

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Fisiología



TESIS DOCTORAL

**Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)
: análisis de la modulación de su acción sobre la hormona de
crecimiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Antonio Gómez-Pan

Madrid, 2015

**HORMONA LIBERADORA DE LA HORMONA DE
CRECIMIENTO (GHRH): ANALISIS DE LA
MODULACION DE SU ACCION SOBRE LA
HORMONA DE CRECIMIENTO**

Antonio Gómez-Pan

**Director: Prof. Alberto Oriol Bosch
Catedrático de Fisiología**

**DEPARTAMENTO DE FISILOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID, 1990**

DEDICATORIA

A Lola, Pablo y Antonio.

**Ellos han soportado, sin aparentes
señales de inquietud, las horas de
dedicación a este trabajo.**

A la memoria de John David Reed.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, cuya sacrificada generosidad ha hecho posible mi formación en Medicina.

Al Prof. Reginald Hall, maestro, amigo y forjador de mi vocación investigadora.

Al Dr. John David Reed, in memoriam, que me distinguió con su amistad y me enseñó la disciplina y el rigor científico.

A los Profs. Gabriella Morreale de Escobar, Francisco Escobar del Rey y Alberto Oriol Bosch, por su ejemplo y continuo apoyo y estímulo. Sin su, a veces reiterativo interés, esta tesis nunca llegaría a imprenta. Gracias.

A mi querido amigo Prof. Esteban Mancheño. Sus consejos y la puntualidad analítica que me brindó el Laboratorio que dirige, han sido cruciales para la consecución de estos resultados.

Muchas han sido las personas con las que he tenido la suerte de colaborar en este trabajo. Sería interminable citarlos a todos. Sin embargo quiero destacar tres nombres claves: El Prof. Carlos Diéguez González, sin cuya generosidad personal y científica ni esta tesis ni gran parte de la producción académica en Neuroendocrinología en España sería posible; a la Dra. Verónica Jordán Urioste, que modesta y silenciosa, pero eficazmente, ejecutó la mayoría de los

estudios que aquí presento. Y también al Dr. Enrique Caso Peláez, pieza clave de nuestro equipo, que ha participado como voluntario en las pruebas, colaborador en el análisis de datos, crítico en la redacción del manuscrito y, sobre todo, amigo leal cuando el proyecto nos parecía inalcanzable.

Al Prof. Alberto Oriol Bosch, Director de este trabajo, que ha sabido magistralmente separar su estímulo de amigo de la puntual crítica y dirección académica de este estudio.

La tutoría del Prof. Jesús Ángel Fernández Tresguerres Hernández ha sido inestimable. El orientó el trabajo, derribó barreras burocráticas y fomentó en todo momento la consecución del análisis y exposición de resultados que aquí presento. Gracias a un buen amigo y gran neuroendocrinólogo.

Los Laboratorios Serono S.A. han facilitado nuestra actividad. Sería injusto sólo citar su generosa donación de GHRH y la financiación de muchos estudios. El apoyo de su Director General Sr. Francisco Rubio Sandi y de la Directora de Serono Colloquia, Sra. Vicky Montes, han representado un claro ejemplo de entendimiento de lo que debe ser la relación Empresa-Universidad.

Madrid, Junio de 1990

VII

I N D I C E - S U M A R I O

I. INTRODUCCION.....	1
A. CONTROL HIPOTALAMO-HIPOFISARIO.....	2
B. HORMONAS HIPOTALAMICAS.....	5
C. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH).....	6
1. Ontogénesis.....	6
2. Factores de Crecimiento.....	11
3. Mecanismos de Retrocontrol de GH.....	11
3.1. Sistema Asa Larga.....	11
3.2. Sistema Asa Corta.....	12
3.3. Sistema Asa Ultracorta.....	13
4. Interacción Hormonas Gonadales	13
5. Interacción Hormonas Tiroideas.....	18
6. Estímulos de GH.....	19
7. Realización Pruebas Estimulación GH.....	20
8. Proteínas Transportadoras.....	21
9. Variantes Moleculares de GH.....	23
D. HORMONA LIBERADORA DE GH (GHRH).....	24
1. Aislamiento, Caracterización y Síntesis..	25
2. Estructura.....	28
3. Molécula Precursora.....	30
4. Gen del GHRH.....	30
5. Especificidad Filogenética.....	31
6. Mecanismo de Acción.....	32
7. Topografía Anatómica.....	37
8. Localización Hipotalámica.....	42
9. Acciones del GHRH.....	44
10. Ontogénesis del GHRH.....	45
11. Hormonas Gastrointestinales y GHRH.....	46
12. GHRP.....	48
13. Metabolismo del GHRH.....	48
14. Regulación del GHRH.....	49
15. Farmacocinética del GHRH.....	50
16. Estimulo de GH con GHRH in vitro.....	52

VIII

E. SOMATOSTATINA (SS).....	53
1. Aislamiento, Caracterización y Síntesis..	53
2. Estructura.....	54
3. Formas Moleculares.....	55
4. Precursores.....	56
5. Localización Topográfica.....	57
6. Acciones Hipofisarias.....	62
6.1. Hormona de Crecimiento (GH)...	62
6.2. Tirotrófina (TSH).....	65
6.3. Prolactina (PRL).....	66
6.4. Corticotrofina (ACTH).....	66
6.5. Gonadotrofinas (LH-FSH).....	67
7. Acciones de la Somatostatina - 28.....	67
8. Mecanismo de Acción.....	69
9. Regulación de la Secreción de SS.....	73
10. Relevancia Fisiológica de la SS.....	82
E. NEURORREGULACION DE LA SECRECION DE GH.....	85
1. Vía Dopaminérgica.....	86
2. Vía Adrenérgica.....	88
3. Vía Colinérgica.....	90
4. Vía Serotoninérgica.....	91
5. Melatonina.....	92
6. Vía Histaminérgica.....	93
7. Vía Gabaérgica.....	93
8. Regulación Farmacológica.....	95
9. Interacción Neurotransmisores/GHRH.....	97
10. Interacciones GHRH/SS.....	102
F. FISIOPATOLOGIA DEL GHRH.....	107
1. Significado Fisiológico del GHRH.....	107
2. Potencia y Especificidad del GHRH.....	108
3. Determinación Periférica.....	109
4. Estímulos de GH: Modificaciones GHRH....	112
5. GHRH como Test Diagnóstico.....	117
6. Déficit Idiopático de GH y GHRH.....	124
7. Patología Hipofisaria y Test de GHRH....	125
8. Cebamiento o "Priming" con GHRH.....	127
9. Tolerancia.....	128
10. Especificidad.....	129
10.1. Efecto sobre PRL.....	129

IX

11. Modificaciones del Estímulo con GHRH....	130
11.1. Variaciones de Glucemia.....	130
11.2. Diabetes Mellitus.....	131
11.3. Obesidad.....	133
11.4. Acromegalia.....	133
11.5. Alteraciones Psiquiátricas..	134
11.6. Otras Patologías.....	135
11.6.1. Insuficiencia Renal.	135
11.6.2. Talasemia.....	135
12. Taquifilaxis de GH tras GHRH.....	136
13. Análogos de GHRH.....	139
14. Aplicaciones Terapéuticas del GHRH.....	147
15. Antigenicidad del GHRH.....	160
16. Predicción de la Respuesta Terapéutica..	162
II. OBJETIVOS.....	163
III. SUJETOS Y METODOS.....	166
A. Diseño Experimental.....	167
B. Métodos Analíticos.....	173
1. Hormona de Crecimiento (GH)...	173
2. Prolactina (PRL).....	174
C. Valoración Estadística de Resultados....	175
IV. RESULTADOS.....	179
Grupo I.....	180
Grupo II.....	198
Grupo III.....	207
Grupo IV.....	212
Grupo V.....	218
Grupo VI.....	224
Grupo VII.....	230
Grupo VIII.....	243
Grupo IX.....	248
V. DISCUSION.....	256
VI. CONCLUSIONES.....	281
VII. BIBLIOGRAFIA.....	284

INTRODUCCION

INTRODUCCION

El hipotálamo regula la función de la adenohipófisis mediante la producción de una serie de mensajeros químicos. Estas hormonas son sintetizadas en los somas neuronales de los diversos núcleos hipotalámicos así como en otras áreas extrahipotalámicas del sistema nervioso central, para ser vehiculadas por flujo axonal a la eminencia media, verdadero órgano rector de la economía endocrina. Aquí, las hormonas reguladoras hipotalámicas se almacenan en terminales nerviosas en íntimo contacto con otras terminales catecolaminérgicas y con una profusa red de capilares que constituyen el extremo craneal del plexo portal hipotálamo-hipofisario, origen de la vía vascular que conducirá a las hormonas hipotalámicas a la adenohipófisis, su órgano diana, para allí ejercer el efecto modulador de la síntesis y secreción de las hormonas tróficas anterohipofisarias.

El flujo exclusivamente cráneo-caudal del sistema portal hipotálamo-hipofisario ha sido cuestionado recientemente y hoy se admite que, en determinadas circunstancias, puede tener dirección retrógrada hipófiso-hipotalámica, explicando así la influencia que las hormonas adenohipofisarias ejercen sobre las hormonas hipotalámicas, autoregulando su propia actividad (feed-back de asa corta).

El concepto de relación morfofuncional vascular entre hipotálamo e hipófisis anterior fue pioneramente sugerido por

los trabajos de Ramón y Cajal (1894) quien demostró la ausencia de conexiones axónicas entre ambas estructuras de origen embriológico diferente a pesar de su definitiva vecindad anatómica. La conexión hipotálamo-hipofisaria mediante un sistema vascular portal se conoce desde las observaciones de Popa y Fielding (1930) cuando a comienzos de este siglo describieron el plexo vascular ya reconocido en 1634 por Willis con el nombre de rete mirabilis.

El concepto del control hipotalámico de la actividad endocrina, postulado por Geoffrey Harris, ha sentado las bases de la Neuroendocrinología actual. Harris y su grupo fueron pioneros en el reconocimiento del control hipotalámico de la actividad adenohipofisaria (Harris, 1937), otorgaron significación funcional al vínculo vascular portal (Green y Harris, 1947; Green y Harris, 1949; Harris, 1950; Harris y Johnson, 1950; Szentagotai y cols., 1950; Harris, 1961) y demostraron que esta relación anatómica hipotálamo-hipofisaria es esencial para la integridad funcional adenohipofisaria (Harris y Jacobson, 1952).

La validación de la hipótesis del control quimiotransmisor-vascular y la memorable contribución de la Escuela de Oxford liderada por Harris, a la Endocrinología moderna, se recoge en dos estimulantes monografías (Harris, 1948; Harris, 1955).

Brillantes observaciones morfológicas contribuyeron a sustentar la teoría quimiotransmisora. Así, el grupo de

Bargman (1949) y los esposos Scharrer (1954), reconocieron el carácter secretor, además del intrínsecamente eléctrico, de las neuronas hipotalámicas, confiriendo el carácter glandular a esta zona diencefálica.

La búsqueda de extractos hipotalámicos con actividad hipofisiotropa y su ulterior caracterización y síntesis significó una gigantesca tarea en la cual los grupos dirigidos por los Profesores Roger Guillemin y Andrew V. Schally pronto tomaron el liderazgo.

Durante casi dos décadas estos grupos extrajeron, a partir de varios millones de hipotálamos ovinos y porcinos, unos pocos miligramos de principios activos, que fueron posteriormente purificados, caracterizados y sintetizados. Guillemin y Schally fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1977 por su "enorme contribución al conocimiento de la estructura de las hormonas hipotalámicas y de la interrelación entre el cerebro y el sistema endocrino" (Discurso de Presentación, Prof. Rolf Luft, Diciembre de 1977).

Los principales protagonistas de este monumental avance en Neuroendocrinología relatan sus experiencias personales en sendas excelentes revisiones (Guillemin, 1978; Schally, 1978).

La primera hormona hipotalámica cuya estructura se elucidó fue la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) en el año 1969. La hormona liberadora de gonadotrofinas, LHRH, fue

identificada en el año 1971; la estructura de la somatostatina (SS), inhibidora de la secreción de hormona de crecimiento (GH) fue comunicada en 1973. En 1981 se identificó la hormona hipotalámica liberadora de corticotrofina (CHRH) y la última de las hormonas hipotalámicas conocidas, la hormona liberadora de hormona de crecimiento, GHRH, en 1982 (Guillemin, 1978; Schally, 1978; Vale, 1981; Brazeau y cols., 1982; Vale y cols., 1982). Además de estas hormonas polipeptídicas, el hipotálamo ejerce una acción inhibidora sobre la secreción de prolactina (PRL) y, en menor grado, de TSH, mediante la dopamina, cuya actividad como Factor Inhibidor de Prolactina (PIF) fue indudablemente demostrada por Robert MacLeod en 1974 (MacLeod y Lehmeyer, 1974).

AÑO	HORMONA	AMINOACIDOS
1969	TRH	3
1971	LHRH	10
1973	SS	14, 28
1974	DA	-
1981	CHRH	41
1982	GHRH	44, 40, 37

HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento (GH) se produce en las células somatotropas de la hipófisis anterior, situadas principalmente en las alas laterales de la hipófisis y que contienen abundantes gránulos de secreción. En el humano se segregan aproximadamente 400 mcg de GH diariamente (Martin, 1986).

En el humano la proteína de 22 K (22.000 daltons) y 191 aminoácidos representa la forma más importante de la GH. Existe una forma de 20 K (20.000 daltons) caracterizada por Lewis y cols. (1980) y que comprende el 15 % del contenido total de GH de la hipófisis. Tiene 15 a.a. menos que la GH de 22 K (aminoácidos 32 a 46 excluidos). Esta forma no posee acción insulín-like y actividad movilizadora de ácidos grasos libres, pero promueve el crecimiento de forma similar (Arilla y cols., 1989).

ONTOGENESIS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento se detecta en la hipófisis fetal a las 7 semanas de gestación y el contenido máximo de esta hormona ya está presente en fetos de 30 - 34 semanas (Kaplan y cols., 1972). A la décima semana de gestación se encuentran concentraciones de GH en el plasma fetal, con un pico de secreción a las 20 - 24 semanas con posterior declive. Los niveles de GH son más elevados en fetos varones.

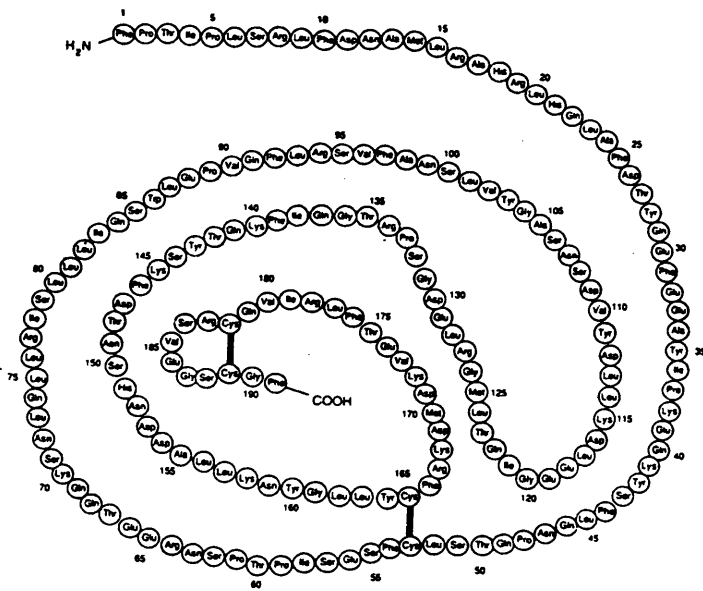


FIGURA 1

Estructura de la hormona de crecimiento humana.
Localización de los puentes disulfuro en la
molécula de 191 aminoácidos.

En la sangre de cordón umbilical, en fetos a término, los niveles de GH son de 34 ng/ml en embarazo a término (Bercu y Diamond, 1986) e incluso mas elevados en los pretérmino. La GH del neonato responde a estímulos como la hipoglucemia, el glucagon, la arginina (Root, 1980). La somatostatina inhibe la GH del feto y del recién nacido, y la L-Dopa suprime los niveles de GH (Roti y cols., 1984). El GHRH fetal controla la secreción de GH, que es indetectable en anencéfalos. La respuesta de GH al GHRH es positiva en neonatos (Bloch y cols., 1984).

Hasta los 3 meses de edad la secreción de GH no se relaciona con los episodios de sueño-vigilia. En niños las concentraciones basales presentan picos de secreción espontánea, pulsátil, que son mayores pre-ingesta, post-ejercicio y durante el sueño. La mayor secreción fisiológica de GH se produce durante el sueño, en las etapas III-IV y a las 2-3 horas de comienzo del sueño profundo (Root, 1980).

En la pubertad la secreción de GH aumenta. Finkelstein y cols. (1972) demuestran aumento de la secreción nocturna durante esta época de desarrollo. Zadik y cols. (1985) relacionan este aumento con el estadio V puberal según Tanner, aunque esto no es corroborado por Bercu y cols. (1986). Después de los 30 años de edad la GH nocturna desciende progresivamente, lo que se correlaciona de forma directa con el descenso de células somatotropas hipofisarias

(Sun y cols., 1984). La respuesta de GH al GHRH disminuye también progresivamente con la edad (Shibasaki y cols., 1984).

Los cambios en la calidad del sueño, sus interrupciones, etc., alteran la secreción nocturna de la GH (Goldstein y cols., 1983).

La pulsatilidad de la GH puede ser abolida lesionando estereotáxicamente los núcleos arcuato y ventromediales hipotalámicos, zonas de localización del GHRH en humanos y primates (Bercu y Diamond, 1986).

Históricamente, los experimentos de Evans y Long en la década de los años 20 demostraron que la administración de extractos hipofisarios a ratas les producían gigantismo. Pero el hombre no respondía a extractos de GH porcina ni bovina, hecho inexplicado hasta que Pickford (1954) demostró la especificidad filogenética de la GH al encontrar que la GH de pez no estimulaba el crecimiento en ratas hipofisectomizadas.

En 1956, Li y Papkoff aislaron la GH en las células de hipófisis. Y solamente un año mas tarde, Maurice Raben (1957) aisló la GH humana, describió el método para su extracción con acético y demostró que era un eficaz agente terapéutico en el enanismo hipofisario. Una importante contribución al conocimiento de la fisiopatología de la GH fueron los hallazgos de técnicas de laboratorio capaces de cuantificar esta hormona, como el radioinmunoanálisis (Glick y cols.,

1965) por lo que Yalow mereció en 1977 el Premio Nobel de Medicina.

La hormona de crecimiento efectúa sus acciones a través de las somatomedinas o factores de crecimiento, descritas por Daughaday y Salmon en 1957. Estos péptidos son homólogos a la pro-insulina y aumentan con la administración de GH exógena (Martín, 1973). La acción de la GH se realiza tras unirse a los receptores de membrana celulares, caracterizados e identificados mediante anticuerpos monoclonales.

TABLA II. SECUENCIA DE AMINOACIDOS, IGF-I SINTETICO.

Acido aspártico	Metionina
Theonina	Isoleucina
Serina	Leucina
Acido glutámico	Tirosina
Prolina	Fenilalanina
Cistina	Lisina
Glicina	Arginina
Alanina	
Valina	

REGULACION DE LA GH POR LOS FACTORES DE CRECIMIENTO.

Los factores de crecimiento tisulares o insulin-like (IGFs), fundamentalmente la IGF-I, ejercen un feedback negativo en el control de GH y son mediadores de los efectos tisulares de esta hormona. Actúan tanto aumentando la somatostatina y disminuyendo la liberación del GHRH hipotalámico como directamente a nivel de las células somatotropas hipofisarias (Berelowitz y cols., 1981 a; Melmed y Yamashita, 1986; Shibasaki y cols., 1986 b).

MECANISMOS DE RETROCONTROL DE GH.

- Sistema de asa larga vía somatomedinas.

Las somatomedinas actúan sobre la hipófisis inhibiendo la GH basal y su respuesta al estímulo con GHRH (Berelowitz y cols., 1981; Ceda y cols., 1987) y se han demostrado receptores específicos para las somatomedinas en ambos lugares (Googyer y cols., 1984). La inyección intraventricular de somatomedinas provoca una disminución de los picos de secreción de GH (Abe y cols., 1983; Tannenbaum,

Guyda y Posner, 1983). Este mecanismo puede estar mediado por la liberación de somatostatina inducida por las somatomedinas (Berelowitz y cols., 1981).

- Sistema de asa corta.

El efecto de la GH sobre las hormonas hipotalámicas (somatostatina y GHRH).

La GH estimula la liberación de somatostatina (Berelowitz, Firestone y Frohman, 1981). La hipofisectomía provoca una disminución en el contenido de GHRH hipotalámico (Voogt y cols., 1971).

La administración intraventricular de GH produce una disminución de la amplitud de los pulsos de GH, reversible con GHRH y antisomatostatina administrados de forma combinada (Tannenbaum, 1987).

- Sistema de asa ultracorta.

La interacción somatostatina-GHRH controla su propia secreción. La somatostatina provoca una elevación de los niveles plasmáticos de GH vía aumento de GHRH (Lumpkin, Negro-Vilar y McCann, 1981; Murakami y cols., 1987). La inyección intraventricular de GHRH produce una disminución paradójica de GH que es abolida mediante antisuero antisomatostatina (Lumpkin, Samson y McCann, 1985; Katakami, Arimura y Frohman, 1986).

MODIFICACIONES DE LA HORMONA DE
CRECIMIENTO CON LAS HORMONAS GONADALES

En la pubertad es característico el aumento de la velocidad de crecimiento que coincide con la secreción aumentada de las hormonas gonadales.

Merimée y cols. (1969) describen una respuesta mayor de GH al estímulo con arginina en mujeres que en hombres, y de mayor intensidad en la etapa medio-folicular, coincidente con la fase de mayor producción estrogénica. A pesar de la potenciación de la respuesta de GH inducida por estrógenos, no se han publicado diferencias en la respuesta de GH al estímulo con GHRH en varones y mujeres ni en mujeres en las distintas fases del ciclo menstrual (Evans y cols., 1984; Gelato y cols., 1984; Evans y Thorner, 1989) y las respuestas de GH al estímulo con GHRH en niñas de 5 a 17 años de edad, en diferentes estadios puberales, y en mujeres adultas, son similares (Gelato y cols., 1985; Thorner y cols., 1989).

McCormick (1984) describe que la testosterona potencia la respuesta de GH al estímulo con GHRH en animales castrados, mientras que los estrógenos inhiben parcialmente dicha respuesta de GH al GHRH. Aguilar y cols. (1989) estudian la modulación de la respuesta de la GH al GHRH por la secreción androgénica testicular y observan que en animales prepúberes la castración aumenta la respuesta y en animales adultos la disminuye, lo que no puede explicarse por

la existencia de un tono somatostatinérgico distinto ya que la liberación al torrente portal de la somatostatina estaba bloqueada al utilizar pentobarbital como anestesia en estos experimentos.

En niños y en varones adultos las respuestas de GH al estímulo con GHRH son similares (Pavlov y cols., 1984; Gelato y cols., 1985) aunque hay una menor respuesta en las etapas intermedias de la pubertad (Gelato y cols., 1985; Evans y Thorner, 1989).

En estudios en humanos con estímulo de GH por GHRH no han aparecido diferencias de respuestas en varones y hembras (Gelato y cols., 1984; Takano y cols., 1984; Holl y cols., 1985) excepto en un trabajo de Smals y cols. (1986) que describe mayor respuesta en hombres que en mujeres. No se han descrito diferencias en la respuesta de GH al GHRH en niños/as en distintas etapas de desarrollo puberal (Gelato y cols., 1985).

Es conocida la falta de respuesta de GH a estímulos en niños y niñas en las etapas iniciales de la pubertad y que tras tratamiento previo con andrógenos (varones) o estrógenos (niñas) normalizan la respuesta de GH a estímulos (Locke y cols., 1986; Ross y cols., 1987). La pubertad retrasada se acompaña de un déficit transitorio de GH (Eastman y cols., 1971; Penny y Blizzard, 1972). La pulsatilidad de la GH puede reinstaurarse con la administración pulsátil de

gonadotropinas o con esteroides anabólicos de acción androgénica (Stanhope, Pringle y Brook, 1985; Stanhope y cols., 1989).

La respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica se potencia con pretratamiento de estilbestrol en niñas, pero sin embargo la respuesta de GH al GHRH no se modifica en condiciones similares (Ross y cols., 1987 c).

Durante la pubertad la secreción de la GH en 24 horas está aumentada y presenta pulsos de mayor amplitud en los estadios IV-V de desarrollo que en los estadios II-III de Tanner, aunque en ambos grupos la frecuencia media de los pulsos de Gh es similar. Esto puede ser debido a la acción de los esteroides gonadales que modulan tanto la respuesta de GH al GHRH endógeno como el tono inhibitor de la somatostatina endógena (Mauras y cols., 1987).

Recientemente Weissberger, Ho y Lazarus (1989) han estudiado un varón prepuberal con una velocidad de crecimiento a los 14 años de edad de solamente 3.8 cm/año y que presentaba valores de GH inferiores a 10 ng/ml tras estímulos convencionales hipoglucemia insulínica y arginina), y además su secreción integrada de GH en 24 horas era claramente deficiente y se correspondía con cifras de Gh urinaria inferiores a lo normal. Todos estos parámetros se modificaron aumentando espontáneamente hasta determinaciones normales, al comenzar la pubertad espontánea fisiológica lo

que se acompañó de un aumento de la velocidad de crecimiento de 10 cm/año. Este efecto es debido al aumento de la GH producido por los esteroides gonadales que estimulan la amplitud de la secreción de GH espontánea (Bierich, 1986; Mauras y cols., 1987; Adlard y cols., 1989; Stanhope y cols., 1989). Estos casos indican que antes de decidir el tratamiento con GH exógena debe realizarse un estudio de la secreción de GH con "priming" de esteroides gonadales y que la inducción de la pubertad o el tratamiento con pequeñas dosis de anabolizantes esteroideos puede ser tratamiento suficiente de estos casos de retraso de talla.

En los niños/as con pubertad precoz se detectan niveles de IGF-I elevados e igualmente ocurre en la pubertad fisiológica. Las cifras de IGF-I disminuyen al suprimir la función gonadal con el tratamiento mediante análogos de LHRH (Harris y cols., 1985), lo que indica que el aumento de los factores de crecimiento está inducido por los esteroides gonadales.

La secreción nocturna de GH, similar a la de los controles puberales normales en pacientes con pubertad precoz, disminuye también con el tratamiento de análogos de LHRH (Harris y cols., 1985). El efecto de los esteroides gonadales sobre los niveles de SmC en la pubertad está mediado por la secreción aumentada de GH en esta época del crecimiento (Harris y cols., 1985).

Los pacientes que presentan déficit de GH y pubertad precoz asociada no incrementan sus cifras de IGF-I durante la pubertad, indicando que es preciso el aumento de la GH para la posterior elevación de los factores de crecimiento periféricos (Cara y cols., 1989).

Los niveles de GHRH circulante han sido determinados en plasma en sujetos prepuberales y en pacientes con pubertad retrasada, siendo menores en este último grupo, lo que sugiere una disfunción hipotalámica en déficit de GH transitorio que se observa en los sujetos con talla baja previa al desarrollo puberal (Argente y cols., 1987).

En las pacientes con síndrome de Turner el motivo principal de consulta es por la talla baja que presentan. Su talla final es inferior en aproximadamente 15 cm a la predecible según la talla familiar. Este defecto de crecimiento es de origen genético, pero otros factores hormonales pueden estar asociados: en ellas han sido descritos déficits de Gh y trastornos correspondientes a disfunción neurosecretora de la GH (Milner y cols., 1987). En estas pacientes, la secreción de GH es normal durante los primeros 5 años de la vida. En edades posteriores, la función ovárica sería necesaria para un crecimiento normal. Los estrógenos aumentarían la secreción de GH originando su carencia, en las pacientes con síndrome de Turner, una disminución marcada de la secreción fisiológica de GH.

El efecto de pequeñas dosis de etinil-estradiol administrado de forma aguda y crónica, a pacientes con síndrome de Turner en la etapa prepuberal, ha sido estudiado por Mauras, Rogol y Veldhuis (1989). Administrando 100 ng/Kg oral diariamente, determinaron la secreción de GH desde las 20.00 horas hasta las 08.00 horas, con determinaciones cada 20 minutos, antes y a los 7 y 35 días de tratamiento. Encontraron que la secreción media de GH aumentó significativamente a las 5 semanas de recibir los estrógenos, e igualmente se potenció de forma significativa la amplitud media de los pulsos de GH encontrados durante el estudio, aunque la frecuencia de los pulsos no sufrió variaciones. Estos cambios no se correlacionaron de manera positiva ni con cambios en los niveles de somatomedina C ni del estradiol plasmático. Igualmente el etinil estradiol indujo una disminución de las gonadotrofinas plasmáticas nocturnas.

HORMONAS TIROIDEAS Y SECRECIÓN DE GH

La secreción espontánea de GH y el contenido de GH en la hipófisis en ratas hipotiroideas están significativamente disminuidos (Hervás y cols., 1976; Katakami y cols., 1986).

En el hipotiroidismo disminuye el contenido de GHRH inmunoreactivo hipotalámico hasta en un 50 % lo que revierte con el tratamiento adecuado con hormonas tiroideas (Frohman ,

ESTIMULOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

HIPOGLUCEMIA INSULINICA	Roth y cols., 1963
L-DOPA	Boyd y cols., 1970
GLUCAGON	Vanderschueren-Lodeweyckx y cols., 1974
CLONIDINA	Gil-Ad y cols., 1979
PROSTAGLANDINA E ₂	Hamilton y Hussain, 1979
BOMBESINA	Bickwell y Chapman, 1983
ARGININA	Burday, Fine y Schalch, 1968
ORNITINA	Knopf y cols., 1965
SUERO	Takahaishi, Kipnis y Daughaday, 1968
EJERCICIO FISICO	Lacey, Hewison y Parkin, 1973

TABLA III

TABLA IV *

Pruebas de estimulación de GH

	Métodos	Comentarios
1. Ejercicio	10 min. pedaleo, ergómetro adecuado.	Edad superior a 7 años. Extracción a + 30 min.
2. Clonidina	0,15 mg/m ² oral.	0-60-90 min. Somnolencia. No hipotensión significativa. No afecta cortisol. Muy potente.
3. Guanfacina	1 mg/m ² oral.	0-90-120 min. No somnolencia. Tan potente como clonidina.
4. Insulina	0,1 IU/kg. i.v.	Utilizar 0,05 IU/kg. i.v. si se sospecha panhipopituitarismo. 0-20-30-45-60 min. Necesario descenso de glucemia a menos de 40 mg/dl. o glucemia inferior a 50 % de la basal. Adecuada para determinar cortisol/ACTH. Contraindicada en convulsiones y angor. Muy potente, importantes efectos secundarios (hipoglucemia). Administrar en emergencia glucosa hipertónica e hidrocortisona i.v.
5. Arginina	Arginina al 5-10 %, 0,5 g/kg. i.v. Infundir en 30 min., máximo 30 g.	0-30-60-90 min. Peligro flebitis. Adecuada para determinar cortisol/ACTH.
6. Arginina + insulina	Administrar insulina al terminar arginina.	0-30-45-60-75-90 min.
7. Ornitina	Ornitina hidrocólorido al 6,25 % i.v. Infundir en 30 min.	0-30-45-60-75-120 min. Útil para determinar cortisol. Palidez. Vómitos.
8. L-Dopa	0,5 g/1,75 m ² de superficie. oral.	0-30-60-90 min. Náusea, vómitos (30-40 min.).
9. Propranolol	0,75 mg/kg. oral. + otros estímulos.	0-30-60-90-120 min. Contraindicado en asma, hipoglucemias, o reserva cardíaca disminuida.
10. Glucagón	30-100 mcg/kg. i.m. (máximo 1 mg.).	0-30-60-90-120-150 min. Náuseas y vómitos. Adecuado para determinar cortisol. Puede producir shock anafiláctico.
11. Primación andrógenos	100 mg. testosterona (enastato) i.m.	En varones de edad ósea superior a 11 años, realizar la prueba elegida 3 días después de su administración.
12. Primación estrógenos	Etil-estradiol (100 mcg. oral, 3 noches consecutivas).	En hembras de edad ósea superior a 10 años, realizar la prueba elegida al día siguiente de terminar la dosis.
13. Generación de somatomedinas	Administrar GH exógena 0,1-0,2 U/kg. s.c. durante 5 días.	Muestra para Sm C basal y 24 horas después de la última administración.
14. GH nocturno		Precisa ingreso hospitalario. Muestras para GH a los 60-120 min. después de sueño profundo o cada 20-30 min. durante 6-12 horas.
15. GHRH	1-2 mcg/kg. i.v.	0-30-60-90 min. Específica. Máxima potencia.

* Rodríguez Arnao, Caso Peláez y Gómez-Pan, 1987

1985). Los tratamientos con GH exógena pueden producir un hipotiroidismo transitorio por aumento de la somatostatina endógena (Lippe y cols., 1975; Gómez-Pan y Rodríguez-Arno, 1986). También se ha descrito que la GH produce un aumento de la conversión periférica de tiroxina a triiodotironina (Sato y cols., 1977) que ha sido comprobado con la administración de GH biosintética (Jorgensen y cols., 1989).

La respuesta de GH al estímulo con GHRH está disminuida en pacientes hipotiroideos y revierte a la normalidad al lograr la normofunción tiroidea con el tratamiento hormonal sustitutivo (Diéguez y cols., 1987). El hipotiroidismo es refractario al tratamiento con GH y en estos pacientes se demuestran alteraciones en los receptores de GH de las membranas hepáticas, que revierten al ser tratados con hormonas tiroideas (Hochberg, Bick y Horel, 1990).

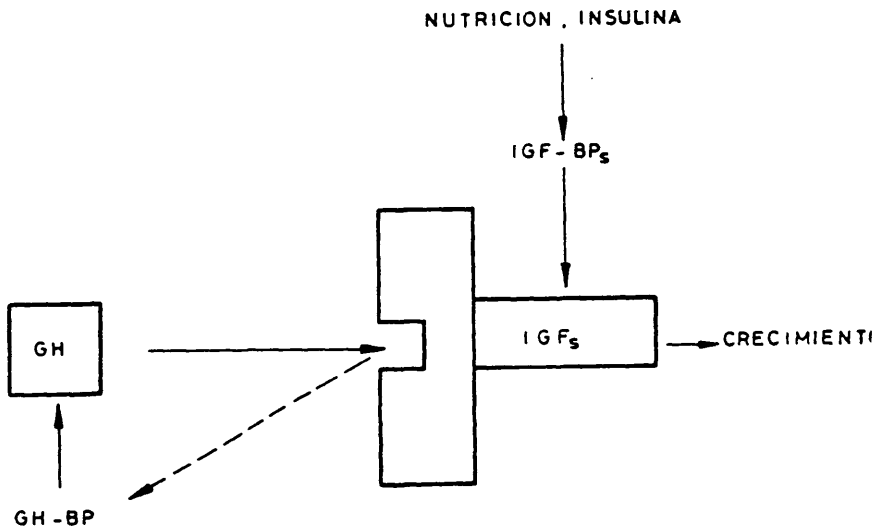
PROTEINAS TRANSPORTADORAS DE LA GH

La hormona de crecimiento (GH) circula en plasma unida a proteínas específicas transportadoras recientemente identificadas (Baumann y cols., 1986; Cotterill y cols., 1988; Baumann, 1989) aunque durante mucho tiempo se postuló que circulaba de forma libre.

La proteína transportadora (GH-BP) se une principalmente a la GH de 22 K, con menor afinidad por la GH

de 20 K. Es una glicoproteína de 80 - 85 KD y que en el caso de enanismos tipo Laron es deficiente en su forma de alta afinidad (Baumann, 1989).

La relación de la respuesta de la GH a estímulos con GHRH y los niveles de la proteína transportadora han sido estudiados sin encontrar correlación entre ellos (Ho, 1990, comunicación personal).



Ho y cols. 1989

FIGURA 2. Interacción GH - receptor.

VARIANTES MOLECULARES DE GH Y SU CONTENIDO HIPOFISARIO.
(Baumann, 1989).

MONOMERICA	%
22.000 daltons (22 k)	75
20.000 daltons (20 k)	5 - 10
Desamido-hGH (Gln-137, Asn-152)	5
N-alfa-acylated hGH	5
MULTIMERICA	%
Dímeros	5 - 10
Oligómeros	5

VARIANTES DE hGH EN LA CIRCULACION DESPUES DE LA
ADMINISTRACION DE GHRH (+ 30 MINS). (Baumann, 1989).

	%
22 k	76
20 k	16
Desamido-, N-acyl	8
Monomérica	55
Dimérica	27
Tri, tetra, pentamérica	18
22 k compleja	45
20 k compleja	25

TABLA V

HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GHRH)

La existencia de una sustancia hipotalámica capaz de estimular la secreción de la hormona de crecimiento hipofisaria (GH) ya fue sugerida hace más de dos décadas en los trabajos pioneros de Seymour Reichlin en los que demostró que la secreción de GH disminuía al lesionar el núcleo ventromedial hipotalámico de la rata, con lo que se reducía el contenido de GH hipofisaria y se impedía el crecimiento normal de los animales así intervenidos (Reichlin, 1960; Reichlin, 1961). Estos trabajos fueron confirmados por otros autores en ratas recién nacidas (Frohman y Bernardis, 1968) y en animales adultos (Martin, Renau y Brazeau, 1974).

Otros experimentos demuestran que las lesiones de la eminencia media pueden bloquear la respuesta de GH a estímulos como la hipoglucemia producida por la administración de insulina (Abrams y cols., 1966; Brown, Schalch y Reichlin, 1971).

Por el contrario, el estímulo de áreas del cerebro como el hipocampo, la amígdala y los núcleos ventromedial y arcuato del hipotálamo, produce respuestas inmediatas de secreción de GH (Frohman, Bernardis y Kant, 1968; Martin, 1972).

En extractos hipotalámicos se había detectado actividad estimulante de la secreción de GH (Franz, Haselbach y Libert, 1962; Deuben y Meites, 1964; Schally, Steelman y Bowers,

1965; Frohman, Bernardis y Kant, 1968) apoyando la idea de que el cerebro ejercía un control sobre la secreción de la hormona de crecimiento hipofisaria. Extractos purificados del hipotálamo eran capaces de incrementar la secreción de GH in vivo e in vitro (Schally y cols., 1968; Frohman, Maran y Dhariwal, 1971; Wilber, Nagel y White, 1971; Peake y cols., 1973; Szabo y Frohman, 1975).

En el año 1972 se detectó la presencia de un factor activo circulante en el sistema porta hipotálamo-hipofisario, capaz de estimular la secreción de GH (Worthington, Falson y Buse, 1972).

Los intentos de caracterizar este factor se enfrentaron a enormes dificultades técnicas, probablemente por contaminación con otras hormonas hipotalámicas, por ejemplo la somatostatina, que se encuentra en grandes cantidades en el hipotálamo y ejerce un control inverso, inhibitorio, sobre la hormona de crecimiento, lo que impedía la detección de la hormona hipotalámica liberadora de GH al utilizar métodos de bioensayo. Además el GHRH se encuentra en pequeñas cantidades en el hipotálamo.

Varias sustancias se propusieron como GRF (Factor Estimulante de la Secreción de GH) pero ninguna cumplía todos los requisitos para ser considerada el GHRH fisiológico (Schally y cols., 1969; Schally y cols., 1971; Reichlin y Mitnick, 1973; Villarreal y cols., 1976; Nair y cols., 1978).

Schally y Arimura (1972) publicaron el aislamiento y la

estructura, a partir de hipotálamos porcinos, de un decapeptido capaz de estimular la secreción de GH determinada por métodos biológicos, como el crecimiento de la tibia de rata o el aumento del factor de sulfación o somatomedinas. La secuencia de esta sustancia era similar a la cadena beta de la hemoglobina porcina (Weber y cols., 1971) pero este péptido no liberaba GH inmunoreactiva.

El péptido sintético Pyr-Glu-Ser-Gly-NH₂ y el aislado a partir de hipotálamos ovinos han sido otros candidatos a GRF (Yudaev y cols., 1973) sin poder ser confirmados como tales (Schally y cols., 1973).

Fue mas de veinte años después de estos experimentos cuando datos obtenidos de la investigación clínica permitieron hallar el GHRH fisiológico.

Se conocía que en pacientes con el síndrome pluriglandular endocrino (adenomatosis endocrina múltiple) y afectados de tumores carcinoides o de tumores insulares pancreáticos, presentaban en ocasiones valores elevados de GH circulantes, como respuesta paradójica a la administración oral de glucosa, como ocurre en pacientes con acromegalia e hipersecreción de hormona de crecimiento (Feldman y cols., Gómez-Pan y cols., 1979) e incluso clínicamente podían desarrollar manifestaciones clínicas de la acromegalia (Dabek, 1974; Sonksen y cols., 1976; Caplan y cols., 1978; Gómez-Pan y cols., 1979; Leveston y cols., 1981). Estos tumores secretaban sustancias biológicamente activas tipo GRF

(Beck y cols., 1973; Dabek y cols., 1974; Shalet y cols., 1979).

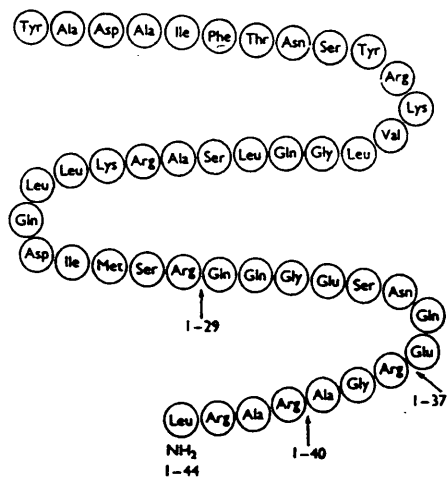
Frohman y cols. (1980) estudiaron una serie de estos tumores y detectaron, en dos carcinoides y un tumor insular pancreático, producción ectópica de GRF que lograron caracterizar aunque solo parcialmente. Este material era capaz de estimular la secreción de GH en hipófisis de rata in vitro (Frohman y cols., 1980) e in vivo (Frohman y cols., 1982) y también la secreción in vitro de GH en cultivos de adenomas humanos productores de hormona de crecimiento (Webb, Thominet y Frohman, 1983).

Las observaciones de los doctores Michael Thorner y Genevieve Sassolas y el meticuloso trabajo de los grupos dirigidos por Roger Guillemin y Wylie Vale culminaron con la identificación de la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH):

En 1982 Michael Thorner describió el caso de una paciente acromegálica, que era también portadora de un síndrome de Turner, y que al ser intervenida su hipófisis quirúrgicamente demostró, en la anatomía patológica reportada por el Prof. Kovacs, hiperplasia de las células productoras de GH, en lugar de un adenoma somatotropo (Thorner y cols., 1982). El origen primario del factor estimulante de la GH se encontró en un tumor pancreático de esta paciente. La actividad de GRF de dicho tumor fue extraída, aislada, caracterizada, y su estructura molecular dilucidada tras su

análisis secuencial (Rivier y cols, 1982) y caracterizada (Esch y cols., 1982). La molécula se denominó hp-GRF (human pancreatic-GRF), y correspondía a un péptido lineal de 40 aminoácidos (a.a.) con un extremo carboxílico libre, perteneciente a la familia peptídica tipo glucagon-secretina, con coincidencias con el péptido histidina-isoleucina (PHI) de 27 residuos aislado de intestino porcino por Tatemoto y Mutt (1981).

Simultáneamente a los estudios de Thorner realizados en Charlottesville, Virginia, la doctora Genevieve Sassolas desde Lyon envió al Prof. Roger Guillemin, al Salk Institute, tejido de dos tumores pancreáticos que producían clínica de acromegalia sin alteraciones radiológicas de la silla turca, en un paciente afecto de adenomatosis endocrina múltiple familiar.



Estudiado el material procedente de estos tumores se obtuvo un péptido de 44 a.a. con un extremo carboxílico amidado (hp-GRF 1-44) y en el mismo tejido contenidos fragmentos de 40 a.a. (hp-GRF 1-40) que correspondían al 60 % del contenido de GHRH total, y de 37 a.a. (hp-GRF 1-37).

La secuencia de aminoácidos demostró ser idéntica en los péptidos identificados por ambos grupos.

En 1983, Bohlen y cols. y Rivier y cols., demostraron que la fracción hipotalámica humana con actividad GRF tenía un comportamiento cromatográfico idéntico al hpGRF (Bohlen y cols., 1983; Rivier y cols., 1983).

Conocida la estructura del hpGRF y con el supuesto de que sería similar al GRF fisiológico hipotalámico, Nicholas Ling, en el grupo de Roger Guillemin, extrajo de 8 hipotálamos humanos, proporcionados por el doctor Seymour Reichlin, una fracción con actividad GRF cuya estructura demostró ser idéntica al GRF de origen ectópico (Ling y cols., 1984). Así pues en 1984 culminaba la búsqueda de la identidad de la hormona hipotalámica liberadora de GH, GHRH.

El GHRH porcino (Bohlen y cols., 1983); ovino, bovino (Esch y cols., 1983), caprino y murino (Guillemin y cols., 1984 a; Guillemin y cols., 1984 b) han sido también identificados y su estructura demuestra la ausencia de especificidad filogenética. Todos están formados por una cadena de 44 a.a. con el extremo C terminal amidado y con

pequeñas diferencias entre ellos de 5 aminoácidos. El GHRH murino, el primero en ser identificado (Rivier y cols., 1983; Spiess y cols., 1983) es sin embargo de solo 43 a.a.a con el C terminal libre y difiere del humano en 14 radicales.

La molécula precursora del GHRH humano ha sido deducida por los grupos de Gubler y cols. (1983) y Mayo y cols. (1983), mediante técnicas de DNA recombinante. La pre-pro-GHRH es una cadena de 108 a.a. que engloba al GHRH 1-44, que está flanqueado por dos argininas en su extremo N-terminal y una arginina en el C-terminal, típicos radicales de clivaje enzimático. Las formas GHRH 1-40 y GHRH 1-37 están también precedidas por un radical arginina sugiriendo que son igualmente formas fisiológicas y no solo meros productos de degradación.

GEN DEL GHRH

Los genes del GHRH 1-40 y 1-44 han sido sintetizados mediante tecnología basada en la clonación de DNA-recombinante de bacterias, lo que permite obtener GHRH en producción industrial facilitando sus aplicaciones (Barr y cols., 1983).

El gen que codifica el GHRH se encuentra localizado en el cromosoma 20 (Mayo y cols., 1985).

En pacientes con déficit aislado de GH no se han detectado anomalías estructurales del gene de GHRH, y en él no se observan deleciones (Mullis y cols., 1990).

	5	10	15	20	25	30	35	40
Humana CRF	Y A D A I F T N S Y R K V L C Q L S A R K L L Q D I M S R Q Q C E S N Q E R G A R A R L - N H ₂							
Porcina CRF	Y A D A I F T N S Y R K V L C Q L S A R K L L Q D I M S R Q Q C E R N Q E R G A R V I R R L - N H ₂							
Ovina CRF	Y A D A I F T N S Y R K I L C Q L S A R K L L Q D I M N I R Q Q C E R N Q E R G A K V I R L - N H ₂							
Ret CRF	H A D A I F T S Y R I L C Q L Y A R K L L H E I M N I R Q Q C E R N Q E R S I R F N - O H							

FIGURA 4. FORMAS MOLECULARES DE GHRH EN DISTINTAS ESPECIES.

MECANISMO DE ACCION DEL GHRH

La mayoría de las hormonas de naturaleza peptídica actúan interaccionando con receptores específicos de la membrana celular de las células diana. La activación de este receptor condiciona posteriormente una cadena de acontecimientos a nivel intracelular, que son diferentes de unas hormonas a otras.

El GHRH interacciona con los receptores de membrana de la célula somatotropa. Seifert y cols. (1985 a; 1985 b) han caracterizado parcialmente el receptor de GHRH y han demostrado lugares de unión de alta afinidad para GHRH en cultivos de células hipofisarias y en homogeneizados de membranas plasmáticas hipofisarias de rata. Los fragmentos GHRH 1-29 y GHRH 1-32, amidados, son los que poseen mayor afinidad por el receptor. El número de receptores es dependiente de los glucocorticoides in vivo e in vitro y disminuyen en ratas adrenalectomizadas, normalizándose al administrar glucocorticoides a dosis fisiológicas (Seifert y cols., 1985 b).

La unión del GHRH a su receptor estimula la formación de AMPc (Bilezikjian y cols., 1983; Labrie y cols., 1983).

El GHRH estimula la producción de GH activando el sistema adenil-ciclasa a través del AMPc intracelular (Brazeau y cols., 1982 b; Cronin y cols., 1982; Cronin y cols., 1983; Labrie, Borgeat y Poirier, 1983; Labrie, Gagne y

Lefevre, 1983; Bilezikjian y Vale, 1983; Culler y cols., 1984; Mougín y cols., 1984). Este efecto es calcio-dependiente (Brazeau y cols., 1982 b) y depende de la calmodulina (Schettini y cols., 1984). La prostaglandina E2 ejerce una acción aditiva en la liberación de GH producida por GHRH (Brazeau y cols., 1982).

Lewin y cols. (1983) sugieren que el GHRH estimula la protein-quinasa AMPc dependiente, localizada en los gránulos de secreción hipofisarios, que aumenta los gránulos de exocitosis y produce una liberación aguda de la GH preformada.

La actividad adenil-ciclase en las membranas de la hipófisis normal de rata o en células procedentes de tumores hipofisarios secretores de GH en humanos se potencia por el GHRH (Labrie, Gagne y Lefevre, 1983; Schettini y cols., 1984; Spada, Vallar y Giannastasio, 1984).

La toxina pertussi, que produce actividad estimuladora en aquellos receptores acoplados al sistema adenil-ciclase, aumenta la acumulación del AMPc producida por GHRH y la liberación de GH (Cronin y cols., 1984).

La reducción espontánea que se produce de los niveles de GHRH estimulados por AMPc puede bloquearse con cicloheximida (un inhibidor de la síntesis proteica) (Cronin y cols., 1984).

El GHRH aumenta el metabolismo de fosfatidil-inositol

sin afectar a fosfatidil etanolamina o fosfatidil colina (Canónico y cols., 1983). La administración de GHRH estimula la incorporación de P 32 y de fosfatidil inositol, suceso post-receptor que ocurre cuando el calcio actúa como segundo mensajero (Canónico y cols. 1983; Berridge, 1983), aunque este efecto no aparece hasta 60 mins después del comienzo del efecto del GHRH (Raymond y cols., 1984) por lo que el metabolismo fosfolipídico no parece esencial en los primeros pasos del mecanismo de acción del GHRH (Gelato y Merriam, 1986). Los inhibidores de la lipoxigenasa atenúan la liberación de GH estimulada por GHRH, sugiriendo que el GHRH puede predominantemente activar o responder a la formación de productos de actividad lipoxigenasa (por ejemplo leukotrienos y tromboxanos) (Cronin, McLeod y Canónico, 1985).

Los ésteres de forbol estimulan la secreción de GH por un mecanismo independiente de GHRH (Ohmura y Friesen, 1985).

Los agentes inhibidores de la diglicérido-lipasa antagonizan la acción del GHRH (Cronin, McLeod y Canónico, 1985).

El pretratamiento con dexametasona potencia la respuesta hipofisaria de GH al GHRH in vivo (Wehrenberg, Baird y Ling, 1983) e in vitro (Vale y cols, 1983) y dependiendo del tiempo de administración, in vivo (Casanueva y cols., 1988).

La triyodotironina potencia el efecto estimulador de GH por el GHRH (Vale y cols., 1983). La deprivación de hormonas

tiroideas reduce la capacidad secretora de GHRH (Diéguez y cols., 1985).

La somatostatina bloquea la liberación de GH inducida por GHRH (Cronin y cols., 1983; Harwood y Grewe, 1983) aunque solamente de forma parcial indicando que actúa a dos niveles: afectando la síntesis de GH mediada por AMPc y en la liberación de GH, y no de forma competitiva (Harwood y Grewe, 1983) posiblemente sobre los mecanismos de extrusión de los gránulos de GH (Bilezikjian y Vale, 1983).

La administración de GHRH produce un aumento de somatostatina en la eminencia media in vitro (Aguila y McCann, 1984) e inhibe la liberación de GH cuando se administra intraventricularmente (Tannenbaum y Ling, 1984; McCann y cols., 1984).

El GHRH también estimula la síntesis de GH. Barinaga y cols. (1983) muestran que el GHRH puede alterar la transcripción del gen de GH in vitro e in vivo.

Glick y cols. (1983) han demostrado que el GHRH estimula la secreción de GH en cultivos monocepa de adenohipófisis de rata e incrementa los niveles de RNA-GH-mensajero, específico, lo que es esencial para la síntesis de novo de GH.

El GHRH estimula la secreción de GH en cultivos de adenohipófisis de rata, de forma selectiva (Brazeau y cols., 1982 a; Guillemin y cols., 1982; Rivier y cols., 1982;

Spiess y cols., 1982; Vance y cols., 1983). Esta acción es evidente también in vivo (Brazeau y cols., 1982 b; Guillemin y cols., 1982; Rivier y cols., 1982; Spiess y cols., 1982; Wehrenberg y cols., 1982 b; Wehrenberg y cols., 1982 c). La respuesta de GH al GHRH es dosis dependiente y el efecto se manifiesta equipotentemente con el GHRH de 37, 40 y 44 a.a. (Wehrenberg y cols., 1982 c).

A nivel intracelular la liberación de GH producida por el GHRH requiere flujo iónico de calcio (Bilezikjian y cols., 1983; Mougín y cols., 1984; Schettini y cols., 1984). La disminución de los niveles extracelulares de calcio atenúa de forma importante los niveles basales y tras estímulo de GHRH de la GH, sin afectar los niveles intracelulares de AMPc (Cronin y Thorner, 1989).

TOPOGRAFIA ANATOMICA DEL GHRH

El sustrato morfológico del origen de la síntesis del GHRH fue ya postulado por Seymour Reichlin, quien demostró que la destrucción del núcleo ventromedial del hipotálamo de rata resultaba en una detención del crecimiento debida a la deplección del contenido adenohipofisario de GH (Reichlin, 1960; 1961). Estudios posteriores corroboraban este lugar de origen de la vía GHRH-érgica mediante técnicas de lesión química o electrolítica, estimulación eléctrica o deaferentación (Frohman y Bernardis, 1968; Frohman, Bernardis y Kant, 1968; Brown, Schalch y Reichlin, 1971; Martin, 1972; Martin, Renaud y Brazeau, 1974; Antoni, Makara y Rappay, 1981).

A partir de 1982, el conocimiento de la estructura del GHRH permitió la obtención de anticuerpos específicos, que posibilitaban el estudio inmunohistoquímico o la cuantificación inmunoreactiva de GHRH en tejidos de animales y en humanos. Millard y cols. (1982) y Bloch y cols. (1983; 1984a; 1984b) corroboraron que los somas neuronales productores de GHRH se localizaban primordialmente en el núcleo arcuato hipotalámico de la rata y mostraron que la lesión nerviosa con monosodio-glutamato provocaba una significativa reducción de la inmunoreactividad para GHRH en esta zona.

La posibilidad de demostración de la presencia de GHRH

en diversas estructuras por medio de inmunocitoquímica o cuantificación de inmunoreactividad ha permitido establecer que la anatomía topográfica del sistema GHRH-érgico es típica de un sistema hipotalámico neurosecretor.

Estudios en ratas localizan los somas neuronales productores de GHRH en el núcleo arcuato. De aquí parten proyecciones por la lámina externa de la eminencia media para terminar en íntimo contacto con las asas capilares del polo craneal del sistema portal hipotálamo-hipofisario (Bloch y cols., 1984a; 1984b; Bresson y cols., 1984; Lin y cols., 1984). Esta distribución ha sido corroborada por Merchenthaler y cols. (1984) quienes observaron, por técnicas de inmunohistoquímica que la gran mayoría de los somas positivos para GHRH se encontraban en el núcleo arcuato y en la región perifornical medial de la rata. De aquí partían axones a la zona medial de la eminencia media. Similar topografía fue demostrada por otros autores. Así, Sawchenko y cols. (1985) observaron el origen en el núcleo arcuato, con su final en la eminencia media y puntualizaron la clásica distribución neuroendocrina de esta vía. Esta distribución ha sido refrendada por Van de Pol (1986) mediante técnicas de inmunohistoquímica así como por Smith y cols. (1984) quienes además ven que el mapa GHRH-érgico en la rata es complementario a la vía somatostatinérgica.

En el humano, la mayoría de los somas neuronales inmunoreactivos para GHRH se localizan en el núcleo arcuato y sólo células positivas aisladas se ven en el área perifornical (Arimura y cols., 1984). Este origen ha sido corroborado por Lechan y cols. (1984) en primates. Un exhaustivo estudio descriptivo de la vía GHRH-érgica en humanos ha sido llevado a cabo por Shibasaki y cols. (1984). Estos autores detectaron, como era de esperar, cantidades apreciables de GHRH inmunoreactivo en el hipotálamo y, en menor cuantía en el quiasma óptico. Lo más llamativo de su estudio es que la mayor inmunoreactividad para GHRH fue localizada en la región eminencia media-tallo hipofisario. Estos datos, en humanos, fueron corroborados por Leidy y Robbins (1986) y sugieren que el GHRH se sintetiza en el núcleo arcuato hipotalámico, se vehicula a la eminencia media y aquí se almacena, para, oportunamente, ser transportado por vía portal a la adenohipófisis; trayecto característico de las hormonas hipofisiotropas. El sustrato anatómico de esta vía peptidérgica se completa con el estudio de Morel y cols. (1984) en primates, en los que comunicaron la presencia de GHRH inmunoreactiva en la adenohipófisis en íntima relación con las células de estirpe somatotropa.

Como cabría esperar, en homología con otros péptidos hormonales hipotalámicos, el GHRH se ha detectado en otros tejidos lejanos al Sistema Nervioso Central: Baird y cols.

(1985) detectaron GHRH inmunoreactiva, con actividad biológica, en la placenta de la rata. Asimismo, Berry y Pescovitz (1981) identificaron una sustancia GHRH-like en el testículo de rata y aislaron el RNA mensajero para su síntesis in situ. No obstante, otras localizaciones parecen anecdóticas ya que carecemos de datos que sugieran una significación funcional.

La localización gastrointestinal del GHRH no es, sin embargo, sorprendente, ya que su estructura es similar a la del péptido histidina-isoleucina (PHI) y tienen requisitos para ser considerada una hormona miembro de la familia de la secretina, glucagon, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y péptido inhibidor gástrico (Guillemin y cols., 1982).

Niveles significativos de GHRH han sido demostrados en el eje gastroenteropancreático de ratas y humanos (Bosman y cols., 1984; Bruhn y cols., 1984; Christofides y cols., 1984; Shibasaki y cols., 1984; Tanaka y cols., 1984). El significado fisiológico del GHRH en el tracto gastroenteropancreático es desconocido. El grupo del Saint Bartholomew's de Londres comunicó una elevación de los niveles circulantes de GHRH tras la ingesta en humanos (Sopwith y cols., 1984), sin aventurarse a sugerir su origen o significación fisiológica. Cuantificación de niveles de GHRH en tracto digestivo indican que la mayor concentración se localiza en el páncreas. Pandol y cols. (1984) comunicaron

que el GHRH poseía capacidad secretagoga para el páncreas exocrino en la rata. Similarmente, la función endocrina pancreática es estimulada por el GHRH (Waelbroeck y cols., 1985; Hermansen y cols., 1986). Esta acción es independiente de la activación colinérgica o alfa o beta adrenérgica (Hermansen y Kappelgaard, 1987) y parece ser mediada vía interacción del GHRH con el receptor pancreático para VIP (Waelbroeck y cols., 1985). En cualquier caso, el papel fisiológico gastrointestinal del GHRH está todavía sin aclarar y sería posible que la variación del radical N-terminal entre el GHRH murino (histidina) y los otros conocidos, pudiese explicar el efecto variable del GHRH en animales y humanos.

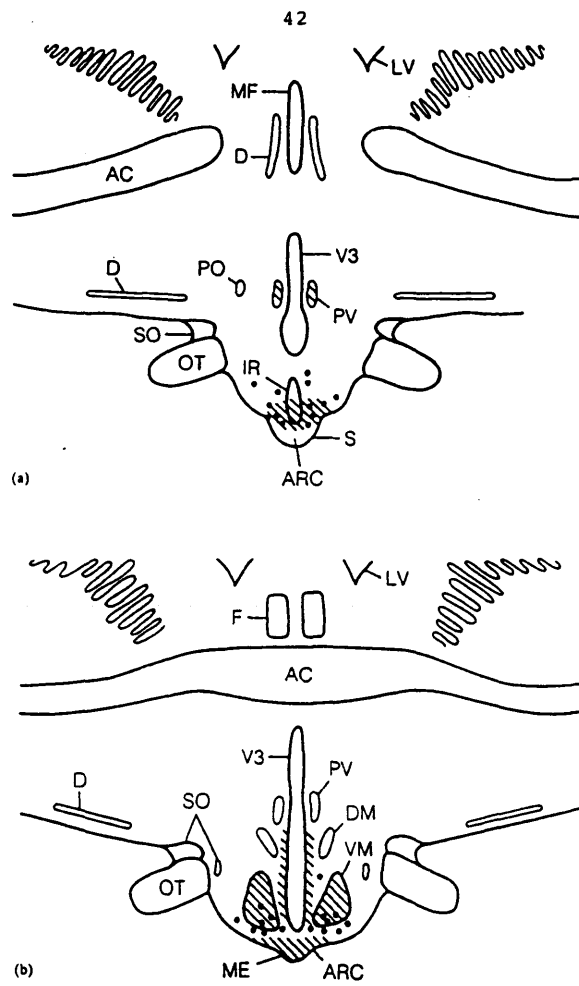
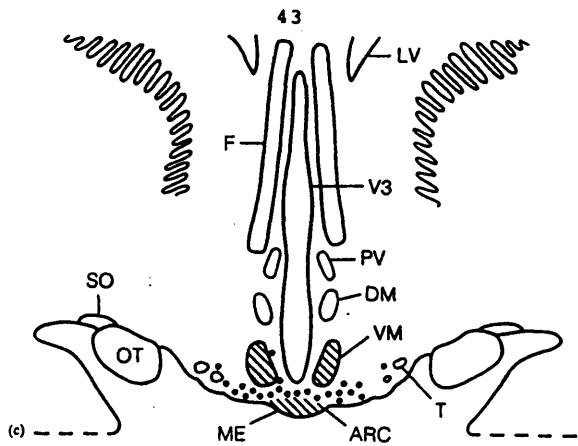


FIGURA 5

(a y b)



- ::: GHRH ///// Somatostatina
 ARC: Núcleo arcuato
 AC: Comisura anterior
 DM: Núcleo dorsomedial
 F: Fórnix
 IR: Receso infundibular
 LV: Ventrículo lateral
 ME: Eminencia media
 OT: Tracto óptico
 PO: Núcleo preóptico
 PV: Núcleos paraventriculares
 S: Tallo hipofisario
 SO: Núcleos supraópticos
 T: Núcleo túbero-lateral
 V3: Tercer ventrículo
 VM: Núcleo ventromedial

FIGURA 5 (a,b,c)

Localización anatómica de la hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y de la somatostatina.

ACCIONES DEL GHRH.

Estudios en animales han demostrado que el GHRH estimula selectivamente la secreción de GH en cultivos de células hipofisarias de rata (Brazeau y cols., 1982 a; Guillemin y cols., 1982; Rivier y cols., 1982; Spiess y cols., 1982; Vance y cols., 1983; Vigh y cols., 1983).

Dicha acción también se evidencia in vivo (Brazeau y cols., 1982 b; Guillemin y cols., 1982; Rivier y cols., 1982; Spiess y cols., 1982; Wehrenberg y cols., 1982 b; Wehrenberg y cols., 1982 c).

La respuesta de GH al GHRH es dosis - dependiente y el efecto se manifiesta equipotencialmente en el GHRH natural y el sintético de 44, 40 o 37 a.a. (Wehrenberg y cols., 1982 c).

El GHRH es un estímulo secretor de GH en humanos muy potente. Vance y cols. (1983) describieron la respuesta de GH al GHRH 1-40 sintético. La administración de dosis comprendidas entre 0,1 y 3,3 mcg/Kg intravenosos (i.v.) genera una rápida respuesta de GH con picos máximos de la concentración plasmática entre los 30 y los 60 minutos (mins) y retorno a los valores basales a las 2 - 3 horas de la administración de GHRH.

La ED-100 del GHRH es de 1 mcg/Kg (Vance y cols., 1983), dosis sugerida para estudios clínicos.

Los patrones de respuesta de GH al GHRH 1-44 sintético en humanos han sido estudiados y los resultados son similares a los del GHRH 1-40 (Rosenthal y cols., 1983; Von Werder y cols., 1983; Wood y cols., 1983).

La actividad del GHRH desaparece con la porción 1-19 (GHRH-1-19-NH₂) (Gelato y Merriam, 1986). Según Ling y cols. (1984), la mínima secuencia con actividad completa estaría en el fragmento 1-21. Para mantener la actividad biológica son necesarios un residuo aromático en posición 1 y un puente de hidrógeno formado con el primer residuo se requiere para la interacción ligando-receptor (Ling y cols., 1984 b).

ONTOGENESIS DEL GHRH.

En fetos humanos se ha detectado GHRH ya desde la semana 18 de la gestación (Bresson y cols., 1984), mediante técnicas de inmunofluorescencia con antisuero dirigido contra la porción C-terminal del GHRH 1-44-NH₂.

Sin embargo Bloch y cols. (1984 b) solamente detectaron inmunoreactividad al GHRH en la semana 29 de la gestación, localizada en el núcleo arcuato.

Estos estudios sugerirían que el GHRH no es necesario para el control de la GH fetal hasta que la gestación está mediada o incluso bastante avanzada.

En estudios postnatales en humanos se ha encontrado inmunoreactividad de GHRH a los 15 días de vida, en la eminencia media; y al mes de vida, en igual zona pero con mas intensidad (Bugnon y cols., 1983)

En fetos ovinos el GHRH es capaz de estimular la GH entre los días 71 y 135 de la gestación, respuesta que disminuye con la edad avanzada (Gluckman y cols., 1984; Ohmura y cols., 1984) y los niveles de GH circulante son mas elevados en el periodo fetal que incluso postnatalmente. Esto sugiere que en esta especie el GHRH mantendría los niveles de GH ya desde mediado el periodo gestacional.

El papel fisiológico de sustancias similares al GHRH de origen placentario aún no está bien determinado.

HORMONAS INTESTINALES Y GHRH.

EL GHRH es estructuralmente un miembro de la familia de péptidos secretina-glucagon, que incluye el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el glucagon, la secretina, el péptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido histidín-isoleucina (PHI-27), y presentan una molécula precursora común (Polak y Bloom, 1984). Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha detectado GHRH en el intestino, tanto en ratas como en humanos, quizá indicando, como ocurre con la somatostatina, que el GHRH puede ser una hormona

gastrointestinal y su aparición en tumores pancreáticos puede indicar no solamente una secreción ectópica de esta hormona (Christofides y cols., 1984). En este sentido se ha reportado que el GHRH estimula la secreción exocrina pancreática (Pandol y cols., 1984).

	1	5	10	15	20	25	30	35	40																																				
hpGRF-40	Y	A	D	A	I	F	T	N	S	Y	R	K	V	L	G	Q	L	S	A	R	K	L	L	Q	D	I	M	S	R	Q	Q	G	E	S	N	Q	E	R	G	A					
hpGRF-44	Y	A	D	A	I	F	T	N	S	Y	R	K	V	L	G	Q	L	S	A	R	K	L	L	Q	D	I	M	S	R	Q	Q	G	E	S	N	Q	E	R	G	A	R	A	R	L	■
rhGRF	H	A	D	A	I	F	T	S	S	Y	R	R	I	L	G	Q	L	Y	A	R	K	L	L	H	E	I	M	N	R	Q	Q	G	E	R	N	Q	E	Q	R	S	R	F	N		
pPHI	H	A	D	G	V	F	T	S	D	F	S	R	L	L	G	Q	L	S	A	K	K	Y	L	E	S	L	I	■																	
hPHM	H	A	D	G	V	F	T	S	D	F	S	K	L	L	G	Q	L	S	A	K	K	Y	L	E	S	L	M	■																	
VIP	H	S	D	A	V	F	T	D	N	Y	T	R	L	R	K	Q	M	A	V	K	K	Y	L	N	S	I	L	N	■																
Glucagon	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T																
Secretin	H	S	D	G	T	F	T	S	E	L	S	R	L	R	D	S	A	R	L	Q	R	L	L	Q	G	L	V	■																	
GIP	Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	M	D	K	I	R	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Q	K	G	K	K	S	D	W	K	H	N	I	T	Q		

FIGURA 6

Relaciones estructurales del GHRH y las hormonas gastro-intestinales.

PRECURSORES DEL GHRH

Han sido identificadas dos moléculas presursoras del GHRH, de 107 y 108 residuos, idénticos excepto por una serina adicional en la porción C-terminal de la molécula (Gubler y cols., 1983; Mayo y cols., 1983).

GHRP.

Momany y cols. (1984) han reportado la existencia de péptidos sintéticos, originalmente derivados de las encefalinas y que también tienen una actividad liberadora de GH. El más potente es un péptido de pequeño tamaño, denominado GHRP:

(His-D-Trp-Ala-Trp-DPhe-Lys-NH₂).

Su estructura, no homóloga a la del GHRH, podría quizá ser similar a la del lugar activo de la molécula del GHRH, y el GHRP puede ser un agonista parcial del GHRH; su actividad in vitro es 1 % de la del GHRH original.

El estímulo de la GH por el GHRH ha demostrado ser sinérgico con la acción del GHRH (Thorner y cols., 1990).

METABOLISMO DEL GHRH

Los estudios con análogos y fragmentos del GHRH indican que este péptido es metabolizado mediante la acción de una aminodipeptidasa (dipeptidylaminopeptidasa) (Frohman y cols., 1986) y no por pérdidas secuenciales de aminoácidos. El GHRH es rápidamente inactivado por esta enzima produciéndose un metabolito más estable, el GHRH 3-44. Esta molécula es inmunoreactiva de forma similar al GHRH nativo, pero es aproximadamente mil veces menos potente que el GHRH 1-44 en

la liberación de GH según se ha demostrado en estudios in vitro en células de adenohipófisis de rata (Frohman y cols., 1986).

Posteriormente a la producción de ese péptido, enzimas similares a la tripsina realizan un clivaje en posición 11-12 y posiblemente en otros lugares. La especificidad de estas enzimas para el GHRH no es aún bien conocida.

REGULACION DEL GHRH

La liberación de GH tras estímulo con clonidina, potente estimulador alfa-2 adrenérgico de acción central, es inhibida pretratando con antisuero de conejo anti-GHRH en ratas. Esto indica que la acción central adrenérgica de este fármaco es mediada por la liberación de GHRH endógeno (Miki, Ono y Shizume, 1984). Estos hallazgos ya habían sido indirectamente confirmados por Eden y cols. (1981). El bloqueo de los receptores alfa-2 inhibe los pulsos espontáneos de GH en ratas (Arnold y cols., 1980).

El estímulo de GH por las sustancias opioides es también inhibido por inmunoneutralización del GHRH (Miki, Ono y Shizume, 1984; Murakami y cols., 1985; Wehrenberg, Bloch y Ling, 1985), confirmando estudios previos indirectos anteriores a la identificación y síntesis del GHRH (Ferland

y cols., 1977; Chihara y cols., 1978).

El ácido gamma-amino-butírico (GABA) produce un estímulo de GH que es abolido por la administración de antisuero anti GHRH (Murakami y cols., 1985).

Los antagonistas del GABA picrotoxina y bicuculina inhiben los pulsos espontáneos de GH en ratas (Martin y cols., 1978; Katakami y cols., 1981).

La anestesia con uretano y pentobarbital en ratas suprime la secreción de GHRH, pero esto es abolido mediante la administración de suero antisomatostatina (Plotsky y Vale, 1985).

FARMACOCINETICA DEL GHRH

La tasa de aclaramiento metabólico (a.m.) ha sido estudiada por Frohman y cols. (1984) utilizando la administración de un bolo único i.v. y técnicas de infusión continua de GHRH (1-40) en sujetos normales. El aclaramiento metabólico hallado resultó ser de 194.0 +/- 17.5 l/m²/día en el caso primero y de 202.0 +/- 16.0 l/m²/día en el segundo. Y la fase de eliminación resultó ser de 51.8 +/- 5.4 mins en el primer caso, después de una etapa de equilibrio de 43.6 +/- 1.2 mins.

El tiempo medio para la desaparición del GHRH en infusión fue de 41.3 +/- 3.0 mins.

Gelato y Merriam (1986) encuentran un tiempo medio para

el GHRH 1-44 de 45 minutos.

Losa y cols. (1983) hallan sin embargo un tiempo medio de desaparición de GHRH 1-44 de 7.6 +/-1.7 mins después de la administración de un bolo agudo de 200 mcg i.v. y no detectan, de manera similar a la fase de equilibrio de Frohman y cols. (1984), GHRH en plasma a los 30 mins de la inyección.

El tiempo medio mas prolongado del GHRH podría explicar el efecto prolongado sobre la liberación de GH (Frohman y cols., 1984; Vance y cols., 1984; Gelato y Merriam, 1986) y puede tener una importante relevancia determinando los efectos de la producción ectópica de GHRH.

ESTIMULO DE GH CON GHRH IN VITRO

En cultivos de células de adenohipófisis in vitro la liberación de GH tiene lugar inmediatamente después de la administración de GHRH al medio, disminuyendo después de aproximadamente 10 minutos (Badger y cols., 1984; Cronin y cols., 1984; Coy y cols., 1985; Vigh y Schally, 1987). Las dosis progresivas de GHRH a concentraciones picomolares y nanomolares producen respuestas dosis-dependientes de GH (Brazeau y cols., 1982; Guillemin y cols., 1982; Rivier y cols., 1982; Spiess y cols., 1983) y de forma selectiva y específica para GH, sin confirmar el aumento de PRL detectado por Law y cols. (1984).

La administración de GHRH in vitro produce una degranulación de las células somatotropas productoras de GH (Cronin y cols., 1983) y un aumento de la inmunoreactividad total de GH en el medio después de varias horas (Diéguez y cols., 1984) reflejando una nueva síntesis de GH, con aumento de los niveles de GH-RNA m (Gick y cols., 1984).

Stachura y cols. (1985) demostraron que el GHRH liberaba GH sin afectar su síntesis, afectando a pool de GH almacenada y al de reciente formación. Sin embargo Zeytin y cols. (1984) refieren que solamente segrega la GH fácilmente liberable.

SOMATOSTATINA

La evidencia de que existía un factor hipotalámico capaz de inhibir la secreción de la hormona de crecimiento (GH) derivó de los trabajos originales de Krulich, Dhariwal y McCann (1968) quienes lograron extraer a partir de hipotálamos de oveja y rata una fracción que era capaz de inhibir la secreción de hormona de crecimiento (GH) en cultivos de células adenohipofisarias de rata in vitro.

Un año mas tarde, Hellam y Lernmarck (1969), introducían el concepto de la acción supresora por parte de las células D (hoy reconocidas como productoras de somatostatina) sobre la actividad endocrina pancreática.

Posteriormente, en 1973, durante la entonces infructuosa tarea de aislar la hormona liberadora de GH, el grupo del Prof. Roger Guillemin aisló y caracterizó, a partir de hipotálamos ovinos, un tetradecapéptido capaz de producir una inhibición de la secreción de la GH in vitro e in vivo (Brazeau y cols., 1973). Este péptido fue denominado hormona inhibidora de la liberación de GH (GH-RIH), factor inhibidor de la secreción de somatotrofina (SRIF) o somatostatina, término éste que, aunque no englobe sus múltiples acciones, es el que hoy se acepta.

Un tetradecapéptido idéntico fue aislado y caracterizado posteriormente a partir de hipotálamos porcinos (Schally y cols., 1976), páncreas de pescado (Noe y cols., 1979),

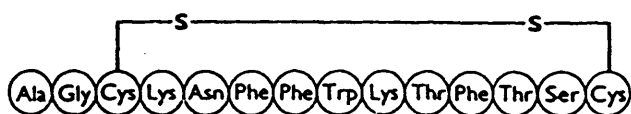


FIGURA 7

Estructura del péptido cíclico somatostatina - 14.

páncreas de paloma (Spiess y cols., 1979), páncreas de rata (Benoit y cols., 1980) e hipotálamo de rata (Bohlen y cols., 1980).

Replicados sintéticos de somatostatina han sido producidos (Brazeau y cols., 1973; Coy y cols., 1973; Yamashiro y cols., 1973; Immer y cols., 1974; Oyama, O'Connell y Permuu, 1980). Tanto estas formas sintéticas como las naturales exhiben una actividad biológica idéntica.

Diversas formas moleculares de la somatostatina han sido extraídas de cerebro y de tejidos periféricos (Arimura y cols., 1975; Schally y cols., 1976; Millar y cols., 1978; Spiess y Vale, 1978; Lauber, Camier y Cohen, 1979; Noe, Fletcher y Spiess, 1979; Rorstad y cols., 1979; Zingg y Patel, 1979; Zyznar y cols., 1979; Spiess y Vale, 1980). Una de estas formas ha sido aislada de intestino porcino (Pradayrol y cols., 1978) e hipotálamo porcino (Schally y cols., 1980) y de hipotálamo ovino (Bohlen y cols., 1980). Su estructura resultó ser una forma de somatostatina de 28 aminoácidos, extendidos a partir de la porción amino-terminal (Esch y cols., 1980; Pradayrol y cols., 1980; Schally y cols., 1980). La síntesis en fase sólida de este octacosapéptido fue posteriormente conseguida por Ling y cols. (1980), Meyers y cols. (1980) y Brazeau y cols. (1981).

El RNA mensajero de somatostatina ha sido aislado de un somatostatinoma pancreático humano y utilizado para preparar cDNA disponible. Esto ha permitido a Shen, Picket y Rutter (1982) predecir la estructura de la molécula precursora de la somatostatina humana, una proteína de un peso molecular de 12729. Es una molécula peptídica, de 116 aminoácidos que incorpora tanto a la somatostatina-28 como a la somatostatina-14, con un extremo carboxy-terminal.

El polipéptido precursor de la somatostatina está compuesto de una secuencia señal o líder de 24 aminoácidos (pre-región), seguida de una zona de conexión de 64 residuos (pro-región) que se extiende hasta la somatostatina-28 y que incorpora a la somatostatina-14. El mecanismo de regulación de este precursor y el posible clivaje de la somatostatina 28 y de la 14 no han sido todavía totalmente clarificados.

Lechan y cols. (1983) han reportado la estructura de la pre-pro-somatostatina de rata, describiendo que en condiciones adecuadas la secuencia líder se altera enzimáticamente para generar la pro-hormona. Además produjeron un anticuerpo dirigido contra la región de la prohormona que denominaron "péptido críptico de somatostatina de rata". Posteriormente demostraron que después de su síntesis en el pericario de rata la prosomatostatina es transportada por flujo axonal hacia las terminaciones nerviosas que acaban en contacto con los vasos porta hipofisarios. El significado de esta prohormona sobre la

generación de prosomatostatina-28 y de somatostatina-14 permanece oscuro, sin conocerse si posee otras funciones biológicas o es simplemente un marcador de la liberación de somatostatina.

Numerosa revisiones han sido publicadas en estos años sobre las acciones y el significado fisiológico y patológico de la somatostatina, y sus aplicaciones terapéuticas en la clínica (Gómez-Pan y Hall, 1977; Vale, Rivier y Brown, 1977, Hall y cols., 1978; Luft, Efendic y Hokfelt, 1978; Snow y cols., 1978; Efendic y Luft, 1980; Arimura, 1981; Arimura y Fishback, 1981; Wass, 1982). En ellas se refieren las acciones hipotálamo-hipofisarias. Las acciones pancreáticas y gastrointestinales de la somatostatina son también revisadas por numerosos autores (Gerich y Patton, 1978; Arnold y Lankisch, 1980; Efendic y Luft, 1980; Wass, 1982).

LOCALIZACION TOPOGRAFICA DE LA SOMATOSTATINA

La somatostatina es el péptido hipotalámico mas ampliamente distribuido por todo el organismo. Su presencia ha sido detectada en numerosos órganos, particularmente en el sistema nervioso central y en el sistema gastroenteropancreático (Elde y Hokfelt, 1978; Hokfelt y cols., 1978, para revisión).

Estudios inmunohistoquímicos muestran que los cuerpos

neuronales que contienen somatostatina se localizan principalmente en las áreas periventriculares y preópticas del hipotálamo anterior (Elde y Parsons, 1975; Hokfelt y cols., 1975 a; Alpert y cols., 1976). Elde y Parsons (1975) describieron neuronas que contenían somatostatina esparcidas en los núcleos periventriculares, en un área que se extendía desde la mitad del quiasma óptico a la cisura marginal de la eminencia media. Esta distribución topográfica ha sido corroborada por Brownstein y cols. (1975) utilizando técnicas radioinmunológicas. Alpert y cols. (1976), mediante técnicas con utilización de inmunoperoxidasas, describieron neuronas somatostatinérgicas en la región preóptica y en el hipotálamo periventricular anterior, entre la comisura anterior, quiasma óptico y parte anterior del núcleo ventro-medial.

La mayoría de los autores coinciden en que los cuerpos neuronales que contienen somatostatina, observada mediante técnicas de inmunofluorescencia, están localizados principalmente en los núcleos anteriores periventriculares, al nivel del quiasma óptico, núcleos supraquiasmáticos y en las neuronas parvocelulares de los núcleos paraventriculares (Hokfelt y cols., 1974; Hokfelt y cols., 1975 a; Parsons y cols., 1976; Krisch, 1978; Dierickx y Vandesande, 1979; Bennett-Clarke, Romagnano y Joseph, 1980).

Los estudios realizados con técnicas de estimulación eléctrica de las áreas anteriores del hipotálamo apoyan las

descripciones originales de las zonas en que se origina la somatostatina (Chihara y cols., 1979).

Desde sus neuronas de origen, las neuronas somatostatinérgicas proyectan sus axones hacia la eminencia media, donde sus fibras están principalmente situadas en su capa exterior (Hokfelt y cols., 1974). La somatostatina se encuentra en altas concentraciones en los axones terminales adyacentes a los capilares del sistema porta hipofisario de la eminencia media (King y cols., 1975; Setalo y cols., 1975; Elde y Hokfelt, 1978).

Los datos que apoyan el origen de las células somatostatinérgicas en el hipotálamo anterior derivan de experimentos lesionando diversas zonas. La lesión del núcleo anterior periventricular causa una reducción dramática del contenido en somatostatina de la eminencia media (Epelbaum y cols., 1977b). De forma similar, la destrucción electrolítica del área del hipotálamo anterior reduce en un 80 % la concentración de somatostatina en la eminencia media (Patel, Hoyte y Martin, 1979). La deaferenciación hipotalámica causa un 70 - 80 % de reducción en el contenido hipotalámico de somatostatina (Brownstein y cols., 1977).

Estudios mediante técnicas inmunohistoquímicas y en microscopio electrónico demuestran somatostatina en gránulos de neurosecreción de tamaño mayor a los de los neurotransmisores convencionales (Pelletier, Dube y Puviani,

1977). La somatostatina es transportada por flujo axonal (Gilbert y cols., 1980). La disrupción del sistema arquitectural de microtúbulos por la colchicina bloquea el proceso de transporte.

Además de la localización de la somatostatina en el hipotálamo, esta hormona ha sido encontrada en amplias zonas del cerebro. Patel y Reichlin (1978) encuentran somatostatina inmunoreactiva en orden decreciente de concentración en el tallo de la eminencia media, núcleo ventromedial, médula espinal, tallo cerebral, lóbulo olfatorio, cerebelo y glándula pineal de la rata. Forssmann y cols. (1979) también han descrito contenido de somatostatina en neuronas y fibras nerviosas del tallo cerebral. También ha sido identificada esta hormona en el sistema nervioso autónomo, fundamentalmente en los ganglios simpáticos (Hokfelt y cols., 1976) y en el nervio vago (Uvnas-Wallensten, Efendic y Luft, 1978; Gilbert y cols., 1980). La distribución de la somatostatina en el cerebro humano es similar a la descrita para la rata (Cooper y cols., 1981).

Un mapa subcelular de la somatostatina, utilizando un gradiente de ultracentrifugación, ha revelado que la concentración mas alta ocurre en la fracción rica de sinaptosomas (Epelbaum y cols., 1977 a; Pelletier, Dube y Puviani, 1977; Styne y cols., 1977; Berelowitz y cols., 1978 a), una característica topográfica que sugiere el papel de la

somatostatina como neurotransmisor o neuromodulador. La somatostatina es liberada de las terminales nerviosas que la contienen en respuesta a una estimulación presináptica, y el material secretado es similar a la somatostatina sintética, tanto en estructura como en actividad biológica (Sheppard y cols., 1982).

También se han identificado terminales con somatostatina en la sustancia gelatinosa del núcleo trigeminal, y en el cuerno dorsal de la médula espinal, donde se ha postulado su papel como neuromodulador sobre estas vías aferentes (Hokfelt y cols., 1975 b; Hokfelt y cols., 1976).

Las interneuronas amacrinas en retina contienen somatostatina (Rorstad, Brownstein y Martin, 1979; Shapiro, Kronheim y Pimstone, 1979; Rorstad y cols., 1980; Yamada y cols. 1980; Brecha, Karten y Schenker, 1981; Buckerfield y cols., 1981; Ellis, Sullivan y Rana, 1983). El papel de la somatostatina como neurotransmisor en la retina ha sido sugerido después de observar su desaparición después de inyectar ácido kaínico en rana y rata, y su liberación calcio-dependiente con elevaciones de potasio en el medio in vitro (Eskay, Long y Iuvone, 1980).

ACCIONES DE LA SOMATOSTATINA SOBRE LAS HORMONAS
DEL LOBULO ANTERIOR DE LA HIPOFISIS

- Hormona de Crecimiento (GH).

La primera publicación de los efectos biológicos de la somatostatina demostró que inhibía la secreción de la hormona de crecimiento (GH) en cultivos de células adenohipofisarias (Brazeau y cols., 1973). Estudios posteriores demostraron que la somatostatina es un potente supresor de la secreción de GH in vitro e in vivo en animales y en el hombre (Carlson, Mariz y Daughaday, 1974; Grant, Sarantakis y Yardley, 1974). La somatostatina suprime la respuesta de GH inducida por estímulos como el ejercicio (Prange-Hansen y cols., 1973), la hipoglucemia insulínica (Hall y cols., 1973; Copinschi y cols., 1974; Peracchi y cols., 1974), L-Dopa (Siler y cols., 1973; Lovinger y cols., 1974), arginina (Siler y cols., 1973; Mortimer y cols., 1974; Peracchi y cols., 1974; Bryce y cols., 1975; Faure y cols., 1977; Bratusch-Marrain y Waldausl, 1979), pentobarbital (Brazeau y cols., 1974; Brown y Vale, 1975), estimulación eléctrica del núcleo ventromedial y los núcleos de la amígdala basolateral del hipotálamo (Martin, 1974), isoprenalina y clorpromazina (Kato y cols., 1974 b); Sawano y cols., 1974), morfina, neurotensina y

sustancia P (Brown y Vale, 1975; Martin, Audet y Saunders, 1975), AMP cíclico dibutirilico (Peracchi y cols., 1976), hipertermia (Wagner y cols., 1975); succión (Chen, Mueeler y Meites, 1974), ingesta de alimento (Besser y cols., 1974 b) y prostaglandinas E1 (Giugliano y cols., 1979) y E2 (Szabo y Frohman, 1975). La somatostatina también inhibe los picos de secreción episódica de GH durante la alerta (Ward, Leblanc y Yen, 1975) y el sueño (Parker y cols., 1974; Lucke, Hoffken y Von zur Muhlen, 1976).

La somatostatina reduce los elevados niveles de GH que se observan en pacientes con insuficiencia hepática o renal (Pimstone, Becker y Kronheim, 1975). La vida media de la hormona en plasma en estos pacientes era similar a la encontrada en sujetos normales, indicando que los altos niveles de GH encontrados en ellos resultaban por hipersecreción de GH, y no por aclaramiento disminuido. Conclusiones similares se alcanzaron en pacientes con malnutrición calórico-proteica (Pimstone, Becker y Kronheim, 1975).

La hipersecreción de GH que se observa en pacientes con síndrome de Laron puede ser eficazmente suprimida por la somatostatina (Laron y cols., 1977; Alcañiz, Salto y Barceló, 1978). La secreción paradójica de GH en pacientes con síndrome carcinoide puede ser inhibida con somatostatina (Gómez-Pan y cols., 1979).

Los elevados niveles de GH en pacientes con acromegalia pueden igualmente ser suprimidos con somatostatina (Hall y cols., 1973; Besser y cols., 1974; Yen, Siler y De vane, 1974). La dosis mínima necesaria para que sea efectiva su infusión es de 1.3 mcg/min de somatostatina. Infusiones prolongadas (28 horas) suprimen la GH, la insulina y el glucagón en pacientes acromegálicos y previenen los picos espontáneos de GH que presentan estos pacientes y los estimulados por la ingesta de alimento (Besser y cols., 1974 b). La somatostatina bloquea preferentemente las formas monoméricas de GH circulante. La respuesta de GH al estímulo con TRH frecuentemente observada en pacientes acromegálicos, puede ser efectivamente inhibida por la somatostatina (Gómez-Pan y cols., 1975).

Los efectos de la somatostatina sobre la secreción de GH en pacientes con acromegalia son de corta duración y después de una infusión intravenosa los niveles de GH permanecen inhibidos aproximadamente 30 minutos (Hall y cols., 1973; Besser y cols., 1974 a). Los efectos de una inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular de somatostatina pueden durar un tiempo mayor (una hora al menos) con mezcla de protamina-zinc (Besser y cols., 1974 a).

- Tirotropina (TSH).

La respuesta de TSH al estímulo con su hormona hipotalámica liberadora (TRH) puede ser reducida administrando somatostatina (Hall y cols., 1973). Posteriores investigaciones confirmaron estos resultados iniciales y mostraron que la somatostatina inhibe la respuesta de TSH al TRL de una forma dosis-dependiente y no-competitiva en sujetos normales (Siler y cols., 1974; Weeke, Prange-Hansen y Lundbaek, 1974; Carr y cols., 1975) y también en pacientes con hipotiroidismo primario (Carr y cols., 1975). Estos efectos fueron también demostrados in vitro, inhibiendo la respuesta de TSH en cultivos celulares al estímulo con TRH y con teofilina (Vale y cols., 1974), AMP cíclico monobutírico, prostaglandina E2 y teofilina (Berlanger y cols., 1974).

El efecto de la somatostatina sobre la secreción basal de TSH en sujetos normales es difícil de elucidar excepto con radioinmunoensayos sensibles que diferencien niveles normales de los inferiores a la normalidad (Carr y cols., 1975). Weeke, Prange-Hansen y Lundbaek (1975) estudiaron el efecto de la somatostatina sobre la secreción nocturna de TSH, ya que los niveles de TSH presentan un ritmo circadiano con valores máximos a las 23.00 horas. Estos valores elevados de TSH disminuyen con somatostatina (Weeke, Prange-Hansen y Lundbaek, 1975).

Los niveles basales elevados de TSH que se encuentran

en pacientes con hipotiroidismo primario pueden ser disminuidos con somatostatina (Besser y cols., 1974; Lucke, Hoffken y Von zur Muhlen, 1975). La somatostatina inhibe la liberación de TRH in vitro en estudios con hipotálamo de rata (Hirooka y cols., 1978).

- Prolactina (PRL).

La somatostatina no afecta los niveles basales de prolactina ni su respuesta al estímulo con hipoglucemia insulínica o TRH (Hall y cols., 1973; Siler y cols., 1974; Carr y cols., 1975). El aumento de prolactina inducido por arginina tampoco se modifica por la somatostatina, ni la disminución de prolactina inducida por L-Dopa (Siler y cols., 1973). Ha sido reportado que la somatostatina suprime la secreción de prolactina de células de hipófisis de rata in vitro (Vale y cols., 1974) y en pacientes con acromegalia (Grant, Sarantakis y Yardley, 1974; Yen, Siler and De Vane, 1974). Esto no ha sido corroborado por nuestro grupo en pacientes con acromegalia (Besser y cols., 1974 b) ni en pacientes con síndrome carcinoide (Gómez-Pan y cols., 1979).

- Corticotropina (ACTH).

La somatostatina no tiene efecto sobre la secreción basal de ACTH ni la estimulada por el stress, ni sobre el

cortisol en ambos casos (Hall y cols., 1973); Besser y cols., 1974 a). Sin embargo se ha demostrado que reduce la secreción de ACTH en cultivos de células de adenohipófisis (Richardson y Schonbrunn, 1981) y suprime los elevados niveles de ACTH en pacientes con el síndrome de Nelson (Tyrrel y cols., 1975).

- Gonadotropinas (LH y FSH).

La secreción basal de la hormona luteinizante (LH) y de la folículo-estimulante (FSH) no es afectada por la somatostatina (Hall y cols., 1973; Siler y cols., 1973) ni lo es la respuesta de las gonadotropinas al estímulo con su hormona hipotalámica liberadora (LHRH) (Hall y cols., 1973). Sin embargo, las pequeñas elevaciones de FSH inducidas por la administración de TRH en sujetos normales, pueden ser inhibidas por la somatostatina (Hall y cols., 1973).

EFFECTOS DE LA SOMATOSTATINA-28 SOBRE
LAS HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS

El efecto de la somatostatina-28 sintética sobre la secreción de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis ha sido evaluado en humanos. Suprime los valores elevados de GH en respuesta al estímulo con arginina (Rodríguez-Arno y

cols., 1981; Millar y cols., 1983) y tras hipoglucemia insulínica (Millar y cols., 1983). La somatostatina-28 es mas potente y ejerce un efecto mas prolongado que la somatostatina-14 (Rodríguez-Arno y cols., 1981; Millar y cols., 1983; Rodríguez-Arno y cols., 1983; Schally y cols., 1983). Estos efectos han sido también observados in vitro (Brazeau y cols., 1980).

La acción de la somatostatina-28 sobre la secreción de TSH es similar cuantitativa y cualitativamente a la ejercida por la somatostatina-14 (Rodríguez-Arno y cols., 1983). La secreción de la prolactina y del ACTH no se modifica con la somatostatina-28 (Rodríguez-Arno y cols., 1983).

Millar y cols. (1982) mostraron que la somatostatina-28 inhibe la respuesta de gonadotropinas al LHRH. La explicación a este efecto, que no comparte la somatostatina-14, no es conocido.

Las diferencias entre el poder inhibitor de la somatostatina-14 y 28 y sus distintas actividades de unión al receptor (Srikant y Patel, 1981a), sugieren que la somatostatina-28 no un mero precursor de la somatostatina-14, sino que posee una función fisiológica independiente.

MECANISMO DE ACCION DE LA SOMATOSTATINA

Hay evidencias importantes que indican que la somatostatina actúa sobre la adenohipófisis mediante su unión a recptores específicos, que han sido identificados y caracterizados en tumores de hipófisis de rata (Schonbrunn y Tashjian, 1978; Reubi y cols., 1982) y en tejido normal de hipófisis de rata (Aguilera y Parker, 1982; Srikant y Patel, 1982) y en sinaptosomas cerebrales (Srikant y Patel, 1981 b), y en membranas plasmáticas de hipófisis bovinas (Leitner y cols., 1979). Los receptores hipofisarios de somatostatina son una población única, de alta afinidad (Schonbrunn y Tashjian, 1978; Aguilera y Parker, 1982) y esto es característico del receptor sinaptosomal de membrana (Srikant y Patel, 1981 b). Sin embargo, Reubi y cols. (1982), trabajando con células transplantables de tumor de hipófisis (GH4C1), han sugerido la existencia de varios subtipos de receptores para somatostatina en la hipófisis. esta discrepancia puede reflejar simplemente el origen tumoral de la preparación, con distintas características que el tejido normal.

Morel y cols. (1983) han evidenciado la ultraestructura inmunohistoquímica y la presencia de somatostatina en las membranas de las células somatotropas, tirotropas y lactotropas, y también en la matriz citoplásmica, en los gránulos de secreción y en el componente de eucromatina de

las células de la adenohipófisis.

La somatostatina no parece efectuar su acción a través de la estimulación de la síntesis de proteínas, ya que la cicloheximida, un inhibidor de la síntesis proteica, no impide la inhibición de la secreción de GH por la somatostatina in vitro (Vale y cols., 1975).

Los mecanismos precisos por los que la somatostatina ejerce su acción inhibitoria sobre la secreción de GH y TSH no están totalmente elucidados. Se conoce que los efectos de la somatostatina sobre la secreción de TSH inducida por TRH, o en la inhibición de la secreción de GH inducida por GHRH, no son de naturaleza competitiva y no envuelven alteraciones en la unión TRH o GHRH a sus receptores hipofisarios (Vale y cols., 1975; Drouin y cols., 1976; Cronin y cols., 1983; Harwood y Grewe, 1983; Vale y cols., 1983).

Se ha demostrado que la somatostatina reduce tanto los niveles basales como estimulados del AMP cíclico (AMPC) que se acumula en los tejidos de células hipofisarias de rata y de oveja, in vitro, y que esto es paralelo a un progresivo descenso de los niveles de GH y TSH (Kaneko y cols., 1973; Belanger y cols., 1974; Borgeat y cols., 1974; Bryce y cols., 1975; Labrie y cols., 1975; Sheppard, Spence y Kraicer, 1979; Kraicer y Spence, 1981). Esto sugiere que la somatostatina puede actuar bloqueando la formación de AMPC, responsable de la iniciación del proceso de secreción hormonal. Un posible

aumento de los niveles de GMP cíclico (GMPc) por la somatostatina reportado por Kaneko y cols. (1974) no ha sido confirmado por otros grupos (Sheppard, Spence y Kraiser, 1979; Kraicer y Spence, 1981).

Además del efecto inhibitor de la generación del AMPc, la somatostatina ejerce un poderoso bloqueo de los sucesos siguientes a la señal del AMPc, ya que suprime la liberación de GH y de TSH inducida por los análogos del AMPc (N6-monobutiryl y N6-2-O-dibutiryl AMPc), o de otros secretagogos que estimulan la acumulación de AMPc a pesar del bloqueo por la somatostatina de la liberación de GH. Estas sustancias incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa (teofilina, 3-isobutiryl-1-metilxantina) o estimulantes directos del AMPc como las prostaglandinas E1, prostaglandinas E2 o la hiperpotasemia del medio de cultivo (Belanger y cols., 1974; Borgeat y cols., 1974; Bryce y cols., 1975; Labrie y cols., 1975; Stachura y cols., 1977; Hayasaki-Kimura y Takahashi, 1979; Sheppard, Spence y Kraicer, 1979; Kraicer y Spence, 1981; Stachura, 1981).

Los estudios morfológicos muestran que la somatostatina puede prevenir la disminución en el número de gránulos de secreción y los sucesos de exocitosis, inducidos por el bario, en hemipituitarias de rata (Schofield, Mira y Orci, 1974) y se ha postulado que la somatostatina puede influir el proceso de exocitosis posiblemente reduciendo el flujo

de calcio que se requiere para el paso final de la secreción hormonal. Las sustancias que aumentan el calcio iónico en el citosol del somatotrofo son poderosos secretagogos de GH. La somatostatina es capaz de reducir, pero no de abolir, la captación del calcio iónico del citosol inducida por exceso de potasio (Schofield y Bicknell, 1978) o por el ionóforo del calcio iónico A23187 (Bicknell y Schofield, 1976; 1977; Schofield y Bicknell, 1978; Spence y Kraicer, 1979; Kraicer y Spence, 1981). Esto indicaría que la somatostatina también actuaría inhibiendo el mensaje intracelular del incremento del calcio iónico del citosol. El mecanismo del efecto antagonístico de la somatostatina sobre la secreción de GH inducida por el GHRH se comenta en el mecanismo de acción de esta hormona.

En resumen, la somatostatina ejerce su acción inhibidora sobre la hipófisis anterior actuando a tres niveles: primero, suprimiendo la generación de AMPc; segundo, reduciendo el aumento del calcio iónico del citosol; y tercero, bloqueando los sucesos siguientes al estímulo por el calcio iónico de la extrusión de los gránulos de secreción.

REGULACION DE LA SECRECION DE LA SOMATOSTATINA

Actualmente está completamente aclarado que el calcio, el potasio y el sodio tienen un importante papel en el proceso de estímulo-secreción-acoplamiento de la liberación de somatostatina.

La despolarización de la membrana con dosis elevadas de potasio (K^+) estimula la liberación de somatostatina en los sinaptosomas del hipotálamo de rata (Wakabayashi y cols., 1977), y de los axones terminales de la neurohipófisis y del tallo de la eminencia media (Patel, Zingg y Dreifuss, 1977; 1978), cortes hipotalámicos y tejido amigdalario (Iversen y cols., 1978), fragmentos de hipotálamo (Berelowitz y cols., 1978 b; Maeda y Frohman, 1980), tejido cerebral cortical (Lee y cols., 1979) y células disociadas de la corteza cerebral (Robbins, Sutton y Reichlin, 1982). Este efecto es calcio-dependiente, y puede ser abolido disminuyendo la concentración de calcio iónico (Ca^{2+}) en el medio de cultivo (Wakabayashi y cols., 1977; Berelowitz y cols., 1978 b; Iversen y cols., 1978), reemplazando Ca^{2+} por Manganeso (Mn^{2+}) (Patel, Zingg y Dreifuss, 1977, 1978; Lee y cols., 1979), bloqueando los canales de Ca^{2+} con cobalto o verapamil (Berelowitz y cols., 1978 b; Robbins, Sutton y Reichlin, 1982), o quelando el Ca^{2+} con EGTA (Bennett y cols., 1979; Maeda y Frohman, 1980). Por otra parte, aumentando la

cantidad almacenada de Ca^{2+} citoplásmico añadiendo el ionóforo A23187 se estimula la liberación de somatostatina incluso sin la presencia de bajas concentraciones de potasio (K^+) (Berelowitz y cols., 1978 b).

La secreción de somatostatina parece sobre todo dependiente de la interacción de los flujos de Ca^{2+} y de Na^+ hacia la célula de secreción. La liberación de somatostatina inducida por el K^+ se potencia disminuyendo los niveles extracelulares de Na^+ (Patel, Zingg y Dreifuss, 1977, 1978). La veratridina, un alcaloide que abre los canales de Na^+ , produce una rápida liberación de somatostatina (Sheppard, Kronheim y Pimstone, 1978; Bennett y cols., 1979; Robbins, Sutton y Reichlin, 1982). El efecto de la veratridina se abole exponiendo las células simultáneamente a la tetrodotoxina, un bloqueante de los canales de Na^+ (Bennett y cols., 1979; Robbins, Sutton y Reichlin, 1982) o antagonizando los flujos de Ca^{2+} con verapamil (Robbins, Sutton y Reichlin, 1982). Richardson y Twente (1983) han demostrado que la estimulación de la liberación de la somatostatina por el ionóforo A23187 puede ser bloqueada por el inhibidor de la calmodulina trifluoperazina, a pesar de una captación adecuada de Ca^{2+} por el citosol, indicando un posible papel de la calmodulina en la estimulación de la liberación de la somatostatina.

El papel de los neurotransmisores sobre la secreción de

la somatostatina no está aún bien clarificado. Parece haber consenso en que la dopamina (DA) estimula la liberación de la somatostatina en fragmentos de hipotálamo de rata). (Negro-Vilar y cols., 1978; Maeda y Frohman, 1980) o en sinaptosomas hipotalámicos (Wakabayashi y cols., 1977) y aumenta la tasa de secreción y la concentración de la somatostatina en sangre del sistema porta hipofisario cuando es administrada intraventricularmente en ratas (Chihara, Arimura y Schally, 1979 b; Kato, Abe e Imura, 1979). Este efecto secretagogo lo comparte con la DA su precursor L-Dopa y su agonista de larga duración bromocriptina (Maeda y Frohman, 1980). El bloqueo de los receptores de DA por el pimozide (Negro-Vilar y cols., 1978) o el haloperidol (Maeda y Frohman, 1980) abole la liberación de somatostatina inducida por DA.

La vía noradrenérgica en el control de la liberación hipotalámica de la somatostatina requiere posteriores estudios. Negro-Vilar y cols. (1978) observaron un efecto estimulador de la noradrenalina sobre la secreción de somatostatina en fragmentos de eminencia media, y esta acción era bloqueada por el antagonista alfa-adrenérgico fentolamina. Chihara, Arimura y Schally (1979 b) corroboraron estos resultados observando un aumento de la concentración de somatostatina en la sangre del sistema porta hipofisario de rata después de la administración intraventricular de noradrenalina. Sin embargo estos resultados no fueron

confirmados en otros grupos (Maeda y Frohman, 1980; Abe y cols., 1981).

Los efectos de la vía colinérgica sobre la secreción de somatostatina son contradictorios. Chihara, Arimura y Schally (1979b) encuentran que la acetilcolina estimula la liberación de somatostatina en el sistema porta hipofisario de rata. Maeda y Frohman (1980) observan un efecto no consistente sobre fragmentos hipotalámicos. Richardson y cols (1980) reportaron inhibición colinérgica de la liberación de somatostatina en tejido de hipotálamo de rata in vitro.

No hay evidencias que apoyen que la serotonina (5-hidroxy-triptamina) influya sobre la secreción de somatostatina (Chihara, Arimura y Schally, 1979 b; Maeda y Frohman, 1980).

El ácido gamma-amino-butírico (GABA) inhibe la liberación hipotalámica de la somatostatina (Gamse y cols., 1980; Takahara y cols., 1980). Este mecanismo GABAérgico no opera para la somatostatian en la médula espinal (Sawynok y cols., 1982).

El AMPc-dibutiryl no tiene efecto sobre la liberación de somatostatina en fragmentos de hipotálamo de rata (Maeda y Frohman, 1980).

Algunos neuropéptidos también modulan la liberación hipotalámica de somatostatina. La sustancia P y la neurotensina inducen una liberación dosis-dependiente de

somatostatina en hipotálamo de rata in vitro (Pimstone y cols., 1979; Sheppard, Kronheim y Pimstone, 1979; Berelowitz, Dudlak y Frohman, 1982) y un aumento de los niveles de somatostatina en la circulación porta hipofisaria (Saito y Saito, 1980). Esto es consistente con el efecto inhibitor central de estos péptidos sobre la secreción de GH y con la observación de que la neutralización con antisuero antisomatostatina previene la supresión de GH inducida por la sustancia P (Chihara y cols., 1978 b).

La metionina- y leucina-encefalina no parecen tener un efecto directo sobre la liberación de somatostatina (Sheppard, Kronheim y Pimstone, 1979). Su actividad liberando GH es ejercida vía el GHRH hipotalámico (Ferland y cols., 1977; Wehrenberg y cols., 1983).

La administración intraventricular de bombesina es seguida de un aumento de los niveles de somatostatina en el sistema porta hipotalámico de rata, efecto dosis-dependiente (Abe y cols., 1981), que explica la reducción de los niveles de GH circulante inducidos por la bombesina en la rata (Tache, Brown y Collu, 1979). El VIP (Péptido Intestinal Vasoactivo) inhibe la liberación de somatostatina en hipotálamo in vitro (Epelbaum y cols., 1979) lo que concuerda con la observación de que este péptido estimula la liberación de GH in vivo.

La glucosa y las hormonas glucoreguladoras juegan un

importante papel en la modulación de la secreción hipotalámica de somatostatina. Berelowitz, Dudlak y Frohman (1982) han demostrado que la glucosa es un inhibidor de la secreción hipotalámica de somatostatina. Encontraron que la liberación de somatostatina desde el hipotálamo basal medio in vitro estaba inversamente relacionada a la concentración de glucosa en el medio de cultivo. La interferencia de la captación de glucosa mediante 3-O-metil-D-glucosa, florizina o cytochalasina B producía una estimulación de la liberación hipotalámica de somatostatina. La inhibición del metabolismo de la glucosa con 2-deoxy-glucosa estimulaba la liberación de somatostatina en una forma dosis-dependiente. Wass y cols. (1980) reportaron un aumento de los niveles de somatostatina periférica en plasma en el hombre, después del estímulo con hipoglucemia insulínica, pero no observaron cambios en la concentración de somatostatina después de estímulo con stress quirúrgico, aunque el origen de estas elevaciones de somatostatina periférica no está totalmente definido.

La administración intraventricular de glucagón produce un aumento dosis-dependiente de los niveles de somatostatina en la sangre del sistema porta hipotalámico de rata (Abe y cols., 1978). Sin embargo, la administración intravenosa de glucagón no tiene efecto sobre los niveles de somatostatina en la circulación portal (Abe y cols., 1981). De forma similar, los efectos del glucagón sobre la liberación de

somatostatina en cultivos de hipotálamos de rata son prácticamente inexistentes (Berelowitz, Dudlak y Frohman, 1982). La insulina per se es un estimulador de la liberación de somatostatina hipotalámica in vitro (Itoh, 1979; Berelowitz, Dudlak y Frohman, 1982).

Actualmente hay evidencias firmes que sugieren que la hormona de crecimiento (GH) es capaz de inhibir su propia secreción a través de un sistema de retroalimentación positiva de asa corta que opera sobre la liberación hipotalámica de somatostatina. Baker y Yen (1976) han reportado que la hipofisectomía disminuye el contenido hipotalámico de la somatostatina en ratas, y esto ha sido ampliamente corroborado (Hoffman y Baker, 1977; Berelowitz y cols., 1978 c; Fernández-Durango y cols., 1978; Kanatsuka y cols., 1979; Patel, 1979).

La concentración hipotalámica de somatostatina está aumentada en ratas normales tratadas con GH (Kanatsuka y cols., 1979; Patel, 1979). La GH administrada intraventricularmente es capaz de estimular la liberación de somatostatina a la circulación porta hipotalámica en ratas, de forma dosis-dependiente (Chihara y cols., 1981) y esta acción de la GH sobre la somatostatina se ejerce directamente, ya que puede ser observada en fragmentos hipotalámicos in vitro (Sheppard, Kronheim y Pimstone, 1978). Finalmente, el contenido reducido de la somatostatina en

ratas hipofisectomizadas puede ser reinstaurado a niveles normales después de la administración de GH (Kanatsuka y cols., 1979; Patel, 1979).

Además de estos efectos directos, la GH actúa sobre la liberación de somatostatina vía somatomedinas. Sheppard y cols. (1979) y Berelowitz y cols. (1981) mostraron que la somatomedina A purificada producía una liberación de somatostatina en el hipotálamo de rata in vitro.

Lumpkin, Negro-Vilar y McCann (1980) han postulado un sistema de retroalimentación ultracorto para la somatostatina sobre sí misma. Observaron que la administración intraventricular de somatostatina en ratas causaba un aumento paradójico de la liberación hipofisaria de GH, lo que fue interpretado como el resultado de una autoinhibición de la somatostatina endógena.

A pesar de los efectos conocidos de la somatostatina sobre la secreción de TSH, la modulación de la somatostatina hipotalámica por la TSH no ha sido demostrada. Sheppard, Kronheim y Pimstone (1978) no encontraron efecto de la TSH sobre la liberación de somatostatina en hipotálamo in vitro.

El sistema de retroalimentación de asa corta de la GH sobre la somatostatina establece una relación recíproca entre estas dos hormonas y la TSH, lo que explica un número de fenómenos clínicos que han sido observados desde hace tiempo. Se ha reportado que el tratamiento con GH en humanos

se asociaba a una disminución en la captación de I-131 y a una inhibición de la respuesta de TSH al TRH (Root y cols., 1973; Porter y cols., 1975; Connors, 1977). Y las infusiones de GH en el hombre y en el mono rhesus interfieren con la respuesta de GH al estímulo de hipoglucemia insulínica, arginina y vasopresina (Sakuma y Knobil, 1970; Abrams, Grumbach y Kaplan, 1971).

Lippe y cols. (1975) reportaron que en 6 niños tratados con GH exógena por déficit de esta hormona apareció hipotiroidismo secundario, que revirtió al cesar el tratamiento con GH. Esto sugiere que la GH administrada era la causante del hipotiroidismo, a través de estimular la liberación de somatostatina endógena, que a su vez inhibía la secreción de TSH. Nosotros estudiamos un grupo de 10 niños con déficit aislado de GH, sin tratamiento durante dos meses. En ellos, una infusión de GH produjo una significativa reducción de la respuesta de TSH tras estímulo con TRH, probablemente debida a un aumento del tono somatostatinérgico inducido por la GH. Ninguno de estos niños desarrolló hipotiroidismo cuando continuaron recibiendo tratamiento con GH (Gómez-Pan y cols., 1980).

Como indicaron Sheppard, Kronheim y Pimstone (1978) nosotros tampoco pudimos demostrar ningún efecto estimulador de la TSH sobre la actividad de la somatostatina endógena. La administración aguda a 6 sujetos normales de TSH bovina no

alteró la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica, sugiriendo no activación somatostatinérgica (Gómez-Pan y cols., 1980).

Relevancia fisiológica de la somatostatina.

Los estudios sobre la importancia fisiológica de la somatostatina están dificultados por gran número de problemas: la somatostatina tiene una distribución ubicua y ejerce un amplio espectro de acciones; no hay instrumentos farmacológicos específicos que modulen su secreción; y, lo que puede ser mas importante, las variaciones en sus niveles circulantes pueden no reflejar un hecho fisiológico ya que los efectos de la somatostatina no son exclusivamente realizados a distancia de su lugar de producción (endocrinos) sino también pueden ser efectuados a nivel local (paracrinos).

A nivel hipofisario se ha encontrado que la concentración de somatostatina es mas alta en el sistema porta hipofisario que en la circulación sistémica (Chihara, Arimura y Schally, 1979 a; Gillioz y cols., 1979) lo que sugiere un papel fisiológico de la somatostatina en el control de la secreción de la GH y de la TSH. Los experimentos que envuelven lesiones del área medial preóptica del hipotálamo anterior, o cortes del hipotálamo anterior,

reconocidos como zonas somatostatinérgicas, han demostrado una reducción del contenido de somatostatina de la eminencia media que resulta en una elevación de los niveles basales de GH y previene la reducción de los niveles de GH tras stress que se observa en ratas (Critchlow y cols., 1978; Rice, Abe y Critchlow, 1978).

Una ingeniosa aproximación para elucidar el posible papel fisiológico de la somatostatina consiste en administrar antisuero específico antisomatostatina a animales y determinar los efectos de subsiguientes neutralizaciones de la somatostatina endógena (Arimura, 1976). Así se produce una elevación de los niveles circulantes de GH y de TSH en ratas (Arimura y Schally, 1976; Arimura, Gordin y Schally, 1976; Arimura, Smith y Schally, 1976; Ferland y cols., 1976; Tanjasiri, Kozbur y Florsheim, 1976; Chihara y cols., 1978 b; Wehrenberg y cols., 1982 b; Wehrenberg y cols., 1983). Esta manipulación aumenta la respuesta de TSH al frío o al estímulo con TRH (Arimura y Schally, 1976; Arimura, Gordin y Schally, 1976; Ferland y cols., 1976), y previene la reducción de los niveles de GH después de stress en ratas (Arimura, Smith y Schally, 1976; Terry y cols., 1976), ayuno (Tannenbaum y cols., 1978) o después de la administración de metergolina (Arnold y Fernstrom, 1980). Resultados similares se han obtenido en perros (Schusdziarra y cols., 1978), ovejas (Varner, Davis y Reeves, 1980) y después de la

inmunización activa en primates (Steiner y cols., 1978).

Chihara y cols. (1978a) muestran que los picos espontáneos de GH que aparecen después de la inmunización pasiva antisomatostatina en ratas son abolidos después de la ablación del hipotálamo medial, sugiriendo un papel activo del GHRH endógeno. La administración concomitante de antisuero anti-TRH previene la elevación de TSH en ratas tratadas con suero antisomatostatina (Chihara y cols., 1978 b).

Ferland y cols. (1977) reportaron que los niveles de GH en ratas tratadas con antisuero antisomatostatina pueden ser incrementados por morfina y pentobarbital, sugiriendo que los opiáceos median esta acción sobre la liberación de GH vía el GHRH endógeno, un mecanismo que ha sido corroborado por Wehrenberg y cols. (1983).

Estos datos soportan firmemente el concepto de que la somatostatina ejerce un papel fisiológico en el control de la secreción de GH y de TSH.

NEURORREGULACION DE LA SECRECION
DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La secreción de hormonas hipotalámicas es modulada por diversos neurotransmisores. Los núcleos hipotalámicos productores de estas hormonas reciben terminales axonales que contienen dopamina, noradrenalina, serotonina y acetilcolina, clásicos neurotransmisores. Otras sustancias como el ácido gamma-amino-butírico, histamina y péptidos opiáceos alcanzan también los somas neuronales productores de hormonas hipotalámicas, contribuyendo asimismo a su modulación. La presencia de estas terminales en la eminencia media, area de almacenamiento de las hormonas hipotalámicas, sugiere que el paso de estas hormonas al torrente portal para alcanzar su órgano diana, la adenohipófisis, es también regulado por esta constelación de neurotransmisores.

El papel que cada neurotransmisor juega en la modulación de una determinada hormona es difícil de establecer. Clásicamente esta función se valoraba mediante experimentos de "disección farmacológica", esto es: utilizando fármacos agonistas o antagonistas. Pero el análisis de los resultados así obtenidos habría que matizarlo con un halo de escepticismo ya que no existían fármacos puros de acción única definida. Así, una misma droga puede poseer propiedades antiserotoninérgicas y a su vez ser un agonista

dopaminérgico. La dopamina, además de activar sus propios receptores posee actividad alfa y beta adrenérgica, o puede convertirse en noradrenalina en el tejido hipotalámico.

Existen numerosas revisiones sobre la neuroregulación de la secreción adenohipofisaria. En relación a la hormona de crecimiento es ya clásica la de Rose y Ganong (1980).

La síntesis y secreción de GH es el resultado neto de la interacción de dos hormonas hipotalámicas de naturaleza polipeptídica: Hormona liberadora de GH (GHRH, GRF o Somatocrinina) y hormona inhibidora de GH (GHRH, SRIF o Somatostatina). El análisis de esta interacción se describe más adelante. Los neurotransmisores pueden influenciar directamente la secreción de GH, pero fundamentalmente lo hacen a través de la modulación del balance GHRH/Somatostatina. A continuación, recordando las limitaciones expuestas más arriba, revisamos el posible papel de las vías de neurotransmisión involucradas en el control de la secreción de GH.

Catecolaminas.

Dopamina (DA).

Muller, Dal Pra y Pecile (19) demostraron que la administración intraventricular de dopamina (DA) producía una disminución de los niveles de GH en ratas.

En el hombre, la administración de DA o de sus

agonistas (L-Dopa, apomorfina, bromocriptina) a sujetos normales, produce estimulación de la secreción de GH (Boyd, Lebovitz y Pfeiffer, 1970; Brown y cols., 1973; Lal y cols., 1975 b; Wass, 1983) y aumenta la respuesta de GH al GHRH (Delitala y cols., 1987; Vance y cols., 1987). El estímulo dopaminérgico de la GH puede ser inhibido con pimozide (Liuzzi y cols., 1976), bloqueante específico dopaminérgico.

La infusión de dopamina disminuye la respuesta de GH a estímulos como la hipoglucemia insulínica y arginina (Woolf y cols., 1979; Bansal y cols., 1981).

Los bloqueantes dopaminérgicos como la metoclopramida son paradójicamente estimuladores de la secreción de GH pero ello puede ser debido a actuar vía la serotonina, o através de estímulos colinérgicos o catecolaminérgicos o bloqueando los receptores presinápticos que aumentan pues la síntesis y liberación de dopamina en el Sistema Nervioso Central (Cohen y cols., 1979). Producen según algunos trabajos una potenciación de la respuesta de GH al estímulo con GHRH (Giusti y cols., 1984) aunque en esto no coinciden otros autores (Jordán y cols., 1986 a; Delitala y cols., 1987).

Las células somatotropas poseen receptores para dopamina, sugiriendo que esta catecolamina puede actuar directamente a nivel adenohipofisario. Además, este neurotransmisor modula la secreción de GH estimulando la secreción de GHRH (Chihara y cols., 1986; Diéguez y cols.,

1987) e inhibiendo la secreción de somatostatina (Delitala y cols., 1987; Vance y cols., 1987).

Vía adrenérgica.

a) alfa-adrenérgica.

La deplección de catecolaminas con alfa-metilpara-tirosina suprime la liberación de GH (Martin y cols., 1978).

Blackard y Heidingsfelder (1968) demostraron que el bloqueo alfa-adrenérgico con fentolamina suprimía la respuesta de la GH al estímulo con hipoglucemia insulínica en humanos. La fentolamina sin embargo posee también propiedades simpatomiméticas e histaminérgicas, no es un antagonista puro alfa-adrenérgico. La adrenalina estimula la GH mas intensamente que la nor-adrenalina como se aprecia bloqueando la GH con con fenil-etanol-amina-N-metil-transferasa (Buonomo y cols., 1984). La secreción de GH inducida por hipoglucemia insulínica no es inhibida por prazosín (bloqueante alfa-1) (Tatar y Vigas, 1984) lo que indicaría mediación alfa-2-adrenérgica del estímulo insulínico sobre la GH.

La clonidina, estimulante alfa-2 a nivel central, produce un aumento de los niveles de GH (Lal y cols., 1975; Lanes y cols., 1982; Bramnert y Hokfelt, 1987). El efecto estimulador de la clonidina sobre la secreción de GH se abole

con anticuerpos anti-GHRH (Miki y cols., 1984) y con el pretratamiento con naloxona, lo que indicaría una interacción clonidina-receptores opioides (Brammet y Hokfelt, 1984). La clonidina parece actuar por una vía independiente de la GHRH-érgica. Así lo sugieren datos de Diéguez y cols. (1987) quienes observaron que el pretratamiento con GHRH en humanos abolía una ulterior respuesta de GH a su hormona liberadora, sin embargo, la capacidad de respuesta a la clonidina permanecía intacta.

El bloqueo alfa-adrenérgico puede inhibir simultáneamente la liberación de GHRH y estimular la secreción de somatostatina, resultando una potente inhibición de la secreción de GH: la administración de anticuerpos antisomatostatina restaura la respuesta de GH al GHRH suprimida por fenoxibenzamina (Chihara y cols., 1984).

b) Beta-adrenérgicos.

El bloqueante beta-adrenérgico propranolol produce un aumento de GH en sujetos asiáticos y no en los de raza caucásica (Massara y Camanni, 1972) y potencian la respuesta de GH a estímulos como la hipoglucemia insulínica (Abramson y cols., 1966), ejercicio (Hansen, 1971), glucagon (Mitchell y cols., 1971) y GHRH en ambas razas (Chihara y cols., 1985). In vitro, los receptores beta-adrenérgicos son estimuladores de la secreción de GH (Perkins y cols., 1983) actuando directamente sobre hipófisis en sus receptores, o a través de la inhibición de la somatostatina hipotalámica (Petrovic y cols., 1983).

Vía colinérgica.

Los agonistas muscarínicos estimulan la secreción de GH basal y la respuesta de GH al GHRH (Leveston y Cryer, 1980; Casanueva y cols., 1983; Massara y cols., 1986). La acetilcolina estimula la GH durante el sueño (Taylor y cols., 1985).

Los bloqueantes de los receptores muscarínicos, metescopolamina, atropina o pirenzepina, inhiben la secreción de GH tras estímulos fisiológicos como por ejemplo el sueño (Mendelson y cols., 1978; Taylor y cols., 1985; Peters y cols., 1986) o farmacológicos como L-Dopa, apomorfina, glucagon, encefalina FK 33-824, arginina, ejercicio físico, clonidina (Delitala y cols., 1983 a; 1983 b; Peñalva y cols., 1983; Casanueva y cols., 1984 a; Massara y cols., 1984; Casanueva y cols., 1986) y GHRH (Jordán y cols., 1986 a).

Sin embargo, la estimulación de GH producida por la hipoglucemia insulínica es solo parcialmente inhibida por los bloqueantes muscarínicos (Evans y cols., 1985; Diéguez, Page y Scanlon, 1988). Se ha postulado que la acetilcolina actuaría inhibiendo la somatostatina hipotalámica, y que los bloqueantes muscarínicos impedirían este efecto (Richardson y cols., 1980).

Y en el caso de la hipoglucemia insulínica, este estímulo estaría mediado por se por la inhibición de la somatostatina, por lo que los bloqueantes muscarínicos solo

parcialmente lograrían su efecto.

Los anticuerpos antisomatostatina abolen el efecto inhibitor de la atropina sobre la respuesta de GH al GHRH (Locatelli y cols., 1986). La pirenzepina abole totalmente los picos espontáneos nocturnos de GH, sin afectar los niveles plasmáticos de GHRH (Page y cols., 1987 b).

Los receptores nicotínicos producen efectos contrarios: sus bloqueantes potencian la respuesta de GH al estímulo con hipoglucemia insulínica y también los picos nocturnos de GH (Mendelson y cols., 1981).

Vía serotoninérgica.

El estímulo con serotonina es claramente estimulador de la GH en ratas (Murakami y cols., 1986) pero en humanos su papel no es tan claro aunque también se ha referido acción estimuladora de la GH (Imura y cols., 1973; Martin y cols., 1978). El 5-OH-triptófano, precursor de la 5-hidroxi-triptamina o serotonina, estimula los niveles de GH basal, pero hay que recordar que también es estimulador dopaminérgico. La quipazina o la fenfluramina, agonista de los receptores serotoninérgicos y estimulante de la 5-HT respectivamente, no modifican los niveles basales de GH (Sulaiman y Johnston, 1973; Parati y cols., 1980). Pero la fenfluramina también interfiere en la vía dopaminérgica y

abole la respuesta de GH a L-Dopa y propranolol, sin afectar a la respuesta de GH a la arginina (Casanueva y cols., 1984b).

La ciproheptadina, antagonista serotoninérgico, disminuye la respuesta de GH a estímulos como la hipoglucemia insulínica (Bivens y cols., 1973; Mendelson y cols., 1975) o el glucagon, L-Dopa o sueño (Chihara y cols., 1976; Smythe y Lazarus, 1974) pero hay que recordar que no es un fármaco solamente antiserotoninérgico, también posee propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas, y antidopaminérgicas (Rose y Ganong, 1980; Wass y cols., 1983).

Los fármacos orexiantes con ciproheptadina estarían contraindicados en pacientes con talla baja, excepto en el caso de tratamientos con GH exógena en los que han probado ser coadyuvantes en la ganancia ponderal.

Melatonina.

Segregada en la glándula pineal, su administración oral a sujetos normales estimula los niveles basales de GH y su respuesta a estímulos con GHRH (Valcavi y cols., 1987) e inhibe la respuesta de GH a la hipoglucemia o al L-triptófano, sin afectar la respuesta de GH a la apomorfina (Smythe y Lazarus, 1974; Koulu y Lammintausta, 1979 a) pero las dosis empleadas son muy superiores a las fisiológicas (Waldhauser y cols., 1984).

Los estudios mas fisiológicos han sido efectuados en pacientes ciegos. Presentan una respuesta de GH disminuida tras estímulo con L-Dopa (Bellastella y cols., 1977) y carecen de picos nocturnos de GH tras el sueño profundo (Krieger y Glick, 1971), quizás por alteraciones de su melatonina endógena (Diéguez, Page y Scanlon, 1988).

Histamina.

Los antagonistas H1-histaminérgicos reducen la respuesta de GH a la arginina pero no a la hipoglucemia insulínica (Pontiroli y cols., 1976). Su administración a sujetos normales produce una respuesta paradójica de GH al TRH (Knigge y cols., 1984), considerándose en conjunto estimuladores de la secreción de GH. Los antagonistas H2-histaminérgicos son poco efectivos sobre GH (Zanaboni y cols., 1984).

Acido Gamma Amino Butírico (GABA).

El valproato sódico (gabaérgico) inhibe la respuesta de GH inducida por diazepam y no modifica la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica (Koulu y cols., 1979 b; Abraham y cols., 1985) o al GHRH (Cabezas Cerrato y cols., 1987).

El baclofen, agonista de los receptores GABA-B, estimula la GH basal e inhibe la respuesta de GH al estímulo con

arginina e hipoglucemia (Cavagnini y cols., 1977).

El efecto estimulador gabaérgico sobre los niveles basales de GH es pues inhibidor de la respuesta de GH a estímulos, y parece ser debido a estimulación del GHRH hipotalámico ya que se abole en ratas mediante anticuerpos anti-GHRH (Murakami y cols., 1985).

En la Tabla adjunta se resumen los diferentes estímulos de la hormona de crecimiento y el papel de los neurotransmisores en la neuroregulación de la hormona de crecimiento.

TABLA VI - A

REGULACION FARMACOLOGICA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

I. SUSTANCIAS QUE ESTIMULAN LA SECRECION DE GH**A. AMINAS BIOGENAS****1. DOPAMINERGICAS**

APOMORFINA

BROMOCRIPTINA

2. ALFA-ADRENERGICAS

CLONIDINA

3. SEROTONINERGICAS

5-HIDROXI-TRIPTAMINA

B. OTROS NEUROTRANSMISORES**1. HISTAMINA (Antagonistas receptor H2)****2. GABA y BACLOFEN (y otros GABA-érgicos)****3. COLINERGICOS (Agonistas receptores nicotínicos)****C. AMINOACIDOS****1. Arginina****2. Leucina****3. Glicina****4. Isoleucina****5. Ornitina****D. PROSTAGLANDINA E₂****E. PEPTIDOS****1. GHRH****2. Vasopresina****3. Glucagón****4. Insulina (hipoglucemia)****5. Alfa-Melanotropina****6. Encefalinas y agonistas opiógenos****7. TRH****8. LHRH****9. VIP****10. Sustancia P, Neurotensina, CCK, Bombesina**

TABLA VI - B

REGULACION FARMACOLOGICA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

II. SUSTANCIAS QUE INHIBEN LA SECRECION DE GH

A. AMINAS BIOGENAS

1. Agonistas Beta--adrenérgicos
2. Melatonina
3. Dopamina
4. Dopaminérgicos (acromegalia)

B. PEPTIDOS

1. Somatostatina

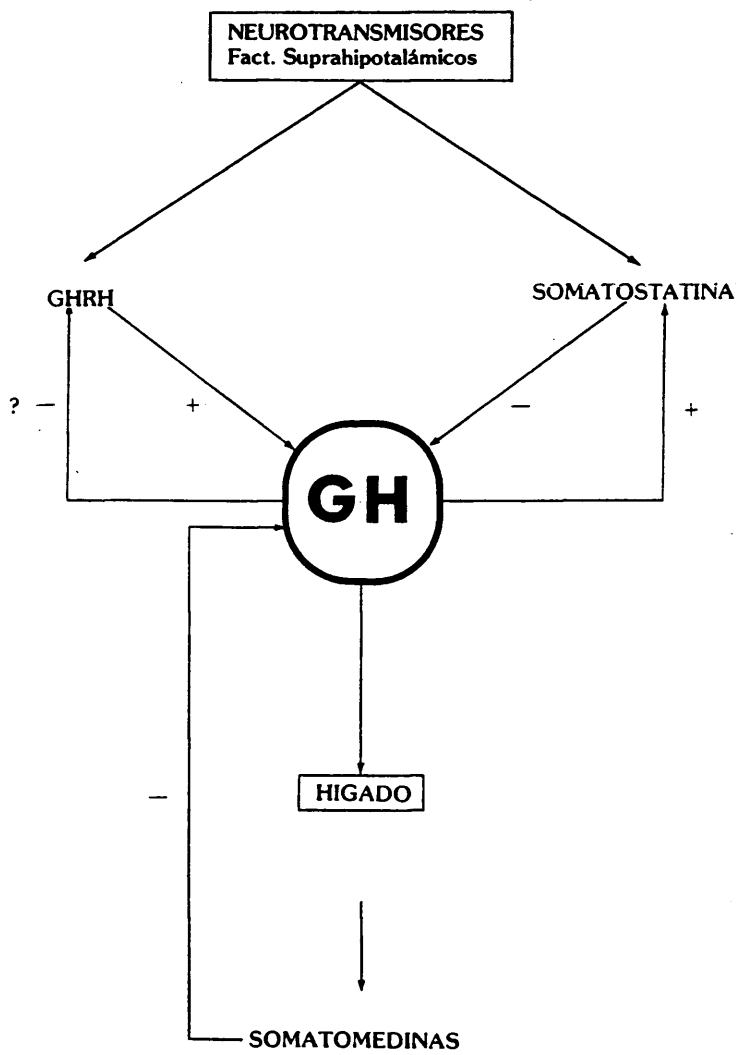
C. ALCOHOL

(Martin, 1986)

TABLA VII

NEUROTRANSMISOR O FARMACO	ACCION GHRH	MODELO / ANIMAL	REFERENCIA (AÑO)
EPINEFRINA icv	+	Rata (uretano) +antisuero-SS	Arimura y cols., (1984)
NOREPINEFRINA icv	+	Id.	Id.
DOPAMINA icv	=	Id.	Id.
ACETILCOLINA icv	=	Id.	Id.
SEROTONINA icv	=	Id.	Id.
SEROTONINA icv	+	Rata (móvil) +antisueroGHRH	Murakami y cols., (1986)
GABA icv	+	Id.	Murakami y cols., (1985)
FENILEFRINA	-	Rata (uretano) +antisuero-SS	Arimura y cols., (1984)
CLONIDINA icv	=	Id.	Id.
CLONIDINA	+	Rata (móvil) reserpinizada +antisuero-SS	Eden y cols. (1981)
CLONIDINA	+	Hipotálamo perfundido	Kabayama y cols., (1986)
CLONIDINA	=	Rata (móvil) glutamato mono sódico pretrat.	Katakami y cols., (1984)
CLONIDINA	=	Rata (móvil) +GHRH anti- suero	Miki, Ono y Shizume, (1984)

FIGURA 8



NEUROTRANSMISORES
NORADRENALINA
DOPAMINA
SEROTONINA
ENCEFALINAS

HORMONAS
TIROIDEAS
ESTROGENOS
ANDROGENOS
PROGESTERONA
GLUCOCORTICOIDES

METABOLICOS
GLUCOSA
AMINOACIDOS
LIPIDOS

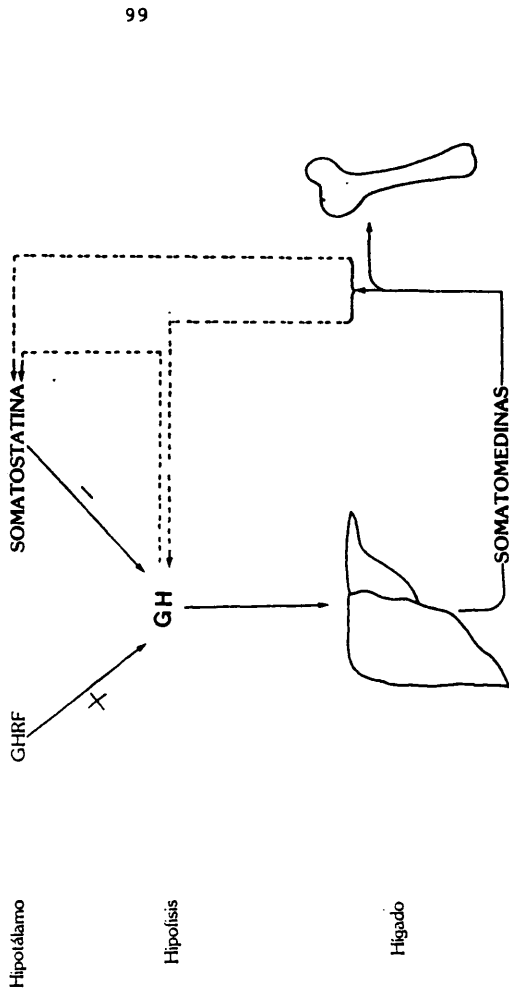


FIGURA 9

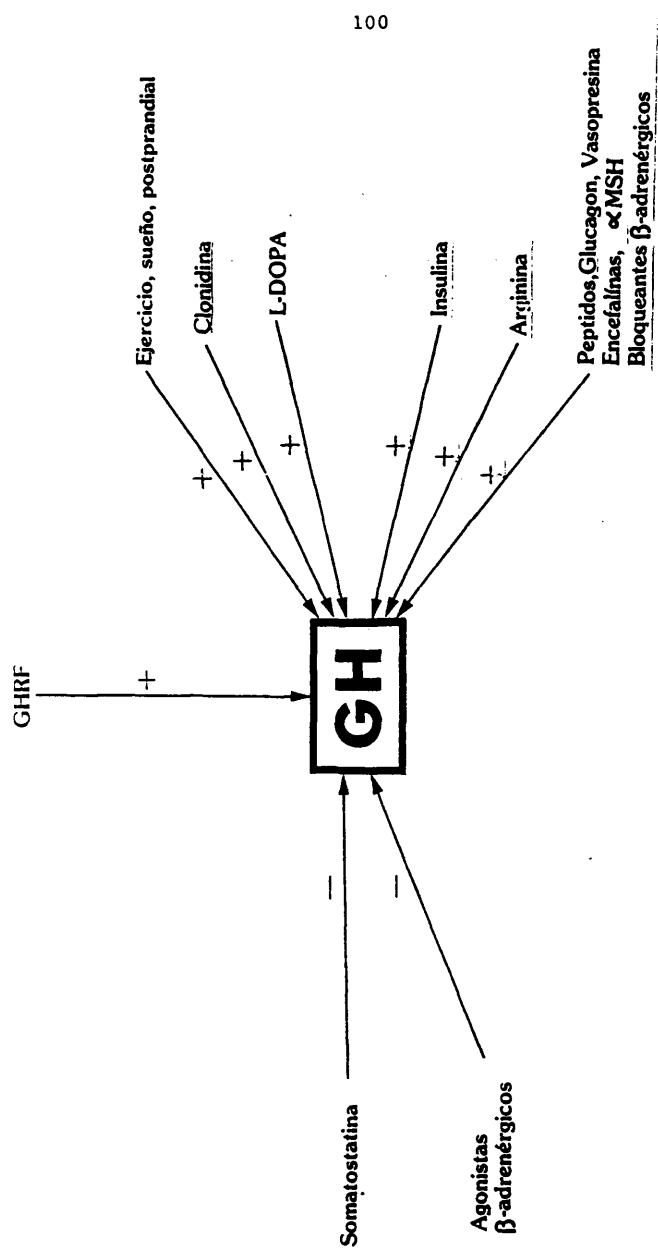


FIGURA 10

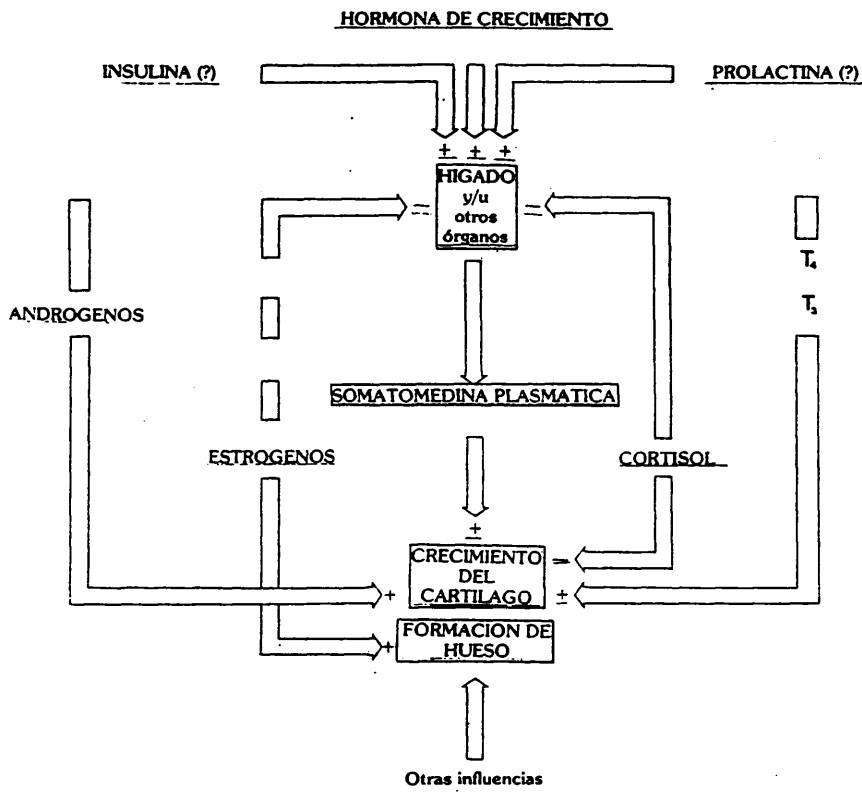


FIGURA 11

NEURORREGULACION DE LA SECRECION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO
INTERACCIONES GHRH/SOMATOSTATINA

La regulación de la secreción de la hormona de crecimiento (GH) se lleva a cabo mediante la interacción de dos hormonas hipotalámicas polipeptídicas: la somatostatina, de carácter inhibitor, y la hormona liberadora de GH, GHRH, GRF o somatocrinina. Estas hormonas son a su vez moduladas por neurotransmisores centrales e influenciadas por otras hormonas y por sustratos metabólicos periféricos (Martin, 1973; Weiner y Ganong, 1978; Scanlon y cols., 1979; Nistico y Scapagnini, 1980; Rose y Ganong, 1980; Root, 1980; Gómez-Pan y Rodríguez Arnao, 1983; Wass, 1983; Diéguez, Page y Scanlon, 1988; Brook, 1989), bien actuando directamente sobre la hipófisis o modulando la secreción del GHRH y la somatostatina.

El aislamiento, caracterización y síntesis de las dos hormonas directamente implicadas en el control de la secreción de GH ha enriquecido el arsenal diagnóstico y terapéutico endocrinológico y ha permitido estudiar más directamente su interrelación y el papel que ambas desempeñan en la neuroregulación de la secreción de GH.

La hormona de crecimiento se libera de forma pulsátil, con picos de secreción aproximadamente cada 180 minutos en ratas (Tannenbaum y Martin, 1976; Tannenbaum y Ling, 1984).

En el nadir espontáneo de la GH, la respuesta de esta hormona al GHRH exógeno es mínima, indicando un tono somatostatinérgico endógeno elevado en ese momento, como puede verse representado en el gráfico adjunto (modificado de Tannenbaum y Ling, 1984). Inmunizando pasivamente con anticuerpos antisomatostatina a los animales, se modifica positivamente la respuesta de GH. Este sencillo y elegante experimento pone de manifiesto el papel fisiológico de la somatostatina como inhibidor de la secreción de GH.

La importancia fisiológica del GHRH endógeno para producir GH de forma pulsátil fue demostrada bloqueando la secreción en pulsos de la GH con anticuerpos monoclonales anti GHRH y restaurando los pulsos de GH mediante GHRH exógeno (Wehrenberg y cols., 1982 b; Tannenbaum y cols., 1983).

El GHRH es el principal modulador de la secreción de GH especialmente en cuanto se refiere a sus fases secretoras episódicas que caracterizan los patrones pulsátiles fisiológicos de esta hormona (Willoughby y cols., 1983).

Eikelboom y Tannenbaum (1983) describieron cómo las lesiones ventromediales del hipotálamo abolían la secreción pulsátil de GH, por destrucción de las neuronas secretoras de GHRH.

Luben y cols. (1982), mediante anticuerpos monoclonales específicos contra el GHRH de rata neutralizaban los efectos de una preparación altamente purificada de GHRH.

El GHRH regula su propia actividad a través de mecanismos de retroalimentación (feed-back). El circuito ultracorto de feed-back negativo ha sido puesto de manifiesto por Lumpkin, Samson y McCann (1985) quienes observaron que, en la rata, la administración intraventricular de dosis mínimas de GHRH en lugar de estimular disminuían la secreción de GH. El GHRH regula también su propia actividad mediante el estímulo de la secreción de su hormona antagonista, la somatostatina. Wehrenberg y cols. (1982 b; 1983) han obtenido pruebas sobre el papel antagonista fisiológico entre la somatostatina y el GHRH en el control de la GH: La administración en ratas conscientes y con movilidad libre de pequeñas dosis de GHRH sintético, entre las fases de secreción espontánea de dicha hormona, no lograban respuestas de GH, debido al aumento de la somatostatina endógena, lo que se comprobó al administrar un pretratamiento con antisuero antisomatostatina y detectar un aumento significativo de GH.

La administración de anticuerpos monoclonales anti GHRH bloquea la secreción pulsátil de GH, lo que constituye una prueba del papel fisiológico del GHRH endógeno en la regulación de la hormona de crecimiento (Wehrenberg y cols., 1982 a).

Aguila y McCann (1985) reportaron que la incubación de fragmentos de eminencia media de rata en presencia de concentraciones fisiológicas de GHRH producía una liberación dosis dependiente de somatostatina al medio.

La secreción de la GH estimulada por el GHRH a su vez también modula a la hormona hipotalámica estimuladora, mediante regulación negativa por el aumento de somatomedinas (IGF I e IGF II, factores de crecimiento). Berelowitz y cols. (1981) demostraron que la administración de una preparación purificada de somatomedinas era capaz de suprimir los niveles circulantes de GH en la rata. Estos resultados fueron corroborados por Ceda y cols. (1985) que comunicaron que las somatomedinas inhiben la secreción basal y estimulada por GHRH en cultivos de células hipofisarias de adenomas productores de GH humanos. Además de su efecto directo hipofisario las somatomedinas inhiben la secreción de GH cuando son administradas intracerebroventricularmente en ratas (Tannenbaum, Guyda y Posner, 1983) sugiriendo un efecto inhibitorio de la secreción del GHRH hipotalámico. A nivel de las membranas plasmáticas hipofisarias han sido identificados receptores específicos para somatomedinas, sugiriendo que la adenohipófisis es un órgano diana para esta familia de péptidos promotores del crecimiento (Goodyer y cols., 1984; Rosenfeld y cols., 1984).

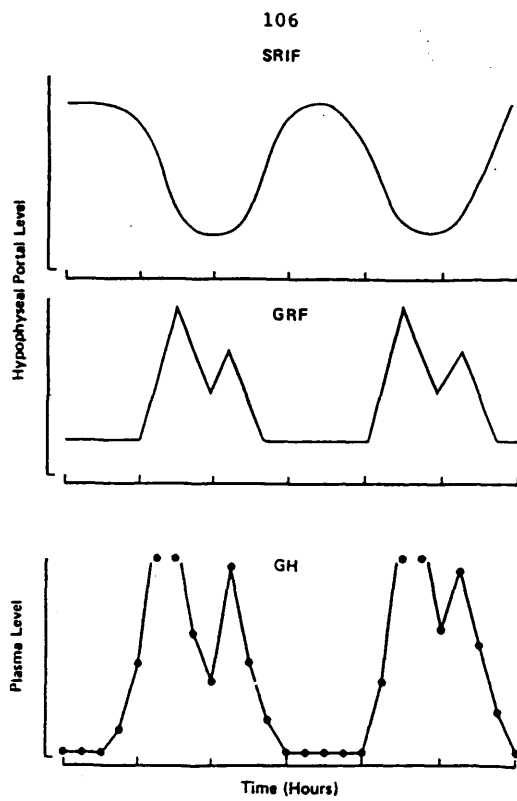


FIGURA 12

Representación esquemática de la secreción rítmica de GHRH y somatostatina (SRIF). Efecto sobre la secreción de GH. (Tannenbaum y Ling, 1984)

107
SIGNIFICADO FISIOLÓGICO DEL GHRH

Los estudios de interrelación GHRH/Somatostatina expuestos más arriba ya otorgan un papel fisiológico al GHRH en el control de la secreción de GH. El fundamento biológico de la función del GHRH como promotor de crecimiento es, asimismo, evidente.

Los experimentos originales de Seymour Reichlin en 1960 ya demostraron la necesidad de este factor hipotalámico para lograr un crecimiento normal. Los animales a los que habían producido una lesión hipotalámica en la zona de las neuronas identificadas posteriormente como secretoras del GHRH, eran incapaces de crecer adecuadamente, comparados a animales de su misma camada (Reichlin, 1960). Estos experimentos fueron corroborados destruyendo las neuronas productoras de GHRH con glutamato monosódico (Wehrenberg y cols., 1984).

El tratamiento con antisuero anti GHRH durante 16 días, en ratas jóvenes, disminuye significativamente el crecimiento somático de estos animales, y además reduce su ganancia ponderal en un 48 % diario (Wehrenberg, Bloch y Phillips, 1984). Clark y Robinson (1985) aceleraron el crecimiento lineal de ratas mediante la administración de GHRH exógeno de forma pulsátil.

POTENCIA Y ESPECIFICIDAD DEL GHRH

La actividad biológica se encuentra localizada en el fragmento 1-21 N-terminal (Wehrenberg y Ling, 1983; Gelato y Merriam, 1986).

La potencia in vivo de distintas formas de GHRH ha sido comparada por Wehrenberg y Ling (1983): Administrando este péptido a ratas canuladas, pretratadas con anticuerpos anti-somatostatina y anti-GHRH, demostraron que tanto el hp GHRH 1-37, hp GHRH 1-40 y hp GHRH 1-44 eran equipotentes, con mucha menor actividad para el GHRH 1-28 y con inactividad en el fragmento 1-24. Grossman y cols. (1984) han estudiado las acciones del GHRH 1-40 y del GHRH 1-29, encontrando que producen un estímulo similar de GH tanto en sujetos normales como en pacientes con déficit de GH idiopático.

Losa y cols. (1984) describen que la administración de 50 mcg i.v. de GHRH 1-44, GHRH 1-40 y GHRH 1-29 resulta en una estimulación similar de GH.

Las curvas dosis respuesta de administración del GHRH han sido estudiadas en primates y en humanos.

Para el GHRH 1-44 la dosis media máximamente efectiva (ED 50) en el hombre era de 0.4 mcg/Kg y de 0.2 mcg/Kg para mujeres (Gelato y cols., 1984).

La dosis de 1 mcg/Kg presenta el máximo efecto (Gelato y cols., 1984; Gelato y Merriam, 1986). Dosis mayores no producen un pico máximo de GH superior, aunque sí tienen una

duración de acción mas prolongada (Vance y cols., 1984). Las potencias de GHRH 1-44, 1-40 y 1-29 son equiparables (Losa y cols., 1984; Gelato y Merriam, 1986).

La administración del GHRH produce específicamente aumento de los niveles de GH (Wehrenberg y cols., 1984; Sheldon y cols., 1985) sin sinergismo ni antagonismo con otras hormonas hipotalámicas.

En algunos trabajos se ha reportado un aumento de prolactina (PRL) tras la administración de GHRH: así, Gelato y Merriam (1986) refieren que la PRL se eleva a dosis superiores de 10 mcg/Kg de GHRH en adultos normales y en primates. Estos efectos se detectaron in vivo (Gelato y cols., 1984) pero no in vitro (Almeida y cols., 1984).

Law y cols.(1984) han publicado que tras la administración de GHRH in vitro a células de hipófisis ovinas se producía una ligera elevación de PRL, lo que podría explicarse por la interacción del GHRH con los receptores del péptido intestinal vasoactivo (VIP), potente secretor de PRL (Cronin y Thorner, 1989).

DETERMINACION PERIFERICA DE GHRH

Los niveles plasmáticos y en otros fluidos orgánicos son determinados por técnicas de radioinmunoanálisis. Los niveles basales de GHRH en adultos son de 10 - 70 pg/ml, sin

diferencia entre ambos sexos (Penny y cols., 1984; Saito y cols., 1984; Thorner y cols., 1985). Niveles de 11 - 54 pg/ml se han detectado en líquido cefalo-raquídeo (LCR) tanto en adultos como en niños en edad de crecimiento y sin alteraciones endocrinas (Kashio y cols., 1985).

Los niveles de GHRH están elevados en sangre del cordón, sin correlación con elevaciones de GHRH en la sangre materna (Saito y cols., 1984). Hay una elevación de los niveles circulantes del GHRH que precede al aumento de GH observado en la fase inicial de ondas lentas del sueño (Saito y cols., 1984).

Tras la administración de L-Dopa (500 mg oral) se detecta un aumento de GHRH dos o tres veces sobre las cifras basales, a los 40 - 80 mins de la ingestión del fármaco, con elevación de las cifras de GH a los 120 mins, por lo que parece indicarse que el estímulo con L-Dopa es mediado por aumento del GHRH endógeno (Saito y cols., 1984).

Las cifras basales de GHRH reportadas en niños normales y en pacientes con retraso de talla constitucional no son discriminativas, habiendo sido reportadas cifras entre 8 y 148 pg/ml (Donnadieu y cols., 1985).

Los niveles de GHRH en LCR en niños normales son de 29 ± 2 pg/ml, pero en pacientes con déficit idiopático de GH están disminuidos estos valores (15 ± 1 pg/ml) (Evans y Thorner, 1989).

Kashio y cols. (1985) estudiaron cinco niños con germinomas hipotalámicos que producían déficit de GH y en ellos las cifras de GHRH eran indetectables.

La posibilidad de determinar GHRH en plasma y el hecho de que la acromegalia pudiera estar causada por producción ectópica de GHRH (Gómez-Pan y cols., 1979) ha llevado a diversos grupos a determinar las cifras de GHRH en amplios grupos de sujetos acromegálicos, para intentar elucidar el porcentaje correspondiente a elevaciones del GHRH endógeno. Penny y cols. (1984) refieren que de un grupo de 80 pacientes estudiados, 76 correspondían a cifras basales similares a las de sujetos normales. De los cuatro pacientes identificados con GHRH elevado solamente en un caso fue posible identificar un tumor ectópico productor de GHRH.

Otro grupo de 177 pacientes con acromegalia ha sido estudiado por Thorner y cols. (1985), demostrando GHRH en tres de los casos, todos ellos con un tumor productor de GHRH ectópico. En ellos, las cifras de GHRH basal eran del orden de ng/ml, cuando en sujetos normales son de pg/ml. Cifras normales o escasamente elevadas de GHRH no excluirían sin embargo una causa de producción ectópica, ya que solamente son necesarios 300 pg/ml de GHRH plasmático para estimular excesivamente la producción de GH (Evans y Thorner, 1989).

ESTIMULOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO.
MODIFICACIONES DEL GHRH PLASMÁTICO.

1. Estimulo con Levo-Dopa.

La administración de Levo-Dopa produce una elevación de los niveles de GH que es precedida por un aumento del GHRH plasmático (Donnadieu y cols., 1985; Chihara y cols., 1986; Masuda y cols., 1986) con relación directa entre los niveles de GHRH y el posterior pico máximo de GH (Donnadieu y cols., 1985).

La estimulación dopaminérgica de GH es mediada por un incremento del GHRH hipotalámico (Diéguez y cols., 1987) y una disminución de la liberación de somatostatina (Delitala y cols., 1987; Vance y cols., 1987).

Los elevados niveles de GHRH tras la administración de Levo-Dopa podrían reflejar el aumento previo del GHRH hipotalámico y su elevación posterior en el sistema porta hipofisario y en la circulación sistémica.

2. Glucosa plasmática y regulación del GHRH.

En humanos, el aumento de los niveles de glucemia reduce los niveles basales de GH y su respuesta a estímulos. La hipoglucemia producida, por ejemplo, por la administración de insulina i.v., es un potente estimulador de la GH (Roth y

ESTIMULOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

HIPGLUCEMIA INSULINICA	Roth y cols., 1963
L-DOPA	Boyd y cols., 1970
GLUCAGON	Vanderschueren-Lodeweyckx y cols., 1974
CLONIDINA	Gil-Ad y cols., 1979
PROSTAGLANDINA E ₂	Hamilton y Hussain, 1979
BOMBESINA	Bickwell y Chapman, 1983
ARGININA	Burday, Fine y Schalch, 1968
ORNITINA	Knopf y cols., 1965
SUERO	Takahaishi, Kipnis y Daughaday, 1968
EJERCICIO FISICO	Lacey, Hewison y Parkin, 1973

TABLA VII

cols., 1963). En ratas, sin embargo, la hipoglucemia disminuye los niveles de GH (Tannenbaum y cols., 1976).

La respuesta de GH al estímulo con hipoglucemia insulínica en el hombre no está mediada por el aumento de GHRH. Las respuestas de GH a administraciones consecutivas de GHRH son abolidas con tratamiento previo con GHRH, pero no al producir nuevamente hipoglucemia insulínica (Shibasaki y cols., 1985; Schulte y cols., 1986; Vance y cols., 1986).

La hipoglucemia insulínica ejerce un efecto aditivo sobre la liberación de GH al administrarla simultáneamente con GHRH (Page y cols., 1987 a).

Es posible que la hipoglucemia insulínica y el GHRH actúen sobre distintos pools de GH fácilmente liberable, situados en las células somatotropas, y que el pretratamiento con GHRH induzca una depleción del pool sensible al GHRH sin afectar al pool sensible a la hipoglucemia (Salvador y cols., 1985; Diéguez, Page y Scanlon, 1986). Se ha reportado elevación del GHRH tras hipoglucemia insulínica en sujetos normales pero no en pacientes con déficit idiopático de GH (Kashio y cols., 1986; Masuda y cols., 1986).

La hipoglucemia insulínica podría estimular la GH mediante inhibición de la somatostatina endógena (Jordán y cols., 1986 a; Vance y cols., 1986) pero otros factores no identificados y distintos del GHRH podrían estar implicados

(Shibasaki y cols., 1985).

Tras la ingesta de glucosa oral hay una primera fase de 60 minutos que puede reflejar la liberación de GHRH gastrointestinal (Sopwith y cols., 1985; Sopwith y cols., 1986 a). Esta elevación de GHRH puede ser inhibida mediante somatostatina (Sopwith y cols., 1986 b).

3. Estímulo con aminoácidos.

La ornitina y la arginina estimulan la liberación de GH sin mediación previa del GHRH (Donnadieu y cols., 1985; Chihara y cols., 1986; Masuda y cols., 1986).

4. Ácidos grasos libres.

Su administración reduce la respuesta de GH a diversos estímulos: hipoglucemia insulínica, ejercicio, Levo-Dopa, clonidina, arginina, sueño y GHRH (Imaki y cols., 1985) lo que también se observa en pacientes con ácidos grasos libres elevados o hipertrigliceridemia (Muggeo y cols., 1975). Esta acción es probablemente debida a aumento de la somatostatina, ya que se evita administrando anticuerpos antisomatostatina (Imaki y cols., 1986). Una acción directa hipofisaria no estaría sin embargo excluida (Basset y Gluckman, 1986; Casanueva y cols., 1987).

5. Estimulo de GH con opioides.

Este efecto está mediado por el GHRH ya que el pretratamiento con anticuerpos anti GHRH impide la esperada elevación de GH (Miki y cols., 1984).

6. Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH).

El estímulo con TRH produce elevación de la GH en situaciones patológicas como acromegalia, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus, cirrosis, malnutrición, insuficiencia renal crónica, talasemia y trastornos psiquiátricos (depresión, esquizofrenia, anorexia nerviosa) (Scanlon y cols., 1983; Diéguez y cols., 1988; Gómez-Pan y cols., 1975; Gómez-Pan y cols., 1979).

GHRH COMO TEST DIAGNOSTICO

La hormona hipotalámica estimuladora de la hormona de crecimiento (GHRH) es el mas potente y específico secretagogo de GH en humanos.

Su administración i.v. a dosis entre 0.1 y 3.3 mcg/Kg origina una rápida y específica respuesta de GH con un pico entre los 15 y los 60 mins, con retorno a los niveles basales de GH entre los 60 y los 120 mins, en sujetos normales (Borges y cols., 1983; Gelato y cols., 1983; Rosenthal y cols., 1983; Evans y cols., 1984; Gelato y Merriam, 1986).

La mayoría de los pacientes (80-90 %) con el previamente denominado síndrome de "déficit idiopático de GH" han demostrado ser capaces de responder al estímulo con GHRH segregando GH con niveles superiores a 10 ng/ml, considerados como respuesta normal. La administración de GHRH puede ser aguda, mediante un bolo i.v. o s.c., o bien ser preciso en determinados casos una administración repetida ("priming" o cebamiento), indicando que la hipófisis de estos pacientes está intacta pero en estado de reposo. La definición actual de este síndrome debería ser reemplazada a la luz de los conocimientos actuales por el de "déficit o insuficiencia de GHRH" (Borges y cols., 1983; Grossman y cols., 1983, 1984; Laron y cols., 1984; Rogol y cols., 1984; Schriock y cols., 1984; Takano y cols., 1984; Chihara y cols., 1985; Rodríguez Arnao y cols., 1985; Thorner y cols., 1986; Rodríguez Arnao,

Caso Peláez y Gómez-Pan, 1987; GHRH Multicentre Study Group, 1987; Smith y Brook, 1987).

Cuanto mas prolongada ha sido la deficiencia o insuficiencia del GHRH como causa del déficit de GH, tanto peor es la respuesta de GH al estímulo agudo con GHRH, requiriendo el cebamiento o administración repetida de GHRH para lograr la respuesta positiva.

En el estímulo agudo con GHRH la dosis mínima necesaria es de 1 mcg/Kg i.v. (Thorner y cols., 1983). El cebamiento o "priming" se realiza mediante dosis de 0.3 mcg/Kg cada 3 horas durante 5 días, o en inyección subcutánea de 5 mcg/Kg/día durante 5 días, repitiendo el estímulo agudo i.v. el último día. (Thorner y cols., 1984; Moreno y cols., 1988).

ADMINISTRACION SUBCUTANEA DE GHRH

El GHRH es también activo cuando se administra subcutáneamente (s.c.), mostrando un patrón de respuesta similar al del estímulo por vía intravenosa (i.v.), aunque dosis al menos cinco veces mayores son necesarias.

Sassolas y cols. (1985) han comparado los niveles plasmáticos de GHRH 1-44 inmunoreactivo después de la administración de GHRH a dosis de 100, 300 y 600 mcg en sujetos normales. Las respuestas de GH eran no significativas después de las dos primeras dosis, pero el perfil de respuesta inducido por la tercera dosis era comparable en

tiempo y magnitud al obtenido después de administrar 200 mcg i.v. Utilizando GHRH 1-29 por vía s.c. deben igualmente administrarse dosis 4-5 veces superiores a las empleadas por vía i.v. (Ross y cols., 1987; Rodríguez Arnao y cols., 1989).

La administración de GHRH 1-29 s.c. produce un pico de respuesta de GH muy rápido, a los 5 -15 mins de su administración, sugiriendo una difusión muy rápida del péptido.

Thorner y cols. (1985) reportaron que los niveles plasmáticos de GHRH obtenidos después de su administración s.c. a sujetos normales son 60 veces menores que los hallados tras su administración i.v, a igualdad de dosis.

TABLA VIII

REFERENCIA	GHRH	mcg/Kg i.v.	N	PICO GH ng/ml ($\bar{X} \pm ES$)
Thorner y cols., 1983	1-40	1.0	6	20.4 \pm 6.5
Evans y cols., 1984	1-40	3.3	10	25.0 \pm 7.0
Vance y cols., 1984	1-40	0.1	6	11.4 \pm 2.8
		0.3	6	14.6 \pm 1.7
		1.0	6	17.0 \pm 3.0
		3.3	6	14.5 \pm 8.4
		10.0	5	15.6 \pm 6.2
Rosenthal y cols., 1983	1-44	0.5	5	26.6 \pm 10.0
		5.0	6	24.4 \pm 4.0
		10.0	5	26.6 \pm 6.0
Gelato y cols., 1984	1-44	0.01	6	4.0
		0.1	7	11.0
		1.0	8	34.0
		10.0	6	36.0
Sassolas y cols., 1983	1-44	mcg	N	MEDIA GH ng/ml Y RANGO
		75	10	21.4 (10.0 - 29.0)
		150	10	27.8 (7.7 - 54.9)
		300	10	20.8 (5.4 - 36.3)
		600	10	23.0 (10.7 - 48.7)

BELACION DOSIS DE GHRH/RESPUESTA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO AL ESTIMULO.

TABLA IX

EDAD CRONOLÓGICA (AÑOS)	PICO DE GH ng/ml ($\bar{X} \pm ES$)
20 - 29	29.6 \pm 7.2
30 - 39	30.2 \pm 10.0
40 - 49	9.7 \pm 2.3
50 - 59	10.9 \pm 2.4
60 - 69	8.4 \pm 2.2
70 - 79	8.1 \pm 2.8

RESPUESTA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) AL ESTIMULO
CON GHRH (1-44) (100 mcg i.v.) SEGUN LA EDAD CRONOLÓGICA
(Shibasaki y cols., 1984)

TABLA X

GHRH (1-44) (1 mcg/Kg i.v.) (n=45 niñas). Pico GH ng/ml ($\bar{X} \pm ES$)

ESTADIO DESARROLLO

I	30 \pm 7
II	29 \pm 10
III	23 \pm 5
IV	27 \pm 7
V	26 \pm 8

GHRH (1-44) (1 mcg/Kg i.v.) (n=40 niños). Pico GH ng/ml ($\bar{X} \pm ES$)

VOLUMEN TESTICULAR (c.c.)

- 5	32 \pm 5
5 - 12	30 \pm 17
13 - 20	18 \pm 4
+ 20	33 \pm 8

RESPUESTA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO AL ESTIMULO CON GHRH
EN LAS DIVERSAS ETAPAS DE LA PUBERTAD (Gelato y cols., 1985)

G H R H	mcg/Kg/día	número de casos	GH (ng/ml)	REFERENCIA
1 - 44	1 - 2	28	+ 10.0	Takano y cols.,1984
1 - 44	5	16	27.2 ± 3.5	Schriock y cols.,1984
1 - 44	1	3	18.0 - 100.0	Laron y cols.,1984
1 - 40	3.3	18	17.6 ± 1.9	Rogol y cols.,1984
1 - 40	1	10	10.0 - 45.0	Pintor y cols.,1984

123

RESPUESTA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO AL ESTIMULO CON GHRH EN NIÑOS CORTOS DE TALLA

TABLA XI

GHRH COMO TEST DIAGNOSTICO EN
PACIENTES CON DEFICIT IDIOPATICO DE GH

La síntesis del GHRH ha permitido realizar que los pacientes con "déficit de GH" puedan ser capaces de responder secretando GH endógena al estímulo con su hormona hipotalámica liberadora. Ya describió Merimée en 1972 que la hipófisis de pacientes con "déficit de GH idiopático" presentaba gránulos de secreción de GH con los somatotropos en estado de reposo.

La estimulación con GHRH permite distinguir entre pacientes con déficit de GH de origen hipofisario y de etiología hipotalámica o suprahipofisaria (déficit o insuficiencia del GHRH, exceso de somatostatina, alteraciones en el control de los neurotransmisores reguladores de la secreción de GH).

La mayoría de los anteriormente denominados "déficit de GH" idiopáticos, son realmente de causa suprahipofisaria, ya que la respuesta al GHRH exógeno es positiva (Grossman y cols., 1983 b; Thorner y cols., 1983; Rogol y cols., 1984; Schriock y cols., 1984; Chatelain y cols., 1985; Chihara y cols., 1985 b; Gelato y cols., 1985 c; Van Vliet y cols., 1985). Según las diversas series de pacientes publicadas la respuesta positiva, considerada como respuesta de GH superior

a 10 ng/ml, se encuentra en un 60 - 80 % del total, aumentando el porcentaje a un 85 % después de realizar el priming con GHRH en los casos inicialmente negativos (Thorner, 1989)

UTILIZACION DIAGNOSTICA DEL GHRH EN PATOLOGIA HIPOFISARIA

La administración combinada de las hormonas liberadoras hipotalámicas puede ser utilizada de manera fácil y sencilla para estudiar la reserva adenohipofisaria: carece de efectos secundarios importantes y de contraindicaciones (Mortimer y cols., 1973; Sheldon y cols., 1985). Las dosis empleadas son:

- CRH 1 mcg/Kg
- GnRH 100 mcg
- GHRH 1 mcg/Kg
- TRH 200 mcg

La respuesta a estos estímulos combinados, intravenosos, es similar si se realizan separadamente, al carecer de sinergismo sus acciones en sujetos normales.

La respuesta de GH al estímulo con GHRH ha sido estudiada en pacientes con prolactinomas, adultos, previa radiación externa hipofisaria. Grossman y cols. (1984) describen 6 casos en los que la respuesta de GH al estímulo con hipoglucemia insulínica estaba ausente y sin embargo respondían con valores de GH superiores a 10 ng/ml tras estímulo con GHRH i.v., utilizando tanto GHRH 1-40 como GHRH 1-29, a dosis de 200 mcg i.v. Esto indica que la alteración producida por la radioterapia se había producido a nivel suprahipofisario, lesionando las neuronas hipotalámicas productoras de GHRH.

El tiempo transcurrido entre el comienzo de la lesión hipotalámica que origina el déficit de GH y la administración exógena de GHRH condiciona la intensidad de la respuesta a este estímulo. Así, los pacientes adultos ya diagnosticados en su infancia de "déficit de GH idiopático" responden a la administración de GH con GHRH exógeno de forma negativa en la primera ocasión, precisando una administración repetida y continua de GHRH ("priming" o cebamiento) para lograr una respuesta normal de GH tras GHRH (Borges y cols., 1983; 1984; Grossman y cols., 1984; Wood y cols., 1984; Moreno y cols., 1987; 1989). En pacientes con radioterapia hipofisaria por diversas causas, la respuesta de GH al estímulo con GHRH era menor cuanto más tiempo había transcurrido desde el tratamiento con radioterapia,

respondiendo sus somatotropos en estado de reposo después de varias administraciones de GHRH (Ahmed y Shalet, 1984; Chatelain y cols., 1985; Lustig y cols., 1985; Blacklay y cols., 1986).

Este "priming" o cebamiento puede realizarse administrando 0.33 mcg/Kg de GHRH cada 3 horas por vía i.v., durante 5 días y con estímulo agudo de GHRH a dosis de 10 mcg/Kg, antes y después de la infusión pulsátil de GHRH (Borges y cols., 1984). Puede realizarse de forma más sencilla mediante administración de GHRH s.c. a dosis de 5 - 10 mcg/Kg, durante 7 días, con realización del test agudo con GHRH i.v. antes y después de este periodo de tiempo (Grossman y cols., 1984; Johnston, Davies y Prescott, 1985; Moreno y cols., 1987; 1989).

TABLA XII

EFECTOS SECUNDARIOS	Número de casos			
Rubor facial transitorio				81
Sensación de opresión torácica				4
Palidez cutánea				7
Gusto metálico				8
Cefalea				8
Náusea				8
MODIFICACIONES DE LA TENSION ARTERIAL (\pm 20 mm Hg)				
Hipotensión	(5 min)	2	(120 min)	6
Hipertensión		2		4
MODIFICACIONES DEL PULSO ARTERIAL (\pm 20 ppm)				
Bradycardia	(5 min)	3	(120 min)	6
Taquicardia		4		4

TOLERANCIA A LA ADMINISTRACION DE GHRH (1-44) i.v. (2 mcg/Kg) en 574 niños.

(Chatelain y cols., 1987)

ESPECIFICIDAD DEL ESTIMULO DE GH CON GHRH

La administración de GHRH estimula la hormona de crecimiento (GH) de forma específica (Thorner y cols., 1983; Gelato y cols., 1983; Rosenthal y cols., 1983; Takano y cols., 1984) no encontrando modificaciones de otras hormonas adenohipofisarias (prolactina, gonadotrofinas, tirotrófina, corticotrofina) ni de los niveles de insulina ni de glucemia durante las pruebas. Vance y cols. (1984) estudian la respuesta de péptido P, motilina, glucagon e insulina, colecistoquinina, gastrina, somatostatina y péptido gastrointestinal, sin encontrar variaciones durante la administración de GHRH 1-40, a dosis de 1 a 10 mcg/Kg i.v. Según Gelato y cols. (1984) tampoco se modifican con el GHRH las beta-endorfinas.

GHRH. EFECTO SOBRE PROLACTINA

Borges y cols. (1983) describen un aumento de los niveles de prolactina, que pasa de valores de 6 ng/ml a 10 ng/ml durante el test de GHRH. Pintor y cols. (1983) después de una dosis aguda intravenosa de GHRH refieren una disminución de las cifras de prolactina, basales de 8 ng/ml son de 2 ng/ml a los 180 minutos de la prueba, sin embargo estas cifras son compatibles con el descenso fisiológico circadiano de la prolactina. Para Van Vliet y cols. (1985) las basales de prolactina de 200 mcU/ml son al final de la

prueba con GHRH de 86 mcU/ml igualmente compatibles con el ritmo circadiano fisiológico. Chatelain y cols. (1985) tras la administración de GHRH 1-44 a dosis de 2 mcg/Kg i.v. encuentran una elevación de prolactina de 200 mU/l de incremento sobre los niveles basales de la prueba.

MODIFICACIONES DE LA RESPUESTA DE GH AL ESTIMULO CON GHRH. HIPO-HIPERGLUCEMIAS.

La hiperglucemia inducida farmacológicamente atenúa la respuesta de GH al estímulo con GHRH en sujetos normales tanto al ser administrada por vía intravenosa como oral (D.Sharp y cols., 1984; Davies y cols., 1985) e igual ocurre en pacientes diabéticos (Press y cols., 1984). Estos datos reafirmarían la hipótesis de que la hipoglucemia estimula la liberación hipotalámica de somatostatina, que inhibiría a su vez la estimulación de GH con el GHRH (Diéguez y cols., 1989). Después del estímulo farmacológico de GH con la hipoglucemia insulínica, la administración exógena de GHRH es incapaz de producir el estímulo de GH (Shibasaki y cols., 1985). Esto podría indicar que el aumento inicial de GH sería mediado por la liberación del GHRH endógeno, que mediante desensibilización dejaría a los somatotropos incapaces de responder a posteriores elevaciones de GHRH.

RESPUESTA DE GH AL GHRH

EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

La secreción basal de la hormona de crecimiento (GH) y la respuesta de esta hormona a estímulos fisiológicos como por ejemplo el ejercicio físico, están aumentadas en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (Tipo I) mal controlada, a pesar de las cifras elevadas de glucemia, y se normalizan adecuando el control metabólico en estos pacientes (Hansen y cols., 1970; 1973; 1981; Tamborlane y cols., 1979).

La hormona de crecimiento (GH) tras estímulo con arginina está disminuida en pacientes diabéticos (Merimée, Burgess y Rabinowitz, 1966). Sin embargo la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica es normal en pacientes Tipo I y Tipo II (Tchbrowsky y cols., 1967; Fatomechi y cols., 1969). La respuesta de GH al estímulo con L-Dopa está disminuida en pacientes diabéticos (Mims y cols., 1973).

Los niveles elevados de GH han sido postulados como un posible factor etiopatogénico facilitador de la microangiopatía diabética (retinopatía proliferativa, retinopatía avanzada), y el conocer su regulación puede ser de importancia terapéutica (Campbell y cols., 1985).

En sujetos normales, la administración previa de glucosa tanto por vía oral como intravenosa (Davies y cols., 1984; Sharp y cols., 1984) disminuye la respuesta de GH al GHRH y a otros estímulos (Davies y cols., 1984; Press y

cols., 1984; Mazuda y cols., 1985).

Los pacientes con Diabetes Mellitus Insulino Dependientes suelen presentar una respuesta normal de GH al estímulo con GHRH a pesar de las cifras elevadas de glucemia, sugiriendo que en ellos hay mecanismos de control de la GH endógena que sobrepasan la regulación por la glucosa (Press y cols., 1984; Richards y cols., 1984). La célula somatotropa puede haber perdido su capacidad normal de respuesta a la inhibición por influencia de los excesivos niveles de glucemia, o por exceso de somatostatina hipotalámica.

En los diabéticos Tipo II, no insulino-dependientes, la respuesta de GH al estímulo con GHRH está sin embargo disminuida (Richards y cols., 1984).

Krassowski y cols. (1988) encuentran una respuesta exagerada de GH al estímulo con GHRH 1-44 a dosis de 50 mcg i.v. en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I, sin correlación con los niveles de hemoglobina glicosilada (Hb A1C) no otros controles metabólicos.

Los diabéticos sin retinopatía serían los respondedores con respuesta exagerada de GH al estímulo con GHRH (Krassowski y cols., 1988; Pietschmann y cols., 1987).

Hay estudios experimentales que intentan lograr la disminución farmacológica de la GH en pacientes diabéticos tipo I para mejorar el pronóstico de alteraciones microvasculares: se han empleado hasta ahora pirenzepina

(bloqueante muscarínico) y octreotide o mini-somatostatina (Del Pozo y Lamberts, 1986 b; Del Pozo, Lamberts y Gómez-Pan, 1986; Gerich y cols., 1986; Atiea y cols., 1987). Los picos nocturnos de GH se reducen de forma aguda en pacientes diabéticos insulino-dependientes administrando pirenzepina (Peters y cols., 1986; Page y cols., 1987).

GH TRAS ESTIMULO CON GHRH EN PACIENTES CON OBESIDAD

La respuesta de la hormona de crecimiento (GH) a diversos estímulos está disminuida en pacientes con obesidad e igual ocurre tras estímulo de GH con GHRH (Williams y cols., 1984; Kopelman y Noonan, 1986) y está en relación directa con el porcentaje de sobrepeso, siendo reversible tras lograr el peso ideal. El aumento de ácidos grasos libres que inhibe la respuesta de GH al GHRH (Imaki y cols., 1985) puede ser la causa, aunque en estos pacienyes obesos no se ha detectado aumento de glicerol, indicando que la lipolisis no estaba aumentada (Davies y cols., 1985).

DETERMINACION DE GHRH EN PACIENTES CON ACROMEGALIA

La acromegalia puede ser debida a secreción ectópica de GHRH, aunque la mayoría de los pacientes son portadores de un adenoma hipofisario secretor de GH (Wass y cols., 1983, para revisión). Asa y cols. (1984) describen varios casos de gangliocitomas productores de GHRH y que cursaban con

acromegalia. La importancia del test de GHRH en la acromegalia es muy relativa ya que la respuesta está en relación directa a las elevadas cifras basales de GH (Chiodini y cols., 1985).

La determinación del GHRH en pacientes con acromegalia indica en el grupo estudiado por Penny y cols. (1984) que de 80 pacientes, 76 presentaban niveles normales de GHRH en plasma. Y de éstos, solamente en uno de ellos se identificó un tumor productor de GHRH ectópico. Thorner y cols. (1985) en un total de 177 pacientes acromegálicos encuentran solo 3 casos de GHRH elevado en plasma y todos ellos debido a un tumor productor de GHRH ectópico. Sin embargo, ya que niveles plasmáticos de GHRH de 300 pg/ml ya estimulan la secreción de GH, por lo que cifras normales o escasamente elevadas de GHRH en pacientes acromegálicos no excluyen una excesiva producción de GHRH en esta enfermedad (Evans y Thorner, 1989).

RESPUESTA DE GH AL GHRH

EN PACIENTES CON ALTERACIONES PSIQUIATRICAS

En pacientes con anorexia nerviosa los niveles basales de GH están elevados a pesar de las cifras disminuidas de somatomedina C (Jarrell y cols., 1979). La respuesta de GH al GHRH y a otros estímulos suele ser normal en estos pacientes y sin embargo presentan una respuesta paradójica de GH al estímulo con TRH y a la sobrecarga oral

de glucosa (Scanlon y cols., 1983). El factor decisivo es la malnutrición, ya que todas estas alteraciones revierten al normalizar el peso.

El test de estimulación de GHRH ha sido utilizado como prueba diagnóstica en la diferenciación de la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer (Cacabelos y cols., 1988), aunque los resultados son aún preliminares.

El efecto del GHRH y de la somatostatina produce efectos antagonistas en la vía histaminérgica en estos pacientes (Cacabelos y cols., 1988 b).

RESPUESTA DE GH AL GHRH EN DIVERSAS PATOLOGIAS

A. Insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, en las fases de crecimiento, se han descrito niveles de GH basal que responden positivamente a la estimulación con GHRH exógeno, con valores significativamente más elevados que en niños normales control (Bessarione y cols., 1987).

B. Talasemia.

En niños con talasemia mayor, con retraso de crecimiento y con producción de factores de crecimiento (somatomedinas) reducida, la respuesta de GH al estímulo agudo con GHRH 1-44 a dosis de 2 mcg/Kg i.v. es normal en etapas prepuberales, disminuyendo progresivamente al aumentar la edad cronológica (Leger y cols., 1989).

TAQUIFILAXIS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO
TRAS ESTIMULO CON GHRH

La infusión continua y prolongada de dosis farmacológicas de GHRH o su administración en bolos intravenosos (i.v.) repetidos produce una disminución de las respuestas de la hormona de crecimiento (GH) al GHRH, tanto in vitro (Bilezikjian y Vale, 1984; Dieguez y cols., 1984; Ceda y Hoffman, 1985; Clayton y Bailey, 1987) como in vivo (Losa y cols., 1984; Vance y cols., 1985a; 1985b; Davis y cols., 1986).

La infusión prolongada de GHRH en sujetos normales produce una liberación aguda de GH que disminuye progresivamente a las 5 horas de la infusión mantenida (Vance y cols., 1985a; 1985b; Gelato y cols., 1985b). Esta atenuación de la respuesta de GH al GHRH no se observa sin embargo en pacientes con acromegalia activa, tanto in vivo (Losa y cols., 1986) como in vitro (Spada y cols., 1987a). Esto ha sido atribuido a una alteración en la proteína de acoplamiento N_s de la adenil ciclasa en los tumores somatotropos de estos pacientes (Spada y cols., 1987b).

El mecanismo mediante el cual se produce este fenómeno de atenuación de la respuesta de GH al GHRH es multifactorial. Se ha demostrado que el pretratamiento con GHRH induce una disminución del contenido hipofisario de GH en la rata. Por otro lado, cuando la deplección hipofisaria de GH tras GHRH se previene mediante la administración concomitante de somatostatina, la ulterior respuesta al GHRH vuelve a hacerse significativa (Losa y cols., 1985; Salvador y cols., 1985). Estos datos obtenidos en sujetos normales han sido corroborados in vitro (Edwards y cols., 1986; Clayton y Bailey, 1987) y sugieren que el principal mecanismo de la atenuación es el de la deplección de un pool fácilmente liberable de GH, de gran sensibilidad al GHRH.

Otros mecanismos están también implicados, ya que el tratamiento previo con GHRH in vitro, en presencia o ausencia de somatostatina, produce una disminución de la respuesta del AMPc al GHRH, así como un incremento del ED50 para la estimulación tanto del AMPc como de la GH por el GHRH (Bilezikjian y Vale, 1984; Edwards y cols., 1986).

La desensibilización de la respuesta de GH al estímulo con GHRH necesita estudios posteriores: El pre-tratamiento in vitro con GHRH induce una disminución de aproximadamente un

48 % en el número de receptores de GHRH en la célula somatotropa (Bilezikjian y cols., 1986), pero hay que tener en cuenta que pueden obtenerse máximas respuestas de GH tras estímulo con GHRH ocupando solamente un 10 - 20 % del número total de receptores de GHRH localizados en la hipófisis anterior (Dieguez, Page y Scanlon, 1988). La desensibilización en el caso de la respuesta de GH al GHRH es de mucha menor relevancia fisiológica que en el caso de la respuesta de LH al LHRH (Dieguez y cols., 1984).

No obstante, esta atenuación observada en experimentos farmacológicos no limita la posibilidad terapéutica a largo plazo, ya que cuando se administran dosis relativamente bajas de GHRH en infusión continua durante 24 horas y también prolongada varios días (hasta 2 semanas en sujetos normales), se mantienen pulsos nocturnos de GH y elevan los niveles de factores de crecimiento (IGF-I) (Thorner y cols., 1986a). Estas observaciones abren la esperanza a una buena respuesta terapéutica a la administración de GHRH de liberación mantenida o a sus análogos de larga vida media.

ARGUMENTOS A FAVOR DE LA UTILIZACION DE ANALOGOS DE GHRH

La administración continua y prolongada de GHRH a dosis adecuadas produce un incremento de la velocidad de crecimiento y actualmente numerosos trabajos demuestran que no se establece una desensibilización del receptor de GH al estímulo mantenido con GHRH.

Sin embargo, inicialmente se observó que la administración continua y prolongada de GHRH produce una atenuación de la respuesta de GH a los sucesivos estímulos (Losa y cols., 1984; Ceda y Hoffman, 1985; Gelato y cols., 1985; Salvador y cols., 1985; Shibasaki y cols., 1985). Este fenómeno se pensó era debido a desensibilización, down regulation, agotamiento del pool fácilmente liberable de GH, o mecanismos de inhibición y retroalimentación por factores metabólicos periféricos o centrales (aminoácidos, somatomedinas, somatostatina).

Wehrenberg y cols. (1982) con infusiones i.v. constantes en ratas producen una disminución progresiva de la respuesta de GH, interpretada como deplección de la GH almacenada en las células somatotropas. Durante las infusiones continúan apareciendo picos espontáneos de secreción de GH. Si se calcula la cantidad de GH almacenada en una glándula (370 mcg aproximadamente) y la pequeña cantidad liberada, la

deplección de GH no parece una explicación lógica (Parlow y cols., 1984; Webb y cols., 1984).

Bilezikjian y Vale (1984) exponen crónicamente células de hipófisis de rata in vitro, con rhGHRH durante 24 horas a dosis de 500 pM, produciéndose una pérdida parcial de respuesta a posteriores estímulos con GHRH lo que indicaría posible desensibilización. Los mecanismos propuestos son: disminución del número de receptores (down regulation), falta de unión al receptor por carencia de adenilato-ciclasa. La desensibilización hormonal (Catt y cols., 1972) suele ser producida por pérdida de receptores mas que por cambios de afinidad en la unión ligando-receptor.

Wehrenberg y cols (1986) miden la capacidad de unión específica del GHRH a las células de hipófisis de rata después del tratamiento con infusiones continuas de GHRH in vivo. Demuestran que el fenómeno de disminución del número de receptores es patente, con efecto dosis-dependiente si se prolongan las infusiones 24 horas. La respuesta de GH disminuye un 22 % si la dosis empleada de GHRH es de 1 mcg/h. Si las dosis son de 15 mcg/h se produce un 48 - 78 % de disminución de la respuesta de GH. No han detectado variaciones en la somatostatina plasmática, medida simultáneamente.

Bilezikjian y cols. (1986) no refieren cambios en la constante de disociación para el receptor a pesar de la

desensibilización y disminución del número de receptores hallados al infundir GHRH.

La respuesta de GH a las infusiones de GHRH depende de las dosis empleadas: si no son dosis excesivas, aumenta el número y amplitud de los picos de secreción de GH:

Hizuka y cols. (1985) infunden GHRH 1-44 a dosis de 500 ng/Kg/h durante 10 h (20.00 a 06.00 h, durante la noche) en pacientes con déficit suprahipofisario de GH, administrando al final de la infusión un bolo i.v. de 2 mcg/Kg. Con ello logran un aumento de la secreción integrada de GH durante las infusiones, comparando con controles con suero salino, sin cambios en IGF-I. Mantienen la respuesta de GH al bolo posterior de GHRH en ambas ocasiones (salino y GHRH) y los pulsos de GH aumentan en número y amplitud.

En sujetos normales, Takano y cols. (1985) con la misma pauta de infusión a dosis de 600 ng/Kg/h inducen un aumento significativo de la secreción integrada nocturna de GH.

Sin embargo, a dosis mayores, el mismo grupo anterior (Takano y cols., 1984 a, 1984 b), empleando GHRH 1-44 a dosis de 4 mcg/Kg/h en lugar de 0.5 mcg/Kg/h, producen un efecto refractario sobre GH, disminuyendo progresivamente su secreción y la respuesta de GH al estímulo agudo con GHRH 1-44 i.v. (2 mcg/Kg) post- infusión.

Davies y cols. (1984) administraron GHRH 1-44 a sujetos normales, a dosis de 0.3 mcg/Kg/h i.v. continua, durante 240

minutos, de 09.00 a 13.00 horas, induciendo una secreción de GH en picos pulsátiles que disminuían en cantidad y amplitud hacia los 120 - 180 minutos de la infusión.

En sujetos obesos, la misma dosis de GHRH 1-44 (0.3 mcg/Kg/h) durante 4 horas logra una menor respuesta de GH que en los sujetos normales, con una correlación negativa entre los valores de GH integrada y el porcentaje de sobrepeso ideal, sin relación con los niveles de IGF-I (Davies y cols., 1985).

En las células de adenohipófisis existen diversos pools de GH almacenada, estimulables por distintos secretagogos (Stachura y Frohman, 1975). Podría ser que el GHRH solamente estimulara alguno de estos almacenes de GH, pero se ha comprobado que libera el 50 % de la GH contenida en hipófisis.

Webb y cols. (1984) realizan infusiones con GHRH 1-40 a distintas dosis: 1.0, 3.3, 10.0 y 33.0 ng/Kg/min i.v. continuo en 15 adultos jóvenes. La respuesta es dosis dependiente, pero con ED 50 de 1.9 ng/Kg/min con mínimo a 1.0 ng/Kg/min y máximo a 10.0 ng/Kg/min. Con la dosis superior (33.0 ng/Kg/min) la GH respondía disminuyendo progresivamente después del incremento inicial de los valores de GH. El tono somatostatinérgico endógeno está determinado en este trabajo midiendo indirectamente la respuesta de TSH al TRH i.v., pero a dosis de 500 mcg i.v., encontrando respuesta similar de

TSH a este estímulo antes y después de las infusiones con GHRH. Los niveles de la somatostatina periférica no son considerados un parámetro válido para poder explicar estos mecanismos de regulación, ya que las variaciones de esta hormona son fundamentalmente debidas a factores extrahipotalámicos (Webb y cols., 1984). El GHRH permanece biológicamente activo y es metabolizado con igual velocidad a lo largo de las distintas infusiones (Webb y cols., 1984).

Losa y cols. (1984) infunden durante 2 y 5 horas GHRH 1-44 a dosis de 100 mcg/hora en 11 adultos, comenzando con un bolo i.v. agudo de GHRH 1-44 a dosis de 50 mcg que repiten cada dos horas a lo largo de las infusiones mantenidas. Con este diseño, los niveles de GH eran progresivamente menores tras el estímulo con GHRH, y no se detectaron variaciones en las cifras de somatostatina periférica.

Diéguez y cols. (1984) encuentran curvas dosis-respuesta idénticas para GH durante 6 horas de infusión de GHRH, después de pretratamiento con GHRH durante 24 horas, a dosis de 0.01 a 100 nm, lo que si se realizaba de forma similar con LHRH inducía una importante desensibilización de LH, pero no en el caso del GHRH.

Badger y cols. (1984) administraron pulsos horarios de GHRH a dosis de 12.5 ng, y lograron una disminución de la respuesta de GH a las 2 - 6 horas después, mientras que si se pautaban pulsos de GHRH a dosis solo de 3 ng, con la misma

administración horaria, se producía una potenciación de los valores de GH.

El declive progresivo de las respuestas de GH a la infusión continua con GHRH se retarda preincubando con cicloheximida, inhibidor de la síntesis proteica (Cronin y cols., 1984).

Ceda y Hoffman (1985) refirieron desensibilización después de 24 h. de pre-tratamiento con GHRH.

Clark y Robinson (1985) trataron ratas in vivo y con infusión de GHRH 1-29 i.v. continua a dosis de 8 mcg/día durante 12 días no lograron crecimiento, mientras que sí lo observaron administrando 1 mcg/3 h i.v. (8 mcg/día pero de forma pulsátil) durante el mismo periodo de tiempo.

Davis y cols. (1986) infundieron GHRH 1-29 durante 10 horas (08.00 - 18.00 h) a dosis de 1 mcg/Kg/h, con un bolo posterior de 100 mcg de GHRH 1-29 i.v., en 4 sujetos normales. La infusión indujo una secreción en pulsos de GH y la respuesta de GH al GHRH posterior en bolo fue irregular.

Hulse y cols. (1986) realizan infusiones de GHRH 1-44 en sujetos normales, a dosis de 0.15 mcg/Kg/h durante 5 horas, seguidas de otras cinco horas de infusión a dosis de 0.75 mcg/Kg/h. Producen un aumento de la secreción pulsátil de GH de forma similar a la obtenida mediante la administración pulsátil de GHRH a dosis de 1 mcg/Kg i.v. cada 2 h durante 12 horas (09.00 a 21.00 h y 21.00 a 09.00 h.). Durante la noche,

todos los sujetos responden con muy buena elevación de los niveles de GH al segundo pulso de GHRH administrado, lo que indica un menor tono somatostatinérgico endógeno en ese momento, que coincide con lo descrito por Berelowitz y cols. (1981).

A las 12 h de la administración pulsátil diurna de GHRH aumentan el IGF-I y a las 24 h de la nocturna. Después de las infusiones, a las 10 h., hay un incremento de los niveles de IGF-I (Hulse y cols., 1986).

La respuesta de GH al GHRH i.v. administrado después de las infusiones continuas está significativamente disminuida (Goldman y cols., 1984; Gelato y cols., 1985; Vance y cols., 1985 a; 1985 b).

Rochiccioli y cols. (1986) administran infusiones continuas de GHRH 1-44 a dosis de 0.5 - 1.0 mcg/Kg/h durante 12 h de la noche (20.00 - 08.00 h) a 16 niños con déficit de GH de origen hipotalámico, y comparando las cifras basales nocturnas de los mismos sujetos hay aumento tanto de la secreción integrada de GH como del número y amplitud de sus pulsos durante las infusiones nocturnas, restaurando a niveles normales los disminuidos valores previos de GH nocturna en estos pacientes.

Shibasaki y cols. (1985) y Vance y cols. (1986) estudian los mecanismos implicados en la respuesta disminuida de GH al GHRH después de infusiones previas con GHRH. Vance y cols. (1986) administraron GHRH 1-40 a dosis de 10 ng/Kg/min

durante 6 h, a 10 sujetos normales, seguido de un bolo de GHRH 1-40 a dosis de 3.3 mcg/Kg i.v. o de un bolo de insulina (0.15 U/Kg i.v.), con salino en infusión como control. La respuesta de GH a la infusión de GHRH se hace progresivamente menor, y refractaria al estímulo agudo posterior de GHRH, pero con respuesta conservada y normal al estímulo posterior con insulina. Incluso la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica era mayor después de la infusión previa de GHRH que tras salino, lo que indicaría que el estímulo insulínico se realiza a través de la disminución de la somatostatina endógena o de otros putativos GRFs (Vance y cols., 1986). El pool de GH fácilmente liberable no estaría depleccionado, ya que responde a la hipoglucemia insulínica.

Rosenthal, Kaplan y Grumbach (1989) realizan una infusión de GHRH a dosis de 3 mcg/min en 4 - 6 horas, seguida de un bolo de GHRH (1 mcg/Kg i.v.) a las 2 y 4 horas respectivamente, sin lograr respuesta de GH al estímulo agudo con GHRH, probablemente por el aumento previo de los niveles de GH. Recientemente, se ha utilizado GHRH (1-29) NH₂ a dosis de 60 ng/Kg en infusión continua subcutánea durante un año, en pacientes con retraso de talla debido a déficit de GH de origen suprahipofisario, logrando aumentar significativamente su velocidad de crecimiento, lo que apoya la utilidad en el futuro de los análogos de larga duración de GHRH como la idónea aplicabilidad terapéutica (Brain y cols., 1988: Brain, Hindmarsh y Brook, 1990).

APLICACIONES TERAPEUTICAS DEL GHRH

La efectividad del GHRH por vía subcutánea y la gran mayoría de pacientes con "déficit idiopático de GH" que responden al GHRH ha conducido a investigar el potencial terapéutico del GHRH en niños con retraso de crecimiento de origen suprahipofisario, sin lesión demostrada del somatotropo.

El control fisiológico del crecimiento por el GHRH ya ha sido comentado (vide supra) y ha sido claramente expuesto con los ratones transgénicos como expresión del gen de GHRH (Hammer y cols., 1985).

La primera cuestión planteada era si la administración del GHRH podría producir una aceleración de la velocidad de crecimiento en humanos. Las pautas de administración terapéutica intentaron mimificar la secreción fisiológica, en ocho pulsos de GH diarios. Thorner y cols. (1985) fueron los primeros en comunicar que dos niños con déficit de GH suprahipofisario, tratados con GHRH 1-40 a dosis de 1 -3 mcg/Kg s.c. en pulsos administrados cada 3 horas durante 6 meses, eran capaces de aumentar su velocidad de crecimiento y restaurar los efectos biológicos de la GH, incluyendo un balance positivo de nitrógeno y un aumento de las cifras de IGF-I. Esta observación es ahora un hito en la búsqueda del potencial terapéutico del GHRH, aunque la necesidad de

utilizar una bomba de infusión no facilita la administración del péptido.

En las tablas adjuntas (XIII - XIV) se resumen los distintos esquemas publicados de utilización terapéutica con GHRH, tanto administrado de forma pulsátil cada 3 horas, en forma pulsátil cada 3 horas pero solo durante 12 horas (20.00 h a 08.00 h), cada 12 horas en inyección subcutánea, y en dosis subcutánea diaria, cada 24 horas.

La búsqueda de la forma óptima de administración terapéutica del GHRH debe competir con la manera de administración de la GH exógena, que se realiza en una sola dosis subcutánea diaria, lo que facilita el tratamiento (Smith, Hindmarsh y Brook, 1988). En niños cortos de talla, con vida activa normal, el portar una bomba de infusión permanentemente no es bien tolerado. Las dosis de GHRH utilizadas han sido de 1 -3 mcg/Kg/pulso, cada 3 h. (8 - 24 mcg/Kg/día), utilizando GHRH 1-40 (Thorner y cols., 1985; Vance y Thorner, 1988) o bien GHRH 1-44 (Low y cols., 1988).

Con esta pauta, se ha encontrado en 17 de 19 casos una buena respuesta (89.4 %) con incremento de la velocidad de crecimiento previa en mas de dos cm/año. Incluso los resultados podrían suponer 18/19, ya que uno de los dos pacientes que no respondieron no progresó tampoco al ser transferido a GH exógena (Ver Tabla XIII).

La administración en pulsos cada 3 horas s.c. de GHRH no se sigue de atenuación de la respuesta de GH: Martha y cols. (1988) muestran que la capacidad de responder segregando GH después del pulso de GHRH se mantiene, incluso después de más de 3600 dosis, y hay un incremento máximo de GH a las 05.00 horas, indicando que el tono somatostatínérgico endógeno en ese momento se encuentra en su nadir.

Debido a la incomodidad que produce la bomba de infusión durante las 24 horas del día, nuevas pautas de tratamiento con GHRH surgieron: pulsos s.c. cada 3 horas, solamente durante la noche, de 20.00 h a 08.00 h. El GHRH utilizado ha sido 1-40, y a dosis de 1-3 mcg/Kg/pulso (4 - 12 mcg/Kg/día) ((Smith y Brook, 1986; 1988; Vance y Thorner, 1988). El éxito obtenido ha sido de un 78.5 % según criterios similares (Tabla XIV).

El tratamiento con GHRH en dos dosis s.c. ha sido empleado en numerosos casos (Tabla XV), utilizando tanto GHRH 1-40 como 1-29. Las dosis varían entre 8 y 30 mcg/Kg/día y solamente obtuvieron éxito 23 de los 47 casos tratados (48.9 %) (Ross y cols, 1987; Smith y Brook, 1988; Vance y Thorner, 1988; Shi y cols., 1989).

La dosis única diaria s.c. de GHRH también ha sido empleada en un amplio grupo de pacientes. GHRH 1-44 fue administrado en dosis muy variables, de 1 a 24 mcg/Kg/día y

ADMINISTRACION SUBCUTANEA / 3 H DE GHRH

GHRH	R / N	mcg/Kg/día	DURACION (m)	REFERENCIA
1 - 40	2 / 2	8 - 24	6	Thorner y cols., 1985
1 - 40	10 / 10	8 - 24	6 - 12	Thorner y cols., 1988
1 - 44	5 / 7	8 - 16	12	Low y cols., 1988

R: Respondedores

N: Número de casos

TABLA XIII

A D M I N I S T R A C I O N S U B C U T A N E A D E G H R H (4 P U L S O S / D I A)

G H R H	R / N	mcg/Kg/día	DURACION (m)	REFERENCIA
1 - 40	3 / 5	4	3	Smith y cols., 1986
1 - 40	8 / 10	4 - 12	6 - 12	Thorner y cols., 1988
1 - 40	3 / 6	4	3	Smith y cols., 1988
1 - 40	8 / 11	8	3 - 9	Smith y cols., 1988

R: Respondedores

N: Número de casos

TABLA XIV

ADMINISTRACION SUBCUTANEA DE GHRH / 12 H

GHRH	R / N	mcg/Kg/día	DURACION (m)	REFERENCIA
1 - 29	8 / 18	30	3 - 18	Ross y cols., 1987
1 - 29	5 / 8	8	3	Smith y cols., 1988
1 - 29	5 / 8	16	3 - 9	Smith y cols., 1988
1 - 29	3 / 9	6 - 8	3 - 6	Hummelink y cols., 1988
1 - 40	2 / 4	8	6 - 12	Thorner y cols., 1988

152

R: Respondedores

N: Número de casos

TABLA XV

A D M I N I S T R A C I O N S U B C U T A N E A D E G H R H / 2 4 H

G H R H	R / N	mcg/Kg/día	DURACION (m)	REFERENCIA
1 - 29	3 / 9	8 - 10	3 - 9	Hummelink y cols.,1988
1 - 29	3 / 5	5	6 - 12	Rodriguez Arnao y cols.,1989
1 - 44	7 / 11	7 - 15	3	Wit y cols., 1987
1 - 44	5 / 6	10	12	Rochiccioli y cols., 1987
1 - 44	55 / 111	1 - 23	6	G.E.M.S. 1988
1 - 44	8 / 8	24	6	Shi y cols., 1989

153

R: Respondedores

N: Número de casos

TABLA XVI

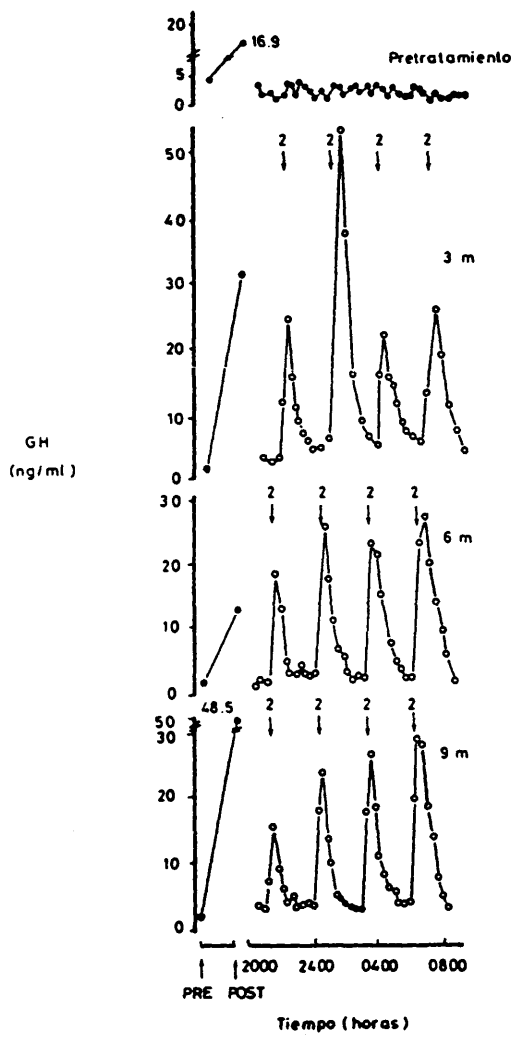


FIGURA 14

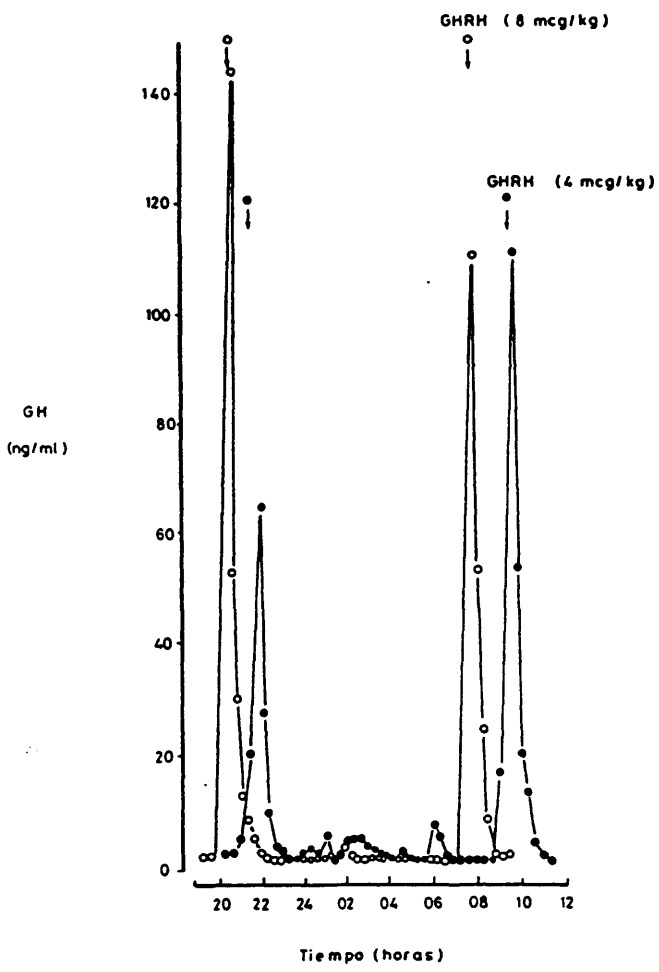


FIGURA 13

el GHRH 1-29 a dosis de 5 - 10 mcg/Kg/día (Hummelink y cols., 1987; Rochiccioli y cols., 1987; Wit y cols., 1987; GHRH Multicentric Study Group, 1988; Butenandt, 1989; Shi y cols., 1989). La respuesta fue positiva en el 54 % de los casos, sin correlación con la dosis empleada (Tabla XVI).

El Grupo Multicéntrico Europeo de Estudio del GHRH (G.E.M.S.) ha estudiado los efectos de una dosis única diaria de GHRH 1-44 administrada por vía subcutánea, a dosis variables entre 1 y 20 mcg/Kg/día, con la participación de 27 Centros. En este protocolo en nuestro grupo hemos incluido 5 niños. Un total de 111 pacientes fueron tratados por 6 meses, con los siguientes criterios de inclusión:

- Talla inferior a - 2 d.s. según la edad cronológica (Tablas de Crecimiento de Sempé y Pedrón).
- Velocidad de crecimiento inferior al percentil 10 según la edad ósea (tablas de Tanner).
- Peso comprendido entre 10 y 30 Kg y que no exceda o sea inferior a 2 d.s. para el percentil de la altura.
- Prepuberales, estadio I de Tanner.
- Edad ósea inferior a 11 años en niños y a 10 años en niñas (Atlas de maduración ósea de Greulich y Pyle).
- Hormona de crecimiento (GH) inferior a 10 ng/ml tras dos estímulos.
- Déficit "idopático" de GH, causas orgánicas excluidas.
- Normofunción tiroidea clínica y bioquímica durante al menos 6 meses previos a comenzar el tratamiento.

La respuesta fue considerada positiva si se producía un aumento de la velocidad de crecimiento de al menos 2 cm/año

comparada a la velocidad de crecimiento de los seis meses previos al tratamiento, o si aumentaban al menos a la velocidad normal para su edad ósea.

Según estos criterios, 47 % de los pacientes respondieron después de 6 meses de tratamiento. Posteriormente, eliminando los que no respondían, continuaron tratamiento durante 12, 18 y 24 meses en total, con porcentajes de éxito en 69, 73 y 71 % de los casos respectivamente (Tabla XVII).

La tolerancia clínica y bioquímica fueron excelentes, solo con ligero dolor local en el sitio de inyección (n=28, 25.2 %) y rubor facial transitorio (n=7, 6.3 %) (GHRH Multicentric Study Group, 1988).

Las dosis empleadas no correlacionaban con la respuesta de crecimiento. La búsqueda por un factor capaz de predecir en qué casos la respuesta al tratamiento iba a ser positiva, fue infructuosa: no había relación con el pico máximo de GH tras GHRH agudo i.v., ni con la variación de la IGF-I a lo largo del tratamiento (Tabla XVIII).

El cociente maduración ósea/edad cronológica no se alteró a los 12 y 18 meses de tratamiento .

NUMERO PACIENTES	RESPUESTA POSITIVA	DURACION (meses)	VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (cm/año)			
			INCL.	6 m.	12 m.	18 m. 24 m.
111	55	6	3.00			
65	41	12	3.47	7.69	6.37	
23	17	18	3.63	7.49	6.60	6.49
7	5	24	3.83	7.71	6.95	6.64 6.23

TABLA XVII.

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO LOGRADA EN NIÑOS CON "DEFICIT IDIOPATICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO" TRATADOS CON GHRH (1-44) EN DOSIS UNICA DIARIA 5.c. (G.E.M.S.)

		PICO DE GH (uU/ml)	
RESPONDEDORES		61.3 ± 10.0	83.2 ± 10.0
NO RESPONDEDORES		75.0 ± 10.0	80.5 ± 14.0
	PRETRATAMIENTO	6 meses	12 meses
		IGF-I (U/ml)	
RESPONDEDORES		0.53 ± 0.08	0.80 ± 0.06
NO RESPONDEDORES		0.39 ± 0.05	0.58 ± 0.07
	PRETRATAMIENTO	6 meses	12 meses

TABLA XVIII

ANTIGENICIDAD DEL GHRH

Han sido reportados anticuerpos anti-GHRH en niños tratados con GHRH 1-44, 1-40 y 1-29 (Thorner y cols., 1985; Hummelink y cols., 1987; Ross y cols., 1987; GHRH Multicentric Study Group, 1988) pero en ningún caso han sido de importancia biológica y no se han implicado en ningún caso como causa de fallo del tratamiento.

En nuestras series del Grupo Multicéntrico Europeo de Estudio del GHRH, 29 de los 111 pacientes tratados de 6 a 24 meses desarrollaron anticuerpos durante el estudio, siempre de baja afinidad y que no afectaban la evolución de la velocidad de crecimiento. Excepcionalmente aparecieron antes de completar los 6 meses de tratamiento o después de los 12 meses si no lo habían hecho previamente, generalmente aparecen entre los 6 y los 9 meses de tratamiento con GHRH. En algunos casos, descienden progresivamente manteniendo las mismas dosis y vía de administración de GHRH. En la mayor parte de los casos (22/29, 75.8 %) el tanto por ciento de unión de los anticuerpos era bajo, aproximadamente 30 %) (Tabla XIX).

ANTICUERPOS ANTI-GHRH DURANTE EL TRATAMIENTO

REFERENCIA	NUMERO CASOS	%
Thorner y cols., 1985	1/2	50
Rosa y cols., 1987	14/18	78
Bocchiccioli y cols., 1987	1/6	17
Thorner y cols., 1987	4/15	27
Takano y cols., 1988	1/4	25

TABLA XIX

PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GHRH

Los niveles de GH tras administración aguda con GHRH parecían estar directamente correlacionados con la respuesta al tratamiento con GHRH (Ross y cols., 1987), y cifras superiores a 15 ng/ml de pico máximo fueron postulados como muy sugerentes de éxito terapéutico, pero esto no ha sido corroborado en otras series.

Igualmente los niveles de IGF-I no correlacionan con la respuesta al tratamiento con GHRH. Esta falta de correlación no es sorprendente, ya que tampoco existe durante los tratamientos convencionales con GH exógena. El valor de IGF-I libre o de la medición de la proteína transportadora todavía debe ser establecido (Cotterill y cols., 1988; Baumann y cols., 1989).

El incremento precoz con el crecimiento del procolágeno III no ha sido evaluado durante los tratamientos con GHRH, y puede ser un parámetro a considerar en el futuro ((Danne y cols., 1987).

Los niveles de osteocalcina son muy fluctuantes de forma espontánea, por lo que las variaciones que pudieran experimentar durante el tratamiento con GHRH no serían un adecuado marcador biológico.

Los parámetros auxológicos, de variación de talla y peso corporal siguen siendo los de mayor utilidad.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1.- Con el conocimiento que el fragmento GHRH 1-29NH₂ era equipotente con el GHRH 1-44NH₂, hemos tratado de establecer una curva dosis-respuesta a las dosis de 1 mcg/Kg, 50 y 100 mcg i.v. para valorar el patrón de respuesta de GH al GHRH 1-29NH₂. Asimismo, se han comparado las respuestas a las 00.90 y las 23.00 hs. para valorar una posible variación circadiana.

2.- La experiencia que los péptidos hipotalámicos administrados de forma exógena podían generar un fenómeno de agotamiento o taquifilaxis nos indujo a valorar esta situación y analizar el mecanismo mediante el cual se podía producir.

3.- Clásicamente se reconocía que la manipulación farmacológica de las diversas vías de neurotransmisión inducían alteraciones en la secreción basal y estimulada de GH. Nuestro estudio ha valorado las diversas vías mediante un análisis de "disección farmacológica" analizando el efecto que la modulación de diversas vías ejercía sobre la respuesta de GH al GHRH. Así se ha valorado la respuesta de GH al GHRH en sujetos normales previo:

- a) Bloqueo beta-adrenérgico con propranolol.
- b) Bloqueo alfa-adrenérgico con timoxamina.
- c) Bloqueo dopaminérgico con metoclopramida.
- d) Bloqueo histaminérgico H1 con difenhidramina. este estudio se continuó con experimentos subcrónicos con ketotifeno y astemizole, dada la trascendencia terapéutica de su utilización en niños en edad de crecimiento.
- e) Bloqueo de la vía colinérgica con atropina.
- f) Activación de la vía colinérgica con pirenzepina en pacientes con acromegalia.
- g) Modulación de la respuesta de GH al GHRH mediante la administración de hormona liberadora de tirotrófina (TRH).

El análisis de la constelación de factores centrales o periféricos, hormonales o metabólicos, que actúan sobre el balance GHRH/SS y por consiguiente en la secreción de GH, permite un mejor conocimiento de la neuroregulación de GH que puede ser de capital importancia proporcionando al clínico elementos susceptibles de modular la secreción de GH en situaciones de valoración diagnóstica o utilidad terapéutica.

SUJETOS Y METODOS

SUJETOS Y METODOS.

GRUPO I.

Respuesta de la hormona de crecimiento (GH) al estímulo con su hormona hipotálamica liberadora (GHRH) en sujetos voluntarios normales.

En un grupo de 9 varones se estudió el efecto de GHRH 1-29 NH2 administrado a dosis de 100 mcg i.v.

En un segundo grupo se incluyeron 12 varones voluntarios sanos y 6 mujeres normales voluntarias que recibieron GHRH 1-29 NH2 a dosis de 50 mcg i.v. (n=18).

En 6 mujeres normales, en la primera fase del ciclo menstrual, se administró GHRH 1-29 NH2 a dosis de 1 mcg/Kg i.v.

En el grupo de varones voluntarios se estudió también la variación espontánea de la GH durante la infusión lenta de suero salino (n=9).

La influencia del GHRH 1-29 NH2 sobre la prolactina fue estudiada en un total de 8 varones voluntarios, tras estímulo con GHRH 1-29 NH2.

En 3 mujeres y en 3 varones se realizó el test de GHRH a las 09.00 y 23.00 horas, con administración de GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.).

Los estudios se realizaron en sujetos normales, voluntarios, sin sobrepeso, de edades comprendidas entre 23 y 36 años (28.5 años de media). Todas las pruebas se efectuaron en ayunas, de forma randomizada, en condiciones basales de ayuno y de reposo. Entre los tests existía un intervalo libre de 7 días. En el día del estudio, una cánula indolora se colocó en una vena antecubital mantenida con suero salino fisiológico, para realizar las extracciones sanguíneas y administrar el GHRH intravenoso.

La prueba comenzó a -30 minutos, realizándose extracciones cada 15 minutos durante un total de 150 minutos.

GRUPO II.

En 6 sujetos voluntarios se estudió el efecto de posible atenuación de la respuesta de GH a la administración repetida de GHRH 1-29 NH2.

Se realizaron inyecciones repetidas de GHRH 1-29 NH2 a dosis de 50 mcg i.v. en bolo agudo, administradas de forma espaciada entre los 0 y los 195 minutos de la prueba (0, 60, 105, 150 y 195 minutos), concomitantemente con infusiones de suero salino (control) o de somatostatina (500 mcg/h entre los tiempos 45 y 180 minutos del protocolo experimental).

GRUPO III.

Modificaciones de la respuesta de GH al estímulo con GHRH con administración de propranolol.

En 6 mujeres voluntarias normales se estudió la respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 50 mcg i.v. y las modificaciones al administrar previamente (en el tiempo - 30 minutos de la prueba) 40 mg de propranolol por vía oral.

GRUPO IV.

Efecto de la administración de timoxamina sobre la secreción de GH inducida por GHRH.

En este grupo se incluyeron 6 sujetos voluntarios, varones, que fueron estudiados en 4 diferentes ocasiones:

- Control con suero salino.
- GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 100 mcg i.v. en bolo agudo al tiempo 0 de la prueba.
- Timoxamina en infusión (210 mcg/min) comenzando en el minuto - 10 de la prueba y terminando la infusión continua en el minuto + 150 de la prueba.
- GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 100 mcg i.v. (tiempo 0) y timoxamina como en el apartado anterior.

GRUPO V.

Modificaciones del estímulo de GH con GHRH mediante la administración de metoclopramida.

En 6 sujetos voluntarios normales, varones, se realizaron diferentes pruebas:

- Control con suero salino 2 ml. en bolo agudo.
- GHRH 1-29 NH₂ i.v. a dosis de 100 mcg en bolo agudo.
- Metoclopramida 10 mg i.v. agudo.
- GHRH 1-29 NH₂ (100 mcg) i.v. + metoclopramida (10 mg) i.v. administrados a los 0 y - 10 minutos de la prueba respectivamente.
- En este estudio se determinaron muestras para hormona de crecimiento (GH), tirotrófina (TSH) y prolactina (PRL).

GRUPO VI.

En un grupo de 6 voluntarios adultos normales, varones, se estudió la respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ y el efecto de la administración de difenhidramina.

En dos ocasiones distintas recibieron GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 50 mcg i.v. y placebo o difenhidramina, 100 mg oral, en el tiempo - 60 minutos de la prueba.

GRUPO VII (A)

En 12 niños prepuberales, endocrinológicamente normales, diagnosticados de polinosis y que debían recibir tratamiento con antihistamínicos, se estudió la respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 1 mcg/Kg i.v. antes y después del tratamiento con ketotifeno.

En 6 de ellos se repitió el test de GHRH a igual dosis, después de 7 días de tratamiento con ketotifeno, a dosis de 0.025 mg/Kg de peso, oral, administrado cada 12 horas, y con una dosis en el momento -30 de la prueba con GHRH.

En otros 6 pacientes, además del test control de GHRH 1-29 NH₂ se realizó nuevamente este estímulo, después de 30 días de tratamiento con ketotifeno a las dosis anteriormente descritas, administrando igualmente la dosis de 0.025 mg p.o. de ketotifeno en el momento -30 de la prueba.

GRUPO VII (B)

En un grupo de 6 pacientes, niños prepuberales normales, excepto por el diagnóstico de polinosis, se realizó el estudio de la respuesta de la GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 1 mcg/Kg i.v.

Después de 7 días de intervalo libre, se repitió la prueba tras administración concomitante de astemizole, a dosis de 2 mg/10 Kg de peso, oral, en el tiempo -30 min de la

prueba. El estímulo con GHRH se realizó nuevamente después de 30 días de tratamiento con astemizole, a dosis de 2 mg/10 Kg de peso, oral, que fue igualmente administrada en el momento -30 del último test con GHRH.

GRUPO VIII.

Modificaciones de la respuesta de GH al estímulo con GHRH mediante la administración de atropina.

En 6 sujetos voluntarios normales se realizó un test de GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 50 mcg i.v., previa administración de suero salino (control) o de atropina (600 mcg i.v. en los tiempos -5 y + 15 minutos de la prueba).

GRUPO IX.

Modificaciones del estímulo de GH con GHRH mediante TRH. En esta prueba se estudiaron también las variaciones de prolactina.

En 8 voluntarios se realizaron las siguientes pruebas:

- Control salino (2 ml i.v.)
- GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 100 mcg i.v.
- Infusión de TRH a dosis de 1 mg desde el tiempo -30 min hasta + 120 minutos de la prueba.
- Infusión de TRH similar a la descrita, mas GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 100 mcg i.v. en el tiempo cero de la prueba.

METODOS DE LABORATORIO

METODOS ANALITICOS.

Las técnicas empleadas para las determinaciones hormonales han sido las siguientes:

- Hormona de crecimiento (GH).

Se determinó mediante técnicas de radioinmunoanálisis con kit comercial (CIS-CEA-SORIN). El antisuero anti-GH utilizado es altamente específico para GH y se obtiene de cobaya. El trazador utilizado es GH-I-125. La separación de las fracciones libre y ligada al antisuero se consigue mediante inmunoprecipitación específica de la fracción ligada con anti-IG de cobaya obtenido en conejo.

La sensibilidad de la técnica es de 0.1 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo es de 13.8 % a nivel de 1 ng/ml y de 8.5 % a nivel de 18.0 ng/ml. Este método de doble anticuerpo presenta unas variaciones interensayo de 17.5 % a nivel de 2.0 ng/ml y de 12.3 % a nivel de 16.5 ng/ml.

Los valores en condiciones normales oscilan entre 0 y 5 ng/ml y tras estímulo se consideran cifras normales un pico máximo de GH superior a 10.0 ng/ml.

- Prolactina (PRL).

Fue cuantificada mediante RIA utilizando un kit comercial (Abbott Laboratories). El antisuero anti-PRL empleado se obtiene en el conejo.

El radioisótopo utilizado es el I-125.

La sensibilidad de la técnica es de 2,3 ng/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo son de 5.2 % y de 6.5 % respectivamente.

El rango de valores normales es de 5-20 ng/ml.

VALORACION ESTADISTICA

VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS

Métodos estadísticos: En los datos correspondientes a los distintos resultados indicados en tablas y figuras se utiliza como valor medio el correspondiente a la media aritmética de la muestra (\bar{X}) y como medida de dispersión la desviación standard de la distribución de valores medios y/o el error standard de la media (DS y SEM).

Las expresiones que definen estas cantidades son:

$$\bar{X} = \sum x_i / n \quad \text{SEM} = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / n (n-1)}$$

siendo n el tamaño de la muestra y extendiéndose el índice (i) de la sumatoria desde 1 a n .

En ocasiones sobre todo para estudiar la eficacia de los test de estimulación se ha utilizado como parámetro de respuesta el incremento relativo respecto al valor basal (en porcentaje) definido por la expresión:

$\Delta r = (B_t - B_0 / B_0) \times 100$, en donde Δr es el incremento relativo en porcentaje, B_0 es el valor basal B_t es el valor al tiempo t del estímulo.

La utilización de este incremento relativo tiene como ventaja respecto al incremento absoluto el poder reparar el valor de la respuesta glandular al estímulo que se aplica según la situación inicial o basal.

Estación no paramétrica: Las pruebas paramétricas, aunque de mayor potencia que las no paramétricas necesitan para su correcta utilización demostrar que las variables medias son variables matemáticas y que se distribuyen según la ley de probabilidad de Laplace-Gauss (variable normal). Esto es difícil de demostrar en muestras pequeñas, por lo que es más razonable utilizar pruebas no paramétricas. Para ello se comprueban dos muestras con el test de Wilcoxon o el de Mann-Witney. La comparación de varias muestras relacionadas se realizará con el test de Friedman.

En otros estudios se empleó el test de Kolmogorov-Smirnoff para evaluar el ajuste de la curva de Gauss.

La "t" de Student se utilizó para comparar los valores medios de los picos de respuesta de GH al GHRH con los valores basales, tanto al analizar los datos globalmente como al analizarlos de acuerdo con el criterio respondedor - no respondedor, por ejemplo en la comparación de la administración de GHRH i.v. versus s.c. También se empleó para comparar si la dosis de GHRH utilizada era diferente en los respondedores con respecto a los no respondedores (GHRH i.v. versus s.c.). estadísticamente significativo se define $p < 0.05$. En los gráficos se representan media \pm errores standard de la media ($X \pm E.S.$), y en las Tablas se indican además las desviaciones standard (D.S.).

El análisis del tiempo en que se produce el pico de GH tras el estímulo con el GHRH se realizó mediante análisis de la varianza (ANOVA) para comparaciones en bloque, y a continuación comparación de medias múltiples para las distintas parejas.

Asimismo, se realizó un estudio de correlación-regresión entre la respuesta máxima de GH y el área bajo la curva entre los valores basales de GH y el pico tras GHRH y entre éste último parámetro y el incremento de la respuesta de GH.

La concentración basal de GH (después de colocar una cánula intravenosa indolora 15 minutos antes) se comparó con la respuesta de GH (pico máximo). El área de la curva de respuesta se calculó por aproximación trapezoidal entre los 0 minutos y los 60 minutos. El incremento de la respuesta de GH al GHRH es la diferencia entre el valor basal y el valor máximo logrado.

En resumen, el diseño del estudio consistió en:

La comparación entre grupos apareados y por separado entre cada modificación y el que se adopta como control.

Utilización del parámetro del área bajo la curva (calculada mediante la ecuación de Poncelet) de respuesta de la GH plasmática para cada individuo.

Comparación de los parámetros utilizando la *t* de Student para muestras apareadas. Empleo del programa SIGMA de estadística. Para revisión, puede consultarse Carrasco (1989).

RESULTADOS

RESULTADOS.GRUPO I.

La administración de GHRH 1-29 NH2 a las dosis empleadas de 100, 50 ó 1 mg/Kg i.v. indujo un aumento significativo de GH en todos los sujetos voluntarios normales estudiados.

Con la administración de GHRH 1-29 NH2 a dosis de 100 mcg i.v., los valores de GH en el pico máximo de la curva de respuesta fueron de 25.8 ± 6.15 ng/ml, media \pm SEM (rango 12.55 - 62.58 ng/ml). El momento de aparición del pico máximo de GH tras estímulo con GHRH 1-29 NH2 a la dosis empleada de 100 mcg i.v. fue en el tiempo + 30 mins. de la prueba. (Tabla XX) en 9 varones adultos.

La respuesta de la GH al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.) fue estudiada en un grupo de 18 sujetos voluntarios normales (12 varones y 6 mujeres).

Después de 50 mcg i.v. de GHRH 1-29 NH2, los valores del pico máximo de GH fueron de 28.1 ± 3.6 ng/ml, media \pm SEM, de aparición en el momento + 30 mins de la prueba, de forma similar y sin diferencias significativas con la respuesta obtenida después de administrar 100 mcg i.v. de GHRH 1-29 NH2 a los sujetos voluntarios (Tabla XXI)

En ambos grupos el pico máximo de GH ocurrió después de 30 minutos de la administración del GHRH y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta de GH a ambas dosis de GHRH.

En la Figura 14 se representan gráficamente las respuestas de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 50 mcg i.v. en sujetos normales (12 varones y 6 mujeres). Los datos individuales de las Tablas XXII y XXIII permiten observar respuestas similares con picos máximos de respuesta de GH de 24.3 ± 6.5 ng/ml en los varones, en el momento +30 mins. de la prueba, y de 24.4 ± 7.2 ng/ml en las mujeres, en el momento +45 mins de la prueba (media ± e.s.) (p>0.05) (Figura 15).

El patrón individual de respuesta de la GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 1 mcg/Kg i.v. fue estudiado en 6 mujeres voluntarias normales, en la fase folicular del ciclo menstrual (Tabla XXIV). El pico máximo de respuesta de GH se obtuvo a los 15 mins. de la prueba, con cifras de 33.8 ± 17.4 ng/ml, (media ± e.s.). A los 30 mins. de la prueba el pico de respuesta de Gh fue de 25.4 ± 11.2 ng/ml, (media ± e.s.) similar en ambos puntos a los obtenidos en las pruebas de estimulación con GHRH a dosis de 100 y 50 mcg i.v.

En 9 varones voluntarios se estudiaron las fluctuaciones espontáneas de GH durante la infusión de suero salico. A lo largo de los 150 minutos de la prueba se

obtuvieron picos espontáneos de GH superiores a 10.0 ng/ml en un caso, pero la media obtuvo un pico máximo de solamente 2.9 \pm 1.2 ng/ml, con diferencias estadísticamente significativas en todos los puntos con respecto al estímulo de GH con GHRH 1-29 NH2 (Tabla XXV; Figura 16).

El test de GHRH 1-29 NH2 realizado en un grupo de 6 sujetos normales (6 varones y 6 mujeres) a dosis de 50 mcg i.v. no presentó diferencias significativas al ser realizado a las 09.00 y a las 23.00 horas (Tablas XXVI-XXVII; Figura 17).

Los niveles de prolactina durante la administración de GHRH 1-29 NH2 a dosis de 100 mcg i.v., fueron estudiados en 8 varones voluntarios normales. Los valores basales de 17.5 \pm 2.5 ng/ml alcanzaron un nadir de 12.2 \pm 0.3 ng/ml en el minuto -60 de la prueba, y 14.5 \pm 2.1 ng/ml a los 120 minutos de la dosis de GHRH (media \pm e.s.) (Tabla XXVIII).

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120
KJ	38	M	0.6	0.6	0.5	6.8	9.5	15.7	11.2	20.4	12.0	8.7	4.6
PE	34	M	1.1	1.2	1.3	16.8	20.6	17.4	15.3	10.3	6.3	6.9	1.5
JP	35	M	0.5	0.6	0.7	18.7	29.5	37.2	29.7	20.1	31.1	24.8	17.6
ET	27	M	0.7	1.1	1.5	17.8	21.0	19.1	27.4	38.1	24.6	15.5	5.2
SF	29	M	0.9	0.8	0.8	22.4	19.1	16.3	15.7	14.4	12.8	9.0	4.8
PH	28	M	0.7	0.5	0.6	8.1	19.3	19.8	16.5	10.1	3.7	1.8	1.2
HF	36	M	1.6	1.3	1.2	2.6	7.4	12.5	9.1	4.1	3.6	3.9	4.2
RV	33	M	1.5	1.5	1.7	16.8	43.1	43.4	28.8	21.8	16.0	7.2	4.7
JZ	23	M	1.1	1.0	0.9	31.0	62.8	40.9	37.0	26.8	21.4	18.0	12.3
<hr/>													
Media			0.9	1.0	1.0	15.7	25.8	24.7	21.2	12.4	14.6	10.6	6.2
DS			0.4	0.3	0.4	8.7	17.4	12.1	9.6	10.2	9.6	7.3	5.3
SEH			.0.1	0.1	0.1	3.0	6.1	4.3	3.4	1.0	3.4	2.6	1.8

TABLA XX

Patrón individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2
(100 mcg i.v.) en 9 varones voluntarios normales.

TABLA XXI

Patrón individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.) en 18 sujetos voluntarios normales (12 varones y 6 mujeres).

CASO	Sexo	- 30	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 90	+ 120	AREA CURVA
1	M	1.0	1.2	21.2	24.9	19.8	12.2	5.2	1.8	1286.2
2	M	1.0	1.0	33.1	40.1	31.0	26.7	8.3	2.9	2134.0
3	M	1.0	2.4	32.2	31.9	25.9	22.6	-	-	1707.7
4	M	1.8	2.5	42.7	47.6	36.1	21.0	6.8	1.9	2360.2
5	M	1.0	1.0	14.3	23.3	14.3	8.6	3.5	1.1	984.0
6	M	1.0	1.0	8.1	20.1	20.5	17.4	5.4	1.4	1101.0
7	M	0.9	1.2	36.0	52.0	59.0	75.0	25.1	9.4	3856.5
8	M	1.0	1.0	28.1	33.6	35.3	26.0	11.4	2.2	2057.6
9	M	0.7	0.7	8.5	13.9	13.8	7.3	2.1	1.4	711.7
10	M	4.6	1.8	21.3	21.1	20.4	18.2	6.9	2.4	1369.5
11	M	0.6	0.9	16.4	16.5	10.4	5.2	1.1	7.4	861.7
12	M	0.8	0.7	6.0	8.7	6.0	2.7	0.9	0.9	386.0

TABLA XXI

...

CASO	Sexo	- 30	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 90	+ 120	AREA CURVA
13	F	1.0	1.0	23.5	33.5	32.6	30.5	21.1	6.6	2224.5
14	F	1.0	1.0	6.2	9.5	12.0	13.9	5.9	2.3	755.2
15	F	1.0	1.0	12.2	13.3	12.6	11.5	8.1	3.1	920.2
16	F	1.8	1.2	21.6	48.6	49.3	39.8	22.6	14.7	2958.0
17	F	1.0	6.0	49.6	53.1	54.1	50.0	18.4	4.9	3496.5
18	F	1.0	3.6	8.9	13.7	15.7	20.5	12.2	3.1	1138.5
<hr/>										
(n=18)	Media	1.2	1.6	21.6	28.1	26.0	22.7	9.7	3.9	
	DS	0.8	1.3	13.0	15.0	15.7	17.7	7.6	3.6	
	SEM	0.2	0.3	3.1	3.6	3.8	4.3	1.9	0.9	

TABLA XXI

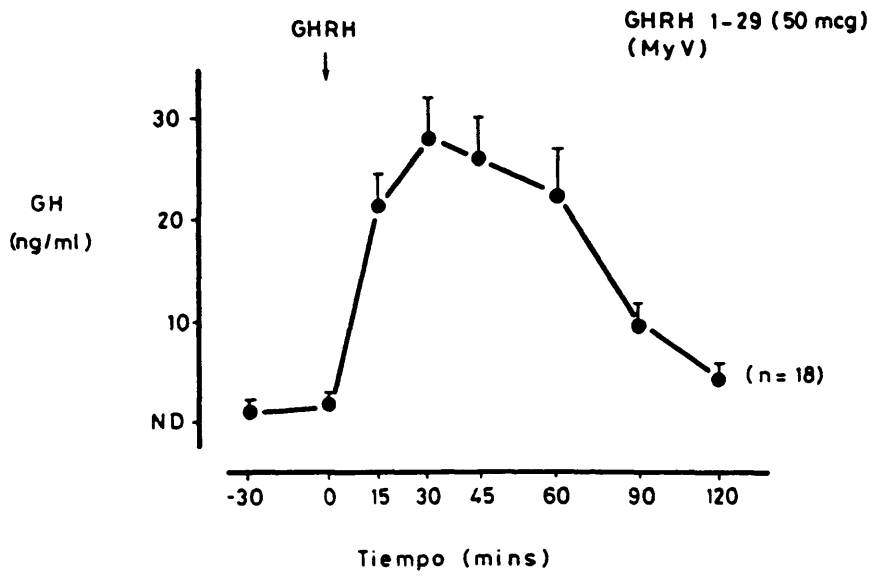


FIGURA 14

Curva de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) en 18 sujetos voluntarios normales (12 varones y 6 mujeres).

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120
AM	23	M	0.9	0.9	1.2	36.5	52.0	59.0	75.2	33.4	25.1	15.8	9.4
SL	24	M	0.9	0.7	1.0	28.1	33.6	35.3	26.0	19.9	11.4	4.0	2.2
TV	36	M	0.7	0.6	0.7	8.5	13.8	13.8	7.3	3.7	2.1	1.6	1.4
AP	23	M	4.5	2.4	1.8	21.3	21.1	20.4	18.2	14.7	6.9	3.0	2.4
NA	24	M	0.6	0.5	0.9	16.4	16.5	10.4	5.2	2.0	1.1	2.0	7.4
PG	23	M	0.8	0.8	0.7	6.0	8.7	6.0	2.7	1.5	0.9	0.6	0.9
<hr/>													
Medla			1.4	1.0	1.0	19.4	24.3	24.1	22.4	12.9	7.95	4.5	3.9
DS			1.5	0.6	0.4	11.5	15.9	19.8	27.0	12.5	9.0	5.6	3.5
SEM			0.6	0.2	0.1	4.7	6.5	8.1	11.1	5.1	3.8	2.3	1.4

TABLA XXII

Patrón individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2
(50 mcg i.v.) en 6 varones voluntarios normales.

Nombre	Sexo	Edad	- 30	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120	
CO	F	26	1.0	1.0	19.5	27.6	33.5	32.6	30.5	24.7	17.5	6.6	
LL	F	27	1.0	1.0	8.1	4.4	9.5	12.0	13.9	7.8	4.0	2.3	
AR	F	30	1.0	1.0	10.7	13.7	13.3	12.6	11.5	8.7	7.6	3.1	
IC	F	25	1.8	1.2	26.1	36.1	48.6	49.3	39.8	26.3	19.0	14.7	
TS	F	26	1.0	6.0	37.9	61.3	53.1	54.2	50.0	25.3	11.5	4.9	
AR	F	30	1.0	3.6	3.4	14.4	13.7	15.7	20.5	16.5	7.9	3.1	
<hr/>													
			Media	1.1	1.5	13.5	19.2	23.7	24.4	23.2	16.8	11.2	5.9
			DS	0.3	1.1	9.1	12.5	16.7	16.2	11.8	8.6	6.6	5.1
			SEM	0.1	0.5	4.0	5.6	7.5	7.2	5.2	3.8	2.9	2.3

TABLA XXIII

Patrón individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2
(50 mcg i.v.) en 6 mujeres voluntarias normales.

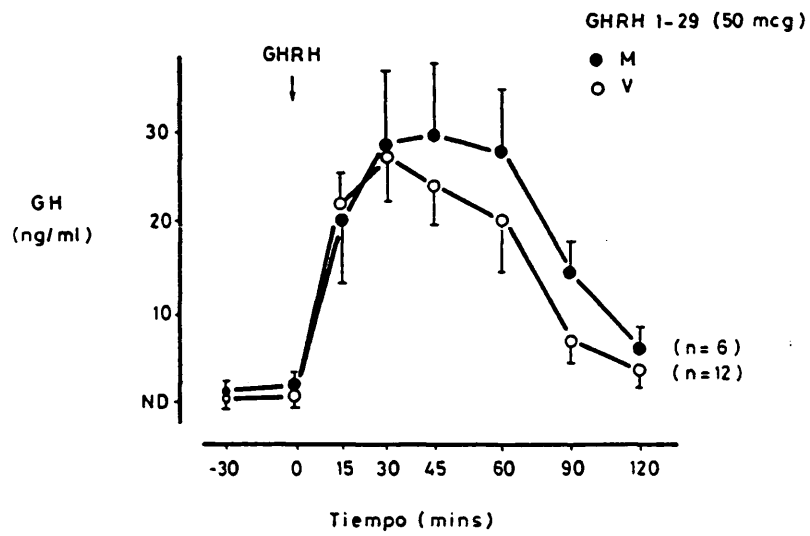


FIGURA 15

Comparación de las curvas de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) en 12 varones y 6 mujeres normales.

GH ng/ml	Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120
ML	36	F	17.7	15.0	10.8	20.4	27.4	25.4	20.0	17.3	10.1	6.4	4.2	
JO	41	F	14.6	9.1	5.1	18.4	16.4	12.3	15.4	14.2	17.0	23.1	25.4	
PP	35	F	4.1	3.3	3.0	27.6	22.7	17.4	12.5	8.8	5.4	2.3	1.2	
GS	35	F	1.2	12.6	16.5	95.0	65.0	36.2	23.6	18.3	13.2	7.0	4.0	
DL	24	F	13.9	2.1	1.1	7.4	10.8	9.8	4.1	1.8	1.0	0.8	0.7	
VS	29	F	12.4	3.2	1.5	9.2	3.6	3.3	2.7	2.1	1.6	1.3	1.2	

191

Media	10.3	8.4	7.2	33.8	25.4	20.2	15.1	12.1	9.3	7.6	7.1			
DS	7.2	5.6	6.2	34.9	22.5	10.7	7.4	6.8	6.3	8.9	10.3			
SEM	3.6	2.8	3.1	17.4	11.2	5.3	3.7	3.4	3.1	4.4	5.1			

Patrón individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 en 6 mujeres voluntarias normales en la fase folicular del ciclo menstrual (1 mcg/Kg i.v.)

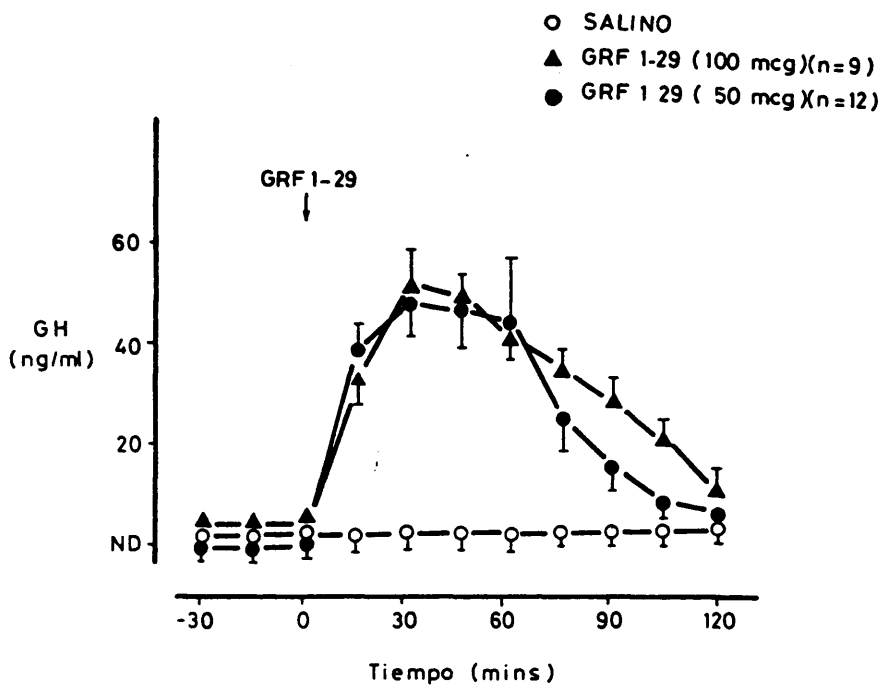
(TABLA XXIV)

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120
KJ	38	M	1.0	0.9	0.7	0.7	0.7	0.9	0.5	0.6	1.1	0.9	0.6
PE	34	M	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	2.1	1.7	1.7	1.4	1.2	1.4
JP	35	M	0.8	0.5	0.6	0.5	0.7	0.8	1.1	1.6	4.5	9.4	10.8
ET	27	M	1.3	1.0	0.7	0.6	0.7	0.8	0.9	1.3	1.7	0.5	0.6
SF	29	M	2.7	1.9	2.1	1.3	1.9	1.4	1.7	1.8	1.9	2.0	1.4
PH	28	M	0.4	0.4	0.6	0.5	0.4	0.5	0.7	1.1	2.9	1.1	0.6
MF	36	M	1.5	1.4	1.2	1.1	1.7	1.5	1.2	1.3	1.6	1.4	1.8
RV	33	M	2.4	1.6	1.4	1.8	2.7	1.4	1.7	2.9	2.4	4.4	7.2
JZ	23	M	1.3	1.1	1.7	1.2	1.1	1.2	1.1	1.0	1.2	1.3	1.6
Media			1.4	1.1	1.1	1.0	1.2	1.2	1.2	1.5	2.1	2.5	2.9
DS			0.7	0.4	0.5	0.4	0.7	0.4	0.4	0.6	1.6	2.8	3.6
SEM			0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3	1.0	1.2

TABLA XXV

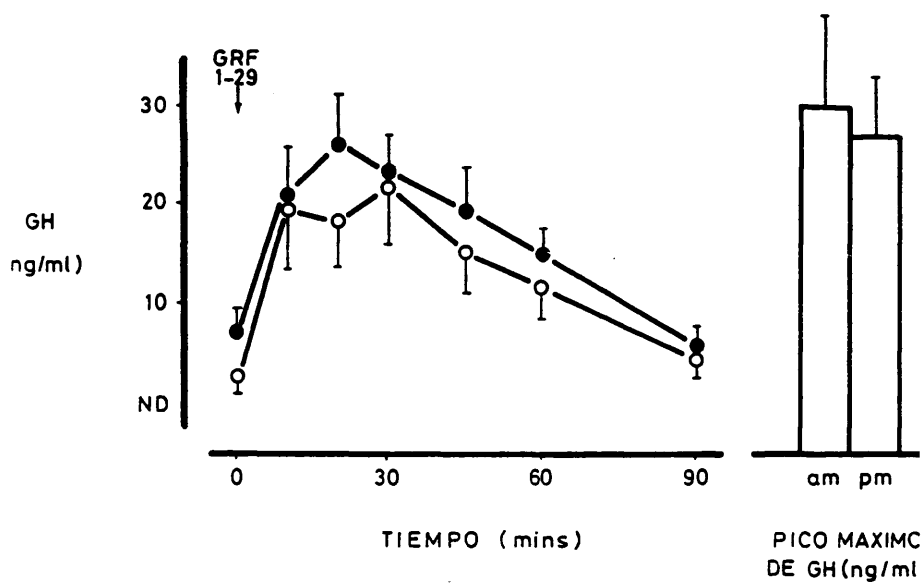
Perfil de la secreción espontánea de GH (ng/ml) durante la infusión de suero salino (control) en 9 varones voluntarios normales.

FIGURA 16



Comparación de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 50 y 100 mcg i.v en varones voluntarios normales. Respuesta de GH (ng/ml) durante la administración de suero salino (control).

FIGURA 17



○ 09.00 am (n=6)

● 23.00 pm (n=6)

Representación gráfica de la respuesta de GH (ng/ml) en 6 sujetos voluntarios normales a las 09.00 y 23.00 horas, tras estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.).

GH ng/ml							
CASO	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 90
1 (F)	3.0	25.4	27.5	24.0	24.1	15.1	6.4
2 (F)	8.3	61.9	37.1	27.2	19.1	9.4	3.5
3 (F)	1.0	4.4	8.0	8.4	8.4	13.4	7.5
4 (M)	1.3	16.6	23.7	54.1	31.6	25.2	9.0
5 (M)	1.5	8.7	9.2	7.3	6.2	5.4	3.1
6 (M)	1.0	1.4	2.6	13.1	2.4	1.7	1.0
Media	2.6	19.7	18.0	22.3	15.2	11.7	5.0
DS	2.8	22.4	13.5	17.5	11.4	8.2	3.0
SEM	1.1	9.1	5.5	7.1	4.6	3.3	1.2

TABLA XXVI

Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) en 6 adultos voluntarios normales, a las 09.00 horas.

GH ng/ml							
CASO	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 90
1 (F)	2.4	20.0	34.3	34.4	36.7	23.2	6.9
2 (F)	3.6	13.3	17.7	14.7	11.9	10.6	4.6
3 (F)	9.1	26.2	26.6	27.6	14.0	8.2	3.2
4 (M)	22.4	40.3	44.3	36.3	27.4	27.4	11.5
5 (M)	1.3	5.2	11.7	11.9	11.4	9.0	4.2
6 (M)	5.5	16.9	21.8	23.3	15.1	9.2	3.2
Media	7.3	20.3	26.0	22.4	19.4	14.5	5.6
DS	7.8	13.4	11.7	10.7	10.3	8.4	3.1
SEM	3.2	6.0	4.8	4.3	4.2	3.4	1.3

TABLA XXVII

Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) en 6 adultos voluntarios normales, a las 23.00 horas.

TABLA XXVIII

PROLACTINA (ng/ml) TRAS ESTIMULO CON GHRH 1-29 NH2 (100 mcg i.v.)

SUJETO	-15	0	+15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120
MF	12.0	15.0	10.0	10.0	12.0	12.0	11.0	12.0	11.0	12.0
KJ	12.0	11.0	10.0	12.0	12.0	10.0	15.0	12.0	12.0	9.0
PE	15.0	12.0	18.0	14.0	18.0	14.0	14.0	13.0	12.0	13.0
PH	18.0	20.0	17.0	15.0	19.0	12.0	14.0	18.0	15.0	16.0
JZ	18.0	35.0	30.0	14.0	14.0	12.0	19.0	13.0	20.0	30.0
ET	10.0	16.0	10.0	12.0	12.0	13.0	12.0	14.0	12.0	10.0
SF	20.0	16.0	16.0	15.0	15.0	12.0	10.0	15.0	10.0	13.0
JP	14.0	13.0	13.0	11.0	12.0	13.0	10.0	10.0	10.0	13.0
MEDIA	14.8	17.5	15.5	12.8	14.2	12.2	13.1	13.3	12.7	14.5
DS	3.2	7.2	6.2	1.7	2.6	1.0	2.8	2.2	3.1	6.1
SEM	1.1	2.5	2.2	0.6	0.9	0.3	1.0	0.7	1.1	2.1

GRUPO II.

La posible atenuación de la respuesta de la GH a inyecciones agudas y repetidas de GHRH fue estudiada en un grupo de 6 sujetos normales voluntarios.

El protocolo experimental (Figura 18) consistía en administrar una infusión concomitante de suero salino (control) o de somatostatina (experimento) (500 mcg/hora), desde el minuto 45 al 180 de la prueba, con bolos repetidos de GHRH 1-29 NH2 a dosis de 50 mcg i.v., en los tiempos 0, 60, 105, 150 y 195 minutos de la prueba.

En las Tablas XXIX y XXX se describen los datos individuales de GH obtenidos durante los experimentos.

En la Figura 19 se representan gráficamente los resultados individuales de la GH (ng/ml) durante las pruebas.

En las Figuras 19 y 20 se observa que los niveles individuales de respuesta de GH al último pulso de GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v. a los 195 minutos), tras la administración de 4 pulsos previos y durante la infusión de salino, no produce estimulación de GH.

Sin embargo, al realizar previamente una infusión de somatostatina, el último pulso de GHRH 1-29 NH2 a los 195 minutos de la prueba, precedido igualmente por 4 pulsos previos de igual dosis, induce una respuesta significativa de GH (Figura 21) que es incluso superior a la lograda por el primer pulso (basal) de GHRH 1-29 NH2 al comienzo de la prueba (Tabla XXXI).

FIGURA 18

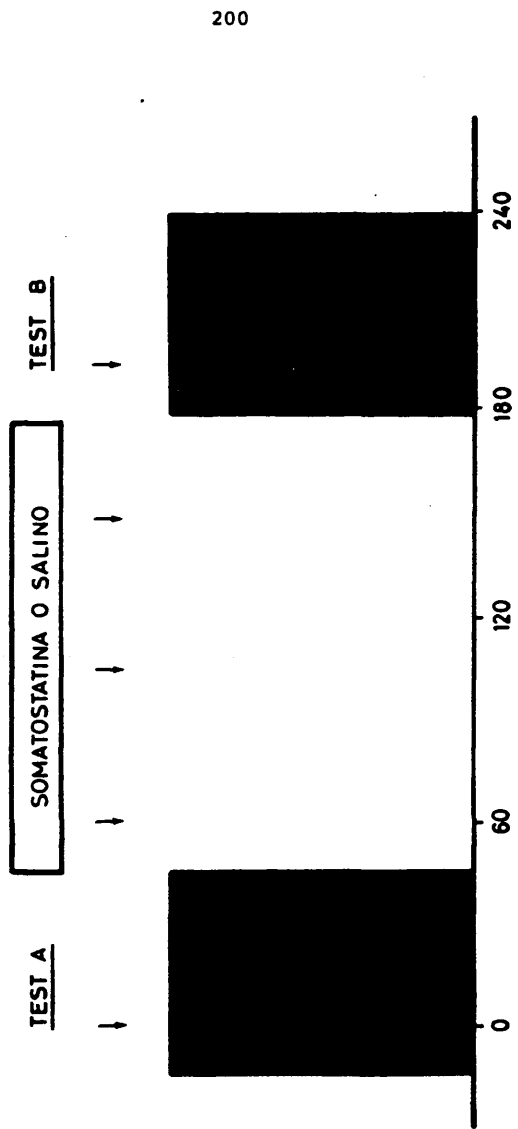
Atenuación de la respuesta de GH a la administración repetida de GHRH 1-29 NH₂:
Protocolo experimental.

FIGURA 19

Respuestas individuales de GH (ng/ml) a la administración repetida de cinco pulsos de GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) durante la infusión concomitante de somatostatina (500 mcg/h) o un volumen equivalente de suero salino (control) entre los tiempos 45 y 180 mins. del protocolo experimental.

↓ GRF 1-29, 50 mcg I.V.
SS, 500 mcg/h
n = 6

PROTOCOLO EXPERIMENTAL



Tiempo (mins)

FIGURA 18

TABLA XXIX

NOMBRE

IC	0.4	0.4	7.7	9.8	10.1	7.6	8.9	7.8	4.4	2.9	1.9	1.7	4.7	2.2	1.3	1.8	1.1	0.9
SM	0.6	0.5	53.2	60.9	61.7	49.1	54.7	44.5	26.3	22.9	12.4	7.9	3.9	2.3	1.5	1.3	0.9	1.0
JS	0.4	0.5	4.0	5.6	4.4	2.8	5.1	4.2	3.7	4.1	2.8	1.5	1.1	0.8	0.8	1.0	1.1	0.9
FG	0.5	0.6	2.8	3.5	3.2	1.9	8.3	7.8	4.4	2.6	2.4	2.5	5.2	2.4	1.6	2.1	1.9	1.2
VB	6.8	6.5	41.3	35.8	22.1	13.9	6.6	4.1	2.4	2.0	1.4	1.1	0.8	0.7	0.6	0.7	0.8	0.7
EF	0.2	0.3	8.6	11.0	7.8	4.2	8.0	7.8	4.2	3.0	1.5	0.8	0.6	0.7	0.6	0.9	0.8	0.8
T(min)	-15	0	+15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+135	+150	+165	+180	+195	+210	+225	+240

202

GH (ng/ml)

SALINO CONTROL

GHRH(1-29) 50 mcg i.v. (0, 60, 105, 150, 195 min)

Valores individuales de GH (ng/ml) en 6 sujetos normales tras la administración de cinco pulsos de GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.) a los 0, 60, 105, 150 y 195 mins. durante la infusión concomitante de suero salino (control) entre los tiempos 45 y 180 minutos.

TABLA XXX

NOMBRE	0.4	0.5	11.2	11.9	8.9	3.8	2.2	0.9	0.7	0.7	0.5	0.5	0.5	0.4	17.4	32.2	27.5	20.2
IC	0.4	0.5	11.2	11.9	8.9	3.8	2.2	0.9	0.7	0.7	0.5	0.5	0.5	0.4	17.4	32.2	27.5	20.2
SM	0.5	0.5	22.2	42.7	39.2	24.3	12.2	6.7	3.9	2.7	1.7	1.1	0.9	0.7	1.0	3.6	14.3	15.5
JS	0.5	0.5	1.7	2.3	2.2	1.1	0.9	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	3.5	7.2	8.0	6.4
FG	0.5	0.6	24.4	22.8	22.3	7.1	2.9	1.7	1.0	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8	1.3	2.9	3.6
VB	0.8	0.6	20.5	13.4	8.2	6.9	13.5	8.4	4.2	2.6	1.5	1.2	0.8	0.7	0.8	4.6	10.3	11.4
EF	0.1	0.1	3.8	5.4	4.5	1.7	3.9	2.3	0.9	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.4	0.5	0.9	2.2
T(min)	-15	0	+15	+30	+45	+60	+75	+90	+105	+120	+135	+150	+165	+180	+195	+210	+225	+240

203

GH (ng/ml)

SS (500 mcg/h) (45 - 180 min)

GHRH (1-29) 50 mcg i.v. (0, 60, 105, 150, 195 min)

Valores individuales de GH (ng/ml) en 6 sujetos normales tras la administración de cinco pulsos de GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.) a los 0, 60, 105, 150 y 195 mins. durante la infusión concomitante de somatostatina (500 mcg/h) entre los tiempos 45 y 180 minutos.

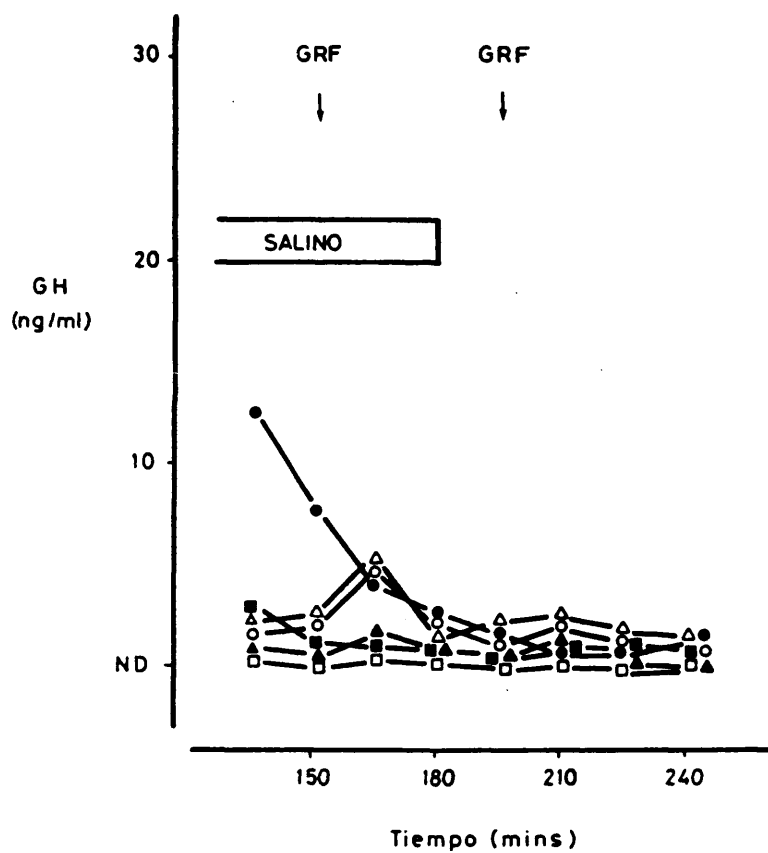


FIGURA 20
Representación gráfica de los niveles individuales de respuesta de GH (ng/ml) a un pulso de GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v. a los 195 mins.) tras la administración de otros 4 pulsos espaciados en el tiempo previo, durante la infusión concomitante de suero salino (control).

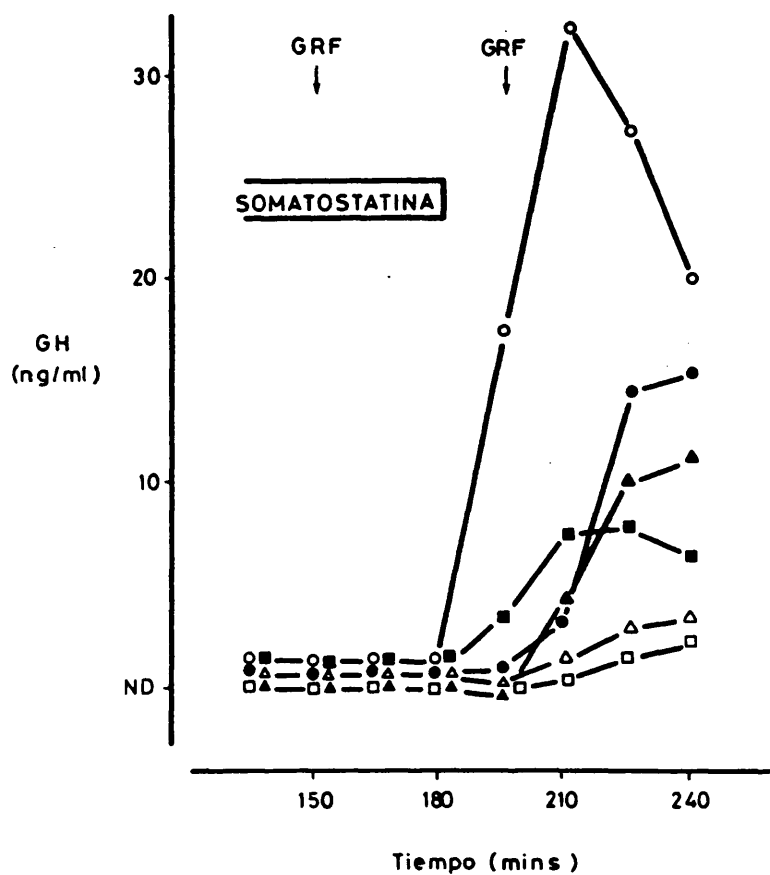


FIGURA 21

Representación gráfica de los niveles individuales de respuesta de GH (ng/ml) a un pulso de GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg a los 195 mins.) tras la administración de otros 4 pulsos espaciados en el tiempo previo de la prueba, durante la infusión concomitante de somatostatina.

Nombre		IC	SM	JS	FG	VB	EF
CONTROL	1er.PICO GH (ng/ml)	10.1	61.7	5.6	3.5	20.5	11.0
SOMATOST.	1er.PICO GH (ng/ml)	11.9	42.7	2.3	24.4	41.3	5.4
<hr/>							
CONTROL	Ult.PICO GH (ng/ml)	1.8	1.3	1.1	2.1	0.8	0.9
SOMATOST.	Ult.PICO GH (ng/ml)	32.2	15.5	8.0	3.6	11.4	2.2
<hr/>							

TABLA XXXI

Variación interindividual de la respuesta de GH (ng/ml) al primer (0 min.) y último (195 min.) pulso de GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) durante la administración concomitante de suero salino (control) o de somatostatina (experimento).

GRUPO III.

Las modificaciones de la respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) inducidas por la administración previa (40 mg oral) de propranolol -30 mins.) en un grupo de 6 mujeres voluntarias normales, se exponen en las Tablas XXXII - XXXIII.

En la Figura 22 se exponen gráficamente las curvas de respuesta en el grupo control y se observa la potenciación de la respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ inducida por la administración previa de propranolol.

La diferencia es estadísticamente significativa en el tiempo 30 de la prueba ($p < 0.05$) y en las áreas obtenidas bajo las curvas de respuesta: valores de 2432 con la administración previa de placebo y valores de 3134 con la dosis previa de propranolol (Figura 23).

Nombre	-30	B	+10	+20	+30	+45	+60	+80	+100	+120
CO	1.0	1.0	19.5	27.6	33.5	32.6	30.5	24.7	17.5	6.6
LL	1.0	1.0	8.1	4.4	9.5	12.0	13.9	7.8	4.0	2.3
AR	1.0	1.0	10.7	13.7	13.3	12.6	11.5	8.7	7.6	3.1
IC	1.8	1.2	26.1	36.1	48.6	49.3	39.8	26.3	19.0	14.7
TS	1.0	6.0	37.9	61.3	53.1	54.2	50.0	25.3	11.5	4.9
AR	1.0	3.6	3.4	14.4	13.7	15.7	20.5	16.5	7.9	3.1
Media	1.1	1.5	13.5	19.2	23.7	24.4	23.2	16.8	11.2	5.9
DS	0.3	1.1	9.1	12.5	16.7	16.2	11.8	8.6	6.6	5.1
SEM	0.1	0.5	4.0	5.6	7.5	7.2	5.2	3.8	2.9	2.3

TABLA XXXII

Respuesta individual de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.)
en 6 mujeres voluntarias normales.

Nombre	Sexo	Edad	- 30	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120
CO	F	26	1.1	1.1	26.1	30.8	37.8	32.4	30.4	20.1	11.2	5.6
LL	F	27	1.1	1.0	12.7	13.9	17.5	13.1	6.9	6.2	4.4	4.5
AR	F	30	1.2	2.1	26.5	29.3	24.0	20.6	17.3	17.0	9.8	4.8
IC	F	25	2.1	1.2	40.8	49.1	47.3	38.7	43.0	47.8	46.6	23.0
TS	F	26	1.0	3.0	53.4	57.5	60.5	55.3	38.9	26.2	10.4	2.5
AR	F	30	1.0	4.3	45.9	37.7	39.4	47.3	38.6	20.7	9.8	7.2
Media			1.7	2.2	32.9	33.8	35.8	33.7	26.4	18.4	9.1	4.9
DS			1.4	1.4	16.4	15.8	16.5	17.6	14.0	7.4	2.7	1.7
SEM			0.6	0.6	7.3	7.0	7.4	7.9	6.2	3.3	1.2	0.7

TABLA XXXIII

Respuesta individual de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.) y propranolol (40 mg oral a - 30 mins.) en 6 mujeres voluntarias normales.

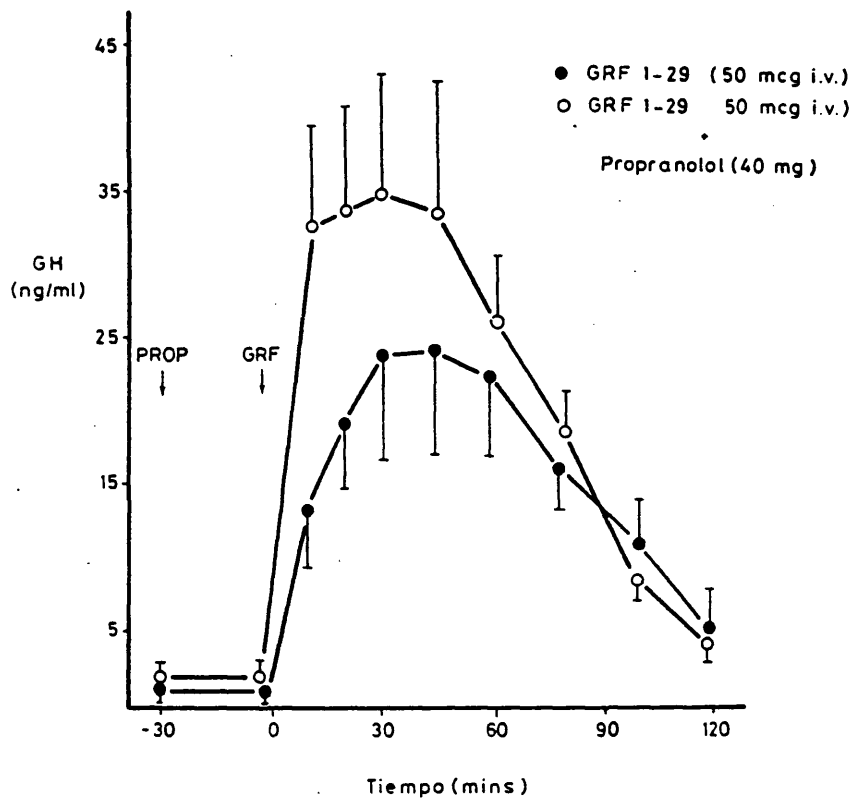


FIGURA 22

Representación gráfica del efecto de la administración de propranolol (40 mg. p.o. al tiempo -30) sobre la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) en 6 sujetos voluntarios normales (media \pm e.s.).

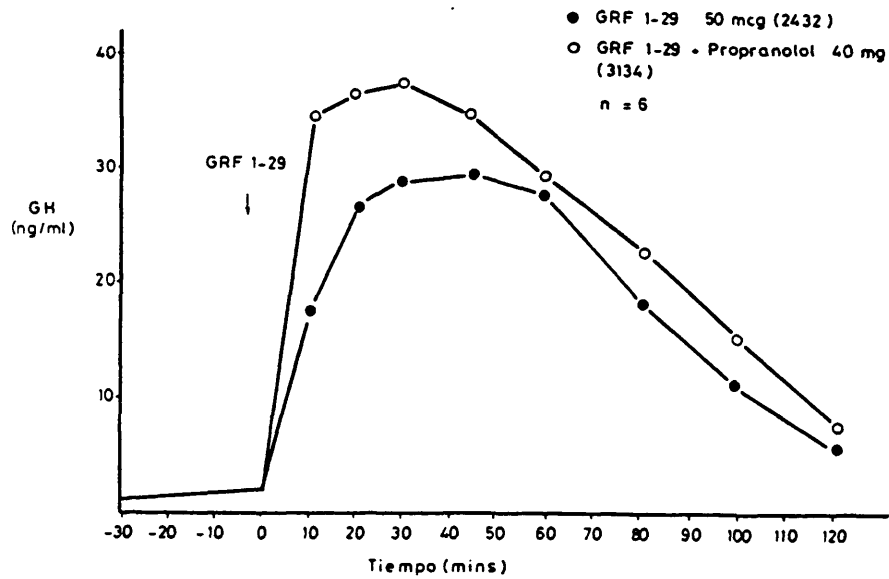


FIGURA 23

Representación gráfica de la valoración de la curva de secreción de GH inducida por GHRH 1-29 NH₂ en 6 voluntarias normales tras la administración previa de placebo (área 2432) o de propranolol (área 3134; 40 mg. oral 30 mins. antes del GHRH i.v. (50 mcg).

GRUPO IV.

La infusión de timoxamina (210 mcg/min) sobre la secreción de GH no alteró las cifras basales en los 6 sujetos normales estudiados (Tabla XXXIV). En 2 casos se detectaron fluctuaciones espontáneas con picos de GH de 20.4 y 14.4 ng/ml, con valores del pico máximo de GH de 7.8 ± 4.0 ng/ml.

El estímulo con GHRH 1-29 NH2 indujo una respuesta de GH con pico máximo a los 45 minutos de la prueba, en cifras de 42.8 ± 16.1 ng/ml (media \pm e.s.) (TablaXXXV).

La modificación inducida por la infusión concomitante de timoxamina fue solamente retrasar el pico máximo de GH que apareció a los 60 mins. de la prueba, en valores similares (46.6 ± 18.0 ng/ml, media \pm e.s.) ($p > 0.05$) (Figura 24; Tabla XXXVI).

Nombre	Edad	Sexo	GH (ng/ml)										
			- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120
PH	28	M	0.8	0.4	0.5	0.7	0.8	0.8	0.5	0.9	4.8	17.6	20.4
SF	29	M	1.7	1.8	1.2	1.4	1.5	2.7	10.7	6.4	9.4	14.7	14.4
RV	33	M	1.6	1.8	1.9	1.7	1.6	2.1	1.6	2.2	2.1	2.2	1.5
MF	36	M	1.4	1.4	2.0	1.3	1.5	1.3	2.2	1.7	2.2	1.9	1.8
SZ	23	M	0.8	0.8	0.7	0.8	2.8	2.8	10.5	6.3	2.6	1.4	0.9
Media			1.2	1.2	1.2	1.2	1.6	1.9	5.1	3.5	4.2	7.5	7.8
DS			0.4	0.6	0.6	0.4	0.7	0.7	5.0	2.6	3.1	7.9	9.0
SEM			0.1	0.2	0.3	0.1	0.3	0.3	2.2	1.1	1.3	3.5	4.0

TABLA XXXIV

Perfil individual del efecto de la infusión de timoxamina (210 mcg/min) sobre la secreción de GH (ng/ml) en seis sujetos voluntarios normales.

Nombre	Edad	Sexo	GH (ng/ml)												AREA C.
			- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120		
PH	28	M	0.5	0.4	0.7	10.1	29.7	21.5	18.8	12.4	8.0	5.4	1.9	1625	
SF	29	M	1.3	1.3	1.9	75.0	48.9	119.5	77.5	45.8	50.0	16.3	36.9	7064	
RV	33	M	1.5	1.5	1.7	16.8	43.1	43.4	28.8	21.8	16.0	7.2	4.7	2743	
MF	36	M	1.6	1.3	1.2	2.5	7.4	12.5	9.1	4.1	3.6	3.9	4.2	722	
SZ	23	M	1.1	1.0	0.9	31.0	62.8	40.9	37.0	26.8	21.4	18.0	12.3	3764	
ET	27	M	0.7	1.1	1.5	17.8	21.0	19.1	27.4	30.1	24.6	15.5	5.2	2544	
Media			1.1	1.1	1.3	25.5	35.5	42.8	33.1	24.8	20.6	11.5	10.8		
DS			0.4	0.3	0.4	25.9	20.0	39.5	23.7	15.5	16.4	6.2	13.2		
SEM			0.1	0.1	0.1	10.6	8.1	16.1	9.6	6.3	6.7	2.5	5.4		

TABLA XXXV

Perfil individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 100 mcg i.v.) en seis sujetos voluntarios normales.

GH (ng/ml)

Nombre Edad Sexo - 30 - 15 0 + 15 + 30 + 45 + 60 + 75 + 90 + 105 + 120 AREA C.

PH	28	M	0.4	0.3	0.5	17.3	40.1	69.7	89.5	105.5	97.5	55.7	-	7136
SF	29	M	2.5	2.1	2.3	36.5	46.1	57.0	115.5	82.5	40.3	36.8	20.2	6542
RV	33	M	1.7	1.8	1.6	17.2	26.1	23.2	21.5	17.2	12.9	11.7	9.4	2102
MF	36	M	2.1	1.2	1.4	3.3	17.5	19.9	19.1	17.1	13.9	7.4	4.5	1552
SZ	23	M	0.9	0.7	0.8	16.0	19.9	18.8	20.2	16.0	7.6	2.4	2.2	1555
ET	27	M	0.5	0.6	0.8	12.7	16.3	14.9	13.8	7.8	3.7	2.2	1.2	1098

215

Media	1.3	1.1	1.2	17.1	27.6	33.9	46.6	41.0	29.3	19.7	7.5
DS	0.8	0.7	0.6	10.8	12.5	23.3	44.1	41.8	35.7	22.5	7.7
SEM	0.3	0.3	0.2	4.4	5.1	9.5	18.0	17.0	14.6	9.1	3.4

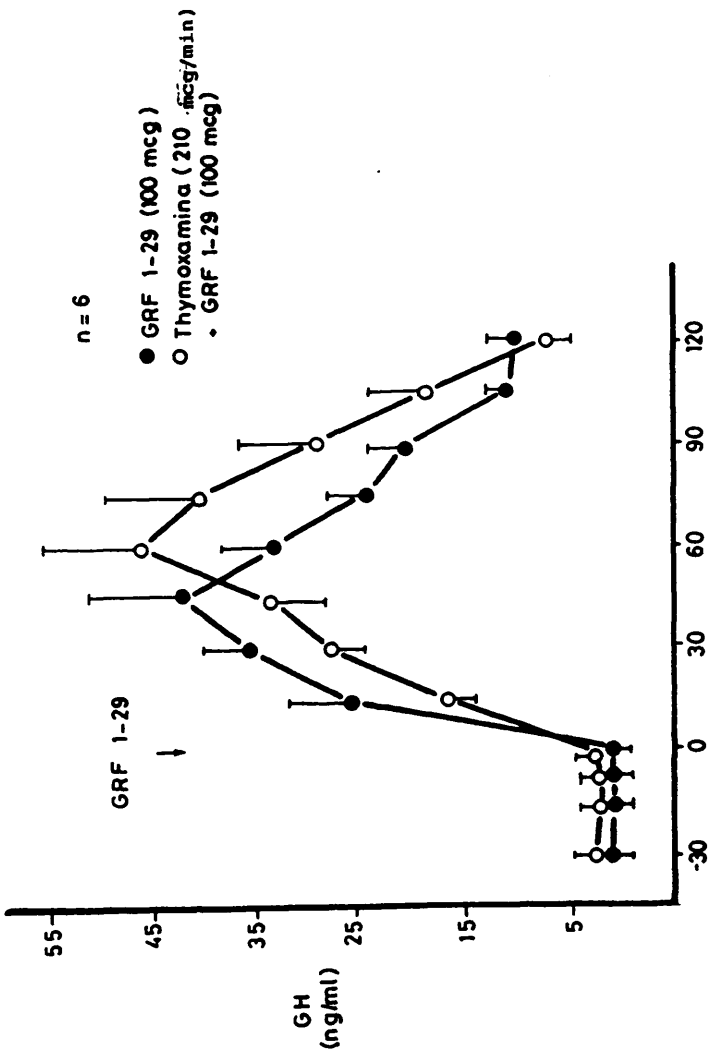
TABLA XXXVI

Perfil individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (100 mcg i.v.) durante la infusión concomitante de timoxamina (210 mcg/min) en seis sujetos voluntarios normales.

FIGURA 24

Representación gráfica del efecto de la infusión de timoxamina (210 mcg/min) sobre la secreción de GH (ng/ml) inducida por GHRH 1-29 NH₂ (100 mcg i.v.) en 6 sujetos voluntarios normales.

Thymoxamina / Salino



Tiempo (mins)

FIGURA 24

GRUPO V.

Los niveles de GH obtenidos durante la administración de metoclopramida no diferían de los obtenidos durante la infusión control de suero salino, con picos máximos de 1.6 ± 0.2 ng/ml vs 2.2 ± 0.3 ng/ml (media \pm e.s) ($p > 0.05$) (Tablas XXXVII - XXXVIII).

La administración de metoclopramida antes del estímulo con GHRH no afectó la respuesta de GH en ningún sentido.

El pico máximo de GH con GHRH 1-29 NH₂ fue de 20.9 ± 3.6 ng/ml y con metoclopramida de 20.7 ± 5.2 ng/ml con curvas de respuesta al estímulo similares (Tabla XXXIX XL; Figura 25).

La prolactina aumentó después de la administración de este antagonista dopaminérgico, con un picos máximos de respuesta a los (+ 30) y a los (- 45) minutos de la prueba, sin modificaciones por la administración concomitante del GHRH.

Los niveles de TSH no diferían entre los controles y el experimento.

Nombre	Edad	Sexo	GH (ng/ml)											
			- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	
PH	28	M	0.4	0.4	0.6	0.5	0.4	0.5	0.7	1.1	2.9	1.1	0.6	
SF	29	M	2.7	1.9	2.1	1.3	1.9	1.4	1.7	1.8	1.9	2.0	1.4	
RV	33	M	2.4	1.6	1.4	1.8	2.7	1.4	1.7	2.9	2.4	4.4	7.2	
MF	36	M	1.5	1.4	1.2	1.1	1.7	1.5	1.2	1.3	1.6	1.4	1.8	
JZ	23	M	1.3	1.1	1.7	1.2	1.1	1.2	1.1	1.0	1.2	1.3	1.6	
ET	27	M	1.3	1.0	0.6	0.7	0.8	0.9	1.3	1.7	0.5	0.6	0.7	
Media			1.6	1.2	1.3	1.1	1.4	1.1	1.3	1.6	1.7	1.8	2.2	
DS			0.8	0.5	0.5	0.4	0.8	0.3	0.3	0.7	0.8	1.3	2.4	
SEM			0.3	0.2	0.2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.3	0.3	0.5	0.3	

TABLA XXXVII

Perfil individual de los niveles de GH (ng/ml) en 6 sujetos normales, tras la administración i.v. de suero salino (control).

Nombre	Edad	Sexo	GH (ng/ml)											
			- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	
ET	27	M	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.9	0.5	0.7	0.5	0.5	0.5	
KJ	38	M	0.6	0.5	0.7	0.9	0.7	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.9	
PE	34	M	13.0	1.3	1.2	1.3	1.3	1.4	1.1	1.5	1.4	0.9	1.2	
JP	35	M	0.8	0.7	0.6	0.8	0.7	0.5	0.4	1.3	3.5	3.4	2.9	

Media	0.8	0.7	0.7	0.9	0.8	0.9	0.7	1.6	1.5	1.4	1.3
DS	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	1.3	1.3	1.5
SEM	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.7	0.7	0.6

TABLA XXXVIII

Perfil individual de los niveles de GH (ng/ml), tras la administración en 6 sujetos normales, de metoclopramida (10 mg i.v.).

GH (ng/ml)

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	AREA C.
ET	27	M	0.7	1.1	1.5	17.8	21.0	19.1	27.4	38.1	24.6	15.5	5.2	2544.7
KJ	38	M	0.6	0.6	0.5	6.8	9.5	15.7	11.2	20.4	12.0	8.7	4.5	1339.5
PE	34	M	1.1	1.2	1.3	16.8	20.6	17.4	15.3	10.3	6.3	6.9	1.5	1438.5
JP	35	M	0.5	0.6	0.7	18.7	29.5	37.2	29.7	20.1	31.1	24.8	17.6	3139.5
SF	29	M	0.9	0.8	0.8	22.4	19.1	16.3	15.7	14.4	12.8	9.0	4.8	1728.3
PM	28	M	0.7	0.5	0.6	8.1	19.3	19.8	16.5	10.1	3.7	1.8	1.2	1214.6
<hr/>														
Media			0.7	0.8	0.9	15.1	19.8	20.9	19.3	18.4	15.1	11.1	5.8	
DS			0.2	0.2	0.3	6.2	6.3	8.1	7.4	10.4	10.6	8.0	6.0	
SEM			0.1	0.1	0.1	2.7	2.8	3.6	3.3	4.6	4.7	3.6	2.7	

TABLA XXXIX

Perfil individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (100 mcg i.v.) en 6 sujetos normales.

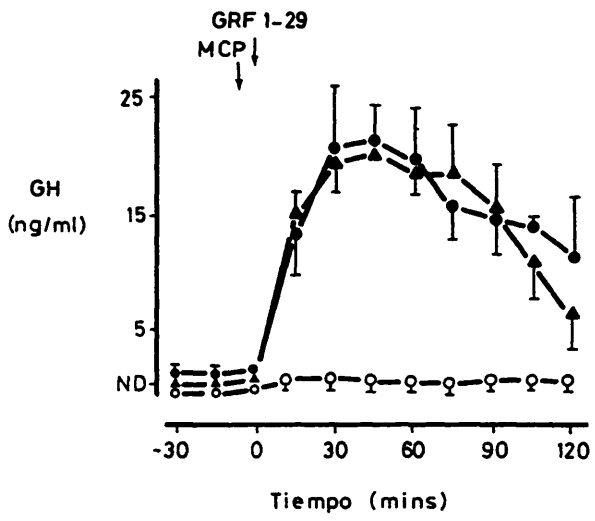
GH (ng/ml)

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	AREA C.
ET	27	M	0.7	0.7	0.8	3.2	14.5	15.1	13.8	10.2	7.8	4.0	1.9	1068.0
KJ	38	M	0.5	0.5	0.5	12.2	12.8	8.2	7.9	8.1	9.7	10.2	8.1	1536.7
PE	34	M	1.2	1.3	1.1	9.9	17.5	16.8	17.4	14.5	12.7	8.9	4.3	1542.0
JP	35	M	0.6	0.5	0.7	8.7	12.6	24.4	23.3	21.8	32.0	38.0	39.0	3005.2
SF	29	M	0.5	0.5	-	24.9	23.5	20.4	14.4	9.1	6.4	4.8	2.0	1584.0
PH	29	M	5.0	0.8	0.5	20.0	43.1	38.3	40.9	29.7	21.7	18.1	12.6	3372.7
Media			0.6	0.7	0.7	13.1	20.7	20.5	19.6	15.5	15.0	14.0	11.3	
DS			0.2	0.3	0.2	7.9	11.7	10.2	11.5	8.5	9.9	12.8	14.1	
SEM			0.1	0.1	0.1	3.5	5.2	4.5	5.1	3.8	4.4	0.2	6.3	

TABLA XI

Perfil individual de los niveles de GH (ng/ml) en 6 sujetos normales que recibieron GHRH 1-29 NH2 (100 mcg i.v.) tras la administración de metoclopramida (10 mg i.v.) en el tiempo -10 minutos.

FIGURA 25



GRUPO VI.

La respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 50 mcg i.v. en 6 sujetos varones normales obtuvo un pico máximo de 31.2 ± 5.3 ng/ml a los 30 mins de la prueba. Con la administración previa de difenhidramina (100 mg oral en el tiempo -60) esta respuesta se redujo significativamente a un pico máximo de 17.2 ± 3.8 ng/ml (media ± e.s., p < 0.05) (Tablas XLI - XLII). El área de las curvas de respuesta fue igualmente significativamente menor al añadir previamente difenhidramina al estímulo con GHRH 1-29 (1830 vs 901, p < 0.05) (Figuras 26 - 27).

Nombre	Sexo	Edad	GH (ng/ml)												
			- 30	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120			
FD	V	30	1.0	1.2	19.3	23.2	24.9	19.8	12.2	7.1	3.3	1.8			
EC	V	25	1.0	1.0	29.5	36.7	40.1	31.0	26.7	11.7	4.9	2.9			
AF	V	30	1.0	2.4	26.7	37.8	31.9	25.9	22.6	-	-	-			
SD	V	28	1.8	2.5	36.7	48.8	47.6	36.1	21.0	9.6	4.0	1.9			
JF	V	28	1.0	1.0	10.3	18.4	23.3	14.3	8.6	4.7	2.3	1.1			
JC	V	27	1.0	1.0	4.9	11.3	20.1	20.5	17.4	7.9	2.9	1.4			
Media			1.1	1.3	20.1	27.7	31.2	24.3	17.1	8.2	3.4	1.8			
SEM			0.1	0.2	5.8	6.7	5.3	3.9	3.1	1.1	0.4	0.3			

TABLAS XLI

Perfil de respuesta individual de GH (ng/ml) tras estímulo con GHRH1-29 NH2 (50 mcg i.v.) en un grupo de 6 voluntarios adultos normales.

Nombre	Sexo	Edad	GH (ng/ml)										
			- 30	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120	
FD	V	30	1.0	1.0	9.5	13.3	11.2	8.1	4.2	2.6	1.2	1.0	
AF	V	30	1.0	1.0	24.8	30.6	27.5	11.6	6.5	2.7	1.6	1.0	
SD	V	28	1.0	1.8	22.7	19.8	14.8	10.2	6.4	3.2	1.9	1.1	
JF	V	28	1.0	1.0	4.1	8.5	14.9	10.8	6.1	3.4	1.4	1.0	
JC	V	27	1.0	1.0	16.0	13.7	12.2	7.4	4.4	2.3	1.0	1.0	
Media			1.0	1.1	15.4	17.2	16.1	9.6	5.5	2.8	1.4	1.0	
SEM			0.0	0.1	3.9	3.8	2.9	0.8	0.5	0.2	0.1	0.0	

TABLA XLII

Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) tras estímulo con GHRH 1-29 NH2 (50 mcg i.v.) con administración previa de difenhidramina, 100 mg oral en el tiempo - 60 mins. de la prueba, en 6 sujetos voluntarios normales.

FIGURA 26

Representación gráfica de la respuesta de GH (ng/ml) tras estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) y su modificación con la administración previa de difenhidramina (100 mg p.o.) en el tiempo - 60 mins. en un grupo de 6 voluntarios adultos normales.

FIGURA 27

Representación gráfica del area bajo la curva de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) y su modificación con la administración previa de difenhidramina (100 mg p.o. en el tiempo - 60 mins.) en 6 sujetos voluntarios normales.

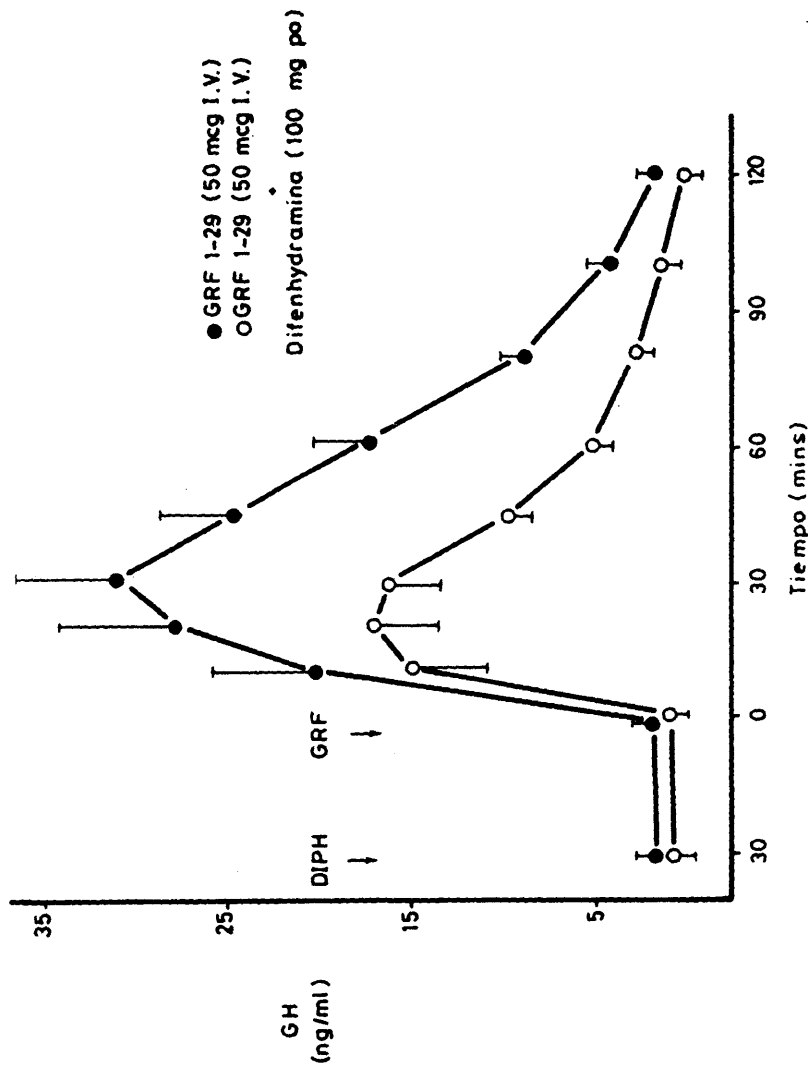
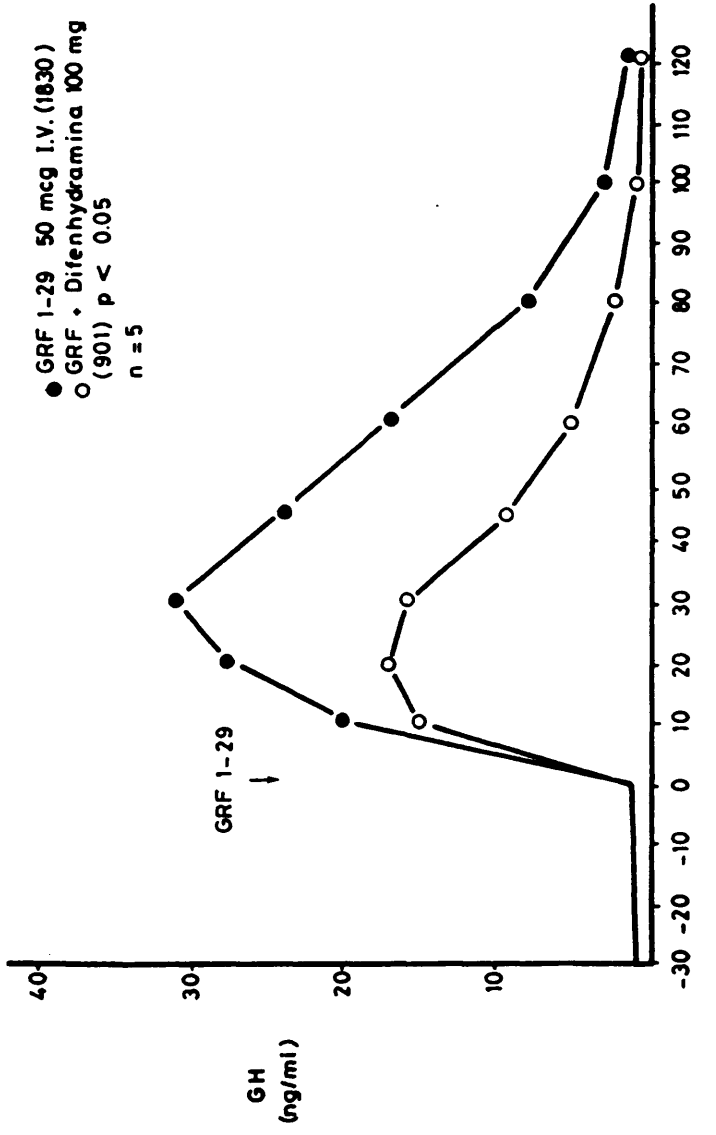


FIGURA 26



Tiempo (mins)
FIGURA 27

GRUPO VII - A.

En 7 niños endocrinológicamente normales, diagnosticados de polinosis, la estimulación de GH con GHRH 1-29 NH₂ a dosis de 1 mcg/Kg i.v. produjo un pico máximo de 19.5 ± 5.1 ng/ml a los 30 minutos de la prueba. Después de ser tratados con ketotifeno durante 7 días, la respuesta de GH al estímulo con igual dosis de GHRH 1-29 NH₂ no se modificó, logrando un pico máximo de GH de 25.2 ± 9.2 ng/ml (p>0.05) (Tablas XLIII, XLIV; Figura 28).

Otro grupo de 7 niños de características similares fueron estudiados antes y después de 30 días de tratamiento con ketotifeno mediante estimulación de GH con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.). El control obtuvo un pico máximo de GH de 26.7 ± 7.0 ng/ml y tras el tratamiento con ketotifeno durante un mes la respuesta de GH se modificó sin valores significativos (19.7 ± 5.1 ng/ml) (media ± e.s.) (p>0.05) (Tablas XLV - XLVI; Figura 29).

Nombre	GH (ng/ml)								
	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120
PA	2.0	10.7	13.2	17.1	10.3	7.7	4.0	2.4	6.9
VA	1.0	11.7	14.6	13.6	12.5	11.2	8.8	6.0	3.4
LD	1.0	11.0	13.0	13.8	8.9	5.8	3.3	1.4	1.0
CC	3.5	21.5	27.5	20.5	8.5	2.5	1.0	1.0	1.0
ON	2.8	55.9	33.4	43.7	37.2	31.9	13.4	6.7	3.4
MB	1.0	5.3	9.6	8.4	7.0	6.0	2.6	1.0	1.0
Media	1.8	19.3	18.3	19.5	14.0	10.8	5.5	3.0	2.7
SEM	0.4	7.6	3.2	5.1	4.6	4.3	1.9	1.0	0.9

TABLA XLIII

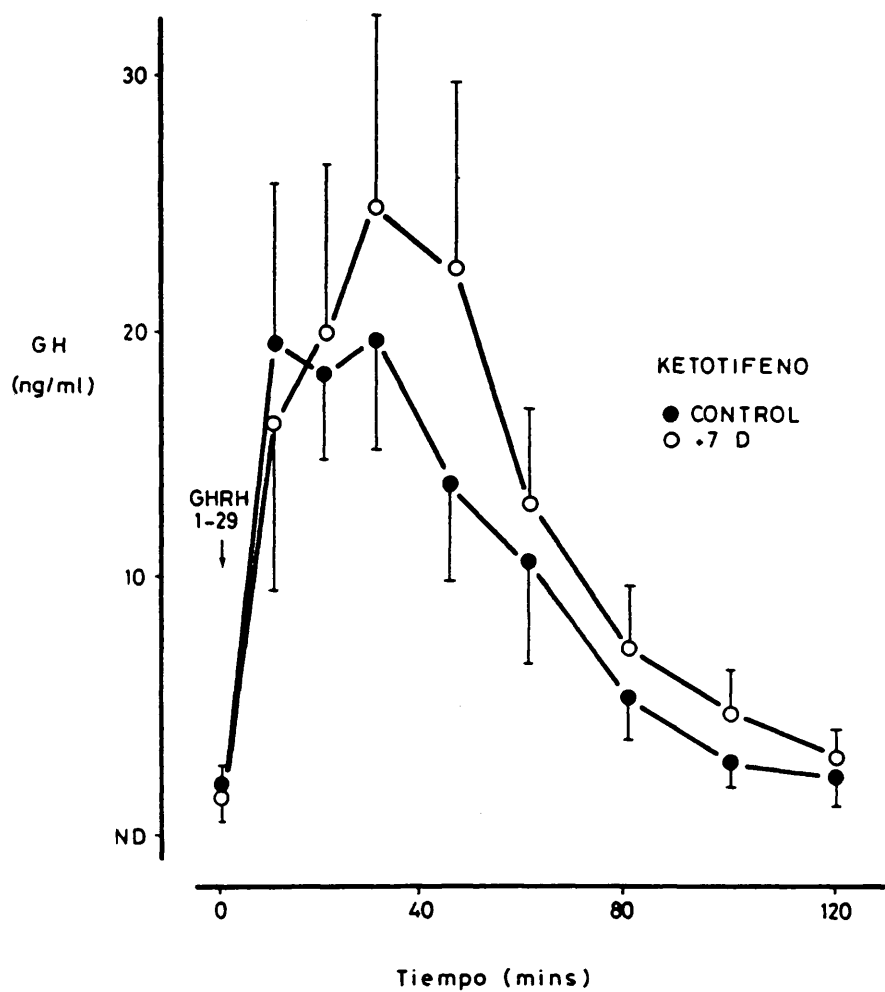
Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) en un grupo de 7 niños prepuberales con polinosis.

Nombre	GH (ng/ml)								
	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120
PA	1.0	20.1	26.3	61.1	52.2	24.5	13.2	7.2	4.1
VA	1.0	3.6	9.2	11.4	18.2	19.8	16.8	11.5	6.2
LD	1.0	12.8	10.9	8.8	7.1	3.6	1.9	1.1	3.0
CC	1.6	1.0	4.7	2.0	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0
QN	6.0	47.1	51.7	41.5	27.5	16.6	7.4	6.2	4.2
MB	1.0	11.7	19.2	26.4	30.7	16.5	5.4	2.6	1.0
Media	1.9	16.0	20.3	25.2	22.8	13.6	7.6	4.9	3.2
SEM	0.8	6.8	7.0	9.2	7.4	3.8	2.5	1.6	0.8

TABLA XLIV

Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (1 mcg/Kg i.v.) en 7 niños con polinosis, después de una semana de tratamiento con Ketotifeno, a dosis de 0.025 mg/Kg cada 12 horas, oral.

FIGURA 28



Representación gráfica de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ en 7 niños con polinosis antes y 7 días después de tratamiento con ketotifeno.

Nombre	GH (ng/ml)								
	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120
LD	1.0	11.0	13.0	13.8	8.9	5.8	3.3	1.4	1.0
AS	1.0	12.0	27.5	35.5	35.0	27.5	9.5	6.0	2.5
IG	1.0	4.5	7.0	13.5	17.5	13.5	3.0	1.5	1.0
DQ	1.0	32.8	35.0	37.3	27.3	10.7	4.2	1.9	1.0
DR	1.0	5.0	7.0	8.7	6.1	1.7	2.1	4.3	1.9
RQ	7.8	36.5	44.4	51.6	39.0	17.4	7.1	3.6	3.4
Media	2.1	16.9	22.3	26.7	22.3	12.7	4.8	3.1	1.6
SEM	1.1	5.7	6.4	7.0	5.5	3.7	1.1	1.5	0.3

TABLA XLV

Respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) en un grupo de niños con polinosis.

GH (ng/ml)

Nombre	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 80	+ 100	+ 120
LD	5.6	36.2	37.8	32.5	41.5	21.0	13.0	3.0	3.0
AS	1.0	19.8	32.9	18.4	32.1	20.8	7.8	4.2	3.1
IG	1.0	4.2	6.6	6.0	3.8	2.3	1.0	1.0	1.0
DQ	1.0	12.7	13.7	15.8	11.8	7.7	4.0	3.8	1.6
DR	1.2	12.5	10.7	20.1	10.9	4.8	2.5	1.1	1.0
RQ	1.2	21.1	16.5	11.7	7.4	4.7	2.4	1.0	1.0
Media	1.8	17.7	19.7	17.4	17.9	10.2	5.1	2.3	1.7
SEM	0.7	4.4	5.1	3.6	6.2	3.4	1.8	0.6	0.4

TABLA XLVI

Respuesta individual de GH (ng/ml) en el grupo de 7 niños con polinosis que recibieron tratamiento con ketotifeno a dosis de 0.025 mg/12 h oral, durante 30 días. El día de la prueba con GHRH después del tratamiento se administró ketotifeno (0.025 mg p.o.) (-30).

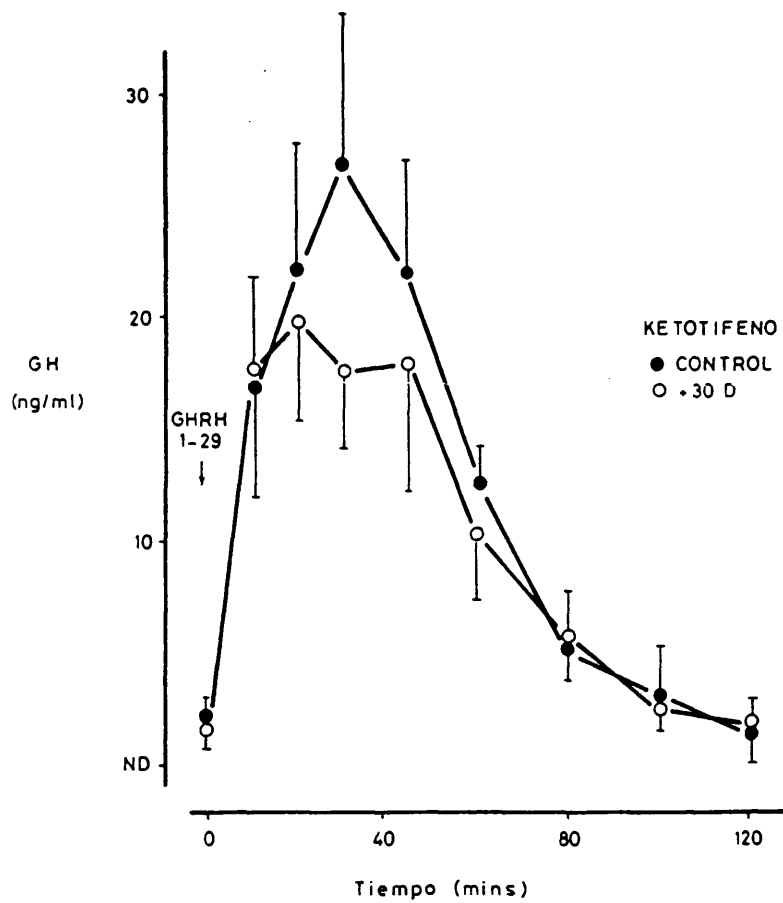


FIGURA 29
Representación gráfica de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) en 7 niños con polinosis, antes y después de 30 días de tratamiento con ketotifeno.

GRUPO VII-B.

Modificaciones de la respuesta de GH al GHRH con astemizole.

La estimulación de GH inducida por GHRH 1-29 NH₂ en un grupo de 6 niños prepuberales normales, con polinosis, indujo una respuesta de pico máximo 19.9 -- 10.6 ng/ml (media +- e.s.) (Tabla XLVII).

La administración aguda de astemizol a dosis de 2 mg/10 Kg de peso, oral, en el tiempo - 30 min de la prueba, no modificó la respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (pico máximo de Gh de 20.0 +- 8.8 ng/ml, media +- e.s) (p>0.05). (Tablas XLVIII; Figura 30).

Este grupo de pacientes fue tratado con astemizol durante 30 días, repitiéndose posteriormente sin interrumpir el tratamiento, el test de estimulación de GHRH. En la Tabla XLIX se muestran los resultados individuales, con un pico máximo de GH de 26.9 +- 9.6 ng/ml (media +- e.s.) (p>0.05), sin modificaciones significativas respecto a los controles (Figura 31).

GH ng/ml

CASO	- 30	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 90
1	1.0	1.0	7.7	9.3	9.5	6.3	4.0	1.3
2	1.0	1.0	3.4	4.3	3.8	2.7	1.7	1.0
3	1.0	1.0	17.9	31.1	60.8	47.8	30.7	9.2
4	4.1	1.0	4.3	6.9	6.0	3.8	3.4	1.3
5	1.0	1.0	2.2	3.0	2.5	2.2	2.2	1.0
6	26.0	11.0	47.0	48.0	37.0	22.0	10.0	4.0
Media	-	2.6	13.7	17.1	19.9	14.1	8.6	2.9
DS	-	4.6	17.2	18.3	23.7	18.0	11.1	3.2
SEM	-	1.8	7.7	8.1	10.6	8.0	5.0	1.4

TABLA XLVII

Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) en 6 niños prepuberales normales, con polinosis.

GH ng/ml								
CASO	- 30	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 90
1.	1.0	1.0	7.2	11.8	11.5	6.3	3.8	2.0
2	1.0	1.0	2.7	3.1	3.0	2.0	1.3	1.0
3	1.0	1.2	47.5	47.7	36.7	14.7	7.8	2.9
4	1.0	1.0	11.6	14.2	22.6	12.3	6.1	3.4
5	1.0	1.0	1.7	1.5	1.4	1.1	1.0	1.0
6	1.0	3.3	37.6	42.0	22.8	24.5	13.6	2.9
Media	1.0	1.4	18.0	20.0	16.3	10.1	5.6	2.2
DS	-	0.9	19.5	19.8	13.5	8.8	4.7	1.0
SEM	-	0.2	8.7	8.8	6.0	3.9	2.1	0.4

TABLA XLVIII

Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) tras estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) después de la administración de astemizol (2 mg/10 Kg de peso, oral) en el tiempo - 30 mins. de la prueba, en 6 niños con polinosis.

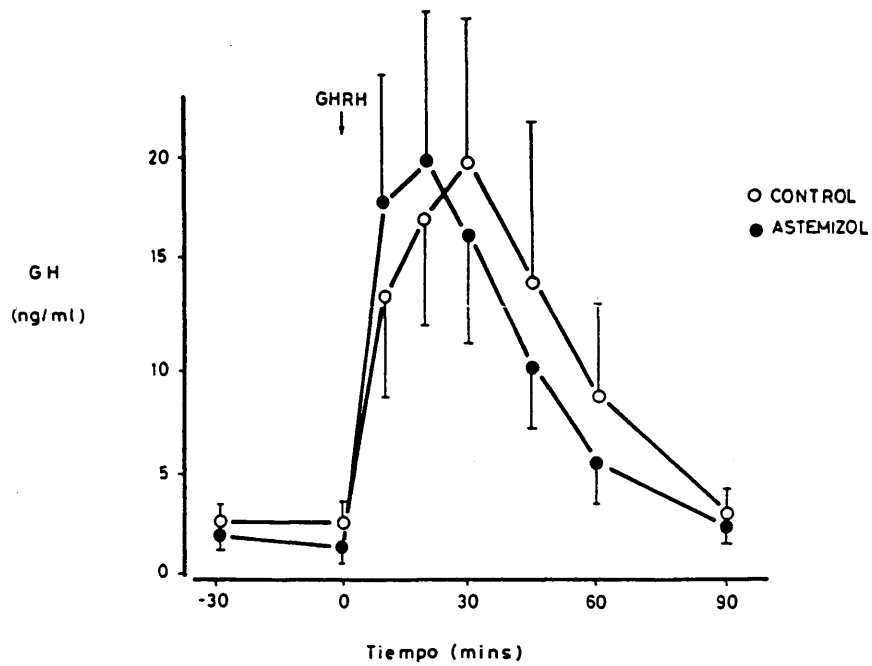


FIGURA 30

Representación gráfica de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) en un grupo de 6 niños con polinosis (control) y en los mismos sujetos después de la administración de astemizole, 2 mg/10 Kg de peso, oral, en el momento -30 de la prueba.

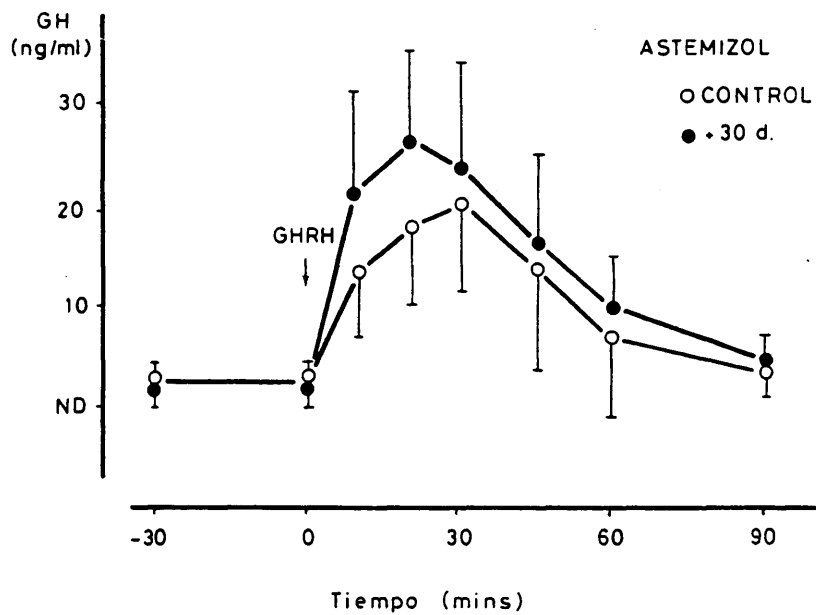
GH ng/ml								
CASO	- 30	0	+ 10	+ 20	+ 30	+ 45	+ 60	+ 90
1	1.0	1.0	13.9	16.3	12.1	7.4	6.0	1.6
2	1.0	1.0	6.0	9.0	8.9	6.3	3.6	1.3
3	1.0	1.0	28.1	37.0	33.0	30.2	18.7	4.0
4	1.0	2.3	65.9	65.9	69.3	48.0	28.2	17.7
5	1.0	1.0	6.7	11.6	9.2	2.9	2.9	2.9
6	6.9	3.1	6.7	21.8	7.2	3.2	2.1	1.0
Media	-	1.5	21.2	26.9	23.2	16.3	10.2	4.7
DS	-	0.9	23.4	21.5	24.4	18.5	10.7	6.4
SEM	-	0.4	10.4	9.6	10.9	8.3	4.8	2.8

TABLA XLIX

Respuestas de GH (ng/ml) tras estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) en 6 niños con polinosis, después de tratamiento durante 30 días con astemizol, a dosis de 2 mg/10 Kg de peso diariamente, oral. En el tiempo - 30 mins. de la prueba recibieron esta dosis igualmente.

FIGURA 31

Representación gráfica de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (1 mcg/Kg i.v.) antes (control) y 30 días después de tratamiento con astemizol (2 mg/10 Kg de peso, o.) en 6 niños prepuberales con polinosis.



GRUPO VIII.

La administración de atropina redujo significativamente los valores de GH estimulados por GHRH (Tablas L - LI) logrando una casi abolición del estímulo de GHRH sobre GH, con cifras máximas de 5.3 +- 2.0 ng/ml (media +- e.s.).

Ya a los (+15) minutos de la prueba las cifras de GH fueron significativamente menores con atropina previa a la dosis de GHRH, con valores de 5.1 +- 2.8 ng/ml versus 19.4 +- 4.7 ng/ml ($p < 0.05$), y a los (+30) minutos de 5.3 +-2.0 versus 24.3 +-6.5 ng/ml ($p < 0.05$), y a los (+45) minutos de 4.0 +- 1.2 versus 24.1 +- 8.1 ng/ml, ($p < 0.05$) (Figura 32).

GII (ng/ml)

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	AREA C.
AH	23	M	0.9	0.9	1.2	36.0	52.0	59.0	75.2	33.4	25.1	15.8	9.4	4601
SL	24	M	0.9	0.7	1.0	28.1	33.6	35.2	26.0	19.9	11.4	4.0	2.2	2419
TW	36	M	0.7	0.6	0.7	8.5	13.9	13.8	7.3	3.7	2.1	1.6	1.4	792
AP	23	M	4.2	2.4	1.8	21.3	21.1	20.4	18.2	14.7	6.9	3.0	2.4	1637
NA	24	M	0.6	0.5	0.9	16.4	16.5	10.4	5.2	2.0	1.1	2.0	7.4	925
PG	23	M	0.8	0.8	0.7	6.0	8.7	6.0	2.7	1.5	0.9	0.6	0.9	418

244

Media	1.4	1.0	1.0	19.4	24.3	24.3	22.4	12.5	7.9	4.5	3.9
DS	1.5	0.6	0.4	11.5	15.9	19.8	27.0	12.5	8.0	5.6	3.5
SEH	0.6	0.2	0.1	4.7	6.5	8.1	11.1	5.1	3.8	2.3	1.4

Perfil individual de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) en 6 sujetos voluntarios normales. (TABLA I)

GH (ng/ml)

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	AREA C.
AH	23	M	0.8	1.0	0.9	6.1	10.5	9.4	4.2	2.8	1.5	1.3	0.8	559
SL	24	M	0.7	0.9	1.0	3.4	5.7	4.7	2.9	1.7	1.6	1.0	1.0	339
TW	36	M	0.8	1.1	1.0	0.8	1.0	1.5	1.4	1.1	0.8	0.7	0.8	131
AP	23	M	13.8	7.7	6.2	18.5	12.1	4.9	2.4	1.4	1.2	1.3	1.1	693
NA	24	M	1.0	0.6	0.7	0.9	1.1	1.6	1.0	1.0	0.8	0.6	0.8	125
PG	23	M	0.6	0.6	0.5	11.0	1.3	1.7	1.0	1.0	0.9	0.5	0.8	278

245

Media	2.9	2.0	1.8	5.1	5.3	4.0	2.1	1.5	1.1	0.9	0.9
DS	5.3	2.8	2.4	6.8	5.0	3.1	1.2	0.7	0.3	0.3	0.1
SEM	2.1	1.1	0.2	2.8	2.0	1.2	0.5	0.2	0.1	0.1	0.05

TABLA LI
 Patrón individual de respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.)
 en 6 sujetos normales, tras la administración de atropina (600 mcg i.v. en -5 y +15 mins.)

FIGURA 32

Respuesta de GH (ng/ml) a un pulso de GHRH 1-29 NH₂ (50 mcg i.v.) en 6 sujetos normales previa administración de suero salino (control) o atropina (600 mcg. i.v. en los tiempos -5 y +15 mins.) (media \pm e.s., * $p \leq 0.05$).

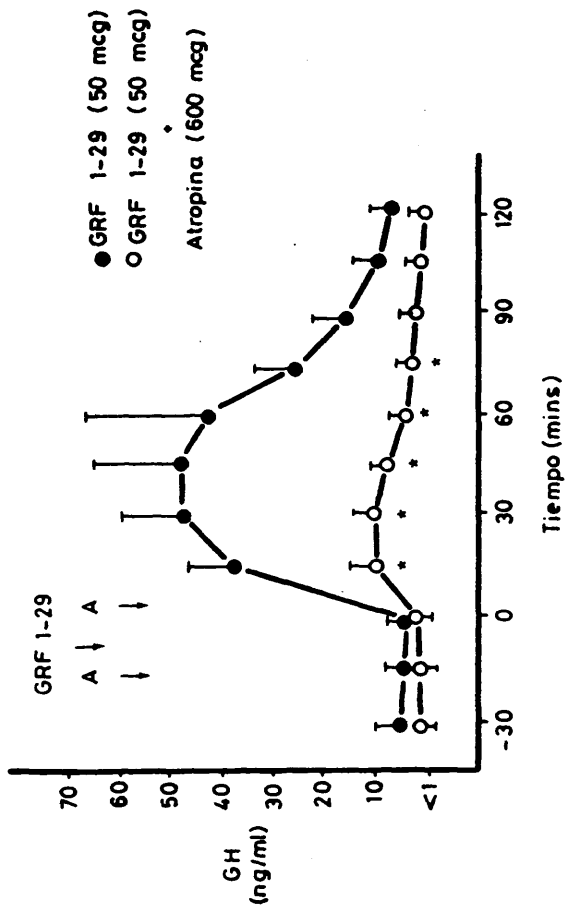


FIGURA 32

GRUPO IX.

La secreción espontánea de GH en este grupo se expone en la Tabla LII. Solo un individuo presenta un pico de GH superior a 5 ng/ml a los tiempos 105 y 120 minutos de la prueba.

La infusión de TRH no modificó los niveles de GH basal del grupo (Tabla LIII). La administración de GHRH 1-29 NH2 indujo una respuesta positiva de GH en todos los sujetos con un pico de 22.4 \pm 3.9 ng/ml a los 30 minutos (Tabla LIV).

La administración concomitante de TRH con el estímulo de GHRH 1-29 NH2 no varió el perfil de respuesta de GH (picos máximos: 22.4 \pm 3.9 vs 27.4 \pm 9.1, n.s.) (Tabla LV; Figura 33).

La infusión de TRH produjo un claro incremento en los niveles de prolactina (PRL) con un pico a los 30 minutos de la prueba, seguida de una progresiva caída a pesar de persistir la infusión (Figura 34). La administración de GHRH 1-29 NH2 no modificó el patrón de respuesta de PRL a la infusión de TRH.

Nombre	Edad	Sexo	GH (ng/ml)											
			- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	
MG	36	M	1.5	1.4	1.2	1.1	1.7	1.5	1.2	1.3	1.6	1.4	1.8	
KJ	38	M	1.0	0.9	0.7	0.7	0.7	0.9	0.5	0.6	1.1	0.9	0.6	
PE	34	M	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	2.1	1.7	1.7	1.4	1.2	1.4	
PH	29	M	0.4	0.4	0.6	0.5	0.4	0.5	0.7	1.1	2.9	1.1	0.6	
JZ	23	M	1.3	1.1	1.7	1.2	1.1	1.2	1.1	1.0	1.2	1.3	1.6	
ET	27	M	1.3	1.0	0.6	0.7	0.8	0.9	1.3	1.7	0.5	0.6	0.7	
SF	29	M	2.7	1.9	2.1	1.3	1.9	1.4	1.7	1.8	1.9	2.0	1.4	
JP	35	M	0.8	0.5	0.6	0.5	0.7	0.8	1.1	1.6	4.5	9.4	10.8	

TABLA LII

Perfil individual de la secreción espontánea de GH (ng/ml) en 8 sujetos normales durante la infusión lenta de suero salino (control).

Nombre	Edad	Sexo	GH (ng/ml)										
			- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120
MG	36	M	1.6	0.7	1.5	1.5	1.8	1.1	1.2	1.2	1.4	1.3	1.1
KJ	38	M	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
PE	34	M	-	-	1.3	1.1	1.3	1.3	0.9	1.1	1.1	12.5	1.5
PH	28	M	0.7	0.7	0.6	1.0	1.1	1.0	0.7	0.6	4.3	8.6	11.9
JZ	23	M	1.2	1.6	1.4	1.5	1.2	1.2	1.5	1.1	1.7	1.6	1.3
ET	27	M	0.5	0.7	0.5	0.7	1.0	0.7	0.5	0.5	0.6	0.9	0.8
Media			0.9	0.8	0.9	1.0	1.1	0.9	0.9	0.8	1.6	2.3	2.8
DS			0.5	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	1.4	3.7	4.4
SEM			0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	1.2	1.8

Perfil individual de la secreción de GH (ng/ml) durante la infusión de TRH (1 mg en los tiempos -30 a +120 mins.) en 8 sujetos normales.

TABLA LIII

Nombre	Edad	Sexo	GH (ng/ml)												AREA C.
			- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120		
MG	36	M	1.6	1.3	1.2	2.5	7.4	12.5	9.1	4.1	3.6	3.9	4.2	722.2	
KJ	38	M	1.1	0.8	0.8	9.5	15.0	20.1	19.7	17.4	12.7	11.2	2.1	1624.8	
PE	34	M	1.0	1.6	1.2	8.9	14.9	13.5	9.7	5.0	3.5	3.0	2.2	924.0	
PH	28	M	0.5	0.5	0.7	10.1	29.7	21.5	18.8	12.4	8.0	5.4	1.9	1625.2	
JZ	23	M	1.1	0.9	1.6	25.4	43.8	34.7	29.7	24.3	20.6	18.3	12.9	3160.5	
ET	27	M	0.7	1.1	1.5	17.8	21.0	19.1	27.4	38.1	24.6	15.5	5.2	2544.7	
SF	29	M	0.9	0.8	0.8	23.6	23.9	21.2	19.4	16.6	9.5	4.9	1.9	1825.1	
SP	35	M	1.2	1.2	0.9	18.4	23.8	23.1	21.0	18.0	18.4	18.8	16.9	2386.0	

251

Media	1.0	1.0	1.1	14.5	22.4	21.0	19.3	17.0	12.6	10.1	5.9
DS	0.3	0.3	0.3	8.0	11.5	6.8	7.3	11.0	7.9	6.6	5.8
SEM	0.1	0.1	0.1	2.8	3.9	2.4	2.6	3.8	2.8	2.3	2.0

Perfil individual de la respuesta de GH (ng/ml) al estímulo con GHRH 1-29 NH2 (100 mcg i.v.) en 8 sujetos voluntarios normales. (TABLA LIV)

GH (ng/ml)

Nombre	Edad	Sexo	- 30	- 15	0	+ 15	+ 30	+ 45	+ 60	+ 75	+ 90	+ 105	+ 120	AREA C.
MG	36	M	0.9	1.1	1.4	2.8	10.8	13.0	11.2	7.1	3.6	1.9	2.4	807.0
KJ	38	M	0.5	0.6	1.0	2.0	3.7	7.6	8.8	7.4	3.1	2.0	1.1	546.3
PE	34	M	1.1	1.0	1.0	16.3	16.1	13.3	8.3	5.1	2.4	2.0	5.1	1041.7
PH	28	M	0.4	0.5	0.6	51.5	77.0	59.7	37.4	25.7	17.4	15.1	13.8	4473.0
JZ	23	M	2.1	1.1	1.3	33.4	57.5	68.5	63.2	56.8	39.3	24.8	18.7	5446.1
ET	28	M	1.4	0.6	0.5	7.6	12.4	10.7	7.5	4.7	2.5	1.4	1.1	724.5
SF	29	M	0.8	0.7	0.8	18.7	23.1	22.8	20.7	18.2	14.2	9.3	5.0	1989.0
SP	35	M	0.9	0.6	0.6	10.7	18.5	19.4	22.8	23.6	22.8	17.6	16.0	2279.6

252

Media	1.0	0.8	0.9	17.9	27.4	26.9	22.5	18.6	13.2	9.3	7.9
DS	0.5	0.2	0.3	17.0	25.7	23.5	19.4	17.6	13.1	8.9	7.1
SEM	0.1	0.0	0.1	6.0	9.1	8.3	6.8	6.2	4.6	3.1	2.7

TABLA LV

Perfil individual de los niveles de GH (ng/ml) en 8 sujetos normales que recibieron GHRH 1-29 NH2 (100 mcg i.v. en el tiempo 0) durante la administración concomitante de una infusión de TRH (1mg entre los tiempos -30 y +120 mins.).

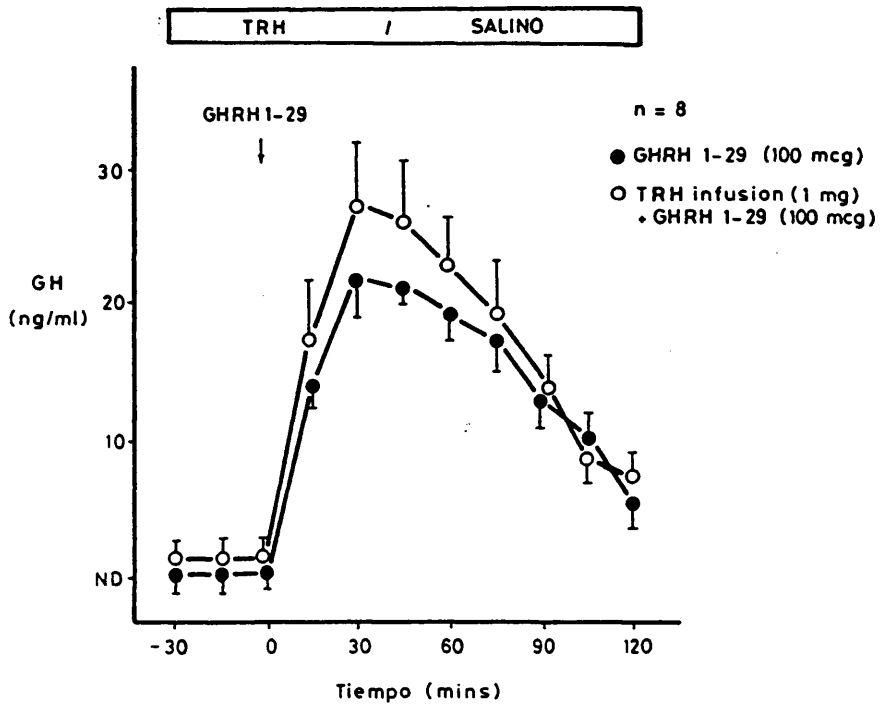


FIGURA 33

Representación gráfica del efecto de la infusión de TRH (1 mg i.v.) sobre la respuesta de GH (ng/ml) a la administración de GHRH 1-29 NH2 (100 mcg i.v.) en 8 sujetos voluntarios normales (media \pm e.s.).

FIGURA 34

Representación gráfica de la respuesta de prolactina (mU/l) a la administración de GHRH 1-29 NH₂ (100 mcg i.v.), TRH (1mg i.v. durante los 150 mins.) o ambas hormonas en combinación en 8 sujetos normales (media±e.s.)

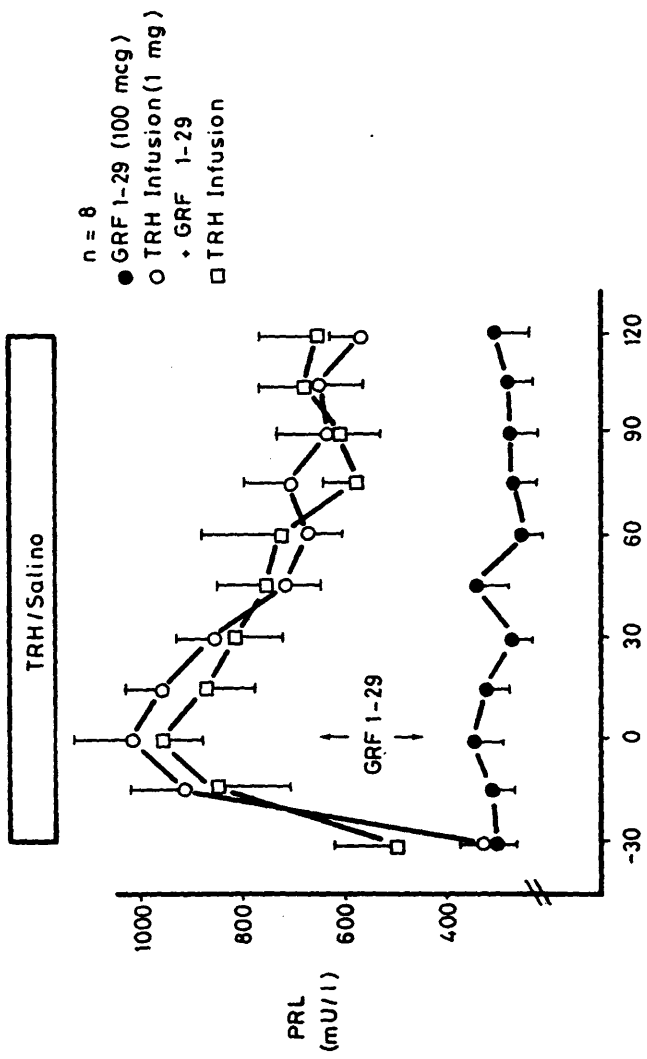


FIGURA 34

DISCUSION

DISCUSION.GRUPO I.

Respuesta de la Hormona de Crecimiento (GH) al estímulo con su Hormona Liberadora (GHRH) en Sujetos Normales.

Los datos obtenidos tras estímulo con el fragmento GHRH 1-29 NH₂, que a continuación vamos a discutir, son perfectamente extrapolables a los estudios en los que se utiliza el péptido nativo, ya que existe un general consenso de que el GHRH 1-29 NH₂ posee una actividad biológica equipotente a las formas naturales GHRH 1-44 NH₂ y GHRH 1-40 (Rosenthal y cols., 1983; Von Werder y cols., 1983; Wehrenberg y Ling, 1983; Wood y cols., 1983; Grossman y cols., 1984; Lance y cols., 1984; Losa y cols., 1984).

La equipotencia biológica de las diversas formas moleculares del GHRH se explica en base a estudios de relación estructura-función que muestran que la actividad biológica del GHRH reside, fundamentalmente, en el fragmento N-terminal de 29 aminoácidos (Lance y cols., 1984) aunque es condición importante que esa secuencia esté protegida por un terminal amidado (Ling y cols., 1984).

Sin embargo, el análisis de los datos comunicados en la literatura originalmente creaba un conflicto a la hora de entender la equipotencia de las formas moleculares del GHRH.

Frohman y cols. (1984) calcularon que la tasa de aclaramiento de GHRH 1-44 NH₂ y 1-40 era de aproximadamente 50 minutos, mientras que la calculada por Rafferty y cols. (1985) para el GHRH 1-29 NH₂ era de solo 10 minutos. Esta aparente contradicción ha quedado solventada cuando se ha conocido la génesis del error al haberse dilucidado las vías catabólicas del GHRH.

El GHRH 1-44 NH₂ es rápidamente inactivado por una dipeptidilaminopeptidasa para convertirse en un metabolito estable, el GHRH 3-44, que, aunque conserva totalmente la inmunoreactividad, apenas tiene una milésima parte de acción biológica. Si se extrapola este factor de corrección, el GHRH 1-44 NH₂ y 1-29 NH₂ poseen una similar vida media en plasma, esto es 7-10 minutos (Frohman y cols., 1986).

En nuestro estudio, la administración intravenosa de GHRH 1-29 NH₂ generó una rápida respuesta secretora de GH en todos los sujetos normales. No obstante se observó una considerable variación en la cuantía de la respuesta. El pico máximo en la concentración plasmática de GH se obtuvo a los 30 minutos post GHRH 1-29 NH₂ (Figura 14 Tabla XX - XXI).

El patrón de respuesta observado en nuestros sujetos es igual al comunicado por diversos grupos (Rosenthal y cols., 1983; Thorner y cols., 1983; Vance y cols., 1983; Von Werder y cols., 1983; Wehrenberg y Ling, 1983; Wood y cols., 1983). Nuestro grupo de sujetos normales era homogéneo en cuanto a

edad (todos menores de 40 años) y peso (todos en mas menos 10% del peso ideal). De esta manera quisimos obviar las posibles interferencias de estos parámetros: Se ha comunicado que la respuesta del GH al GHRH disminuye progresivamente con la edad (Giusti y cols., 1987; Shibasaki y cols., 1984) y aunque se conocen datos contradictorios (Pavlov y cols., 1984, 1986) hoy está claramente aceptado que existe una correlación negativa entre la respuesta de GH al GHRH y la edad en humanos (Lang y cols., 1987). Por otro lado se sabe que la respuesta de GH a sus diferentes estímulos, incluyendo el GHRH, está disminuida en sujetos obesos (Jung y cols., 1984; Kopelman y cols., 1985; Williams y cols., 1984; Kopelman y Noonan, 1986; Marinis y cols., 1988), aunque este fenómeno es reversible cuando se alcanza el peso ideal (Crockford y Salmon, 1970; Glass y cols., 1981; Williams y cols., 1984). La valoración del peso en sujetos que se someten a una prueba de estimulación con GHRH es pues de capital importancia.

La cuantía de las respuestas de GH al GHRH 1-29 NH2 fue similar con las tres dosis empleadas: 50 mcg i.v., 100 mcg i.v. o 1 mcg/kg i.v. (Figura 16; XX - XXV). Estos datos concuerdan con los publicados por Gelato y cols. (1984) o Gelato y Merriam, (1986).

Nosotros no hemos encontrado diferencia en la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 entre mujeres y varones jóvenes

(Figura 15 Tabla XXIII). Este hallazgo corrobora lo comunicado por diversos autores (Gelato y cols., 1984; Takano y cols., 1984; Holl y cols., 1985; Smals y cols., 1986). Sin embargo, un estudio realizado en un amplio grupo de sujetos normales (n=116) sugiere que la respuesta de GH al GHRH es ligeramente mayor en mujeres premenopáusicas que en varones normales o mujeres postmenopáusicas (Lang y cols., 1987).

En apoyo al concepto de ausencia de diferente respuesta intersexual están los hallazgos de la falta de diferencia en mujeres cuando la prueba se realiza en distintas fases del ciclo menstrual (Evans y cols., 1984; Gelato y cols., 1984; Evans y Thorner, 1989). Tampoco se han encontrado diferencias entre las respuestas obtenidas en niñas en diversos estadios de desarrollo puberal y en mujeres adultas (Gelato y cols., 1985; Thorner y cols., 1989).

La respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 fue igual cuando el estímulo se realizaba a las 09.00 h o a las 23.00 h, indicando que no existe variación circadiana en la capacidad de respuesta somatotropa (Figura 17; Tabla xxvii). Estos datos han sido corroborados por Garry y cols. (1985) quienes, utilizando el GHRH 1-40 a dosis de 50 mcg i.v., tampoco observan variación en la respuesta a las 09.00 h y a las 20.00 h. En ninguno de nuestros sujetos normales, a cualquiera de las tres dosis empleadas, hemos observado

modificaciones significativas de los niveles de prolactina (PRL). Si acaso se evidencia una tendencia a disminuir a lo largo de la prueba (XXVIII). Estos datos son homologables a los aportados por diversas escuelas (Gelato y cols., 1983; Grossman y cols., 1983; Rosenthal y cols., 1983; Sheldon y cols., 1985; Wehrenberg y cols., 1984) quienes también corroboran la especificidad de acción del GHRH sobre GH. No obstante, cuando se utilizan dosis muy elevadas de GHRH (10 mcg/Kg i.v.) puede detectarse una acción liberadora de PRL (Gelato y cols., 1984; Sassolas y cols., 1984). Esta acción estimuladora de GHRH sobre PRL no ha podido evidenciarse in vitro (Almeida y cols., 1984) trabajando sobre células hipofisarias de rata. Sin embargo, Law y cols.(1984) reportaron que la incubación de células hipofisarias ovinas con GHRH producía una ligera elevación de los niveles de PRL, lo que se podría explicar por la interacción del GHRH con receptores para péptido Intestinal Vasoactivo (VIP), pariente estructural del GHRH y potente secretagogo de PRL (Cronin y Thorner, 1989).

En conclusión, a las dosis habitualmente empleadas de GHRH, los niveles circulantes de PRL no varían en el sujeto normal.

GRUPO II.

Análisis del Mecanismo de la Atenuación de la Respuesta de GH a la Administración Repetida o Continua de GHRH.

Diversos grupos han coincidido en la observación de que la infusión continua o la administración repetida de pulsos de GHRH, logran una liberación inicial de GH que va disminuyendo progresivamente a pesar de la permanente presencia del estímulo con GHRH in vivo (Losa y cols., 1984; Gelato y cols., 1985b; Salvador y cols., 1985; Vance y cols., 1985a; 1985b; Davis y cols., 1986; Hulse y cols., 1986; Massara y cols., 1986).

Este fenómeno de atenuación de la respuesta o taquifilaxis, común a todos los péptidos hipotalámicos, es también demostrado in vitro (Badger y cols., 1984; Bilezikjian y Vale, 1984; Diéguez y cols., 1984; Ceda y Hoffman, 1985; Clayton y Bailey, 1987).

El mecanismo mediante el cual se produce este fenómeno no está satisfactoriamente aclarado, aunque si sabemos que es multifactorial.

En nuestro estudio partimos de la hipótesis de que la atenuación era fundamentalmente debida a la deplección de un pool fácilmente liberable de GH sensible al GHRH. Los resultados confirman la validez de la hipótesis: Durante el experimento control (infusión de salino) los cinco pulsos de

GHRH 1-29 NH2 resultan en respuestas progresivamente atenuadas (Figuras 19 - 20 ; Tablas XXX-XXXI). Cuando se bloquea con somatostatina la liberación de GH tras el primer pulso de GHRH 1-29 NH2, la respuesta al quinto estímulo, que se había agotado en el experimento control (Figura 21) se recupera parcialmente cuando el "vaciamiento" hipofisario ha sido prevenido por la acción de la somatostatina (Figura. 20 y 21 y Tablas XXX-XXXI).

Estos datos apoyan el concepto de que la atenuación de la respuesta de GH al GHRH es fundamentalmente debida a la deplección de un pool fácilmente liberable de GH, sensible a GHRH. Los experimentos in vivo de Marco Losa y cols. (1985a) corroboran nuestras observaciones en humanos y Bill Wehrenberg y cols. (1984) aportan datos similares en la rata. Esta hipótesis ha sido, asimismo, validada por estudios in vitro (Edwards y cols., 1986; Clayton y Bailey, 1987).

No obstante el fenómeno de taquifilaxis puede, conceptualmente, obedecer a otros factores, verdadera constelación de eventos que, desde alteraciones del receptor (y procesos intracelulares post-receptor) de GHRH en la somatotropa, a la influencia inhibitoria central (somatostatina) o señales periféricas (GH, IGF-I) que constituyan un mecanismo multifactorial responsable de este fenómeno.

La desensibilización homóloga del receptor de GHRH

podría jugar un papel en la atenuación de la respuesta. Experimentos in vitro demuestran que el pretratamiento con GHRH produce una disminución de la generación de AMPc así como un incremento en la dosis media eficaz (ED 50) para la estimulación de AMPc y GH por GHRH (Bilezikjian y Vale, 1984; Edwards y cols., 1986). Sin embargo, la significación fisiológica de estos hallazgos es relativa ya que, si bien la incubación de somatotropos con GHRH condiciona un descenso del 48% en el número de receptores para GHRH (Bilezikjian y cols., 1986), hay que tener en cuenta que la máxima respuesta de GH al GHRH se consigue con una ocupación del 10 - 20 % de los receptores (Diéguez, Page y Scanlon, 1988).

El papel de las señales periféricas de retroalimentación (feed back) ha sido también sugerido y analizado. Si bien la IGF-I ejerce una acción supresora de la liberación de GH, su contribución a la atenuación a corto plazo no parece significativa (Sassolas y cols., 1986; Ross y cols., 1987d).

Aunque los estudios in vitro parecen restar importancia a influencias centrales o periféricas, hoy sabemos que la elevación del tono somatostatinérgico juega un papel muy importante en la taquifilaxis de GH al GHRH.

La administración de GH exógena a sujetos normales reduce la respuesta de GH al GHRH (Nakamoto y cols., 1986; Rosenthal y cols., 1986; Ross y cols., 1987a; 1987d). Este

efecto es vehiculado a través de la estimulación de somatostatina hipotalámica (Sheppard y cols., 1978; Ross y cols., 1987d). Asimismo el GHRH autolimita su acción aumentando la secreción hipotalámica de somatostatina (Aguila, 1985; Aguila y McCann, 1985).

Estudios de modulación farmacológica también avalan un significativo papel de la somatostatina en la génesis de la atenuación. Así la taquifilaxis al GHRH observada en sujetos adultos normales, no se presenta cuando el individuo es pretratado con piridostigmina, un inhibidor de la colinesterasa, activador colinérgico y por consiguiente inhibidor de la liberación de somatostatina (Massara y cols., 1986; Ross y cols., 1987d; Ghigo y cols., 1989).

Además de estos mecanismos, existen observaciones que contribuyen al mejor conocimiento del fenómeno de atenuación. En niños normales (Ghigo y cols., 1989) o en niños con déficit suprahipofisario de GH (déficit de GHRH) la taquifilaxis no se produce (Hizuka y cols., 1985) pese a la administración de dosis iguales que las de adultos. Los pacientes con acromegalia activa tampoco experimentan disminución de la respuesta (Losa y cols., 1986; Spada y cols., 1987a). Esto parece ser debido a la intrínseca alteración en la proteína de acoplamiento N_s que presentan las membranas somatotropas de estos pacientes (Spada y cols., 1987b).

El fenómeno de atenuación tras GHRH parece ser específico para este secretagogo ya que, una vez obtenida la total ausencia de respuesta, el estímulo con hipoglucemia insulínica consigue una efectiva liberación de GH (Shibasaki y cols., 1985; Vance y cols., 1986). Esta observación sugiere que la neuroglucopenia moviliza un pool de GH distinto del GHRH-sensible, como indican los experimentos de Michael Page y cols. (1987a).

Finalmente, conviene reflexionar que la búsqueda de una respuesta a un fenómeno fisiológico se ha llevado a cabo, en la mayoría de los estudios, usando dosis farmacológicas de GHRH. La atenuación de la respuesta de GH al GHRH constituía una barrera importante en el diseño de regímenes terapéuticos con esta hormona hipotalámica. Esto motivó gran cantidad de estudios encaminados a buscar una dosis mínima eficaz y hoy está perfectamente comprobado que la reducción de la dosis de GHRH, aunque manteniendo capacidad terapéutica promotora del crecimiento, no provoca taquifilaxis (Badger y cols., 1984; Clark y Robinson, 1985; Hizuka y cols., 1985).

Así pues, la atenuación de la respuesta de GH al GHRH es un fenómeno fisiológico, complejo, multifactorial y apasionante. Parece que la deplección de un pool de GH fácilmente liberable y sensible al GHRH es su causa más importante. La relevancia de este fenómeno en terapéutica es limitada.

GRUPO III.

Modulación de la Vía Beta-Adrenérgica.

Basados en el conocimiento de que el sistema noradrenérgico hipotalámico participa en la regulación de la secreción de GH, estudiamos la posible influencia del beta-bloqueo con propranolol sobre la liberación de GH inducida por GHRH 1-29 NH2 en un grupo de mujeres voluntarias normales.

Como antecedentes al tema, existía evidencia que el bloqueo beta-adrenérgico con propranolol potenciaba la respuesta de GH a diversos estímulos tales como hipoglucemia insulínica (Abramson, Arly y Weber, 1966; Blackard y Heidingsfelder, 1968; Imura y cols., 1971; 1974), ejercicio físico (Hansen, 1971; Sutton y Lazarus, 1974) o glucagón (Mitchell, Suvunrunsi y Sawin, 1971).

El beta-bloqueo con propranolol potenció significativamente el pico de respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 en nuestros sujetos y magnificó de forma considerable el área bajo la curva (Figuras 22 y 23).

Estos datos han sido corroborados en niños por Chihara y cols. (1985) quienes, asimismo habían comunicado resultados similares, en el conejo (Chihara y cols., 1983). La demostración de la existencia de receptores beta-adrenérgicos en la adenohipófisis (Petrovic y cols., 1983)

condicionó la hipótesis de una acción directa del propranolol, sin embargo estudios in vitro realizados en el grupo de Charlottesville por Susan Perkins y cols. (1983) demuestran que estos receptores son facilitadores de la secreción de GH a nivel hipofisario y excluyen el efecto directo de la vía adrenérgica. La acción del beta-bloqueo parece ser mediada por la inhibición que el propranolol ejerce sobre la somatostatina hipotalámica (Chihara y cols., 1979).

En el presente estudio, los niveles basales de GH no se alteraron tras la administración de propranolol. Esta observación concuerda con los hallazgos de Massara y Cammani (1972) y Blackard y Heidigsfelder (1968).

GRUPO IV.

Modulación de la Vía Alfa-Adrenérgica.

El papel facilitador de la secreción de GH ejercido por la vía alfa-adrenérgica está hoy ampliamente reconocido. En humanos, la respuesta de GH a estímulos tales como hipoglucemia insulínica, arginina o levo-dopa puede ser inhibida por la fentolamina, alfa-bloqueante no selectivo (Blackard y Heidingsfelder, 1968; Buckler y cols., 1969; Kansal y cols., 1972) o por el bloqueante alfa-2 específico yohimbina (Tatar y Vigas, 1984). La administración de agonistas alfa-adrenérgicos eleva los niveles basales de GH y potencia la respuesta a la hipoglucemia insulínica o la arginina (Blackard y Hubbell, 1970; Parra y cols., 1970; Massara y Cammani, 1972).

La activación de la vía alfa-2-adrenérgica inducida por clonidina o guanfacina, genera una importante liberación de GH (Lal y cols., 1975; García Ruiz y cols, 1989).

Nosotros hemos estudiado el posible efecto de la administración de timoxamina, un bloqueante competitivo de los receptores postsinápticos alfa-adrenérgicos, sobre la liberación de GH inducida por GHRH 1-29 NH₂.

El bloqueo alfa-adrenérgico mediante esta sustancia que atraviesa la barrera hematoencefálica (Jasper y cols., 1981) no alteró significativamente la respuesta de GH al GHRH 1-29

NH2 en nuestros sujetos normales.

Estos datos sugieren que el bloqueo reportado por otros antagonistas alfa-adrenérgicos sobre la liberación de GH tras diversos estímulos se realiza a nivel suprahipofisario. En apoyo de este concepto están los datos de Kabayama y cols. (1986) quienes demostraron que el agonismo alfa-2-adrenérgico produce liberación de GHRH en cultivos hipotalámicos de rata.

GRUPO V.

Modulación de la Vía Dopaminérgica.

El papel de la vía dopaminérgica en el control de la secreción de GH, es, todavía, objeto de importantes controversias. Está plenamente establecido que la administración de dopamina o sustancias agonistas como la levo-dopa, apomorfina o bromocriptina a sujetos normales produce una pronta liberación de GH (Boyd y cols., 1970; Camanni y cols., 1975; Lal y cols., 1975). La activación dopaminérgica es, además, capaz de potenciar la respuesta de GH al GHRH (Delitala y cols., 1987; Vance y cols., 1987). En contraposición a esa posible acción facilitadora de la secreción de GH, el estímulo dopaminérgico reduce la respuesta de GH a estímulos tales como la hipoglucemia insulínica, arginina o levo-dopa (Woolf y cols., 1979; Bansal y cols., 1981).

En el presente estudio hemos valorado la influencia del bloqueo dopaminérgico con metoclopramida sobre la liberación de GH inducida por GHRH 1-29 NH₂ en sujetos normales. Las curvas de liberación de GH son prácticamente superponibles cuando se utiliza metoclopramida o placebo, indicando que el bloqueo dopaminérgico no altera la acción de la GHRH sobre la liberación de GH. Nuestros datos han sido corroborados por Giuseppe Delitala y cols. (1987). Sin embargo, Giusti y cols.

(1984; 1987) han comunicado que el bloqueo dopaminérgico con domperidona aumenta la respuesta de GH al GHRH. Esta discrepancia no tiene explicación clara. Nosotros utilizamos un bloqueante que atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y Massimo Giusti y sus colaboradores han empleado la domperidona, que no pasa la BHE. Sin embargo, el nivel de bloqueo dopaminérgico es similar en ambos estudios, al juzgar por la estimulación de prolactina alcanzada.

GRUPO VI.

Modulación de la Vía Histaminérgica.

A pesar de que la histamina es un neurotransmisor profusamente distribuido en el hipotálamo y la eminencia media, su acción neuromoduladora sobre la secreción de GH dista mucho de estar elucidada. La administración de histamina a humanos no altera la secreción basal de GH. No obstante, el bloqueo H1 histaminérgico reduce la respuesta de GH a la arginina, sin modificar la liberación de GH tras neuroglucopenia (Pontiroli y cols., 1976). El antagonismo de los receptores H2 histaminérgicos modifica negativamente la respuesta de GH a estímulos en mucho menor grado (Zanaboni y cols., 1984). La activación H1 histaminérgica altera el patrón secretor de GH provocando respuesta paradójica al TRH en sujetos normales (Knigge y cols., 1984).

En el presente estudio, hemos evaluado la influencia del bloqueo histaminérgico con difenhidramina sobre la secreción de GH inducida por GHRH 1-29 NH2.

Los resultados muestran que tras el bloqueo histaminérgico, la cuantía de la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 se reduce en un 50%. El mecanismo mediante el cual se produce este efecto no está elucidado, sin embargo sabemos que, a nivel central el GHRH es un potente estimulador de la liberación de histamina mientras que la somatostatina ejerce una acción inversa (Cacabelos y cols., 1988b)

GRUPO VII. A y B.

Modulación Subcrónica y Crónica de la Vía Histaminérgica.

la observación de que el bloqueo histaminérgico limitaba la capacidad de respuesta de GH al GHRH nos planteó el diseño de estos dos subgrupos, habida cuenta que los fármacos antihistamínicos son de general utilización en la población pediátrica, incluso ante situaciones clínicas banales. El tratamiento a medio o largo plazo con un fármaco capaz de inhibir la secreción de GH estaría contraindicado en pacientes en edad de crecimiento.

Es una regla de oro de la Neuroendocrinología que respuestas agudas a determinados estímulos no necesariamente se mantienen tras observación subcrónica o crónica. Este es el caso de la acción de los antihistamínicos que, si bien son inhibidores al estímulo inicial de GH, su efecto no es significativo después de siete o treinta días de tratamiento con ketotifeno, o tras treinta días de tratamiento con astemizol a dosis convencionales.

Así pues, el bloqueo agudo de la vía histaminérgica reduce la respuesta de GH al estímulo con GHRH 1-29 NH₂, pero esta influencia negativa desaparece cuando la exposición a antihistamínicos se hace prolongada.

GRUPO VIII.

Modulación de la Vía Colinérgica.

Nuestros datos claramente muestran que la administración de atropina, un agente bloqueante específico de la vía colinérgica muscarínica, produce una casi total abolición de la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH₂. Estos resultados han sido corroborados por otros autores utilizando pirenzepina o atropina como antimuscarínico (Massara y cols., 1984; Casanueva y cols., 1986; Delitala y cols., 1987).

La vía colinérgica juega un papel trascendental en el control de la secreción de GH. La administración de agentes bloqueantes de los receptores muscarínicos (metescopolamina, atropina o pirenzepina) inhiben la secreción de GH tras estímulos fisiológicos como el sueño (Mendelson y cols., 1978; Taylor y cols., 1985; Peters y cols., 1986) o farmacológicos como levo-dopa, apomorfina, glucagón, encefalinas, arginina, ejercicio físico o clonidina (Delitala y cols., 1982; 1983a; 1983b; Peñalva y cols., 1983; Casanueva y cols., 1984a; Massara y cols., 1984; Casanueva y cols., 1986).

La acción de los bloqueantes muscarínicos no se lleva a cabo directamente sobre la hipófisis ya que la liberación de GH inducida por GHRH en cultivos monocapa de células

adenohipofisarias bovinas no se bloquea cuando se añade atropina al medio (Casanueva y cols., 1986). La influencia de la vía colinérgica sobre la secreción de GH se vehicula muy probablemente a través de la modulación del tono somatostatinérgico. Richardson y cols. (1980) han demostrado que la acetilcolina es un inhibidor de la secreción hipotalámica de somatostatina. Así pues, el bloqueo de la vía colinérgica estimula el tono somatostatinérgico. En apoyo de este concepto están los datos de Locatelli y cols. (1986) quienes demostraron que el efecto inhibitor que la atropina ejerce sobre la secreción de GH inducida por GHRH en la rata se abolía tras el pretratamiento con anticuerpos antisomatostatina. Datos sobre la ausencia de efecto colinérgico sobre la GHRH han sido aportados por Page y cols. (1987) quienes observaron que la abolición de la respuesta de GH al sueño, inducida por pirenzepina, no afectaba los niveles circulantes de GHRH.

Esta mediación somatostatinérgica de la actividad colinérgica puede explicar el por qué la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica es solo parcialmente reducida por el bloqueo muscarínico. Se acepta que la hipoglucemia insulínica libera GH mediante la inhibición de la secreción de somatostatina; en estas circunstancias, el posible efecto estimulador ejercido por los anticolinérgicos se vería desbordado por la supresión ejercida por la hipoglucemia

insulínica.

Como corolario clínico a los experimentos que acabamos de comentar, la activación de la vía colinérgica mediante la administración de piridostigmina podría desbloquear aquellas situaciones refractarias a la liberación de GH por aumento del tono somatostatinérgico endógeno.

Así, la piridostigmina es capaz de impedir la atenuación de la respuesta de GH a estímulos repetidos con GHRH (Massara y cols., 1986; Ghigo y cols., 1989). Asimismo, la ausencia de respuesta somatotropa al GHRH que se observa en pacientes obesos es revertida tras la activación colinérgica con piridostigmina (Cordido, Casanueva y Diéguez, 1989). Igualmente ocurre con el potente bloqueo que el aumento de los ácidos grasos libres ejercen sobre la secreción de GH (Peñalva y cols., 1990).

GRUPO IX.

Interacción GHRH - TRH.

La infusión de TRH concomitantemente con el estímulo con GHRH no alteró la respuesta de GH. Sin embargo la actividad del tripéptido se evidenció por la liberación de prolactina, que no varió con o sin la influencia del GHRH. Estos datos han sido corroborados por Sartorio y cols. (1986).

La base para la realización de este experimento derivó del análisis de las diversas acciones que la TRH ejerce sobre la secreción de GH. Según la circunstancia, se han descrito efectos estimuladores e inhibidores: El TRH estimula la liberación de GH en pacientes con insuficiencia renal (Gómez-Pan y cols., 1979a), insuficiencia hepática (González-Bárcena y cols., 1973; Panerai y cols., 1977), anorexia nerviosa (Maeda y cols., 1976b), acromegalia (Faglia y cols., 1973; Gómez-Pan y cols., 1975), hipotiroidismo primario (Collu y cols., 1977) y diabetes insulín-dependiente (Dasmahapata y cols., 1981). La administración simultánea de TRH con agentes histaminérgicos H1 o con bloqueantes H2 produce liberación de GH en sujetos normales. Por otro lado se ha comunicado que el TRH reduce la respuesta de GH a la levo-dopa, arginina, hipoglucemia insulínica o ejercicio en sujetos normales (Maeda y cols., 1975; 1976a).

La ausencia de acción de la TRH sobre la respuesta de GH inducida por GHRH sería compatible con el concepto de que el TRH ejerce su acción inhibidora no directamente, sino a nivel hipotalámico.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

La administración de GHRH no produjo efectos secundarios significativos. Solo se objetivó un ligero rubor facial transitorio en el 80 % de los sujetos, a veces imperceptible por ellos mismos y de aparición independiente (no relacionada) con la dosis empleada (50 mcg, 100 mcg ó 1 mcg/Kg i.v.).

La administración de difenhidramina produjo somnolencia transitoria a los 120 minutos de la prueba, en dos sujetos. Igual efecto produjo el placebo en uno de los casos.

No se apreciaron efectos secundarios en los niños tratados con dosis agudas ni subcrónicas (7 y 30 días) de ketotifeno ni astemizol.

La metoclopramida causó una sedación transitoria en todos los sujetos.

La timoxamina produjo congestión nasal en el 80 % de los sujetos.

La atropina indujo taquicardia leve y sequedad de boca en todos los casos.

La administración aguda de hormona hipotalámica liberadora de tirotrófina (TRH) indujo sabor metálico y malestar general de un minuto de duración, con tenesmo vesical en 3 de los sujetos estudiados.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- El GHRH 1-29 NH2 es un potente y específico estimulador de la secreción de hormona de crecimiento en humanos.

2.- La respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 muestra una gran variabilidad interindividual.

3.- El factor de respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 es similar al que se observa tras la administración de GHRH 1-44 NH2 o GHRH 1-40. El acmé de la respuesta, tras inyección intravenosa, se obtiene alrededor de los 30 minutos. A partir de las 2 horas, los niveles de GH vuelven a su tasa basal.

4.- Dosis de 1 mcg/kg, 50 mcg o 100 mcg de GHRH 1-29 NH2 por vía intravenosa son equipotentes en su capacidad liberadora de GH.

5.- La respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 no presenta ninguna diferencia entre mujeres y hombres adultos jóvenes.

6.- La liberación de GH inducida por GHRH 1-29 NH2 no tiene ritmicidad circadiana.

7.- Con las dosis utilizadas en este estudio, el GHRH 1-29 NH2 no modifica los niveles circulantes de prolactina.

8.- La atenuación de la respuesta de GH que se observa tras administración repetida de GHRH parece ser fundamentalmente debida a la deplección de una reserva

("pool") de GH fácilmente liberable de GH sensible al GHRH, aunque en este fenómeno intervienen otros mecanismos.

9.- El bloqueo beta-adrenérgico con propranolol no modifica los niveles basales de GH, pero incrementa su respuesta al GHRH 1-29 NH2.

10.- El bloqueo alfa-adrenérgico con timoxamina no altera la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2, lo que sugiere que la influencia noradrenérgica sobre la secreción de GH se ejerce a un nivel suprahipofisario.

11.- El bloqueo dopaminérgico con metoclopramida estimula la secreción de prolactina, pero no altera la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2.

12.- El antagonismo histaminérgico con difenhidramina reduce significativamente la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2. Sin embargo, la utilización terapéutica de otros antihistamínicos como ketotifeno o astemizol no alteran la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2 cuando esta se valoró a los 7 o 30 días de tratamiento continuado.

13.- El bloqueo colinérgico muscarínico con atropina abole prácticamente la respuesta de GH al GHRH 1-29 NH2.

14.- La infusión de la hormona liberadora de tirotrófina produce una elevación de los niveles circulantes de prolactina, que muestran taquifilaxis en el transcurso de la infusión, pero no altera la secreción basal de GH ni modifica su respuesta a GHRH 1-29 NH2.

BIBLIOGRAFIA

- Abe, H., Chihara, K., Minamitani, N., Iwasaki, J., Chiba, T., Matsukara, S. and Fujita, T. (1981)
Stimulation by Bombesin of Immunoreactive Somatostatin Release into Rat Hypophysial Portal Blood
Endocrinology, 109: 229-234
- Abe, H., Kato, T., Chiba, T., Taminato, T. and Fujita, T. (1978)
Plasma Immunoreactive Somatostatin Levels in Rat Hypophysial Portal Blood: Effect of Glucagon Administration
Life Sciences, 23: 1647-1654
- Abe, H., Molitch, M.E., Van Wyk, J., Underwood, L.E. (1983)
Human Growth Hormone and Somatomedin C Suppress the Spontaneous Release of Growth Hormone in Unanesthetized Rats.
Endocrinology, 113: 1319-1321
- Abraham, R., Dornhorst, A., Wynn, V., Altaher, A.R.H., Campbell, E.A., Beckford, U., Watts, S.M., Nicholson, S.A., Gillham, B., Thody, A. and Jones, M.T. (1985).
Corticotrophin, Cortisol, Prolactin and Growth Hormone Responses to Insulin-Induced Hypoglycaemia in Normal Subjects Given Sodium Valproate.
Clinical Endocrinology, 22: 639-644
- Abrams, R.L., Grumbach, M.M. and Kaplan, S.L. (1971)
The effect of Administration of Human Growth Hormone on the Plasma Growth Hormone, Cortisol, Glucose, and Free Fatty Acid Response to Insulin: Evidence for Growth Hormone Autoregulation in Man
Journal of Clinical Investigation, 50: 940-950
- Abrams, R.L., Parker, M.L., Blanco, S. Reichlin, S. and Daughaday, W.H. (1966)
Hypothalamic Regulation of Growth Hormone Secretion
Endocrinology, 78: 605-613
- Abramson, E.A., Arly, R.A., Weber, R.A. (1966)
Effects of Propranolol on the Hormonal and Metabolic Response to Insulin-Induced Hypoglycaemia.
Lancet, ii: 1386- 1388
- Adams, E.F., Winslow, C.L.J. and Mashiter, K. (1983)
Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor Stimulates Growth Hormone Secretion by Pituitary Cells
Lancet, 1: 1100-1101
- Aguila, M.C. (1985)
GRF Stimulation of Somatostatin Release In Vitro Via Opioids.
67th Annual Meeting of the Endocrine Society, Baltimore (USA), Abstract 936

- Aguila, M.C. and McCann, S.M. (1985)
Stimulation of Somatostatin Release In Vitro by Synthetic
Growth Hormone-Releasing Factor by a Non-Dopaminergic
Mechanism.
Endocrinology, 117: 762-765.
- Aguilar, E., Pinilla, L., Tresguerres, J.A.F., López, F.
(1989)
Secreción de GH en respuesta al GRF (1-29) NH2: Modulación
por el testículo.
En: Posibilidades Diagnósticas del GRF (1-29) NH2.
Editorial Garsi. Madrid. págs. 13-20.
- Aguilera, G. and Parker, D.S. (1982)
Pituitary Somatostatin Receptors. Characterization by
Binding with a non Degradable Peptide Analogue.
Journal of Biological Chemistry, 257: 1134-1137
- Ahmed, S.R. and Shalet, S.M. (1984) Hypothalamic Growth
Hormone Releasing Factor Deficiency Following Cranial
Irradiation.
Clinical Endocrinology, 21: 483-488
- Alba-Roth, J., Muller, O.A., Schopohl, J., and Von Werder, K.
(1988)
Arginine Stimulates Growth Hormone Secretion by Suppressing
Endogenous Somatostatin Secretion.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 67: 1186-
1189
- Almeida, O.F.X., Schulte, H.M., Rittmaster, R.J., Chrousos,
G.P., Loriaux, D.L., Merriam, G.R. (1984)
Potency and Specificity of a Growth Hormone-releasing Factor
in a Primate and in Vitro.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 309-312
- Alpert, L.C., Brawer, J.R., Patel, Y.C. and Reichlin, S.
(1976)
Somatostatinergic Neurons in Anterior Hypothalamus:
Immunohistochemical Localization.
Endocrinology, 98: 255-258
- Antoni, F.A., Makara, G.B. and Rappay, G. (1981)
Growth Hormone Releasing Activity Persists in the
Deafferented Medical-Basal Hypothalamus of the Rat.
Journal of Endocrinology, 91: 415-425

- Argente, J., Evain-Brion, D., Donnadieu, M., Garnier, P., Vaudray, H., Job, J.C. (1987)
Impaired Response of Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) Measured in Plasma after L-Dopa Stimulation in Patients with Idiopathic Delayed Puberty.
Acta Paediatrica Scandinavica, 76: 266-270
- Argente, J., Evain-Brion, D., Muñoz-Villa, A., Garnier, P., Hernández, M., Donnadieu, M. (1986)
Relationship of Plasma Growth Hormone Releasing Hormone Levels (GHRH) to Pubertal Changes.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 63: 680-682
- Argente, J., Faria, A.C.S., Martha, P.M., and Rogol, A.D. (1988)
Estado Actual del Diagnóstico de los Déficits de Secreción o Actividad de la Hormona de Crecimiento.
En: *Hormona de Crecimiento*.
Ed.: M. Hernandez
Instituto de Crecimiento y Desarrollo. Díaz de Santos, Madrid.
- Arilla, E., Rodriguez Sanchez, M.N., Fragoso, J., Barrios, V. (1988)
Avances en el Conocimiento de la Estructura Molecular y Mecanismo de Acción de la Hormona de Crecimiento.
En: *Hormona de Crecimiento*.
Ed.: M. Hernandez
Instituto de Crecimiento y Desarrollo. Díaz de Santos, Madrid.
- Arimura, A. (1976)
In Vivo Methods for Studying the Actions of Hypothalamic Hormones with Special Reference to their Antisera as Tools for Investigation.
In: *Hypothalamus and Endocrine Functions* ed. F. Labrie, J. Meites and G. Pelletier, P. 387-396
Plenum Press, New York.
- Arimura, A. (1981)
Recent Progress in Somatostatin Research.
Biomedical Research, 2: 233-257
- Arimura, A. and Fishback, J.B. (1981)
Somatostatin: Regulation of Secretion
Neuroendocrinology, 33: 246-256
- Arimura, A., Gordin, A. and Schally, A.V. (1976)
Increase in Basal and Thyrotropin Releasing Hormone-Stimulated Secretion of Thyrotropin and the Effect of Triiodothyronine in Rats Passively Immunized with Antiserum to Somatostatin.
Federation Proceedings, 35: 782

- Arimura, A., Merchenthaler, I., Culler, M.D. and Iwasaki, K. (1984)
Distribution and Release of GRF.
En: Endocrinology.
Eds.: F. Labrie and L. Proulx
Elsevier Science Publishers, B.V.
Amsterdam, The Netherlands.
- Arimura, A., Sato, H., Dupont, A., Nishi, N. and Schally, A.V. (1975)
Somatostatin: Abundance of Immunoreactive Hormone in Rat Stomach and Pancreas.
Science 189: 1007-1009
- Arimura, A. and Schally, A.V. (1976)
Increase in Basal and Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) Stimulated Secretion of Thyrotropin (TSH) by Passive Immunisation with Antiserum to Somatostatin.
Endocrinology, 98: 1069-1072
- Arimura, A., Smith, W. and Schally, A.V. (1976)
Blockade of the Stress-Induced Decrease in Blood GH by Anti-Somatostatin Serum in Rats.
Endocrinology, 98: 540-543
- Arnold, M.A. and Fernstrom, J.D. (1980)
Administration of Antisomatostatin Serum to Rats Reverses the Inhibition of Pulsatile Growth Hormone Secretion Produced by Injection of Metergoline but not Yohimbine.
Neuroendocrinology, 31: 194-199
- Arnold, R. and Lankisch, P.G. (1980)
Somatostatin and the Gastrointestinal Tract.
Clinics in Gastroenterology, 9: 733-753
- Asa, A., Scheithauer, B.W., Bilbao, J.M., Horvath, E., Ryan, N., Kovacs, K., Randall, R.V., Laws, E.R., Singer, W., Linfoot, J.A., Thorner, M.O. and Vale, W. (1984)
A Case for Hypothalamic Acromegaly. A Clinicopathological Study of Six Patients with Hypothalamic Gangliocytomas Producing Growth Hormone Releasing Factor.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 796-803
- Atiea, J.A., Creagh, N., Page, M., Scanlon, M.F. and Peters, J.R. (1987)
Early Morning Hyperglycaemia in IDDM. Effect of Cholinergic Blockade. British Diabetic Association Meeting, Warwick, Book of Abstracts, A20

August, G. P., Lippe, B.M., Blethen, S.L., Rosenfeld, R.G. Seelig, S.A., Johanson, A.J., Compton, P.G., Frane, J.W., McClellan, B.H., Stterman, B.M. (1990)
Growth Hormone Treatment in the United States : Demographic and Diagnostic Features of 2331 Children.
Journal of Pediatrics, 116: 899-903

Badger, T.M., Millard, W.J., McCormick, G.F., Bowers, C.Y. and Martin, J.B. (1984)
The Effects of Growth Hormone (GH)-Releasing peptides on GH Secretion in Perfused Pituitary Cells of Adult Male Rats.
Endocrinology, 11: 1432-1438

Baird, A., Wehrenberg, W., Böhlen, P. and Ling, N.C. (1985)
Immunoreactive and Biologically Active GH-Releasing Factor in the Rat Placenta.
Endocrinology, 117: 1598-1601

Baker, B.L. and Yen, Y.Y. (1976)
The influence of Hypophysectomy on the Stores of Somatostatin in the Hypothalamus and Pituitary Stem.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 151:599-60

Bansal, S.A., Lee, L.A. and Woolf, P.D. (1981)
Dopaminergic Modulation of Arginine Mediated Growth Hormone and Prolactin Release in Man.
Metabolism, 30: 649-653

Bargmann, W. (1949)
Über die Neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse.
Zeitung Zellforschung, 34: 610-634

Barinaga, M., Yamamoto, G., Rivier, V., Vale, W., Evans, R., and Rosenfeld, M.G. (1983)
Transcriptional regulation of Growth Hormone Gene Expression by Growth Hormone - Releasing Factor.
Nature, 306: 84-85

Barr, P.J. Mullenba, G.T., Brake, A.J. and Valenzuela, P. (1983)
The Chemical Synthesis and Expression of Genes for Human Growth Hormone Releasing Factor (Somatocrinin)
Federation Proceedings, 42: 1956

Basset, N.S. and Gluckman, P.D. (1986)
The Effect of Free Fatty Acid (FFA) Infusion on Fetal Growth Hormone (GH) Secretion. Evidence That The Peripartum Fall in GH Secretion is Due To Changing Pituitary Responsiveness.
68th Annual Meeting Endocrine Society, Anaheim (USA), A-407

- Batrinou, M.L., Georgiadis, E., Panitsa-Fafila Ch., Anaplioutou, M., Pitoulis, S., Chatzioanidis, A. (1988)
Unaltered Growth Hormone Responses to Growth Hormone Responses to Growth Hormone Releasing Hormone after Sleep in Man.
Acta Paediatrica Scandinavica (suppl) 343: 194-195
- Barron, J.L., Coy, D.H. and Millar, R.P. (1985)
Growth Hormone Response to Growth Hormone-Releasing Hormone (1-29)-NH₂ and a D-Ala² Analog in Normal Men
Peptides 6: 575-577
- Bauer, F.E., Ginsberg, L., Venetikou, M., McKay, D.J., Burrin, J. M. and Bloom, S.R. (1986)
Growth Hormone Release in Man Induced by Galanin a New Hypothalamic Peptide.
Lancet, ii: 192-195
- Baumann, G. (1989)
Molecular Variants of Human Growth Hormone in Serum and Circulating Growth Hormone Binding Proteins.
En: *Hormonal Regulation of Growth*.
Eds.: H. Frisch, M. O. Thorner
Serono Symposia Publications from Raven Press. Vol. 58.
- Beck, C., Larkins, R.G. Martin, T.J. and Burger, H.G. (1973)
Stimulation of Growth Hormone Release from Superfused Rat Pituitaries by Extracts of Hypothalamus and of Human Lung Tumours.
Journal of Endocrinology, 59: 325-333
- Belanger, A., Labrie, F., Borgeat, P., Savary, M., Cote, J., Drouin, J., Schally, A.V., Coy, D.H., Coy, E.J., Immer, H., Sestanji, K., Nelson, V. and Gotz, M. (1974)
Inhibition of Growth Hormone and Thyrotropin Release by Growth Hormone Release Inhibiting Hormone
Molecular and Cellular Endocrinology, 1: 329-339
- Bellastella, A., Colucci, C.F., D'Alessandro, B. and Cicero, M.L. (1977)
L-Dopa Stimulated Growth Hormone Release in the Blind.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 44: 194-195
- Bennet, G.W., Edwardson, J.A., Marcano de Cotte, D., Berelowitz, M., Pimstone, B.L. and Kronheim, S. (1979)
Release of Somatostatin from Rat Brain Synaptosomes
Journal of Neurochemistry, 32: 1127-1130

Bennet-Clarke, C., Romagnano, M.S. and Joseph, S.A. (1980)
Distribution of Somatostatin in the Rat Brain: Telencephalon
and Diencephalon.
Brain Research, 188: 473-486

Benoit, R., Bohlen, P., Brazeau, P., Ling, N. and Guillemin,
R. (1980)
Isolation and Characterization of Rat Pancreatic
Somatostatin.
Endocrinology, 107: 2127

Berelowitz, M., Dudlak, D. and Frohman, L.A. (1982)
Release of Somatostatin-Like Immunoreactivity from Incubated
Rat Hypothalamus and Cerebral Cortex. Effects of Glucose and
Glucoregulatory Hormones.
Journal of Clinical Investigation, 69: 1293-1301

Berelowitz, M., Hudson, A., Pimstone, B., Kronheim, S. and
Bennet, G. (1978a)
Subcellular Localization of Growth Hormone Release
Inhibiting Hormone in Rat Hypothalamus, Cerebral Cortex,
Striatum and Thalamus.
Journal of Neurochemistry, 31: 751-753

Berelowitz, M., Kronheim, S., Pimstone, B.L. and Sheppard,
M. (1978b)
Potassium Stimulated Calcium Dependent Release of
Immunoreactive Somatostatin from Incubated Rat Hypothalamus.
Journal of Neurochemistry, 31: 1537-1539

Berelowitz, M., Pimstone, B., Shapiro, B., Kronheim, S. and
De Wit, D. (1978c)
Tissue Growth Hormone Release Inhibiting Hormone-Like
Immunoreactivity in Experimental Hypothyroidism and
Hypopituitarism.
Clinical Endocrinology, 9: 185-191

Berelowitz, M., Szabo, M., Firestone, S., Chu, L., Hintz, R.
and Frohman, L.A. (1981)
Somatomedin C Effects in Hypothalamic Somatostatin and
Pituitary Growth Hormone Release in Vitro: Evidence for a
Negative Feed Back Role in the Regulation of GH Secretion.
Clinical Research, 29: 503 (A)

Berelowith, M., Szabo, M., Frohman, L.A., Firestone, S., Chu,
L. and Hints, R.L. (1981)
Somatomedin-C Mediates Growth Hormone Negative Feedback by
Effects on both the Hypothalamus and the Pituitary.
Science, 212: 1279-1281

- Bernardis, L.L. and Frohman, L.A. (1970)
Effect of Lesion Size in the Ventromedial hypothalamus on
Growth Hormone and Insulin Levels in Weanling Rats.
Neuroendocrinology, 6: 319-324
- Berridge, M.J. (1981)
Phosphatidylinositol hydrolysis: a Multifunctional
Transducing Mechanism.
Molecular and Cellular Endocrinology, 24: 115-140
- Berry, S.A. and Pescovitz, O.H. (1988)
Identification of Rat GHRH-Like Substance and its Messenger
RNA in Rat Testis.
Endocrinology, 123: 661-663
- Besarione, D., Perfumo, F., Giusti, M., Gineuri, F.,
Mazzocchi, G., Gusmano, R., Giordano, G. (1987)
Growth Hormone Response to Growth Hormone-Releasing Hormone
in Normal and Uraemic Children. Comparison with Hypoglycaemia
Following Insulin Administration.
Acta Endocrinologica (Copenh), 114: 5-11
- Besser, G.M., Mortimer, C.H., Carr, D., Schally, A.V., Coy.
D.H., Evered, D.C., Kastin, A.J., Tunbridge, W.M.G.,
Thorner, M.O. and Hall, R. (1974 a)
Growth Hormone Release Inhibiting Hormone in Acromegaly.
British Medical Journal, 1: 352-355
- Besser, G.M., Mortimer, C.H., Mc.Nelly, A.S. Thorner, M.O.,
Batistoni, G.A., Bloom, R.R., Kastrup, K.W., Hansem, K.F.,
Hall, R., Coy, D.H., Kastin, A.J. and Schally, A.V. (1974b)
Long Term Infusion of Growth Hormone-Release Inhibiting
Hormone in Acromegaly: Effects on Pituitary and Pancreatic
Hormones.
British Medical Journal, 4: 622-627
- Bicknell, R.J. and Chapman, C. (1983)
Bombesin Stimulates Growth Hormone Secretion from Cultured
Bovine Pituitary Cells.
Neuroendocrinology, 36: 33-38
- Bicknell, R.J. and Schofield, J.G. (1976)
Mechanism of Action of Somatostatin: Inhibition of Ionophore
A23187-Induced Release of Growth Hormone from Dispersed
Bovine Pituitary Cells.
FEBS Letters, 68: 23-26
- Bicknell, R.J. and Schofield, J.G. (1977)
Mechanism of Action of Somatostatin: Effect of $^{45}\text{Ca}^{++}$
Translocation and Growth Hormone Release from Dispersed
Bovine Anterior Pituitary Cells.
Journal of Endocrinology, 72:31 P

Bilezikjian, L.M., Seifert, H. and Vale, W. (1986)
Desensitisation to Growth Hormone-Releasing Factor (GRF) is
Associated with Down-Regulation of GRF-Binding Sites.
Endocrinology, 118: 2045-2052

Bilezikjian, L.M. and Vale, W.W. (1983)
Stimulation of Adenosine 3'5'-Monophosphate Production by
Growth Hormone-releasing factor and Its Inhibition by
Somatostatin in Anterior Pituitary Cells in Vitro.
Endocrinology, 113: 1726-1731

Bilezikjian, L.M., and Vale, W.W. (1984)
Chronic Exposure of Cultured Rat Anterior Pituitary Cell to
GRF Causes Partial Loss of Responsiveness to GRF.
Endocrinology, 115: 2032-2034

Billestrup, N., Mitchell, R.M., Verma, I.M. and Vale, W.
(1987)
Stimulation of Growth and Proto-Oncogene Expression by GRF in
Primary Pituitary Cells in Vitro.
1st European Meeting of Endocrinology, Copenhagen. Abstract
12 - 392

Bivens, C.H., Lebovitz, H.E., Feldman, J.M. (1973)
Inhibition of Hypoglycaemia-Induced Growth Hormone Secretion
by the Serotonin Antagonists Cyproheptadine and
Methysergide.
New England Journal of Medicine, 289: 236-239

Blackard, W.G., Boyden, C.T., Hinson, T.C., and Nelson, N.C.
(1969)
Effect of Lipid and Ketone infusions on insulin-induced
Growth Hormone Elevations in Rhesus Monkeys.
Endocrinology, 85:1180-1185

Blackard, W.G. and Heidingsfelder, S.A. (1968)
Adrenergic Receptor Control Mechanism for Growth Hormone
Secretion.
Journal of Clinical Investigation 47: 1407-1414

Blackard, W.G. and Hubbell, G.J. (1970)
stimulatory Effects of Exogenous Catecholamines on Plasma hGH
Concentrations in Presence of beta Adrenergic Blockade.
Metabolism, 19: 547-552

Blackward, W.G., Hull, E.W. and Lopez, A. (1971)
Effects of Lipids on Growth Hormone Secretion in Humans.
Journal of Clinical Investigation, 50:1439-1443

Blacklay, A., Grossman, A., Ross, R.J.M., Savage, M.O., Davies, P.S.W., Florman, P.N. Coy, D.H. and Besser, G.M. (1986)
Cranial Irradiation for Cerebral and Nasopharyngeal Tumours in Children: Evidence for the Production of a Hypothalamic Defect in Growth Hormone Release.
Journal of Endocrinology, 108: 25-29.

Blizzard, R.M. (1986)
Growth Hormone Releasing Factors: Structure, Physiology, Effects, Regulation of Secretion.
A Current Review of Paediatric Endocrinology.
May 1-4. pp 5-6

Bloch, B., Brazeau, P., Ling, N., Bohlen, P., Esch, F., Wehrenberg, W.B., Benoit, R., Bloom, F. and Guillemin, R. (1983)
Immunohistochemical Detection of Growth Hormone-Releasing Factor in Brain.
Nature, 301:607-608

Bloch, B., Gaillard, R.C., Brazeau, P., Lin, H.D. and Ling, N. (1984a)
Topographical and Ontogenetic Study of the Neurons Producing Growth Hormone-Releasing Factor in Human Hypothalamus.
Regulatory Peptides, 8: 21-31

Bloch, B., Ling, N., Benoit, R., wehrenberg, W.B., Guillemin, R. (1984b)
Specific Depletion of Immunoreactive Growth Hormone Releasing Factor by Monosodium Glutamate in Rat Median Eminence.
Nature, 307: 272-273

Bohlen, P., Benoit, R., Ling, N., Guillemin, R. and Brazeau, P. (1981)
Isolation and Characterization of Rat Somatostatin-14.
Endocrinology, 108: 2008-2010

Bohlen, P., Brazeau, P., Benoit, R. Ling, N., Esch, F. and Guillemin, R. (1980)
Isolation and Aminoacid Composition of Two Somatostatin-Like Peptides from Ovine Hypothalamus: Somatostatin-28 and Somatostatin-25.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 96: 725-734

- Bohlen P., Brazeau, P., Bloch, B., Ling, N., Gaillard, R., Guillemin, R. (1983a)
Human Hypothalamic Growth Hormone Releasing Factor (GRF) Evidence for Two Forms Identical to Tumor Derived GRF-44-NH₂ and GRF-40.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 114: 930-936
- Bohlen, P., Esch, F., Brazeau, P., Ling, N.C., Guillemin, R. (1983b)
Isolation and Characterization of the Porcine Hypothalamic Growth Hormone releasing factor.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 116: 726-734
- Bohlen, P., Wehrenberg, W.B., Esch, F., Ling, N., Brazeau, P., Guillemin, R. (1984)
Rat Hypothalamic Growth Hormone Releasing Factor: Isolation, Sequence Analysis and Total Synthesis.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 125: 1005-1012
- Borgeat, P., Labrie, F., Drouin, J., Belanger, A., Immer, H., Sestanj, K., Nelson, V., Gotz, M., Schally, A.V., Coy, D.H. and Coy, E.J. (1974)
Inhibition of Adenosine 3'-5' Monophosphate Accumulation in Anterior Pituitary Gland In Vitro By Growth Hormone Release Inhibiting Hormone.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 56:1052-1059
- Borges, J.L.C., Blizzard, R.M., Evans, W.S., Furlanetto, R., Rogol, A.D., Kaiser, D.L., Rivier, J., Vale, W., Thorner, M.O. (1984)
Stimulation of Growth Hormone (GH) and Somatomedin C in Idiopathic GH-Deficient Subjects by Intermittent Pulsatile Administration of Synthetic Human Pancreatic Tumor GH-Releasing Factor.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 59: 1-6
- Borges, J.L.C., Blizzard, R.M., Gelato, M., Furlanetto, R., Rogol, A.D., Evans, W.S., Vance, M.L., Kaiser, D.L., McLeod, R.M., Merriam, G.R., Loriaux, D.L., Spiess, J., Rivier, J., Vale, W. and Thorner, M.O. (1983)
Effects of Human Pancreatic Tumour Growth Hormone Releasing Factor on Growth Hormone and Somatomedin C Levels in Patients with Idiopathic Growth Hormone Deficiency.
Lancet, 2: 119-123

- Borges, J.L.C., Gelato, M.C., Rogol, A.D., Vance, M.L., MacLeod, R.M., Loriaux, D.L., Rivier, J., Blizzard, R.M., Furlanetto, R., Evans, W.S., Kaiser, D.L., Merriam, G.R., Spiess, J., Vale, W., Thorner, M.O. (1983)
Effects of Human Pancreatic Tumor Growth Hormone Releasing Factor on Growth Hormone and Somatomedin C Levels in Patients with Idiopathic Growth Hormone Deficiency.
Lancet ii: 119-124.
- Borkenstein, M. (1986)
The Effects of Intranasal Insufflation of Growth Hormone Releasing Factor Analogue GRF1-29 NH₂ on Growth Hormone Secretion in Children with Short Stature.
Acta Endocrinologica 113 (suppl 279): 135-138
- Bosman, F.T., Van Assche, C., Nieuwenhuyzen Kruseman, A.C., Jackson, S., Lowry, P.J. (1984)
Growth Hormone Releasing Factor (GRF) Immunoreactivity in Human and Rat Gastrointestinal Tract and Pancreas.
Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 32: 1139-1144
- Bowers, C.Y., Momany, F.A., Reynolds, G.A., and Hong, A. (1984)
On the In Vitro and In Vitro Activity of a New Synthetic Hexapeptide that Acts on the Pituitary to Specifically Release Growth Hormone.
Endocrinology, 114: 1537-1545
- Bowers, C.Y., Reynolds, G.A., Durham, D., Barrera, C.M., Pezzoli, S.S. and Thorner, M.O. (1990)
Growth Hormone (GH)-Releasing Peptide Stimulates GH Release in Normal Men and Acts Synergistically with GH-Releasing Hormone.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 70: 975-982
- Bozzola, M., Cisternino, M., Biscaldi, I., Fiori, A., Moretta, A., Valtorta, A. and Severi, F. (1990)
Pharmacological stimuli in Diagnosis of GH Deficiency: Pre-treatment with Pyridostigmine.
Hormone Research 33 (suppl 3): 66
- Boyd, A.E., Lebowitz, H.E. and Pfeiffer, S.B. (1970)
Stimulation of Human Growth Hormone Secretion by L-Dopa.
New England Journal of Medicine, 283: 1425-1429
- Brain, C.E., Hindmarsh, P.C. and Brook, C.G.D. (1990)
Continuous Subcutaneous GHRH (1-29) NH₂ Promotes Growth over One Year in Short, Slowly Growing Children.
Clinical Endocrinology, 32: 153-163

Brain, C.E., Hindmarsh, P.C., Brook, C.G.D. and Matthews, D.R. (1988)

Continuous Subcutaneous Growth Hormone Releasing Factor Analogue Augments Growth Hormone Secretion in Normal Male Subjects with no Desensitization of the Somatotroph. *Clinical Endocrinology* 28: 543-549

Bramnert, M. and Hökfelt, B. (1987)

Naloxone Enhances the Increase in Plasma Growth Hormone Induced By α 2- Adrenergic Stimulation In Healthy Males. *Acta Endocrinologica*, 114: 308-313

Bratusch-Marrain, P. and Waldhausl, W. (1979)

The influence of Aminoacids and Somatostatin on Prolactin and Growth Hormone Release in Man. *Acta Endocrinologica*, 90: 403-408

Brazeau, P., Bohlen, P., Esch, F., Ling, N.C., Wehrenberg, W.B., Guillemin, R. (1984)

Growth Hormone Releasing Hormone from Ovine and Caprine Hypothalamus: Isolation, Sequence Analysis and Total Synthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 125: 606-614

Brazeau, P., Guillemin, R., Ling, N., Van Wyk, J. and Humbel, R. (1982)

Inhibition par les Somatomedines de la Secretion de l'Hormone de Croissance Stimulee par le Facteur Hypotalamique Somatocrinine (GRF) ou le Peptide de Synthese hpGRF. *C.R. Academie Sciences (Paris)*, 295: 651

Brazeau, P., Bohlen, P., Esch, F., Ling, N., Wehrenberg, W.B., Briskin, A. and Guillemin, R. (1986)

Growth Hormone Releasing Factor. *En: Human Growth Hormone. Eds.: S. raiti and R. A. Tolman Plenum Medical, New York, págs. 337-346*

Brazeau, P., Ling, N., Bohlen, P., Esch, F., Ying, S. and Guillemin, R. (1982a)

Growth Hormone Releasing Factor, Somatocrinin, Releases Pituitary Growth Hormone In Vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 79: 7909-7913

Brazeau, P., Ling, N., Esch, F., Bohlen, P., Benoit, R. and Guillemin, R. (1980)

Haute Activite Biologique Des Repliques Synthetiques de Somatostatin-28 et Somatostatin-25 Hypotalamiques. *Comptes Rendus des Seances de L'Academie des Sciences Paris*, 290: 1369-1371

- Brazeau, P., Ling, N., Esch, F., Bohlen, P., Benoit, R. and Guillemin, R. (1981)
High Biological Activities of the Synthetic Replicates of Somatostatin-28 and Somatostatin-25.
Regulatory Peptides, 1: 255-264
- Brazeau, P., Ling, N., Esch, F., Bohlen, P., Mugin, C. and Guillemin, R. (1982b)
Somatocrinin (Growth Hormone Releasing Factor) In vitro Bioactivity: Ca⁺⁺ Involvement, cAMP Mediated Action and Additivity of Effect with PGE₂.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 109: 588-594
- Brazeau, P., Rivier, J., Vale, W. and Guillemin, R. (1974)
Inhibition of Growth Hormone Secretion in the Rat by Synthetic Somatostatin.
Endocrinology, 94:184-187
- Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. and Guillemin, R. (1973)
Hypothalamic Polypeptide that Inhibits the Secretion of Immunoreactive Growth Hormone.
Science, 179: 77-79
- Brecha, N., Karten, H.J. and Schenker, C. (1981)
Neurotensin-Like and Somatostatin-Like Immunoreactivity within Amacrine Cells of the Retina.
Neuroscience, 6: 1329-1340
- Breson, J.L., Clavequin, M.C., Fellman, D. and Bugnon, C. (1984)
Ontogeny of the Neuroglandular System Revealed with HPGRF 44 Antibodies in Human Hypothalamus.
Neuroendocrinology, 39: 68-73
- Brown, G.M., Schalch, D.S. and Reichlin, S. (1971)
Hypothalamic Mediation of Growth Hormone and Adrenal Stress Response in the Squirrel Monkey.
Endocrinology, 89:694-703
- Brown, M. and Vale, W. (1975)
Growth Hormone Release in the Rat: Effects of Somatostatin and Thyrotropin-Releasing Factor.
Endocrinology, 97:1151-1156
- Brown, W.A., Von Woert, M.H., Ambani, L.M. (1983)
Effect of Apomorphine on Growth Hormone Release in Humans.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 37 463-465

- Brownstein, M.J., Arimura, A., Fernandez-Durango, R., Schally, A.V., Palkovits, M. and Kizer, J.S. (1977)
The Effect of Hypothalamic Deafferentation on Somatostatin Like Activity in the Rat Brain.
Endocrinology, 100: 246-249
- Brownstein, M., Arimura, A., Sato, H., Schally, A.V., Kizer, J.S. (1975)
The Regional Distribution of Somatostatin in the Rat Brain.
Endocrinology, 96:1456-1461
- Bruhn, T.O, Mason, R.T. and Vale, W.W. (1985)
Presence of Growth Hormone-Releasing Factor Like Immunoreactivity in Rat Duodenum.
Endocrinology, 117: 1710-1712
- Bryce, D., Yen, M., Funderburk, C., Todd, H. and Hertelendy, F. (1975)
Studies on Growth Hormone Secretion VII: Effects of Somatostatin on Plasma GH, Insulin, and Glucagon in Sheep.
Diabetes, 24:842-850
- Buckerfield, M., Oliver, J., Chubb, I.W. and Morgan, I.G. (1981)
Somatostatin-Like Immunoreactivity in Amacrine Cells of the Chicken Retina.
Neuroscience, 6: 689-695
- Buckler, J.H.M., Bold, A.M., Taberner, M. and London, D.R. (1969)
Modification of Hormonal Response to Arginine by Alpha-Adrenergic Blockade.
British medical Journal, 3: 153-154
- Bugnon, C., Gouyget, A., Fellman, D. and Clavequin, M.C. (1983)
Immunocytochemical Demonstration of a Novel Peptidergic Neurone System in the Cat Brain with an Anti-Growth Hormone-Releasing Factor Serum.
Neuroscience Letters, 38: 131-137
- Burday, S.Z., Fine, F.H., Schalch, D.S. (1968)
Growth Hormone Secretion in Response to Arginine Infusion in Normal and Diabetic Subjects: Relationship to Blood Glucose Levels.
Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 71: 897-911

Burguera, B., Muruais, C., Mallo, F., Alvarez, C., Casabiell, X., Dieguez, C. and Casanueva, F.F. (1989)
Dual and Selective Effect of Dexamethasone on Growth Hormone Secretion in Man.
En: Hormonal regulation of Growth.
Eds.: H. Frisch, M. O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press.
Vol. 58, págs. 91-96.

Cabezas-Cerrato, J., Peñalva, A., Vidal, P., Iglesias, M., Lado, J. and Arauxo, D. (1987)
Pituitary Response of Normal Subjects to Fast Sequential Stimulus by the Four Hypothalamic Releasing Hormones Before and After Activation of GABA Synapses by Sodium Valproate.
3rd. Meeting of the European Neuroendocrine Association, London, Abstract 6

Cacabelos, R., Niigawa, H., Ikemura, Y., Yanagi, Y., Tanaka, S., Rodríguez-Arnan, M.D., Gómez-Pan, A. and Nishimura, T. (1988a)
GRF-Induced GH Responses in Patients with Senile Dementia of the Alzheimer Type.
Acta Endocrinologica 117: 295-301

Cacabelos, R., Niigawa, H., Yamatodani, A., Gómez-Pan, A., Nishimura, T. and Wada, H. (1988b)
Antagonistic Effects of Growth Hormone-Releasing Hormone and Somatostatin on Brain Histamine.
Endocrinology 122: 1269-1276

Camanni, F., Massara, F., Belforte, L., and Molinatti, G.M. (1975)
Changes in Plasma Growth Hormone levels in Normal and Acromegalic Subjects Following Administration of 2-Bromo-Alpha-Ergocryptine.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 40: 363-366

Campbell, P.J., Bolli, G.B., Cryer, P.E. and Gerich, J.E. (1985)
Pathogenesis of the Dawn Phenomenon in Patients with Insulin Dependent Diabetes Mellitus.
New England Journal of Medicine, 312: 1473-1479.

Canonico, P.L., Cronin, M.J., Thorner, M.O. and MacLeod, R.M. (1983)
Human Pancreatic GRF Stimulates Phosphatidil-Inositol Labeling in Cultured Anterior Pituitary Cells.
American Journal of Physiology (Endocrinology and Metabolism 8: E 587- E 590

- Caplan, R.H., Koob, L., Avellera, R.M., Pagliara, A.S., Kovaks, K. and Randal, R.V. (1978)
Cure of Acromegaly By Operative Removal of and Islet Cell Tumor of the Pancreas.
American Journal of Medicine, 64: 874-882
- Cara, J.F., Burstein, S., Cutler, L., Moll, G.W. Jr. and Rosenfield, R.L. (1989)
Growth Hormone Deficiency Impedes the Rise in Plasma Insulin-Like Factor I Levels Associated with Precocious Puberty.
Journal of Pediatrics, 115: 64-68
- Carlson, H.E., Maritz, I.K. and Daughaday, W.H. (1974)
Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation and Somatostatin Inhibition of Growth Hormone Secretion from Perfused Rat Adenohypophyses.
Endocrinology, 94: 1709-1713
- Carr, D., Gómez-Pan, A., Wightman, D.R., Roy, V.C.M., Hall, R., Besser, G.M., Thorner, M.O., McNeilly, A.S., Schally, A.V., Kastin, A.J. and Coy, D.H. (1975)
Growth Hormone-Release Inhibiting Hormone: Actions on Thyrotrophin and Prolactin Secretion after Thyrotrophin Releasing Hormone.
British Medical Journal, 3:67-69
- Carrasco, J.L. (1989)
El Método Estadístico en la Investigación Médica.
Editorial Ciencia 3, S.A. Madrid.
- Casanueva, F.F., Betti, R., Cella S.G., Müller, E.E. and Mantegazza, P. (1983)
Effects of Agonists and Antagonists of Cholinergic Neurotransmission on Growth Hormone Release in the Dog.
Acta Endocrinologica, 103: 15-20
- Casanueva, F.F., Burguera, B., Tomé, M., Muruais, B. (1988)
Depending of the Time of Administration Dexamethasone Potentiates or Blocks Growth Hormone-Releasing-Hormone-Induced Growth Hormone Release in Man.
Neuroendocrinology, 47: 46-49
- Casanueva, F.F., Villanueva, L., Cabranes, J.A., Cabezas-Cerrato, J. and Fernandez-Cruz, A. (1984a)
Cholinergic Mediation of Growth Hormone Secretion Elicited by Arginine, Clonidine and Physical Exercise in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59: 526-530.

- Casanueva, F.F., Villanueva, L., Peñalva, A., and Cabezas-Cerrato, J. (1984b)
Depending on the Stimulus, Central Serotonergic Activation by Fenfluramine Blocks or Does Not Alter Growth Hormone Secretion in Man.
Neuroendocrinology, 38: 302-308
- Casanueva, F.F., Villanueva, L., Peñalva, A., Vila, T., and Cabezas-Cerrato, J. (1981)
Free Fatty Acids Inhibition of Exercise-induced Growth Hormone Secretion.
Hormone and Metabolic Research, 13: 348-350
- Casanueva, F.F., Villanueva, L., Dieguez, C., Cabranes, J.A., Diaz, Y., Szoke, B., Scanlon, M.F., Schally, A.V. and Fernandez-Cruz, A. (1986)
Atropine Blockade of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Induced GH Secretion in Man Is Not Exerted at Pituitary Level.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 186-191
- Casanueva, F.F., Villanueva, L., Dieguez, C., Diaz, Y., Cabranes, J.A., Szoke, B., Scanlon, M.F., Schally, A.V. and Fernandez Cruz, A. (1987)
Free Fatty Acids (FFA) Blockade of GHRH-Induced GH Secretion in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 65: 634-640
- Catt, K.J., Harwood, J.P., Aguilera, G. and Dufau, M.L. (1979)
Hormonal Regulation of peptide Receptors and Target Cell Responses.
Nature, 280: 109-112
- Cavagnini, F., Invitti, C., Di Landro, A., Tenconi, L., Maraschini, C. and Girotti, G. (1977)
Effects of a GABA Derivate, Baclofen, on Growth Hormone and Prolactin Secretion in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 45: 579-584
- Ceda, G.P., Davis, R.G., Rosenfeld, R. G. and Hoffman, A.R. (1987)
The Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH)-Somatomedin Axis: Evidence for Rapid Inhibition of GHRH-Elicited GH Release by Insulin-Like Growth Factor I and II.
Endocrinology, 120: 1658-1662

Ceda, G.P. and Hoffman, A.R. (1985)
Growth Hormone-Releasing Factor Desensitisation in Rat
Anterior Pituitary Cells In Vitro.
Endocrinology, 116: 1334-1340

Cella, S., Morgese, M., Mantegazza, P. and Muller, E.E.
81984)
Inhibitory Action of the Alpha-1 adrenergic receptor on
Growth Hormone Secretion in the Dog.
Endocrinology, 114: 2406-2408

Chalew, S.A., Armour, K.M., Levin, P.A., Thorner, M.O. and
Kowarski, A.A. (1986)
Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Hormone in
Children with Subnormal Integrated Concentrations of GH.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 1110-
1115

Chatelain, P.G., Sassolas, G., Catbeh, N., Bio-Laporte, S.,
Ferry, S., Claustrat, B., David, M. and Francois, R. (1985)
Effect of Acute Intravenous Growth Hormone-Releasing Factor
on Plasma Prolactin in Short Children and Patients with
Growth Hormone Deficiency.
Hormone Research, 22: 46-51

Chen, H.J., Mueller, G.P. and Meites, J. (1974)
Effects of L-Dopa and Somatostatin on Suckling-Induced
Release of Prolactin and Growth Hormone.
Endocrine Research Communications, 1: 283-291

Chernauek, S.D. and Turner, R. (1989)
Attenuation of the Spontaneous, Nocturnal Growth Hormone
Secretion in Children with Hypothyroidism and its Correlation
with Plasma Insulin-Like Growth Factor I Concentrations.
Journal of Pediatrics, 114: 968-972

Chihara, K., Arimura, A. and Schally, A.V. (1979)
Effect of Intraventricular Injection of Dopamine,
Norepinephrine, Acetylcholine and 5-Hydroxytryptamine on
Immunoreactive Somatostatin Release into Rat Hypophyseal
Portal Blood
Endocrinology, 104:1656-1662

Chihara, K., Arimura, A., Chihara, M. and Schally, A.V.
(1978a)
Studies on the Mechanism of Growth Hormone and Thyrotropin
Responses to Somatostatin Antiserum in Anesthetized Rats.
Endocrinology, 103: 1916-1923

- Chihara, K., Arimura, A., Coy, D.H. and Schally, A.V. (1978b)
Studies on the Interaction of Endorphins, Substance P, and Endogenous Somatostatin in Growth Hormone and Prolactin Release in Rats.
Endocrinology, 102: 281-290
- Chihara, K., Arimura, A., Kubli-Garfia, C. and Schally, A.V. (1979)
Enhancement of Immunoreactive Somatostatin Release into Hypophyseal Portal Blood by Electrical Stimulation of the Preoptic Area in the Rat.
Endocrinology, 105: 1416-1418
- Chihara, K., Arimura, A. and Schally, A.V. (1979)
Immunoreactive Somatostatin (IRS) in Rat Hypophyseal Portal Blood: Effect of Anesthetics.
Endocrinology, 104: 1434-1441
- Chihara, K., Minamitani, N., Jaji, H., Arimura, A. and Fujita, T. (1981)
Intraventricularly Injected Growth Hormone Stimulates Somatostatin Release into Rat Hypophysial Portal Blood.
Endocrinology, 109: 2279-2281
- Chihara, K., Iwasaki, J., Minamitani, N., Kaji, H., Matsukura, S., Tamaki, N., Matsumoto, S. and Fujita, T. (1982)
Effect of Vasoactive Intestinal Polypeptide on Growth Hormone Secretion In Perfused Acromegalic Pituitary Adenoma Tissues.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 54: 773-779
- Chihara, K., Kaji H., Minamitani, N., Kodama, H., Kita, T., Goto, B., Chiba, T., Coy, D. and Fujita, T. (1984)
Stimulation of Growth Hormone By Vasoactive Intestinal Polypeptide In Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 81-86
- Chihara K., Kodama, H., Kaji, H., Kita, T., Kashio, Y., Okimura, Y., Abe, H. and Fujita, T. (1985a)
Augmentation By Propranolol of Growth Hormone-Releasing Hormone-(1-44)-NH₂-Induced Growth Hormone Released In Normal Short and Normal Children.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61: 229-233

- Chihara, K., Kashio, Y., Abe, H., Minamitani, N., Kaji, H., Kita, T. and Fujita, T. (1985b)
Idiopathic Growth Hormone (GH) Deficiency and GH Deficiency Secondary to Hypothalamic Germinoma: Effect of Single and Repeated Administration of Human GH-Releasing Factor (hGRF) on Plasma GH Level And Endogenous hGrf-Like Immunoreactivity Level In Cerebro-Espinal Fluid.
Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 269-278
- Chihara, K., Kashio, Y., Kita, T., Okimura, Y., Kaji, H., Abe, H. and Fujita, T. (1986)
L-Dopa Stimulates Release of Hypothalamic Growth Hormone-Releasing Hormone in Humans.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 466-473
- Chihara, K., Minamitani, N., Kaji, H., Kodama, H., Kita, T., and Fujita, T. (1983)
Human Pancreatic Growth Hormone-Releasing Factor Stimulates release of Growth Hormone in Conscious Unrestrained Male Rabbits.
Endocrinology, 113: 2081-2085
- Chiodera, P., Coiro, V., Speroni, G., Capretti, L., Muzzetto, P., Volpi, R. and Butturini, V. (1984)
The Growth Hormone Response to TRH in Insulin Dependent Diabetics Involves a Cholinergic Mechanism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59: 794-797
- Chiodini, P.G., Liuzzi, A., Dallabonzana, D., Oppizzi, G. and Verde, G. (1985)
Changes in Growth Hormone (GH) Secretion Induced By Human Pancreatic GHRH Releasing Hormone-44 In Acromegaly: A Comparison With Thyrotropin-Releasing Hormone And Bromocriptine.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 48-52
- Christofides, N.D., Stephanou, A., Suzuki, H., Yiangou, Y., Bloom, S.J. (1984)
Distribution of Immunoreactive Growth Hormone Releasing Hormone in the Human Brain and Intestine and its Production by Tumours.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59: 747-751
- Clark, R. G. and Robinson, I.C.A.F. (1985)
Growth Induced by Pulsatile Infusion of an Amidated Fragment of Human Growth Hormone Releasing Hormone in Normal and GRF-Deficient Rats.
Nature, 314: 281-283
- Clayton, R.N. and Bailey, L.C. (1987)
Somatostatin Partially Reverses Desensitization of Somatotrophs Induced by Growth Hormone-Releasing Factor.
Journal of Endocrinology, 112: 69-76

- Clayton, R.N. and Catt, K.J. (1981)
Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors: Characterization,
Physiological Regulation and Relationship to Reproductive
Function.
Endocrine Reviews, 2:186-209
- Cocchi, D., Locatelli, V., Cella, S.G., De Gennaro Colonna,
V., Veneroni, O., Parenti, M., Cavagnini, F., and Müller,
E.E. (1989)
Some Aspects of the Regulation of Growth Hormone Secretion.
En: Recent Advances in Basic and Clinical
Neuroendocrinology.
Eds.: F.F. Casanueva, C. Dieguez.
Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 225-232
- Cohen, R., Bouquier, D., Biot-Laporte, S., Vermeulen, E.,
Claustrat, B., Cherpin, M.H., Cabrera, P., Guidetti, P.,
Ferry, S., Bizollon, C.A. and Sassolas, G. (1986)
Pituitary Stimulation by Combined Administration of Four
Hypothalamic Releasing Hormones in Normal Men and Patients.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 892-898
- Colle, M., Frangin, G., Auzeur, J., Ruedas, E., Macuche,
G. and Morre, M. (1988)
The Effect of Intravenous, Subcutaneous and Intranasal
Administration of GHRH(1-44)NH₂ on Growth Hormone Secretion
in Normal Men: Dose-Response Relationship.
Pediatric Research, 23: 120
- Colle, M., Frangin, G., Auzeur, J., Ruffie, A., and Ruedas,
E. (1990)
A Placebo Controlled Trial of Intranasal Growth Hormone-
Releasing Hormone (GHRH 1-44-NH₂) Administration in Normal
Young Adults.
Hormone Research, 33: 1-4
- Colle, M., Ruffie, A. and Ruedas, E. (1988)
Osteocalcin in Children with Short Stature.
Acta Paediatrica Scandinavica 343(suppl): 196-197
- Collu, R., Leboeuf, D., Letarte, J. and Ducharme, J.R. (1977)
Increase in Plasma Growth Hormone Levels Following
Thyrotrophin Releasing Hormone Injection in Children with
Hypothyroidism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 44: 743-747
- Collu, R. and Tache, Y. (1979)
Hormonal Effects Exerted by TRH Through the Central Nervous
System. pp. 97
En: Central Nervous System Effects of Hypothalamic Hormones
and Other Peptides. Ed.: R. Collu. Raven Press, New York.

- Connors, M.H. (1977)
Alteration of Stimulated TSH and Prolactin Respose in
Children Treated with Growth Hormone.
Life Sciences, 21: 1505
- Cooper, P., Fernstrom, M.H., Rorstad, O.P., Leeman, S.E. and
Martin, J.B. (1981)
The Regional Distribution of Somatostatin, Substance P. and
Neurotensin in the Human Brain.
Brain REsearch, 218: 219-232
- Copinschi, C., Virasoro, E., Vanhaelst, L., Leclerq, R.,
Golstein, J. and L'Hermite, M. (1974)
Specific Inhibition by Somatostatin of Growth Hormone
Release after Hypoglycaemia in Normal Man.
Clinical Endocrinology, 3: 441-445
- Cordido, F., Casanueva, F.F., and Dieguez, C. (1989)
Cholinergic Receptor Activation by Piridostigmine Restored
Growth Hormone Responsiveness after Growth Hormone-Releasing
Hormone administration in Obese Subjects: evidence for
Hypothalamic Somatostatinergic Participation in the Blunted
GH release of Obesity.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68:290-293
- Cotterill, A.M., Cowell, C.T., Baxter, R.C., Mc Neill, D.,
and Silinik, M. (1988)
Regulation of the Growth Hormone-Independent Growth Factor-
Binding Protein in Children.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 67: 882-
887
- Coy, D.H., Coy, E.J., Arimura, A. and Schally, A.V. (1973)
Solid Phase Synthesis of Growth Hormone Release Inhibiting
Factor.
Biochemical and Biophysical Research Communications 54: 1267-
1273
- Cozzi, R., Dallabonzana, D., Oppizzi, G., Verde, G., Liuzzi,
A. and Chiodini, P.G. (1986a)
Bromocriptine Does Not Alter Growth Hormone (GH)
Responsiveness To GH Releasing Hormone In Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 601-
604
- Cristiano, A.M., Hao, E.H., Banks, S., Rose, S., Cassorla,
F., and Merriam, G.R. (1990)
Increase Growth velocity in Growth Hormone (GH) deficient
Children treated with GHRH plus Beta-1-adrenergic Blockade
Pediatric Research, 27: 74 A

- Critchlow, V., Rice, R.W., Abe, K. and Vale, W. (1978)
Somatostatin Content of the Median Eminence in Female Rats
with Lesion-Induced Disruption of the Inhibitory Control of
Growth Hormone Secretion.
Endocrinology, 103: 817-825
- Crockford, P.M. and Salmon, P.A. (1970)
Hormones and Obesity: Changes in Insulin and Growth Hormone
Secretion Following Surgically Induced Weight Loss.
Canadian Medical Association Journal, 103: 147-150
- Cronin, M.J., Hewlett, E.L., Evans, W.S., Thorner, M.O. and
Rogol, A.D. (1984)
Human Pancreatic Tumor Growth Hormone (GH)-Releasing Factor,
and Cyclic Adenosine 3'5' Monophosphate Evoke GH Release from
Anterior Pituitary Cells.
- Cronin, M.J., MacLeod, R.M. and Caconico, P.L. (1985)
Modification of Basal and GRF-Stimulated Cyclic AMP Levels
and Growth Hormone Release by Phospholipid Metabolic Enzyme
Inhibitors.
Neuroendocrinology, 40: 332-338
- Cronin, M.J., Rogol, A.D., Dabney, L.G. and Thorner, M.O.
(1982)
Selective Growth Hormone and Cyclic AMP Stimulating Activity
is Present in a Human Pancreatic Islet Cell Tumor
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 55: 381-383
- Cronin, M.J., Rogol, A.D., McLeod, R.M., Keefer, D.A.
Login, I.S., Borges, J.L.C. and Thorner, M.O. (1983)
Biological Activity of a Growth Hormone Releasing Factor
Secreted by a Human Tumor.
American Journal of Physiology, 244: E346-E353
- Cronin, M.J. and Thorner, M.O. (1989)
Basic Studies with Growth-Hormone-Releasing Factor
En: Endocrinology
Ed.: L.J. De Groot
pp.183-191
W.B. Saunders co. Philadelphia, 1989
- Culler, M.D., Kenjo, T., Obara, N. and Arimura, A. (1984)
Stimulation of Pituitary cAMP Accumulation by Human
Pancreatic GH-Releasing Factor 1-44.
American Journal of Physiology 247: E 609-615
- Dabek, J.T. (1974)
Bronchial Carcinoid Tumor with Acromegaly in Two Patients
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 38: 329-333

- Daniel, P.M. and Prichard, M.L. (1975)
Studies on the Hypothalamus and the Pituitary with Special Reference to the effects of Transection of the Pituitary Stalk.
Acta Endocrinologica, 201 (supl): 1-216
- Danne, T., Gruters, A., Allemand, D., Schuppan, D., Hahn, E.G. and Weber, B. (1987)
Procollagen III Peptide as an Early Indicator of Growth.
European Journal of Paediatrics, 146: 98-99
- Dasmahapatra, A., Urdanivia, E. and Cohen, M.P. (1981)
Growth Hormone Response to Thyrotrophin Releasing Hormone in Diabetes.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 52: 859-863
- Daughaday, W.H., Hall K., Raben, M.S., Salmon, W.D.Jr., Van den Brande, J.L., Van Wyk, J.J. (1972)
Somatomedin: Proposed designation for Sulphation factor.
Nature, 235: 107-108
- Davies, R.R., Turner, S.J., Cook, D., Alberti, K.G.M.M. and Johnston, D.G. (1985)
The Response of Obese Subjects to Continuous Infusion of Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor 1-44.
Clinical Endocrinology, 23: 521-525
- Davies, R.R., Turner, S. and Johnston, D. (1984a)
Oral Glucose Inhibits Growth Hormone Secretion Induced by Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor 1-44 In Normal Man.
Clinical Endocrinology, 21: 477-481
- Davies, R.R., Turner, S.J., Parkin, J.M. and Johnston, D.G. (1984b)
The Response of Normal Subjects and Patients with Idiopathic Growth Hormone Deficiency to Continuous Infusion of Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor 1-44.
Clinical Endocrinology, 21: 596-574
- Davis, J.R.E., Sheppard, M.C., Shakespear, R.A., Lynch, S.S. and Clayton, R.N. (1986)
Does Growth Hormone-Releasing Factor Desensitise The Somatotroph? Interpretation of Responses of Growth Hormone During and After 10-Hour Infusion of GRF 1-29 Amide in Man.
Clinical Endocrinology, 24: 135-140
- Delitala, G. (1982)
Neurotransmitter Control of Anterior Pituitary Hormone Secretion and its Clinical Implications in Man.
Clinical Neuroendocrinology, 2: 67-138

Delitala, G., Frulio, T., Pacifico, A. and Maioli, M. (1982)
Participation of Cholinergic Muscarinic Receptors in
Glucagon and Arginine-Mediated Growth Hormone Secretion in
Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 55: 1231-
1233

Delitala, G., Grossman, A. and Besser, G.M. (1983b)
Opiate Peptides Control Growth Hormone Through a Cholinergic
Mechanism In Man.
Clinical Endocrinology, 18: 401-405

Delitala, G., Maouili, M., Pacifico, A., Briauda, S.A.
Palermo, M. and Manerelli, M. (1983a)
Cholinergic Receptor Control Mechanism for L-Dopa
Apomorphine And Clonidine-Induced Growth Hormone Secretion
In Man.
Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism, 57: 1145-
1149

Delitala, G., Palermo, M., Ross, R., Coy, D., Besser, G.M.
and Grossman, A. (1987)
Dopaminergic and Cholinergic Influences on the Growth
Hormones Response To Growth Hormone-Releasing Hormone In Man.
Neuroendocrinology, 45: 243-247

De Quijada, M.G., Redding, T.W., Coy, D.H., Torres-Aleman,
I. and Schally, A.V. (1983)
Inhibition of Growth of a Prolactin Secreting Pituitary
Tumor in Rats by Analogs of Luteinizing Hormone Releasing
Hormone and Somatostatin.
Proceedings National Biology, 80: 3485-3488

Deuben, R.R. and Meites, J. (1964)
Stimulation of Pituitary Growth Hormone Release by a
Hypothalamic Extract in Vitro.
Endocrinology, 74: 408-414

Devesa, J., Arce, V., Lois, N., Tresguerres, J.A.F. and Lima,
L. (1990)
Alpha-2-Adrenergic Agonism Enhances the Growth Hormone (GH)
Response to Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) through
an Inhibition of Hypothalamic Somatostatin Release in Humans.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, en prensa

Devesa, J., Lima, L., Lois, N., Fraga, C., Lechuga, M.J.,
Arce, V., and Tresguerres, J.A.F. (1989)
Reasons for Variability in GH Responses to GHRH Challenge:
The endogenous Hypothalamic-Somatotroph Rythm (HSR).
Clinical Endocrinology, 30: 367-377

- Dieguez, C., Foord, S.M., Shewring, G., Edwards, C.A., Heyburn, P.J., Peters, J.R., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1984)
The Effects of Long Term Growth Hormone Releasing Factor (GRF 1-40) Administration On Growth Hormone secretion and Synthesis In Vitro.
Biochemical And Biophysical Research Communications, 121: 111-117
- Dieguez, C., Foord, S.M., Peters, J.R. Hall, R. and Scanlon, M.F. (1985).
The Effects of Thyroid Hormone Deprivation In Vitro and in Vitro on Growth Hormone (GH) Responses to Human Pancreatic GH-Releasing Factor (GRF 1-40) by Dispersed Rat Anterior Pituitary Cell.
Endocrinology, 116: 1066-1070
- Dieguez, C., Jordan, V., Harris, P., Foord, S.M., Rodriguez-Arnan, M.D., Gomez-Pan, A., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1986)
Growth Hormone Responses to Growth Hormone-Releasing Factor (1-29) in Euthyroid, Hypothyroid and Hyperthyroid Rats.
Journal of Endocrinology, 109: 53-56
- Dieguez, C., Page, M.D., and Scanlon, M.F. (1988)
Growth Hormone Neuroregulation and its Alteration in Disease States.
Clinical Endocrinology, 28: 109-143
- Dieguez, C., Valcavi, R., Jordan, V., Artioli, C., Harris, P., Portioli, I., Rodriguez Arnan, M.D., Gomez-Pan, A., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1985)
Effect of Alterations in the Hypothalamic Pituitary Thyroid Axis on Growth Hormone (GH) Responses to GRF 1-29.
Journal of Endocrinological Investigation 8 (suppl.3): 13
- Dieguez, C., Valcavi, R., Page, M.D., Zini, M., Casoli, P., Edwards, C.A., Portioli, I. and Scanlon, M.F. (1987)
L-Dopa Releases GH via a GRF Dependent Mechanism in Normal Human Subjects, Whereas Arginine Clonidine and Adrenalin Plus Propanolol do Not.
3rd Meeting of the European Neuroendocrine Association, London, Abstract 126
- Dierickx, K. and Vandesande, F. (1979)
Immunocytochemical Localization of Somatostatin-Containing Neurons in the Rat Hypothalamus.
Cell and Tissue Research, 201: 349-359

Donnadieu, M., Evain-Brion, D., Tonon, M.C., Vaudry, H. and Job, J.C. (1985)
Variations of Plasma Growth Hormone (GH)-Releasing Factor Levels During GH Stimulation Test in Children.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 1132-1134

Donnay, S., García Centenera, J.A., Alvarez Vega, P., Sanabria, C. y Gómez-Pan, A. (1986)
respuesta de la Hormona de Crecimiento a su Hormona Hipotalámica liberadora en Mujeres con Hiperandrogenismo: Acción de la Supresión de Andrógenos Circulantes.
Endocrinología, 33: 17.

Donnay, S., Rodriguez Arnao, M.D., Jordan, V., Diéguez, C., Fragoso, J., Lorenzo, L., Lazareno, N.L y Gómez-Pan, A. (1985)
Efecto del Bloqueo Histaminérgico - H1 sobre la Respuesta de Hormona de Crecimiento (GH) a su Factor Liberador (GRF).
XVI Congreso Nacional de Pediatría.
Madrid, Mayo de 1985. Anales Españoles de Pediatría (Supl).

Drouin, J., De Lean, A., Rainville, D., Lachance, R. and Labrie, F. (1976)
Characteristics of the Interaction Between Thyrotropin Releasing Hormone and Somatostatin for Thyrotropin and Prolactin Release.
Endocrinology, 98: 514-521

Dupont, E., Christensen, S.E., Hansen, A.P., Olivarius, B.F. and Orskov, H. (1982)
Low Cerebrospinal Fluid Somatostatin in Parkinson Disease: An Irreversible Abnormality.
Neurology, 32: 312-314

Eastman, C.J., Lazarus, L., Stewart, M.C., and Casey J.H. (1971)
The effect of Puberty on Growth Hormone secretion in Boys with Short Stature and Delayed Adolescence.
Australian and New Zealand Journal of Medicine, 1: 154-159

Eden, S., Eriksson, E., and Martin, J.B. (1981)
Evidence for a Growth Hormone Releasing Factor Mediating Alpha-Adrenergic influence on Growth Hormone Secretion in the Rat.
Neuroendocrinology, 33: 24-27

Edwards, C., Dieguez, C., Peters, J.R., Foord, S.M., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1986)
Evidence that GH Depletion and Ns Uncoupling Both Contribute to the Desensitisation of GH Responses to GRF.
Journal of Endocrinology, 108 (Supp.), Abstract 258

Efendic, S. and Luft, R. (1980)
Somatostatin: A Classical Hormone, A Locally Active Polypeptide and a Neurotransmitter.
Annals of Clinical Research, 12: 87-94

Eikelboom, R. and Tannenbaum, G.S. (1983)
Effects of Obesity-inducing Ventromedial Hypothalamic Lesions on Pulsatile Growth Hormone and Insulin Secretion: Evidence for the Existence of a Growth Hormone-Releasing Factor.
Endocrinology, 112: 212-219

Elde, R. and Hokfelt, T. (1978)
Distribution of Hypothalamic Hormones and other Peptides in the Brain.
In: Frontiers in Neuroendocrinology ed. by W.F. Ganong and L. Martini, p. 1-34
Raven Press, New York.

Elde, R.P. and Parsons, J.A. (1975)
Immunocytochemical Localization of Somatostatin in Cell Bodies of the Rat Hypothalamus.
American Journal of Anatomy, 144: 541-548

Ellis, J.P., Sullivan, J.M. and Rana, M.W. (1983)
Somatostatin-Like Immunoreactivity in the Retinae of Adult and Embryonic Chickens.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 172: 463-471

Epelbaum, J., Brazaeaeu, P., Tsang, D., Brawe, J. and Martin, J.B. (1977a)
Subcellular Distribution of Radioimmunoassayable Somatostatin in Rat Brain.
Brain Research, 126: 309-323

Epelbaum, J., Tapia-Arancibia, L., Besson, J., Rotsztejn, W.H. and Kordon, C. (1979)
Vasoactive Intestinal Peptide Inhibits Release of Somatostatin from Hypothalamus in Vitro.
European Journal of Pharmacology, 58: 493-495

Epelbaum, J., Willoughby, J.O., Brazeau, P. and Martin, J.B. (1977b)

Effect of Lesions and Hypothalamic Deafferentation on Somatostatin Distribution in the Brain. *Endocrinology*, 101: 1495-1502

Esch, F., Bohlen, P., Ling, N., Benoit, R., Brazeau, P. and Guillemin, R. (1980)

Primary Structure of Ovine Hypothalamic Somatostatin-28 and Somatostatin-25. *Proceeding of the National Academy of Sciences (USA)*, 77: 6827-6831

Esch, F., Bohlen P., Ling, N.C., Brazeau, P., Wehrenberg, W.B., Thorner, M.O., Cronin, M.J. and Guillemin, R. (1982)

Characterization of a 40 Residue Peptide from a Human Pancreatic Tumor with Growth Hormone Releasing Activity. *Biochemical and Biophysical research Communications*, 109: 152-158

Esch, F., Bohlen, P., Ling, N., Brazeau, P., Guillemin, R. (1983)

Isolation and Characterization of the Bovine Hypothalamic Growth Hormone Releasing Factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 117: 772-779

Esch, F.S., Bohlen, P., Ling, N.C., Brazeau, P., Wehrenberg, W.B., Thorner, M.O., Cronin, M.J. and Guillemin, R. (1982)

Characterization of a 40 Residue Peptide from a Human Pancreatic Tumor with Growth Hormone Releasing Activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 109: 152-158

Eskay, R.L., Long, R.T. and Iuvone, P.M. (1980)

Evidence that TRH, Somatostatin and Substance P are Present in Neurosecretory Elements of the Vertebrate Retina. *Brain Research*, 196: 554-559

Evans, W.S., Borges, J.L.C., Kaiser, D.L., Vance, M.L., Sellers, R.P., MacLeod, R.M., Vale, W., Rivier, J. and Thorner, M.O. (1983)

Intranasal Administration of Human Pancreatic Tumor GH-Releasing Factor-40 Stimulates GH Release in Normal Men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57: 1081-1083

- Evans, W.S., Borges, J.L.C., Vance, M.L., Kaiser, D.L., Rogol, A.D., Furlanetto, R., Rivier, J., Vale, W. and Thorner, M.O. (1984)
Effect of Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor-40 on Serum Growth Hormone, Prolactin, Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Somatomedin C Concentrations in Normal Women Throughout the Menstrual Cycle.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59: 1006-1010
- Evans, P.J., Dieguez, C., Foord, S., Peters, J.R., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1985)
The Effect of Cholinergic Blockade on the Growth Hormone and Prolactin Response to Insulin Hypoglycaemia.
Clinical Endocrinology, 22: 733-737
- Evans, H.N., Meyer, K., and Simpson, M.E. (1933)
The Growth and Gonad Stimulating Hormones of the Anterior Hypophysis
Memoirs of the University of California, 11: 446-484
- Evans, W.S., and Thorner, M.O. (1989)
Clinical Implications of Growth Hormone-Releasing Factor
En: Endocrinology
Ed.: L.J. De Groot
pp.192-201
- Evans, W.S., Vance, M.L., Kaiser, D.L., Sellers, R.P., Borges, J.L.C., Downs, T.R., Frohman, L.A., Rivier, J., Vale, W. and Thorner, M.O. (1985a)
Effect of Intravenous, Subcutaneous and Intranasal Administration of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone -40 on serum GH Concentration in Normal Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61: 846-850
- Evans, E.S., Krieg, R.J., Limber, E.R., Kaiser, D.L. and Thorner, M.O. (1985b)
Effect of in Vivo Gonadal Environment on in Vitro hGRF-40-Stimulated GH Release. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism, 249: E276-E280
- Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Ferrari, C., Travaglini, P. and Ambrosi, B. (1973)
Plasma Growth Hormone Response to Thyrotrophin releasing Hormone in Patients with Active Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 36: 1259-1262

- Farello, G., Tozzi, E., Mantovanelli, M., De Simone, M., and Matteis, F. de. (1989)
The use of GHRH and GHRH plus pyridostigmina stimulation test in the Diagnosis of GH Deficits.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Ed.: H. Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press.
Vol. 58, pp. 45-48
- Faria, A.C.S., Veldhuis, J.D., Thorner, M.O. and Vance, M.L. (1989)
Half-time of Endogenous Growth Hormone (GH) Disappearance in Normal Man after Stimulation of GH Secretion by GH-Releasing Hormone and Suppression with Somatostatin.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68: 535-541
- Fatourechi, V., Molnar, G.D., Service, F.J., Ackerman, E., Rosevear, J.W., Moxness, K.E., and Taylor, W.F. (1969)
Growth Hormone and Glucose Interrelationships in Diabetes: Studies with Insulin Infusion during Continuous Blood Glucose Analysis.
Journal Clinical Endocrinology, 29: 319-327
- Faure, N., Dussault, J.H., Nadeau, A., Szots, F., Guyda, H. and Labrie, F. (1977)
Effect of Somatostatin on Thyrotropin, Prolactin, Growth Hormone and Insulin Responses to Thyrotropin Releasing Hormone and Arginine in Healthy Hypothyroid and Acromegalic Subjects.
Journal of the Canadian Medical Association, 117: 478-481
- Feldman, J.M., Plonk, J.W., Bivens, C.H., Lebovitz, H.E. and Handwerker, S. (1975)
Growth Hormone and Prolactin Secretion in the Carcinoid Syndrome.
American Journal of the Medical Sciences, 269: 333-348
- Ferland, L., Labrie, F., Arimura, A. and Schally, A.V. (1977)
Stimulated Release of Hypothalamic Growth Hormone Releasing Activity by Morphine and Pentobarbital.
Molecular and Cellular Endocrinology, 6: 247-252
- Ferland, L., Labrie, F., Jobin, M., Arimura, A. and Schally, A.V. (1976)
Physiologic Role of Somatostatin in the Control of Growth Hormone and Thyrotropin Secretion.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 68: 148-156

Fernandez-Durango, R., Arimura, A., Fishback, J. and Schally, A.V. (1978)
Hypothalamic Somatostatin and LHRH after Hypophysectomy in Hyper or Hypothyroidism and during Anesthesia in Rats.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 157: 235-240

Fernandez-Lopez, I., Santos Español, C., Leal del Cerro, A., Gavilan Villarejo, I., Acosta Delgado, D., Garcia-Luna, P.P. y Astorga Jimenez, R. (1989)
Uso Diagnóstico del GRF por Via Subcutánea en el Retraso de Crecimiento.
En: Posibilidades Diagnósticas del GRF (1-29) NH2.
Eds.: Tresguerres, J.A.F., Casanueva, F., Sánchez Franco, F., Vázquez, J.A.
Garsi, Madrid. pp 45-53.

Finkelstein, J.W., Rothwarg, H.P., Boyar, R.M., Kream, J., Hellam, L. (1972)
Age-Related Change in the Twenty-Four Hour Spontaneous Secretion of Growth Hormone.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 35: 665-670

Forssmann, W.G., Burnweit, C., Shehab, T. and Triepal, J. (1979)
Somatostatin Immunoreactive Nerve Cell Bodies and Fibres in the Medulla Oblongata et Spinalis.
Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 27: 1391-1393

Franz, J., Haselbach, C.H. and Libert, O. (1962)
Studies of the Effect of Hypothalamic Extracts on Somatotrophic Pituitary Function.
Acta Endocrinologica, 41: 336-350

Fraser, W.H., and Blackward, W.G. (1977)
The Effect of Lipids on Prolactin and Growth Hormone Secretion.
Hormone and Metabolic Research, 9: 389-393

Frasier, S.D. (1974)
A Review of Growth Hormone Stimulation Tests in Children
Pediatrics, 53: 929-937

Frohman, L.A. (1988)
The Role of Hypothalamic Hormones in the Control of Growth Hormone Secretion and of Growth.
Acta Paediatrica Scandinavica 343 (suppl): 3-11

Frohman, L.A. and Bernardis, L.L. (1968)
Growth Hormone and Insulin Levels in Weanling Rats with Ventromedial Hypothalamic Lesions.
Endocrinology, 82: 1125-1132

- Frohman, L.A., Bernardis, L.L. and Kant, K.J. (1968a)
Plasma Growth Hormone Responses to Intrapituitary Injections
of GHRF in the Rat.
Endocrinology, 88: 1483-1488
- Frohman, L.A., Bernardis, L.L. and Kant, K.J. (1968b)
Hypothalamic Stimulation of Growth Hormone Secretion.
Science, 162: 580-582
- Frohman, L.A., and Downs, T.R. (1989)
Human-Growth Hormone-Releasing Hormone Metabolism in vivo
and in vitro.
In: Recent Advances in Basic and Clinical
Neuroendocrinology.
Ed.: F.F. Casanueva, C. Dieguez.
Excerpta Medica, Amsterdam
pp.217-224
- Frohman, L.A., Downs, T.R., Williams, T.C., Heimer, E.P., Pan
Y.C.E. and Felix, A.M. (1986)
Rapid Enzymatic Degradation of Growth Hormone-Releasing
Hormone by Plasma In Vitro and In Vivo to a Biologically
Inactive Product Cleaved at the NH₂ Terminus.
Journal of Clinical Investigation, 78: 906-913
- Frohman, L.A., and Jansson, J.O. (1986)
Growth Hormone-Releasing Hormone
Endocrine Reviews, 7: 223-253
- Frohman, L.A., Maran, J.W. and Dhariwal, A.P.S. (1971)
Plasma Growth Hormone Responses to Intrapituitary Injections
of GHRF in Rat.
Endocrinology, 88: 1483-1488
- Frohman, L.A., Szabo, M., Berelowitz, M. and Stachura, M.E.
(1980)
Partial Purification and Characterization of a Peptide with
Growth Hormone Releasing Activity from Extrapituitary Tumors
in Patients with Acromegaly.
Journal of Clinical Investigation, 65:43-54
- Frohman, L.A., Szabo, M., Stachura, M.E., Berelowitz, M. and
Chu, L. (1982)
Chemical and Biologic Characterization of an Ectopic Growth
Hormone Releasing Factor from Tumors Associated with
Acromegaly.
In: Pituitary Hormones and Related Peptides ed. by M. Motta,
p. 391 Raven Press, New York.

- Frohman, L.A., Thominet, J.L., Webb, C.B., Vance, M.L., Uderman, H., Rivier, J., Vale, W. and Thorner, M.O. (1984)
Metabolic Clearance and Plasma Disappearance Rates of Human Pancreatic Tumor Growth Hormone Releasing Factor in Man. *Journal of Clinical Investigation*, 73: 1304-1311
- Gamse, R., Vaccaro, D.E., Gamse, G., Dipace, M., Fox, T.O. and Leeman, S.E. (1980).
Release of Immunoreactive Somatostatin from Hypothalamic Cells in Culture. Inhibition by Gamma-Aminobutyric Acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 77: 5552-5556
- García Ruiz, M.L., Rodríguez Arnao, M.D., Lorenzo Navarro, L., Mancheño Rico, E., Teruel de Francisco, M.C. y A. Gómez-Pan (1989)
Valoración de la Hormona de Crecimiento: Comparación entre un Estimulo Fisiológico (Ejercicio) y Estimulos Farmacológico (Clonidina/Guanfazina) *Anales Españoles de Pediatría*, 30: 163-165
- Garry, P., Roussel, B., Cohen, R., Biot-Laporte, S., Charfi, A.E., Jouvot, M., and Sassolas, G. (1985)
Diurnal Administration of Human Growth Hormone-Releasing Factor Does not Modify Sleep and Sleep-Related Growth Hormone Secretion in Normal Young Men. *Acta Endocrinologica*, 110: 158-163
- Gelander, L., Lindstedt, G., Selstam, G., Wide, L., and Albertsson-Wikland, K. (1989)
Effects of Acute Intravenous Injection of Two Growth Hormone-Releasing Hormones (GHRH 1-40 and 1-29) on Serum Growth Hormone and Other Pituitary Hormones in Short Children with Pulsatile GH secretion. *Hormone Research*, 31: 213-220
- Gelato, M.C. and Merriam, G.R. (1986)
Growth Hormone Releasing Hormone *Annual Review of Physiology*, 48: 569-591
- Gelato, M.C., Merriam, G.R., Vance, M.L., Goldman, J.A., Webb, C., Evans, W.S., Rock, J., Oldfield, E.H., Molitch, M.E., Rivier, J., Vale, W., Reichlin, S., Frohman, L.A., Loriaux, D.L. and Thorner, M.O. (1985a)
Effects of Growth Hormone-Releasing Factor on Growth Hormone Secretion in Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 60: 251-257

- Gelato, M.C., Pescovitz, O.H., Cassorla, F., Loriaux, D.L. and Merriam, G.R. (1983)
Effects of a Growth Hormone Releasing Factor in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 57: 674-676
- Gelato, M.C., Pescovitz, O.H., Cassorla, F., Loriaux, D.L. and Merriam, G.R. (1984)
Dose-Response Relationships for the Effect of Growth Hormone-Releasing Factor (1-44)-NH₂, in Young Adult Men and Women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59: 197-201
- Gelato, M.C., Rittmaster, R.S., Pescovitz, O.H., Nicoletti, M.C., Nixon, W.E., D'Agata, R., Loriaux, D.L. & Merriam, G.R. (1985b)
Growth Hormone Responses to Continuous Infusions of Growth Hormone Releasing Hormone.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61, 223-228.
- Gelato, M.C., Rock, J., Borges, J., Oldfield, E., Vale, W., Loriaux, D.L., Thorner, M.O. and Merriam, G.R. (1983)
Growth Hormone Releasing Factor Stimulation of Growth Hormone in Acromegaly.
Acta Endocrinologica, 103, sup. 256:pg 71 abs. 128
- Gelato, M.C., Ross, J.L., Malozowski, S., Pescovitz, O.H., Skerda, M., Cassorla, F., Loriaux, D.L. and Merriam, G.R. (1985c)
Effects of Pulsatile Administration of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone on Short Term Linear Growth in Children With GH Deficiency.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61: 444-450
- Gerich, J.E. and Patton, G.S. (1978)
Somatostatin. Physiology and Clinical Applications.
Medical Clinics of North America, 62: 375-392
- Gershengorn, M.L. (1978).
Bihormonal Regulation of the Thyrotropin Releasing Hormone Receptor in Mouse Thyrotropic Tumor Cells in Culture.
Journal of Clinical Investigation, 62: 937-943
- Gerich, J., Gottesman, I., Bolli, G., Cambell, P. and Kennedy, A. (1986)
Treatment of Diabetes with L363,586.
International Conference on Somatostatin, Washington, Abstract, p. 27.

- Ghigo, E., Goffi, S., Mazza, E., Arvat, E., Procopio, M., Bellone, J., Müller, E.E., and Camanni, F. (1989)
Repeated GH-Releasing Hormone Administration Unravels Different GH Secretary Patterns in Normal Adults and Children.
Acta Endocrinologica, 120: 598-601
- Ghigo, E., Mazza, E., Imperiale, E., Bellone, J., Arvat, E., Lala, R., De Sanctis, C., Loche, S., Pintor, C., Müller, E.E., and Camanni, F. (1989)
Effects on the Enhancement of the Cholinergic Activity on Growth Hormone Secretion in Children: Clinical Implications.
En: Recent Advances in Basic and Clinical Neuroendocrinology.
Ed.: F.F. Casanueva, C. Dieguez.
Excerpta Medica, Amsterdam, pp.241-250
- Ghigo, E., Mazza, E., Imperiale, E., Goffi, S., Arvat, E., Bellone, J., Procopio, M., Ullio, E., Boghen, M. and Camanni, F. (1988)
Pyridostigmine plus GHRH is the most powerful Single Test of the Secretary Integrity of Somatotrophs.
Acta Paediatrica Scandinavica 343 (suppl): 182-183
- Ghigo, E., Mazza, E., Imperiale, E., Rizzi, G., Benso, L., Müller, E.E., Camanni, F., and Massara, F. (1987)
Enhancement of Cholinergic Tone by Pyridostigmine Promotes Both Basal and Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone-Induced GH Secretion in Children of Short Stature.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 65: 452-456
- Gick, G.G., Zeytin, F.N., Brazeau, P., Ling, N.C., Esch, F.S., Bancroft, C. (1984)
Growth Hormone Releasing Factor Regulates Growth Hormone mRNA in Primary Cultures of Rat Pituitary Cells.
Proceedings of the National Academy of Sciences, 81: 1553-1555
- Gil-Ad, I., Leibowitch, N., Josefberg, Z., Wasserman, M., and Laron, Z. (1990)
Effect of Oral Clonidine, Insulin-Induced hypoglycemia and exercise on plasma GHRH levels in Short Stature Children.
Acta Endocrinologica (Copenh.), 122, 1: 89-95
- Gil-Ad, I., Topper, E. and Laron, Z. (1979)
Oral Clonidine as a Growth Hormone Stimulation Test.
Lancet, ii: 278-280

- Gilbert, R.F.T., Emson, P.C., Fachrenkrug, J., Lee, C.M., Penman, E., and Wass, J.A.H. (1980)
Axonal Transport of Neuropeptides in the Cervical Vagus Nerve of the Rat.
Journal of Neurochemistry, 34: 108-113
- Gillioz, P., Giraud, P. Conte-Devolx, B., Jaquet, P., Codaccioni, J.L. and Oliver, C. (1979)
Immunoreactive Somatostatin in Rat Hypophysial Portal Blood.
Endocrinology, 104: 1407-1410
- Giugliano, D., Torella, R., Sgambato, S. and D'Onofrio, F. (1979)
Effects of α and β Adrenergic Inhibition and Somatostatin on Plasma Glucose, Free Fatty Acids, Insulin, Glucagon, and Growth Hormone Responses to Prostaglandin E₁ in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 48: 302-308
- Giusti, M., Lomeo, A., Martini, G., Attanasio, R., Barreca, A., Camogliano, L., Peluffo, F. and Giordano, G. (1987)
Role of Aging on Growth Hormone and Prolactin Release after Growth Hormone Releasing Hormone and Domperidone in Man.
Hormone Research, 27: 134-140
- Giusti, M., Mazzochi, G., Sessarego, P., Mignone, D., Lomeo, A., Monachezi, M. and Giordano, G. (1984)
Effects of GRF (1-40) and Domperidone on GH Secretion in Normal Man.
Clinical Endocrinology, 21: 339-343
- Glass, A.R., Burman, K.D., Dahms, W.T. and Boehm, T.M. (1981)
Endocrine Function in Human Obesity.
Metabolism, 30: 89-104
- Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S. and Berson, S.A. (1963)
Immunoassay of Human Growth Hormone in Plasma.
Nature, 199: 784-787
- Glick, G.G., Zeytinoglu, F.N., Esch, F.S. and Bancroft, F.C. (1983)
Effect of Growth Hormone Releasing Factor on Pituitary Growth Hormone Release and GH-mRNA Levels In Vitro.
Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society, pg 84, abstract 13
- Gluckman, P.D. (1984)
Functional Maturation of the Neuroendocrine System in the Perinatal Period: Studies of the Somatotrophic Axis in the Ovine Fetus.
Journal Dev Physiology, 6: 301-312

- Goldman, J.A., Lin, H.D., Molitch, M.E., Thorner, M.O., Rivier, J., Vale, W., and Reichlin, S. (1984) Growth Hormone Response to Human Growth Hormone Releasing Hormone 1-40-OH (GRF) Is Reduced by Continuous Infusion of GRF. *Clinical Research* 32: 266 A
- Gómez-Pan, A., Alvarez-Ude, F., Yeo, P.P.B., Hall, R., Evered, D.C. and Kerr, D.N.S. (1979a) Function of the Hypothalamo-Hypophyseal Thyroid Axis in Chronic Renal Failure. *Clinical Endocrinology*, 11: 567-574
- Gómez-Pan, A., Arroyo, T., Hervas, F., Requejo, F., Scanlon, M.F., Hall, R., Coy, D.H., and Schally, A.V. (1980) The Physiological Role of Somatostatin in the Control of Growth Hormone and Thyrotrophin Secretion. In: *Problems in Pediatric Endocrinology* ed.: F. La Cauza and A.W. Root. Academic Press, New York p. 21-27
- Gómez-Pan, A. and Hall, R. (1977) Somatostatin (Growth Hormone Release Inhibiting Hormone). *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 6: 181-200
- Gómez-Pan, A. and Rodríguez-Arno, M.D. (1983) Somatostatin and Growth Hormone Releasing Factor: Synthesis, Location, Metabolism and Function. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 12: 469-507
- Gómez-Pan, A. y Rodríguez-Arno, M.D. (1986) Neuroregulación de la Hormona de Crecimiento (GH) con Particular Referencia al Factor Liberador de GH (GRF). *Revista Española de Pediatría*, 42: 32-48
- Gómez-Pan, A. y Rodríguez-Arno, M.D. (1987) Growth Hormone Releasing Hormone. Workshop on Biosynthetic GH and GHRH: Basic and Clinical Aspects. Milán, 26 de Junio de 1987. Libro de Abstracts.
- Gómez-Pan, A. y Rodríguez-Arno, M.D. (1988) Effect of GHRH 1-44 NH₂ on the Height Velocity of 112 Prepubertal Children with Idiopathic Hypopituitarism. The GHRH Multicenter Study Group (G.E.M.S.) (Participants) VIIIth International Congress of Endocrinology Libro de Abstracts 02-21-125
- Gómez-Pan, A., Rodríguez-Arno, M.D. y del Pozo, E. (1985) Advances in Somatostatin Research. En: *Dopamine and Neuroendocrine Active Substances*. Eds.: E. del Pozo y E. Flückiger Academic Press, Londres.

- Gómez-Pan, A., Scanlon, M.F., Thorner, M.O., Rees, L.H., Schally, A.V., Hall, R. and Besser, G.M. (1979b)
Effect of Somatostatin on Abnormal Growth Hormone and Prolactin Secretion in Patients with the Carcinoid Syndrome.
Clinical Endocrinology, 10: 575-581
- Gómez-Pan, A., Tunbridge, W.M.G., Duns, A., Hall, R. Besser, G.M., Coy, D.H., Schally, A.V. and Kastin, A.J. (1975)
Hypothalamic Hormone Interaction in Acromegaly.
Clinical Endocrinology, 4: 455-460
- Gonzalez-Barcelona, D., Kastin, A.J., Schalch, D.S., Torres-zamora, M., Perez-pasten, E., Kato, A. and Schally, A.V. (1973)
Responses to Thyrotrophin Releasing Hormone in Patients with Renal Failure and After Infusion in Normal Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 36: 117-120
- Googyer, C.G., De Stephano, L., Lai, W.H., Guyda, H.J., and Posner, B.I. (1984)
Characterization of Insulin-Like Growth Factor Receptors in Rat Anterior Pituitary, Hypothalamus and Brain.
Endocrinology, 114: 1187-1195
- Grant, N.H., Sarantakis, D. and Yardley, J.P. (1974)
Actions of Growth Hormone Release Inhibiting Hormone on Prolactin Release in Rat Pituitary Cell Cultures.
Journal of Endocrinology, 61:163-164
- Green, J. and Harris, G.W. (1947)
The Neurovascular Link between the Neurohypophysis and the Adenohypophysis.
Journal of Endocrinology, 5: 136-146
- Green, J.D. and Harris, G.W. (1949)
Observations of the Hypophysial Portal Vessels of the Living Rat.
Journal of Physiology, 108: 359-361
- Grossman, A., Savage, M.O. and Besser, G.M. (1986)
Growth Hormone Releasing Hormone.
Clinics in Endocrinology and Metabolism, 15: 607-627
- Grossman, A., Savage, M.O., Blackay, A., Ross, R.M., Plowman, P.N., Preece, M.A., Coy, D.H. and Besser, G.M. (1985)
The Use of Growth Hormone-Releasing Hormone in the Diagnosis and Treatment of Short Stature.
Hormone Research, 22: 52-57

- Grossman, A., Savage, M.O., Wass, J.A.H., Lytras, N., Sueiras-Diaz, J., Coy, D.H. and Besser, G.M. (1983)
Growth Hormone Releasing Factor in Growth Hormone Deficiency: Demonstration of a Hypothalamic Defect in Growth Hormone Release.
Lancet, ii: 137-138
- Grossman, A., Savage, M.O., Lytras, N., Preece, M.A., Sueiras-Díaz, J., Coy, D.H., Rees, L.H. and Besser, G.M. (1984)
Responses to Analogues of Growth Hormone-Releasing Hormone in Normal Subjects and in Growth Hormone Deficient Children and Young Adults.
Clinical Endocrinology, 21: 321-330
- Gubler, U., Monahan, J.J., Lomedico, P.T., Bhatt, R.S., Collier, K.J., Hoffman, B.J., Bohlen, P., Esch, F., Ling, N., Zeitlyn, F., Brazeau, P., Poonian, M.S., Gage, L.P. (1983)
Cloning and Sequence Analysis of cDNA for the Precursor of Human Growth Hormone-Releasing Factor, Somatocristin.
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 80: 4311-4313
- Guillemin, R. (1978)
Peptides in the Brain: The New Endocrinology of the Neurone.
Science, 202: 390-402
- Guillemin, R., Brazeau, P., Bohlen, P., Esch, F., Ling, N. and Wehrenberg, W.B. (1982)
Growth Hormone-Releasing Factor from a Pancreatic Tumor that Caused Acromegaly.
Science, 218: 585-587
- Guillemin, R., Brazeau, P., Bohlen, P., Esch, F., Ling, N. and Wehrenberg, W.B., Bloch, B., Mougín, C., Zeytin, F., Baird, A. (1984)
Somatocristin, the Growth Hormone Releasing Factor.
Recent Progress in Hormone Research, 40: 233-299
- Hall, R., Besser, G.M., Schally, A.V., Coy, D.H., Evered, D.C., Goldie, D.J., Kastin, A.J., McNeilly, A.S., Mortimer, C.H., Phenekos, C., Tunbridge, W.M.G. and Weightman, D.R. (1973)
Actions of Growth Hormone-Release Inhibiting Hormone in Healthy Men and Acromegaly.
Lancet, 2: 581-584

- Hall, T.R. and Chadwick, A. (1975)
Somatostatin (GIF) and Growth Hormone Release from Fowl Pituitaries In Vitro.
I.R.C.S. Medical Sciences, 3: 631
- Hall, R., Snow, M., Scanlon, M., Mora, B. and Gómez-Pan, A. (1978)
Pituitary Effects of Somatostatin.
Metabolism, 27 (Suppl. 1): 1257-1262
- Hamilton, W. and Hussay, D.M. (1979)
Growth Hormone Response to Prostaglandin E2.
Acta Paediatrica Scandinavica, 68: 251-256
- Hammer, R.E., Brinster, R.L., Rosenfeld, M., Evans, R.M. and Mayo, K.E. (1985)
Expression of Human Growth Hormone-Releasing Factor in Transgenic Mice Results in Increased Somatic Growth.
Nature, 315: 413-416
- Hanew, K., Goh, M., Sato, S., Smith, P. (1988)
The Effects of Acute and Chronic GH Administration on GH Secretion in Patients with Idiopathic GH Deficiency.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 66: 715-721.
- Hansen, A.P. (1970)
Abnormal Serum Growth Hormone Response to Exercise in Juvenile Diabetics.
Journal of Clinical Investigations, 49: 1467-1478
- Hansen, A.P. (1971)
The Effect of Adrenergic Receptor Blockade on the Exercise Induced Serum Growth Hormone Rise in Normals and Juvenile Diabetics.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 33: 807-812
- Hansen, A.P. (1973)
Abnormal Serum Growth Hormone Response to Exercise in Maturity Onset Diabetes.
Diabetes, 22: 619-628
- Hansen, A.P., Ledet, T. and Lundback, K. (1981)
In *Handbook of Diabetes Mellitus*.
(ed. M. Brownlee), pp. 231-275, John Wiley, Chichester.
- Harris, G.W. (1937)
The Induction of Ovulation in the Rabbit by Electrical Stimulation of the Hypotalamo-Hypophyseal Mechanism.
Proceedings of the Royal Society, Series B, 122: 374-394

- Harris, G.W. (1948)
Neural Control of the Pituitary Gland.
Physiological Reviews, 28:139-179
- Harris, G.W. (1950)
Oestrus Rhythm, Pseudopregnancy and the Pituitary Stalk in
the Rat.
Journal of Physiology, 111: 347-360
- Harris, G.W. (1955)
Neural Control of the Pituitary Gland
Edward Arnold, London
- Harris, G.W. (1961)
The Pituitary Stalk and Ovulation.
En: Control of Ovulation.
Ed.: C.A. Villet
Londres, Pergamon Press.
- Harris, G.W. and Jacobsohn, A. (1952)
Functional Grafts of the Anterior Pituitary Gland
Proceedings of the Royal Society, Series B, 139: 263-276
- Harris, G.W. and Johnson, R.T. (1950)
Regeneration of the Hypophysial Portal Vessels after Section
of the Hypophysial Stalk in the Monkey Macacus Rhesus.
Nature, 165: 819-820
- Harris, D.A., Van Vliet, G., Egli, C.A., Grumbach, M.M.,
Kaplan, S.L., Styne, D.M., and Vaincel, M. (1985)
Somatomedin C in Normal Puberty and in True Precocious
Puberty Before and after Treatment with a Potent LHRH-
Agonist.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61: 152-159
- Harwood, J.P. and Grewe, G. (1983)
Actions of Growth Hormone Releasing Factor (GRF) and
Somatostatin (SRIF) on Growth Hormone and Cyclic AMP
Production in Culture Anterior Pituitary Cells.
Abstracts of the 65th Annual Meeting of the Endocrine
Society, p. 83, abs. 10.
- Hayasaki-Kimura, N. and Takahashi, K. (1979)
Studies on the Action of Somatostatin on Growth Hormone
Release in Relation to Calcium and cAMP.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and
Medicine, 161: 312

- Hermansen, K., and Kappelgaard, A.M. (1987)
Characterization of Growth Hormone-Releasing Hormone
Stimulation of the Endocrine Pancreas: Studies with Alpha-
and Beta-Adrenergic and Cholinergic Antagonist.
Acta Endocrinologica, 114: 589-594
- Hermansen, K., Kappelgaard, A.M., Esman, J., and Orskov, H.
(1986)
Synthetic Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor
(GRF 1-40) Stimulates the Secretion of the Endocrine
Pancreas.
Diabetes, 35: 119-123
- Hermanussen, M., Geiger-Benoit, K. and Sippell, W.G. (1985)
Catch-up Growth Following Transfer for Three Times Weekly in
to Daily Sc Administration of hGH Deficient Patients,
Monitored by Knemometry.
Acta Endocrinologica, 109: 163-168
- Hervás, F., Morreale de Escobar, G. and Escobar del Rey, F.
(1975)
Rapid Effects of Single Small Doses of L-Thyroxine and
Triiodothyronine on Growth Hormone, as Studied in the Rat by
Radioimmunoassay.
Endocrinology, 97: 91-101
- Hibi, I., Tanaka, T., Yano, H., Umezawa, S., Kagawa, J.,
Tanae, A. and Ishikawa, E. (1987)
An Attempt to Assess the Replacement Dose of Human Growth
Hormone in the Treatment of Growth Hormone Deficient
Children.
Acta Paediatrica Scandinavica 337 (suppl): 87-92
- Hirooka, Y., Hollander, C.S., Suzuki, S., Ferdinand, P. and
Juan, S.I. (1978)
Somatostatin Inhibits Release of Thyrotropin Releasing
Factor from Organ Cultures of Rat Hypothalamus.
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)
75: 9-13
- Hizuka, N., Takano, K., Shizume, K., Tanaka, I., Honda, N.
and Ling, N.C. (1985)
Plasma Growth Hormone (GH) and Somatomedin-C Response to
Continuous Growth Hormone-Releasing Factor (GRF) Infusion in
Patients with GH Deficiency.
Acta Endocrinologica, 110: 17-23
- Hochberg, Z., Bick, T., and Harel, Z. (1990)
Alterations of Human Growth Hormone Binding by Rat Liver
Membranes During Hypo- and Hyperthyroidism.
Endocrinology, 126: 325-329.

- Hoffman, D.L. and Baker, B.L. (1977)
Effect of Treatment with Growth Hormone on Somatostatin in the Median Eminence of Hypophysectomized Rats.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 156: 265-271
- Hokfelt, T., Efendic, S., Hellerstrom, C., Johansson, O., Luft, R. and Arimura, A. (1975a)
Cellular Localization of Somatostatin in Endocrine-Like Cells and Neurons of the Rat with Special Reference to the A1 Cells of the Pancreatic Islets and to the Hypothalamus.
Acta Endocrinologica, (Suppl. 200), 80: 5-41
- Hokfelt, T., Efendic, S., Luft, R. and Arimura, A. (1974)
Immunohistochemical Localization of Somatostatin (Growth Hormone-Release Inhibiting Factor) in the Guinea Pig Brain.
Brain Research, 80: 165-169
- Hokfelt, T., Elde, R., Johansson, O., Luft, R. and Arimura, A. (1975b)
Immunohistochemical Evidence for the Presence of Somatostatin, A Powerful Inhibitory Peptide, in some Primary Sensory Neurons.
Neurosciences Letters, 1: 231-235
- Hokfelt, T., Elde, R., Johansson, O., Luft, R., Nilsson, G. and Arimura, A. (1976)
Immunohistochemical Evidence for Separate Populations of Somatostatin-Containing and Substance P-Containing Primary Afferent Neurons in the Rat.
Neuroscience, 1: 131-136
- Hökfelt, T., Schultzberg, M., Johansson, P., Ljungdahl, A., Elfvin, L., Elde, R., Terenius, L., Nilsson, G., Said, S. and Goldstein, M. (1978)
Central and Peripheral Peptide Producing Neurons.
I: Gut Hormones p. 423-435, ed. S.R. Bloom, Churchill Livingstone Edinburgh.
- Holl, R., Fink, P. & Hetzel, W.D. (1985)
Combined Pituitary Stimulation Test With Releasing Hormones.
Acta Endocrinologica, 108: 18 (Abstract 20)
- Hulse, J.A., Rosenthal, M.S., Cuttler, L., Kaplan, S.L., and Grumbach, M.M. (1986)
The Effect of pulsatile Administration, Continuous Infusion, and Diurnal Variation on the Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Hormone in Normal Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 63: 872-878

Hümmelink, R., Rohwedder, R., Hermanussen, M., and Sippell, W.G. (1987)
Short Term Endocrine Metabolic and Growth Effects of GRF 1-29 Treatment in GRF-Deficient Short Children.
Acta Paediatrica Scandinava (suppl), 331: 48-50

Hümmelink, R., Rohwedder, R. and Sippell, W.G. (1987)
Nine Months' Subcutaneous Therapy with Synthetic Growth Hormone Releasing Factor in Children with Short Stature.
Acta Paediatrica Scandinavica 331 (suppl): 48-52

Hümmelink, R., Sippell, W.G. (1989)
Growth Hormone Releasing Hormone Therapy in Children.
Acta Endocrinologica (Copenh), 120(suppl): 83-84

Huseman, C.A., Hassing, J.M., and Sibilis, M.G. (1986)
Endogenous Dopaminergic Dysfunction : a Novel Form of Human GH Deficiency and Short Stature.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 484-490

Ilson, B.E., Jorkasky, D.K., Curnow, R.T., and Stote, R.M. (1989)
Effect of a New Synthetic Hexapeptide to Selectively Stimulate Growth Hormone Release in Healthy Human Subjects.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 69: 212-214

Imaki, T., Shibasaki, T., Masuda, A., Hotta, M., Yamauchi, N., Demura, H., Shizume, K., Wakabayashi, I. and Ling, N. (1986)
The Effect of Glucose and Free Fatty Acids on Growth Hormone (GH)-Releasing Factor-Mediated GH Secretion in Rats.
Endocrinology, 118: 2390-2395

Imaki, T., Shibasaki, T., Shizume, K., Masuda, A., Hotta, M., Kiyosawa, Y., Jibiki, K., Demura, H., Tsushima, T. and Ling, N. (1985)
The Effect of Free Fatty Acids on Growth Hormone Releasing Factor-Mediated Growth Hormone Secretion in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 290-293

Immer, H.U., Sestan, K., Nelson, V.R. and Gotz, M. (1974).
Synthesis of Somatostatin.
Helvetica Chimica Acta, 57:730-734

- Imura, H., J.Kato, Y., Ikeda, M., Morimoto, M. and Yawata, M. (1971)
Effect of Adrenergic Blocking or Stimulating Agents on Plasma Growth Hormone, Immunoreactive Insulin and Blood Free Fatty Acid Levels in Man.
Journal of Clinical Investigation, 50: 1069-1071
- Imura, H., Nakai, Y., Kato, Y., Yoshimoto, Y., and Moridera, K. (1974)
Propranolol-Insulin Stimulation Test in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency.
Hormone and Metabolic Research, 6: 343-345
- Irie, M., Sakuma, M., Tsushima, T., Shizume, K. and Nakao, K. (1976)
Effect of Nicotinic Acid Administration on Plasma Growth Hormone Concentrations.
Proceeding of the Society of Experimental Biology and Medicine, 126: 708-712
- Ishibashi, M. and Yamaji, T. (1985)
Effects of Hypophysiotroph Factors on Growth Hormone and Prolactin Secretion from Somatotroph Adenomas in Culture.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 985-993
- Itoh, M. (1979)
Immunoreactive Somatostatin in the Hypothalamus and Other Regions of the Rat Brain: Effects of Insulin, Glucose, Alpha- or Beta-Blocker and L-Dopa.
Endocrinologica Japonica, 26: 41-58
- Iversen, L.L., Iversen, S.D., Bloom, F., Douglas, C., Brown, M. and Vale, W. (1978)
Calcium Dependent Release of Somatostatin and Neurotensin from Rat Brain in Vitro.
Nature, 273: 161-163
- Jacobowitz, D.M., Schulte, H., Chrousos, G.P. and Loriaux, D.L. (1983)
Localization of GRF-Like Immunoreactive Neurons in the Rat Brain.
Peptides, 4: 521-524
- Jansson, J.O., Eden, S., and Isaksson, O. (1985)
Sexual Dimorphism in the Control of GH Secretion.
Endocrine Reviews, 6: 128-150

Jarrell, J., Meltzer, S. and Tolis, G. (1979)
Anorexia Nervosa. A Review of the Endocrine Abnormalities in
the Hypothalamic Pituitary Axis.
In: Clinical Neuroendocrinology. A Pathophysiological
Approach. Ed. G. Tolis. págs. 355-365. Raven Press. New York.

Jesper, M. (1981)
Studies on the Influences of Alpha- and Beta-Adrenergic
Blockade on Proprioceptive Reflex Parameters in Spastic
Patients.
Acta Neurologica Scandinavica, 63: 24-27

Job, J.C., Chatelain, P., Rochiccioli, P., Ponte, C.,
Olivier, M. and Sagnard, L. (1990)
Growth Hormone Response to a Bolus Injection of 1-44 GHRH in
Very Short Children with Intrauterine Onset of Growth Failure
Hormone Research, 33: 161-165

Johnston, D.G., Davies, R.R. and Prescott, R.W.G. (1985)
Regulation of Growth Hormone Secretion in Man: A Review.
Journal of the Royal Society of Medicine, 78: 319-327

Jordan, V., Dieguez, C., Lafaffian, I., Rodriguez-Arno,
M.D., Gomez-Pan, A., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1986a)
Influence of Dopaminergic, Adrenergic and Cholinergic
Blockade and TRH Administration on GH Responses to GRF 1-29.
Clinical Endocrinology, 24: 291-298

Jordan, V., Dieguez, C., Valcavi, R., Artioli, C.,
Rodriguez-Arno, M.D., Portioli, I., Gomez-Pan, A., Hall, R.
and Scanlon, M.F. (1985)
Effect of Muscarinic Cholinergic Blockade on GH Responses to
GRF 1-29 and TRH in Normal and Acromegalic Subjects.
Journal of Endocrinological Investigation, 8 (Suppl 3): 49.

Jordan, V., Dieguez, C., Valcavi, R., Artioli, C., Portioli,
I., Rodriguez-Arno, M.D., Gomez-Pan, A., Hall, R. and
Scanlon, M.F. (1986b)
Lack of Effect of Muscarinic Cholinergic Blockade on the GH
Responses to GRF 1-29 and TRH in Acromegalic Subjects.
Clinical Endocrinology, 24: 415-420

Jordán, V., Rodríguez-Arno, M.D., Diéguez, C., Gómez-Pan,
A., Hall, R. and Scanlon, M. F. (1985)
Effects of Dopaminergic, Alfa-Adrenergic, Beta-Adrenergic and
Cholinergic Blockade and TRH Administration on GH Responses
to GRF 1-29.
Journal of Endocrinology, 107 (Suppl): 29.

- Jordán, V., Rodríguez Arnao, M.D., Diéguez, C., Lazareno, N.L., Lorenzo, L., Mancheño, E., Scanlon, M.F. y Gómez-Pan, A. (1985)
Pharmacological Manipulation of the Growth Hormone Response to Growth Hormone - Releasing Factor.
International Symposium "Quo Vadis?" Therapeutic Agents Produced by Genetic Engineering: The Example of Growth Hormone and its Releasing Factor.
Toulouse-Labege, Francia, 29-30 Mayo, 1985.
- Jorgensen, J.O.L., Pedersen, S.A., Laurberg, P., Weeke, J., Skakkebaek, N.E. and Christiansen, J. S. (1989)
Effects of Growth Hormone Therapy on Thyroid Function of Growth Hormone Deficient Adults with and without Concomitant Thyroxine-Substituted central Hypothyroids.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 69: 1127-1132
- Jorgensen, E.V., Schwartz, I.D., Hu, C.S., Shulman, D.I., Root, A.W. and Bercu, B.B. (1989)
Endogenous Growth Hormone (GH) Secretory Studies: Four Years Experience.
Abstracts of the American Pediatric Society 500, 86A, 1989
- Jung, R. (1984)
Endocrinological Aspects of Obesity.
Clinics in Endocrinology and Metabolism, 13: 597-612
- Kabayama, Y., Kato, Y., and Murakami, Y. (1986)
Stimulation by Alpha-Adrenergic mechanisms of the Secretion of Growth Hormone Releasing Factor (GRF) from perfused Rat Hypothalamus.
Endocrinology, 119: 432-434
- Kanatsuka, A., Makino, H., Matsushima, Y., Osegawa, M., Yamamoto, M. and Komagai, A. (1979)
Effect of Hypophysectomy and Growth Hormone Administration on Somatostatin Content in the Rat Hypothalamus.
Neuroendocrinology, 29: 186-190
- Kaneko, T., Oka, H., Munemura, M., Suzuki, S., Yasuda, H., Oda, T. and Yanaihara, N. (1974)
Stimulation of Guanosine 3'-5' Cyclic Monophosphate Accumulation in Rat Anterior Pituitary In Vitro by Synthetic Somatostatin.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 61: 53-57

- Kaneko, T., Oka, H., Saito, S., Munemurza, M., Musa, K. Oda, T., Yanaihara, N. and Yanaihara, C. (1973)
In Vitro Effects of Synthetic Somatotropin-Release in Rat Anterior Pituitary Gland.
Endocrinologia Japonica, 20: 535-538
- Kansal, P.C., Buse, J., Talbert, O.R. and Buse, M.G. (1972)
The Effects of L-Dopa on Plasma Growth Hormone, Insulin and Thyroxine.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 34: 99-105
- Kaplan, S.L., Grumbach, M.M. and Shepard, T.H. (1972)
The Ontogenesis of Human Fetal Hormones.
Journal of Clinical Investigation, 51: 3080-3086
- Kashio, Y., Chihara, K., Kaji, H., Minamitani, N., Kita, T., Okimura, Y., Abe, H., Imaki, J., Fujita, T. (1985)
Presence of GHRH-Releasing Factor Like Immunoreactivity in Human Cerebrospinal Fluid.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 396-398
- Kashio, Y., Chihara, K., Kita, T., Okimura, Y., Sato, M., Kadowaki, S. and Fujita, T. (1986)
Effect of Oral Glucose Administration on Plasma Growth Hormone-Releasing Hormone-Like Immunoreactivity Levels in Healthy Subjects and Patients with Idiopathic Growth Hormone Deficiency.
68th Annual Meeting of the Endocrine Society, Anaheim, USA, Abstract 740
- Kashio, Y., Chihara, K., Kita, T., Okimura, Y., Sato, M., Kadowaki, S. and Fujita, T. (1987)
Effect of Oral Glucose Administration on Plasma Growth Hormone-Releasing Hormone-Like Immunoreactivity Levels in Healthy Subjects and Patients with Idiopathic Growth Hormone Deficiency.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 64: 92-97
- Kastrup, K.W., Christiansen, J.S., Koch Andersen, J. and Orskov (1983)
Increased Growth Rate Following Transfer to Daily s.c. Administration from Three Weekly i.m. Injections of hGH in Growth Hormone Deficient Children
Acta Endocrinologica, 104: 148-152
- Katakami, H., Arimura, A. and Frohman, L.A. (1985)
Hypothalamic Somatostatin Mediates the Suppression of Growth Hormone Secretion by Centrally Administered Thyrotropin-Releasing Hormone in Conscious Rats.
Endocrinology, 117: 1139-1144

Katakami, H., Downs, T.R. and Frohman, L.A. (1986)
Decreased Hypothalamic Growth Hormone-Releasing Hormone
Content and Pituitary Responsiveness in Hypothyroidism.
Journal of Clinical Investigation, 77: 1704-1711

Katakami, H., Kato, Y. and Matsushita, N. (1984)
Effect of Neonatal Treatment with Monosodium Glutamate on
Growth Hormone Release Induced by Clonidine and
Prostaglandin E1 in Conscious Male Rats.
Neuroendocrinology, 38: 1-5

Katakami, H., Kato, Y., Matsushita, N., Shimatsu, A., Imura,
H. (1981)
Possible Involvement of Gamma Amino Butyric Acid in Growth
Hormone Release Induced by a Met-Enkephalin Analog in
Conscious Rats.
Endocrinology, 109: 1033-1034

Kato, Y., Abe, H. and Imura, H. (1979)
Stimulation by TRH and Dopamine of Somatostatin Release into
the Hypophysial Portal Blood in the Rat.
In: Integrative Control Functions of the Brain. Vol. 2, ed.
by M. Ito, K. Kubota, N. Tsukahara and K. Yagi.
p. 294-295. Kodansha, Tokyo.

Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S. and Imura, H. (1974)
Effect of Hypothalamic Surgery and Somatostatin on
Chlorpromazine-Induced Growth Hormone Release in Rats.
Endocrinology, 95: 687-688

Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S. and Imura, H. (1974)
Inhibiting Effect of Somatostatin on Growth Hormone Release
Induced by Isoprenaline or Chlorpromazine in Rats.
Journal of Endocrinology, 62: 687-688

Kelijman, M. and Frohman, L.A. (1988)
Enhanced Growth Hormone (GH) Responsiveness to GH-Releasing
Hormone After Dietary Manipulation in Obese and Nonobese
Subjects.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 66: 489-
494

Kelijman, M. and Frohman, L.A. (1989)
Beta-Adrenergic Modulation of Growth Hormone (GH)
Autofeedback on Sleep-Associated and Pharmacologically
Induced GH Secretion.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 69: 1187-
1194

- King, J.C., Arimura, A., Gerall, A.A., Fishback, J.B. and Elkind, K.E. (1975)
Growth Hormone-Release Inhibiting Hormone (GH-RIH) Pathway of the RAT Hypothalamus Revealed by the Unlabelled Antibody Peroxidase-Antiperoxidase Method.
Cell and Tissue Research, 160: 423-430
- Knigge, V., Thuesen, B., Wollesen, F., Dejgaard, A. and Christiansen, P.M. (1984)
Histamine-Induced Paradoxical Growth Hormone Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in Normal Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 692-697
- Knip, M., Tapanainen, P., Rantala, H., Lautala, P., Leppäluoto, J. and Käär, M.L. (1987)
Sleep-Induced release of Growth Hormone and Growth-Hormone-Releasing Hormone in Normal Children
69th Annual Meeting of the Endocrine Society Indianapolis in Abstract III
- Knoff, R.F., Conn, J.W., Fajans, F.S., Floyd, J.C., Guntsche, E.M., Rull, J.A. (1965)
Plasma Growth Hormone Response to Intravenous Administration of Aminoacids.
Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, 25: 1140-1145
- Kopelman, P.G. and Noonan, K. (1986)
Growth Hormone Response to Low Dose Intravenous Injections of Growth Hormone Releasing Factor in Obese and Normal Weight Women.
Clinical Endocrinology, 24: 157-164
- Kopelman, P.G., Noonan, K., Goulton, R. and Forrest, A.J. (1985)
Impaired Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Factor and Insulin-hypoglycaemia in Obesity.
Clinical Endocrinology, 23: 87-94
- Koulu, M. and Lammintausta, R. (1979a) Effect of Melatonin on L-Tryptophan and Apomorphine Stimulated Growth Hormone Secretion in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 49: 70-72
- Koulu, M., Lammintausta, R., Kangas, L. and Dahlstrom, S. (1979b)
The Effect of Methysergide, Pimozide and Sodium Valproate on Diazepam Stimulated Growth Hormone Secretion in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and metabolism, 48: 119-123

- Kraicer, J. and Spence, J.W. (1981)
Release of Growth Hormone from purified Somatotrophs: Use of High K⁺ and the Ionophore A23187 to 'elucidate Interrelations among Ca⁺⁺, Adenosine 3', 5'-Monophosphate, and Somatostatin.
Endocrinology, 108: 651-657
- Krassowsky, J., Felber, J.P., Rogala, H., Jeske, W. and Zgliczynski, S. (1988)
Exaggerated Growth Hormone Response to Growth Hormone-Releasing Hormone in Type I Diabetes Mellitus.
Acta Endocrinologica (Copenh) 117: 225-229
- Krieger, D.T. and Glick, S. (1971)
Absent Sleep Peak of Growth Hormone Release in Blind Subjects: Correlation with Sleep EEG Stages.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 33: 847-850
- Krisch, B. (1978)
Hypothalamic and Extrahypothalamic Distribution of Somatostatin Immunoreactive Elements in the Rat Brain.
Cell and Tissue Research, 195: 499-513
- Krulich, L., Dhariwal, A.P.S. and Mc.Cann, S.M. (1968)
Stimulatory and Inhibitory Effects of Purified Hypothalamic Extracts on Growth Hormone Release from Rat Pituitary In Vitro.
Endocrinology, 83: 783-790
- Labrie, F., Borgeat P., Ferland, L., Dupont, A., Lamaire S., Pelletier, G., Barden, N., Drouin, J., Delean, A., Belander, A. and Jolicoeur, P. (1975)
Mechanism of Action of Hypothalamic Hormones.
Hypothalamic Hormones. Ed. by. M. Motta., P.G. Crosignani and L. Martini. Academic Press, New York, pp. 109-123
- Labrie, F., Borgeat, P. and Poirier, G. (1973).
Stimulation of Adenosine 3', 5'-Monophosphate Accumulation in Anterior Pituitary Gland in vitro by Purified Growth Hormone Releasing Hormone.
Clinical Research, 21: 721
- Labrie, F., Gagne, B., Lefevre, G. (1983)
Growth Hormone Releasing Factor Stimulates Adenylate Cyclase Activity in the Anterior Pituitary Gland.
Life Sciences, 33:2229-2233
- Lacey, K.A., Hewison, A., Parkin, J.M. (1973)
Exercise as a Screen Test for Growth Hormone Deficiency in Children.
Archives of Disease in Childhood, 48: 508-512

- Lal, S., Tolis, G., Martin, J.B., Brown, G.M., Guyda, H. (1975a)
Effect of Clonidine on Growth Hormone, prolactin, Luteinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone, and Thyroid Stimulating Hormone in the Serum of Normal Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 41: 827-832
- Lal, S., Martin, J.B., de la Vega, C.E. and Friesen, H.G. (1975b)
Comparison of the Effect of Apomorphine and Levodopa on Serum Growth Hormone levels in Normal Men.
Clinical Endocrinology, 4: 277-285
- Lamberts, S.W.J., Verleun, T., Oosterom, R. (1984)
The Interrelationship between the Effects of Somatostatin and Human Pancreatic Growth Hormone-Releasing Factor on Growth Hormone Release by Cultured Pituitary Tumor Cells from Patients with Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 250-254
- Lance, V.A., Murphy, W.A., Sueiras-Diaz, J. and Coy, D.H. (1983)
Effects of Synthetic Peptides of the Secretin-Glucagon Family on Human Pancreatic Growth Hormone-Releasing Factor-Stimulated Growth Hormone Levels in the Rat.
Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society. pp. 131, abs. 202
- Lance, V., Murphy, W., Sueiras-Diaz, J. and Coy, D. (1984)
Superactive Analogues of Growth Hormone -Releasing Factor 1-29 Amide.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 119: 265-272
- Lang, I., Scherthaner, G., Pietschmann, P., Kurz, R., Stephenson, J.M. and Templ, H. (1987)
Effects of Sex and Age on Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Hormone in Healthy Individuals.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 65: 535-540
- Laron, Z. and Bauman, B. (1986)
Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH, GRF) - An Important New Clinical Tool.
European Journal of Paediatrics, 145: 6-9
- Laron, Z., Deret, R., Bauman, B., Pertzalan, A., Ben-Zeev, Z., Olsen, D.B., Comaru-Schally, A.M. and Schally, A.V. (1984)
Differential Diagnosis between Hypothalamic and Pituitary hGH Deficiency with the Aid of Synthetic GHRH 1-44.
Clinical Endocrinology, 21: 9-12

- Laron, Z., Pertzalan, A., Doron, M., Assa, S. and Keret, R. (1977)
The effect of DihydroSomatostatin in Dwarfism with High Plasma Immunoreactive Growth Hormone.
Hormone and Metabolic Research, 9: 338-339
- Lauber, M., Camier, M. and Cohen, P., (1979)
Higher Molecular Weight Forms of Immunoreactive Somatostatin in Mouse Hypothalamic Extracts. Evidence of Processing in Vitro.
Proceedings of the National Academy of Sciences (U.S.A.), 76: 6004-6008
- Law, G.J., Ray, K.P. and Wallis, M. (1984)
Effects of GH Releasing factor, Somatostatin and Dopamine on Growth Hormone and Prolactin Secretion from Cultured Ovine Pituitary Cells.
Federation of European Biochemical Societies, 166 (1):189-193
- Lawrence, A.M., Goldfine, I.D. and Kirsteins, L. (1970)
Growth Hormone Dynamics in Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 31: 239-247
- Lechan, R.M., Goodman, R.H., Rosenblatt, M., Reichlin, S. and Habener, J.F. (1983)
Somatostatin-Specific Antigen in Rat Brain: Localization by Immunocytochemical Staining with an Antiserum to a Synthetic Sequence of Preprosomatostatin.
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 80: 2780-2784
- Lechan, R.M., Molitch, M.E. and Jackson, I.M.D. (1983)
Distribution of Immunoreactive hGH-Like Material and TRH in the Rat Central Nervous System.
Endocrinology, 112: 877-884
- Lee, S.L., Havlicek, V., Panerai, A.E. and Friesen, H.G. (1979)
High K⁺ -Induced Release of Somatostatin from the Cortical Preparation of Rat Brain.
Experientia 35: 351-352
- Lee, P.D.K., Hintz, R.L., Sperry, J.B., Baxter, R.C. and Powell, D.R. (1989)
Insulin-like Growth Factor Binding Proteins in Chronic Renal Failure.
Abstracts of the American Pediatric Society 507, 87A

- Legger, J., Girot, R., Crosnier, H., Postel-Vinay, M.C. and Rappaport, R. (1989)
Normal Growth Hormone (GH) responses to GH-Releasing Hormone in Children with Talasemia Major before Puberty: a Possible Age-Related Effect.
Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 453-456
- Leidy, J.W. and Robbins, R.J. (1986)
Regional Distribution of Human Growth Hormone-Releasing Hormone in the Human Hypothalamus by Radioimmunoassay.
Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 372-378
- Leitner, J.W., Rifkin, R.M., Maman, A. and Suesman, K.E. (1979)
Somatostatin Binding to Pituitary Plasma Membranes.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 87: 919-927
- Leveston, S.A. and Cryer, P.E. (1980)
Endogenous Cholinergic Modulation of Growth Hormone Secretion in Normal and Acromegalic Humans.
Metabolism, 29: 703-706
- Leveston, S.A., McKeel, D.W., Buckley, P.J., Deschyver, K., Greider, M.H., Jaffe, B.M. and Daughaday, W.H. (1981)
Acromegaly and Cushing Syndrome Associated with Foregut Carcinoid Tumor.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 53: 682-689
- Li, C.H. and Evans, H.M. (1944)
Isolation of Pituitary Growth Hormone.
Science, 99: 183-184
- Li, C.H. and Papkoff, H. (1956)
Preparation and Properties of Growth Hormone from Human and Monkey Pituitary Glands.
Science, 124: 1293-1294
- Liapi, C., Brion, D.E., Argente, J., Vaudry, H. and Donnadieu, M. (1986)
Negative Correlation between Peripheral Plasma Somatostatin Levels and GH Responses to GHRH-Stimulation Tests in Children.
Acta Endocrinologica (Copenh), 113: 1-4
- Lima, L, Arce, V., Lois, N., Fraga, C., Lechuga, M.J. and Devesa, J. (1989)
GH Responsiveness to GHRH in Normal Adults is not Affected by Short Term Gonadal Blockade.
Acta Endocrinologica, 120: 31-36

- Lin, T.H., Kirkland, R.T., Sherman, B.M. and Kirkland J.L. (1989)
Growth Hormone Testing in Short Children and Their Response to Growth Hormone Therapy.
Journal of Pediatrics, 115: 57-63
- Ling, N., Baird, A., Wehrenberg, W.B., Ueno, N., Munegumi, T. and Brazeau, P. (1984)
Synthesis and Bioactivity In Vivo of C-Terminal Deleted Analogs of Human Growth-Hormone Releasing Factor.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 123: 854
- Ling, N., Baird, A., Wehrenber, W.B., Ueno, N., Munegumi, T., Chiang, T.C., Regno, M. and Brazeau, P. (1984)
Synthesis and In Vitro Bioactivity of Human Growth Hormone-Releasing Factor Analogs Substituted at Position 1.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 122: 304-310
- Ling, N.C., Esch, F., Bohlen, P., Brazeau, P., Wehrenberg, W.B. and Guillemin, R. (1984)
Isolation, Primary Structure and Synthesis of Human Growth Hormone-releasing factor Analogs Substituted at Position-1.
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 81: 4382-4386
- Ling, N., Esch, F., Davis, D., Mercado, M., Regno, M., Bohlen, P., Brazeau, P. and Guillemin, R. (1980)
Solid Phase Synthesis of Somatostatin-28
Biochemical and Biophysical Research Communications, 95: 945-951
- Lippe, B.M., Van Herle, A.J., La Franchi, S.H., Uller, R.P., Lavin, N. and Kaplan, S.A. (1975)
Reversible Hypothyroidism in Growth Hormone Deficient Children Treated with Human Growth Hormone.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 40: 612-618
- Locatelli, V., Torsello, A., Redaelli, M., Ghigo, E., Massara, F. and Muller, E.E. (1986)
Cholinergic Agonist and Antagonist Drugs Modulate the Growth Hormone Response to Growth Hormone-Releasing Hormone in the Rat: Evidence for Mediation by Somatostatin.
Journal of Endocrinology, 111: 271-278

- Locke, S., Corda, R., Lampis, A., Puggioni, R., Cella, S.G., Muller, E.E. and Pintor, C. (1986)
The Effect of Oxalandrone on the Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Hormone in Children with Constitutional Growth Delay.
Clinical Endocrinology, 25: 195-200
- Looij, B.J., Jr., Nieuwenhuijzen Kruseman, A.C., Mudde, A.H., Frolich, M., Piaditis, G.P., Hodgkinson, S.C., McLean, C., Grossman, A., Coy, D.H., Rees, L.H., Lowry, P.J. and Besser, G.M. (1986)
The Interaction of Growth Hormone Releasing Hormone with other Hypothalamic Hormones on the Release of Anterior Pituitary Hormones.
Clinical Endocrinology, 24: 149-156
- Losa, M., Stalla, G.K., Müller, O.A. and Von Werder, K. (1983)
Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (hpGRF): Dose-Response of GRF- and GH - Levels.
Klinische Wochenschr 61: 1249-1253
- Losa, M., Bock, L., Schopohl, J., Stalla, G.K., Müller, O.A. and Von Werder, K. (1984)
Growth Hormone Releasing Factor Infusion Does Not Sustain Elevated GH-Levels in Normal Subjects.
Acta Endocrinologica, 107: 462-470
- Losa, M., Chiodini, P.G., Liuzzi, A., König, A., Müller, O.A., Schopohl, J. and Von Werder, K. (1986)
Growth Hormone-Releasing Hormone Infusion in Patients with Active Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 63: 88-93
- Losa, M., Müller, O.A., Sobieszczyk, S. and von Werder, K. (1985a)
Interaction Between Growth Hormone Releasing Factor (GRF) and Somatostatin Analogue (SMS 201-995) in Normal Subjects.
Clinical Endocrinology, 23: 715-720
- Losa, M., Schopohl, J., Müller, O.A. and von Werder, K. (1984b)
Stimulation of Growth Hormone Secretion with Human Growth Hormone Releasing Factors GRF 1-44, GRF 1-40, GRF 1-29, in Normal Subjects.
Klinische Wochenschrift, 62: 1140-1143
- Losa, M., Schopohl, J., Müller, O.A. and von Werder, K. (1985b)
Growth Hormone Releasing Factor Induces Prolactin Secretion in Acromegalic Patients but not in Normal Subjects.
Acta Endocrinologica (Copenhagen), 109: 467-473

Losa, M., Schopohl, J., Stolla, G.K., Muller, O.A. and Von Werder, K. (1985c)
Growth Hormone Releasing Factor Test in Acromegaly.
Comparison with Other Dynamic Tests.
Clinical Endocrinology, 23: 99-109

Lotter, E.T., Krinski, R., Mc.Kay, J.M., Treneer, C.M.,
Porte, D. and Woods, S.C. (1981)
Somatostatin Decreases Food Intake of Rats and Baboons.
Journal of Comparative and Physiological Psychology, 95:
278-287

Lovinger, R., Borycska, A., Shackelford, R., Kaplan, S.,
Ganong, W. and Grumbach, M. (1974)
Effect of Synthetic Somatotropin Release Inhibiting Factor
on the Increase in Plasma Growth Hormone elicited by L-Dopa
in the Dog.
Endocrinology, 95: 943-946

Low, L.C.K., Wang, C., Cheung, P.T., Ho, P., Lam, K.S.L.,
Young, R.T.T., Yeung, C.Y. and Ling, N. (1988)
Long Term Pulsatile Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone
Therapy in Children with GH deficiency.
Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 66: 611-617

Luben, R.A., Brazeau, P., Bohlen, P. and Guillemin, R.
(1982)
Monoclonal Antibodies to Hypothalamic Growth Hormone-
Releasing Factor with Picomoles of Antigen.
Science, 218: 887-889

Lucke, C., Adelman, N. and Glick, S.M. (1972)
The Effect of Elevated Free Fatty Acids on the Sleep-Induced
Human Growth Hormone Peak.
Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 35: 407-412

Lucke, C., Hoffken, B. and Von zur Muhlen, A. (1975)
The Effect of Somatostatin on TSH Levels in Patients with
Primary Hypothyroidism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 41: 1082-
1084

Lucke, C., Hoffken, B. and Von zur Muhlen, A. (1976)
Studies on the Postponed Growth Hormone Secretion Following
the Infusion of Somatostatin.
Acta Endocrinologica, 82: 460-466

Luft, R., Efendic, S. and Hokfelt, T. (1978)
Somatostatin - both a Hormone and Neurotransmitter?
Diabetologia, 14: 1-13

- Lumpkin, M.D., Negro-Vilar, A. and McCann, S.M. (1981)
Paradoxical Elevation of Growth Hormone by Intraventricular
Somatostatin: Possible Ultrashort-Loop Feedback.
Science, 211: 1072-1074
- Lumpkin, M.D., Samson, W.K. and MacCann, S.M. (1985)
Effects of Intraventricular Growth Hormone-Releasing Factor
on Growth Hormone Release: Further Evidence for Ultrashort
Loop Feedback.
Endocrinology, 116: 2070-2074
- Lustig, R.H., Schriock, E.A., Kaplan, S.L. and Grumbach,
M.M. (1985)
Effect of Growth Hormone Releasing Factor on Growth Hormone
Release in Children with Radiation-Induced Growth Hormone
Deficiency.
Paediatrics, 76: 274-279
- MacLeod, R.M. and Lehmeyer, J.E. (1974)
Studies on the Mechanism of the Dopamine Mediated Inhibition
of Prolactin Secretion.
Endocrinology, 94: 1077-1085
- Maeda, K. and Frohman, L.A. (1980)
Release of Somatostatin and Thyrotropin-Releasing Hormone
from Rat Hypothalamic Fragments In Vitro.
Endocrinology, 106:1837-1842
- Maeda, K., Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S., Iwasaki, Y.,
Hiromi, A. and Imura, H. (1976a)
Suppression by Thyrotrophin Releasing Hormone (TRH) of Growth
Hormone Release Induced by Arginine and Insulin - Induced
Hypoglycaemia in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 43: 453-456
- Maeda, K., Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S., Iwasaki, Y. and
Imura, H. (1975)
Suppression by Thyrotrophin Releasing Hormone (TRH) of Human
Growth Hormone Release Induced L-dopa.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 41: 408-
411
- Maeda, K., Kato, Y., Yamaguchi, N., Chihara, K., Ohgo, S.,
Okanishi, Y., Yoshimoto, Y., Moridera, K., Kuromaru, S. and
Imura, H. (1976b)
Growth Hormone Release Following Thyrotropin releasing
Hormone Injection into Patients with Anorexia Nervosa.
Acta Endocrinologica, 81: 1-8

- Malacara, J.M., Valverde, R. and Reichlin, S. (1972)
Elevation of Plasma Radioimmunoassayable Growth Hormone in
the Rat Induced by Porcine Hypothalamic Extract.
Endocrinology, 91: 1189-1198
- Marie, P. (1886)
Sur Deux Cas d'Acromegalie: Hypertrophie Singuliere Non
Congenitale des Extremities Superieures, Inferieures et
Cephalique.
Revue de Medicine, 6: 297-333
- Marinis, L., de Folli, G., D'Amico, C., 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.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 66: 598-604
- Markowitz, M.E., Dimartino-Nardi, J., Gasparini, F.,
Fishman, K., Rosen, J.F. and Saenger, P. (1989)
Effects of Growth Hormone Therapy on Circadian Osteocalcin
Rhythms in Idiopathic Short Stature.
Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 69: 420-425
- Markowitz, M.E., Saenger, P.H., Gasparini, F.J. and Fishman,
K.P. (1989)
24-Hour Procollagen III (PC-III) Levels During Growth Hormone
(GH) Treatment of Children with Idiopathic Short Stature.
Abstracts of the American Pediatric Society 513, 88A
- Martha, P.M., Blizzard, R.M., Kerrigan, J.R., Goodman, D. and
Rogol, A.D. (1989a)
Alterations in the Mode and Quantity of Growth Hormone (GH)
Secretion During Puberty in Boys.
Abstracts of the American Pediatric Society 514, 88A
- Martha, P.M., Blizzard, R.M., Mc Donald, J.A., Thorner,
M.O. and Rogol, A.D. (1988)
A Persistent Pattern of varying Pituitary Responsivity to
Exogenous Growth Hormone in GH Deficient Children: Evidence
Supporting eriodic Somatostatin Secretion.
Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 67: 449-454
- Martha, P.M., Rogol, A.D., Veldhuis, J.D., Kerrigan, J.R.,
Goodman, D.W. and Blizzard, R.M. (1989b)
Alterations in the Pulsatile Properties of Circulating Growth
Hormone Concentrations During Puberty in Boys.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 69: 563-570

Martin, J.B. (1972)
Plasma Growth Hormone (GH) Response to Hypothalamic or Extrahypothalamic Electrical Stimulation.
Endocrinology, 91: 107-115

Martin, J.B. (1973)
Neural Regulation of Growth Hormone Secretion.
New England Journal of Medicine, 288: 1384-1393

Martin, J.B. (1974)
Inhibition Effect of Somatostatin (SRIF) on the Release of Growth Hormone Induced in the Rat by Electrical Stimulation.
Endocrinology, 94: 497-502

Martin, J.B. (1986)
Regulation of Growth Hormone Secretion.
En: Human Growth Hormone.
Eds.: S. Raiti y R.A. Tolman
Plenum Medical, New York
pp. 303-323

Martin, J.B., Audet, J. and Saunders, A. (1975)
Effects of Somatostatin and Hypothalamic Ventromedial Lesions on Growth Hormone Release Induced by Morphine.
Endocrinology, 96: 836-847

Martin, J.B., Brazeau, P., Tannenbaum, G.S., Villoughby, J.O., Epelbaum, J., Terry, L.C. and Durand, D. (1978)
Neuroendocrine Organization of Growth Hormone Regulation.
In: The Hypothalamus. ed. by S. Reichlin, R.J. Baldessarini and J.B. Martin. pg. 329-372. Raven Press. New York.

Martin, J.B., Renaud, L.P. and Brazeau, P. (1974)
Pulsatile Growth Hormone Secretion: Suppression by Hypothalamic Ventromedial Lesions and by Long Acting Somatostatin.
Science, 186: 538-540

Marshall, W.A. (1971)
Evaluation of Growth Rate in Height over Periods of Less than One Year.
Archives of Diseases in Childhood, 46: 414-420

Massara, F. and Camanni, F. (1972)
Effects of Various Adrenergic Receptor Stimulating and Blocking Agents on HGH Secretion.
Journal of Endocrinology, 54: 195-203

- Massara, F., Ghigo, E., Demisli, K., Tangolo, D., Mazza, E., Locatelli, V., Muller, E.E., Molinatti, G.M. and Camanni, F. (1986a)
Cholinergic Involvement in the Growth Hormone Releasing Hormone-Induced Growth Hormone Release: Studies in Normal and Acromegalic Subjects.
Neuroendocrinology, 43: 670-675
- Massara, F., Ghigo, E., Goffi, S., Molinatti, M.G., Muller, E.E. and Camanni, F. (1984)
Blockade of hp-GRF 40 Induced GH Release in Normal Men by a Cholinergic Muscarinic Antagonist.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 59: 1025-1026
- Massara, F., Ghigo, E., Molinatti, P., Mazza, E., Locatelli, V., Müller, E.E. and Camanni, F. (1986b)
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 Endocrinologica, 113: 12-16
- Masuda, A., Shibasaki, T., Nakahata, M., Imaki, T., Kiyosawa, Y., Jibiki, D., Demura, H., Shizume, K. and Ling, N. (1985)
The Effect of Glucose on Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone-Mediated GH Secretion in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 523-526
- Masuda, A., Shibasaki, T., Imaki, T., Demura, H. and Shizume, K. (1986)
The Manner of GHRH Involvement in GH Stimulation Test in Man.
1st International Congress of Neuroendocrinology, San Francisco, USA, Abstract 186
- Masuda, A., Shibasaki, T., Kim, Y.S., Imaki, T., Hotta, M., Demura, H., Ling, N. and Shizume, K. (1989)
The Somatostatin Analog Octeotride Inhibits the Secretion of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone, Thyrotropin and gGH in Man.
Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, 69: 906-909
- Mathews, L.S. (1989)
Somatic Growth in Transgenic Animals.
En: Recent Advances in Basic and Clinical Neuroendocrinology.
Eds. : F.F. Casanueva, C. Dieguez.
Excerpta Medica, Amsterdam.
pp. 209-216

- Mauras, N., Blizzard, R.M., Link, K., Johnson, M.L., Rogol, A.D. and Velhuis, J.D. (1987)
Augmentation of Growth Hormone Secretion During Puberty: Evidence for a Pulse Amplitude-Modulated Phenomenon.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 64: 596-601
- Mauras, N., Rogol, A.D. and Veld Huis, J.D. (1989)
Specific Time-Dependent Actions of Low-Dose Ethynil Oestradiol Administration on the Episodic Release of Growth Hormone Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone in Prepuberal Girls with Turner's Syndrome.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 69: 1053-1058
- Mayo, K., Cerelli, G., Lebo, R., Bruce, B., Rosenfeld, M. and Evans, R. (1985a)
Gene Encoding Human Growth Hormone releasing Factor: Structure, Sequence and Chromosomal Assignment.
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 82: 63-67
- Mayo, K.E., Cerelli, G.N., Rosenfeld, M.G. and Evans, R.M. (1985b)
Characterization of cDNA and Genomic Clones Encoding the Precursor to Rat Hypothalamic GH-releasing factor.
Nature, 314: 464-466
- Mayo, K.E., Vale, W., Rivier, J., Rosenfeld, G. and Evans, R.M. (1983)
Expression Cloning and Sequence of a DNA Encoding Human Growth Hormone Releasing Factor.
Nature, 306: 86-88
- McCann, S.M. (1982)
The Role of Brain Peptides in the Control of Anterior Pituitary Hormone Secretion.
In Neuroendocrine Perspectives Vol. 1. Eds E.E. Muller and R.M. McLeod; pp. 1-22, Elsevier, Amsterdam.
- McCormick, G.F., Millard, W.J., Badger, T.M., Martin, J.B., (1984)
Gonadal Steroid Modulation of Growth Hormone Releasing Factor Stimulated Growth Hormone Secretion.
Proceedings 14th Annual Meeting Society Neurosciences, Abstr. 348.17, p 1214
- Melmed, S., Erzin, C., Kovacs, K., Goodman, R.S. and Frohman, L.A. (1985)
Acromegaly due to Secretion of Growth Hormone by an Ectopic Pancreatic Islet Cell Tumour.
New England Journal of Medicine, 312: 9-17

- Melmed, S. and Yamashita, S. (1986)
Insulin-Like Growth Factor-I Action on Hypothyroid Rat Pituitary Cells: Suppression of Triiodothyronine-Induced Growth Hormone Secretion and Messenger Ribonucleic Acid Levels.
Endocrinology, 118: 1483-1490
- Mendelson, W.B., Jacobs, L.S. and Gillin, J. C. (1983)
Negative Feed-Back Suppression of Sleep-Related Growth Hormone Secretion.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 56: 486-488
- Mendelson, W.B., Sitaram, N., Wyatt, R.J. and Gillin, J.C. (1978)
Methscopolamine Inhibition of Sleep-Related Growth Hormone Secretion. Evidence for a Cholinergic Secretory Mechanism.
Journal of Clinical Investigation, 61: 1683-1690
- Mendelson, W.B., Lantigua, R.A., Wyatt, R.J., Gillin, J.C. and Jacobs, L.S. (1981)
Piperidine Enhances Sleep-Related and Insulin-Induced Growth Hormone Secretion: Further Evidence for a Cholinergic Secretory Mechanism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 52: 409-415
- Merchenthaler, I., Vigh, S., Schally, A.V. and Petrusz, P. (1984)
Immunocytochemical Localization of Growth Hormone-Releasing Factor in the Rat Hypothalamus.
Endocrinology, 114: 1082-1085
- Merimee, T.J., Burgess, J.A. and Rabinowitz, D. (1966)
Arginine Infusion in Maturity Onset Diabetes Mellitus.
Lancet i: 1300-1301
- Merimee, T.J. and Fineberg, S.E. (1971)
Studies on the Sex Based Variation of Human GH Secretion.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 33: 896-902
- Merimee, T.J., Ostrow, P. and Aisner, S.C. (1975)
Clinical and Pathological Studies in a Growth Hormone-Deficient Dwarf.
Johns Hopkins Medical Journal, 136: 150-154
- Merimee, T.J., Rabinowitz, D. and Fineberg, S.E. (1969)
Arginine Initiated Release of Human Growth Hormone. Factors Modifying the Response in Normal Man.
New England Journal of Medicine, 280: 1434-1438

Meyers, C.A., Murphy, W.A., Redding, T.W., Coy, D.H. and Schally, A.V. (1980)
Synthesis and Biological Actions of Prosomatostatin.
Proceedings on the National Academy of Sciences (USA),
77: 6171-6174

Miki, N., Ono, M. and Shizume, K. (1984)
Evidence that Opiatergic and Alpha Adrenergic Mechanisms
Stimulate Rat Growth Hormone Release Via Growth Hormone-
Releasing Factor (GRF).
Endocrinology, 114: 1950-1952

Millar, R.P. (1978)
Somatostatin Immunoreactive Peptides of Higher Molecular
Weight in Ovine Hypothalamic Extracts.
Journal of Endocrinology, 77: 429-430

Millar, R.P., Klaff, L.J., Barron, J., Levitt, N.S. and Ling,
N. (1982)
Somatostatin-28 Inhibits LH-RH Stimulated Gonadotrophin
Secretion in Man.
Clinical Endocrinology, 17: 103-107

Millar R.P., Klaff, L.J., Barron, J.L., Levitt, N.S. and
Ling, N. (1983)
Somatostatin-28 and Somatostatin-14 Suppression of Arginine-
Insulin-, and TRH- Stimulated GH and PRL Secretion in Man.
Clinical Endocrinology, 18: 277-285

Mims, R.B., Scott, C.L., Modebe, O.M. and Bethune, J.E.
(1973)
Prevention of L-Dopa Induced Growth Hormone Stimulation by
Hyperglycaemia.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 37:660-663

Mitchell, M.L., Suvunrungsi, P., Sawin, C.T. (1971)
Effect of propranolol on the Response of Serum Growth Hormone
to Glucagon.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 32: 470-472

Molina, A., Gómez-Pan, A., Rodriguez Arnao, M.D., Hernandez,
M., Moreno Esteban, B. y Tresguerres, J.A.F. (1988)
Diagnostic Results and Preliminary Therapeutical Responses to
GRF 1-29 NH2 in Neuroendocrine Disorders of Growth Hormone
Secretion.
International Symposium on GRF, GH and Somatomedins.
Tokyo, Libro de Abstracts.

- Momany, F.A., Bowers C.U., Reynolds, G.A., Hong, A. and Newlander, K. (1984)
Conformational Energy Studies and In Vitro and In Vivo Activity Data on Growth Hormone-Releasing Peptides.
Endocrinology, 114: 1531-1536
- Morel, G., Mesguich, P., Dubois, M.P. and Dubois, M.P. (1983)
Ultrastructural Evidence for Endogenous Somatostatin-Like Immunoreactivity in the Pituitary Gland.
Neuroendocrinology, 36: 291-299
- Morel, G., Megguich, P., Dubois, M.P., Dubois, P.M. (1984)
Ultrastructural Evidence for Endogenous Growth Hormone-Releasing Factor Like Immunoreactivity in the Monkey Pituitary Gland.
Neuroendocrinology, 38: 123-133
- Moreno Esteban, B., Diaz, M.J., Rodríguez, P., Rodríguez Arnao, M.D., Lazareno, N. and Tresguerres, J.A.F. (1987)
Priming with GRF (1-29) NH2 to Confirm the Origin of the GH Deficiency.
First European Congress of Endocrinology
Copenhagen (Abstract), pp. 1-28
- Moreno Esteban, B., Rodríguez, P., Lorenzo, L., Garagorri, J.M., Molina, A. and Tresguerres, J.A.F. (1989)
Priming con GRF en los Déficits de GH
En: Posibilidades Diagnósticas del GRF (1-29) NH2.
Eds.: Tresguerres, J.A.F., Sanchez-Franco, F., Casanueva, F. y Vázquez, J.A.; Garsi, Madrid. pp 55-61
- Mortimer, C.H., Besser, G.M., McNeilly, A.S., Tunbridge, W.M.G., Gómez-Pan, A. and Hall, R. (1973)
Interaction between the Secretion of Gonadotrophins, Growth Hormone, Thyrotrophin, Prolactin and Corticosteroids in Man. The Effect of LH/FSH-RH, TRH and Hypoglycaemia, Alone and in Combination.
Clinical Endocrinology, 2: 317-326
- Muggeo, M., Tiengo, A., Fedele, D. (1975)
The Influence of Plasma Triglycerides on Human Growth Hormone Response to Arginine and Insulin. A Study in Hyperlipaemics and Normal Subjects.
Hormone and Metabolic Research, 7: 367-37
- Muller, E.E., Locatelli, V., Cella, S.G., Loche, S., Ghigo, E., Cocchi, D., Camanni, F. and Pintor, C. (1988)
The Role of Neurotransmitters in Growth Hormone Secretion.
En: Basic and Clinical Aspects of Growth Hormone.
Ed.: B.B. Bercu. Plenum Press, New York. (PP. 83-94)

- Muller, E.E., Locatelli, V., Ghigo, E., Loche, S., De Gennaro, V., Cocchi, D., Pintor, C. and Camanni, F. (1989)
Involvement of Brain Neurotransmitters in the Control of Growth Hormone Secretion.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H. Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press, 58: 49-62
- Muller, E.E., dal Pra, P. and Pecile, A. (1968)
Influence of Brain Neurohumours Injected into the Lateral Ventricle of the Rat on Growth Hormone Release.
Endocrinology, 83: 983- 986
- Mullis, P., Patel, M., Brickell, P.M. and Brook, C.G.D. (1990)
Isolated Growth Hormone Deficiency: Analysis of the Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Gene and the Gene Cluster.
Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 70: 187- 191
- Murakami, Y., Kato, Y., Kabayama, Y., Tojo, K., Inoue, T. and Imura, H. (1985)
Involvement of Growth Hormone-Releasing Factor in Growth Hormone Secretion Induced by Gamma-Aminobutyric Acid in Conscious Rats.
Endocrinology, 117: 787-789
- Murakami, Y., Kato, Y., Kabayama, Y., Tojo, K., Inoue, T. and Imura, H. (1986)
Involvement of Growth Hormone (GH)-Releasing Factor in GH Secretion Induced by Serotonergic Mechanisms in Conscious Rats.
Endocrinology, 119: 1089-1092
- Muruais, C., Burguera, B., Casabier, X., Peñalva, A., Mallo, F., Casanueva, F.F. and Dieguez, C. (1989)
Administration of Glucocorticoids and Growth Hormone (GH) Secretion in Man.
En: Recent Advances in Basic and Clinical Neuroendocrinology. Eds.: F.F. Casanueva y C. Dieguez.
Excerpta Medica, Amsterdam (pp.233-240)
- Nakamoto, J.M., Gertner, J.M. Press, C.M., Hintz, R.L., Rosenfeld, R.G. and Genel, M. (1986)
Suppression of the Growth Hormone (GH) Response to Clonidine and GH-releasing Hormone by Exogenous GH.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 822-826

Nair, R.M.G., De Villier, C., Barnes, M., Antalis, M. and Wilbur, D.L. (1978)

A Bovine Hypothalamic Peptide Possessing Immunoreactive Growth Hormone Releasing Activity.
Endocrinology, 103: 112-120

Negro-Vilar, A., Ojeda, S.R., Arimura, A. and Mc.Cann, S.M. (1978)

Dopamine and Norepinephrine Stimulate Somatostatin Release by Median Eminence Fragments In Vitro.
Life Sciences, 23: 1493-1498

Nistico, G. and Scapagnini, V. (1980)

Central Nervous System Pharmacology and Neuroendocrine Secretion.
Perspectives in Clinical Endocrinology, 2: 47-123

Noe, B.D., Fletcher, D.J. and Spiess, J. (1979)

Evidence for the Existence of a Biosynthetic Precursor for Somatostatin.
Diabetes, 28: 724-730

Noe, B., Spiess, J., Rivier, J. and Vale, W. (1979)

Isolation and Characterization of Somatostatin from Anglerfish Pancreatic Islets.
Endocrinology, 105: 1410-1411

Nyborg, J.K., Nguyen, A.P. and Spindler, S.R. (1984)

Relationship Between Thyroid and Glucocorticoid Hormone Receptor Occupancy, Growth Hormone Gene Transcription and mRNA Accumulation.
Journal of Biological Chemistry, 259: 12377-12381

Ohmura, E., Janse, A., Chernick, V., Winter, J., Friesen, H.G. (1984)

Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (hpGRF 1-40) Stimulates GH Release in the Ovine Fetus.
Endocrinology, 114, 299-301

Ohmura, E. and Friesen, H.G. (1985)

12-O-Tetradecanoyl Phorbol-13-Acetate Stimulates Rat GH Release Through Different Pathways that hpGH-Releasing Factor.
Endocrinology, 116: 728-733

Okuno, A., Yano, K., Itoh, Y., Hashida, S., Ishikawa, E., Mohri, Z.I. and Murakami, Y. (1987)

Urine Growth Hormone Determinations Compared with Other Methods in the Assessment of Growth Hormone Secretion.
Acta Paediatrica Scandinavica 337 (suppl): 74-81

- Olchovsky, D., Bruno, J.F., Wood, T.L., Gelato, M.C., Leidy, J.W.Jr., Gilbert, J.M., Jr. and Berelowitz, M. (1990)
Altered Pituitary Growth Hormone (GH) Regulation in Streptozotocin Diabetic Rats: A Combined Defect of Hypothalamic Somatostatin and GH-Releasing Factor.
Endocrinology, 126: 53-61
- Oyama, H., Bradshaw, R.A., Bates, O.J. and Permutt, A. (1980)
Amino Acid Sequence of Catfish Somatostatin
Journal of Biological Chemistry, 255: 2251-2254
- Oyama, H., O'Connell, K. and Permutt, A. (1980)
Cell-Free Synthesis of Somatostatin.
Endocrinology, 107: 845-847
- Page, M.D., Koppeschaar, H.P., Edwards, C.A., Dieguez, C. and Scanlon, M.F. (1987a)
Additive Effects of GRF and Insulin Hypoglycaemia on Growth Hormone Release in Man.
Clinical Endocrinology, 26:589-595
- Page, M., Dieguez, C., Weeks, I., Woodhead, S. and Scanlon, M.F. (1987b)
GRF Secretion in Man.
In *Acromegaly* (ed. R. Robbins), pp. 105-113, Raven Press, New York.
- Page, M.D., Dieguez, C., Valcavi, R., Edwards, C., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1988)
Growth Hormone Responses to Arginine and L-Dopa Alone and After GHRH Pretreatment.
Clinical Endocrinology (Oxford), 28: 551-554
- Page, M.D., Koppeschaar, H.P., Dieguez, C., Gibbs, J.T., Hall, R., Peters, J.R. and Scanlon, M.F. (1987c)
Cholinergic Muscarinic Receptor Blockade with Pirenzepine Abolishes Slow Wave Sleep-Related Growth Hormone Release in Young Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,
Clinical Endocrinology, 26: 355-359
- Panerai, A.E., Salerno, F., Manneschi, M., Cocchi, D. and Muller, E.E. (1977)
Growth Hormone and Prolactin Responses to Thyrotrophin-Releasing Hormone in Patients with Severe Liver Disease.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 45: 134-140
- Pandol, S.J., Seifert, H., Thomas, M.W., Rivier, J. and Vale, W. (1984)
Growth Hormone-Releasing Factor Stimulates Pancreatic Enzyme Secretion.
Science, 225: 326-328

Paraty, E.A. Zanardi, P., Cocchi, D., Caraceni, T. and Muller, E.E. (1980)
Neuroendocrine Effects of Quipazine in Man in Healthy State and with Neurological Disorders.
Journal of Neural Transmission, 47: 273-279

Parker, D.C., Rossman, L.G., Siler, T.M., Rivier, J., Yen, S.S.C. and Guillemin, R. (1974)
Inhibition of the Sleep-Related Peak in Physiological Human Growth Hormone Release by Somatostatin.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 38: 496-499

Parlow, A.F. (1984)
Isolation of Human Pituitary Growth Hormone. Characterization
En: Human Growth Hormone.
Eds.: S. Raiti y R.A. Tolman
Plenum Press, New York

Parra, A., Schultz, R.B., Foley, T.P., and Blizzard, R.H. (1970)
Influence of Epinephrine-Propranolol Infusions on Growth Hormone release in Normal and Hypopituitary Subjects.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 30: 134-137

Parsons, J.A., Erlandsen, S.L. Hegre, O.D., McEvoy, R.C. and Elde, R.P. (1976)
Central and Peripheral Localization of Somatostatin by Immunoenzyme Immunocytochemical Studies.
Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 24: 872-882

Patel, Y.C. (1979)
Growth Hormone Stimulates Hypothalamic Somatostatin
Life Sciences, 24: 1589-1594

Patel, Y.C., Hoyte, K. and Martin, J.B. (1979)
Effect of Anterior Hypothalamic Lesions on Neurohypophyseal and Peripheral Tissue Concentrations of Somatostatin in the Rat.
Endocrinology, 105: 712-715

Patel, Y.C. and Reichlin, S. (1978)
Somatostatin in Hypothalamus, Extrahypothalamic Brain and Peripheral Tissue of the Rat.
Endocrinology, 102: 523-530

Patel, Y., Zingg, H.H. and Dreifuss, J.J. (1977)
Calcium Dependent Somatostatin Secretion from Rat Neurohypophysis In Vitro.
Nature, 267: 852-853

- Patel, Y.C., Zingg, H.H. and Dreifuss, J.J. (1978)
Somatostatin from the Rat Neurohypophysis and Stalk
Median Eminence (SME) In Vitro: Calcium- Dependent Release
by High Potassium and Electrical Stimulation.
Metabolism, 27; Supl. 1: 1243-1245
- Pavlov, E.P., Harman, S.M., Merriam, G.R., Gelato, M.C. and
Blackman, M.R. (1986)
responses of Growth Hormone (GH) and Somatomedin-C to GH-
Releasing Hormone in Healthy Aging Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 595-600
- Pavlov, E.P., Merriam, G.R., Harman, S.M., Gelato, M.C.,
Blackman, M.R. (1984)
Responses of GH and SMC to GHRH in Healthy Aging Men.
Clinical Research, 32: 689 A (Abstr).
- Peake, G.T., Wilson, M., Steiner, A.L. and Dhariwal, A.P.S.
(1973)
Effects of a Purified Growth Hormone-Releasing Factor on
Growth Hormone Secretion and Cyclic Nucleotide Content.
Metabolism Clinical and Experimental, 22: 769-772
- Pelletier, G., Dube, D. and Puviani, R. (1977)
Somatostatin: Electron Microscope Immunohistochemical
Localization in Secretory Neurons of Rat Hypothalamus.
Science, 196: 1469-1470
- Peñalva, A., Burguera, B., Casabiell, X., Tresguerres,
J.A.F., Dieguez, C. and Casanueva, F.F. (1989)
Activation of Cholinergic Neurotransmission by
Piridostigmine Reverses the Inhibitory Effect of
Hyperglycemia on Growth Hormone (GH) Releasing Hormone-
Induced GH secretion in man: Does Acute Hyperglycemia Act
Through Hypothalamic Release of Somatostatin?
Neuroendocrinology, 49: 551-554
- Peñalva, A., Gaztambide, S., Vazquez, J.A., Dieguez, C. and
Casanueva, F.F. (1990)
Role of Cholinergic Muscarinic Pathways on the FFA
Inhibition of GH Responses to GHRH in Normal Men and Effect
of FFA on Basal GH Secretion and GH Responses to GHRH in
Acromegalic Patients.
Clinical Endocrinology, en prensa.

- Peñalva, A., Muruais, C., Casanueva, F.F. and Dieguez, C. (1990)
Effect of Enhancement of Endogenous Cholinergic Tone with Pyridostigmine on the Dose-Response Relationships of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone-Induced GH secretion in normal Subjects.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 70: 324-327
- Peñalva, A., Villanueva, L., Casanueva, F.F., Cavagnini, F., Gomez-Pan, A. and Muller, E.E. (1983)
Cholinergic and Histaminergic Involvement in the Growth Hormone Releasing Effect of an Enkephalin Analog FK 330824 in Man.
Psychopharmacology, 80: 120-124
- Penny, E.S., Penman, E., Price, J., Rees, L.H., Sopwith, A.M., Wass, J.A.H., Lytras, N. and Besser, G.M. (1984)
Circulating Growth Hormone Releasing Factor Concentrations in Normal Subjects and Patients with Acromegaly.
British Medical Journal, 289: 453-455
- Peracchi, M., Reschini, E., Cantalamessa, L., Catania, A. and Giustina, G. (1976)
Inhibitory Effect of Somatostatin on Dibutyryl Cyclic AMP-Induced Insulin and Growth Hormone Release in Human Subjects.
Metabolism, 40: 168-171
- Peracchi, M., Reschini, E., Cantalamessa, L., Giustina, G., Cavagnini, F., Pinto, M. and Bulgheroni, P. (1974)
Effect of Somatostatin on Blood Glucose, Plasma Growth Hormone, Insulin, and Free Fatty Acids in Normal Subjects and Acromegalic Patients.
Metabolism, 23: 1009-1015
- Perkins, S.N., Evans, W.S., Thorner, M.O. and Cronin, M.J. (1983)
Beta-adrenergic Stimulation of Growth Hormone Release from Perfused Rat Anterior Pituitary Cells.
Neuroendocrinology, 37:473-475
- Pertzelan, A., Keret, R., Bauman, B., Ben-Zeev, Z., Olsen, D.B., Szoke, B., Comaru-Schally, A.M., Schally, A.V. and Laron, Z., (1985)
Plasma Growth Hormone Response to Synthetic GH-RH in 52 Children and Adults with Growth Hormone Deficiency of Various Etiologies.
Hormone Research, 22: 24-31

- Peterfreund, R.A. and Vale, W.W. (1984)
Somatostatin Analogs Inhibit Somatostatin Secretion from
Culture Hypothalamus Cells.
Neuroendocrinology, 39: 397-402
- Peters, J.R., Evans, P.J., Page, M.D., Hall, R., Gibbs,
J.T., Dieguez, C. and Scanlon, M.F. (1986).
Cholinergic Muscarinic Blockade with Pirenzepine Abolishes
Slow Wave Sleep-Related Growth Hormone Release in Normal
Adult Males.
Clinical Endocrinology, 25: 213-218
- Petrovic, S.L., McDonald, J.K., Snyder, G.D. and McCann, S.M.
(1983)
Characterization of Beta-Adrenergic Receptors in Rat Brain
and Pituitary Using a New High Affinity Ligand, 125-
Iodocyanopindolol.
Brain Research, 261: 249-259
- Pieters, G.F.M.M., Smals, A.E.M., Hermus, A.R.M.M., Smals,
A.G.H., Bernaad, Th.J. and Kloppenberg, P.W.C. (1984)
Growth Hormone Responsiveness to Human Pancreatic Growth
Hormone Releasing Factor in Acromegaly. Modulatory Effect of
Basal Hormone Levels and of Concomitant Somatostatin
Administration.
Clinical Endocrinology, 21: 701-708
- Pietschmann, P., Scherthner, G. and Luger, A. (1986)
Effect of Cholinergic Muscarinic Receptor Blockade on Human
Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone (1-44)-Induced GH
Secretion in Acromegaly and Type I Diabetes Mellitus.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 63: 389-
393
- Pietschmann, P., Scherthner G., Prskavec, F., Gisinger, C.
and Freyler, H. (1987)
No Evidence for Increased Growth Hormone Responses to Growth
releasing Hormone in Patients with Diabetic Retinopathy.
Diabetes, 336: 159-162
- Pimstone, B.L., Becker, D. and Kronheim, S. (1975)
Disappearance of Plasma Growth Hormone in Acromegaly and
Protein-Calorie Malnutrition after Somatostatin.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 40: 168-171
- Pimstone, B.L., Sheppard, M., Shapiro, B., Kronheim, S.,
Hudson, A., Hendricks, S. and Waligora, K. (1979)
Localization in and Release of Somatostatin from Brain and
Gut.
Federation Proceedings, 38: 2330-2332

Pintor, C., Loche, S., Corda, R., Cella, S.G., Puggioni, R., Locatelli, V. and Müller E.E. (1987)
Clonidine Treatment for Short Stature.
Lancet i: 1226-1230

Pintor, C., Fanni, V., Loche, S., Locatelli, V., Cella, S.G., Villa, F., Minuto, F., Corda, R. and Müller, E.E. (1983)
Synthetic hpGRF 1-40 Stimulates Growth Hormone and Inhibits Prolactin Secretion in Normal Children and Children with isolated Growth Hormone Deficiency.
Peptides, 4: 929-931

Pintor, C., Puggioni, R., Fanni, V., Cella, S.G. and Müller, E.E. (1984)
Growth Hormone Releasing Factor and Clonidine in Children with Constitutional Growth delay: Evidence for Defective Pituitary Growth Hormone Reserve.
Journal of Endocrinological Investigation, 7: 253-256

Pirich, K., Vierhapper, H. and Waldhausl, W. (1989)
Constant Infusion of Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Hormone and Somatostatin Sustain Pulsatile Growth Hormone Release in Man.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H. Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press.
Vol. 58, pp. 31-32

Plostky P.M. and Vale, W. (1985)
Patterns of Growth Hormone Releasing Factor and Somatostatin Secretion into the Hypophysial-Portal Circulation of the Rat.
Science, 230: 461-463

Polak, J.M. and Bloom, S.R. (1984)
Regulatory Peptides. The Distribution of Two New Discovered peptides, PHI and NPY.
Peptides 5 (suppl. 1): 79-89

Pontiroli, A.E., Lanzi, R. and Pozza, G. (1989)
Inhibition of the Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Hormone by Constant Met-GH Infusions.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68: 956-959

Pontiroli, A.E., Perfetti, M.G., Fattor, B. and Pozza, G. (1989)
Effects of Intranasal Growth Hormone Releasing Hormone and Corticotrophin Releasing Hormone on Growth Hormone and Cortisol Release: Improved Bioavailability by Means of Sodium Glycocolate.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68: 821-824

- Pontiroli, S.E., Viberti, G., Viccari, A. and Pozza, G. (1976)
Effect of the Antihistamine Agents Meclastine and
Dexchlorpheniramine on the Response of Human Growth Hormone
to Argine Infusion and Insulin Hypoglycaemia.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 43: 582-
586
- Popa, G.T. and Fielding, U. (1930)
A Portal Circulation from the Pituitary to the Hypothalamic
Region.
Journal of Anatomy, 65: 88-91
- Porter, B.A., Refetoff, S., Rosenfeld, R.L., De Groot, L.J.,
Fans, V.S. and Stark, B. (1975)
Abnormal Thyroxine Metabolism in Hyposomatotropic Dwarfism
and Inhibition of Responsiveness to TRH during GH Therapy.
Pediatrics, 51: 668-670
- Pradayrol, L., Chayvialle, J.A., Carlquist, M. and Mutt, V.
(1978)
Isolation of a Porcine Intestinal Peptide with C-Terminal
Somatostatin.
Biochemical and Biophysical Research Communications,
85:701-708
- Pradayrol, L., Journvall, H., Mutt, V. and Ribet, A. (1980)
N-Terminally Extended Somatostatin: The Primary Structure of
Somatostatin-28
FEBS Letters, 109: 55-58
- Prange-Hansen, A., Orskov, H., Seyer-Hansen, K. and
Lundbaek, K. (1973)
Some Actions of Growth Hormone-Release Inhibiting Factor.
British Medical Journal, 3: 522-524
- Press, M., Tamborlane, W.V., Thorner, M.O., Vale, W., Rivier,
J., Gertner, J.M. and Sherwin, R.S. (1984)
Pituitary Response of Growth Hormone-Releasing Factor in
Diabetes. Failure of Glucose-Mediated Suppression.
Diabetes, 33: 804-806
- Quabbe, J.I., Bratzke, H.J., Siegers, U and Elban, K. (1972)
Studies of the Relationships between Plasma Free Fatty Acids
and Growth Hormone Secretion in Man.
Journal of Endocrinological Investigation, 51: 2388-2393
- Quattrin, T., Albin, C.H., Vandlen, R.L. and MacGillivray, M.H.
(1987)
Quantitation of Urinary Somatomedin-C in Children with Normal
and Abnormal Growth.
Journal Clinical Endocrinology Metabolism, 65: 1168-1171

- Raben, M.S. (1958)
Treatment of a Pituitary Dwarf with Human Growth Hormone.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 18: 901-903
- Raiti, S., Kaplan, S.L., Van Vliet, G. and Moore, W.V. (1987)
Short Term Treatment of Short Stature and Subnormal Growth Rate with Human Growth Hormone.
Journal of Pediatrics, 110: 357-361
- Rafferty, B., Coy, D.H. and Poole, S. (1988)
Pharmacokinetic Evaluation of Superactive Analogues of Growth Hormone-Releasing Factor (1-29)-Amide.
Peptides, 9: 207-209
- Rafferty, B., Poole, S., Clarke, R. and Schulster, D. (1985)
Growth Hormone-Releasing Factor Analogue (hGRF 1-29 NH₂): Immunoreactive-GRF Plasma Levels After Intravenous and Subcutaneous Administration.
Journal of Endocrinology, 107: R5-R8
- Rafferty, B. and Schulster, D. (1985)
Radioimmunoassay for Human Growth Hormone-Releasing Factor (hGRF 1-40): Comparison of Plasma Immunoreactive GRF after Intravenous and Subcutaneous Administration to Rats.
Molecular and Cellular Endocrinology, 41: 19-25
- Ramón y Cajal, S. (1894)
Algunas contribuciones al Conocimiento de los Ganglios del Encéfalo.
Anales de la Sociedad Española de Historia Natural, 23: 214-215
- Ranke, M.B. (1986)
Clinical Experience with GRF.
Acta Paediatrica Scandinavica, 325(suppl.):100-106
- Reichlin, S. (1960)
Growth Hormone and the Hypothalamus
Endocrinology, 67: 760-773
- Reichlin, S. (1961)
Growth Hormone Content of Pituitaries from Rats with Hypothalamic Lesion.
Endocrinology, 69: 225-230
- Reichlin, S. and Mitnick, M. (1973)
Enzymatic Synthesis of Growth Hormone Releasing Factor (GH-RH) by Rat Incubates and by Extracts of Rat and Porcine Hypothalamic Tissue.
Proceedings Society Experimental Biology Medicine, 142: 497

- Reiter, E.O. and Martha, P.M. (1990)
Pharmacological Testing of Growth Hormone Secretion.
Hormone Research, 33: 121-127
- Rejas, J. y Molina, A. (1989)
GRF 1-29 NH₂ como Prueba de Reserva Hipofisaria de Hormona de Crecimiento: Resultados del Estudio Multicéntrico español.
En: Posibilidades Diagnósticas del GRF (1-29)NH₂.
Eds.: J.A.F. Tresguerres, F. Casanueva, F. Sánchez Franco y J.A. Vázquez
Garsi, Madrid. pp. 63-69
- Reubi, J.C., Perrin, M., Rivier, J. and Vale, W. (1982)
Pituitary Somatostatin Receptors: Dissociation at the Pituitary Level of Receptor Affinity and Biological Activity for Selective Somatostatin Analogs.
Regulatory Peptides, 4: 141-146
- Rice, R.W., Abe, K. and Critchlow, V. (1982)
Abolition of Plasma Growth Hormone Response to Stress and of the Circadian Rhythm in Pituitary Adrenal Function in Female Rats with Preoptic - Anterior Hypothalamic Lesions.
Brain Research, 148: 129-141
- Richards, N.T. Wood, S.M., Chistofiels, N.D., Bhuttacharji, S.A. and Bloom, S.R. (1984).
Impaired Growth Hormone Response To Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (GRF 1-44) in Type 2 (non-insulin-dependent) Diabetes.
Diabetologia, 27: 529-534
- Richardson, S.B., Hollander, C.S., D'Eletto, R.D., Greenleaf P.W. and Thaw, C. (1980)
Acetyl Choline Inhibits the Release of Somatostatin from Rat Hypothalamus In Vitro.
Endocrinology, 107: 122-129
- Richardson, V.I. and Schonbrunn, A. (1981)
Inhibition of Adrenocorticotropin Secretion by Somatostatin in Pituitary Cells in Culture.
Endocrinology, 108: 281-290
- Richardson, S.B. and Twente, S. (1983)
Stimulated Somatostatin Release from Dispersed Mouse Hypothalamic Cells: Possible Role of Calmodulin.
Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society.
p. 84, abs. 157
- Richman, R.A. and Kirsch, L.R. (1988)
Testosterone Treatment in Adolescent Boy with Constitutional Delay in Growth and Development.
New England Journal of Medicine, 319: 1563-1567

- Rimoin, D.L. and Schechter, J.E. (1973)
Histological and Ultrastructural Studies in Isolated Growth Hormone Deficiency.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 37: 725-735
- Rivier, J., Spiess, J., Thorner, M. and Vale, W. (1982)
Characterization of a Growth Hormone-Releasing Factor from a Human Pancreatic Islet Tumor
Nature, 300: 276-278
- Robbins, R.L., Sutton, R.E. and Reichlin, S. (1982)
Sodium and Calcium - Dependent Somatostatin Release from Dissociated Cerebral Cortical Cells in Culture.
Endocrinology, 110: 496-499
- Rochiccioli, P., Messina, A., Tauber, M.T. and Enjaume, C. (1989)
Correlation of the Parameters of 24-Hour Growth Hormone Secretion with Growth Velocity in 93 Children of Varying Height.
Hormone Research, 31: 115-118
- Rodríguez-Arno, M.D., Caso Peláez, E. y Gómez-Pan, A. (1987)
Diagnóstico del Déficit de Hormona de Crecimiento en los Retrasos de Talla.
Pediatria, 46: 22-31
- Rodríguez-Arno, M.D. and Gómez-Pan, A. (1983)
Somatostatin and Growth Hormone- Releasing Factor: Synthesis, Location, Metabolism and Function.
Clinics in Endocrinology and Metabolism, 12: 469-507
- Rodríguez-Arno, M.D. y Gómez-Pan, A. (1985)
European Collaborative Study on the Effect of Synthetic 1-44 Growth Hormone-releasing Factor (GRF) on Plasma Growth Hormone (GH) in Prepuberal Children with Growth Failure.
GRF European Multicenter Study.
IInd Joint Meeting of L.W.P.E.S.-E.S.P.E.
Baltimore, U.S.A., Junio de 1985.
- Rodríguez-Arno, M.D., Gómez-Pan, A., Rainbow, S.J., Woodhead, S., Comaru-Schally, A.M., Schally, A.V., Meyers, C.A., Coy, D.H. and Hall, R. (1981)
Effects of Prosomatostatin on Growth Hormone and Prolactin Response to Arginine in Man.
Lancet, 1: 353-356

- Rodríguez-Arno, M.D., Gómez-Pan, A., Rainbow, S.J., Woodhead, D.R., Wass, J.A.H., Besser, G.M., Coy, D.H., Meyers, C.A., Comaru-Schally, A.M., Schally, A.v. and hall, R. (1983)
 Prosomatostatin Effects on Anterior Pituitary and Pancreatic Hormones in Man. Comparison with Somatostatin.
 In: Proceedings of the 2nd International Symposium on Somatostatin. Serono Symposia Series.
- Rodríguez-Arno, M.D., Lazareno, N.L., Lorenzo, L., Jordán, V., Diéguez, C., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1985)
 Diagnóstico Diferencial del Déficit de Hormona de Crecimiento (GH). Utilidad del Factor Hipotalámico Liberador de GH (GRF).
 Endocrinología, 32: 29
- Rodríguez-Arno, M.D., Lazareno, N.L., Jordán, V., Diéguez, C., Rodríguez, M.D., Reyes, A., Teruel, M.C., Lorenzo, L., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1985)
 Utilidad Diagnóstica de la Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento.
 VII Reunión Nacional de la Sección de Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Española de Pediatría.
 Zaragoza, 27-28 de Septiembre de 1985.
- Rodríguez-Arno, M.D., Molero, I.M., Gurbindo, M.D., Lazareno, N.L., Jordán, V., Diéguez, C., Lorenzo, L., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1985)
 Efecto del Ketotifeno sobre la Respuesta de Hormona de Crecimiento (GH) a su Factor Liberador (GRF).
 VII Reunión Nacional de la Sección de Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Española de Pediatría.
 Zaragoza, 27-28 de Septiembre de 1985.
- Rodríguez-Arno, M.D., Lazareno, N.L., Lorenzo, L., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1984a)
 Diagnóstico Diferencial del Déficit Idiopático de Hormona del Crecimiento (GH): Utilidad del factor Liberador de GH (GRF 1-29).
 VI Reunión de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Española de Pediatría.
 Tenerife, Noviembre de 1984.
 Libro de Abstracts, número 19, página 211.
- Rodríguez-Arno, M.D., Lazareno, N.L., Lorenzo, L., Mancheño, E., de Lecea, A. y Gómez-Pan, A. (1984b)
 Estimulación Alfa-Adrenérgica de la Secreción de la Hormona de Crecimiento (GH): Comparación Clonidina-Guanfacina.
 VI Reunión de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Española de Pediatría. Libro de Abstracts, número 17, página 209.

Rodríguez-Arno, M.D., Lazareno, N.L., Jordán, V., Diéguez, C., Lorenzo, L., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1984c)
Efecto del Bloqueo beta Adrenérgico sobre la Respuesta de GH al Factor Liberador de Hormona de Crecimiento (GRF 1-29).
VI Reunión de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Española de Pediatría.
Tenerife, Noviembre de 1984.
Libro de Abstracts, número 20, página 212.

Rodríguez-Arno, M.D., Jordán, V., Diéguez, C., Lazareno, N.L., Mancheño, E., Scanlon, M.F. y Gómez-Pan, A. (1985a)
Diagnostic Application of Growth Hormone - Releasing Factor.
International Symposium "Quo Vadis?" Therapeutic Agents Produced by Genetic Engineering. The Example of Growth Hormone Releasing Factor.
Toulouse-Labege, Francia, 29 - 30 de Mayo de 1985.

Rodríguez-Arno, M.D., Lazareno, N.L., Jordán, V., Diéguez, C., Lorenzo, L., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1985b).
Diagnóstico Diferencial del Déficit de Hormona de Crecimiento (GH). Utilidad del factor Liberador de GH (GRF).
XVI Congreso Nacional de Pediatría.
Madrid, Mayo de 1985.

Rodríguez-Arno, M.D., Salvador, J., Caso, E., Gálvez, M.A., Lazareno, N.L. y Gómez-Pan, A. (1989)
Respuesta de la Hormona de Crecimiento a su Hormona Hipotalámica Liberadora: Comparación de las Vías Endovenosa y Subcutánea.
Anales Españoles de Pediatría, 30 (Supl. 37): 40.

Rodríguez-Arno, M.D., Salvador, J. and Gómez-Pan, A. (1989)
Growth Hormone-Releasing Hormone: Its Role in the Treatment of Children with Shortness of Stature.
En: Recent Advances in Basic and Clinical Neuroendocrinology.
Eds.: F.F. Casanueva, C. Dieguez.
Excerpta Medica, Amsterdam.
pp. 263-274

Rodríguez-Arno, M.D., Seara, G., Lazareno, N.L., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1986)
Respuesta Exagerada de Hormona de Crecimiento (GH) a su Hormona Liberadora (GHRH) en Pacientes con Disgenesia Gonadal.
Endocrinología, 33: 40.

Rodríguez Sánchez, M.D., Rodríguez-Arnao, M.D., Lazareno, N.L., Lorenzo, L., Seara, G., Sanabria, C., Mancheño, E. y Gómez-Pan, A. (1986)

Normalización de la Secreción Nocturna de Hormona de Crecimiento tras la Administración de su Hormona Liberadora en Pacientes con Disfunción Neurosecretora.

VIII reunión Anual de la Sección de Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Española de Pediatría. Libro de Abstracts 26.

Rogol, A.D., Blizzard, R.M., Johanson, A.J., Furlanette, R.W., Evans, W.S., Rivier, J., Vale, W.W. and Thorner, M.O. (1984)

Growth Hormone Release in Response to Human Pancreatic Tumor Growth Hormone Releasing Hormone 40 in Children with Short Stature.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 59: 580-586

Rogol, A.D., Blizzard, R.M., Martha, P.M.Jr., Evans, W.S., Vance, M.L., Brook, C., Smith, P., Klingensmith, G., Burr, I., Najjar, J., Furlanetto, R., Rivier, J., Vale, W. and Thorner, M.O. (1987)

Therapeutic Effects of GHRH.

International Symposium on Growth Hormone: Basic and Clinical Aspects. Tampa, Florida, USA, June 14-18, 1987

Root, A.W., Snyder, P.J., Rezvani, I., Di George, A.M., and Utiger, R.D. (1973)

Inhibition of Thyrotropin-Releasing Hormone-Mediated Secretion of Thyrotropin by Human Growth Hormone.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 36: 103-107

Rorstad, O.P., Brownstein, M.J. and Martin, J.B. (1979)

Immunoreactive and Biologically Active Somatostatin-Like Material in Rat Retina.

Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 76: 3019-3023

Rorstad, O., Epelbaum, J., Brazeau, P. and Martin, J.B. (1979)

Chromatographic and Biological Properties of Immunoreactive Somatostatin in Hypothalamic and Extrahypothalamic Regions of the Rat Brain.

Endocrinology, 105: 1083-1092

Rorstad, O.P., Senterman, M.K., Hoyte, K.M. and Martin, J.B. (1980)

Immunoreactive and Biologically Active Somatostatin-Like Material in the Human Retina.

Brain Research, 199: 488-492

- Rose, S.R., Ross, J.L., Uriarte, M., Barnes, K.M., Cassorla, F.G. and Cutler, G.B. (1988)
The Advantage of Measuring Stimulated as Compared with Spontaneous Growth Hormone Levels in the Diagnosis of Growth Hormone Deficiency.
New England Journal of Medicine, 319: 201-207
- Rosenbaum, M., Gertner, J.M. and Leibel, R.L. (1989)
Effects of Systemic Growth Hormone (GH) Administration on Regional Adipose Tissue Distribution and Metabolism in GH-Deficient Children
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 69: 1274-1281
- Rosenthal, S.M., Hulse, J.A., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. (1986)
Exogenous Growth Hormone Inhibits GHRH-Induced GH Secretion in Normal Men.
Journal of Clinical Investigation, 77: 176-180
- Rosenthal, S.M., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. (1989)
Short Term Continuous Intravenous Infusion of Growth Hormone (GH) Inhibits GH-Releasing Hormone-Induced GH Secretion: A Time-Dependent Effect.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68: 1101-1105
- Rosenthal, S.M., Silverman B.L., Wehrenberg, W.B., Baird, A., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. (1986)
Exogenous Growth Hormone (GH) Inhibits Bovine but not Murine Pituitary GH Secretion.
1st International Congress of Neuroendocrinology, San Francisco, CA. Abstract 344
- Rosenthal, S.M., Schriock, E.A., Kaplan, S.L., Guillemin, r. and Grumbach, M.M. (1983)
Synthetic Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (hpGRF (1-44) - NH₂) Stimulates Growth Hormone (GH) Secretion in Normal Men.
Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society. pg. 83, abs. 12.
- Ross, R.J.M., Borges, F., Grossman, A., Smith, R., Ngahjoong, L., Rees, L.H., Savage, M.O. and Besser, G.M. (1987a)
Growth Hormone Pretreatment in Man Blocks Response to Growth Hormone-releasing Hormone: Evidence for a Direct Effect of Growth Hormone.
Clinical Endocrinology, 26: 117-123

- Ross, R.J.M., Grossman, A., Davies, P.S.W., Savage, M.O. and Besser, G.M. (1987b)
Stilboestrol Pretreatment of Children With Short Stature Does not Affect the Growth Hormone Response to Growth Hormone-Releasing Hormone.
Clinical Endocrinology, 27: 155-161
- Ross, R.J.M., Grossman, A., Preece, M.A., Savage, M.O. and Besser, G.M. (1987c)
Growth Hormone Releasing Hormone in the Assessment and Long-Term Treatment of Growth Hormone Deficiency.
Acta Paediatrica Scandinavica 331 (suppl): 42-47
- Ross, R.J.M., Tsagarakis, S., Grossman, A., Nhagafoong, L., Touzel, R.J., Rees, L.M. and Besser, G.M. (1987d)
GH Feedback Occurs Through Modulation of Hypothalamic Somatostatin Under Cholinergic Control: Studies with Pyridostigmine and GHRH.
Clinical Endocrinology, 27: 727-732
- Rosskamp, R., Haverkamp, F. and Klumpp, J. (1989)
Effect of Cyproheptadine Treatment on Plasma Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Hormone (GHRH).
Hormone Research, (ESPE): 52
- Rosskamp, R., Raabe, K. and Haverkamp, F. (1989)
Effect of Low Dose Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Infusion on Plasma Levels of GH, Somatostatin and Insulin.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H. Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press.
Vol.58, pp. 33-38
- Roth, J., Glick, S.M., Yalow, R.S. and Berson, S.A. (1963)
Hypoglycaemia: A Potent stimulus to Secretion of Growth Hormone.
Science, 140: 987-989
- Saito, H. and Saito, S. (1980)
Effect of Substance P and Neurotensin on Somatostatin Levels in Rat Portal Plasma.
Endocrinology, 107: 1600-1605
- Sakuma, M. and Knobil, E. (1970)
Inhibition of Endogenous Growth Hormone Secretion by Exogenous Growth Hormone Infusion in the Rhesus Monkey.
Endocrinology, 86: 890-894
- Salmon, W.D.Jr. and Daughaday, W.H. (1957)
A Hormonally Control Serum Factor Which Stimulates Sulphate Incorporation by Cartilage in vitro.
Journal of Laboratory Clinical Medicine, 49: 825-827

Salvador, J., Arnao, M.D.R., Jordan, V., Dieguez, C., Lazareno, N.L., Mancheño, E., Scanlon, M.F., Hall, R. and Gomez-Pan, A. (1985)

Attenuation of the Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Factor: Evidence for Depletion of a Readily-Releasable Growth Hormone Pool.
Journal of Endocrinological Investigation, 8 (Suppl 3): 7.

Sandow, J. (1983)

Clinical Applications of LHRH and its Analogues.
Clinical Endocrinology, 18: 571-592

Sartor, O., Bowers, C.Y. and Chang, D. (1985a)

Paralell Studies of His-D-Trp-Ala-D-Phe-Lys-NH₂ and Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor 44-NH₂ in Rat Primary Pituitary Cell Monolayer Culture.
Endocrinology, 116: 952-957

Sartorio, A., Spada, A., Bochicchio, D., Atterrato, A., Morabito, F. and Faglia, G. (1986)

Effect of Thyrotropin-Releasing Hormone on Growth Hormone Release in Normal Subjects Pretreated with Human Pancreatic Growth Hormone - Releasing Factor 1-44 Pulsatile Administration.
Neuroendocrinology, 44: 470-474

Sartorio, A., Spada, A., Grugni, G., Morabito, F. and Faglia, G. (1989)

Repeated GHRH Administration Causes a Different Pattern of GH Responses in Normal Children and Adults.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H. Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press, 58: 39-44

Sartorio A., Spada, A., Morabito, F. and Faglia, G. (1988)

Different GH Responsiveness to Repeated GHRH Administration in Normal Children and Adults.
Journal Endocrinological Investigation 11: 727-729

Sassolas, G., Chatelain, P., Cohen, R. Boissel, J.P., Laporte, S., Galleyrand, J., Claustrat, B., Elmcharfi, A., Chayvialle, J.A., Cohen, H., Ferry, D. and Underwood, L. (1984)

Effects of Human Pancreatic Tumor Growth Hormone-Releasing Hormone (hpGRH 1-44 NH₂) on Immunoreactive and Bioactive Plasma Growth Hormone in Normal Young Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59: 705-709

- Sassolas, G., Cohen, R., Serusclat, P. and Rousset, H. (1988)
Nocturnal Continuous Infusion of Growth Hormone Releasing
Hormone in Growth Hormone Deficient Patients.
Acta Paediatrica Scandinavica 343 (suppl): 192-193
- Sassolas, G., Garry, J., Cohen, R., Rousset, H. (1986)
Nocturnal Continuous Infusion of Growth Hormone (GH)-
Releasing Hormone Results in a Dose-Dependent Accentuation of
Episodic GH Secretion in Normal Men.
Journal Clinical Endocrinology Metabolism, 63: 1016-1022
- Sato, T., Suzuki, Y., Taketani, T., Ishiguro, K., Masuyama,
T. and Takata, I. (1977)
Enhanced Peripheral Conversion of Thyroxine to
Triiodothyronine During hGG Therapy in GH Deficient
Children.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 45: 324-
329
- Sawano, S., Baba, Y., Kokubu, T. and Ishizuka, Y. (1974)
Effect of Synthetic Growth-Hormone-Release Inhibiting Factor
on the Secretion of Growth Hormone and Prolactin in Rats.
Endocrinologia Japonica, 21: 333-405
- Sawynok, J., Kato, N., Havlicek, V. and La Bella, F.S.
(1982)
Lack of Effect of Baclofen on Substance P and Somatostatin
Release from the Spinal Cord In Vitro.
Archives in Pharmacology, 319: 78-81
- Scanlon, M.F., Peters, J.R., Foord, S.M., Dieguez, C and
Hall, R. (1983)
Clinical Applications of TRH.
In *Thyrotropin Releasing Hormone* (eds E.C. Griffiths and
G.W. Bennett), pp. 303-314. Raven Press, New York.
- Scarpignato, C., Tirelli, F. and Portiroli, A.E. (1986)
Bombesin Inhibits the Growth Hormone Response to Insulin-
induced Hypoglycaemia in Humans.
Brain Research, 371: 187-189
- Schally, A.V. (1978)
Aspects of Hypothalamic Regulation fo the Pituitary Gland.
Its Implications for the Control of Reproductive Processes.
Science, 202: 18-28
- Schally, A.V. and Arimura, A. (1972)
Growth hormone-Releasing Hormone of the Hypothalamus: Its
Chemistry and In Vivo and In Vitro Effects.
In: *Growth and Growth Hormone*. ed. by A. Pecile and E.E.
Muller p.p. 247-251. Excerpta Medica, Amsterdam.

Schally, A.V., Baba, Y., Nair, R.M.G. and Bennett, C.D. (1971)

The Amino Acid Sequence of a Peptide with Growth Hormone Releasing Activity Isolated from Porcine Hypothalamus. *Journal of Biological Chemistry*, 246: 6647-6650

Schally, A.V., Coy, D.H. and Meyers, C.A. (1978)
Hypothalamic Regulatory Hormones.

Annual Review of Biochemistry, 47: 89-128

Schally, A.V., Coy, D.H., Murphy, W.A., Redding, T.W., Comaru-Schally, A.M., Hall, R., Rodriguez-Arno, M.D., Gómez-Pan, A., González-Barcena, D., Millar, R.P. and Konturek, S. (1983)

Physiological and Clinical Studies with Somatostatin Analogues and Prosomatostatin. In. *Proceedings of the 2nd International Symposium on Somatostatin, Serono Symposia Series.*

Schally, A.V., Dupont, A., Arimura, A., Redding, T.W., Nishi, N., Linthicum, G.L. and Schlesinger, D.H. (1976)

Isolation and Structure of Somatostatin from Porcine Hypothalamus. *Biochemistry*, 15: 509-514

Schally, A.V., Huang, W.Y., Chang, R.R.C., Arimura, A., Reading, T.W., Millar, R.P., Hunkapiller, M.W. and Hood, L.E. (1980)

Isolation and Structure of Prosomatostatin: A Putative Somatostatin Precursor from Pig Hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 77: 4489-4493

Schally, A.V., Muller, E.E., Arimura, A., Saito, T., Sawano, A., Bowers, C.Y. and Steelman, S.L. (1968)

Growth Hormone-Releasing Factor (GRF): Physiological and Biochemical Studies with GRF Preparations of Bovine and Porcine Origin.

Annals of the New York Academy of Sciences, 148: 372-388

Schally, A.V., Redding, T.W., Takahara, J., Coy, D.H. and Arimura, A. (1973)

Lack of Growth Hormone-Releasing Activity of (Pyro)-Glu-Ser-Gly-NH₂

Biochemical Biophysical Research Communications, 55: 556-562

Schally, A.V., Sawano, S., Arimura, A., Barret, J.J., Wakabayashi, I. and Bowers, C.Y. (1969)

Isolation of Growth Hormone Releasing Hormone (GRH) from Porcine Hypothalamus.

Endocrinology, 84: 1493-1506

- Schally, A.V., Steelman, S.L. and Bowers, C.Y. (1965)
Effect of Hypothalamic Extracts on release of Growth Hormone In vitro.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 119: 208-212
- Schaper, N.C., Verhoeff, A.J., Sluiter, W.J., Roelse, H., Reitsma, W.D. and Doorenbos, H. (1990)
The Growth Hormone Response to Growth Hormone-Releasing Hormone and its Relationship to Serum Insulin-like Growth Factor I in Type I Diabetes Mellitus.
Acta Endocrinologica (Copenh) 122: 13-18
- Scharrer, E. and Scharrer, B. (1954)
Hormones Produced by Neurosecretory Cells.
Recent Progress in Hormone Research, 10:183-240
- Schettini, G., Cronin, M.J., Hewlett, E.L., Thorner, M.O., and MacLeod, R.M. (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: 1308-1314
- Schofield, J.G. and Bicknell, R.J. (1978)
Effects of Somatostatin and Verapamil on Growth Hormone Release and $^{45}\text{Ca}^{++}$ Fluxes.
Molecular and Cellular Endocrinology, 9: 255-260
- Schofield, J.G., Mira, F. and Orci, L. (1974)
Somatostatin and Growth Hormone Secretion In Vitro: A Biochemical and Morphological Study.
Diabetologia, 10: 385-386 (133 A)
- Schonbrunn, A. and Tashjian, A.H. (1978)
Characterization of Functional Receptors for Somatostatin in Rat Pituitary Cells in Culture.
Journal of Biological Chemistry, 253: 6473-6483
- Schriock, E.A., Lustig, R.H., Rosenthal, S.M., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. (1984)
Effect of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone (GRH) on Plasma GH in Relation to Magnitude and Duration of GH Deficiency in 26 Children and Adults with Isolated GH Deficiency or Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: Evidence for Hypothalamic GRH Deficiency.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 1043-1049

Schulte, H.M., Allolio, B., Frohwein, U.S., Benker, G. and Reinwern, D. (1986)

Continuous Infusion of Growth Hormone Releasing Hormone Does not Alter the Growth Hormone Response to Different Stress Stimuli.

Clinical Endocrinology, 25: 511-517

Schusdziarra, V., Rouiller, D., Arimura, A. and Unger, R.H. (1978)

Antisomatostatin Serum Increases Levels of Hormones from the Pituitary and Gut, but not from the Pancreas.

Endocrinology, 103: 1956-1959

Seara, G., Reverte, F., Lentijo, B., Sanabria, C., Rodríguez-Arnao, M.D. y Gómez-Pan, A. (1986)

¿Existe Variación Nictemeral en la Respuesta de Hormona de Crecimiento (GH) a su Hormona Liberadora (GHRH)?

VIII Reunión Anual de la Sección de Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Española de Pediatría.

Murcia, 17-18 de Octubre de 1986.

Libro de Abstracts, página 25.

Seifert, H., Perrin, M., Rivier, J., Vale, W. (1985)

Binding Sites for Growth Hormone Releasing Factor on Rat Anterior Pituitary Cells.

Nature, 313: 487-489

Setalo, G., Vigh, S., Schally, A.V., Arimura, A. and Flerko, B. (1975)

GH-RH Containing Neural Elements in the Rat Hypothalamus.

Brain Research, 90: 352-356

Shalet, S.M. (1989)

Treatment of Constitutional Delay in Growth and Puberty (CDGP).

Clinical Endocrinology, 31: 81-86

Shalet, S.M., Beardwell, C.G., MacFarlane, I. A., Ellison, M.L., Norman, C.M., Rees, L.H. and Hughes, M. (1979)

Acromegaly Due to Production of Growth Hormone Releasing Factor by a Bronchial Carcinoid Tumour.

Clinical Endocrinology, 10: 61-67

Shapiro, B., Kronheim, S. and Pimstone, B. (1979)

The Presence of Immunoreactive Somatostatin in Rat Retina.

Hormone and Metabolic Research, 11: 79-80

Sharp, P.S., Foley, K., Chahal, P. and Kohner, E.M. (1984)

The Effect of Plasma Glucose on the Growth Hormone Response to Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor in Normal Subjects. Clinical Endocrinology, 20: 497-501

- Sheldon, W.R., Jr., De Bold, C.R. Evans, W.S. De Cherney, G.S., Jackson, R.V., Island, D.P., Thorner, M.O. and Orth, D.N. (1985)
Rapid Sequential Intravenous Administration of Four Hypothalamic Releasing Hormones as a Combined Anterior Pituitary Function Test in Normal Subjects.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 623-630
- Shen, L.P., Pictet, R.L. and Rutter, W.J. (1982)
Human Somatostatin I : Sequence of the cDNA
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 79: 4575-4579
- Sheppard, M.C., Hendricks, S., Hudson, A. and Kronheim, S.R. (1982)
Characterization of Immunoreactive Somatostatin Release from Rat Nervous System In Vitro.
Biochemical Journal, 201: 321-328
- Sheppard, M.C., Kronheim, S. and Pimstone, B.L. (1978)
Stimulation by Growth Hormone of Somatostatin Release from the Rat Hypothalamus In Vitro.
Clinical Endocrinology, 9: 583-586
- Sheppard, M.C., Kronheim, S. and Pimstone, B.L. (1979)
Effect of Substance P, Neurotensin and the Enkephalins on Somatostatin Release from the rat Hypothalamus In Vitro.
Journal of Neurochemistry, 32: 647-649
- Sheppard, M., Pimstone, B., Hendricks, S., Kronheim, S., Shapiro, B. and Fryklund, L. (1979)
Somatomedin A: Effect on Somatostatin Release from Rat Hypothalamus and Growth Hormone Release from Perfused Pituitary.
In: Molecular Endocrinology. p. 141-144, ed. by I. MacIntyre and M. Szelke. Elsevier, North Holland Biomedical Press.
- Sheppard, M.S., Spence, J.W. and Kraicer, J. (1979)
Release of Growth Hormone from Purified Somatotrophs: Role of Adenosine 3'-5'- Monophosphate and Guanosine 3'- 5'- Monophosphate.
Endocrinology, 105: 261-268
- Shi, Y.F., Bao, Y.L., Liu, R., Deng, J.Y., Reinhardt, W. and Döhler, K.D. (1989)
Treatment with GHRH 1-44 Stimulates Growth Velocity in GH Deficient Children.
Acta Endocrinologica 120 (suppl): 85-86

- Shibasaki, T., Hotta, M., Masuda, A., Imaki, T., Obara, N., Demura, H., Ling, N. and Shizume, K. (1985)
Plasma GH Responses to GHRH and Insulin-Induced Hypoglycaemia in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 60: 1265-1267
- Shibasaki, T., Hotta, M., Masuda, A., Imaki, T., Obara, N., Hizuta, N., Takano, K., Wakabayashi, I., Demura, h., Ling, N. and Shizume, K. (1986a)
Studies on the Response of Growth Hormone (GH) Secretion to GH-releasing Hormone, Thyrotrophin Releasing Hormone, Gonadotrophin Releasing Hormone and Somatostatin in Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 63: 167-173
- Shibasaki, T., Shizume, K., Nakahara, M., Masuda, A., Jibiki, K., Demura, H., Wakabayashi, I., and Ling, N. (1984)
Age-Related Changes in Plasma Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Factor in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 212-214
- Shibasaki, T., Yamauchi, N., Hotta, M., Masuda, A., Imaki, T., Demura, H., Ling, N. and Shizume, K. (1986b)
In Vitro Release of Growth Hormone Releasing Factor from Rat Hypothalamus: Effect of Insulin-Like Growth Factor-1.
Regulatory Peptides, 15: 47-53
- Shulman, D.I. and Bercu, B.B. (1987)
Evaluation of Growth Hormone Secretion: Provocative Tests vs Endogenous 24-Hour Growth Hormone Profile.
Acta Paediatrica Scandinavica 337 (suppl): 61-71
- Siler, T.M., Vanderberg, G., Yen, S.S.C., Brazeau, P., Vale, W. and Guillemin, R. (1973)
Inhibition of Growth Hormone Release in Humans by Somatostatin.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 37: 632-634
- Siler, T.M., Yen, S.S.C., Vale, W. and Guillemin, R. (1974)
Inhibition by Somatostatin of the Release of TSH Induced in Man by Thyrotrophin-Releasing Factor.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 38: 742-745
- Smals, A.E.M., Pieters, G.F.F.M., Smals, A.G.H. Bernaad, T.J., Laarhoven, J.V. and Kloppenborg, P.W.C. (1986)
Sex Difference in Human Growth Hormone (GH) Response to Intravenous Human Pancreatic GH-Releasing hormone Administration in Young Adults.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 336-341

- Smith, P.J. and Brook, C.G.D. (1988)
Growth Hormone Releasing Hormone or Growth Hormone Treatment
in Growth Hormone Insufficiency?
Archives of Disease in Childhood, 63: 629-634
- Smith, R.M., Howe, P.R.C., Oliver, J.R. and Willoughby, J.O.
(1984)
Growth Hormone Releasing Factor Immunoreactivity in Rat
Hypothalamus.
Neuropeptides, 4: 109-115
- Smythe, G.A. and Lazarus, L. (1974)
Suppression of Human Growth Hormone Secretion by Melatonin
and Cyproheptadine.
Journal of Clinical Investigation, 54: 116-121
- Snow, M.H., Scanlon, M.F., Mora, B., Heath, M., Hall, R. and
Gómez-Pan, A. (1978)
Pituitary Actions of Somatostatin.
Annals of Clinical Research, 10: 145-150
- Sonksen, P.H., Ayres, A.B., Brainbridge, M., Corrin, B.,
Davies, D.R., Jeremiah, G.M., Oaten, S.W., Lowy, C. and
West, T.E.T. (1976)
Acromegaly Caused by Pulmonary Carcinoid Tumours.
Clinical Endocrinology, 5: 503-513
- Sopwith, A.M., Penny, E.S., Besser, G.M. and Rees, L.H.
(1985)
Stimulation by Food of Peripheral Plasma Immunoreactive
Growth Hormone Releasing Factor.
Clinical Endocrinology, 22: 337-340
- Sopwith, A.M., Penny, E.S., Besser, G.M. and Rees, L.H.
(1987)
Secretion of Circulating Immunoreactive Human Growth Hormone
Releasing Factor is Inhibited by Somatostatin.
Journal of Endocrinology, 108 (suppl.), Abstract 260.
- Sopwith, A.M., Penny, E.S., Grossman, A., Savage, M.O.,
Besser, G.M. and Rees, L.H. (1986)
Normal Circulating Immunoreactive Growth Hormone Releasing
Factor (hGRF) Concentrations in Patients With Functional
Hypothalamic hGRF Deficiency.
Clinical Endocrinology, 24: 395-400
- Sorensen, K.V., Christensen, S.A., Dupont, E. (1980)
Low Somatostatin Content in Cerebrospinal Fluid in Multiple
Sclerosis. An Indicator of Disease Activity?
Acta Neurologica Scandinavica, 61: 186-191

Soya, H. and Suzuki, M. (1988)
Somatostatin Rapidly Restores Rat Growth Hormone (GH) Release Response Attenuated by Prior Exposure to Human GH-Releasing Factor in vitro.
Endocrinology, 122: 2492-2498

Soya, H. and Suzuki, M. (1990)
A Possible Role of Hypothalamic Somatostatin in the Maintenance of Rat Pituitary Responsiveness to Growth Hormone-Releasing Factor.
Endocrinology, 126: 285-291

Spada, A., Elahi, F.R., Arosio, M., Sartorio, A., Guglielmino, L., Vallar, L. and Faglia, G. (1987a)
Lack of Desensitisation of Adenomatous Somatotrophs to Growth Hormone Releasing hormone in Acromegaly.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 64: 585-591

Spada, A., Vallar, L. and Giannattasio, G. (1987b)
Alterations of the Stimulating Regulatory Protein Ns of Adenylate Cyclase in Human GH Secreting Adenomas.
1st European Congress of Endocrinology. Copenhagen.
Abstract Book, 2: 86

Spiess, J., Rivier, J., Rodkey, J., Bennett, C. and Vale, W. (1979)
Isolation and Characterization of Somatostatin from Pigeon Pancreas.
Proceedings of the National Academy of Sciences, (USA), 76: 2974-2978

Spiess, J., Rivier, J., Thorner, M. and Vale, W. (1982)
Sequence Analysis of a Growth Hormone Releasing Factor from a Human Pancreatic Islet Tumor.
Biochemistry, 21: 6037-6040

Spiess, J., Rivier, J. and Vale, W. (1983)
Characterization of the Rat Hypothalamic Growth Hormone Releasing Factor.
Nature, 303: 532-535

Spiess, J. and Vale, W. (1978)
Investigation of Larger Forms of Somatostatin in Pigeon Pancreas and Rat Brain.
Metabolism, 27: 1175-1178

Spiess, J. and Vale, W. (1980)
Multiple Forms of Somatostatin - Like Activity in Rat Hypothalamus.
Biochemistry, 19: 2861-2866

- Srikant, C.B. and Patel, Y.C. (1981a)
Receptor Binding of Somatostatin-28 is Tissue Specific.
Nature, 294: 259-260
- Srikant, C.B. and Patel, Y.C. (1981b)
Somatostatin Receptors: Identification and Characterization
in Rat Brain Membranes.
Proceedings of the National Academy of Sciences. (USA), 78:
3930-3934
- Srikant, C.B. and Patel, Y.C. (1982)
Characterization of Pituitary Membrane Receptors for
Somatostatin in the Rat.
Endocrinology, 110:2138-2144
- Stachura, M.E. (1977)
Interaction of Somatostatin Inhibition and Dibutyryl Cyclic
AMP or Potassium Stimulation of Growth Hormone Release from
Perifused Rat Pituitaries.
Endocrinology, 101: 1044-1053
- Stachura, M.E. (1981)
Potassium Modification of the Somatostatin Effect on
Stimulated Rat Growth Hormone Release.
Endocrinology, 108: 1027-1034
- Stanhope, R, Pringle, P.J. and Brook, C.G.D. (1985)
Alteration in the Nocturnal Pulsatile Release of GH during
the Induction of Puberty Using Low Dose Pulsatile LHRH: a
Case Report.
Clinical Endocrinology, 22: 117-120
- Steiner, R.A., Stewart, J.K., Barber, J., Koerner, D.,
Goodner, C.J., Brown, A., Illner, P. and Gale, C.C. (1978)
Somatostatin: A Physiological Role in the Regulation of
Growth Hormone Secretion in the Adolescent Male Baboon.
Endocrinology, 102: 1587-1594
- Strauchi, G., Girault, D., Rifal, M., and Bricaire, M.
(1973)
Alpha MSH Stimulation of Growth Hormone Release.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 37: 990-993
- Styne, D.M., Goldsmith, P.C., Burstein, S.R., Kaplan, S.L.
and Grumbach, M.M. (1977)
Immunoreactive Somatostatin and Luteinising Hormone
Releasing Hormone in Median Eminence Synaptosomes of the
Rat. Detection by Immunohistochemistry and Quantification by
Radioimmunoassay.
Endocrinology, 101: 1099-1103

- Sulaiman, W.R. and Johnson, R.H. (1973)
Effect of Fenfluramine on Human Growth Hormone Release.
British Medical Journal, ii: 329-332
- Sutton, J. and Lazarus, L. (1974)
Effect of Adrenergic Blocking Agents on Growth Hormone Responses to Physical Exercise.
Hormone and Metabolic Reserach, 6: 428-429
- Szabo, M. and Frohman, L.A. (1975)
Effects of Porcine Stalk Median Eminence and Prostaglandin E2 on Rat Growth Hormone Secretion In Vivo and their Inhibition by Somatostatin.
Endocrinology, 96: 955-961
- Szentagotai, J., Flerko, B., Mess, B., and Halasz, B. (1962)
Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary.
Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest.
- Szabo, M., Stachura, M.E., Paleologos, N., Bybee, D.E. and Frohman, L.A. (1984)
Thyrotropin-releasing Hormone Stimulates Growth Hormone Release from the Anterior Pituitary of Hypothyroid Rats in Vitro.
Endocrinology, 114: 1344-1351
- Szabo, M., Ruestow, P.C. and Kramer, D.E. (1985)
Growth Hormone Response to Thyrotropin-Releasing Hormone in the Urethane Anesthetized Rat: Effect of Thyroid Status.
Endocrinology, 117: 330-337
- Tache, Y., Brown, M. and Colly, R. (1979)
Effects of Neuropeptides on Adenohypophyseal Hormone Response to Active Stress in Male Rats.
Endocrinology, 105: 220-224
- Takahara, J., Yunoki, S., Hosogi, H., Yakushiji, W., Kageyama, J. and Ofuji, T. (1980)
Concomitant Increases in Serum Growth Hormone and Hypothalamic Somatostatin in Rats after Injection of Gamma-Aminobutyric Acid, Aminoxyacetic Acid or Gamma-Hydroxybutyric Acid.
Endocrinology, 106: 343-347
- Takano, K., Hizuka, N., Asakawa, K., Chiara, K., Sanayama, K. and Shizume, K. (1988)
Human Growth Hormone Releasing Hormone (hGHRH, hGRF) Treatment of Four Patients with GH Deficiency.
Endocrinologia Japonica, 35: 775-781

- Takano, K., Hizuka, N., Asakawa, K., Sito, S. and Shizume, K. (1983)
Effect of hpGRF-44 on Plasma GH Secretion in Children with Variour Status of GH Secretion
Acta Endocrinologica, 103, Suppl. 256, pg. 70 abs. 125
- Takano, K., Hizuka, N., Shizume, K., Asakaa, K., Miyakawa, M., Hirose, N., Shibasaki, T. and Ling, N.C. (1984a)
Plasma Growth Hormone (GH) Response to GH-releasing Factor in Normal Children with Short Stature and Patients with Pituitary Dwarfism.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 236-241
- Takano, K., Hizuka, N., Shizume, K., Hirose, N. and Ling, N.C. (1984b)
Plasma Growth Hormone Secretion During Constant GHRH Infusion.
Endocrinologia Japonica 31: 681-685
- Takano, K., Honda, N., Shizume, K., Hizuka, N. and Ling, N.C. (1985)
Plasma Growth Hormone and Somatomedin C Responses to Continuous Growth Hormone-Releasing Factor Infusion in Normal Adult Men.
Endocrinologia Japonica 32: 287-293
- Tamai, H., Komaki, G., Matsubayashi, S., Kobayashi, N., Mori, K., Nakagawa, T., Truong, M.P.M., Walter, R.M. and Kumagai, L.F. (1990)
Effect of Cholinergic Muscarinic Receptor Blockade on Human Growth Hormone-Releasing Hormone-(1-44)-Induced GH Secretion in Anorexia Nervosa.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 70: 738-741
- Tamborlane, W.V., Sherwing, R.S., Koivisto, V., Hendler, R., Genel, M. and Felig, P. (1979)
Normalization of the Growth Hormone and Catecholamine Response to Exercise in Juvenile-onset Diabetic Subjects Treated With a Portable Insulin Infusion Pump.
Diabetes, 28: 785-788
- Tanaka, Y., Saito, S., Namba, O., Imaki, T. (1984)
Study on Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Hormone-Like Substance in Human Placenta.
7th International Congress in Endocrinology, Abstract 2335
- Tanjasiri, P., Kozbur, Y. and Florsheim, W.H. (1976)
Somatostatin in the Physiologic Feed Back Control of Thyrotropin Secretion.
Life Sciences, 19: 657-660

- Tannenbaum, G.S. (1984)
Growth Hormone Releasing Factor: Direct Effects on Growth Hormone, Glucose and Behaviour.
Science, 226: 464-466
- Tannenbaum, G.S. (1987a)
Interaction of Somatostatin and Growth Hormone-Releasing Hormone on GH Secretion.
International Symposium on Growth Hormone: Basic and Clinical Aspects. Tampa, Florida, USA. June 14-18, 1987
- Tannenbaum, G.S. (1987b)
Physiological Significance of Somatostatin in Growth Hormone Regulation.
En: Somatostatin.
Ed.: S. Reichlin.
Plenum Press, New York.
pp. 169-182
- Tannenbaum, G.S. (1988)
Somatostatin as a Physiological Regulator of Pulsatile Growth Hormone Secretion.
Hormone Research, 29: 70-74
- Tannenbaum, G.S. (1989)
Interrrelation of Growth Hormone-Releasing Factor and Somatostatin in the Regulation of Growth Hormone Secretion.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H.Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press
Vol. 58, pp. 1-18
- Tannenbaum, G.S., Eikelboom, R. and Ling, N. (1983)
Human Pancreatic GRF Analog Restores GH Secretory Pulses in GH-Deficient Rats Bearing Lesions of the Ventromedial Hypothalamus.
Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society.
pg. 131, abs 201
- Tannenbaum, G.S., Epelbaum, J., Colle, E., Brazeau, P. and Martin, J.B. (1978)
Antiserum to Somatostatin Reverses Starvation-Induced Inhibition of Growth Hormone but not Insulin Secretion.
Endocrinology, 102: 1909-1914
- Tannenbaum, G.S., Guyda, H.J. and Posner, B.I. (1983)
Insulin-Like Growth Factor: A Role in Growth Hormone Negative Feedback and Body Weight Regulation via Brain.
Science, 220: 77-79

- Tannenbaum, G.S. and Ling, N. (1984)
The Interrelationship of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone and Somatostatin in Generation of the Ultradian Rhythm of GH Secretion.
Endocrinology, 115: 1952-1957
- Tannenbaum, G.S., Martin, J.B. and Colle, E. (1976)
Ultradian Growth Hormone Rhythm in the Rat. Effects of Feeding, Hyperglycaemia and Insulin Induced Hypoglycaemia.
Endocrinology, 99: 720-727
- Tapanainen, P., Knip, M., Lautala, P. and Leppaluoto, J. (1988)
Variable Plasma Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone and GH Responses to Clonidine, L-Dopa and Insulin in Normal Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 67: 845-849
- Tatar, R. and Vigas, M. (1984)
Role of Alpha-1 and Alpha-2 Adrenergic Receptors in the Growth Hormone and Prolactin response to Insulin Induced Hypoglycaemia in Man.
Neuroendocrinology, 39: 275-280
- Tatemoto, K. and Mutt, V. (1981)
Isolation and Characterization of the Intestinal Peptide Porcine PHI (PHI-27), a New Member of the Glucagon-Secretin Family.
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 78: 6603-6607
- Taylor, B.J., Smith, P.J. and Brook, C.G.D. (1985)
Inhibition of Physiological Growth Hormone Secretion by Atropine.
Clinical Endocrinology, 22: 497-501
- Tchobroutsky, G., Assan, R., Rosselin, G. and Derot, M. (1967)
Taux Plasmatiques de l'Hormone Somatotrope Chez de Diabetiques Premiers Resultats de Determinations a Jeun, au Repos et apres Administration d'Arginine ou d'Insuline.
Annals Endocrinologie Paris, 28: 766-775
- Terry, L., Willoughby, J., Brazeau, P., Martin, J.B. and Patel, Y.C. (1976)
Antiserum to Somatostatin Prevents Stress- Induced Inhibition of Growth Hormone Secretion in the Rat.
Science, 192: 565-566

Thorner, M.O. (1986)
Growth Hormone Releasing Factor.
(Invited Lecture) 1st International Congress of
Neuroendocrinology, San Francisco, USA, Abstract 229.

Thorner, M.O. and Cronin, M.J., (1985)
Growth Hormone-Releasing Factor: Clinical and Basic Studies.
In Neuroendocrine Perspectives (eds E.E. Muller, R.M.
MacLeod & L.A. Frohman), Vol. 4, pp. 95-144, Elsevier,
Amsterdam.

Thorner, M.O., Evans, W.S., Vance, M.L., Blizzard, R.M.,
Rogol, A.D., Kaiser, D.L., Johanson, A.J., Frohman, L.A.,
Thominet, J.L., Furlanetto, R., Gelato, M.C., Merriam, G.R.,
Goldman, J.H., Reichlin, S., Rivier, J. and Vale, W. (1986a)
Growth Hormone-Releasing Factor.
En: Human Growth Hormone.
Eds.: S. Raiti, R.A. Tolman
Plenum Medical, New York; pp. 361-371

Thorner, M., Frohman, L.A., Leong, D.A., Thominet, J.,
Downs, T., Hellman, P., Chitwood, J., Vaughan, J.M. and Vale,
W. (1984)
Extrahypothalamic GRF Secretion is a Rare Cause of
Acromegaly; Plasma GRF Levels in 177 Patients.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59: 846-
849

Thorner, M.O., Perryman, R.L., Cronin, M.J., Rogol, A.D.,
Draznin, M., Johanson, A., Vale, W., Horvath, E. and Kovacs,
K. (1982)
Somatotroph Hyperplasia: Successful Treatment of Acromegaly
by Removal of a Pancreatic Islet Tumor Secreting a Growth
Hormone-Releasing Factor.
Journal of Clinical Investigation, 70: 965-977

Thorner, M.O., Reschke, J., Chitwood, J., Rogol, A.D.,
Furlanetto, R., Rivier, J. and Vale, W. (1985)
Acceleration of Growth in Two Children Treated With Human
Growth Hormone-Releasing Factor.
New England Journal of Medicine, 312: 4-9

Thorner, M.O., Rivier, J., Spiess, J., Borges, J.L., Vance,
M.L., Bloom, S.R., Rogol, A.D., Cronin, M.J., Kaiser, D.L.,
Evans, W.S., Webster, J.D., MacLeod, R.M. and Vale, W.
(1983)
Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor Selectively
Stimulates Growth Hormone Secretion in Man.
Lancet, i: 24-28

- Thorner, M.O. and Rogol, A.D. (1988)
Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion.
En: Human Growth Hormone: Progress and Challenges.
Ed.: L.E. Underwood.
Marcel Dekker, Inc., New York.
pp. 113-130
- Thorner, M.O., Rogol, A.D., Martha, P., Chitwood, J.S.,
Klingensmith, G.J., Burr, I., Najjar, J., Reichlin, S.,
Smith, P., Brook, C., Rivier, J., Vale, W.W. and Blizzard,
R.M. (1987)
The Potential of GRF as a Therapeutic Agent in Children with
Short Stature.
Pediatric and Adolescent Endocrinology, 16: 246-256
- Thorner, M.O. and Vance, M.L. (1989)
Regulation of Growth Hormone Secretion in Man and the
Therapeutic Implications of GHRH.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H.Frisch, M.O. Thorner.
Sero Symposia Publications from Raven Press.
Vol. 58, pp. 19-30
- Thorner, M.O., Vance, M.L., Evans, W.S., Blizzard, R.M.,
Rogol, A.D., Ho, K., Leong, D.A., Borges, J.L.C., Cronin,
M.J., Macleod, R.M., Kovacs, K., Asa, S., Horvath, E.,
Frohman, L., Furlanetto, R., Klingensmith, G.J., Brook, C.,
Smith, P., Reichlin, S., Rivier, J. and Vale, W. (1986b)
Physiological and Clinical Studies of GRF and GH. Recent
Progress in Hormone Research, 42: 589-640
- Thorner, M.O., Vance, M.L., Evans, W.S., Brook, C., Smith,
P., Klingensmith, G.J., Pezzoli, S., Furlanetto, R., Rivier,
J., Vale, W., Burr, I., Najjar, J., Rogol, A.D. and Blizzard,
R.M. (1988)
Clinical Implications of Growth Hormone Releasing Hormone
(GHRH)
En: Biosynthetic GH and GHRH: Basic and Clinical Aspects.
Sero Symposia Review, n.18.
Ed: G. Chiumello and B. di Natale.
Pags. 40-43
- Tomasi, P.A., Giusti, M., Viridis, R., Falaschi, P.,
Giordano, G. and Delitala, G. (1989)
Serotonergic Modulation of Opioid-Induced Growth Hormone
Secretion in Man.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H. Frisch, M.O. Thorner.
Sero Symposia Publications from Raven Press.
Vol 58, pp. 85-90

Tresguerres, J.A.F. (1987)
Somatomedinas.
Pediatría, 45: 46-55

Tresguerres, J.A.F. (1989)
Daigóstico Patogénico de las Alteraciones de GH: Algoritmo
Utilizando la Hormona Liberadora de GH (GHRH o GRF).
En: Posibilidades Diagnósticas del GRF (1-29) NH2.
Eds.: J.A.F. Tresguerres, F. Casanueva, F. Sánchez Franco y
J.A. Vázquez
Garsi, Madrid. pp 89-97

Tresguerres, J.A.F., Lima, L., Arce, V. and Devesa, J.
(1989)
Controversies in the GH Response to GHRH in Man.
En: Recent Advances in Basic and Clinical
Neuroendocrinology.
Eds.: F.F. Casanueva, C. Dieguez
Excerpta Medica, Amsterdam; pp. 251-262

Tresguerres, J.A.F., Rodríguez Arnao, M.D., Moreno, B.,
Hernández, M., Molina, A. y Gómez-Pan, A. (1987)
Diagnostic Results and Preliminary Therapeutical responses to
GRF (1-29) NH2 in Neuroendocrine Disorders of Growth Hormone
Secretion.
Endocrinologia Japonica, 34 (suppl 1): 154

Tsushima, T., Matsuzaki, F. and Irie, M. (1970)
Effect of Heparine Administration on Plasma Growth Hormone
Concentrations.
Proceeding of the Society of Experimental Biology and
Medicine, 133: 1084-1089

Tyrrel, J.B., Lorenzi, M., Gerich, J.E. and Forsham, P.H.
(1975)
Inhibition by Somatostatin of ACTH Secretion in Nelson's
Syndrome.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 40: 1125-
1127

Uvnas-Wallensten, K., Efendic, S. and Luft, R. (1978)
Occurrence of Somatostatin in the Vagal Nerves.
Acta Physiologica Scandinava, 102: 248-250

Valcavi, R., Dieguez, C. Azzarito, C. Edwards, C.A., Dotti,
C., Page, M.D., Portioli, I. and Scanlon, M.F. (1987)
Effect of Oral Administration of Melatonin on GH Responses
to GRF 1-44 in Normal Subjects.
Clinical Endocrinology, 26: 453-458

- Valcavi, R., Dieguez, C., Page, M.D., Zini, M., Casoli, P., Portioli, I. and Scanlon, M.F. (1988)
Alpha-2-Adrenergic Pathways Release Growth Hormone Via a Non-GRF-Dependent Mechanism in Normal Human Subjects.
Clinical Endocrinology, 29: 309-316
- Valcavi, R., Jordan, V., Dieguez, C., John, R., Manicardi, E., Portioli, I., Rodriguez-Arno, M.D., Gómez-Pan, A., Hall, R. and Scanlon, M.F. (1986)
Growth Hormone Responses to GRF 1-29 in Patients With Primary Hypothyroidism Before and During Replacement Therapy With Thyroxine.
Clinical Endocrinology, 24: 693-698
- Vale, W., Brazeau, P., Rivier, C., Brown, M., Boss, B., Rivier, J., Burgus, P., Ling, N. and Guillemin, R. (1975)
Somatostatin.
Recent Progress in Hormone Research, 31: 365-397
- Vale, W., Rivier, C., Brazeau, P. and Guillemin, R. (1974)
Effect of Somatostatin on the Secretion of Thyrotropin and Prolactin.
Endocrinology, 95: 968-977
- Vale, W., Rivier, C. and Brown, M. (1977)
Regulatory Peptides of the Hypothalamus.
Annual Review of Physiology, 39: 473-527
- Vale, W., Vaughan, J., Sawchenko, P., Seifert, H., Bilezikjian, L., Perrin, M., Swanson, L., Thorner, M.O., Spiess, J. and Rivier, J. (1986)
Chemical, Anatomical and Physiological Studies on Human Pancreatic and Rat Hypothalamic Growth Hormone-Releasing Factor.
En: Human Growth Hormone.
Eds.: S.Raiti, R.A. Tolman.
Plenum Medical, New York; pp. 325-336
- Vale, W., Vaughan, J., Yamamoto, G., Spiess, J. and Rivier, J. (1983)
Effects of Synthetic Human Pancreatic (Tumor) GH Releasing Factor and Somatostatin, Triiodothyronine and Dexamethasone on GH Secretion In Vitro
Endocrinology, 112: 1553-1555
- Vance, M.L. (1989)
Growth Hormone Metabolic Effects.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H. Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press.
Vol 58, pp. 201-206

Vance, M.L., Borges, J.L.C., Kaiser, D.L., Furlanetto, R. and Thorner, M.O. (1983)
Growth Hormone Responses to Human Pancreatic Growth Hormone-Releasing Factor in Man.
Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society.
pg. 83, abs. 11

Vance, M.L., Kaiser, D.L., Evans, W.S., Furlanetto, R., Vale, W., Rivier, J. and Thorner, M.O. (1985)
Pulsatile Growth Hormone Secretion in Normal Men During Continuous 24-Hour Infusion of Human Growth Hormone Releasing Factor (1-40). Evidence for Intermittent Somatostatin Secretion.
Journal of Clinical Investigation, 75: 1584-1590

Vance, M.L., Kaiser, D.L., Frohman, L.A., Rivier, J., Vale, W.W. and Thorner, M.O. (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.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 64:1136-1141

Vance, M.L., Kaiser, D.L., Martha, P.M.Jr., Furlanetto, R., Rivier, J., Vale, W. and Thorner, M.O. (1989)
Lack of in vivo Somatotroph Desensitization or Depletion after 14 Days of Continuous Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Administration in Normal Men and a GH-Deficient boy.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 68: 22-28

Vance, M.L., Kaiser, D.L., Rivier, J., Vale, W. and Thorner, M.O. (1986)
Dual Effects of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone Infusion in Normal Men. Somatotroph Desensitisation and Increase in Releasable GH.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 62: 591-594

Vance, M.L. and Thorner, M.O. (1986)
Growth-Hormone-Releasing-Hormone: A Clinical Update.
Annals of Internal Medicine, 105: 447-449

Vance, M.L. and Thorner, M.O. (1988)
Some Clinical Considerations of GH and GHRH.
En: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 10
Ed: L. Martini, W.F. Ganong
Raven Press, New York; pp. 279-294

- Vande Pol, C., Leidy, J.W., Finger, T.E. and Robbins, R.J. (1986)
Immunohistochemical Localization of GRF-Containing Neurons in Rat Brain.
Neuroendocrinology, 42: 143-147
- Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Wolter, R., Malvaux, P., Brie, T. (1974)
The Glucagon Stimulation Test Effect on Plasma Growth Hormone and on Immunoreactive Insulin, Cortisol and Glucose, in Children.
Journal of Pediatrics, 85: 182-187
- Van Vliet, G., Bosson, D., Robyn, C., Craen, M., Malvaux, P., Vanderschueren-Lodeweyckx, M. and Wolter, R. (1985)
Effect of Growth Hormone-Releasing Factor on Plasma Growth Hormone, Prolactin and Somatomedin C in Hypopituitary and Short Normal Children.
Hormone Research, 22: 32-45
- Van Vliet, G., Styne, D.M., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. (1983)
Growth Hormone Treatment for Short Stature.
New England Journal of Medicine, 309: 1016-1022
- Varner, M.A., Davis, S.I. and Reeves, J.J. (1980)
Temporal Serum Concentrations of Growth Hormone, Thyrotropin Insulin and Glucagon in the Sheep Immunized Against Somatostatin.
Endocrinology, 106: 1027-1032
- Veber, D.F., Bennett, C.D., Milkowski, J.F., Gal, G., Denkwalter, R.G. and Hirschmann, R. (1971)
Synthesis of a Proposed Growth Hormone-Releasing Factor.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 45: 235-239
- Vigh, S. and Schally, A.V. (1984)
Interaction between Hypothalamic Peptides in a Superfused Pituitary Cell System.
Peptides, 5: 241-247
- Vigh, S., Sueiras-Diaz, J., Mason-Garcia, M., Somogyvari-Vigh, A., Torres-Aleman, I. and Schally, A.V. (1983)
Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (hpGRF); Evaluation of Biological Properties in a Dispersed Cell Superfusion System.
Program of the 65th Annual Meeting of the Endocrine Society. pg. 131, abs. 203

Villareal, J.A., Vale, W., Brown, M., Butcher, M., Brazeau, P., Rivier, C. and Burgus, R. (1976)
Myelin Basic Protein: A Substance that Releases Immunoreactive Growth Hormone In Vitro.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 70: 551-558

Von Werder, K., Muller, O.A., Buchner, A., Hartil, R., Losa, M. and Stalla, G.K. (1983)
Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (hpGRF): Biological Activity in Normal Controls and in Patients with Acromegaly.
Acta Endocrinologica, 103, sup. 256: pag 71, abs 127

Vrontakis, M. and Friesen, H.G. (1989)
Galanin an Estrogen Regulated Hormone of the Anterior Pituitary Gland.
En: Recent Advances in Basic and Clinical Neuroendocrinology Eds.: F.F. Casanueva, C. Dieguez.
Excerpta Medica, Amsterdam.
pp. 25-34

Waelbroek, M., Roberrecht, P., Coy, D.H., Camus, J.C. De Neef, P. and Cristophe, J. (1985)
Interactions of Growth Hormone-Releasing Factor (GRF) and 14 GRF Analogs with Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) Receptor of the Rat Pancreas. Discovery of (N-Ac-Tyr1-D-Phe2-GRF (1-29)-NH2 as a VIP antagonist.
Endocrinology, 116: 2643-2649

Waldhauser, F., Waldhauser, M., Lieberman, H.R., Deng, M.H., Lynch, H.J. and Wurtman, R.J. (1984)
Bioavailability of Oral Melatonin in Humans.
Neuroendocrinology, 39: 307-313

Wagner, H., Zierden, E., Baumeister, G., Wust, G and Hauss, W.H. (1975)
Inhibition of Endotoxin-, Hiperthermia- as well as Arginine Induced Growth Hormone Secretion due to Somatostatin in Healthy Subjects and Insulin-Dependent Diabetics.
Verh. Dtsch. Gen. Inn. Med., 81: 1523-1528

Wakabayashi, I., Miyazawa, Y., Kanda, M., Miki, N., Demura, R., Demura, H. and Shizume, K. (1977)
Stimulation of Immunoreactive Somatostatin Release from Hypothalamic Synaptosomes by high K⁺ and Dopamine.
Endocrinologia Japonica, 25: 601-604

- Ward, F.R., Leblanc, . and Yen, S.S.C. (1975)
The Inhibitory Effect of Somatostatin on Growth Hormone,
Insulin and Glucagon Secretion in Diabetes Mellitus.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 41: 527-
532
- Wass, J.A.H. (1982)
Somatostatin and its Physiology in Man in Health and
Disease.
In: Clinical Neuroendocrinology Vol. II, ed. by L. Martini
and G.M. Besser, pp. 359-395. Academic Press, New York.
- Wass, J.A.H. (1983).
Growth Hormone Neuroregulation and the Clinical Relevance of
Somatostatin.
Clinics in Endocrinology and Metabolism, 12: 695-724
- Wass, J.A.H., Penman, E., Medbak, S., Dawson, A.M., Tsiolaki
D., Marks, V., Besser, G.M. and Rees, L.H. (1980)
Immunoreactive Somatostatin Changes During Insulin Induced
Hypoglycaemia and Operative Stress in Man.
Clinical Endocrinology, 12: 269-275
- Webb, C.B., Thominet, J.L. and Frohman, L.A. (1983)
Ectopic Growth Hormone Releasing Factor Stimulates Growth
Hormone Release from Human Somatotroph Adenomas In Vitro.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 56: 417-
419
- Webb, C.B., Vance, M.L., Thorner, M.O., Perisutti, G.,
Thominet, J., Rivier, J., Vale, W., Frohman, L. (1984)
Plasma Growth Hormone Responses to Constant Infusions of
Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor:
Intermittent Secretion or Response Attenuation.
Journal of Clinical Investigation, 74: 96-103
- Weeke, J., Prange-Hansen, A. and Lundbaek, K. (1974)
The Inhibition by Somatostatin of the Thyrotropin Response
to Thyrotropin- Releasing Hormone in Normal Subjects.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory
Investigation, 33: 101-103
- Weeke, J., Prange-Hansen, A., and Lundbaek, K. (1975)
Inhibition by Somatostatin of Basal Levels of Serum
Thyrotropin in Normal Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 41: 168-171
- Wehrenberg, W.B., Baird, A. and Ling, N.C. (1983)
Potent Interaction between Glucocorticoids and Growth Hormone
- Releasing factor in Vivo.
Science, 221: 556-558

- Wehrenberg, W.B., Bloch, B. and Ling, N. C. (1985)
Pituitary Secretion of Growth Hormone in Response to Opioids
Peptides and Opiates is Mediated through Growth-Hormone
Releasing factor.
Neuroendocrinology, 41: 13-15
- Wehrenberg, W.B., Brazeau, P., Ling, N., Textor, G. and
Guillemin, R. (1984)
Pituitary Growth Hormone Response in Rats during a 24-Hour
Infusion of Growth Hormone-Releasing factor.
Endocrinology, 114: 1613-1616
- Wehrenberg, W.B., Brazeau, P., Luben, R., Bohlen, P. and
Guillemin, R. (1982a)
Inhibition of the Pulsatile Secretion of Growth Hormone by
Monoclonal Antibodies to the Growth Hormone Releasing Factor
(GRF).
Endocrinology, 111: 2147-2148
- Wehrenberg, W.B., Brazeau, P., Luben, R., Ling, N. and
Guillemin, R. (1983)
A Non-Invasive Functional Lesion of the Hypothalamo
Pituitary Axis for the Study of Growth Hormone-releasing
Factor.
Neuroendocrinology, 36: 489-491
- Wehrenberg, W.B. and Ling, N. (1983a)
The Absence of an Age-Related Change in the Pituitary
Response to Growth Hormone-Releasing Factor in Rats.
Neuroendocrinology, 37: 463-466
- Wehrenberg, W.B. and Ling, N. (1983b)
In Vivo Biological Potency of Rat and Human Growth Hormone
Releasing Factor and Fragments of Human Growth Hormone
Releasing Factor.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 115:
525-530
- Wehrenberg, W.B., Ling, N., Bohlen, P., Esch, F., Brazeau,
P. and Guillemin, R. (1982b)
Physiological Roles of Somatocrinin and Somatostatin in the
Regulation of Growth Hormone Secretion.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 109:
562-567
- Wehrenberg, W.B., Ling, N., Brazeau, P., Esch, F., Bohlen,
P., Baird, A., Ying, S. and Guillemin, R. (1982c)
Somatocrinin, Growth Hormone Releasing Factor, Stimulates
Secretion of Growth Hormone in Anesthetized Rats.
Biochemical and Biophysical Research Communications,
109: 382-387

- Wehrenberg, W.B., Seiffert, H., Bilezikjian, L.M. and Vale, W. (1986)
Down-Regulation of Growth Hormone Releasing Factor Receptors Following Continuous Infusion of Growth Hormone-Releasing Factor in vivo.
Neuroendocrinology, 43: 266-268
- Weissberger, A.J., Ho, K.Y. and Lazarus, L. (1989)
Resolution of an Apparent Growth Hormone-Dependent Growth Failure During Puberty: A Case Report.
Hormone Research, 32: 148-150
- Wilber, J.F., Nagel, T. and White, W.F. (1971)
Hypothalamic Growth Hormone Releasing Activity (G.R.A.) Characterization by the In Vitro Rat Pituitary and Radioimmunoassay.
Endocrinology, 89: 1419-1424
- Wiley, J.F., Wiley, C.C., Torrey, S.B. and Henretig, F.M. (1990)
Clonidine Poisoning in Young Children.
Journal of Pediatrics, 116: 654-658
- Williams, T., Berelowitz, M., Joffe, S.N., Thorner, M.O., Rivier, J., Vale, W. and Frohman, L.A. (1984)
Impaired Growth Hormone Response to Growth hormone Releasing Factor in Obesity: a Pituitary Defect Reversible with Weight Reduction.
New England Journal of Medicine, 311: 1403-1407
- Williams, T., Maxon, H., Thorner, M.O. and Frohman, L.A. (1985)
Blunted Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Hormone in Hypothyroidism Resolves in the Euthyroid State.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61: 454-456
- Willoughby, J.O., Koblar, S., Jervois, P.M., Menadue, M.F. and Oliver, J.R. (1983)
Evidence that the Regulation of Growth Hormone Secretion is Mediated Predominantly by a Growth Hormone Releasing Factor.
Neuroendocrinology, 36: 358-363
- Winer, L.M., Shaw, M.A. and Baumann, G. (1990)
Basal Plasma GH Levels in Man: New Evidence for Rhythmicity of GH Secretion.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 70: 1678-1686

- Wit, J.M., Otten, B.J., Waelken, J.J., Oostdijk, W., Rochefort, J.G. and Van der Brande, J.L. (1987)
Growth Hormone Releasing Hormone: Therapeutic Application in Children.
Hormone Research, 27: 181-189
- Wood, S.M., Ch'ng, J.L. C., Adams, E.F., Webster, J.D., Joplin, G.F., Mashiter, K. and Bloom, S.R. (1983)
Abnormalities of Growth Hormone Release in Response of Human Pancreatic Growth Hormone Releasing Factor (GRF (1-44)) in Acromegaly and Hypopituitarism.
British Medical Journal, 286: 1687-1691
- Wood, P.L., Etienne, P., Lal, S., Gauthier, S., Cajal, S. and Nair, N.P.V. (1982)
Reduced Lumbar CSF Somatostatin Levels in Alzheimer's Disease.
Life Sciences, 31: 2073-2079
- Wolf, P.D., Lantigua, R. and Lee, L.A. (1979)
Dopamine Inhibition of Stimulated Growth Hormone Secretion: Evidence for Dopaminergic Modulation of Insulin and L-dopa-induced Growth Hormone Secretion in Man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 49: 326-330
- Worthington, W.C., Folsom, S.E. and Buse, M.G. (1972)
Pituitary Growth Hormone "Synthesizing Factor" in Hypophysial Portal Blood.
Endocrinology, 90: 1664-1667
- Wu, R.H.K., St Louis, Y., Dimartino-Nardi, J., Wesoly, S., Sobel, E.H., Sherman, B. and Saenger, P. (1990)
Preservation of Physiological GH Secretion in Idiopathic Short Stature after Recombinant GH therapy.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 70: 1612-1615
- Yamada, T., Marshak, D., Basinger, S., Walsh, J., Morley, J. and Stell, W. (1980)
Somatostatin- Like Immunoreactivity in the Retina.
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 77: 1691-1695
- Yamashiro, D. and Li, C.H. (1973)
Synthesis of a Peptide with full Somatostatin Activity.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 54:882-888

- Yen, S.S.C., Siler, T.M. and De Vane, G.W. (1974)
Effect of Somatostatin in Patients with Acromegaly:
Suppression of Growth Hormone, Prolactin, Insulin and Glucose
Levels.
New England Journal of Medicine, 290:935-938
- Yudaev, N.A. Utesheva, Z.F., Novikova, T.E., Shvachkin, Y.P.
and Smirnova, A.P. (1973)
A Hypothalamic Peptide Stimulating the release of Growth
Hormone.
Dokl. Akad. Nauk. USSR B, 210: 731-732
- Zanaboni, A., Galmozzi, G., Marinoni, S. and Muciaccia, W.Z.
(1984)
Inhibitory Effect of Cimetidine on L-dopa Stimulated Growth
Hormone Release in Normal Man.
Clinical Endocrinology, 21: 535-540
- Zeisel, H.J., Petersen, K.G., Frisch, H. and Romer, T.E.
(1989)
Immunogenicity of Growth Promoting Peptide Hormones.
En: Hormonal Regulation of Growth.
Eds.: H.Frisch, M.O. Thorner.
Serono Symposia Publications from Raven Press.
Vol. 58, pp. 63-83
- Zeytin, F.N., Reyl-Desmars, F., Rathbun, T. (1985)
Rat Hypothalamic GRF Elicits its Biological Action in GH3
Cells by Interaction with VIP-Prefering receptor Site.
Biochemical and Biophysical Research Communications, 127:
992-998
- Zingg, J.J., and Patel, Y.C. (1979)
Somatostatin Precursors: Evidence for Presence in and
Release from Rat Median Eminence and Neurohypophysis.
Biochemical and Biophysical Research Communications,
90: 466-472
- Ziporyn, T. (1984)
Growth Hormone Releasing Factor may Lower Somatotropin
Demand.
Journal of the American Medical Association, 252: 1257-1259
- Zyznar, E., Conlon, J.M., Schudsziarra, V. and Unger, R.
(1979)
Properties of Somatostatin-Like Immunoreactivity
Polypeptides in Canine Extrahypothalamic Brain and Stomach.
Endocrinology, 105: 1426-1431