche del GH, interviene anche sulla regolazione. L'effetto inibitorio dell'IGF-I sulla secrezione del GH sembra sia dovuto ad una riduzione della risposta ipofisaria al GHRH e ad un aumento della liberazione ipotalamica di SS, sebbene abbia anche una certa azione inibitoria sulla liberazione di GHRH ipotalamico (111).

L'importanza fisiologica dei livelli di IGF-I nella regolazione del GH viene confermata dagli esempi clinici del nanismo di Laron, nei quali esiste una resistenza all'azione del GH, e la malnutrizione cronica, in entrambe le situazioni esiste una riduzione chiara dei livelli di IGF-I e un notevole aumento del GH plasmatico. Tuttavia forse sono molto più importanti fisiologicamente, piuttosto che i livelli circolanti, i livelli di IGF-I a livello tissutale locale, agendo come fattore paracrino.

Ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei giocano un ruolo fondamentale come regolatori del metabolismo dell'organismo. Sono pertanto essenziali per un accrescimento normale. La secrezione e la sintesi di GH dipende dai livelli degli ormoni tiroidei. Così ché nei soggetti con ipotiroidismo primario la risposta del GH all'ipoglicemia, all'arginina, al GHRH e al sonno sono alterati (124) e ritornano alla normalità dopo il trattamento con ormoni tiroidei. La riduzione della risposta del GH al GHRH si deve probabilmente ad una riduzione della sintesi del GH e/o della dimensione del "pool" del GH sensibile al GHRH. In accordo con questi dati è stato visto in studi con cellule disperse adenoipofisarie di ratti eutiroidei e ipotiroidei, che gli ormoni tiroidei aumentano la sintesi e la secrezione del GH, così come la sua risposta al GHRH, suggerendo che la sua principale azione si esercita a livello ipofisario (125).

Gli ormoni tiroidei possono anche agire a livello ipotalamico modificando la produzione di GHRH e SS. Tuttavia i dati sulla SS non sono chiari poiché è stata trovata una riduzione del contenuto ipotalamico di SS in ratti ipotiroidei da parte di alcuni autori ma non da parte di altri.

Glicocorticoidi

I glicocorticoidi sono inibitori potenti dell'accrescimento lineare nell'uomo. Sebbene la patogenesi di questa inibizione sia probabilmente multifattoriale, una componente importante è l'inibizione della secrezione del GH. Nella sindrome di Cushing la risposta

del GH a diversi stimoli, incluso il GHRH, è alterata (126); è stato visto pure che in soggetti normali la somministrazione di desametasone, 8 mg dodici ore prima dello stimolo, inibisce la risposta del GH al GHRH (127). In studi realizzati associando la piridostigmina allo stimolo con GHRH in pazienti affetti da sindrome di Cushing abbiamo visto che, al contrario dei soggetti normali, lo stimolo colinergico non modifica la risposta del GH (Figura 8), questi dati suggeriscono che l'eccesso di glicocorticoidi produce una evidente alterazione nel controllo ipotalamico della secrezione del GH il cui meccanismo, allo stato attuale delle conoscenze, non è stato ancora completamente chiarito (126).

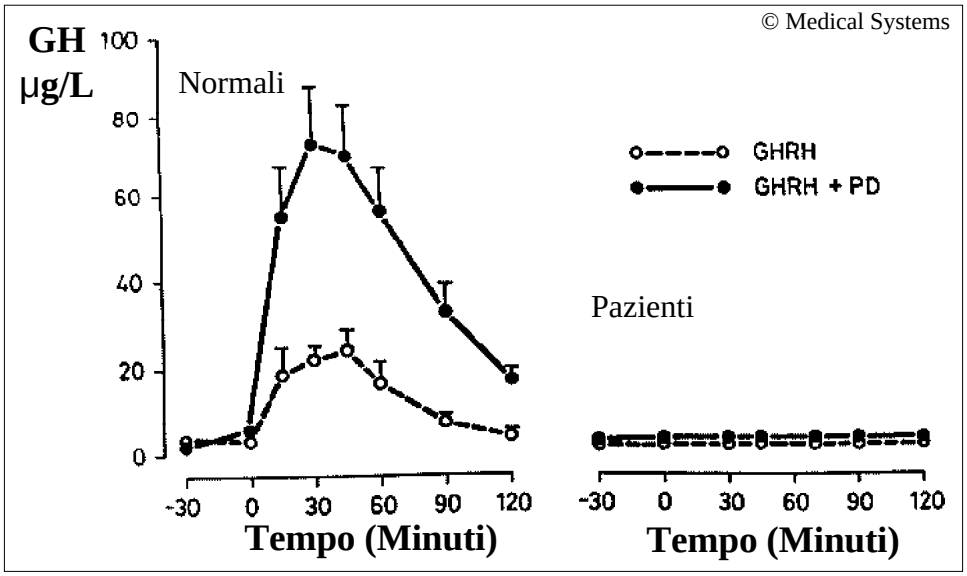


Figura 8. Livelli di GH (media±ESM µg/L) plasmatico in pazienti con sindrome di Cushing pretrattati con placebo (❍) o piridostigmina (●) dopo la somministrazione di GHRH.

In contrasto con questi dati, che mostrano un effetto inibitorio dei glicocorticoidi sulla secrezione di GH, è stato visto in studi effettuati in vitro con cellule ipofisarie disperse di ratto che i glicocorticoidi sono stimolatori potenti della liberazione di GH basale e indotta dal GHRH. Anche i ratti trattati per 7 giorni con desametasone hanno mostrato un aumento della risposta del GH al GHRH (128). Studi effettuati in pazienti con deficit idiopatico di ACTH hanno mostrato che il difetto nella secrezione del GH veniva risolto con il trattamento sostitutivo con cortisolo (129), suggerendo che sono necessari livelli fisiologici di cortisolo per una risposta normale del GH agli stimoli.

Recenti studi fatti nell'uomo hanno dimostrato che i corticoidi hanno un'effetto duplice sulla secrezione del GH, acutamente sono stimolatori della sua secrezione (Figura 9) mentre quando vengono somministrati per periodi più lunghi inibiscono la secrezione di GH (127, 130). Probabilmente l'effetto stimolatore si ha attraverso l'inibizione della liberazione della SS ipotalamica anche se non si può escludere un effetto locale a livello ipofisario.

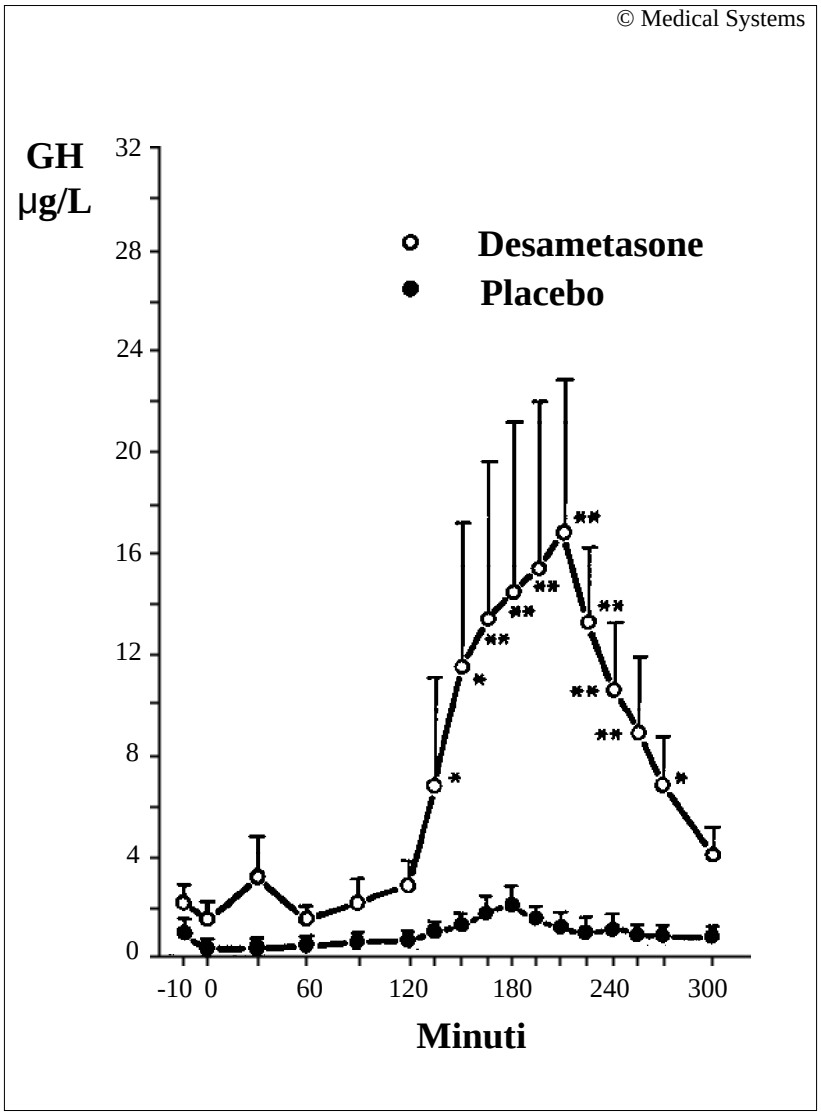


Figura 9. Livelli di GH (media±ESM µg/L) plasmatico in soggetti normali dopo la somministrazione di placebo (●) o desametasone (❍).

Steroidi gonadici

Gli steroidi gonadici svolgono un importante ruolo nella regolazione dell'accrescimento puberale e anche nel controllo della secrezione del GH. Studi iniziali dimostrarono già che dopo la stimolazione con arginina la risposta del GH era superiore nelle donne rispetto agli uomini, suggerendo che gli estrogeni giocano un ruolo facilitatore della liberazione del GH.

In studi più recenti impiegando la stimolazione con GHRH non è stata registrata una differenza nella risposta del GH in rapporto al sesso o alla fase del ciclo mestruale (32). Però gli ultimi lavori hanno dimostrato che la secrezione integrata delle 24 ore del GH è superiore nelle giovani donne e si correla positivamente con i livelli di estradiolo libero (28) e che, studiando un gruppo ampio, la risposta del GH al GHRH era maggiore nelle donne in fase di premenopausa rispetto agli uomini, con una influenza significativamente positiva nella risposta del GH nelle donne (44).

Anche gli androgeni sembra che giochino un ruolo facilitatore sulla secrezione del GH nell'uomo. Infatti negli uomini sia durante la pubertà che durante la terapia con testosterone si produce un aumento della secrezione del GH, fenomeno che si deve fondamentalmente ad un aumento dell'ampiezza dei picchi secretori del GH (131); anche il trattamento con androgeni dei bambini con pubertà ritardata aumenta la risposta del GH alla ipoglicemia, all'arginina e al GHRH (132); e i livelli plasmatici di GHRH mostrano un notevole aumento durante lo sviluppo puberale (133).

La situazione in altri animali come il ratto è differente. I ratti maschi presentano dei picchi secretori regolari da 3 a 3,5 ore che raggiungono livelli di varie centinaia di μg/L, tra i vari picchi i livelli di GH sono bassi. I ratti femmine al contrario, hanno una secrezione di GH molto continua con picchi molto bassi e livelli tra i picchi molto elevati rispetto ai maschi.

In studi effettuati in vitro la liberazione di GH indotta dal GHRH è stata superiore nelle cellule somatotrope di ratto maschio rispetto a quella delle femmine; la pregressa orchiectomia riduceva la risposta del GH al GHRH che ritornava normale con il trattamento sostitutivo con testosterone, mentre la somministrazione di estrogeni riduceva la risposta del GH al GHRH in vitro (32). Anche la differente secrezione di GH in funzione del sesso può spiegarsi in parte con il maggior contenuto ipofisario di GH nel ratto maschio.

La regolazione della secrezione di GH in funzione del sesso è complessa e non è ben nota, sebbene sembra sia fondamentalmente mediata da un meccanismo di azione ipotalamico attraverso il GHRH e/o la SS.

Ringraziamenti
Gli Autori vogliono ringraziare la DGICYT, FISss ed Xunta de Galicia.

Bibliografia

1. Frohman LA, Krieger DT. (1987). Neuroendocrine physiology and disease. En:Endocrinology and metabolism. Felig P, Baxter JD, Broadus AD, Frohman LA (Eds). Mcgraw-Hill, New York p 185.

2. Daughaday WH. (1985). The anterior pituitary. En:WilliamsTextbook of Endocrinology. Wilson JD, Foster DW (Eds).WB Saunders Co, Philadelphia p 568.

3. Owerbach D, Martial JA, Baxter JD, Rutter WJ, Shows TB. (1980). Genes for growth hormone, chorionic somatomamotropin and a growth hormone-like gene are located on chromosome 17 in humans. Science 209:289.

4. Phillips JA, Hjelle BL, Seeburg PH, Zaschman M.(1981). Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 78:6372.

5. Bauman G, Mac Cart JG, Amburn K. (1983). The molecular nature of circulating growth hormone in normal and acromegalic man: Evidence for a principal and minor monomeric form. J Clin Endocrinol Metab 456:946.

6. Daughaday WH. (1989). Growth hormone: normal synthesis, secretion, control and mecanism of action. En: Endocrinology. De Groot L (Ed). WB Saunders Co, Philadelphia p 318.

7. Raiti S. (1986). The National Hormone and Pituitary program: Achievements and current goals. In: Human Growth Hormone. Raiti S, Tolman RA (Eds). Plenum, New York p 1.

8. Rudman D, Kutner MH, Rogers M, Rubin GA, Fleming GA, Baine RP. (1981). Impaired growth hormone secretion in the adult population. J Clin Invest 67:1361

9. Thompson RG, Rodriguez A, Kowarski A, Blizzard RM. (1972). Growth hormone: Metabolic clearance rates, integrated concentrations and production rates in normal adults and the effect of prednisone. J Clin Invest 51:3193.

10. Thorner MO, Vance ML. (1988). Growth Hormone,1988. J Clin Invest 82:745.

11. Davidson MB. (1987). Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. Endocr Rev 8:115.

12. Jorgensen JOL, Flyvbjerg A, Lauritzen T, Alberti KGMM, Christiansen JS. (1988). Dose-response studies with biosynthetic human growth hormone (GH) in GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab 67:36.

13. Leung PW, Spencer SA, Cochianes R, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, Barnard R, Waters MS, Wood WI. (1987). Growth hormone receptor and serum binding protein:purification, cloning and expression. Nature 67:36.

14. Baumann G, Shaw MA. (1988). Immunochemical similarity of the human plasma growth hormone binding protein and liver growth hormone receptor. Biochem Biophys Res Commun 152:573.

15. Amselem S, Duguesnoy P, Attree O, Novelli G, Bousnina S, Postel-Vinay M-C, Goossens M. (1989). Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. N Engl J Med 321:989.

16. Baumann G, Shaw MA, Winter RJ. (1987). Absence of plasma growth hormone binding protein in Laron-type dwarfism. J Clin Endocrinol Metab 65:814.

17. Baumann G, Shaw MA, Merimee TJ. (1989). Low levels of high affinity growth hormone-binding protein in african pygmies. N Engl J Med 320:1705.

18. Zapf J, Schmid Ch, Froesch ER. (1984). Biological and immunological properties of insulin-like growth factors (IGF) I and II. Clin Endocrinol Metab 13:3.

19. Lindahl A, Isgaard J, Carlsson L, Isaksson OGP. (1987). Differential effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on colony formation of epiphyseal chondrocytes in suspension culture in rats of different ages. Endocrinology 121:1061.

20. Harris GW. (1948). Neural control of the pituitary gland. Physiol Rev 28:139.

21. Reichlin S. (1960). Growth hormone and the hypothalamus. Endocrinology 67:760.

22. Krulich L, Dhariwal APS, McCann SM. (1968). Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. Endocrinology 83:783.

23. Brazeau P, Vale W, Burgus R, River J, Guillemin R. (1973). Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive growth hormone. Science 179: 77.

24. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. (1982). Growth hormone releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. Science 218:585.

25. Rivier J, Spiess J, Thorner M, Vale W. (1982). Characterization of a growth hormone releasing factor from a human pancreatic islet tumor. Nature 300:276.

26. Grossman A, Savage MO, Rytras N, Preece MA, Sueiras-Diaz J, Coy DH. Besser GM. (1984). Responses to analogues of growth hormone-releasing hormone in normal subjects and in growth hormone deficient children and young adults. Clin Endocrinol 21:321.

27.Van Cauter E, Refetoff S. (1985). Multifactorial control of the 24-hour secretory profiles of pituitary hormones. J Clin Invest 8:381.

28. Ho KYW, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Furlanetto AD, Kaiser DL, Thorner MO. (1987). Effects of sex and age on the 24-hour profle of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentration. J Clin Endocrinol Metab 64:51.

29. Tannenbaum G, Ling N. (1985). The interrelationship of growth hormone (GH) releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion. Endocrinology 115:1952.

30. Plotsky PM, Vale W. (1985). Patterns of growth hormone releasing factor and somatostatin secretion into the hypophyseal portal circulation of the rat. Science 230:461.

31 Frohman LA, Downs TR, Clarke IJ, Thomas GB. (1990). Measurement of Growth hormone-releasing hormone and somatostatin in hypothalamic-portal blood of unanesthesized sheep. J Clin Invest . 86:17-24.

32. Frohman LA, Jansson J-O. (1986). Growth hormone-releasing hormone. Endocr Rev 7:223.

33. Mayo KE, Cerelli GM, Lebo RV, Bruce BD, Rosenfeld MG, Evans RM. (1985). Gene encoding human growth hormone-releasing factor precursor: estructure, sequence, and chromosomal assignment. Proc Natl Acad Sci USA 62:63.

34. Bloch B, Baillard RC, Brazeau P, Lin HD, Ling N. (1984). Topographical and ontogenetic study of the neurons producing growth hormone-releasing factor in human hypothalamus. Regul Peptides 8:21.

35. Frohman LA. (1984). Growth hormone releasing factor-A neuroendocrine perspective. J Lab Clin Med 103:819.

36. Seifert H, Perrin M, Rivier J, Vale W. (1985). Binding sites for growth hormone releasing factor on rat anterior pituitary cells. Nature 313: 487.

37. Seifert H, Perrin M, Rivier J, Vale W. (1985). Growth hormone-releasing factor binding sites in rat anterior pituitary membrane homogenates: modulation by glucocorticoids. Endocrinology 117:424.

38. Spada A, Vallar L, Giannattasio G. (1984). Presence of adenylate cyclase dually regulated by somatostatin and human pancreatic growth hormone (GH)-releasing factor in GH-secreting cells. Endocrinology 118:239.

39. Schettini G, Cronin MJ, Hewlett EL, Thorner MO, Mac Leod RM. (1984). Human pancreatic tumor growth hormone- releasing factor stimulates anterior pituitary adenylate cyclase activity, adenosine 3,5'-monophosphate accumulation, and growth hormone release in a calmodulin-dependent manner. Endocrinology 115:1308.

40. Vance ML, Borges JLC, Kaiser DL, Evans WS, Furlanetto R, Thaminet SL, Frohman LA, Mac Leod RM, Bloom S, Rivier J, Vale W, Thorner MO. (1984). Human pancreatic tumor growth hormone releasing factor (hpGRF-40): dose-response relationships in normal man. J Clin Endocrinol Metab 58:838.

41. Thorner MO, Cronin MJ. (1985). Growth hormone releasing factor: clinical and basic studies. En:Neuroendocrine Perspectives. Muller EE, MacLeod LA (Eds). Elsevier, Amsterdan p 95.

42. Casanueva FF, Borras CG, Burguera B, Lima L, Muruais C, Tresguerres JAF, Devesa J. (1987). Growth hormone and prolactin secretion after growth hormone releasing hormone administration in anorexia nervosa patients, normal controls and tamoxifen pretreated volunters. Clin Endocrinol 27:250.

43. Van Vliet G, Bosson D, Robyn C, Craen M, Malraux P, Walter R. (1985). Effect of growth hormone-releasing factor on plasma growth hormone, prolactin and somatomedin C in hypopituitary and short normal children. Horm Res 22:32.

44. Lang I, Schermthaser G, Pietschman P, Hurz R, Stephemson JM, Templ H. (1987) Effects of sex and age on growth hormone response to growth hormone releasing hormone in healthy individuals. J Clin Endocrinol Metab 65:535

45. Davis JRE, Sheppard MG, Shakespear RA, Lynch SS, Clayton RN. (1986). Does growth hormone-releasing factor desensitise the somatotroph. Interpretation of responses of growth hormone during and after 10-hour infusiòn of GRF 1-29 amide in man. Clin Endocrinol 24:135.

46. Losa M, Muller OA, Sobierszcryk S, Von Werder K. (1985). Interaction between growth hormone releasing factor (GRH) and somatostatin analogue (SMS 201-995) in normal subjects. Clin Endocrinol 23:715.

47. Dieguez C, Page MD, Scanlon MF. (1988). Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states. Clin Endocrinol 28:109.

48. Sano T, Asa SL, Kovacs K. (1988). Growth hormone-releasing hormone producing tumors: clinical, biochemial and morphological manifestations. Endocr Rev 9:357.

49. Rochiccioli PE, Tauber MT, Coude FX, Arnone M, Morre M, Uboldi F, Barbeau L. (1987). Results of 1 year growth hormone (GH)-Releasing hormone treatment on growth, somatomedin C, and 24 hour GH secretion in six children with partial GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 65:268.

50. Kashio Y, Chihara K, Kita T, Okimura Y, Sato M, Kadowaki S, Fujita T. (1987). Effect of oral glucose administration on plasma GHRH-like immunoreactivity levels in normal subjects and patients with idiopathic GH deficiency: Evidence that GHRH is released not only from the hypothalamus but also from extrahypothalamic tissue J Clin Endocrinol Metab 64:92.

51. Sopwith AM, Penny FS, Grossman A. Savage MO, Besser GM, Rees LH. (1986), Normal circulating immunoreactive growth hormone releasing factor (hGRF) concentrations in patients with functional hypothalamic hGRF deficiency. Clin Endocrinol 24:395

52. Thorner MO, Frohman LA, Leong DA, Thomminet J, Downs T, Hellman P, Chitwood J, Waughan SM, Vale W. (1984). Extrahypothalamic growth-hormone releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients. J Clin Endocrinol Metab 59:846.

53. Vaccarino FJ, Bloom FE, Rivier J, Vale W, Koob GF. (1985). Stimulation of food intake in rats by centrally administered hypothalamic growth hormone-releasing factor. Nature 314:167.

54. Bueno L, Fioramonti J, Primi MP. (1985). Central effects of growth hormone-releasing factor (GRF) on intestinal motility in dogs: involvement of dopaminergic receptors. Peptides 6:403.

55. Hermansen K, Kappelgaard AM, Esmann J, Orskov H .(1986). Synthetic pancreatic growth hormone releasing factor (GRF) stimulates the secretion of the endocrine pancreas. Diabetes 35:119.

56. Gomez-Pan A, Rodriguez-Arnao MD. (1983). Somatostatin and Growth hormone releasing factor: Synthesis, location, metabolism and function. Clin Endocrinol Metab. 12:469.

57. Reichlin S. (1983). Somatostatin. N Engl J Med. 309:1556.

58. Williams TC, Kelijman M, Crelin WC, Downs TR, Frohman LA. (1988). Differential effects of somatostatin (SRIH) and a SRIH analog, SMS 201-995, on the secretion of GH and TSH in man. J Clin Endocrinol Metab 66:39.

59. Lamberts SWS. (1988). The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. Endocr Rev 9:417.

60. Sassolas G, Khalfallah Y, Chavialle JA, Cohen R, Merabet S, Casez JP, Calvet P, Cabrera P. (1989). Effects of the somatostatin analog BIM 23014 in the secretion of growth hormone, thyrotropin and digestive peptides in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 68:239.

61. Szabo M, Stachura ME, Paleologos N, Bybee DE, Frohman LA. (1984). Thyrotropin-releasing hormone stimulates growth hormone release from the anterior pituitary of hypothyroid rats in vitro. Endocrinology. 114:1344.

62. Peñalva A, Villanueva L, Casanueva FF, Cavagnini F, Gomez-Pan A, Müller EE. (1983). Cholinergic and histaminergic involvement in the growth hormone releasing effect of an enkephalin analog FK 33-824 in man. Psychopharmacology. 80:120.

63. Millard WJ, Martin JB. (1984). Opioid modulation of growth hormone. EN: Opioid modulation of endocrine function. Delitala G, Motta M, Serio M (Eds). Raven, New York p 111.

64. Rivier C, Vale W. (1984). Corticotropin-releasing factor (CRF) acts centrally to inhibit growth hormone secretion in the rat. Endocrinology. 114:2409.

65. Chihara K, Kaji H, Minamitani N, Fodama H, Kito T, Goto B, Chiba T, Coy D, Fujita T. (1984). Stimulation of growth hormone by vasoactive intestinal peptide in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 58:81.

66. Denef C, Schramme C, Baes M. (1985). Stimulation of growth hormone release by vasoactive intestinal peptide and peptide PHI in rat anterior pituitary reaggregates. Permissive action of glucocorticoid an inhibition by thyrotropin releasing hormone. Neuroendocrinology. 40:88.

67. Sartor O, Bowers CY, Chang D. (1985). Parallel studies of His-D Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH2 and human pancreatic growth hormone releasing factor-44-NH2 in rat primary pituitary cell monolayer culture. Endocrinology 116:952.

68. Bowers CY, Reynolds GA, Durham D, Barrera CM, Pezzoli SS, Thorner MO .(1990). Growth hormone-releasing peptide stimulates GH release in normal men and acts synergistically with GH-releasing hormone. J Clin Endocrinol Metab 70: 975-982.

69. Müller EE.. (1987). Neural control of somatotropic function. Physiol Rev. 67:962.

70. Benitez L, Mallo F, Alvarez C, Burguera B, Sanchez-Franco F, Dieguez C .(1990). Estrogen-dependent effects of bombesin on in vivo growth hormone secretion in the rat. Neuroendocrinology 52:608.

71. Casanueva FF, Betti R, Frigerio O, Cochi D, Mantegazza P, Muller EE. (1980). Growth hormone releasing effect of an enkephalin analog in the dog, evidence for cholinergic mediation. Endocrinology 106:1239.

72. Casanueva FF, Betti R, Cella SG, Muller E, Mantegazza P. (1983). Effects of agonists and antagonists of cholinergic neurotransmission on growth hormone release in the dog. Acta Endocrinol 103:15-19.

73. Peters JR, Evans PJ, Page MD, Hall R, Gibbs JT, Dieguez C, Scanlon MF. (1986). Cholinergic muscarinic blockade with pirenzepine abolishes slow wave sleep-related growth hormone release in normal adult males. Clin Endocrinol 25:213.

74. Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C, Cabranes JA, Diaz Y, Szoke B, Scanlon MF, Schally AV, Fernandez-Cruz A .(1986). Atropine blockade of growth hormone (GH)-releasing hormone induced GH secretion in man is not exerted at a pituitary level. J Clin Endocrinol Metab 62:186.

75. Jordan V, Dieguez C, Lafaffian I, Rodriguez-Arnao MD, Gomez-Pan A, Hall R, Scanlon MF. (1986). Influence of dopaminergic, adrenergic and cholinergic blockade and TRH administration on GH responses to GRF 1-29. Clin Endocrinol 24:291.

76. Massara F, Ghigo E, Molinatti E, Mazza E, Locatelli V, Camanni F. (1986). Potentiation of cholinergic tone by pyridostigmine bromide re-instates and potentiates the growth hormone responsiveness to intermittent administration of growth hormone™releasing factor in man. Acta Endocrinol 113:12.

77. Richardson SR, Hollander CS, D'Eleto R, Greenleaf PW, Thaw C. (1980). Acetylcholine inhibits the release of somatostatin from rat hypothalamus in vitro. Endocrinology 107:122.

78. Locatelli V, Torsello A, Readaelli M, Ghigo E, Massara F, Müller EE. (1986). Cholinergic agonist and antagonist drugs modulate the GH response to GHRH in the rat. Evidence for mediation by somatostatin. J Endocrinol 111:271.

79. Casanueva FF, Villanueva L, Cordido F, Diaz Y, Cabranes JA, Spiegel R, Dieguez C. (1989). Differential effects of direct and indirectly acting cholinergic agonists on growth hormone release, and lack of effect on cortisol secretion. J Neuroendocrinol 1:379.

80. Casanueva FF, Burguera B, Casabiell X, Alvarez C, Muruais C, Dominguez F, Dieguez C. (1988). Levels of neuroendocrine and pharmacologic regulation of growth hormone secretion. En: Neuroendocrine Perspectives. Wass AH, Scanlon MF (Eds.). Springer-Verlag, New York p 177.

81. Valcavi R, Dieguez C, Page MV, Zini M, Casoli P, Portioli I, Scanlon MF. (1988). Alpha-2-adrenergic pathways release growth hormone via a non-GRF-dependent mechanism in normal human subjets. Clin Endocrinol 29:309.

82. Peñalva A, Muruais C, Casanueva FF, Dieguez C .(1990). Effect of enhancement of endogenous cholinergic tone with pyridostigmine on the dose-response relationships of growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone secretion in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 70:324.

83. Vance ML, Kaiser DL, Frohman LA, Rivier J, Vale WW, Thorner MO. (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. J Clin Endocrinol Metab 64:1136.

84. Casanueva FF, Villanueva L, Peñalva A, Cabezas-Cerrato J. (1984). Depending on the stimulus, central serotoninergic activation by fenfluramine blocks or does not alter growth hormone secretion in man. Neuroendocrinology 38:302.

85. Valcavi R, Dieguez C, Azzarito C, Edwars CA, Dotti C, Page MD, Portioli I, Scanlon MF. (1987). Effect of oral administration of melatonin on GH responses to GRF-1-44 in normal subjects. Clin Endocrinol 26:453.

86. Page MD, Koppeschaar HP, Edwars CA, Dieguez C, Scanlon MF. (1987). Additive effects of GRF and insulin hypoglycaemia on growth hormone release in man. Clin Endocrinol 26:589.

87. Peñalva A, Burguera B, Casabiell X, Tresguerres JAF. Dieguez C, Casanueva FF. (1989). Activation of cholinergic neurotransmission by pyridostigmine reverses the inhibitory effect of hyperglycemia on GHRH induced GH secretion in man: Does acute hyperglycemia act through hypothalamic release of somatostatin ? Neuroendocrinology 49:551.

88. Pietschmann P, Scherzthaner G. (1987). Effect of growth hormone releasing hormone on growth hormone secretion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 30:13.

89 Valcavi R, Zini M, Dieguez C, Portioli I, Scanlon M. (1990). Effect of oral glucose on the late growth hormone rise and growth hormone responses to GHRH in normal subjects. Clin Endocrinol 32:539-543.

90. Kaneko K. (1985). Growth hormone responses to growth hormone releasing hormone and thyrotropin releasing hormone in diabetic patients with and without retinopathy. Diabetes 34:710.

91. Davidson MB, Harris MD, Ziel FH. (1988). Suppression of sleep-induced growth hormone secretion by anticholinergic agent abolishes dawn phenomenon. Diabetes 37:166.

92. Imaki T, Shibasaki T, Masuda A, Hotta M, Yamachi N, Demura H, Shizume K, Wakabayashi I, Ling N. (1986). The effect of glucose and free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing factor-mediated GH secretion in rats. Endocrinology 118:2390.

93. Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C, Diaz Y, Cabranes JA, Szoke B, Scanlon MF. Schally AV, Fernandez-Cruz A. (1987). Free fatty acids block growth hormone (GH) releasing hormone stimulated GH secretion in man directly at the pituitary level. J Clin Endocrinol Metab 65:634.

94. Page MD, Dieguez C, Valcavi R, Edwards C, Hall R, Scanlon MF. (1988). Growth hormone responses to arginine and l-Dopa alone and after GHRH pretreatment. Clin Endocrinol 28:551.

95. Okimura Y, Chihara K, Kita T, Kashio Y, Sato M, Kitajima N, Abe H, Takashashi K, Fujita T. (1988).Discordance between growth hormone (GH) responses after GH-releasing hormone and insulin hypoglycemia in myotonic dystrophy. J Clin Endocrinol Metab 67:1074.

96. Cordido F, Dieguez C, Casanueva FF. (1990). Effect of central cholinergic neurotrasmission enhancement by pyridostigmine on the GH secretion elicited by clonidine, arginine, or hypoglycemia, in normal and obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 70: 1361-1370.

97. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KGMM, Thorner MO. (1988). Fasting enhaces growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. J Clin Invest 81:968.

98. Veldhuis JD, Carlson ML, Johnson ML .(1987). The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory inpulses by simultaneous multiple-parameter deconvolution of plasma hormone concentration. Proc Natl Acad Sci 84:7686.

99. Meistas MT, Foster GV, Margolis S, Kowarski AA .(1982). Integrated concentrations of growth hormone, insulin, C-peptide an prolactin in human obesity. Metabolism 31:1224.

100. Glass AR, Burman KD, Dahms WT, Boehm TM. (1981). Endocrine function in human obesity. Metabolism 30:89.

101. Baranowsska B, Singh SP, Soszynski P, Nowakowski J, Jeske W. (1987). The role of opiate, dopaminergic and adrenergic systems in the hypothalamo-pitutary dysfunction in obesity. Acta Endocrinol 116:221.

102. Williams T, Berelowitz M, Jaffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W, Frohman LA. (1984). Impaired growth hormone response to growth hormone-releasing factor in obesity: A pituitary defect reversed with weight reduction. N Engl J Med 311:1403.

103. Cordido F, Mallo F, Vidal I. (1989). Alteraciones neuroendocrinas en la obesidad. Endocrinologia 36:161.

104. Clemmons DR, Snyder DK, Williams R, Underwood LE. (1987). Growth hormone administration conserves lean body mass during dietary restriction in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 64:878.

105. Ponting GA, Teale JD, Halliday D, Sim AJW. (1988) Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone. Lancet 1:438.

106. Loche S, Cappa M, Borelli P, Faedda A, Crino A, Cella SG, Corda R, Müller EE. (1987). Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence for somatomedin-C mediated inhibition. Clin Endocrinol 27:145.

107. Finkelstein JA, Jervois P, Menadue M, Willoughby JO. (1986). Growth hormone and prolactin secretion in genetically obese Zucker rats. Endocrinology 118:1233

108. Cordido F, Mallo F, Casabiell X, Alvarez C, Burguera B, Dieguez C, Casanueva F. (1990). Neuroregulation of GH secretion in obesity. En: Recent advances in growth and reproduction. de la Cruz L (Ed). Universidad de Santiago de Compostela,pp 93.

109. Kelijman M, Frohman LA. (1988). Enhanced growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone after dietary manipulation in obese and nonobese subjects. J Clin Endocrinol Metab 66:489.

110. De Marinis L, Folli G, D'Amico A, Mancini A, Sambo P, Tofani A, Oradei A, Barbarino A. (1988). Differential effects of feeding on the ultradian variation of the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects and patients with obesity and anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 66:598.

111. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, Firestone S, Chu L, Hintz RL. (1981). Somatomedin C mediates growth hormone negative feed-back by effects on both the hypothalamus and the pituitary. Science 212:1279.

112. Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, McArthur JW, Ridgway EC, Betins IZ, Van Wyk JJ .(1981). Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. J Clin Endocrinol Metab 53:1247.

113. Yamashita S, Melmed S. (1986). Effects of insulin on rat anterior pituitary cells. Inhibition of growth hormone secretion and mRNA levels. Diabetes 35:440.

114. Kopelman PG, Noonan K. (1986). Growth hormone response to low dose intravenous injections of GHRF in obese and normal weight women. Clin Endocrinol 24:157.

115. Berelowitz M, Finkelstein JA, Thimonet JL, Ting NC, Hirth J, Frohman LA. (1983). Impaired growth hormone secretion in spontaneous experimental obesity: a result of increased somatostatin (SRIF) tone. 65th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco, 83 (Abst. 16).

116. Cordido F, Casanueva FF, Dieguez C. (1989). Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores GH responsiveness to GHRH administration in obese subjects: Evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. J Clin Endocrinol Metab 68:290.

117. Lotter EC, Krinsky R, Mckay JM, Treneer CM, Porte D, Woods SC. (1981). Somatostatin decreases food intake in rats and baboons. J Comp Physiol Psychol 95:278.

118. Müller EE, De Gennaro Colonna V, Cella SG, Torsello A, Ghigo E, Loche S, Arce V, Cocchi D, Locatelli V. (1991). Autoregulation of the growth hormone axis. In: Molecular and clinical advances in pituitary disorders. Melmed S, Robbins RJ (eds). Blackwell Scientific Publications, Boston (USA) p 177

119. De Gennaro Colonna V, Cattaneo E, Cocchi D, Müller EE, Maggi A. (1988). Growth hormone regulation of growth hormone releasing hormone gene expression. Peptides 9:985

120. Ganzetti I, De Gennaro V, Redaelli M, Müller EE, Cocchi D. (1986). Effect of hipophysectomy and growth hormone replacement on hipothalamic GHRH. Peptides 7:1011.

121. Cella SG, De Gennaro Colonna V, Locatelli V et al. (1990). Growth hormone (GH) autofeedback action in the neonatal rat: involvement of GH-releasing factor (GHRF) and somatostatin. J. Endocrinol 124:199

122. Ross RJM, Borges F, Grossman A, Hgahjoong L, Rees LH, Savage MO, Besser GM. (1987). Growth hormone pretreatment in man blocks the response to growth hormone-releasing hormone: evidence for a direct effect of growth hormone. Clin Endocrinol 26:117.

123. Ross RJM, Tsagarakis S, Grossman A, Savage MO, Besser GM. (1987). Growth hormone feedback occurs through modulation of hypothalamic somatostatin under cholinergic control; studies with pyridostigmine and GHRH. Clin Endocrinol 27:727.

124. Valcavi R, Jordan V, Dieguez C, John R, Manicardi E, Portioli I, Rodriguez-Arnao MD, Gomez-Pan A, Hall R, Scanlon MF. (1986). Growth hormone response to GRF 1-29 in patients with primary hypothyroidism before and during replacement therapy with thyroxine. Clin Endocrinol 24:693.

125. Dieguez C, Foord SM, Peters JR, Hall R, Scanlon M .(1985). The effects of thyroid hormone deprivation in vivo and in vitro on GH responses to GRF 1-40 by dispersed rat anterior pituitary cells. Endocrinology 106: 1066.

126. Leal-Cerro A, Pereira J, Garcia-Luna P, Astorga R, Cordido F, Casanueva F, Dieguez C. (1990). Effect of enhancement of endogenous cholinergic tone with pyridostigmine on GH responses to GHRH in patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol 33:291-295.

127. Casanueva FF, Burguera B, Tomè MA, Lima L, Tresguerres JAF, Devesa J, Dieguez C. (1988). Depending on the time of administration, dexametasone potentiates or blocks GHRH-induced GH release in man. Neuroendocrinology 47:46.

128. Wehrenberg WB, Baird A, Ling N. (1983). Potent interaction between glucocorticoids and growth hormone-releasing factor in vivo. Science 221:556.

129. Giustina A, Romanelli G, Candrina R, Giustina G .(1989). Growth hormone deficiency in patients with idiopathic adrenocorticotropin deficiency resolves during glucocorticoid replacement. J Clin Endocrinol Metab 68:120.

130. Burguera B, Muruais C, Peñalva A, Dieguez C, Casanueva FF. (1990). Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man. Neuroendocrinol 51:51.

131. Mauras N, Blizzard RM, Link K, Johnson ML, Rogol AD, Veldhuis JD. (1987). Augmentation of growth hormone secretion during puberty: Evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon. J Clin Endocrinol Metab 64:596.

132. Locke S, Corda R, Lampis A, Puggioni R, Cella SG, Müller EE, Pintor C. (1986). The effect of oxandrolone on the GH response to GHRH in children with constitutional growth delay. Clin Endocrinol 25:195.

133. Argente J, Evain-Brion D, Muñoz-Villa A, Garnier P, Hernandez M, Ponnadieu M. (1986). Relationship of plasma GHRH levels to pubertal changes. J Clin Endocrinol Metab 63:680.

Indice

Istruzioni per gli Autori....pag. 2
Editoriale.... » 3
Biochimica .... » 5
Biosintesi .... » 6
Contenuto ipofisario e livelli plasmatici .... » 6
Metabolismo e secrezione .... » 7
Azioni .... » 8
Regolazione della secrezione .... » 9
Premessa.... » 9
Secrezione spontanea normale.... » 10
GHRH .... » 11
Somatostatina .... » 13
Neuropeptidi .... » 14
Neurotrasmettitori .... » 15
Acetilcolina.... » 15
Secrezione spontanea normale .... » 18
Altri neurotrasmettitori.... » 20
Segnali metabolici .... » 20
Glicemia.... » 20
Acidi grassi.... » 22
Aminoacidi.... » 24
Stato nutrizionale .... » 24
Malnutrizione .... » 24
Obesità .... » 25
Regolazione ormonale.... » 28
Autoregolazione del GH .... » 28
IGF-I .... » 29
Ormoni tiroidei.... » 29
Glicocorticoidi.... » 29
Steroidi gonadici.... » 32
Bibliografia .... » 33
Indice .... » 46

Volumi pubblicati nella Collana Caleidoscopio

Medical Systems S.p.A.

TECNOLOGIA

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*****Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro.* Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare.* Giugno ’88.
36. Baccini C.: *Le droghe d’abuso (2).* Luglio ’88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia.* Novembre ’88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili.* Gennaio ’89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie.* Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni.* Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.* Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina.* Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I.* Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.* Luglio '89.
45. Contu L., Arras M..: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.* Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio.* Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.* Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P. : *La coriogonadotropina umana.* Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva.* Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari.* Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C).* Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1:patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).* Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).* Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.* Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica.* Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici.* Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogèni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D. *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.* Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica.* Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T. *Il piede diabetico.* Febbraio '92.
69. Rizzetto M. *L'epatite Delta.* Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Maggio '92.
72. Cordido F. , Peñalva A. , De la Cruz L. F. , Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Giugno '92.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 10, numero 72

user
data-star
A service of Radio-Suisse

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

European Association of Science Editors
EASE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Giuseppe Gambetta

Editore
Medical Systems S.p.A.
TECNOLOGIA
Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 (7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 802257.
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola- Caleidoscopio letterario, Kaleidoscope - Engl. Ed.,- Pandora, Tribuna Biologica e Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa
ATA-Azienda Tipografi Associati
Via G. Torti, 32 C Rosso
16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Agosto 1992
Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

USPI

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)