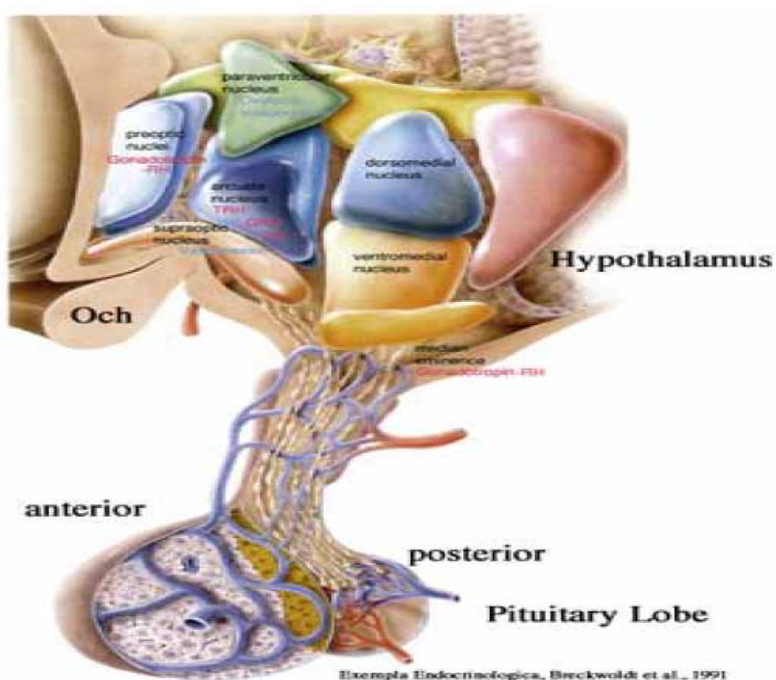




ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ-ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΕΙ ΚΡΗΤΗΣ, ΣΗΤΕΙΑ

Η ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ, ΑΣΚΗΣΗ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΦΟΙΤΗΤΡΙΕΣ:

ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΜΟΣΧΙΝΟΓΛΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ –ΙΩΑΝΝΑ

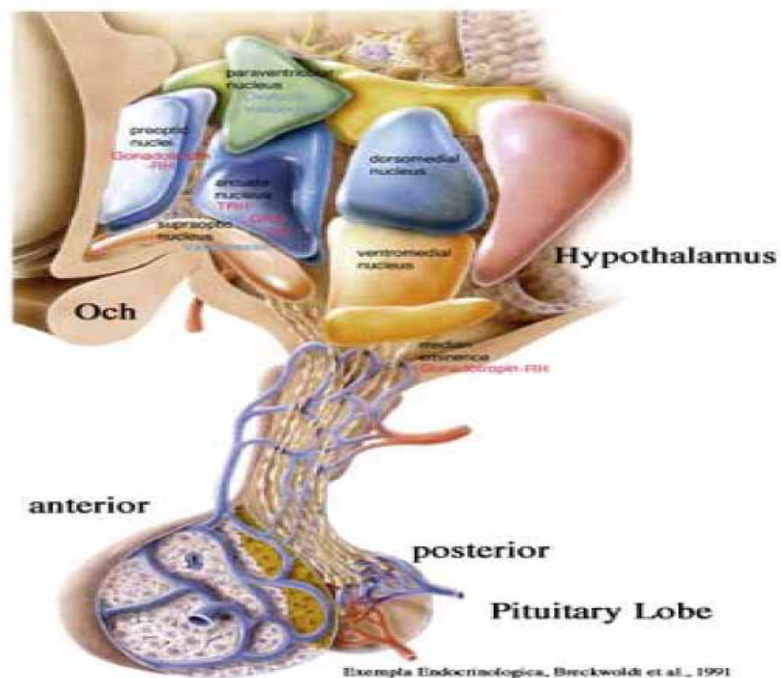
ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗΣ Γ.Α.



DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS, TECHNOLOGICAL
EDUCATIONAL INSTITUTE

GROWTH HORMONE IN HUMANS: METABOLISM, EXERCISE, NUTRITION



STUDENTS:

KIRIAKOPOULOU DIMITRA

MOSXINOGLU PANAGIOTA -IOANNA

SUPERVISOR:

FRAGKIADAKIS G.A.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....σελ.	3
Abstract.....σελ.	4
Φυσιολογική ρύθμιση έκκρισης αυξητικής ορμόνης.....σελ.	5
Αυξητική ορμόνη και άσκηση.....σελ.	28
Διαγνωστικά κριτήρια για διάγνωση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.....σελ.	43
Συνεργασία της αυξητικής ορμόνης με τους αυξητικούς παράγοντες για να επιτευχθεί η ανάπτυξη.....σελ.	60
Επίδραση της αυξητικής ορμόνης στο μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών.....σελ.	68
Αυξητική ορμόνη και παχυσαρκία – σύσταση σώματος.....σελ.	84
Αυξητική ορμόνη και γήρανση.....σελ.	99
Αυξητική ορμόνη και διατροφή	σελ. 117
Βιβλιογραφία.....σελ.	141

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξητική ορμόνη (GH) είναι μια από τις ορμόνες της αδενούπόφυσης, εκκρίνεται από τα σωματότροφα κύτταρα της υπόφυσης με την επίδραση κυρίως δύο ορμονών, της Ορμόνης Απελευθέρωσης της Αυξητικής Ορμόνης (growth hormone releasing hormone) και της Σωματοστατίνης (somatostatin), από τις οποίες, η μια έχει διεγερτική δράση και η άλλη ανασταλτική δράση, αντίστοιχα. Για τη φυσιολογική ρύθμιση έκκριση αυτής της ορμόνης συμμετέχουν πολλά πεπτίδια (π.χ. ινσουλίνη, γκρελίνη, σωματομεδίνη-I), νευροδιαβιβαστές και μεταβολικά σήματα (π.χ. γλυκόζη, λεπτίνη, αμινοξέα). Επίσης, η άσκηση θεωρείται ένας από τους φυσιολογικούς διεγέρτες έκκρισης της GH. Για τον έλεγχο της φυσιολογικής έκκρισής της σε παιδιά και ενηλίκους έχουν αναπτυχθεί κάποιες δοκιμασίες διέγερσης, οι οποίες χωρίζονται σε φυσιολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες.

Για να επιτευχθεί η οστική ανάπτυξη στα παιδιά απαιτείται συνεργασία μεταξύ της αυξητικής ορμόνης και των αυξητικών παραγόντων για το τελικό επιθυμητό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η αυξητική ορμόνη συμμετέχει ενεργά στο μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών, όπου και αυτή αυξάνει τη σύνθεση πρωτεϊνών του οργανισμού, εξοικονομεί υδατάνθρακες για αποθήκευση γλυκογόνου και χρησιμοποιεί τα αποθέματα λίπους για ενέργεια. Η διαταραγμένη ρύθμιση έκκριση της αυξητικής ορμόνης μπορεί να συσχετίζεται με την ύπαρξη παχυσαρκίας στο άτομο και με την αύξηση της ηλικίας του (γήρας). Τέλος, η διατροφική κατάσταση του οργανισμού, που είναι πρωταρχικός ρυθμιστής για όλες τις ορμόνες, ρυθμίζει και την έκκριση αυξητικής ορμόνης. Ο ψευδάργυρος (Zn) και το αμινοξύ L-αργινίνη συμμετέχουν στη φυσιολογική έκκρισή της, όπως θα αναφέρουμε παρακάτω.

Abstract

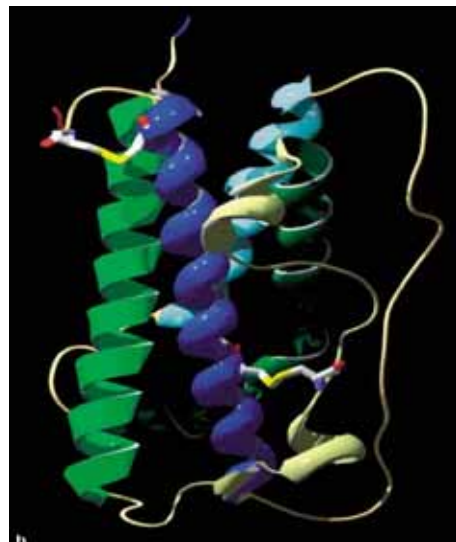
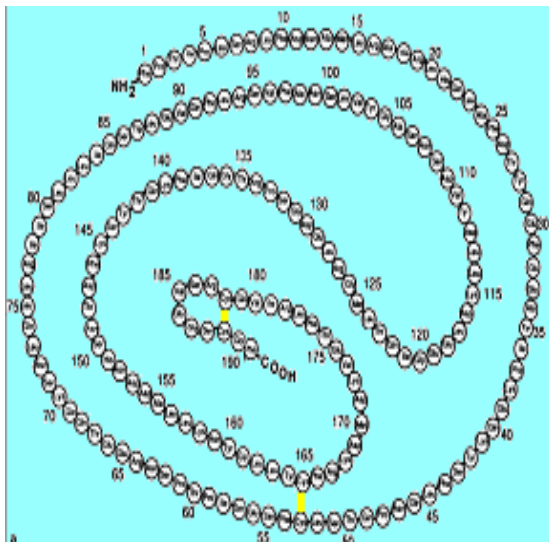
Growth hormone (GH) is one of the hormones of the adenopituitary gland, secreted by somatotrope cells under the influence of two main hormones, growth hormone releasing hormone and somatostatin, with the former one exhibiting a stimulatory effect and the latter inhibitory effects, respectively. For the normal regulation of hormone secretion there are involved several peptides (e.g., insulin, ghrelin, insulin like growth factor-I), neurotransmitters and metabolic signals (e.g., glucose, leptin, amino acids). In addition, exercise is one of the physiological stimulators of GH. To assess the normal secretion of growth hormone, both in children and adults, some stimulating tests were developed, divided into physiological and pharmacological tests.

The bone growth in children requires cooperation between growth hormone and the other growth factors (IGFs, thyroxin, insulin) for the physiological effect. Furthermore, growth hormone is actively involved in the metabolism of macronutrients, where it also increases synthesis of the body proteins, increases deposition of glycogen and promotes utilization of fat stores for energy. The abnormal regulation of GH secretion may results from the presence of obesity in a person and with increasing age. Finally, the nutritional status of the organism is the primary regulator for all hormones and the growth hormone as well; zinc (Zn) and L-arginine are also involved in normal secretion of growth hormone, as will be mentioned below.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ

ΟΡΜΟΝΗΣ

Η αυξητική ορμόνη (Growth hormone) είναι μια από τις ορμόνες της αδενούπόφυσης. Αποτελείται από ένα πεπτίδιο που περιλαμβάνει 191 αμινοξέα, σχηματίζοντας δύο αγκύλες με δισουλφιδικούς δεσμούς και κωδικοποιείται από το γονίδιο GH-N, το οποίο εδρεύει στο 17 χρωμόσωμα. Βρίσκεται στην κυκλοφορία σε διάφορες ισομορφές, εκ των οποίων οι 20 και 22 kDa είναι οι βιολογικά πιο σημαντικές (Leung et al. 1987).



Εικόνα 1: α. Αλληλουχία αμινοξέων της 22kDa GH. Είναι σφαιρική πρωτεΐνη και συνίσταται από μονή πολυπεπτιδική αλυσίδα με 191 κατάλοιπα αμινοξέων, με δύο δισουλφιδικές γέφυρες (κίτρινο). β. Παρίστανται οι τέσσερις έλικες της GH. Οι πρώτες δύο έλικες είναι παράλληλες μεταξύ τους και αντιπαράλληλες στις δύο τελευταίες έλικες. Έλικα 1 (ανοιχτό πράσινο), έλικα 2 (σκούρο πράσινο), έλικα 3 (ανοιχτό μπλε), έλικα 4 (σκούρο μπλε). Αμινοτελικό (N-) άκρο μπλε, καρβοξυτελικό άκρο (C-) κόκκινο (Mullis et al. 2002).

Ο υποδοχέας της GH (GHR) αποτελείται από 620 αμινοξέα, είναι μια ενιαία αλυσίδα γλυκοπρωτεΐνης με το εξωκυττάριο τμήμα να εμπλέκεται στη σηματοδότηση της GH (Leung et al. 1987). Το εξωκυττάριο τμήμα εμφανίζεται επίσης διακριτά ως μια διαλυτή δεσμευτική πρωτεΐνη GH (GHBP). Η GHR κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο που βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 5. Το γονίδιο περιλαμβάνει 10 εξώνια και 9 εσώνια (Godowski et al. 1989), εκ των οποίων τα εξώνια 2-7 κωδικοποιούν το εξωκυττάριο τμήμα, το εξώνιο 8 το διαμεμβρανικό τμήμα και τα εξώνια 9 και 10 το ενδοκυτταρικό τμήμα.

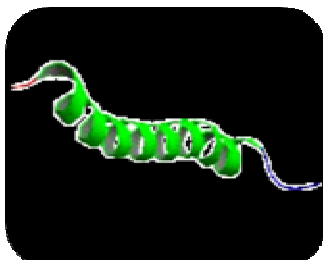
Η GHR εκφράζεται ιδιαίτερα και έντονα στο ήπαρ. Η GH ξεκινά τη δράση της μέσω δέσμευσης σε μία περιοχή (την 1) της GHR σε μιας από τις επιφάνειες της και στη συνέχεια δεσμεύει άλλη περιοχή (την 2) σε άλλη επιφάνεια της GH. Αυτό οδηγεί σε ένα πολύπλοκο σύμπλεγμα των GHRs με την GH. Οι GHRs εκφράζονται επίσης στον ανθρώπινο υποδόριο και ενδοκοιλιακό λίπος (Cunningham et al. 1991). Η έκκριση της GH έχει παλμική μορφή σε όλα τα είδη, με νυχθημερή μεταβολή (κιρκαδικός ρυθμός σχετιζόμενος με τον ύπνο). Η συχνότητα των παλμών GH κυμαίνεται από 10 έως 20 παλμούς το 24ωρο (Roelfsema et al. 2001). Οι δύο χρονικά διακριτοί τρόποι έκκρισης της GH, ο παλμικός και ο βασικός, ασκούν διαφορετικές και ειδικές για τους ιστούς ρυθμιστικές επιδράσεις. Συγκεκριμένα, οι παλμοί GH τείνουν να προάγουν την βέλτιστη γραμμική (σκελετική) και μυϊκή ανάπτυξη, επάγοντας ειδικά την έκφραση του IGF-I (insulin growth factor –I) και άλλων γονιδίων στο οστό και στον γραμμωτό μυ (Veldhuis et al. 2001).

Η GH εκκρίνεται από τον αδένα της υπόφυσης και βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο κυρίως των υποθαλαμικών ορμονών GHRH και σωματοστατίνης, καθώς επίσης και της γκρελίνης (κυρίως γαστρικής), όπως αναφέρεται παρακάτω. Κυκλοφορεί στο αίμα προσδεμένη σε

πρωτεΐνες, τις GHBP, και δρα μέσω ειδικών υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας (GHR). Οι περισσότερες από τις αναβολικές δράσεις της GH δια-μεσολαβούνται από τον IGF-I, ο οποίος παράγεται σε πολλούς διαφορετικούς ιστούς, με το μεγαλύτερο ποσό του κυκλοφορούντος IGF-I να παράγεται από το ήπαρ (Γιαννακοπούλου 2007).

Με την επίδραση αυτών των δύο ορμονών καθώς και με την παρουσία και άλλων νευροπεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών ελέγχεται φυσιολογικά η GH. Οι κύριοι φυσιολογικοί μηχανισμοί ρύθμισης έκκρισης της GH είναι ο νευρολογικός ενδογενής ρυθμός (=neural endogenous rhythm), ο ύπνος, το άγχος, η άσκηση, τα θρεπτικά και μεταβολικά σήματα (Roelfsema et al. 2001). Παρακάτω αναφέρονται πιο αναλυτικά τα νευροπεπτίδια που παίρνουν μέρος στη φυσιολογική ρύθμιση έκκριση της αυξητικής ορμόνης.

ΟΡΜΟΝΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ GROWTH HORMONE RELEASING HORMONE



Η GHRH εμφανίζεται στον υποθάλαμο του ανθρώπου μεταξύ της 18ης και 22ης εβδομάδας της κύησης. Στα μέσα της κύησης, τα εμβρυικά σωματοτρόπα κύτταρα αρχίζουν *in vitro* να αποκρίνονται στην GHRH, αυξάνοντας την έκκριση της GH (Müller et al. 1999). Τα κυτταρικά σώματα που περιέχουν GHRH προέρχονται κυρίως από τον τοξοειδή πυρήνα (ARC). Άξονες από τους GHRH νευρώνες καταλήγουν σε τριχοειδή της πυλαίας κυκλοφορίας. Επίσης νευρώνες της GHRH έχουν βρεθεί στον διάμεσο κοιλιακό πυρήνα και σε εξω-υποθαλαμικές δομές. Αυτοί οι νευρώνες συνδέονται με υποθαλαμικές και εξω-υποθαλαμικές περιοχές (Petersenn and Schulte 2000). Η ανθρώπινη GHRH απομονώθηκε αρχικά από παγκρεατικούς όγκους ασθενών με ακρομεγαλία στις Ηνωμένες

Πολιτείες και τη Γαλλία και περιγράφηκε η διαλυτή μορφή της, αποτελούμενη από 44 και 40 αμινοξέα (Giustina et al. 1998). Το ανθρώπινο GHRH-γονίδιο εδρεύει στο εικοστό χρωμόσωμα. Ο υποδοχέας της GHRH εκφράζεται στα υποφυσιακά κύτταρα. Η GHRH συντίθεται μέσα στον τοξοειδή πυρήνα αλλά και στο μεσοκοιλιακό πυρήνα. Η ίδια διεγείρει και «συνθέτει» την αυξητική ορμόνη (Wehrenberg et al. 1982, Barinaga et al. 1983, Lenchan et al. 1984). Αυτή εκκρίνεται σε παλμική μορφή και ο μεγαλύτερος παλμός παρατηρείται δύο ώρες μετά από βαθύ ύπνο. Πρόσθετα ερεθίσματα της είναι: η πτώση του σακχάρου του αίματος, η μυϊκή άσκηση, το συναισθηματικό στρες, η γλυκαγόνη, τα αμινοξέα και ειδικότερα η αργινίνη. Αρκετά συστήματα νευροδιαβιβαστών εμπλέκονται στην έκκριση GHRH. Η ντοπαμίνη και οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές τονώνουν, ενώ οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές αναστέλλουν την έκκριση GRH. Πραγματοποιήθηκαν δοκιμές για κλινική χρήση των παραπάνω παραγόντων για την έκκριση της GH. Σε αυτές περιλαμβάνονται: επαγωγή της υπογλυκαιμίας με ένεση ινσουλίνης ή χορήγηση υδροχλωρικής αργινίνης, χορήγηση λεβοντόπα ή χορήγηση γλυκαγόνης. Οι επιδράσεις των διαφόρων φυσιολογικών ερεθισμάτων διαμεσολαβούν σε διαφορετικά συστήματα νευροδιαβιβαστών. Οι α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές αναστέλλουν την απάντηση της υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη σωματική άσκηση, για το άγχος ή την χορήγηση αργινίνη, αλλά όχι τον ύπνο, αφού ο ύπνος σχετίζεται με αύξηση έκκρισης της GRH κυρίως με τη μεσολάβηση σεροτονινεργικών ιών. Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής της είναι 3 με 6 λεπτά και αυτό γιατί αδρανοποιείται γρήγορα από την διπεπτιδυλαμινοπεπτιδάση (dipeptidylaminopeptidase) που τελικά παράγει ένα σταθερό μεταβολίτη. Η ενδοφλέβια χορήγηση της στον άνθρωπο προκαλεί δοσο-εξαρτώμενη απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης στην υπόφυση, με περίπου 1 mg/kg να είναι η ανώτατη δόση. Η έκκριση της

GH είναι ανιχνεύσιμη εντός πέντε λεπτών από την ενδοφλέβια χορήγηση GHRH, φτάνει στη μέγιστη τιμή σε 15 με 14 λεπτά και επιστρέφει στις αρχικές τιμές μέσα σε 90 – 120 λεπτά (Giustina & Veldhuis 1998).

ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ (SOMATOSTATIN)

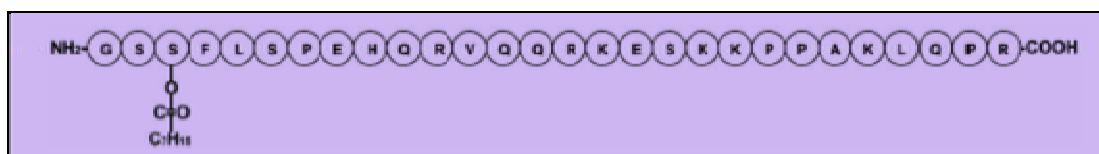
Είναι γνωστό ότι η σωματοστατίνη πήρε την ονομασία της από την αρχική της απομόνωση το 1973 από τον υποθάλαμο και την αναγνώριση της ως πεπτίδιο 14 αμινοξέων (Brazeau et al. 1973). Κύτταρα που παράγουν σωματοστατίνη βρίσκονται σε υψηλή συγκέντρωση στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα, αλλά και στα περισσότερα κύρια περιφερικά όργανα (Müller et al. 1999). Αναστέλλει δραστικά την έκκριση της αυξητικής ορμόνης από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, ως εκ τούτου και η συντομογραφία SRH που σημαίνει ανασταλτική ορμόνη της απελευθέρωσης της σωματοτροπίνης (Brazeau et al. 1973). Η σωματοστατίνη έχει και αυτή με τη σειρά της κυρίαρχο ρόλο στην ρύθμιση έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Το πεπτίδιο της αποτελείται από 14-αμινοξέα. Είναι ένας ανασταλτικός ρυθμιστής της έκκρισης της GH και ενεργεί ως ενδοκρινής, αυτοκρινής και παρακρινής ορμόνη. Απελευθερώνεται από τους υποθαλαμικούς νευρώνες και από τα δ κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans (Rosenbloom & Goldenberg 2007). Η σωματοστατίνη διεγείρεται από μια ποικιλία ορμονών, νευροπεπτιδίων, νευροδιαβιβαστών, κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων και θρεπτικών ουσιών. Για παράδειγμα, η GHRH, η νευροτενσίνη και η ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH), είναι όλοι ισχυροί διεγέρτες της SST (σωματοστατίνη) για την έκκριση της σε διάφορους ιστούς. Από την άλλη πλευρά, ο νευροδιαβιβαστής γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και τα οπιούχα αναστέλλουν την έκκριση της. Ομοίως, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-1, TNFα και η IL-6 τονώνουν την έκκριση, ενώ ο TGFβ και η λεπτίνη την αναστέλλουν

(Bronstein-Sitton 2006). Επίσης, ένας αριθμός πρόσθετων χώρων σύνθεσης της σωματοστατίνης έχει εντοπιστεί και περιλαμβάνει τον πλακούντα, το νεφρό, τον αμφιβληστροειδή και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Bronstein-Sitton 2006). Η σωματοστατίνη έχει ανασταλτική δράση στην απελευθέρωση της TSH (Thyroid Stimulating Hormone), της ACTH (Adrenocorticotropic Hormone, Corticotropin), της LH (Luteinizing Hormone), της FSH (Follicle Stimulating Hormone) και της προλακτίνης, καθώς και προκαλεί τοπική αναστολή των γαστροεντερικών ορμονών, δηλαδή της σεκρετίνης, γαστρίνης και του αγγειοενεργού εντερικού πεπτιδίου (VIP) (Rosenbloom et al. 2007, Goldenberg et al. 2007).

Από τους πέντε τύπους υποδοχέων της σωματοστατίνης, οι τύποι 2 και 5 είναι οι πιο αποτελεσματικοί για την αναστολή της απελευθέρωσης της GH. Επιπλέον, η GHRH, η αργινίνη, η υπογλυκαιμία και η άσκηση διεγείρουν την έκκριση της GH αναστέλλοντας αυτούς τους υποδοχείς. Ο χρόνος ημιζωής της σωματοστατίνης είναι πολύ μικρός (μόλις 3 λεπτά). Μετά τη λήξη της έγχυσης σωματοστατίνης, αμέσως παρουσιάζεται αυθόρμητη έκκριση GH, ενώ η απάντηση της GHRH φαίνεται να αυξάνεται απότομα, έτσι αποδεικνύεται ότι η σωματοστατίνη δεν έχει άμεση επίδραση στη βιοσύνθεση της GH, αλλά απλώς αναστέλλει τον εκκριτικό μηχανισμό με αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ορμόνης εντός των σωματοτρόπων κυττάρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Στον άνθρωπο, η ανάκαμψη της απελευθέρωσης GH μετά την σωματοστατίνη δεν απαιτεί την παρουσία της GHRH (Rosenbloom et al. 2007, Goldenberg et al. 2007, Vance 1989, Jaffe 1996, Plotsky 1985).

ΓΚΡΕΛΙΝΗ (GHRELIN)

Η γκρελίνη, ο πιο πρόσφατα ανακαλυφθέν ρυθμιστικός παράγοντας της έκκρισης της GH, απομονώθηκε από το στομάχι ως ενδογενές συνδεδεμένο μόριο του υποδοχέα των «εκκρεταγωγών» "secretagogue" (GHS-R). Πρόκειται για πεπτίδιο 28 αμινοξέων που παράγεται κατόπιν διάσπασης ενός πρόδρομου πεπτιδίου 117 αμινοξέων και ακυλίωσης της σερίνης-3 (Ser-3) με ένα λιπαρό οξύ, κυρίως ν-οκτανοϊκό οξύ. Η τροποποίηση αυτή είναι απαραίτητη για την δραστικότητα της γκρελίνης (Kojima et al. 1999). Η μη-ακυλιωμένη μορφή της γκρελίνης (des-acyl) βρίσκεται σε σημαντικά επίπεδα στο στομάχι και στο πλάσμα. Η πλειοψηφία μάλιστα της κυκλοφορούσας γκρελίνης στο αίμα βρίσκεται στην μη-ακυλιωμένη μορφή. Η γκρελίνη στην οποία έχει προστεθεί οκτανοϊκό οξύ (octanoylated ghrelin) συνιστά περίπου το 1,8% του συνολικού ποσού της κυκλοφορούσας γκρελίνης και είναι η κύρια δραστική μορφή της ανθρώπινης γκρελίνης, ενώ η des-acyl μορφή είναι ανενεργή στην απελευθέρωση της GH. Στον άνθρωπο, το γονίδιο της γκρελίνης χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 3 (p25-26) (Kojima & Kangawa 2005).



Εικόνα 2: Πεπτίδιο Γκρελίνης, (Cordido et al. 2009).

Παρά το γεγονός ότι το μεγαλύτερο μέρος της κυκλοφορούσας γκρελίνης πιστεύεται ότι προέρχεται από το στομάχι, βρίσκεται όμως και σε σημαντικά μικρότερα ποσά σε αρκετούς άλλους ιστούς, όπως την υπόφυση, τον πνεύμονα, το πάγκρεας, τη χοληδόχο κύστη, τον οισοφάγο, το έντερο, το ήπαρ, τη σπλήνα, το μαστό, το θυρεοειδή και την καρδιά. Η

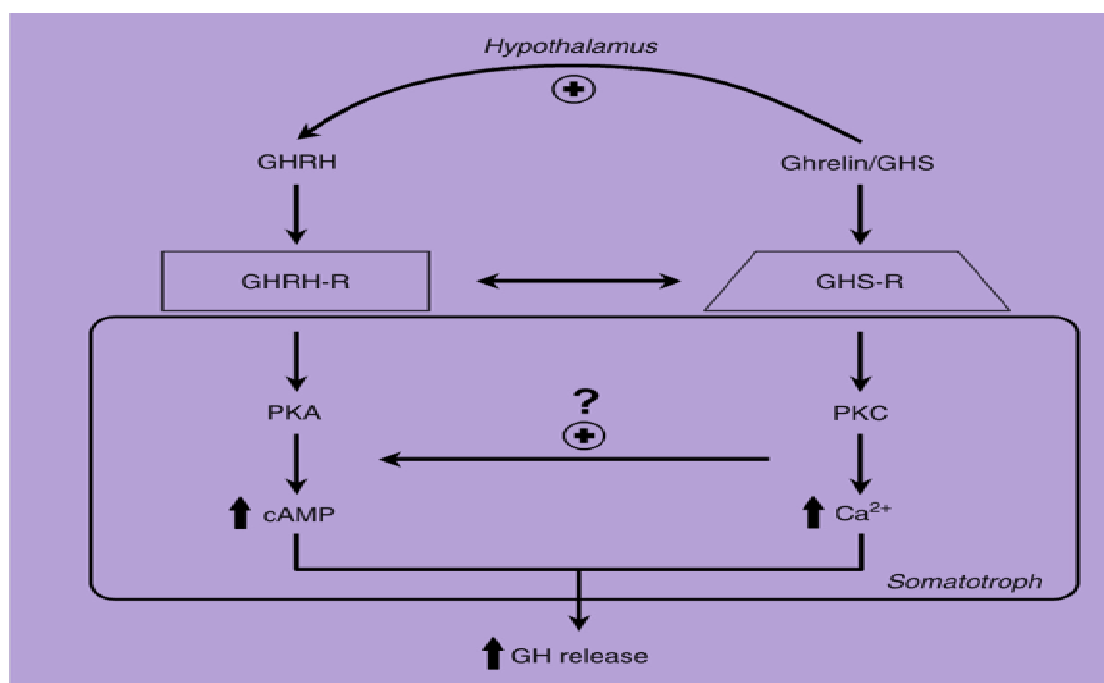
σχετική συμβολή της γκρελίνης που προέρχεται από μη γαστρικές πηγές στην κυκλοφορία και η φυσιολογική της λειτουργία είναι άγνωστη (Gnanapavan et al. 2002).

Καθοριστικοί παράγοντες έκκρισης της γκρελίνης είναι η ινσουλίνη, η γλυκόζη και η σωματοστατίνη. Πιθανώς η GH, η λεπτίνη, η μελατονίνη, οι θυρεοειδικές ορμόνες, η γλυκαγόνη και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζουν ρόλο στον μεταβολισμό της γκρελίνης (Van der Lely et al. 2004). Η γκρελίνη και τα εκκριταγωγά της αυξητικής ορμόνης (GHS) δρουν στον υποθάλαμο καθώς και στην υπόφυση για ρύθμιση έκκρισης της GH. Η γκρελίνη διεγείρει την απελευθέρωση της GH από πρωτογενή κύτταρα τις υπόφυσης, γεγονός που προκαλεί ένδειξη ότι μπορεί να δρα απευθείας στην υπόφυση. Ωστόσο έχει με έμφαση προταθεί η συμμετοχή του υποθαλάμου στην μεσολαβούμενη μέσω γκρελίνης διέγερση της απελευθέρωσης της GH. Ασθενείς με οργανικές βλάβες στην υποθαλαμική περιοχή παρουσιάζουν μειωμένη απελευθέρωση GH, ακόμα και όταν διεγείρονται από την γκρελίνη (Γιαννακοπούλου 2007).

Η γκρελίνη προσδιορίζεται ως ένα ενδογενές υποκατάστατο για την ανάπτυξη εκκριταγωγών ορμονικών υποδοχέων και λειτουργεί με σωματοτροπικά και ορεξιογόνα σήματα από το στομάχι (Kojima et al. 1999, Tschop et al. 2000). Συνθετικά μόρια που ονομάζεται "εκκριταγωγά της αυξητικής ορμόνης" (GHSs), είναι ουσίες που ενθαρρύνουν και ενισχύουν τη παλμική έκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) της υπόφυσης στην κυκλοφορία, μέσω μιας ξεχωριστής οδού διαφορετικής από την εκλυτική οδό του άξονα GHRH/σωματοστατίνης (Date et al. 2000).

Ένα μοντέλο για τη δράση των GHS/γκρελίνης έχει προταθεί και περιλαμβάνει: 1) λειτουργικό ανταγωνισμό έναντι της σωματοστατίνης,

2) ενεργοποίηση των νευρώνων της GHRH στον τοξοειδή πυρήνα, που οδηγεί σε αύξηση της απελευθέρωσης GHRH, 3) ενίσχυση της επίδρασης της GHRH σε σωματότροπο επίπεδο. Στο επίπεδο της υπόφυσης, το σύστημα GHS/γκρελίνης και GHRH δεσμεύουν διαφορετικούς υποδοχείς. Αυτά τα πεπτίδια επίσης ενεργοποιούνται με διαφορετικά ενδοκυτταρικά μονοπάτια μεταγωγής σε σωματότροπο επίπεδο. Η GHRH διεγείρει το ενδοκυτταρικό κυκλικό AMP και την πρωτεϊνική κινάση-A, ενώ η GHRP-6 ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση-C, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις του ενδοκυτταρικού ασβεστίου. Η γκρελίνη συνδέεται με ένα ενεργό υποδοχέα για την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης και της πρόσληψης της τροφής. Έχει τη δυνατότητα να βελτιστοποιεί την ανταπόκριση της σωματοτροπίνης στην GHRH. Ενεργοποιεί πολλαπλά μεταβολικά μονοπάτια μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης-A και -C και του συστήματος του εξωκυττάριου ασβεστίου (Smith et al. 1997, Howard et al. 1996).



Εικόνα 3: Απεικονίζεται η αλληλοεπίδραση ανάμεσα της GHRH και ghrelin/GHS στο υποθαλαμικό και υποφυσιακό επίπεδο. GHRH = growth

hormone-releasing hormone, GHS = growth hormone secretagogues; PKA = protein kinase A, PKC = protein kinase C (Lengyel 2006).

✓ Ορεξιογόνος δράση

Η γκρελίνη είναι ένα από τα πολυάριθμα, πρόσφατα ανακαλυφθέντα μόρια, που εμπλέκονται στην ομοιόσταση ενέργειας. Η γκρελίνη είναι η πρώτη κυκλοφορούσα ορμόνη που αποδεικνύεται ότι διεγείρει την πρόσληψη τροφής στον άνθρωπο. Η ορεξιογόνος δραστηριότητα της γκρελίνης φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την επιρροή της στην απελευθέρωση της GH, η οποία GH είναι λιπολυτικός παρά λιπογόνος παράγοντας. Η ρύθμιση της πρόσληψη τροφής και του μεταβολισμού του λίπους από την γκρελίνη μπορεί να γίνεται, τουλάχιστον κατά μέρος, μέσω διέγερσης νευρώνων του τοξοειδή πυρήνα. Αυτοί οι νευρώνες εκφράζουν κάποια ορεξιογόνα πεπτίδια όπως το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και το AGRP (agouti-related protein) (Lazarczyk et al. 2003).

✓ Άλλες δράσεις

Εκτός της GH-εκλυτικής και της ορεξιογόνου δράσης, η γκρελίνη ασκεί και άλλες αξιοσημείωτες δράσεις, όπως:

- έλεγχος της γαστρικής κινητικότητας και της έκκρισης του γαστρικού οξέος,
- καρδιαγγειακές δράσεις,
- αντι-πολλαπλασιαστικές δράσεις σε νεοπλαστικές κυτταρικές σειρές,
- επίδραση στην παγκρεατική λειτουργία και στον μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς και στην γοναδική δραστηριότητα του άνδρα,
- διέγερση της εκκριτικής δραστηριότητας των λακτοτρόπων και κορτικοτρόπων κυττάρων,

- επίδραση στον ύπνο (De Ambrogi et al. 2003).

Εκτός από τους υποθαλαμικούς παράγοντες υπάρχουν και οι περιφερικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Αυτοί είναι, ο παράγοντας IGF-I, η ινσουλίνη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA).

ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΜΟΡΦΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

INSULINE LIKE GROWTH FACTORS (IGFs)

Οι ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες (IGFs, Insulin Like Growth Factors) ή σωματομεδίνες είναι πολυπεπίδια και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση και στην ανάπτυξη. Η οικογένεια των ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων περιλαμβάνει 3 μέλη, την ινσουλίνη, τον IGF-I και τον IGF-II, τα οποία μοιράζονται κοινή αλληλουχία πεπτιδίων περίπου στο 50% του μορίου τους. Λόγω της ομοιότητας τους μεταξύ τους αλλά και με την προϊνσουλίνη, ονομάστηκαν ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες. Προσδιορίστηκαν για πρώτη φορά από το 1957 από τους Salmon και Daughaday (Ντούμα 2006).

Σχεδόν κάθε είδος κυττάρων των θηλαστικών μπορεί να συνθέσει και να εκκρίνει IGF-I και IGF-II. Ο IGF-I είναι ένα πολυπεπίδιο το οποίο αποτελείται από 70 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 7.600 kDa (Daniels et al. 1991). Ο IGF-I και ο IGF-II παράγονται από τους περιφερικούς ιστούς κυρίως από το ήπαρ, τα χονδροκύτταρα, τους νεφρούς, τους μύς, την υπόφυση και το γαστρεντερικό σωλήνα όπου δρα τοπικά ως αυτοκρινής / παρακρινής αυξητικός παράγοντας κάτω από τον έλεγχο πολλαπλών ορμονών (Ντούμα 2006). Στους εξωκυτταρικούς ιστούς, ο IGF-I δεσμεύεται σε μια οικογένεια IGFBPs όπου όλες μοιράζονται κοινά κατάλοιπα κυστεΐνης. Πάνω από το 75% του κυκλοφορούντος

IGF-I μεταφέρεται σε ένα τριμερές συγκρότημα IGFBP-3 και μια γλυκοπρωτεΐνη από το συκώτι, γνωστή ως «όξινη-ασταθή υπομονάδα» (ALS). Η ALS έχει πολλά κατάλοιπα επαναλαμβανόμενης λευκίνης που είναι σημαντικά για τη δέσμευση του καρβοξυ-τελικού τμήματος της IGFBP-3. Οι συνιστώσες της τριμερούς σύνθεσης επηρεάζονται από την GH και ως εκ τούτου αντίστοιχα επηρεάζονται από καταστάσεις ανεπάρκειας GH ή πλεονάσματος αυτής. Οι IGFbps βρίσκονται στον ορό σε συγκεντρώσεις 100-5.000 mg/L (Clifford 1999). Η αυξητική ορμόνη δρα με άμεσο τρόπο (στα οστά και το λιπώδη ιστό) και με έμμεσο τρόπο παράγοντας υπό την επίδραση της IGF-I (insulin like growth factor). Ο IGF-I παράγεται ως απάντηση της αυξητικής ορμόνης, διαδραματίζοντας έναν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη διαφόρων συστημάτων, αλλά και οργάνων του σώματος. Ο IGF-I συμμετέχει στη μιτογένεση και σε μεταβολικές δραστηριότητες. Ο IGF-I και ο IGF-II, είναι μονές αλυσίδες πολυπεπτιδίων, οι οποίες μοιράζονται παρόμοια δευτερεύουσα δομή, με τρεις α-έλικες και τρεις δισουλφιδικούς δεσμούς (Mathews et al. 1986). Ο IGF-I αποτελείται από 70 αμινοξέα και μεταφέρεται στην κυκλοφορία ως σύμπλοκο (Daniels & Martin 1991). Ο IGF-I συνδέεται στο αίμα με ειδικές πρωτεΐνες, τις IGFBP.

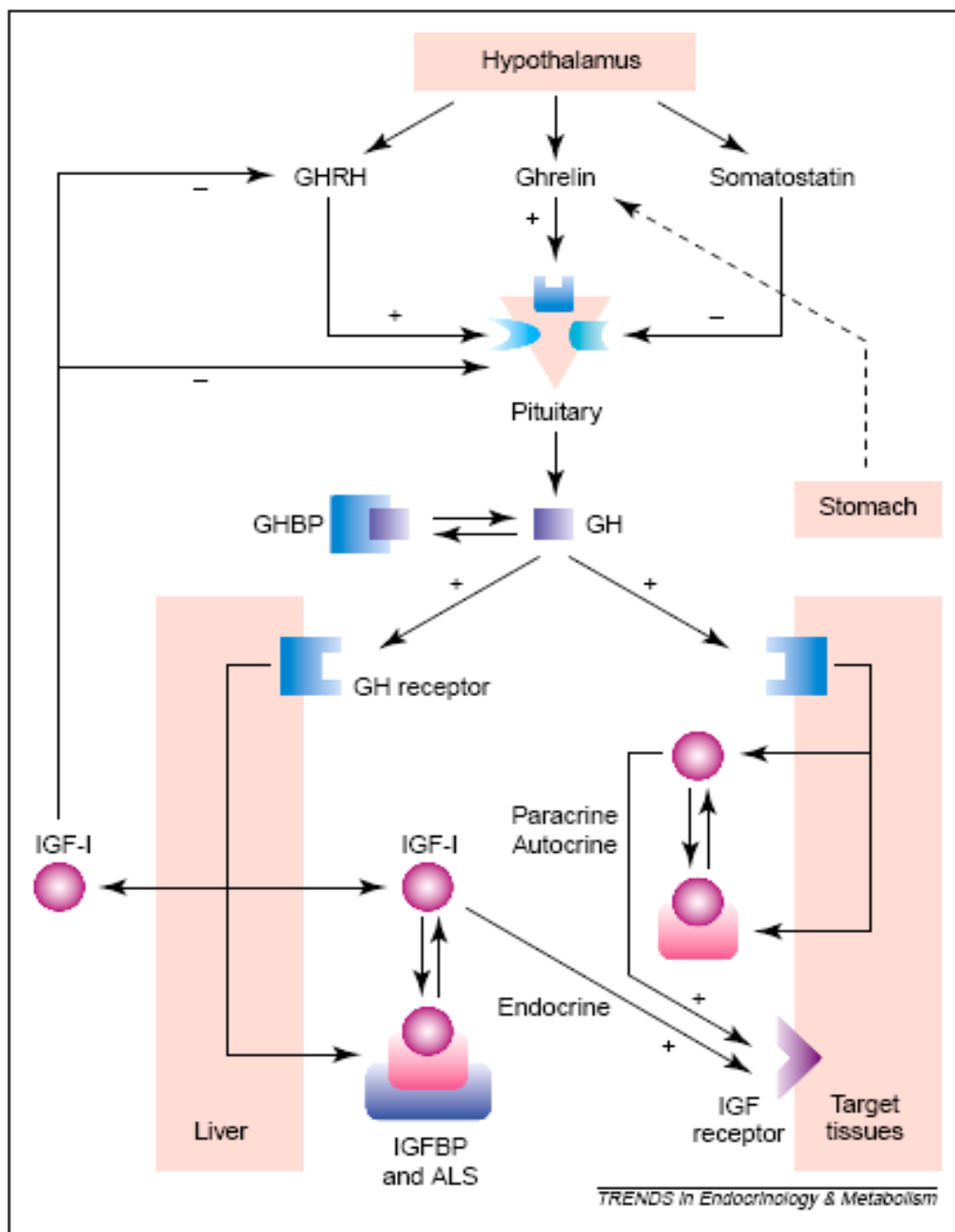
Ειδικές Δεσμευτικές Πρωτεΐνες - IGF binding proteins – IGFbps

Η επίδραση του IGF-I διαμορφώνεται από την σύνδεση του με έξι IGF-δεσμεύουσες πρωτεΐνες (IGFBPs) (Rajaram et al. 1997, Jones & Clemmons 1995). Οι IGFbps ρυθμίζουν την βιολογική δράση του IGF-I (αλλά και του IGF-II) με διάφορους τρόπους. Αυτοί μεταφέρουν IGFs από την κυκλοφορία σε περιφερειακούς ιστούς (π.χ., IGFBP-1, -2, και -4), διατηρώντας τους σε φυσιολογικά επίπεδα (μέσω κυρίως του IGFBP-3), ενισχύουν ή αναστέλλουν τη δράση του IGF και μπορεί επίσης να έχουν ανεξάρτητες από τους IGF επιδράσεις (Jones & Clemmons 1995).

Υπάρχουν από 1 έως 6 είδη τέτοιων δεσμευτικών πρωτεϊνών. Η IGFBP-3 είναι η επικρατούσα δεσμευτική πρωτεΐνη, η οποία ρυθμίζει την συγκέντρωση της αυξητικής ορμόνης στον ορό. Οι συγκεντρώσεις του IGFBP-1 στο πλάσμα μειώνονται ραγδαία από την αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης (Clemmons 1991). Οι IGFBP διακρίνονται σε δυο κατηγορίες: σε υψηλής και σε χαμηλής συγγένειας. Στο πλάσμα η συγκέντρωση των υψηλής συγγένειας IGFBP είναι σταθερή σ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Οι συγκεντρώσεις μειώνονται σε ασθενείς με υποσιτισμό, σακχαρώδη διαβήτη, ηπατική κίρρωση, νεφρική ανεπάρκεια, υποθυρεοειδισμό και άλλες σοβαρές ασθένειες. Σε φυσιολογικά άτομα οι συγκεντρώσεις των IGFBP είναι θετικά σχετιζόμενες με το ποσοστό σωματικού λίπους και με τις μετρήσεις του υποδόριου κοιλιακού λίπους και του ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους (Fisker et al. 1997a).

Η GH μαζί και ο IGF-I έχουν αναβολική δράση αυξάνοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Και οι δύο ορμόνες βελτιώνουν τη σύσταση του σώματος αυξάνοντας την άλιπη μάζα σώματος και μειώνοντας τη λιπώδη μάζα, όπως αποδείχτηκε σε άτομα με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (Mauras & Haymond 2005). Επηρεάζοντας το κλάσμα GH/IGF-I με διάφορους μεθόδους όπως ο περιορισμός θερμίδων, παρουσιάζονται άμεσα αποτελέσματα στο σώμα. Από έρευνα έχει διαπιστωθεί ότι ο περιορισμός των θερμίδων οδηγεί σε μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη GH και IGF-1, μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα ινσουλίνης και γλυκόζης, μείωση της γονιμότητας και καθυστερημένη εφηβεία, μειώνοντας το ποσοστό του κλάσματος GH/IGF-1, με τελικό αποτέλεσμα να αυξηθεί η διάρκεια ζωής. Μια από τις δράσεις του IGF-1 είναι η αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Όταν τα επίπεδα του IGF-I είναι χαμηλά στον ορό, ενεργοποιείται ο GHRH στον υποθάλαμο και έχουμε αυξημένη έκκριση της GH. Αντίθετα, η

αύξηση του IGF-I προκαλεί αναστολή της έκκρισης της GH μέσω σωματοστατίνης και συνεπώς χαμηλά επίπεδα αυτής στον ορό. Η GH αναστέλλεται έμμεσα από τον υποθάλαμο. Η δραστηριότητα του IGF-I είναι παράλληλη με την έκκριση της GH (Kato et al. 2002).

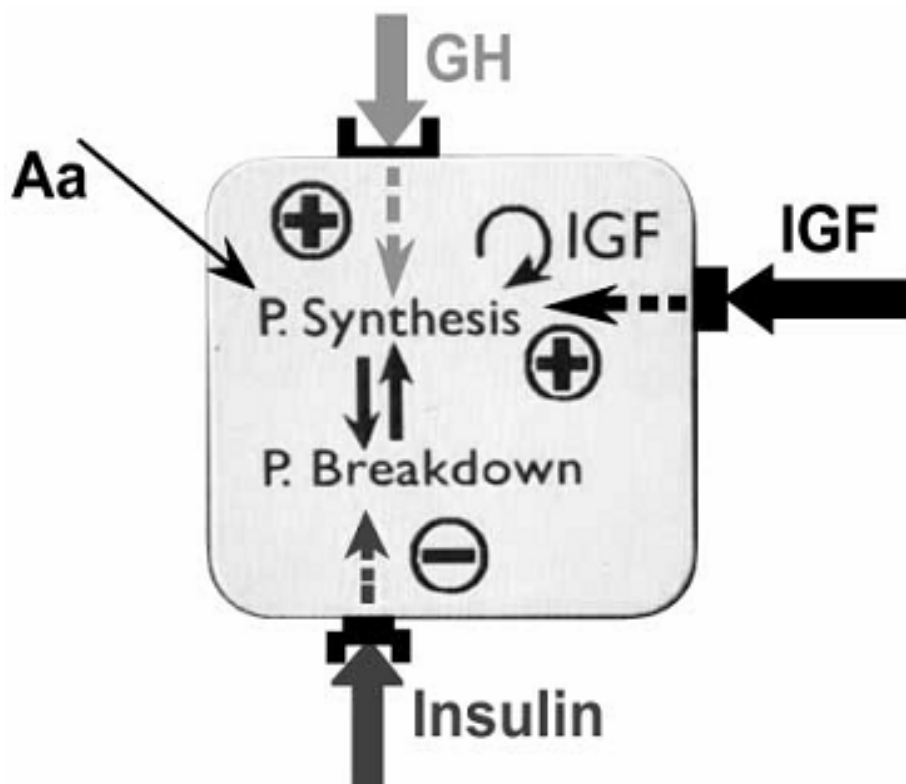


Εικόνα 4: Ο GH-IGF άξονας (Holt 2002).

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (INSULIN)

Η ινσουλίνη παράγεται από τα β- κύτταρα του παγκρέατος και είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, ενώ διεγείρει την κυτταρική πρόσληψη γλυκόζης. Η έκκριση της ινσουλίνης ρυθμίζεται κυρίως από τη γλυκαιμία ενώ αυξάνονται τα επίπεδα της με την πρόσληψη τροφής. Η ινσουλίνη έχει τα χαρακτηριστικά για να θεωρηθεί υπεύθυνη για σήμα κορεσμού στον εγκέφαλο καθώς και την ανάπτυξη παχυσαρκίας (Gerozissis 2008). Η ινσουλίνη έχει δειχθεί να έχει επιδράσεις στην ρύθμιση της έκκρισης της GH σε υποθαλαμικό, υποφυσιακό και περιφερειακό επίπεδο (Scacchi et al. 1999). Η ινσουλίνη υποκινεί την απελευθέρωση των κατεχολαμινών (Schwartz et al. 1992), η οποία μπορεί να ενισχύσει την έκκριση της σωματοστατίνης μέσω των β-αδρενεργικών υποδοχέων (Chihara et al. 1985). Μια άμεση ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στο επίπεδο της υπόφυσης, ωστόσο, φαίνεται πιο σημαντική. Η έκκριση της IGF-I και της ινσουλίνης διεγείρεται από τη λήψη τροφής και αναστέλλεται από τη νηστεία, μια σημαντική βιολογική ομοιότητα μεταξύ αυτών των συστημάτων (Jansson et al. 1985). Η ινσουλίνη και ο IGF-1 δεσμεύονται σε συγγενείς υποδοχείς (τον υποδοχέα ινσουλίνης IR και τον υποδοχέα IGF-1, IGF-1R, αντίστοιχα), οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων «κινασών της τυροσίνης». Ενώ οι υποδοχείς έχουν υψηλότερη συγγένεια με τους αντίστοιχους συνδέτες τους, η IR μπορεί επίσης να δεσμεύει τους IGFs και ο IGF-1R μπορεί να δεσμεύσει την ινσουλίνη, αν και με μικρότερη συγγένεια (Youngren 2007). Η GH, ο IGF-I και η ινσουλίνη συνεργάζονται αρμονικά για την τόνωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Η ινσουλίνη είναι απαραίτητη για την αναβολική δράση της αυξητικής ορμόνης. Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη εν απουσία επαρκών αποθεμάτων ινσουλίνης (κατά τη διάρκεια της νηστείας ή σε διαβήτη τύπου I), είναι στην πραγματικότητα καταβολική και λιπολυτική και οι

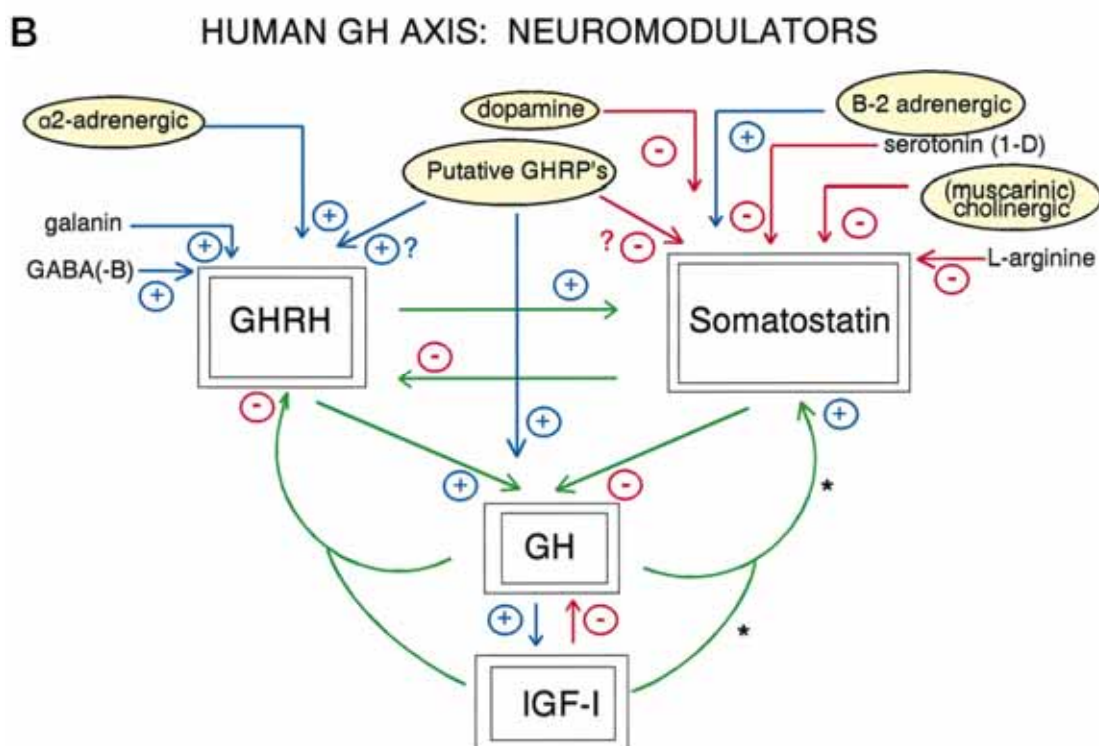
κετογονικές αυτές επιδράσεις μπορούν να προκαλέσουν διαβητική κετοξέωση. Γι αυτό, η GH και η ινσουλίνη συνδέονται στενά κατά την κανονική φυσιολογία και υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στο ότι οι αθλητές έχουν ανακαλύψει τρόπους με τους οποίους αυτή η φυσιολογική εξάρτηση μπορεί να αξιοποιηθεί για την βελτίωση των επιδόσεων τους (Sonksen 2001).



Εικόνα 5: Το διάγραμμα απεικονίζει την τρέχουσα αντίληψη για τη συνεργιστική δράση μεταξύ της ινσουλίνης, του IGF-I και της GH στη ρύθμιση της πρωτεϊνικής (P) σύνθεσης. Χωρίς την ινσουλίνη, η GH χάνει μεγάλο μέρος (αν όχι όλο) από την αναβολική δράση της. Η GH και ο IGF-I τονώνουν την πρωτεϊνοσύνθεση άμεσα, ενώ η ινσουλίνη είναι αναβολική μέσω της αναστολής της πρωτεϊνικής λύσης. Η αναβολική δράση των GH και IGF-I φαίνεται να δια-μεσολαβείται μέσω της επαγωγής των μεταφορέων αμινοξέων (Aa) στην κυτταρική μεμβράνη (Sonksen 2001).

ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (FATTY FREE ACIDS, FFA)

Τα FFA έχουν συζητηθεί ως ένας περιφερικός παράγοντας μείωσης της έκκριση της GH στην περίπτωση ύπαρξης παχυσαρκίας. Η άμεση έγχυση FFA σε άτομα με φυσιολογικό βάρος αναστέλλει εντελώς την έκκριση της GH. Αντίθετα, η έκκριση της GH τονώνεται όταν τα επίπεδα FFA στο πλάσμα μειώνονται φαρμακολογικά (Fuccella et al. 1980, Cordido et al. 1996, Lee et al. 1995). Όλα τα αποτελέσματα επισημαίνουν ότι η μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, αυτή καθαυτή, δεν διεγείρει την έκκριση της GH, αλλά αυξάνει τη δράση άλλων ερεθισμάτων.



Εικόνα 6: Συνοπτική παρουσίαση των βασικών νευροπεπτιδίων και νευροδιαβιβαστές που παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκκριση της GH μέσω GHRH ή σωματοστατίνης (SS) είτε ενεργούν άμεσα στην υπόφυση (GH). Οι αστερίσκοι υποδηλώνουν ότι αναγνωρίζονται δύο ή οι περισσότεροι εστίες δράσεων (Giustina & Veldhuis 1998).

Επιπλέον είναι σημαντικό να αναφερθούν νευροπεπτίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση της αυξητικής ορμόνης, αυτά είναι: τα GH-releasing peptides (GHRPs), η γαλανίνη (galanin), η καλσιτονίνη (calcitonin), το PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide), τα οποιοειδή πεπτίδια (Opioid peptides), η TRH (thyroid stimulating hormone), το νευροπεπτίδιο Y (Neuropeptide Y), το συστατικό (substance) P, η βομβεσίνη (bombesin), η μελατονίνη (melatonin). Οι νευροδιαβιβαστές που συμμετέχουν στη ρύθμιση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης είναι: η ακετυλοχολίνη (acetylcholine), οι κατεχολαμίνες (catecholamines), η ισταμίνη (histamine) και η σεροτονίνη (serotonin) (Giustina and Veldhuis 1998). Σημαντικό επίσης ρόλο παίζουν τα μεταβολικά σήματα στη ρύθμιση του άξονα της αυξητικής ορμόνης, αυτά είναι η γλυκόζη (glucose), η λεπτίνη (leptin), τα αμινοξέα (amino acids) και τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (NEFA) (Giustina & Veldhuis 1998).

ΓΛΥΚΟΖΗ (GLUCOSE)

Η γλυκόζη είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της έκκρισης της GH, αν και οι απαντήσεις της GH σε υπο- ή υπεργλυκαιμία διαφέρουν μεταξύ των ζωικών ειδών. Η υπογλυκαιμία διεγείρει την έκκριση της GH στον άνθρωπο και η ινσουλίνη που προκαλεί την υπογλυκαιμία χρησιμοποιείται κλινικά ως δοκιμή για να προκαλέσει την έκκριση αυξητικής ορμόνης σε έλλειψη GH σε παιδιά και ενήλικες (Brodows et al. 1973). Αντίθετα, σε αρουραίους, η ινσουλίνη που προκαλεί υπογλυκαιμία ή ενδοκυτταρική γλυκοπενία αναστέλλει την παλμική έκκριση της GH (Tannenbaum et al. 1976). Στους ανθρώπους, η άμεση χορήγηση γλυκόζης αναστέλλει την έκκριση της GH, αν και υπάρχει μια «επιστροφή» της απελευθέρωσης 3-4 ώρες αργότερα. Σε χρόνια

υπεργλυκαιμία, IDDM (τύπος 1), η έκκριση της GH αυξάνεται συχνά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κακή διαχείριση της πάθησης, παρόλο που τα βασικά επίπεδα αυξητικής ορμόνης μπορεί να ρυθμίζονται με μεταβολικό έλεγχο. Επειδή η GH είναι διαβητογόνος, η αυξημένη έκκριση της ορμόνης μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (Sonsken et al. 1993). Σε αρουραίους, η οξεία υπεργλυκαιμία επηρεάζει ελάχιστα την απελευθέρωση της GH, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο διαβητικός αρουραίος έχει μειωμένη έκκριση GH. Σε κάθε περίπτωση, η συμμετοχή του υποθαλάμου και της υπόφυσης στη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας φαίνεται να είναι σημαντική. Η έκκριση της GH φέρεται να είναι ενισχυμένη σε IDDM ασθενείς. Έχουν υψηλότερη μέγιστη τιμή συγκέντρωσης GH, παρά την αυξημένη γλυκόζη αίματος και υπερβολική αντίδραση της GH σε φυσιολογικά και φαρμακολογικά ερεθίσματα (Müller et al. 1995). Διαφορετικός σε χαρακτηριστικά από τον IDDM, είναι ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (NIDDM) σε ασθενείς, όπου και μειώνεται η ανταπόκριση σε GHRH, όχι μόνο όταν είναι παχύσαρκοι αλλά και σε λεπτοφυή άτομα (Giustina et al. 1994).

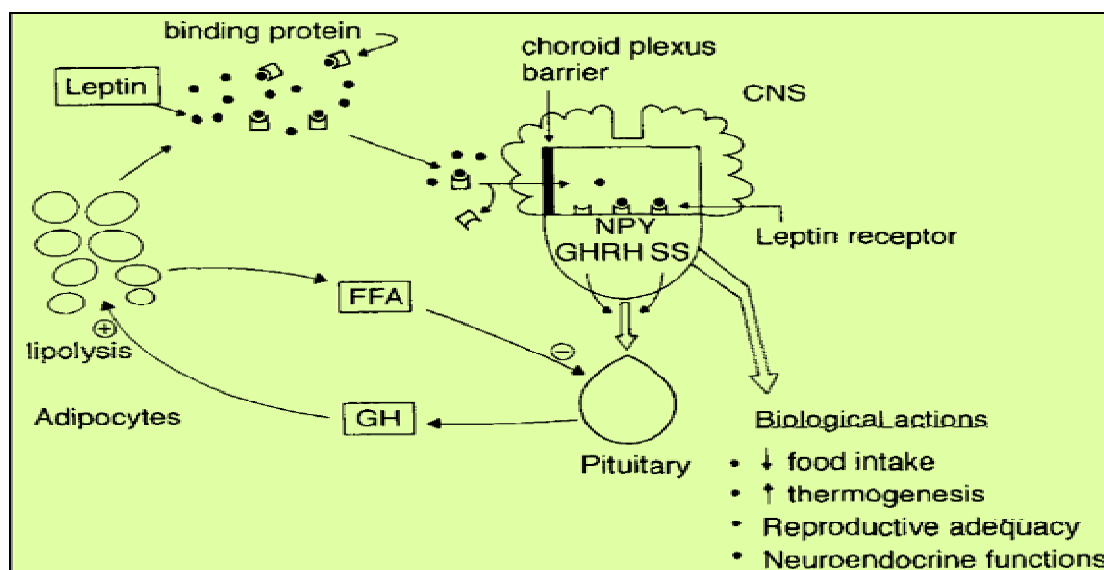
ΛΕΠΤΙΝΗ (LEPTIN)

Το γονίδιο της λεπτίνης είναι στο χρωμόσωμα 7(q31.3) στον άνθρωπο. Είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα (Zhang et al. 1994) και που ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας (Campfield et al. 1996). Το λιποκύτταρο απελευθερώνει τη λεπτίνη άμεσα επηρεαζόμενο από ορμόνες και άλλους ρυθμιστικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, τα γλυκοκορτικοειδή (Casabiell et al. 1998, Considine et al. 1997, Masuzaki et al. 1997, Murakami et al. 1995, Wabitsch et al. 1996), τα οιστρογόνα (Casabiell et al. 1998, Murakami et al. 1995) και η ινσουλίνη (Remesar et al. 1997, Rentsch et al. & Wabitsch et al. 1996)

τονώνουν την έκκριση της λεπτίνης *in vitro*. Μετά την έκκριση, η λεπτίνη κυκλοφορεί στο πλάσμα σε ελεύθερες και δεσμευμένες μορφές.

Ο χρόνος ημιζωής της λεπτίνης σε ανθρώπους είναι μακρός, περίπου 75 λεπτά (Hill et al. 1998). Επειδή η έκκριση της GH επηρεάζεται σημαντικά από το σωματικό βάρος και ιδίως από την παχυσαρκία, η λεπτίνη μπορεί να ενεργεί ως μεταβολικό σήμα συνδέοντας λειτουργικά το λιπώδη ιστό με τον άξονα GH/IGF-I. Οι συγκεντρώσεις της κυκλοφορούσας λεπτίνης συσχετίζονται θετικά με το κοιλιακό και το συνολικό λίπος του σώματος (Fisker et al 1997), ενώ είναι αντιστρόφως ανάλογες με τις συγκεντρώσεις GH του ορού (Tuominen et al. 1997a, b).

Σε άτομα με ανεπάρκεια GH, μία χαμηλή δόση GH αυξάνει τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης πλάσματος, χωρίς αλλαγές στο BMI (δείκτης μάζας σώματος) (Florkowski et al. 1996). Η επίδραση της GH στην έκκριση λεπτίνης είναι πιθανώς έμμεση, αφού η GH δεν επηρεάζει την έκκριση της λεπτίνης παρά μόνο τα λευκά λιποκύτταρα που την εκκρίνουν (Hardie et al. 1996).



Εικόνα 5: Η ρύθμιση έκκριση της GH που προκύπτει από δυο σήματα: από το λιπώδη ιστό (FFA) και τη λεπτίνη. Είναι μια σχέση

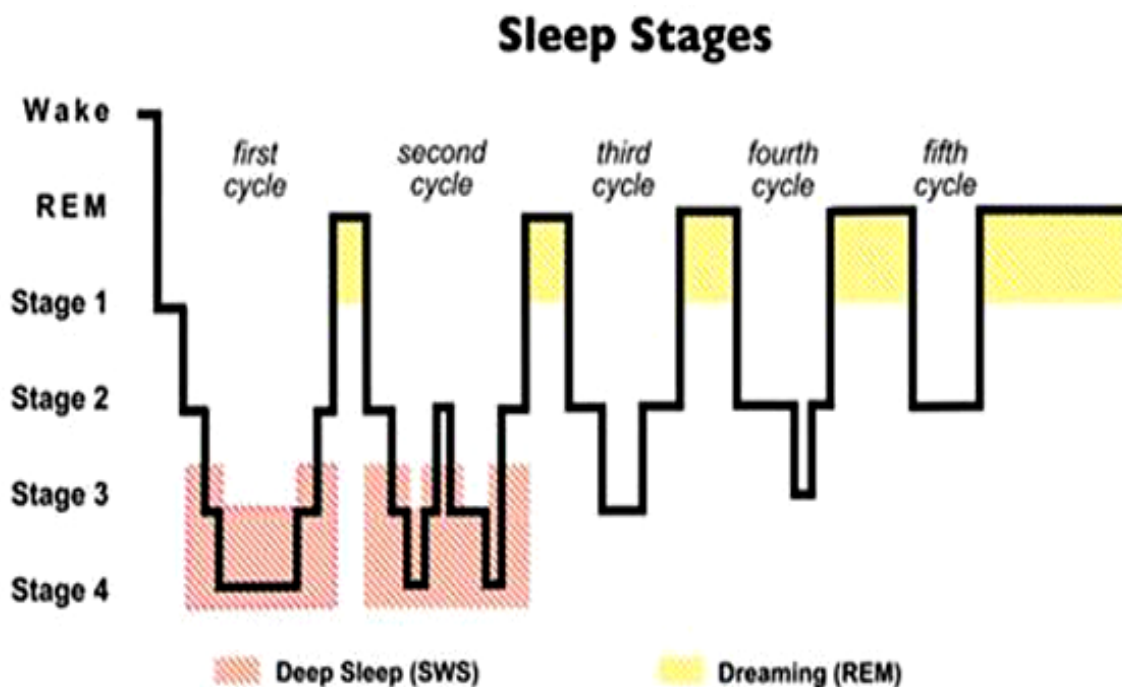
αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη GH και τα FFA, η λεπτίνη φαίνεται να ρυθμίζει την έκκριση της GH αλλά η GH δεν μπορεί να εμπλέκεται στην απελευθέρωση της λεπτίνης. CNS: κεντρικό νευρικό σύστημα, NPY: νευροπεπτίδιο Y, SS: σωματοστατίνη, (Casanueva et al., 1998).

ΑΜΙΝΟΞΕΑ (AMINO ACIDS)

Από έρευνες έχει φανεί ότι τα αμινοξέα είναι ένα από τα ισχυρά ερεθίσματα για την έκκριση της GH, είτε ως επιλεγμένα θρεπτικά συστατικά ή όταν περιλαμβάνεται σε πλούσιο πρωτεϊνούχο γεύμα (Daughaday 1989, Besset 1982). Η παρεντερική χορήγηση ενός αμινοξέος προκαλεί έκκριση της GH, μια επίδραση που πιθανώς διαμεσολαβείται από την αυξημένη έκκριση της GHRH (Okada 1993). Η αργινίνη είναι το πιο εντυπωσιακά διεγερτικό αμινοξύ, αν και η λυσίνη, η ορνιθίνη, η τυροσίνη, η γλυκίνη και η τρυπτοφάνη είναι όλα αποτελεσματικά (δραστικά) για την απελευθέρωση της GH. Το μείγμα, δια του στόματος, της αργινίνης και της λυσίνης προκαλεί τη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων αυξητικής ορμόνης στο πλάσμα (Isidori 1981), ενώ παρόμοια αποτέλεσμα παρατηρήθηκαν με αργινίνη και ασπαρτικό (Besset 1982, Campistron 1980). Σε ανθρώπους, διάφοροι ερευνητές έχουν δείξει ότι η L-αργινίνη ενισχύει την απάντηση της έκκρισης GH σε χορήγηση GHRH (Alba-Roth et al. 1990). Αυτό το αμινοξύ διεγείρει την έκκριση GH αναστέλλοντας την ενδογενή σωματοστατίνη, προκειμένου να προωθήσει την ενδογενή απελευθέρωση της GHRH (Giustina & Wehrenberg 1992). Τα μη-εστεροποιημένα λιπαρά οξέα είναι σημαντικά μεταξύ των περιφερικών παραγόντων που ελέγχουν την έκκριση της GH. Η ανασταλτική επίδραση των NEFA στην έκκριση της GH φαίνεται να ασκείται κυρίως στην υπόφυση (Γιαννακοπούλου 2007).

ΥΠΝΟΣ (SLEEP)

Ένας άλλος μηχανισμός φυσιολογικής παλμικής έκκρισης της αυξητικής ορμόνης είναι ο ύπνος. Από καιρό έχει αναγνωριστεί ότι αυξάνεται η απελευθέρωση της GH κατά τη διάρκεια της νύχτας (Tamaki et al. 1995). Οι πρώτες μελέτες αναφέρουν μια σταθερή σχέση μεταξύ των βραδέων κυμάτων ύπνου (SWS) έκκρισης της GH κατά τη διάρκεια ενωρίς του ύπνου και αργότερα κατά τη διάρκεια της νύχτας (Illig et al. 1971). Μεταγενέστερες μελέτες, με δειγματοληψία κάθε 30 δευτερόλεπτα της GH στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του ύπνου, έδειξαν συγκεντρώσεις της GH υψηλότερες κατά τη διάρκεια του σταδίου 3 και 4 του ύπνου από ό, τι κατά τα στάδια 1 και 2 και στη φάση ηρεμίας ύπνου (REM). Η απελευθέρωση της GH είναι μέγιστη μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη του σταδίου 3 ή 4 του ύπνου (Holl et al. 1991). Η ημερήσια έκκριση της GH εξαρτάται από την ποιότητα και την ταχύτητα επέλευσης του ύπνου (Sassin et al. 1969).



Τα στάδια του ύπνου

ΝΗΣΤΕΙΑ (FASTING)

Η νηστεία προκαλεί μείωση του ελεύθερου IGF-I και των συνολικών συγκεντρώσεων IGF-I στο αίμα. Κατά τις πρώτες 24 ώρες της νηστείας τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης αυξάνονται 2-3 φορές μέχρι να φτάσουν σε σταθερά επίπεδα μετά από την τρίτη ημέρα (Rosenbloom et al. 2007). Κατά τη διάρκεια της νηστείας η απάντηση της GH στην GHRH παραμένει σε ένα ελάχιστο επίπεδο και όλες οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι αλλαγές που πραγματοποιούνται στη νηστεία σχετίζονται με τις αλλαγές στην απελευθέρωση GH που εξαρτώνται από επαγωγή της έκφρασης GHRH (Goldenberg et al. 2007). Η φυσιολογική υπερέκκριση της GH παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της νηστείας σύμφωνα με την έρευνα των Nørrelund et al. (2001), όπου συμπερασματικά έκρινε ότι υπό συνθήκες φυσιολογικής νηστείας, ακόμη και οι μικρές αυξήσεις στην κυκλοφορία των συγκεντρώσεων της αυξητικής ορμόνης έχουν ουσιαστικές συνέπειες διατήρησης για ολόκληρο το ισοζύγιο αζώτου στο σώμα και ότι οι επιπτώσεις αυτές οφείλονται εν μέρει στην αναστολή της μυϊκής πρωτεϊνική λύσης (Nørrelund et al. 2001).

Μια άλλη έρευνα παρατήρησε ότι αυτές οι αλλαγές στα επίπεδα γκρελίνης ορού κατά τη διάρκεια της νηστείας ακολουθούνται από ανάλογες αλλαγές στις συγκεντρώσεις ορού της GH, συμπεραίνοντας ότι η γκρελίνη είναι η κινητήρια δύναμη της αυξημένης έκκριση της GH κατά τη διάρκεια της νηστείας (Müller 2002).

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ

Η άσκηση είναι ο πιο ισχυρός φυσιολογικός διεγέρτης για την αποδέσμευση της GH (Sutton et al.1976). Τα επίπεδα της αρχίζουν να αυξάνονται 10 με 20 λεπτά μετά την έναρξη της άσκησης, ενώ τα μέγιστα επίπεδα επιτυγχάνονται είτε στο τέλος ή λίγο μετά από την άσκηση και παραμένουν αυξημένα για μέχρι και 2 ώρες μετά την άσκηση (Lassarre et al. 1974, Raynaud et al. 1981, Viru et al. 1992). Οι νευροενδοκρινικοί οδοί μέσω των οποίων η έκκριση της GH ρυθμίζεται κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι περίπλοκες και όχι επαρκώς κατανοητοί, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι εμπλέκονται αδρενεργικά, χολινεργικά και οπιοειδή νευρικά μονοπάτια (Giustina et al. 1998).

Το μέγεθος της αντίδρασης έκκρισης GH, προκαλούμενης από την άσκηση, επηρεάζεται από την ηλικία (Hagberg et al.,1988 , Zaccaria et al. 1999, Holt et al. 2001), από το φύλο (Bunt et al. 1986, Wideman et al. 1999 ,Giannoulis et al. 2005), από τη σύσταση του σώματος (Kanaley et al. 1999 , Veldhuis et al. 1995, Veldhuis et al. 1991), από τη φυσική μας κατάσταση (Luger et al. 1992, Hagberg et al. 1988, Holt et al. 2001, Sutton, 1978), από την ένταση της άσκησης (Sutton et al., 1976, Luger et al. 1992, Felsing et al. 1992, Naveri et al. 1985, Pritzlaff et al. 1999), από τη φύση της άσκησης (Gray et al. 1993, Hakkinen et al. 1993, Kraemer et al. 1991 & 1990) αλλά και από τη διάρκεια (Felsing et al. 1992, Snegovskaya et al. 1993, Hartley et al. 1972, Wideman et al. 2006) της άσκησης.

Variable	Effect
Age	↓
Gender	↔
BMI	↓
Fitness	↑
Exercise intensity	↑
Exercise duration	↑
Repetition of exercise	↑
Time of day	↔
Cold temperature	↓

↑, Increased; ↔, no effect; ↓, decreased.

Εικόνα 6: Η επίδραση φυσιολογικών μεταβλητών ως απάντηση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης λόγω της άσκησης (Gibney et al. 2007).

Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων αυξάνεται η έκκριση της GH κατά τη διάρκεια της άσκησης δεν είναι γνωστοί, αλλά είναι πιθανό οι αλλαγές στη θερμοκρασία του σώματος (Christensen et al. 1984), τα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα (Felsing et al. 1992) και το pH (Elias et al. 1997) να επηρεάζουν ιδιαίτερα την έκκριση αυξητικής ορμόνης. Ενισχύοντας τη σημασία του ρόλου της θερμοκρασίας του σώματος, υπάρχουν δεδομένα ότι η ανταπόκριση έκκρισης της GH στην άσκηση είναι αρκετά εξασθενημένη σε συνθήκες ψύχους (Christensen et al. 1984) και είναι ανάλογη με τη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος (Wheldon et al. 2006).

Η αντίθετη επίδραση του γαλακτικού οξέος φαίνεται μέσω έγχυσης L-γαλακτικού νατρίου που δεν αυξάνει την έκκριση της GH (Luger et al. 1992) (αν και αυτό το πειραματικό μοντέλο διαφέρει σημαντικά από την μεταβολική οξέωση που προκαλεί η άσκηση) και όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχει γραμμική αύξηση έκκρισης της αυξητικής

ορμόνης όσο αυξάνεται η ένταση της άσκησης πριν να παρατηρηθεί πριν από το γαλακτικό κατώφλι (Pritzlaff et al. 1999). Υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του αλκαλικού pH αν και μία μελέτη έδειξε μειωμένη έκκριση της GH ως απάντηση στην άσκηση μετά από ενδοφλέβια αλκαλική έγχυση διτανθρακικών (Elias et al. 1997).

Η άσκηση ασκεί έντονες δράσεις στις συνιστώσες του άξονα GH/IGF-I. Στην GH-δεσμευτική πρωτεΐνη (GHBP), στο συνολικό IGF-I, IGFBP-3, και στην οξεία ασταθή υπομονάδα (ALS), μόρια που ποσοτικά αυξάνονται ελαφρά κατά τη διάρκεια της άσκησης, ενώ η IGFBP-1 αυξάνεται μετά από την άσκηση (Bang et al. 1990, Carron et al. 1994, Koistinen et al. 1996, Schwarz et al. 1996, Suikkari et al. 1989, Wallace et al. 1999) και ο ελεύθερος IGF-I δεν φαίνεται να αλλάζει κατά τη διάρκεια ή μετά την άσκηση (Wallace et al. 1999). Οι παρατηρήσεις αυτές δεν επηρεάζονται από την προσαρμογή και τις αλλαγές στην κατάσταση ενυδάτωσης κατά την άσκηση (Wallace et al. 1999).

Οι IGF-I, IGFBP-3 και ALS κυκλοφορούν ως τριαδικό σύμπλοκο, όπου και οι τρεις συνιστώσες αυξάνονται παράλληλα χωρίς να επηρεάζουν το ελεύθερο IGF-I. Η πρωτεόλυση της IGFBP-3 φαίνεται να μην αυξάνει κατά τη διάρκεια ή μετά από εντατική άσκηση κωπηλασίας (Dall et al. 2001). Πιθανολογείται ότι η μέτρια αύξηση του IGF-I μπορεί να ενισχύσει τη διαδικασία αποκατάστασης μετά την άσκηση ή ότι η αυξημένη IGFBP-1 μπορεί να προστατεύσει από μετέπειτα (καθυστερημένη) εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Σήμερα δεν υπάρχει αποδεικτικό στοιχείο για τη στήριξη ή τη διάψευση αυτών των δυνατοτήτων / πιθανοτήτων.

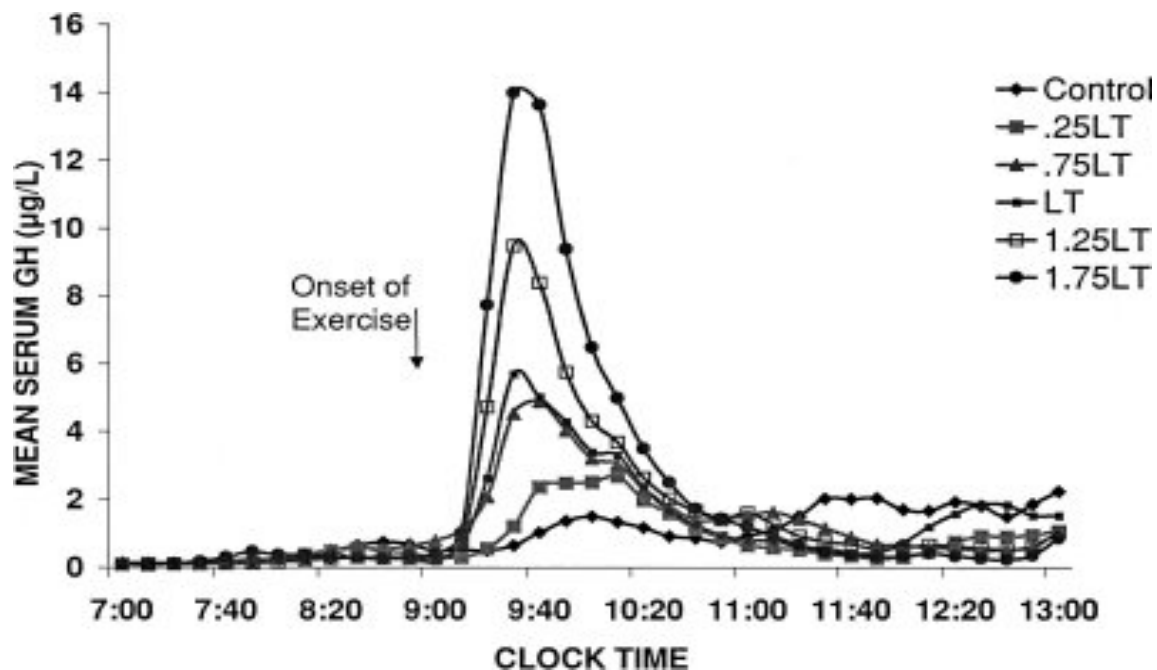
Οι Nguyen et al. (1998) μελέτησαν την επίδραση τριών διαφορετικών τύπων άσκησης σε υγιείς αθλητές. Οι συγκεντρώσεις της GH, IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 στον ορό συγκρίθηκαν με τις αρχικές (Nguyen et al.

1998). Η αυξητική ορμόνη στον ορό αυξάνεται σ' όλους τους τύπους άσκησης αλλά τα υπόλοιπα ποικίλλουν ως προς τις αυξομειώσεις τους, στους διάφορους τύπους άσκησης. Οι τρεις τελευταίοι μπορούν να ρυθμίζονται από πολλούς παράγοντες.

Η μελέτη έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις IGF-I και IGFBP-3 ήταν υψηλότερες κατά το τέλος άσκησης ποδηλασίας κυκλοεργόμετρου μέχρι εξαντλήσεως, ενώ υπήρξε μια μέτρια αύξηση της IGFBP-1. Η έντονη προπόνηση αντοχής αυξάνει τον IGF-I όπως η κυκλοφορία των GHBP (Roelen et al., 1997), αλλά η ένταση, η διάρκεια, και η συχνότητά της άσκησης μπορεί να καθορίσει τις απαντήσεις του άξονα GH/IGF-I.

Οι Pritzlaff et al. (1999) πραγματοποίησαν δοκιμασίες κόπωσης σε πέντε διαφορετικές εντάσεις άσκησης, έως το γαλακτικό κατώφλι κάθε ατόμου που συμμετείχε. Μια γραμμική σχέση δόσης-απάντησης μεταξύ της έντασης της άσκησης και της εκκριταγωγού απάντησης GH αποδείχθηκε από το πείραμα αυτό, με κλιμακούμενη απελευθέρωση της GH σε όλο το φάσμα (25 έως 175%, όπου 100% το γαλακτικό κατώφλι) των εντάσεων της άσκησης. Μέσω ανάλυσης αποκαλύφθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα GH προέκυψαν από την αύξηση της ποσότητας GH ανά παλμό έκκρισης, ενώ δεν εμφανίζονται αλλαγές στη συχνότητα του παλμού ή του χρόνου ημιζωής της ορμόνης.

Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι η έκκριση της GH συσχετίζεται θετικά με τη διάρκεια της άσκησης όταν η ένταση είναι σταθερή (Wideman et al. 2006), αυξάνεται με επαναλαμβανόμενες εξάρσεις της άσκησης (Kanaley et al. 1997) και δεν επηρεάζεται από την ώρα της ημέρας που πραγματοποιείται η άσκηση (Kanaley et al. 2001).



Εικόνα 7: Η παλμική έκκριση της GHόταν φτάνει στο γαλακτικό κατώφλι (LT) (Pritzlaff et al 1999).

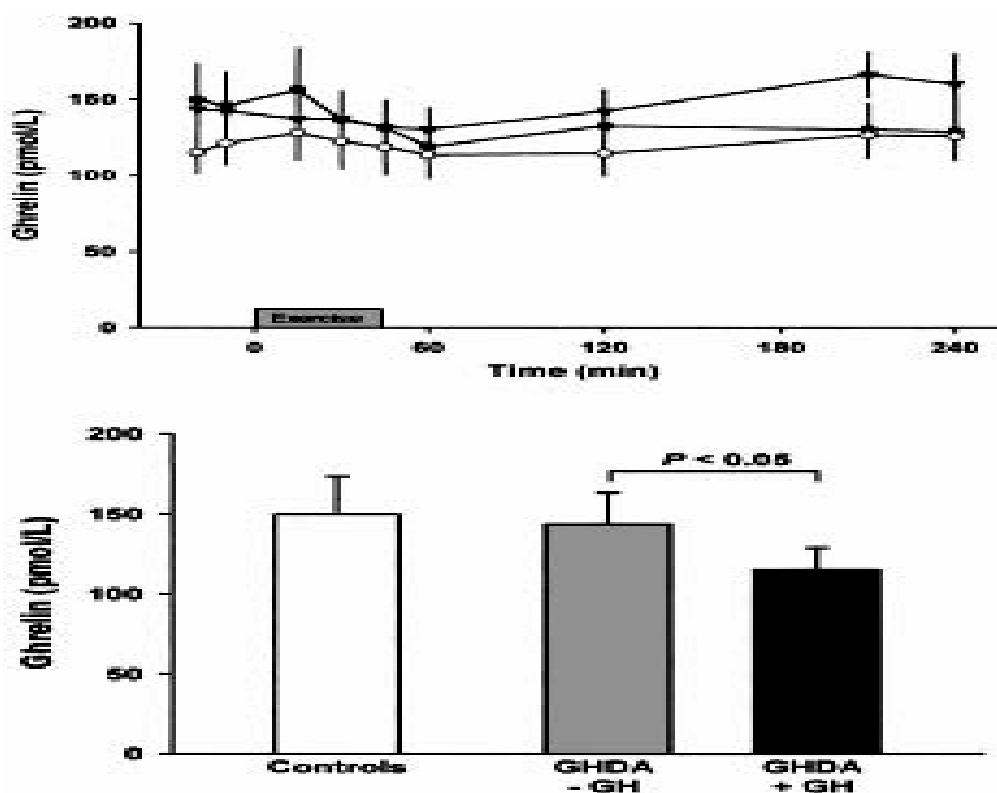
Ένας σημαντικός ρόλος για την ενδογενή αυξητική ορμόνη (GH) στη φυσιολογία της άσκησης προτάθηκε για πρώτη φορά πάνω από 40 χρόνια πριν, όταν διαπιστώθηκε ότι όταν αυξάνονται τα επίπεδα της κυκλοφορούσας αυξητικής ορμόνης ως απάντηση στην άσκηση όπου ακολουθεί η αύξηση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων (Hunter et al. 1965 a, b). Οι Hunter et al. (1965) υπέθεσαν ότι μέσω της λιπολυτικής της δράσης, η GH θα μπορούσε να αυξήσει τη διαθεσιμότητα λιπών προς οξείδωση στους ασκούμενους μύες, διατηρώντας τις αποθήκες γλυκογόνου και την παράταση της άσκησης.

Άλλοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η GH θα μπορούσε να επηρεάσει την επίδοση της άσκησης, την αύξησης της διανομής της γλυκόζης και του οξυγόνου σε διάφορα όργανα, την αυξημένη μυϊκή δύναμη, τις αλλαγές στην σύσταση του σώματος και την πιο αποτελεσματική θερμορύθμιση τους σώματος (Gibney & Healy et al. 2007) απαιτούν περαιτέρω έρευνα. Μία έρευνα πραγματοποιήθηκε για να εντοπίσει αν υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της αυξητικής ορμόνης και

της γκρελίνης κατά τη διάρκεια αερόβιας άσκησης υπομέγιστης έντασης σε υγιείς ενήλικες και σε ενήλικες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Στην έρευνα έλαβαν μέρος οκτώ υγιείς άνδρες (ομάδα ελέγχου) και οκτώ με ανεπάρκεια και όλοι υποβλήθηκαν σε αερόβια άσκηση. Εξετάσθηκαν σε δυο περιπτώσεις, στην πρώτη είχε διακοπεί η χορήγηση αυξητικής ορμόνης από το προηγούμενο βράδυ και στην άλλη περίπτωση δόθηκε αυξητική ορμόνη το βράδυ και έγινε ενδοφλέβια έγχυση αυξητικής ορμόνης κατά την άσκηση της επόμενης μέρας. Οι ασθενείς (ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης) ήταν περισσότερο παχύσαρκοι και είχαν χαμηλότερο $VO_2 \text{ max}$ (διορθωμένο με το σωματικό βάρος) και LT (γαλακτικό κατώφλι), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η άσκηση προκαλεί μέγιστη συγκέντρωση GH στον ορό μετά από 45 λεπτά στην ομάδα ελέγχου. Η έγχυση της GH σε ασθενείς έχει ως αποτέλεσμα μέγιστη τιμή μετά από 45 λεπτά, ενώ διαπιστώθηκε ότι δεν αυξανόταν κατά την άσκηση χωρίς την εξωγενή χορήγηση GH (Dall et al. 2002).

Στην ίδια έρευνα, τα επίπεδα πλάσματος γκρελίνης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με το χρόνο και δεν ανιχνεύθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων γκρελίνης και παραμέτρων όπως είναι τα επίπεδα της GH και του IGF-I, η ηλικία ή η σύσταση του σώματος. Τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος ήταν σημαντικά χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της μελέτης μετά χορήγηση GH σε σχέση με τις περιπτώσεις που δεν έγινε έγχυση GH. Επομένως, η αεροβική άσκηση υπομέγιστης έντασης διεγείρει την απελευθέρωση της GH και δεν συνδέεται με σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις γκρελίνης στο πλάσμα, δεδομένο που δείχνει ότι η συστηματική έκκριση γκρελίνης δεν συμμετέχει στη διέγερση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Η παρατήρηση ότι τα επίπεδα γκρελίνης ήταν χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της χορήγησης/αποκατάστασης GH δείχνει

ότι η GH μπορεί με ανατροφοδότηση (feed-back) να αναστέλλει τη συστηματική απελευθέρωση της γκρελίνης (Dall et al. 2002).



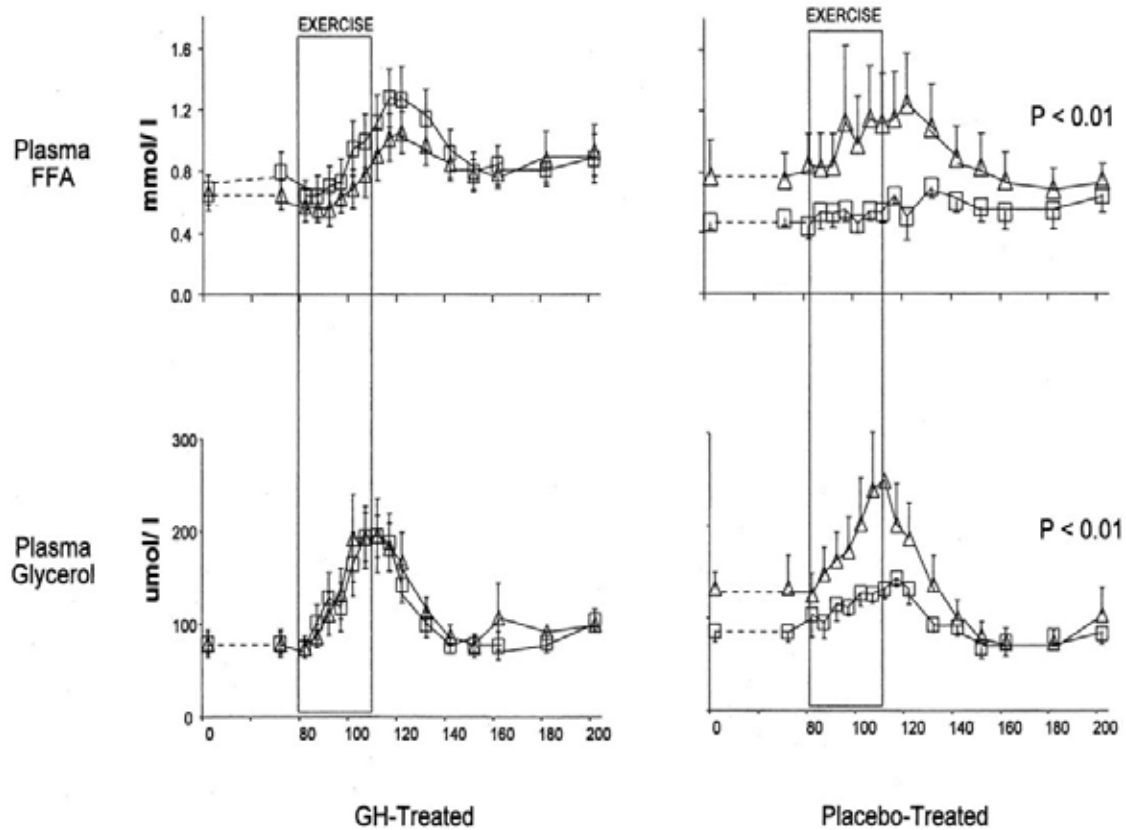
Εικόνα 8: (Πάνω σχήμα) Οι συγκεντρώσεις της γκρελίνης στο πλάσμα (means \pm S.E.) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση σε ομάδα ελέγχου (●), σε ασθενείς με ανεπάρκεια GH (GHDA) (○), ή μετά τη χορήγηση GH (▼). (Κάτω σχήμα) Mean \pm S.E Τα επίπεδα γκρελίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης. Πηγή: (Dall et al. 2002).

Επιπλέον, έχει αποδειχτεί από μελέτες ότι η GH είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του μεταβολισμού του λίπους κατά την ηρεμία, αλλά δεν είναι γνωστό αν ρυθμίζει το μεταβολισμό του λίπους κατά τη διάρκεια της άσκησης. Για να προσδιοριστεί αυτό πραγματοποιήθηκε μια μελέτη όπου έγινε τυχαία επιλογή 16 ενηλίκων με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, οι οποίοι λάμβαναν μακροχρόνια αποκατάσταση GH (μέση διάρκεια, 5 έτη). Στα άτομα που έλαβαν μέρος είτε συνεχίστηκε η λήψη GH ή έλαβαν αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για μια περίοδο 3 μηνών. Μελέτες μεταβολισμού, σε κατάσταση ηρεμίας, κατά τη διάρκεια και μετά από εξουθενωτική άσκηση πραγματοποιήθηκαν στην αρχή και στο τέλος των

3 μηνών. Ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκερόλης (ένας δείκτης της λιπόλυσης) και των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA, FFA Ra) και ο ρυθμός εξαφάνισης των FFA (FFA Rd) στο πλάσμα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας εγχύσεις $^2\text{H}_5$ -γλυκερόλης και $1\text{-}^{13}\text{C}$ -παλμιτικού οξέος. Η άσκηση είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκερόλης του πλάσματος και των συγκεντρώσεων FFA, γλυκερόλης Ra, FFA Ra, και Rd FFA. Τρεις μήνες από τη διακοπή χορήγησης της GH η παρέμβαση είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της γλυκερόλης στο πλάσμα και των FFA, γλυκερόλης Ra, FFA Ra, και FFA Rd σε ηρεμία και κατά τη διάρκεια άσκησης. Η άλιπη μάζα σώματος μειώθηκε μετά από 3 μήνες από την διακοπή χορήγησης GH, αλλά το συνολικό σωματικό λίπος, το λίπος του κορμού, η περιφέρεια μέσης, και το άθροισμα του πάχους των δερματοπτυχών αυξήθηκε μετά από 3 μήνες διακοπής χορήγησης της GH (Gibney et al. 2003). Συνεπώς, καταλήγουμε ότι η απόσυρση της GH για 3 μήνες οδήγησε σε μείωση της απελευθέρωσης της γλυκερόλης και των FFA στην κυκλοφορία και της αφομοίωσης των FFA στους ιστούς κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης. Οι αλλαγές αυτές συνοδεύονται από μειωμένη άλιπη μάζα σώματος και αύξηση του συνολικού σώματος και του λίπους του κορμού (Gibney et al. 2003).

Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί εάν η μείωση κινητοποίησης του λίπους κατά τη διάρκεια της άσκησης συμβάλλει στη μειωμένη ικανότητα άσκησης και την αύξηση του σωματικού λίπους σε ενήλικες με ανεπάρκεια GH (Gibney et al., 2003). Στοιχεία δείχνουν ότι η άσκηση προκαλεί την αποδέσμευση (release) της GH, διεγείροντας την κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό σε ώρες μετά την άσκηση και ότι όταν αυτά είναι αυξημένα μπορούν να εμποδίσουν την απελευθέρωση της GH, υποδηλώνοντας ότι η

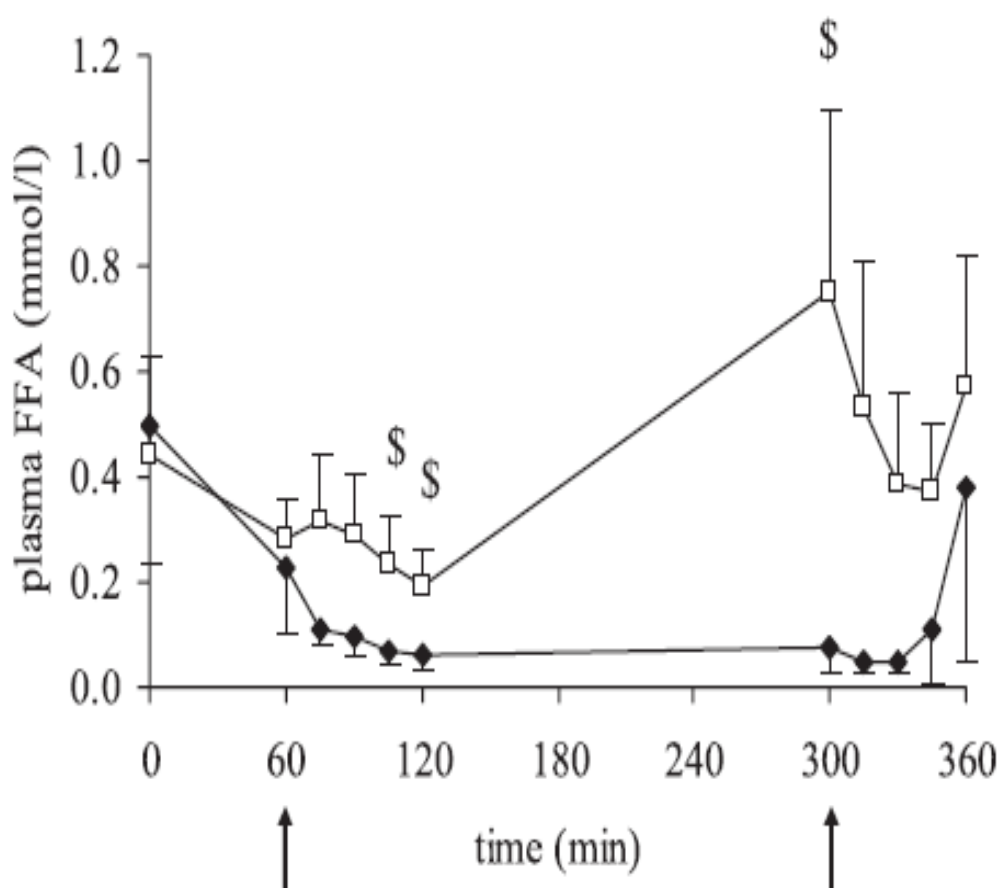
αλληλεπίδραση μεταξύ της GH και των ελεύθερων λιπαρών οξέων αποτελεί μέρος μίας συντονισμένης ρύθμισης (Gibney et al., 2003).



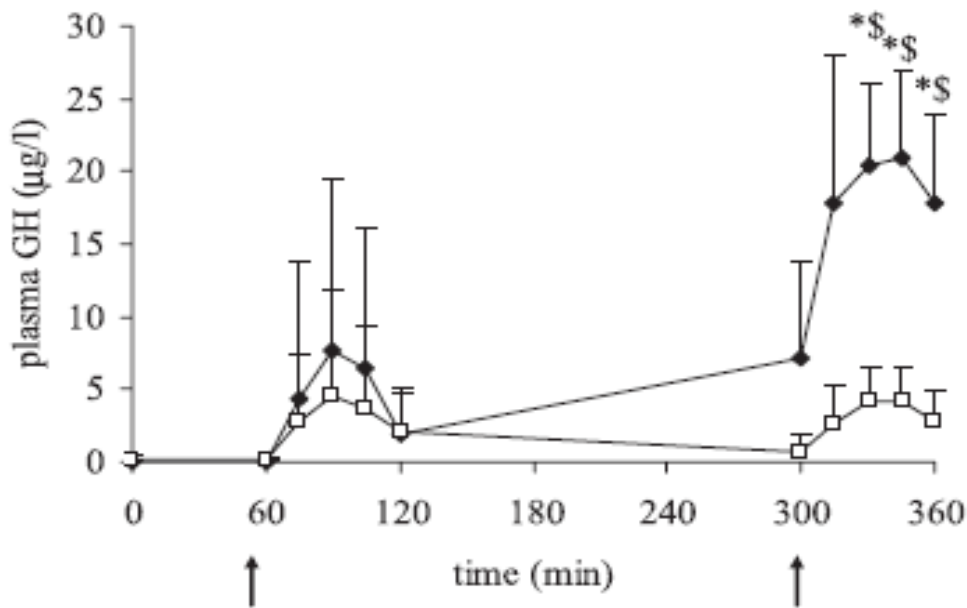
Εικόνα 9: Οι συγκεντρώσεις των FFA και της γλυκερόλης σε ανάπαυση, κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση αρχικά. Στα αριστερά απεικονίζονται οι συγκεντρώσεις αυτών σε τρίμηνη συνεχόμενη χορήγηση αποκατάστασης GH και στα δεξιά λαμβάνοντας εικονικό φάρμακο. Δ: Ομάδα ελέγχου, □: Ομάδα όπου έγινε 3-μηνη διακοπή χορήγησης αυξητικής ορμόνης (Gibney et al. 2003).

Ερευνητικά χρησιμοποιήθηκε νικοτινικό οξύ (NA) ως φαρμακευτική παρέμβαση για την έντονη καταστολή της λιπόλυσης σε μια μελέτη που προσπάθησε να εξετάσει την αλληλεπίδραση μεταξύ της GH και των FFA, για να διαπιστώσει εάν τα FFA του ορού έχουν αρνητικό ρόλο (μέσω ανάδρασης) στη ρύθμιση της έκλυσης GH κατά την άσκηση. Επτά μη παχύσαρκοι, υγιείς άνδρες εκτέλεσαν δύο δοκιμές, που αποτελούνταν από δύο μέγιστες επιταχύνσεις (sprint) των 30s σε κυκλοεργόμετρο, οι οποίες χωρίζονταν από 4 ώρες ανάρρωσης. Σε μια δοκιμή με νικοτινικό

οξύ (NA), οι συμμετέχοντες προσλαμβάνουν NA (1g 60 λεπτά πριν, και 0,5g, 60 και 180 λεπτά μετά την επιτάχυνση), ενώ παράλληλα διεξάγεται δοκιμή ελέγχου (Con). Συμπεραίνουμε από τη μελέτη αυτή ότι η καταστολή της λιπόλυσης έχει ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη ανταπόκριση της GH στη δεύτερη από τις δύο δοκιμές επιτάχυνσης (sprint), γεγονός που υποδηλώνει το ρόλο των ελεύθερων λιπαρών οξέων του ορού στον έλεγχο μέσω αρνητικής ανάδρασης στην απάντηση GH για επανάληψη της άσκησης (Stokes et al. 2008).



Εικόνα 10: Οι συγκεντρώσεις των FFA στον ορό σε ανάπαυση και κατά τη διάρκεια ανάρρωσης από το αγώνα δρόμου (σπριντ) 1 και σπριντ 2 (απεικονίζεται από τα βέλη) στην ομάδα που έλαβε νικοτινικό οξύ (closed symbols) και στην ομάδα ελέγχου (□),(Stokes et al. 2008).

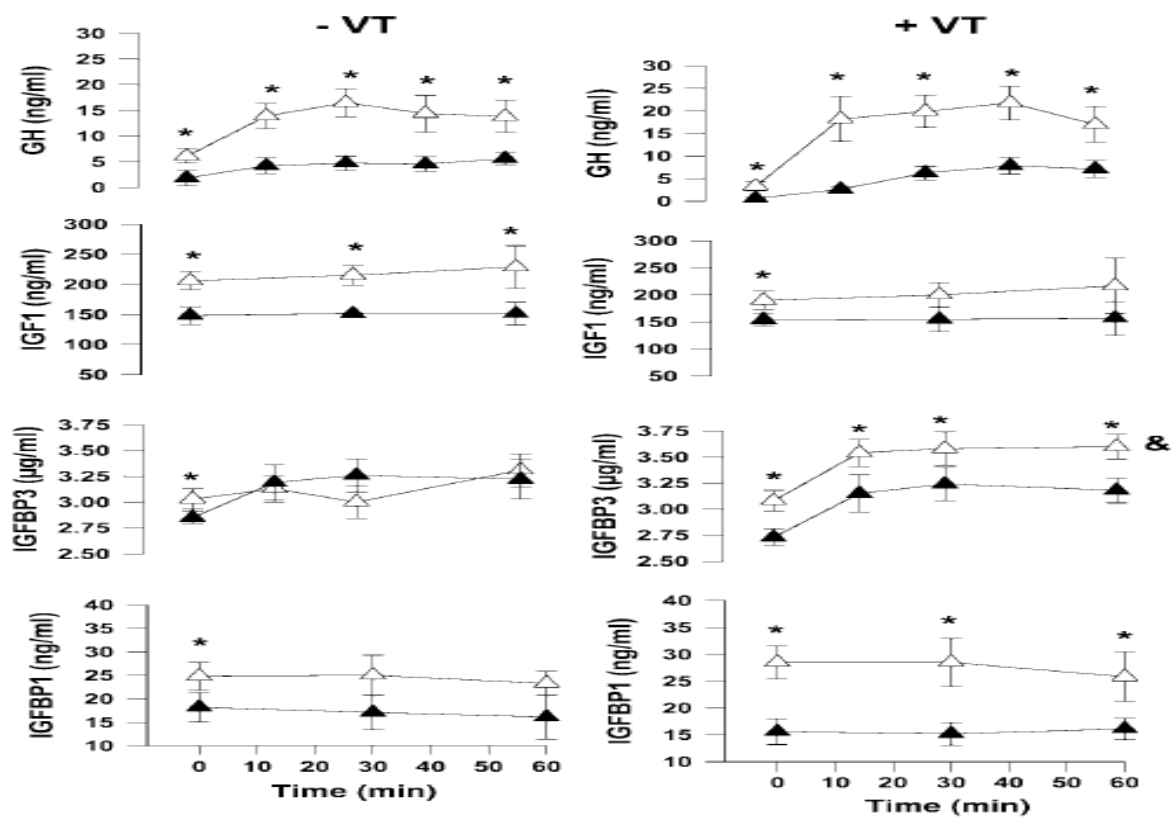


Εικόνα 11: Οι συγκεντρώσεις της GH στον ορό σε ανάπαυση και κατά τη διάρκεια ανάρρωσης από το σπριντ 1 και σπριντ 2 (απεικονίζεται από τα βέλη) σε νικοτινικό οξύ (closed symbols) και η δοκιμασία ελέγχου (□),(Stokes et al., 2008).

Όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των φύλων, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι οι γυναίκες έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις της αυξητικής ορμόνης από τους άνδρες. Αυτά τα ευρήματα έχουν επίσης αποδειχτεί από την απέκκριση των ούρων (Cappellin et al. 1999). Επιπλέον οι Wideman et al. μελέτησαν την επίδραση του φύλου στην απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης που προκαλείται από την άσκηση (Wideman et al. 1999). Κατά την αερόβια άσκηση ο χρόνος που φθάνει στο μέγιστο η συγκέντρωση αυξητικής ορμόνης είναι περίπου 30 λεπτά καθυστερημένη για άνδρες παρά σε γυναίκες αλλά οι τελευταίοι έδειξαν υψηλότερη συγκέντρωση αυξητικής ορμόνης ορού.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η απάντηση της αυξητικής ορμόνης στην άσκηση επηρεάζεται από την ηλικία. Πραγματοποιήθηκε μια έρευνα συγκρίνοντας τα επίπεδα της κυκλοφορούσας αυξητικής ορμόνης, όπως και των IGF-I, IGF-binding protein (IGFBP)-1 και IGFBP-3 ως απάντηση στην άσκηση αντοχής μεγάλης διάρκειας, συγκρίνοντας

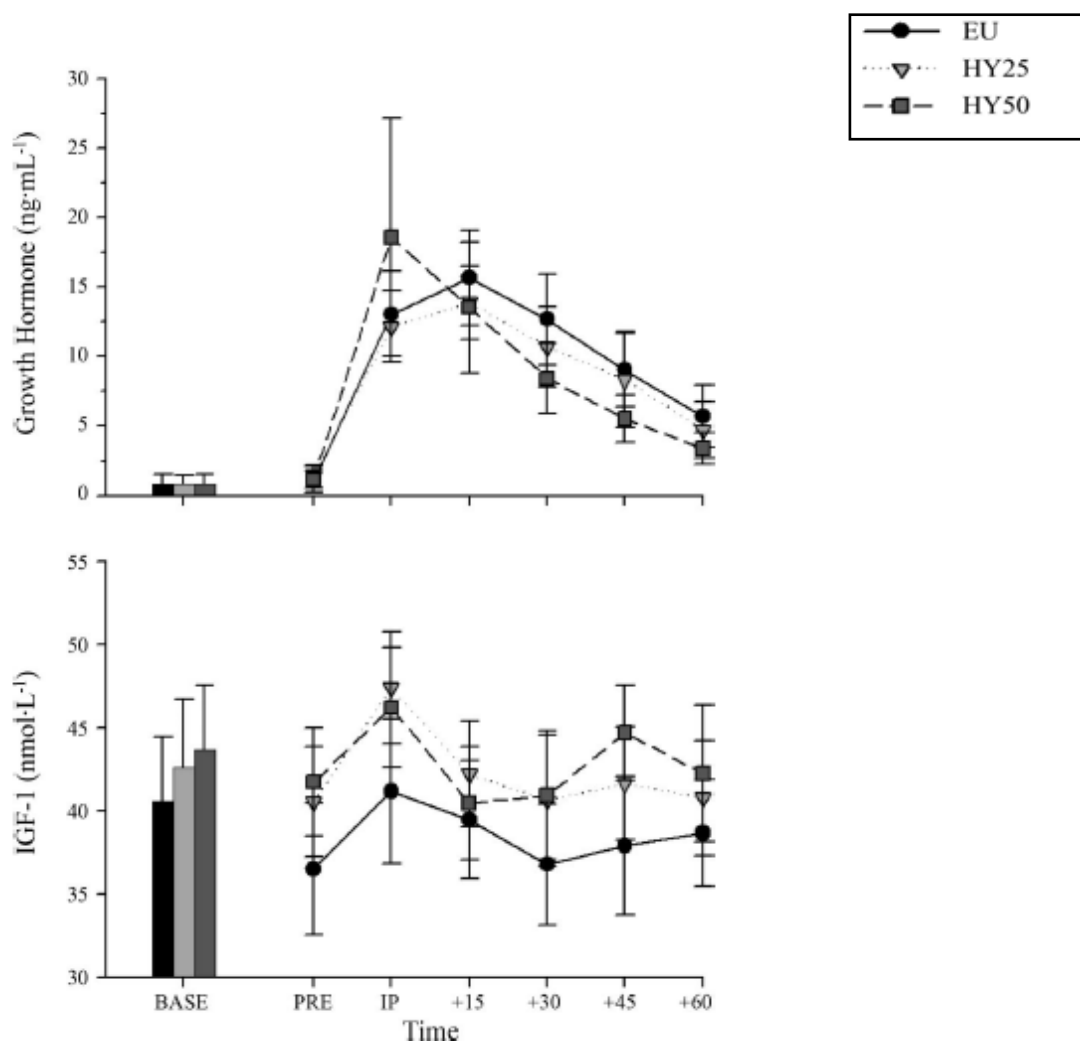
μεσήλικες άνδρες που διάγουν καθιστική ζωή (Sed) και άλλους που προπονούσαν (Tr). Κατά τη διάρκεια δυο δοκιμών των 60 λεπτών της ποδηλασίας που εκτελέστηκαν κάτω (-VT) και (+VT) άνω του αναπνευστικού ορίου, η ευαισθησία στην ινσουλίνη (SI), ήταν υψηλότερη στους Tr σε σχέση με τους Sed. Γενικά, η GH, ο IGF-I, και οι IGFBP-1 και -3 ήταν υψηλότερες σε Tr. Κατά τη διάρκεια της + VT, οι Tr είχαν τριπλάσια απάντηση GH, λαμβάνοντας υπόψη ότι το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα τους ήταν καλύτερα διατηρημένο. Η IGFBP-1 συσχετίστηκε με την ευαισθησία στην ινσουλίνη (S_I Insulin sensitivity). Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η προπόνηση αντοχής σε μεσήλικες άνδρες αυξάνει τη δραστηριότητα του συστήματος GH/IGF-I και προκαλεί τη βελτίωση της γλυκορύθμισης, τόσο σε κατάσταση ηρεμίας όσο και κατά τη διάρκεια υψηλής έντασης άσκησης αντοχής (Manetta et al. 2002).



Εικόνα 12: Οι συγκεντρώσεις της GH, IGF-I, και IGF-binding protein (IGFBP)-3 και -1 στο πλάσμα κατά την ανάπαυση και κατά τη διάρκεια 60 λεπτών σε κυκλοεργόμετρο, κάτω (-VT) ή άνω (+VT), όπου VT= ventilatory threshold, σε μεσήλικες προπονημένους σε ασκήσεις αντοχής (n= 7, Δ) και σε μεσήλικες άνδρες που πραγματοποιούν καθιστική ζωή (n = 7, ▲) (Manetta et al., 2002).

Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε την επίδραση της αφυδάτωσης στην απάντηση της αυξητικής ορμόνης και το αν αυτή επηρεάζεται ή όχι, άμεσα ή έμμεσα. Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για να εξετάσει την επίδραση της κατάστασης ενυδάτωσης στις ενδοκρινικές και μεταβολικές αντιδράσεις κατά την άσκηση αντοχής. Επτά υγιείς εκπαιδευόμενοι σε αντοχή άνδρες (ηλικίας: 23 ± 4 έτη, μάζας σώματος; $87,8 \pm 6,8$ kg, σωματικό λίπος: $11,5 \pm 5,2$ %) ολοκλήρωσαν τρεις πανομοιότυπες περιόδους άσκησης αντοχής σε διαφορετικές καταστάσεις υδάτωσης: ενυδατωμένοι (euhydrated ή EE), αφυδατωμένοι (hypohydrated) κατά 2,5% της μάζας του σώματος (HY25) και αφυδατωμένοι κατά 5,0% της μάζας του σώματος (HY50). Η κορτιζόλη, η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη, η τεστοστερόνη, η αυξητική ορμόνη, ο IGF-I, η ινσουλίνη, η γλυκόζη, το γαλακτικό, η γλυκερόλη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ενυδατωμένης ανάπαυσης, αμέσως πριν από την άσκηση αντοχής, αμέσως μετά το τέλος της άσκησης και κατά τη διάρκεια 60 λεπτών της ανάκαμψης/ανάρρωσης. Η μάζα σώματος μειώθηκε $0,2 \pm 0,4$, $2,4 \pm 0,4$, και $4.8 \pm 0,4$ % κατά τη διάρκεια της EE, της HY25 και της HY50, αντίστοιχα. Η αφυδάτωση οδηγεί σε σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων συγκεντρώσεων κορτιζόλης και νορεπινεφρίνης, σε εξασθενημένη απάντηση της τεστοστερόνης στην άσκηση, ενώ προκαλεί τροποποίηση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η αφυδάτωση μπορεί να οδηγήσει σε

τροποποίηση της ορμονικής και μεταβολικής απάντησης στην άσκηση αντοχής (Judelson et al. 2008).



Εικόνα 13: Η απάντηση της αυξητικής ορμόνης (άνω) και του IGF-I (insulin – like growth factor- I (κάτω) (means ± SE) στην αφυδάτωση και στην αντοχή της άσκησης (Judelson et al. 2008).

Πιο συγκεκριμένα, η αφυδάτωση απέτυχε να τροποποιήσει τις απαντήσεις της αυξητικής ορμόνης στην άσκηση, σε αντίθεση με προηγούμενη βιβλιογραφία που έδειχνε ότι αυξάνεται (Francesconi et al. 1984, Saini et al. 1990, Veselkova et al. 1988) ή μειώνεται (Peyreigne et al. 2001) η αυξητική ορμόνη κατά τη διάρκεια άσκησης αντοχής που όταν ενυπάρχει αφυδάτωση. Στη συγκεκριμένη έρευνα, η παρουσία

αφυδάτωσης απέτυχε άμεσα να επηρεάσει την αυξητική ορμόνη, αλλά ξεκάθαρα μεταβάλλει αρκετούς διεγέρτες της αυξητικής ορμόνης (όπως οι κατεχολαμίνες) και αναστολείς (η γλυκόζη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα) (Borer et al. 2003, Quabbe et al. 1991). Προφανώς, αυτές επηρεάζουν μεν αλλά βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ τους, και δεν σημειώνονται αλλαγές στην αυξητική ορμόνη. Τεκμηριωμένη έρευνα δείχνει ότι η αφυδάτωση προκαλεί αύξηση της αυξητικής ορμόνης (μετά από 140-180 min) άσκηση, σε θερμές συνθήκες (35 - 49 °C) (Francesconi et al. 1984, Saini et al. 1990) ή μέγιστης έντασης αερόβιας άσκησης (Veselkova et al. 1988).

Η μοναδική μελέτη που παρουσιάζει ότι η αφυδάτωση προκαλεί μείωση της έκκρισης αυξητικής ορμόνης (Peyreigne et al. 2001) διεξήχθη σε μικρής διάρκειας (40 λεπτά) άσκηση σε εύκρατες συνθήκες (25 °C), που πιθανόν περιορίζουν την απάντηση από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα αποτελέσματα που υποδηλώνουν ότι η αφυδάτωση επηρεάζει άμεσα το IGF-I, δυστυχώς, δεν στηρίζονται σε προηγούμενη έρευνα που να επιβεβαιώνει ή να διαψεύδει αυτή την υπόθεση. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μακράς διάρκειας, χαμηλής έντασης άσκηση αντοχής σε θερμές συνθήκες, γενικά τονώνει την απάντηση της αυξητικής ορμόνης (Francesconi et al. 1984, Saini et al. 1990, (Sawka et al. 2001). Ως συμπέρασμα όλων των παραπάνω, καταλήγουμε ότι η άσκηση είναι ένας φυσιολογικός διεγέρτης της αυξητικής ορμόνης και η έκκριση αυτής επηρεάζεται άμεσα και έμμεσα από ποικίλους παράγοντες όπως είναι η ηλικία, η σύσταση σώματος, από βιοχημικούς συντελεστές και επίσης επηρεάζεται από την κατάσταση ενυδάτωσης ή αφυδάτωσης του οργανισμού κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της άσκησης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΕΥΡΕΣΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η λειτουργία της αδενούπόφυσης συνίσταται στην έκκριση έξι ορμονών της αυξητικής (GH), της θυρεοειδοτρόπου (TSH), της προλακτίνης (PRL), της κορτικοτροπίνης (ACTH) και των γοναδοτροφινών FSH και LH. Η φυσιολογική εκκριτική λειτουργία των ορμονών αυτών και κατά συνέπεια της αδενούπόφυσης προϋποθέτει:

- α) την κανονική έκκριση κατά το 24ωρο των έξι ορμονών της,
- β) όπου υπάρχει ημερονύκτιος ή άλλος ρυθμός έκκρισης, κανονική διατήρηση του ρυθμού,
- γ) την ύπαρξη εκκριτικής εφεδρείας των ορμονών,
- δ) τη διατήρηση της κανονικής παλίνδρομης (μέσω ανάδρασης) ρύθμισης των υποφυσιακών ορμονών.

Η αυξητική ορμόνη εμφανίζεται στα φυσιολογικά άτομα «εκκριτικό κύμα» μετά από μια ώρα βαθύ ύπνου. Η ανεύρεση τιμών GH ≥ 10 ng/ml ύστερα από μια ώρα ύπνου δηλώνει κανονική έκκρισης, ενώ οι μικρότερες τιμές δεν σημαίνουν υποχρεωτικά ανεπάρκεια της GH. Ο έλεγχος της εκκριτικής εφεδρείας της αυξητικής ορμόνης είναι απαραίτητος για τη διαπίστωση της κανονικής έκκρισής της, δεδομένου ότι η στάθμη της στο αίμα εν ηρεμία δεν επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ φυσιολογικής λειτουργίας και ανεπάρκειας (Μπατρίνος, 1999).

Η εκκριτική εφεδρεία ελέγχεται με τις δοκιμασίες διέγερσης που για την αυξητική ορμόνη είναι αρκετές. Οι δοκιμασίες διέγερσης χωρίζονται σε δυο κατηγορίες, τις φυσιολογικές και τις φαρμακολογικές δοκιμές διέγερσης (Μπατρίνος, 1999).

Αιτιολογία ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης

Έχει υπολογιστεί σε διάφορες μελέτες ότι κοντό ανάστημα συσχετιζόμενο με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (GHD) συμβαίνει με συχνότητα 1 στις 4000 έως 1 στις 10000 γεννήσεις. Η ανεπαρκής έκκριση της GH μπορεί να είναι συγγενείς ή επίκτητη, μεμονωμένη (isolated growth hormone deficiency, IGHD) ή σε συνδυασμό με ανεπάρκεια και άλλων υποφυσιακών ορμονών (multiple pituitary hormone deficiency, MPHD).

Συγγενή αίτια ανεπάρκειας GH

- ✓ Γενετικά αίτια: Το γονίδιο GH1, που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της αυξητικής ορμόνης, είναι ένα από τα γονίδια που ταυτοποιήθηκαν. Υπολογίζεται ότι περίπου το 13-15% των ασθενών με μεμονωμένη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο GH1.
- ✓ Άλλες δραστηριότητες στο γονίδιο της GH, σχετίζονται με τη σύνθεση και τη δραστηριότητα της GH και οι οποίες μπορεί να είναι υπεύθυνες για τους διάφορους κλινικούς φαινοτύπους των ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.
- ✓ Συγγενείς ανωμαλίες στη διάπλαση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ): Αποτελούν σπάνια αίτια κοντού αναστήματος. Η απλασία ή υποπλασία της υπόφυσης προκαλεί βαριά ανεπάρκεια της GH, ανεπάρκεια των επινεφριδίων και υποθυρεοειδισμό. Κλινικά τα νεογνά αυτά παρουσιάζουν λήθαργο, υπογλυκαιμία, ίκτερο, κυάνωση, σπασμούς και μικρό πέος (Ντούμα, 2006).

Επίκτητα αίτια ανεπάρκειας GH

- ✓ Όγκοι εγκεφάλου (γλοίωμα, αστροκύτωμα, επενδύωμα)

- ✓ Όγκοι υποθαλάμου – υπόφυσης (κρανιοφαρυγγίωμα, γερμίνωμα, αμάρτωμα)
- ✓ Ακτινοβολία ΚΝΣ
- ✓ Τραύμα – περιγεννητική ασφυξία
- ✓ Αγγειακές βλάβες (έμφρακτα, ανευρύσματα)
- ✓ Ιστιοκύττωση
- ✓ Λοίμωξη ΚΝΣ (εγκεφαλίτιδα – μηνιγγίτιδα)
- ✓ Αιματολογικές παθήσεις (β- μεσογειακή, δρεπανοκυτταρική αναιμία)
- ✓ Αυτοανοσοποίηση (Ντούμα, 2006).

Ιδιοπαθή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης

Η ιδιοπαθής έλλειψη αυξητικής ορμόνης αποτελεί την πλειονότητα των περιπτώσεων με ανεπάρκεια GH (75%). Συχνά μπορεί να σχετίζεται σε κάποιες περιπτώσεις με περιγεννητικές βλάβες. Στο 30% των περιπτώσεων της ιδιοπαθούς ανεπάρκειας συνδυάζεται με ανεπάρκεια και άλλων ορμονών του πρόσθιου λοβού, όπως της TSH και ACTH και σπανιότερα των γοναδοτροπινών (Ντούμα, 2006).

Νευροεκκριτική δυσλειτουργία στην έκκριση της GH (GHND)

Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα, καθυστερημένη οστική ηλικία, φυσιολογική απάντηση GH στις δοκιμασίες διέγερσης, ελαττωμένη 24ωρη έκκριση της GH και χαμηλά επίπεδα IGF-I. Μετά τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης παρατηρούνται θετικά αποτελέσματα (Ντούμα, 2006).

Παροδική ανεπάρκεια GH

Το ψυχοκοινωνικό κοντό ανάστημα χαρακτηρίζεται από κοντό ανάστημα ή και καθυστέρηση της εφηβείας. Απαντά σε όλες τις ηλικίες, βρεφική έως εφηβική και σε όλες τις κοινωνικοοικονομικές ομάδες.

Αίτια παροδικής ανεπάρκειας GH:

- ✓ Υποθυρεοειδισμός
- ✓ Προ εφηβείας
- ✓ Σύνδρομο Cushing
- ✓ Ψυχοκοινωνική αποστέρηση (Ντούμα, 2006).

Πιο αναλυτικά, μια φυσιολογική δοκιμασία διέγερσης είναι η δοκιμασία της άσκησης όπου το άτομο υποβάλλεται σε έντονη άσκηση επί 15 λεπτά και μέτρηση της αυξητικής ορμόνης στο 0, 15, 30, 45 λεπτά μετά την άσκηση. Αυτή η δοκιμασία ενδείκνυται σε άτομα χωρίς καρδιακά ή άλλα προβλήματα (π.χ. άσθμα). Η ηπιότερη φυσιολογική δοκιμασία διέγερσης είναι ο ύπνος όπου κατά τη διάρκεια αυτού μετράται η GH με ενδοφλέβιο καθετήρα ύστερα από 30 και 60 λεπτά ύπνου. Αξία έχει μόνο η θετική απάντηση διότι η μειωμένη ή αρνητική απάντηση μπορεί να εμφανισθεί σε σημαντικό ποσοστό του φυσιολογικού πληθυσμού. (Μπατρίνος, 1999)

Οι φαρμακολογικές δοκιμές διέγερσης της αυξητικής ορμόνης είναι:

- ✓ Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης (insulin tolerance test, ITT)
- ✓ Έγχυση GHRH + αργινίνης (ARG)
- ✓ Έγχυση GHRH+ γκρελίνης
- ✓ Έγχυση GHRH + GHRP-6 (ή εναλλακτικά hexarelin)
- ✓ Χορήγηση αργινίνης (ARG) μόνη της
- ✓ Χορήγηση GHRH μόνη της
- ✓ L-dopa

- ✓ Δοκιμασία διέγερσης γλυκαγόνης (glucagon stimulation test, GST)
- ✓ Δοκιμασία κλονιδίνης (Ντούμα, 2006).

Η κάθε δοκιμασία διέγερσης έχει τα δικά της όρια (limits) και σημεία αποκοπής (cut-offs), εντοπίζονται με μοναδικά ποσοστά εξειδίκευσης (specificity) και ευαισθησίας (sensitivity) που επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες στις δοκιμές (π.χ. από τον αριθμό του πληθυσμού, το ποσοστό ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης στους ενήλικες, στα παιδιά κ.λπ.) (Baumann 2004).

Παρακάτω θα αναφερθούμε πιο αναλυτικά στις φαρμακολογικές δοκιμασίες διέγερσης της αυξητικής ορμόνης στην ενήλικη ζωή αλλά και τη χρήση τους στην παιδική ηλικία. Για τον εντοπισμό των ατόμων με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης έχουν διατυπωθεί ορισμένες συστάσεις, το 1997 από την «GH Research Society Consensus» σχετικά με τη διάγνωση της GHD των ενηλίκων και είναι τα ακόλουθα:

1) Η σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης θα πρέπει να καθοριστεί βιοχημικά μέσα σε ένα κατάλληλο κλινικό πλαίσιο.

2) Για αξιολόγηση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης πρέπει να εξεταστούν οι ασθενείς με στοιχεία υποθαλαμικής – υποφυσιακής νόσου, τα άτομα τα οποία είχαν δεχθεί κρανιακή ακτινοβολή, ή ασθενείς με ανεπάρκεια GH με έναρξη στην παιδική ηλικία. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία θα πρέπει να επανελεγχθούν ως ενήλικες πριν από την ένταξή τους στη διαδικασία μακροπρόθεσμης αποκατάστασης GH.

3) Η διάγνωση των ενηλίκων με ανεπάρκεια GH στηρίζεται ιδιαίτερα σε δοκιμές πρόκλησης της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης.

4) Επί του παρόντος, η δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη (ITT) είναι το διαγνωστικό test επιλογής. Υπό την προϋπόθεση να επιτευχθεί

επαρκής υπογλυκαιμία, η δοκιμή αυτή διακρίνει την ανεπάρκεια GH από την μειωμένη έκκριση της GH που συνοδεύει τη φυσιολογική γήρανση και την παχυσαρκία. Η δοκιμή αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανησυχητικές ηλεκτρο-καρδιογραφικές ενδείξεις ή ιστορικό από ισχαιμική καρδιακή νόσο ή σε ασθενείς με επιληπτικές διαταραχές. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις προφυλάξεις, η δοκιμή ανοχής στην ινσουλίνη είναι ασφαλής, ωστόσο, υπάρχει λιγότερη κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών.

5) Τα περισσότερα φυσιολογικά άτομα ανταποκρίνονται στην υπογλυκαιμία που προκαλείται από ινσουλίνη με μέγιστη τιμή συγκέντρωσης της GH μεγαλύτερη από 5 $\mu\text{g/l}$. Σοβαρή ανεπάρκεια της GH ορίζεται όταν η απάντηση της μέγιστης τιμής της GH σε υπογλυκαιμία είναι μικρότερη του 3 $\mu\text{g/l}$. Αυτές οι τιμές καθορισμού/αποκοπής (κατώφλι, cut-off) καθορίστηκαν με ραδιοδοκιμασίες GH. Όμως, τα ανοσολογικά αποτελέσματα της GH ποικίλουν μεταξύ των διαφόρων τεχνικών μεθόδων και ως εκ τούτου, η τιμή αποκοπής μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί κατάλληλα. Σε ασθενείς με αντενδείξεις στην δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη, οι εναλλακτικές δοκιμασίες διέγερσης της έκκρισης της GH, πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες τιμές αποκοπής.

6) Επί του παρόντος, η συνδυασμένη χορήγηση της αργινίνης και της GHRH είναι η πιο πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση.

7) Η χορήγηση της αργινίνης (ARG) μόνο ή της γλυκαγόνης (GLU) μόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αλλά οι δοκιμές αυτές έχουν λιγότερο καθιερωμένη διαγνωστική αξία σε σύγκριση με την δοκιμή ανοχής ινσουλίνης. Άλλες διεγερτικές δοκιμασίες μπορούν να αποδειχθούν χρήσιμες, αλλά απαιτούν περαιτέρω επικύρωση. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η δοκιμή κλονιδίνης είναι λιγότερο χρήσιμη.

8) Οι συγκεντρώσεις του IGF-I είναι χρήσιμες μόνο εάν είναι διαθέσιμα τα φυσιολογικά όρια προσαρμοζόμενα με την ηλικία. Στους ενήλικες, σε φυσιολογικά επίπεδα ορού του IGF-I δεν αποκλείεται η διάγνωση της ανεπάρκειας GH. Ο IGF-I του ορού, κάτω από τα φυσιολογικά με βάση το σύνηθες εύρος τιμών δείχνει ανεπάρκεια της GH, που σε απουσία άλλων συνθηκών είναι γνωστό ότι μειώνει τα επίπεδα του IGF-I στον ορό. Με την παρουσία πολλαπλών (δύο ή περισσότερων) ελλείψεων υποφυσιακών ορμονών, ένα χαμηλό επίπεδο ορού του IGF-I, υποδεικνύει υψηλή πιθανότητα ανεπάρκειας της GH. Ωστόσο, συνιστάται η διάγνωση της ανεπάρκειας GH των ενηλίκων να επιβεβαιώνεται με δοκιμασία διέγερσης απελευθέρωσης GH (Gasco et al. 2008).

Δοκιμασία Ανοχής Ινσουλίνης (ITT)

Η δοκιμασία ITT θεωρείται ως ο χρυσός κανόνας (gold standard) και έχει ονομαστεί ως η «δοκιμασία επιλογής όπου η δοκιμασία αυτή διακρίνει την ανεπάρκεια της GH από τη μειωμένη έκκριση της GH που συνοδεύει τη φυσιολογική γήρανση και την παχυσαρκία» (Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency, Aimaretti 2000b, Biller 2002).

Οι εναλλακτικές δοκιμασίες διέγερσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με κατάλληλα όρια διακοπής. Μεταξύ "κλασσικών" εναλλακτικών δοκιμών στην ITT, είναι η γλυκαγόνη καθώς και η δοκιμή αργινίνης (ARG), έχουν αποδειχτεί ως οι καλύτερες, αν και ο χρόνος αναμονής είναι μεγαλύτερος για επικύρωση στην ύπαρξη ανεπάρκειας (Gomez 2002, Conceicao 2003).

Δοκιμασία Γλυκαγόνης

Η δοκιμή διέγερσης με γλυκαγόνη έχει επιβεβαιωθεί ως μια αξιόπιστη διαγνωστική δοκιμή και το επίπεδο αποκοπής των 3 μg/l δείχνει τον καλύτερο συνδυασμό της ευαισθησίας (100 και 97%, αντίστοιχα, σε δύο διαφορετικές μελέτες) και ειδικότητας (100 και 88%, αντίστοιχα σε δύο διαφορετικές μελέτες) (Gomez 2002, Conceicao 2003). Πράγματι, η δράση απελευθέρωσης της GH από γλυκαγόνη είναι, τουλάχιστον, ίση με αυτή της ITT (Aimaretti 2000a). Αυτή η δοκιμή χρησιμοποιείται ευρέως και το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να τη θεωρεί τόσο αξιόπιστη όσο και την ITT.

Δοκιμασία Αργινίνης

Η δοκιμή ARG μόνη της δεν πρέπει να θεωρείται ως αξιόπιστη εναλλακτική δοκιμή για τη διάγνωση της GHD ενηλίκων αλλά σε συνδυασμό με τη GHRH (Gasco et al. 2008)

Έγχυση GHRH +ARG

Στις κατευθυντήριες γραμμές του 1997 ο συνδυασμός χορήγησης ARG και GHRH ορίστηκε ως η πιο πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση σε σχέση με το ITT. Η δήλωση αυτή θα πρέπει να προσδιοριστεί λαμβάνοντας υπόψη ότι η δοκιμή GHRH +ARG έχει πλέον επικυρωθεί. Έχει αποδειχθεί από τους Aimaretti et al. (1998) ότι η δοκιμή GHRH + ARG φαίνεται να λειτουργεί σε ενήλικες ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης διακρίνοντάς τους από φυσιολογικά άτομα και είναι τουλάχιστον τόσο ευαίσθητη όσο η ITT, με την προϋπόθεση ότι λαμβάνονται υπόψη τα κατάλληλα όρια αποκοπής. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης, την αυστηρή θετική συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης τιμής απάντησης της GH σε σχέση με τη δοκιμή GHRH +ARG και το ITT σε υπο-υποφυσιακούς ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης

(Aimaretti, 1998). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι, χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα όρια αποκοπής, η δοκιμή GHRH + ARG είναι τόσο αξιόπιστη όσο το ITT για επανέλεγχο ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με rhGH στην παιδική ηλικία (Aimaretti 2000b). Η σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης κατά την ενηλικίωση επιβεβαιώθηκε από τη δοκιμή GHRH +ARG καθώς και από το ITT σε περισσότερο από το 90% των ασθενών με οργανική ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και σε περισσότερους από το 50% των ασθενών που είχαν διαγνωστεί με σοβαρή, ιδιοπαθή, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (Aimaretti et al. 2000).

Έγχυση GHRH+ γκρελίνης

Μια άλλη δοκιμή πρόκλησης της έκκρισης, που έχει προταθεί και μελετηθεί εκτενώς είναι η ένωση της GHRH με συνθετικά εκκριταγωγά της αυξητικής ορμόνης (GHS), όπως τα GHRP-6 και GHRP-2 (Ghigo 2001, Amaretti 2000a). Αυτό σε συνδυαστική δοκιμή αντιπροσωπεύει την ίδια προσέγγιση της χρήσης GHRH σε συνδυασμό με ARG όπου το αμινοξύ αντικαθίσταται από ένα συνθετικό GHS (Ghigo 2000). Όπως η ARG, τα GHS και η GHRH έχουν μια πραγματική συνεργατική δράση στην απελευθέρωση της GH (Ghigo 2001, Amaretti 2000a). Όπως ο συνδυασμός GHRH +ARG, ο συνδυασμός GHRH + GHRP-6 έδειξε καλή ενδο-ατομική επαναληψιμότητα (Porovic, 2004), είναι εν μέρει ανθεκτικός στην ανασταλτική δράση της γλυκόζης και του φορτίου των ελεύθερων λιπαρών οξέων καθώς και της ανασυνδυασμένης αυξητικής ορμόνης (rhGH) (Ghigo 2001). Η απάντηση της GH στην χορήγηση GHRH + GHS εξαρτάται από τη γήρανση και μειώνεται σε ηλικιωμένα άτομα (Ghigo 2000), ενώ είναι πιθανό να σχετίζεται αρνητικά με το δείκτη μάζα σώματος (ΔΜΣ) και να μειώνεται σε παχύσαρκους ασθενείς (Cordido 2003, Haijma 2005, Kelestimur 2006, Cordido 1993). Επιπλέον,

σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, η δοκιμή αυτή είναι τόσο αξιόπιστη όσο το ITT και η χορήγηση GHRH + ARG, αν και αναφέρεται σε διαφορετικά όρια αποκοπής (cut-off) σε κάθε δοκιμασία (Casperi 1999). Σε μια άλλη μελέτη, η χορήγηση GHRH + GHRP-2 έδειξε ότι η διαγνωστική της αξιοπιστία είναι υψηλή με εξειδίκευση 100% και με 78,6% ευαισθησία, ακόμη και λαμβάνοντας υπόψη μόνο τη μέτρηση της GH σε 30 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (Mahajan 2000). Η ίδια η γκρελίνη, ο φυσικός συνδέτης του υποδοχέα GHS, είναι πιθανό να αντιπροσωπεύει μια καλή δοκιμασία διέγερσης (Aimaretti 2002), αλλά τα σχετικά πειραματικά δεδομένα είναι ακόμα ελλιπή. Η αξιοπιστία των δοκιμών με GHRH + GHRP-6 έχει πιο ευρέως επικυρωθεί σε σύγκριση με την ITT από το Popovic (2000). Παρόμοια με τη χορήγηση GHRH + ARG, η χορήγηση GHRH + GHRP-6 δείχνει πολύ καλό προφίλ ασφάλειας και χωρίς αντενδείξεις (Popovic et al. 2000, 2003). Επιπλέον, οι δοκιμές αυτές μπορεί να πραγματοποιούνται με συνοπτική διαδικασία για την αξιολόγηση των επιπέδων της GH σε ένα ενιαίο χρονικό σημείο και σε μία μόνο συνεδρία (Leal et al. 2002). Όπως η GHRH δρα άμεσα για την υπόφυση, η χορήγησή της ακόμα και σε συνδυασμό με την GHRP-6 ή την αργινίνη μπορούν να προκαλέσουν μια πιο ξεκάθαρη απάντηση της GH ακόμη και σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που οφείλεται σε υποθαλαμική έλλειψη της GHRH (Darzy et al. 2003, Popovic et al. 2002).

Δοκιμασία L-Dopa

Η δοκιμασία L-Dopa (λεβαντόπα) συνίσταται στη χορήγηση δια του στόματος 500ng στους ενήλικες και στα παιδιά 10ng/kg, ταυτόχρονα πραγματοποιώντας μέτρηση της αυξητικής ορμόνης στις 0, 1, 2 και 3 ώρες. Ο ασθενής πρέπει να παραμείνει κλινήρης ή καθιστός (Μπατρίνος

1999). Ο μηχανισμός δράσης της L-dopa είναι να διεγείρει την έκκριση GH πιθανώς όχι μόνο αυξάνοντας την απελευθέρωση της GHRH, αλλά μειώνοντας την απελευθέρωση της σωματοστατίνης από τον υποθάλαμο (Masuda et al.1990).

Δοκιμασία Κλονιδίνης

Η δοκιμασία της κλονιδίνης φαίνεται να είναι πιο ισχυρό εκκριταγωγό ερέθισμα σε παιδιά παρά σε ενήλικες, όπου αναφέρεται ως ένα ασθενές ερέθισμα. Η απόλυτη απάντηση της GH σε αυτά τα προκλητά ερεθίσματα ποικίλλει ανάλογα με τη χρήση δοκιμασίας της αυξητικής ορμόνης (Baumann 2004).

Πραγματοποιώντας μια μελέτη για την ευαισθησία και την ειδικότητα των αναφερθέντων δοκιμών που χρησιμοποιούνται σήμερα στις Ηνωμένες Πολιτείες στους ενήλικες και αναπτύσσοντας διαγνωστικά σημεία αποκοπής (cut-off) για κάθε μια από αυτές τις δοκιμές βγήκαν ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα (Biller et al. 2002). Συγκροτήθηκαν τρεις ομάδες, μια είναι η ομάδα ελέγχου, η άλλη ασθενείς με ενήλικη έναρξη της νόσου υποθαλάμου- υπόφυσης και με πολλαπλές ελλείψεις ορμονών. Οι ομάδες μελετήθηκαν σε σύγκριση με την ηλικία, το φύλο, την κατάσταση των οιστρογόνων και το δείκτη μάζα σώματος. Το καταληκτικό σημείο ήταν η μέγιστη τιμή του ορού της απάντησης της GH σε πέντε διεγερτικές δοκιμασίες της GH χορηγούμενες σε τυχαία σειρά πέντε ξεχωριστών επισκέψεων: ITT, αργινίνη (ARG), λεβοντόπα (L-DOPA), ARG + L-Dopa και GHRH + ARG. Η συγκέντρωση του IGF-I στον ορό μετρήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις. Για τους σκοπούς της ανάλυσης, οι ασθενείς με πολλαπλές ελλείψεις ορμονών της υπόφυσης θεωρήθηκαν ότι έχουν έλλειψη της GH. Συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι η διάγνωση των ενηλίκων με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης μπορεί

να γίνει χωρίς να πραγματοποιηθεί η δοκιμή ITT, με την προϋπόθεση ότι χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα σημεία αποκοπής. Η δοκιμή GHRH + ARG αντιπροσωπεύει μια εξαιρετική εναλλακτική λύση από το ITT για τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε ενήλικες (Biller et al. 2002). Σε άλλες μελέτες, συγκρίνοντας τις δοκιμές διέγερσης μεταξύ τους και έχοντας ως gold standard τη δοκιμή ανοχής της ινσουλίνης διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση της αργινίνης μόνης της (Rahim et al. 1996, Baum et al. 1996), η χορήγηση της GHRH μόνης της (Ghigo et al., 1996a) και η δοκιμή γλυκαγόνης έχουν λιγότερη διαγνωστική αξία από την ITT (Rahim et al. 1996, Baum et al., 1996). Επιπλέον, η κλονιδίνη είναι λιγότερο αξιόπιστη από τη δοκιμή ITT (Rahim et al. 1996, Ghigo et al. 1996a). Η δοκιμή της GHRH + ARG είναι τόσο αξιόπιστη όσο και η ITT και μπορεί να είναι μια καλή λύση αντικατάστασης της δοκιμασίας αναφοράς με το συνδυασμό ορμόνης και αμινοξέος (Ghigo et al. 1998).

Ένα μείζον θέμα για την ιατρική είναι το ερώτημα ποιοι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν; Για την κλινική διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, τίθεται θέμα μετά την διάγνωση των σκελετικών δυσπλασιών, των γενετικών ασθενειών όπως το σύνδρομο Turner, άλλων ενδοκρινοπαθειών, οποιασδήποτε χρόνιας ή συστηματικής κατάστασης που θα μπορούσε να εξηγήσει τη δυσκολία ή τη καθυστέρηση της ανάπτυξης: το ιστορικό, τα φυσικά ευρήματα και τα αναπτυξιακά δεδομένα μπορούν να ληφθούν ως σημάδια ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης (GH Research Society 2000). Υπάρχουν κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν την έλλειψη GH όπως είναι η παρουσία (1) οικογενειακού ιστορικού της ανεπάρκειας GH ή στενής συγγένειας μεταξύ των γονέων, (2) ιστορικό προγεννητικού τραύματος ή υπογλυκαιμίας, ο παρατεταμένος ίκτερος, (3) ανωμαλίες διάπλασης, (4) ιστορικό κρανιακής ακτινοβολίας, ενδοκρανιακές βλάβες, τραύμα στο κεφάλι,

λοίμωξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και πολλαπλή υποφυσιακή ορμονική ανεπάρκεια, έχουν προταθεί και γίνει αποδεκτά ως ενδεικτικά της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. Αναπτυξιακά ευρήματα έγιναν αποδεκτά από την «Growth Hormone Society» (GHS) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας (ESPE) ως χαρακτηριστικά στοιχεία για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της GH, η οποία πρέπει να επιβεβαιωθεί και περιλαμβάνουν:

1. Υπερβολική έλλειψη ανάπτυξης (ύψος για την ηλικία $< - 3$ SD) χωρίς αποχρώντα λόγο.
2. Μεσαία έλλειψη (ύψος για την ηλικία μεταξύ -2 SD και -3 SD) με:
 - α) η ταχύτητα ανάπτυξης μικρότερη από την 25η εκατοστιαία θέση ή σε παιδιά ηλικίας > 2 ετών, μείωση της τάξης του $> 0,5$ SDS σε ύψος, μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης.
 - β) μια προβλεπόμενη τιμή ύψους μικρότερη από ό, τι το ύψος-στόχο κατά $1,5$ SD (περίπου 9-10 cm)
3. Αργή ταχύτητα ανάπτυξης (< 2 SD) για πάνω από 1 έτους ή $< 1,5$ SD σε χρόνο άνω των δύο ετών (Lo et al. 2002, Low et a. 2001).

Για τη διάγνωση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε νεογέννητα, τα επίπεδα της GH στον ορό κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής είναι > 20 $\mu\text{g/L}$ (Lo et al. 2002, Low et a. 2001). Οι τιμές του IGF-I είναι σχετικά χαμηλές, αλλά έχει αποδειχθεί ότι κατά τη βρεφική ηλικία, οι τιμές του IGF-I είναι χαμηλότερες από -2 SD για την εκάστοτε ηλικία, που υποδηλώνουν ανεπάρκεια της GH. Οι Miller et al. (1992) αναφέρουν ότι τα πρότυπα έκκρισης της GH σε νεογνά, μελετήθηκαν άμεσα (28,2 ώρες μετά τη γέννηση) ή σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία (74,8 ώρες μετά τη γέννηση). Η απελευθέρωση της GH ήταν παλμική, με φθίνουσα συχνότητα, μέγιστες και κατώτερες τιμές παλμών σε μεγαλύτερα νεογνά.

Ο μέσος όρος της κατώτερης τιμής της GH ήταν 13-23 ng/mL, δηλαδή πολύ υψηλότερος από τα παιδιά και τους εφήβους. Τα επίπεδα της GH συχνά μετριούνται σε μία υπογλυκαιμία και έχουν επίπεδο που είναι περίπου 30 ng/dL (Bozzola et al. 1996). Οι Bhala et al. (1998) απέδειξαν ότι σε ένα επιλεγμένο πληθυσμό, η IGFBP-3 είναι ένας χρήσιμος δείκτης της GHD. Τα επίπεδα της IGFBP-2 μπορεί να έχουν διαγνωστικό ρόλο σε βρέφη επίσης (Smith et al. 1993). Οι δοκιμές διέγερσης της GH σε αυτόν τον πληθυσμό είναι γενικά δύσκολο να ερμηνευθούν.

Στο παρελθόν, τα 3 ng/mL ήταν το όριο αποκοπής που χρησιμοποιούνταν συνήθως. Οι Kaplan et al. (1968) μελέτησαν 134 προεφηβικά κοντά παιδιά και 10 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Πενήντα τρία άτομα είχαν υπο-υποφυσισμό (16 έλλειψη μίας ορμόνης, 19 πολλαπλές ελλείψεις ορμονών, 15 οργανικές βλάβες, 3 άποιο διαβήτη), ενώ οι υπόλοιποι είχαν "αρχέγονο" νανισμό, με χαμηλό ανάστημα, ή καθυστερημένη εφηβεία. Ο καθένας υποβλήθηκε σε δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη. Η μέση απόκριση της GH στην πρόκληση ήταν 2,5 ng/mL σε 52 από 53 παιδιά με υπο-υποφυσισμό, ήταν 12,4 ng/ml στα 10 ελεγχόμενα άτομα (ομάδα ελέγχου), ήταν 12,5 ng/mL σε 20 παιδιά κοντού αναστήματος, ήταν 11,8 ng/mL σε πέντε παιδιά με καθυστερημένη εφηβεία και 7,0 ng/mL σε έντεκα παιδιά με διάφορες διαταραχές (νεφρικές/γαστροεντερικές ανωμαλίες, σύνδρομο Cushing, χρόνια ασθένεια, δυσασπορρόφηση, κλπ.). Η διαφορά μεταξύ αυτών με υπο-υποφυσισμό και των άλλων διαταραχών ήταν τόσο στατιστικά και κλινικά σημαντική και τονίζοντας την εγκυρότητα της θέσπισης τιμής αποκοπής σημαντικά χαμηλότερης από τα 10 ng/mL που χρησιμοποιούνται συνήθως σήμερα. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αποδειχθεί σε ενήλικες, στους οποίους το όριο είναι 3 ng/mL και ακόμα συνήθως χρησιμοποιείται για την διάγνωση

(Hoffman et al. 1994). Σήμερα, περίπου το 70% της παιδιατρικής ενδοκρινολογίας χρησιμοποιούν ως όριο το 10 ng/mL (Wyatt et al. 1995). Αυτό το αυθαίρετο όριο έχει υπονομεύσει την ήδη περιορισμένη χρησιμότητα του τεστ, δίνοντας ψευδή θετικά αποτελέσματα. Το υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων των δοκιμών αποκαλύπτεται όταν παιδιά χωρίς GHD, και με φυσιολογική ταχύτητα ανάπτυξης, υποβληθούν σε εξέταση διέγερσης έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (Kaplan et al. 1968).

Οι Ghigo et al. (1996a) δείχνουν ότι η απάντηση της GH μετά από μια σειρά από προκλητά ερεθίσματα, συχνά δεν κατορθώνουν να αυξήσουν τα επίπεδα της GH άνω των 70-10 ng/mL σε 472 παιδιά χωρίς διάγνωση GHD και με φυσιολογική ταχύτητα ανάπτυξης. Η ελάχιστη ανταπόκριση στις δοκιμές σε αυτά τα παιδιά χωρίς GHD κυμαίνονται, ανάλογα με τα ιδιαίτερα ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται, μεταξύ 0,5-3,8 ng/mL. Το 23 έως 36% των ασθενών που έλαβαν αργινίνη, κλονιδίνη, L-dopa ή γλυκαγόνης παρουσίασαν απάντηση της GH μικρότερη από 10 ng/mL. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι "τα ευρήματα της τόσο χαμηλής απάντησης της GH σε φυσιολογικά άτομα καθιστά αυτές τις δοκιμές ακατάλληλες για τη διάκριση μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και των ατόμων με GHD" (Ghigo et al. 1996a). Άλλες μελέτες έδειξαν παρόμοια ποσοστά ψευδών θετικών αποτελεσμάτων (Hoeck et al. 1995, Zadik et al. 1990, Hoffman et al. 1994, Rahim et al. 1996).

Οι κλινικοί γιατροί στις ΗΠΑ συνεχίζουν να χρησιμοποιούν για κατώφλι απάντησης τιμές μικρότερες από τα 10 ng/mL για τη διάγνωση της GHD (Tillmann et al. 1997, Ghigo et al. 1996a). Αν η δοκιμή διέγερσης της αυξητικής ορμόνης πρέπει να χρησιμοποιηθεί, ένα κατάλληλο χαμηλότερο όριο αποκοπής (3-5 ng/mL) για τη διάγνωση της GHD θα

πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Έχουν εντοπιστεί ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν την ακρίβεια της διέγερσης της αυξητικής ορμόνης. Ο Carel et al. (1997) αναθεώρησε τα αποτελέσματα της δοκιμής διέγερσης της GH σε 3.233 παιδιά που έλαβαν θεραπεία με GH. Η ηλικία, η εφηβεία, και το ύψος SDS σχετίζονταν θετικά με τα μέγιστα επίπεδα GH, ενώ το βάρος SDS και ο γενετικός στόχος ύψους SDS συσχετίζονται αρνητικά. Αυτοί οι ποικίλοι παράγοντες επηρεάζουν τη μέγιστη τιμή απάντησης της GH.

Οι εξετάσεις διέγερσης της αυξητικής ορμόνης είναι ασφαλείς και φθηνές;

Οι δοκιμές διέγερσης της GH δεν είναι χωρίς κινδύνους. Η χρήση ινσουλίνης ως δοκιμή διέγερσης μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμικές επιληπτικές κρίσεις. Μελέτες σε μικρά παιδιά με διαβήτη έχουν δείξει τις αρνητικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στις υπογλυκαιμικές επιληπτικές κρίσεις και στη γνωστική λειτουργία (Kaufman et al. 1999, Rovet et al. 1999). Οι Galloway et al. (2002) χρησιμοποίησαν ένα αυστηρό πρωτόκολλο για τις δοκιμές ανοχής στην ινσουλίνη με 550 παιδιά και δεν ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρά τις καθησυχαστικές αναφορές, έχουν υπάρξει δύο αναφορές θανάτου και μία αναφορά για νευρολογικές βλάβες μετά τη δοκιμή διέγερσης με ινσουλίνη (Shah et al. 1992). Η διέγερση με κλονιδίνη έχει επίσης συνδεθεί με υπογλυκαιμία (Huang et al. 2001). Η δοκιμή διέγερσης της αργινίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση και αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Πώς πρέπει να πραγματοποιείται η διάγνωση της GHD στην ευαίσθητη ομάδα ατόμων;

Συχνά η διάγνωση δεν είναι τόσο σαφής και άλλες διαγνωστικές μελέτες απαιτούνται. Υποσχόμενες εναλλακτικές λύσεις περιλαμβάνουν τα

επίπεδα του αυξητικού παράγοντα, μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου και γενετικές μελέτες (Maghnie et al. 1999, Loche et al. 2002, Adan et al. 1994, Hoffman et al. 1994, Mauras et al 2000, Cianfarani et al. 2002, Cianfarani et al. 1995, Mitchell et al. 1999). Οι Adan et al. (1994) μελέτησαν τα επίπεδα IGF-1 και IGFBP-3 σε παιδιά με "βέβαιη ανεπάρκεια GHD" (οικογενειακή), «παροδική ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης» (φυσιολογική μέγιστη τιμή GH μετά την τρίτη δοκιμασία διέγερσης) και " αβέβαιη GHD " (μη φυσιολογική απάντηση στην διέγερση GH). Τα επίπεδα του IGF-1 και IGFBP-3 ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε παιδιά με βέβαιη GHD, σε σύγκριση με εκείνα με παροδική ή αβέβαιη GHD. Σε παιδιά με βέβαιη και παροδική GHD, η ευαισθησία του συνδυασμού αξιολόγησης του IGF-1 και της IGFBP-3 ήταν 96% και η ειδικότητα 92%. Έχει αποδειχθεί ότι τα χαμηλότερα επίπεδα IGF-1 πριν από την έναρξη της θεραπείας συσχετίζεται με καλύτερες απαντήσεις στη θεραπεία. Οι Ranke et al. (2001) διαπίστωσαν ότι σε 156 άτομα με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (η οποία ορίζεται από τα αποτελέσματα των δοκιμών διέγερσης της GH) και 153 άτομα χωρίς GHD, η απόκριση της ανάπτυξης στην χορήγηση GH συσχετίζεται με τις τιμές IGF-1 και IGFBP-3 κατά την έναρξη της θεραπείας.

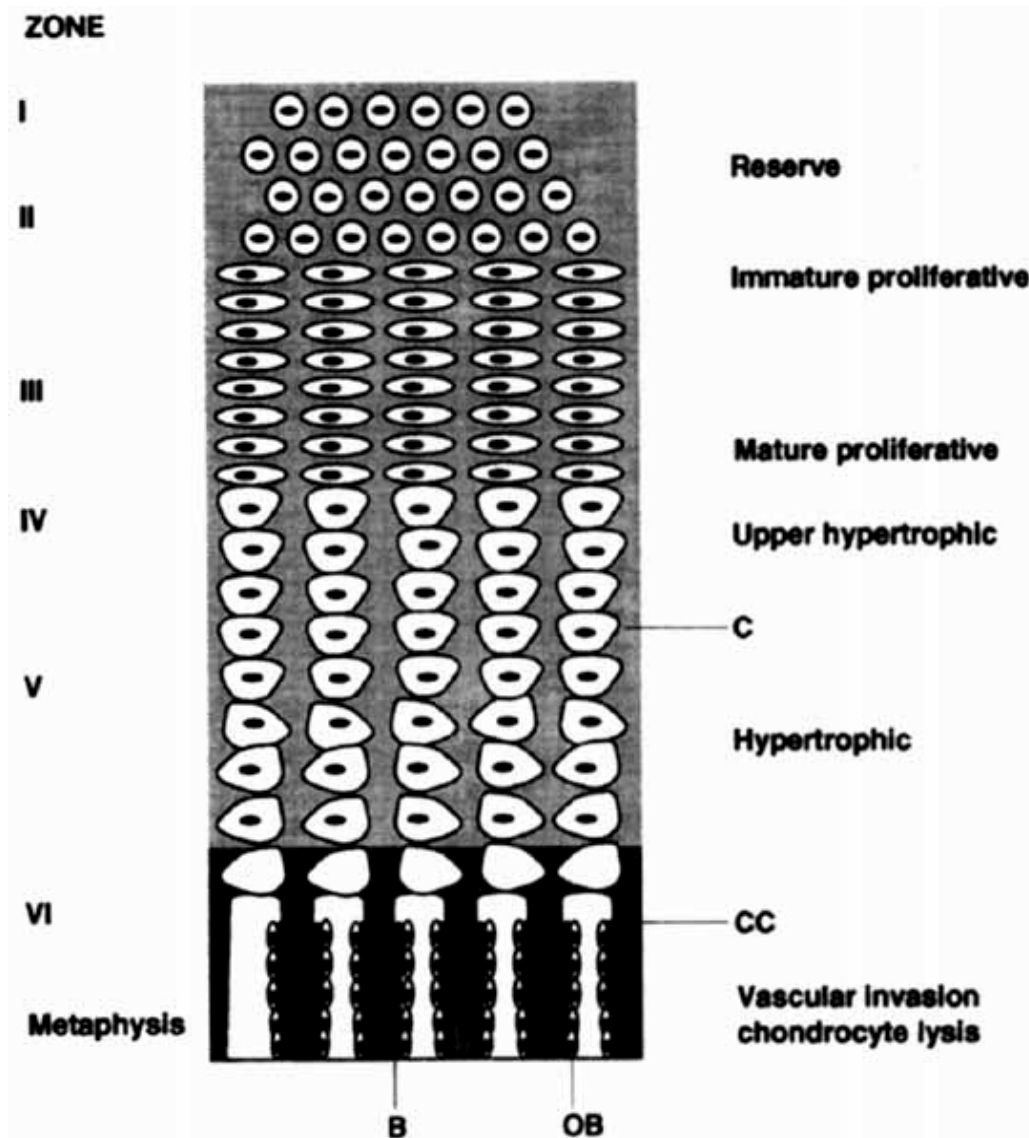
Όπου «standard deviation score»: SDS

Όπου «standard deviation»: SD

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΜΕ ΤΟΥΣ
ΑΥΞΗΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΝΑ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ Η
ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Στα παιδιά, η διατήρηση της ανάπτυξης είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που επηρεάζεται από μια σειρά συστηματικών και τοπικών αυτοκρινών και παρακρινών μηχανισμών. Αυτή η λίστα περιλαμβάνει τους μεταβολίτες της βιταμίνης D, τα ανδρογόνα, τους αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών και τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών σε συνδυασμό και με ορισμένα άλλα μέλη της (Zezulak et al. 1986, Isaksson et al. 1982).

Στα θηλαστικά η επιφάνεια (πλάκα) ανάπτυξης περιλαμβάνει μια εξειδικευμένη χόνδρινη δομή από την οποία γίνεται η διαμήκης ανάπτυξη των οστών. Η πλάκα ανάπτυξης είναι οργανωμένη σε τρεις ζώνες, την ζώνη ανάπαυσης (ZA), την παραγωγική ζώνη (PZ), καθώς και την υπερτροφική ζώνη (YZ). Στην ZA εμφανίζεται αργή αναπαραγωγή βλαστοκυττάρων, τα οποία μπορούν να δημιουργούν νέους κλώνους παραγόμενων χονδροκυττάρων (Schrier et al. 2006, Abad et al. 2002). Τα χονδροκύτταρα αναπαράγονται με γρήγορο ρυθμό και ευθυγραμμίζονται μεταξύ τους σε στήλες προσανατολισμένες παράλληλα προς τον επιμήκη άξονα του οστού (Aszodi et al. 2003). Λίγο μακρύτερα από την επίφυση, τα χονδροκύτταρα δεν διπλασιάζονται, αλλά μεγεθύνονται και μεταβάλλουν την εξωκυττάρια ύλη (matrix, μήτρα) για το σχηματισμό της YZ. Ο υπερτροφικός χόνδρος προσελκύει τα αιμοφόρα αγγεία, τους οστεοκλάστες, και διαφοροποιεί τους οστεοβλάστες οι οποίοι αναδιαμορφώνουν την νέα μορφή χόνδρου σε οστίτη ιστό (Gerber et al. 1999). Αυτός ο συνδυασμός χονδρογένεσης και οστεοποίησης δίνουν τα αποτελέσματα της διαμήκους ανάπτυξης των οστών.



Η δομή του αναπτυσσόμενου οστού

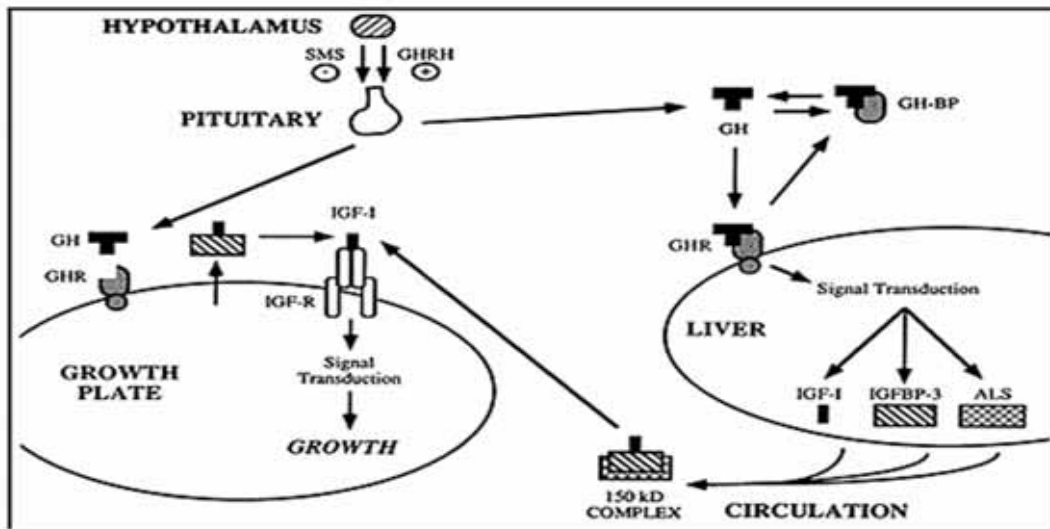
Η μεταγεννητική ανάπτυξη, όπως η μυϊκή μάζα και η διαμήκης ανάπτυξη των οστών, προωθείται με την σηματοδότηση της GH. Στην αρχή ίσχυε η υπόθεση ότι η δράση της GH στους ιστούς-στόχους δεν ήταν άμεση, αλλά αντί αυτού γινόταν με τη μεσολάβηση ενός παράγοντα που εκκρινόταν κυρίως από το ήπαρ και ήταν γνωστός ως σωματομεδίνη- C (που αργότερα αναγνωρίστηκε ως ο IGF-1) (Yakar et al. 1999). Ωστόσο, αυτή η υπόθεση διαψεύστηκε πρώτα από τα στοιχεία που έδειξαν την

άμεση επίδραση της GH στην ανάπτυξη των οστών και αργότερα από το γεγονός ότι τα ποντίκια μεγαλώνουν κανονικά, ακόμα και αν διακοπεί η παραγωγή της ηπατικής IGF-1 (Isaksson et al. 1982, Yakar et al. 1999).

Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα οι δύο από τους πιο σημαντικούς και ευρύτερα μελετημένους ρυθμιστές της μεταγεννητικής ανάπτυξης των οστών είναι η αυξητική ορμόνη (GH) και ο ινσουλινικός αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1). Η διπλή θεωρία της δράσης του άξονα GH/IGF-1 στην ανάπτυξη υποστηρίζει ότι η GH δρα άμεσα στις βλαστικές ζώνες κατά την ανάπτυξη για την τόνωση της διαφοροποίησης των χονδροκυττάρων και στη συνέχεια ενισχύει την τοπική σύνθεση του IGF-1, ο οποίος με τη σειρά του προκαλεί την κλωνική επέκταση των χονδροκυττάρων με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο (Isaksson 1982, Zezulak et al. 1986).

Ο IGF-I, ωστόσο, εκφράζεται από τα χονδροκύτταρα που βρίσκονται σε όλες τις ζώνες της ωρίμανσης κατά την ανάπτυξη, όπου η έκφραση του mRNA κυρίως περιορίζεται στην υπερτροφική ζώνη. Αν και ο IGF-I, προερχόμενος από το ήπαρ, είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων του IGF-1 στον ορό, δεν είναι τόσο σημαντικός για τη μεταγεννητική ανάπτυξη όσο ο τοπικά προερχόμενος IGF-1 (Yakar et al. 1999, 2002).

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η GH δρα αρχικά στην ΖΑ, ενώ ο IGF-I δρα στην ΠΖ (Gevers et al. 1996). Εντούτοις, άλλες μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει αυτό το εύρημα (Hunziker et al. 1994, Gevers et al. 2002).



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της ανάπτυξης των οστών βάσει του άξονα αυξητικής ορμόνης- IGF-I.

Ο υποθάλαμος παράγει την ορμόνη απελευθέρωσης αυξητικής ορμόνης (GHRH) και την σωματοστατίνη (SMS). Η GHRH τονώνει την έκκριση της GH ενώ η SMS την αναστέλλει από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η αυξητική ορμόνη εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία σε ισορροπία με μια δεσμευτική πρωτεΐνη (GH-BP), που προέρχεται από τον υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (GHR). Η αυξητική ορμόνη συνδέεται με υποδοχείς της στα κύτταρα του ήπατος, ενεργοποιώντας τη σύνθεση του IGF-I και της κυρίαρχης πρωτεΐνης φορέα της, την IGF-δεσμευτική πρωτεΐνη-3 (IGFBP-3). Μια δεύτερη πρωτεΐνη φορέας, η οξύς ασταθής υπομονάδα (ALS), συνδέεται με τον IGF-I και την IGFBP-3 για να σχηματίσουν ένα τριμερές σύμπλοκο (150 kD σύμπλοκο) που μεταφέρει τον IGF-I στους ιστούς στόχους του, συμπεριλαμβανομένης της πλάκας ανάπτυξης. Εκεί, ο IGF-I μεταφέρεται στους IGF υποδοχείς (IGF-R) της μεμβράνης των χονδροκυττάρων, εγκαινιάζοντας μια αλληλουχία από ενδοκυτταρικές αντιδράσεις που ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση και την ωρίμανση. Η αυξητική ορμόνη μπορεί επίσης να συνδεθεί με τους υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης στα

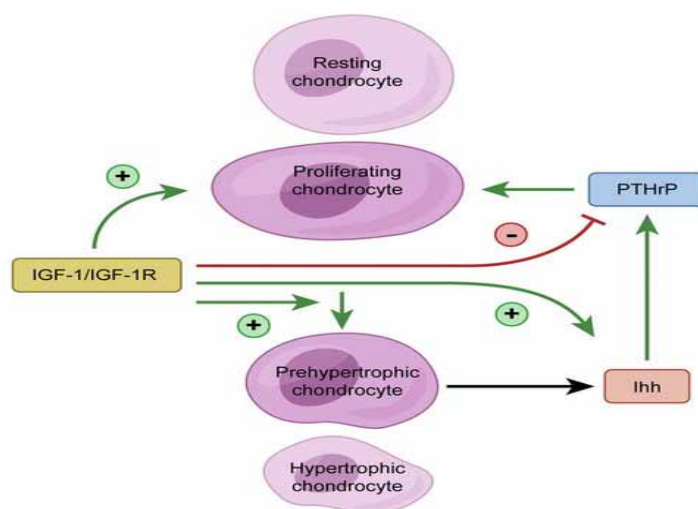
χονδροκύτταρα της πλάκας ανάπτυξης, τονώνοντας την IGF-I παραγωγή από αυτά τα κύτταρα για την τοπική ρύθμιση (Stephen et al. 1996).

Η διαδικασία της οστεοποίησης εντός του χόνδρου συντονίζεται από πολλαπλά εξωκυττάρια μόρια σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGFs). Οι FGFs εμπλέκονται σε πολλές φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες, όπως την εμβρυική ανάπτυξη, την νευρωνική έκφυση (neuronal outgrowth), την επιβίωση των κυττάρων, την αγγειογένεση και τον μετασχηματισμό προς κακοήθεις εξαλλαγές. (Lazarus et al. 2007, De Luca et al. 1999) Οι FGFs αποτελούν μια οικογένεια εκκριτικών πρωτεϊνών που σχηματίζουν ένα τρι-μοριακό συγκρότημα και δεσμεύονται με διαφορετική συγγένεια στους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGFRs) (Ornitz et al. 1996, Zhang et al. 2006) και της θεικής ηπαράνης των πρωτεογλυκανών (Allen et al. 2003, Loo et al. 2001). Η FGF σηματοδότηση προκαλεί μεταλλάξεις στον FGFR3 προκαλώντας αχονδροπλασία, την πιο συνηθισμένη ανθρώπινη σκελετική δυσπλασία, καθώς και δυσπλασία και υποχονδροπλασία (Zhang et al. 2006).

Στην «πλάκα ανάπτυξης» πολλών ειδών ζώων, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, οι FGF-1 και FGF-2 βρίσκονται στην παραγωγική και ανώτερη υπερτροφική ζώνη των χονδροκυττάρων (Gonzalez et al.1990, Gonzalez et al. 1996). Ο ρυθμός της κατά μήκος ανάπτυξης των οστών εξαρτάται από το ρυθμό της χονδρογένεσης. Ως εκ τούτου, ο FGF-2 θα μπορούσε να επιβραδύνει την ανάπτυξη των οστών αναστέλλοντας μια από τις κυτταρικές διεργασίες της υποκείμενης χονδρογένεσης και συγκεκριμένα: τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων, την υπερτροφία των χονδροκυττάρων και την σύνθεση της χόνδρινης ύλης (μήτρας, matrix) (De Luca et al.1999). Μία άμεση έγχυση του FGF-2 σε κουνέλι επιταχύνει την αγγειοποίηση και την οστεοποίηση των χόνδρων

στην «πλάκα ανάπτυξης», γεγονός που υποδηλώνει ότι ο ενδογενής FGF δεν ρυθμίζει μόνο την χονδρογένεση, αλλά μπορεί επίσης να συμμετάσχει στη ρύθμιση της οστεοποίησης του νεοσυσταθέντος χόνδρου (Mancilla et al. 1998).

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι ο τοπικός έλεγχος της κυτταρικής λειτουργίας από το συγγενεύον πεπτίδιο της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTHrP), εκτείνεται στα κύτταρα του σκελετού και ιδίως στα χονδροκύτταρα της «πλάκας ανάπτυξης». Στα ποντίκια με έλλειψη του PTH/PTHrP γονιδίου, υπάρχει μια έντονη επιτάχυνση στη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και μια πρόωρη ανοργανοποίηση των οστών, με αποτέλεσμα περιορισμένη πλάκα ανάπτυξης (Lanske et al.1996). Αντίθετα, ο φαινότυπος των ποντικών στα οποία το PTHrP γονίδιο υπερεκφράζεται χαρακτηρίζεται από μια δραματική επιβράδυνση της διαφοροποίησης των χονδροκυττάρων και μια ευρύτερη πλάκα ανάπτυξης (Weir et al.1996). Αυτά και άλλα πειράματα είχαν ως αποτέλεσμα την αποδοχή ότι το γονίδιο PTHrP έχει ιδιαίτερη επιρροή στη διαδικασία ανάπτυξης όσον αφορά τα χονδροκύτταρα (Kronenberg 2003).



Εικόνα 2: IGF-I και οστά,(Bikle & Wang 2011)

Επιπροσθέτως στους αυξητικούς παράγοντες προστίθεται και ο ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας 1 (HNF-1α), που είναι ένας ηπατοειδικός μεταγραφικός παράγοντας (Baumhueter et al.1990). Ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων ζωτικής σημασίας για την λειτουργία του ήπατος και του παγκρέατος και σχετίζεται με μια μορφή μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, που εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία(MODY3) (Lee et al. 2003, Odom et al. 2004). Επιπλέον, ο HNF-1α είναι απαραίτητος για τη μεταγεννητική ανάπτυξη, η διακοπή της έκφρασης του προκαλεί υψηλά επίπεδα ορού της GH και χαμηλά του IGF-I και της IGFBP-3, δηλαδή παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου έλλειψης ευαισθησίας στην αυξητική ορμόνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο HNF-1α σχετίζεται με καθυστέρηση της ανάπτυξης (Lee et al. 1998, Savage et al. 2001). Είναι ενδιαφέρον ότι με την ανάκτηση της ηπατοειδικής HNF-1α λειτουργίας, αποκαθίσταται η ανάπτυξη σε επίπεδο παρόμοιο με αυτό των φυσιολογικών ποντικών (Lee et al. 2003). Ο HNF-1α εμπλέκεται στη διαμόρφωση της έκφρασης του IGF-1 γονιδίου (Lee et al. 1998, Lin et al. 2008). Η ηπατική έκφραση του IGF-1 είναι σημαντικά μειωμένη σε HNF-1α ποντίκια με κατεστραμμένο γονίδιο (knock out), αλλά μπορεί να ανακτηθεί με την εκ νέου έκφραση του HNF-1α στο ήπαρ (Lee et al. 2003, Lee et al. 1998).

Πρόσφατα, διαπιστώθηκε επίσης ότι η αφαίρεση του Stat5 μεταγραφικού παράγοντα για τη σηματοδότηση GH προκάλεσε σημαντική μείωση της μεταγεννητικής ανάπτυξης και του σκελετικού μεγέθους (Klover et al. 2007). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν να μειώνουν τη σημασία του ήπατος στην ρύθμιση των ορμονών ανάπτυξης. Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη των IGFBP και της ALS προκάλεσε 65 και 10% μείωση στην κυκλοφορία του IGF-1 και του σωματικού βάρους, αντίστοιχα. Ακόμη η μείωση των κυκλοφορούντων IGF-1 επιπέδων μετά από ανεπάρκεια του

ηπατικού IGF-1 σε μεταλλαγμένα ποντίκια προκάλεσε σοβαρά καθυστερημένη ανάπτυξη, γεγονός που υποδηλώνει ότι το συκώτι παίζει ρόλο στον έλεγχο της ανάπτυξης (Ueki et al. 2000, Yakar et al. 2002).

Ακόμη ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) εκφράζεται από πολλούς ιστούς και τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των χόνδρων στην «πλάκα ανάπτυξης». Η έκφρασή του προκαλείται από πολλούς παράγοντες, όπως η υποξία (Shweiki et al. 1992), τα οιστρογόνα (Cullinan-Bove et al. 1993), η οστεογενετική πρωτεΐνη -1/BMP-7 (Yeh et al. 1999), ο PDGF (Nauck et al. 1998) και ο IGF-I (Goad et al. 1996). Δεδομένου του καίριου ρόλου του στη διατήρηση του κανονικού επιπέδου κατά την ανάπτυξη (Gerber et al. 1999), ο VEGF θα μπορούσε να είναι πιθανός στόχος για τους παράγοντες, οι οποίοι διαταράσσουν την διαμήκη ανάπτυξη των οστών, όπως και οι γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες που είναι γνωστές ότι προκαλούν καθυστέρηση της ανάπτυξης (Blodgett et al. 1956) καθώς και οστεοπόρωση (Manelli et al. 2000). Η άμεση τοπική δράση των γλυκοκορτικοειδών στην ανάπτυξη έχει αποδειχθεί *in vivo* (Baron et al. 1992) και πιθανόν προκύπτει μέσω της αλληλεπίδρασης της με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (GR) (Silvestrini et al. 1999). Επίσης η καταστροφή του ηπατικού υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (GR), μείωσε σημαντικά την έκφραση των πολυάριθμων Stat5 γονιδίων στόχων που ρυθμίζονται από την GH και προκάλεσε ελαττωμένη ανάπτυξη αποδεικνύοντας τον ζωτικής σημασίας ρόλο των ηπατικών GR στην GH ρύθμιση της μεταγεννητικής ανάπτυξης (Lin et al. 2008).

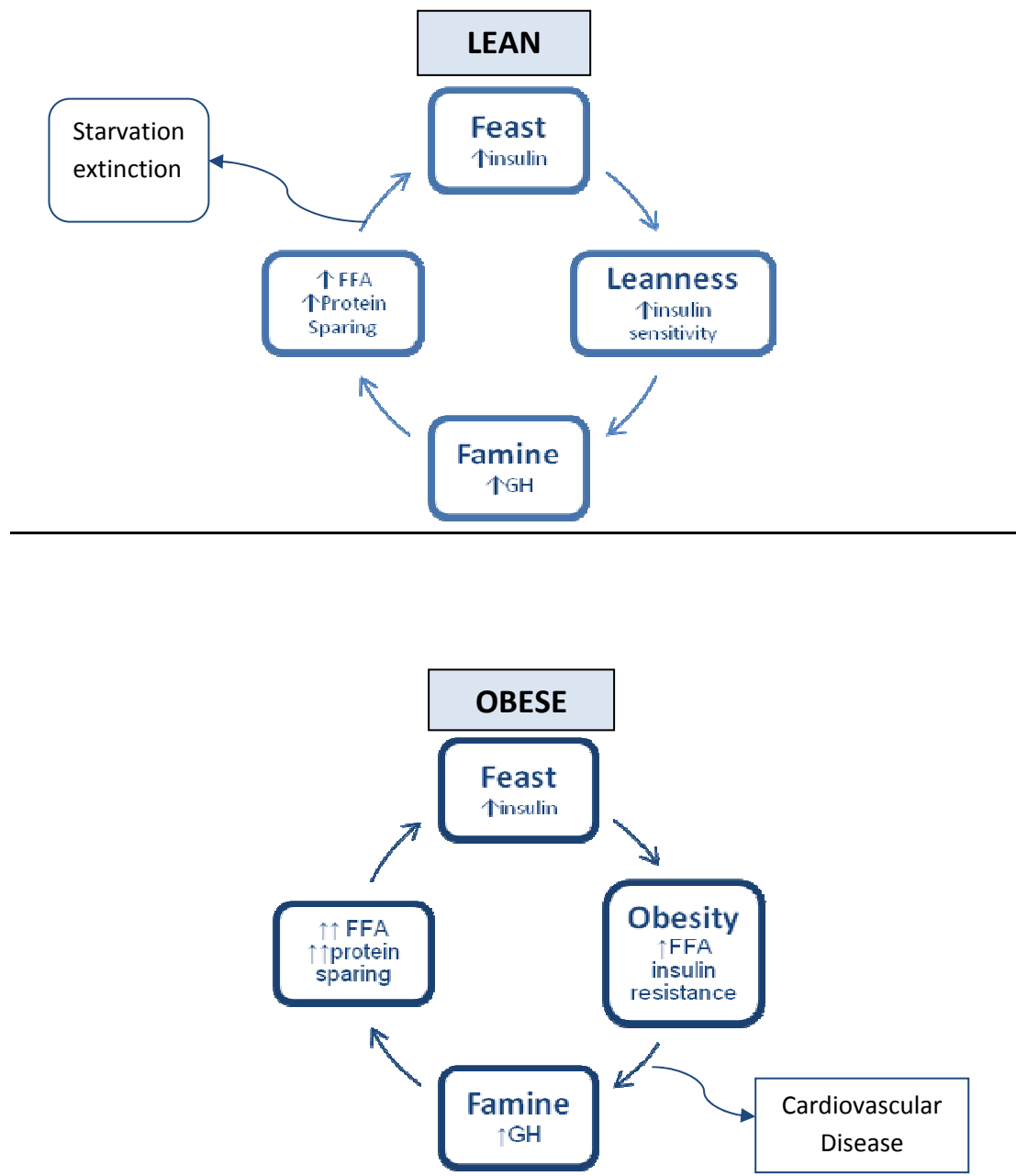
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΥΞΗΤΙΚΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Η έννοια του κεντρικού ρόλου του μεταβολισμού της GH προκύπτει από τρεις υποθέσεις κατατεθειμένες στις αρχές της δεκαετίας του 1960:

1) Ο “thrifty” (ευδοκιμών) γονότυπος", υπόθεση από τον J.V. Neel (1962), σύμφωνα με την οποία η εξέλιξη ευνόησε την επιβίωση των ατόμων γενετικά, εξοπλίζοντας τα με καλή όρεξη και ικανότητα να αποθηκεύουν θερμίδες ως πλεόνασμα με τη μορφή λίπους.

2) Η υπόθεση "κύκλος γλυκόζης - λιπαρών οξέων" από τους Randle et al. (1963), σύμφωνα με την οποία τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) από τα αποθέματα λίπους συναγωνίζονται για να αντικαταστήσουν τη γλυκόζη, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται «αντίσταση στην ινσουλίνη». Η διατήρηση απελευθέρωσης νέας γλυκόζης στην κυκλοφορία εξαρτάται στην γλυκονεογένεση από αμινοξέα, ενώ μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη αυξάνεται η αξιοποίηση του λίπους και μειώνεται η χρήση γλυκόζης, με μείωση της ανάγκης για διάσπαση των πρωτεϊνών.

3) Η υπόθεση "κύκλος συμποσίου και πείνας" από τους Rabinowitz και Zierler (1963), σύμφωνα με την οποία η ινσουλίνη είναι η κύρια αναβολική ορμόνη αποθήκευσης όλων των καυσίμων κατά τη διάρκεια του συμποσίου και η GH είναι η κύρια αναβολική ορμόνη κατά τη διάρκεια της πείνας και του άγχους, «διασώζοντας» γλυκόζη και πρωτεΐνη σε βάρος των λιπιδίων.



Εικόνα 1 & 2: Σχηματική Απεικόνιση του "κύκλου συμποσίου και πείνας" από Rabinowitz και Zierler, το "thrifty γονότυπος" από Neel, και "ο κύκλος γλυκόζης – λιπαρών οξέων" από Randle σε παχύσαρκους και σε αδύνατους φαινότυπους, (Møller et al. 2009b).

Μεταβολισμός λιπιδίων

Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι το μεγαλύτερο όργανο αποθήκευσης ενέργειας του σώματος (περίπου 10-15 κιλά σε μη παχύσαρκα άτομα

νεαρών ενηλίκων, που είναι ίσο με 135.000 kcal ή με την ενέργεια 200 γευμάτων). Περισσότερο από το 95% των λιπιδίων του σώματος βρίσκονται στις αποθήκες λιπώδη ιστού, όπως οι τριαγλυκερόλες (TAG) και με μικρά ποσά σε άλλους ιστούς (ήπαρ και μύες) (Coppack & Jensen 1994). Σε φυσιολογικό ενήλικο, μόνο ο λευκός λιπώδης ιστός είναι παρόν σε μεγάλη κλίμακα, ο καφέ λιπώδης ιστός σχεδόν είναι «εξαφανισμένος». Αντίστοιχα, λιγότερο από το 0,1% των λιπιδίων του σώματος βρίσκονται στο πλάσμα. Οι περισσότερες αποθήκες ενέργειας προέρχονται από λήψη τροφής (τριγλυκεριδίων, TG) που εμφανίζονται στην κυκλοφορία ως χυλομικρά. Μεταξύ των γευμάτων, για να καλύψουν τις ενεργειακές ανάγκες των άλλων οργάνων, οι αποθήκες TAG στο λιπώδη ιστό κινητοποιούνται, μέσω της διαδικασίας της λιπόλυσης η οποία αναφέρεται ως υδρόλυση των TAG προς λιπαρά οξέα (FA) και γλυκερόλη (Renold 1965).

«Αφήνοντας» τα λιποκύτταρα, τα FA κυκλοφορούν στο πλάσμα ως ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) δεσμευμένα με τη λευκοματίνη (αλβουμίνη) του πλάσματος που πρόκειται να τα αποδώσει κυρίως στη διάθεση των μυών (οξειδωση) και του ήπατος (σύνθεση TAG και έκκριση VLDL). Στο λιπώδη ιστό, ο μεταβολισμός των λιπιδίων (αποθήκευση TAG και απελευθέρωση FA από τα λιποκύτταρα) ρυθμίζεται από ορμόνες (ινσουλίνη και κατεχολαμίνες) κυρίως στον άνθρωπο (Large & Apter 1998), αλλά και άλλους παράγοντες, όπως η διατροφική κατάσταση (σίτιση, νηστεία) και η άσκηση.

Η συνέχεια (συντονισμός) των διαδικασιών που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των λιποκυττάρων είναι σημαντική για να διατηρηθεί η ομοιόσταση του βάρους και η δυσλειτουργία των διαδικασιών αυτών πιθανότατα παίζει σημαντικό ρόλο σε παθολογικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης τύπου II κ.λπ. Τα

περισσότερα από τα λιπαρά οξέα που χρησιμοποιούνται από τα λιποκύτταρα για τη σύνθεση των TAG παρέχονται από το πλάσμα, είτε ως μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα του πλάσματος συνδεδεμένα με αλβουμίνη, ή ως TAG που έχουν ενσωματωθεί σε TAG-πλούσιες λιποπρωτεΐνες (Mead et al. 2002).

Τρία είναι τα κύρια όργανα που παράγουν και «προσφέρουν» FA στο μεταβολισμό: ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT), το έντερο και το ήπαρ. Το έντερο και το ήπαρ εστεροποιούν τα λιπαρά οξέα πριν από την απελευθέρωσή τους ως τριγλυκερίδια. Από τα λιποκύτταρα απελευθερώνονται ως μη εστεροποιημένα («ελεύθερα») FA (FFA). Τα λιπαρά οξέα είναι σημαντικά καύσιμα για την καρδιά, τους σκελετικούς μύες, τους νεφρούς και το ήπαρ. Τα κετονικά σώματα από το συκώτι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολλούς εξωηπατικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου (Cahill 1970). Η λιπόλυση είναι το πρώτο από τα τρία βασικά σημεία ελέγχου διαχείρισης της ενέργειας στο μεταβολισμό των λιπιδίων, το άλλο βρίσκονται στο επίπεδο του ενζύμου παλμιτοϋλική τρανσφεράσης της καρνιτίνης, που ελέγχει την είσοδο FA στα μιτοχόνδρια για τη β- οξειδωση (Fukao et al. 2004).

Τα προ-λιποκύτταρα και τα ώριμα λιποκύτταρα έχουν ειδικούς υποδοχείς GH. Η αυξητική ορμόνη μπορεί να ασκεί την δράση της μέσω αυτών των υποδοχέων, αλλά κάποιες επιδράσεις ασκούνται και έμμεσα μέσω διαμεσολαβούμενης από την GH έκκρισης του IGF-1. Ο IGF-1 μπορεί τότε να δρα παλίνδρομα στο λιπώδη ιστό με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο. Σε πρωτογενείς καλλιέργειες πρόδρομων λιποκυττάρων ανθρώπου ή επίμυος, η GH διεγείρει τον πολλαπλασιασμό αυτών των ανώριμων κυττάρων και μειώνει την διαφοροποίησή τους σε ώριμα λιποκύτταρα. Δεν πρέπει ωστόσο να αγνοηθεί ότι σε *in vitro* κυτταρικές

σειρές η GH δρα αντίθετα, δηλαδή διεγείρει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. (Γιαννακοπούλου 2007).

Η GH έχει ξεκάθαρη λιπολυτική δράση, όπως επιβεβαιώνεται με *in vivo* μελέτες. Η GH επιτυγχάνει τις δράσεις της μέσω ενεργοποίησης της ορμονο-ευαίσθητης λιπάσης (HSL), η οποία διεγείρει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA). Επίσης, καταστέλλει την δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, ένζυμο που παίζει κύριο ρόλο στην υδρόλυση των τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία του αίματος του λιπώδους ιστού και κατόπιν στην συσσώρευση των τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα.

Συνοπτικά, η GH αναστέλλει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, μειώνει την συσσώρευση των τριγλυκεριδίων και αυξάνει την λιπόλυση με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της μάζας του λιπώδους ιστού (Γιαννακοπούλου 2007). Το πιο εντυπωσιακό αποτέλεσμα της χορήγησης και της διέγερσης έκκρισης της GH, είναι η σημαντική αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των κετονοσωμάτων (Møller & et al. 1990a).

Η αρχική τιμή των FFA συνήθως είναι περισσότερη από το διπλάσιο του συνήθους, με μέγιστες τιμές περίπου 1 mmol/l σε καταγραφή μετά από 2-3 ώρες από την χορήγηση/διέγερση. Η αύξηση των επιπέδων των FFA είναι επίσης πολύ ισχυρή και διαρκεί 1-8 ώρες (Djurhuus et al. 2004, Krag et al. 2007, Gravholt et al. 1999). Επομένως, ακόμα και μετά από έναν μόνο παλμό GH πραγματοποιείται απότομη αύξηση στα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των κετονοσωμάτων στην κυκλοφορία, γεγονός που αντανακλά την έντονη διέγερση της λιπόλυσης.

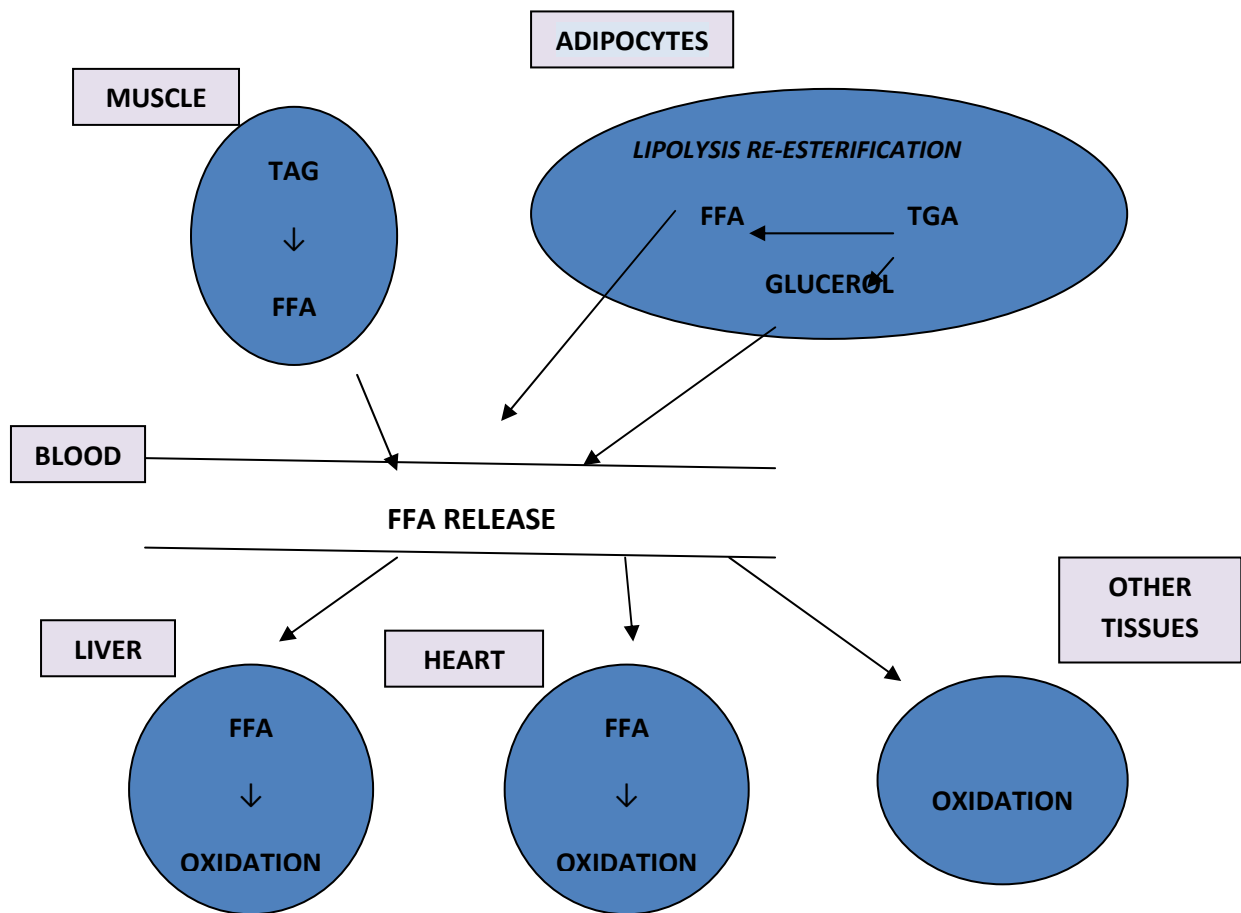
Οι αρχικές τιμές διπλασιάζονται και οι μέγιστες τιμές καταγράφονται, όπως προαναφέρθηκε, μετά από 2-3 ώρες (Møller et al. 1990a).

Η παλμική αλλά και η συνεχής χορήγηση μέτριων ποσοτήτων αυξητικής ορμόνης, μεταξύ 70 και 400μg σε υγιείς ανθρώπους, οδηγεί σε μια δόσοεξαρτώμενη διέγερση της λιπόλυσης, αυξάνοντας τα κυκλοφορούντα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκερόλης, ενώ αυξάνει και τα ποσοστά οξείδωσης των λιπιδίων, όπως εκτιμάται με έμμεση θερμοδομετρία (Møller et al. 1990a, 1990b, Møller et al. 1992a.).

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η ευαισθησία της λιπόλυσης λόγω της GH αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νηστείας (Møller et al. 1994). Η GH φαίνεται τελικά να δρα ως κεντρικός ρυθμιστής των «κιρκαδικών» ταλαντώσεων στην απελευθέρωση και στην οξείδωση των λιπιδίων και των άλλων καυσίμων – υποστρωμάτων του μεταβολισμού (Boyle et al. 1992, Rosenthal et al. 1988).

Η GH επηρεάζει άμεσα τον αριθμό των λιποκυττάρων, διεγείροντας τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα (Rosenbaum et al. 1989). Λόγω της έλλειψης διέγερσης της GH σε εκ γενετής GHD, ο συνολικός αριθμός των λιποκυττάρων στα παιδιά με ανεπάρκεια GH είναι μειωμένος.

Όσον αφορά την παχυσαρκία σε αυτά τα παιδιά, οι Bonnet et al. (1974) έδειξαν ότι η «αντιμετώπιση» αυτών των παιδιών με GH προκάλεσε αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με GH σχετίζεται με μείωση του μεγέθους των λιποκυττάρων και της συνολικής περιεκτικότητας του σώματος σε λιπίδια (Walker et al. 1990).



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην απελευθέρωση στην κατάσταση μετα-απορρόφησης (Large et al., 2004).

Μεταβολισμός υδατανθράκων

Η αυξητική ορμόνη ασκεί τρεις κύριες επιδράσεις στον κυτταρικό μεταβολισμό της γλυκόζης: ελαττώνει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης για ενέργεια, αν και ο ακριβής μηχανισμός ελάττωσης δεν είναι γνωστός. Δεύτερη επίδραση είναι η αύξηση της εναπόθεσης γλυκογόνου, η γλυκόζη που μπαίνει στα κύτταρα πολυμερίζεται γρήγορα σε γλυκογόνο το οποίο αποθηκεύεται, με αποτέλεσμα γρήγορο κορεσμό των κυττάρων. Η τρίτη επίδραση είναι η ελάττωση της πρόσληψης γλυκόζης από τα

κύτταρα και αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα (Μπατρίνος 1999). Οι επιδράσεις της GH στην ευαισθησία στην ινσουλίνη έχουν αξιολογηθεί με λεπτομέρεια και έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση 1,5 mg GH οδηγεί σε σημαντική βλάβη της ηπατικής και περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε φυσιολογικούς άντρες, ήδη 12 ώρες από τη χορήγηση (Rizza et al. 1982, Bratusch – Marrain et al. 1982). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη με τη χρήση μέτριων ποσών GH και ινσουλίνης, βρέθηκε ότι η GH διαταράσσει την ηπατική και περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη μετά από περίπου 2 ώρες, ενώ η βλάβη/εξασθένιση της περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε μεγάλο βαθμό αφορά τους μύες (Møller et al. 1989). Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η GH περιορίζει την αύξηση της ροής της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας (Orskov et al. 1989). Δεν είναι σαφές σε τι έκταση επηρεάζει η GH τη γονιδιακή έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης και ενζύμων «κλειδιών»-γλυκορυθμιστών, με αποτέλεσμα να προκαλεί δυσλειτουργία στη δράση της ινσουλίνης. Έχει αποδειχθεί ότι η βραχυπρόθεσμη έκθεση σε GH αμβλύνει τη δραστηριότητα της γλυκογονο-συνθετάσης σε γραμμωτούς μυς, αλλά αυτή η επίδραση θα μπορούσε επίσης να αφορά στην αύξηση των λιπιδίων στην κυκλοφορία (Bak et al. 1991). Τα τρέχοντα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η διέγερση της λιπόλυσης με GH συνοδεύεται από ανάλογη μείωση στην οξειδωση της γλυκόζης, την αύξηση της γλυκονεογένεσης και αποθήκευσης της γλυκόζης.

✓ *Σακχαρώδης Διαβήτης*

Οι ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί (IDDM) ασθενείς εκτίθενται σε υψηλά επίπεδα GH, ιδίως σε περιόδους ανεπαρκούς ελέγχου της πάθησης (Hansen et al. 1970). Η ινσουλίνη σχετίζεται με άτομα τα οποία είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στις λιπολυτικές, κετογενικές και υπεργλυκαιμικές επιδράσεις της GH, δεδομένου ότι τα β-κύτταρα υπολειτουργούν με

αποτέλεσμα να μην έχουν την ικανότητα να παράγουν αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία. Μια πρόσφατη έρευνα έχει υπολογίσει ότι οι συγκεντρώσεις της GH κατά τη διάρκεια περιορισμένου έλεγχου σε διαβήτη αυξάνεται από το διπλάσιο σε τριπλάσιο (Asplin et al., 1989). Η υπογλυκαιμία παραμένει ένα αναπόφευκτο αντιστάθμισμα της θεραπείας του διαβήτη και η διατήρηση έκκρισης της GH είναι σημαντική για την καταπολέμηση της υπογλυκαιμίας (Boyle et al. 1991, De Feo et al. 1989). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στους ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαγόνη και απάντησης της επινεφρίνης στην υπογλυκαιμία (Cryer et al. 2005). Σε ασθενείς με ελεγχόμενο διαβήτη, η GH μπορεί να θεωρείται ως ένας φυσιολογικός ρυθμιστής της ομοιόστασης του μεταβολισμού (Møller et al. 1992b). Τα ευρήματα αυτά, τα οποία είναι παρόμοια με παρατηρήσεις σε φυσιολογικούς ανθρώπους, δείχνουν ότι σε καλώς θεραπευόμενα με ινσουλίνη διαβητικά άτομα, μέτριες ποσότητες αυξητικής ορμόνης μπορούν να χρησιμεύουν ως ευεργετικοί μεταβολικοί ρυθμιστές που εργάζονται για τη διατήρηση των υδατανθράκων και πρωτεϊνών σε βάρος της κατανάλωσης των λιπιδίων. Σε περαιτέρω υποστήριξη αυτής της άποψης, η χαμηλή δόση σε θεραπεία GH για 6 μήνες σε υποϋποφυσιακούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, μειώνει την ασυμπτωματική υπογλυκαιμία κατά τη χορήγηση αυξημένων δοσολογιών της ινσουλίνης (Christ et al. 2003).

Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους Press et al. (1984) έχουν σαφώς δείξει την ικανότητα της GH να προκαλέσει επιδείνωση του μεταβολικού ελέγχου σε διαβήτη τύπου I. Τα πειράματα έδειξαν ότι η χορήγηση 100 μg GH, μετά από καθυστέρηση αρκετών ωρών αυξάνει δραματικά κατά 100% τις τιμές της γλυκόζης στην κυκλοφορία, με αντίστοιχες αυξήσεις στην κυκλοφορία και τις καύσεις των λιπιδίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η περίσσεια GH μπορεί να ξεκινήσει και να

διατηρήσει την κέτωση και στη συνέχεια την οξέωση στους διαβητικούς (Møller et al. 1992b).

✓ *Ασθενείς Με Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης*

Σε συνθήκες *in vivo*, τα επίπεδα της GH παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης. Σε ζώα που τους αφαιρείται η υπόφυση και σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD), εντοπίζονται μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας που συνοδεύονται από μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Bougneres et al. 1985). Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σχετίζεται με μειωμένη σύνθεση ηπατικής γλυκόζης. Η αύξηση της γλυκόζης και η άμβλυνση της αύξησης παραγωγής της γλυκόζης από το ήπαρ ως απάντηση στην υπογλυκαιμία είναι υπεύθυνοι για την αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η θεραπεία με GH αντιστρέφει αυτά τα αποτελέσματα. Οι ενήλικες ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης έχουν αυξημένο σωματικό βάρος, λόγω αύξησης στο ολικό λίπος σώματος έως και 20% (Johannsson et al. 1994). Η άλιπη μάζα σώματος (δηλαδή, κυρίως η μυϊκή μάζα) μειώνεται και οι ασθενείς παρουσιάζουν παχυσαρκία. Στην ενήλικη ζωή, το ανδροειδές (αρσενικό, κυρίως στην κοιλιά) μοτίβο κατανομής του λίπους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο της παχυσαρκίας, όπως και με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας (Lapidus et al. 1984). Τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων τείνουν να είναι υψηλότερα σε ενήλικες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Μετά από 2 μήνες θεραπείας με GH, υπάρχει σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), και της απολιποπρωτεΐνης B (Russell-Jones et al. 1993). Κλινικά, άτομα με ανεπάρκεια σε GH είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν υπογλυκαιμία κατά

τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας (Merimee et al. 1977). Σε παιδιά με απομονωμένη GHD ή πολλαπλές ελλείψεις ιστού του προσθίου λοβού της υπόφυσης, μέχρι 34% εμφανίζονται να έχουν συμπτωματική ή ασυμπτωματική υπογλυκαιμία (Horwood et al. 1975). Η θεραπεία με GH σε παιδιά με ανεπάρκεια GH ομαλοποιεί αυτές τις αλλαγές με την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας, της έκκρισης ινσουλίνης και της σύνθεσης ηπατικής γλυκόζης (Bougneres et al. 1985). Επιπλέον, σε αυτήν την κατάσταση υπάρχει μια παροδική μείωση της ευαισθησία στην ενέσιμη ινσουλίνη, η οποία δεν είναι πλέον παρούσα μετά από 6 μήνες θεραπείας (Lippe et al. 1981).

Τέλος, εντοπίζεται μια αύξηση των συγκεντρώσεων των ελεύθερων λιπαρών οξέων περίπου 4 ώρες μετά τη χορήγηση GH (Grunt et al. 1967). Αυτή η λιπολυτική δράση της αυξητικής ορμόνης είναι πιθανώς υπεύθυνη για την ατροφία του λίπους που παρατηρείται στα σημεία των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων με GH σε GHD (Colipp et al. 1973) και τη μείωση του συνολικού σωματικού λίπους σώματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με GH.

Οι Tanner et al. (1977) χρησιμοποιώντας ανθρωπομετρικές μεθόδους παρατήρησαν μια σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με GH. Ο Bougneres et al. (1985) μελέτησε το μεταβολισμό της γλυκόζης σε πέντε παιδιά με GHD πριν και μετά από 2 έως 6 εβδομάδες θεραπείας με GH. Πριν από τη θεραπεία με GH, οι συγκεντρώσεις πλάσματος γλυκόζης μειώθηκαν σταδιακά. Στη θεραπεία με GH προκύπτουν πιο φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα και αυξάνεται η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης και η ψυχολογική διάθεση. Πιθανολογείται ότι σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία με GH εξαντλούνται οι ηπατικές αποθήκες γλυκογόνου.

Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Η GH έχει αναβολική δράση στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, καθώς διεγείρει τη σύνθεση των πρωτεϊνών ενώ καταστέλλει την πρωτεόλυση (Mauras et al. 2000a, Lindberg – Larsen et al. 2007, Mauras & Haymond 2005, Giovannini et al. 2008, Gibney et al. 2007, Sharp et al. 2005). Ωστόσο, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι επιδράσεις της GH στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών μπορεί να μεσολαβείται μέσω του IGF-1 (Sjogren et al. 2007, Norrelund et al. 2002).

Η GH μπορεί να θεωρηθεί ως η κύρια αναβολική ορμόνη κατά τη διάρκεια του στρες και της νηστείας. Η GH ασκεί μεταβολικές επιδράσεις τόσο άμεσα όσο και μέσω της διέγερσης του παράγοντα IGF-I, της ινσουλίνης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA). Όταν τα άτομα τρέφονται σωστά η GH προκαλεί διέγερση του IGF-I και της ινσουλίνης, αυτό είναι σημαντικό για τον αναβολισμό του ιστού ενώ κατά τη διάρκεια της νηστείας και των άλλων καταβολικών καταστάσεων, η GH διεγείρει την απελευθέρωση και την οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που οδηγεί σε μείωση της γλυκόζης και στην οξείδωση των πρωτεϊνών για τη διατήρηση του LBM (Lean Body Mass).

Η επίδραση της GH στον μεταβολισμό είναι η αύξηση της λιπόλυσης και των επιπέδων FFA. Μετά το γεύμα, οι επιδράσεις της GH στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών είναι περιορισμένες και περιλαμβάνουν αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών και μειωμένη διάσπαση σε όλο το επίπεδο του σώματος και των μυών, μαζί με μειωμένη οξείδωση αμινοξέων και μειωμένο σχηματισμό ηπατικής ουρίας (Møller et al. 2009a).

Το πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα χορήγησης GH είναι η διατήρηση του ισοζυγίου αζώτου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η συστηματική

έκθεση σε GH συνδέεται με αυξήσεις στην ινσουλίνη και τον IGF-I, ενώσεις που και οι δύο είναι αναβολικές. Θεωρείται γενικά ότι η ινσουλίνη και ο IGF-I κυρίως, δρουν αναστέλλοντας την πρωτεόλυση, λαμβάνοντας υπόψη ότι η GH εξ αρχής διεγείρει την πρωτεϊνική σύνθεση και αναστέλλει την οξειδωση των πρωτεϊνών (Tessari et al. 1986, Jacob et al. 1989, Horber et al. 1990, Fryburg et al. 1991).

✓ *Νηστεία*

Κατά τη διάρκεια της νηστείας η GH είναι η μόνη αναβολική ορμόνη σε αύξηση, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ινσουλίνη και τα επίπεδα του IGF- I μειώνονται, ενώ τα επίπεδα των καταβολικών ορμονών όπως η γλυκαγόνη, η επινεφρίνη και η κορτιζόλη αυξάνονται (Gjedsted et al. 2007). Πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν υψηλή δόση χορήγησης της GH έχουν δείξει ότι η GH μειώνει τις συγκεντρώσεις ουρίας στον ορό και την απέκκριση ουρίας (Beck et al. 1958, Henneman et al. 1960, Ikkos et al. 1958, Manson et al. 1986, Lundeberg et al. 1991).

Συμπερασματικά, η νηστεία αποκαλύπτει την έντονη ικανότητα της GH στην διατήρηση πρωτεΐνης. Όταν η GH είναι ανύπαρκτη, η απώλεια των πρωτεϊνών και η παραγωγή ουρίας αυξάνεται κατά 50% με ανάλογη αύξηση διάσπασης των μυϊκών πρωτεϊνών. Η έννοια του κεντρικού ρόλου της λιπόλυσης υποστηρίζεται από μια σειρά από κλασικές μελέτες που αναφέρουν ότι η πρωτεΐνη διατηρείται μέσω δράσεων των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των κετονών του σώματος (Nair et al. 1988, Sherwin et al. 1975, Tessari & Nissen et al. 1986). Επίσης, σε κατάσταση στρες η αυξητική ορμόνη δείχνει την ιδιαίτερη ικανότητά της να διατηρεί τις πρωτεΐνες του σώματος.

✓ Άσκηση

Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι η απελευθέρωση της GH που προκαλεί η άσκηση μπορεί να εξαρτάται από αυξησεις θερμοκρασίας του υποθαλάμου (Christensen et al. 1984, Wheldon et al. 2006). Η διατήρηση της έκκρισης της GH φαίνεται να αποτελεί προϋπόθεση για την κατάλληλη θερμορύθμιση κατά τη διάρκεια της άσκησης (Juil et al. 1995). Μόνο λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τον φυσιολογικό ρόλο της GH κατά τη διάρκεια της άσκησης (Kanaley et al. 2004). Υπάρχει επίσης μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της απάντησης στη μέγιστη τιμή GH στην άσκηση και την επακόλουθη προκαλούμενη λιπόλυση (Wee et al. 2005). Συγκεκριμένα, πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν αυξημένη μιτοχονδριακή οξειδωτική ικανότητα και έκφραση των mRNAs που κωδικοποιούν μιτοχονδριακές πρωτεΐνες μετά από έκθεση σε GH από μόνη της και σε συνδυασμό με άσκηση (Short et al. 2008, Lange et al. 2000).

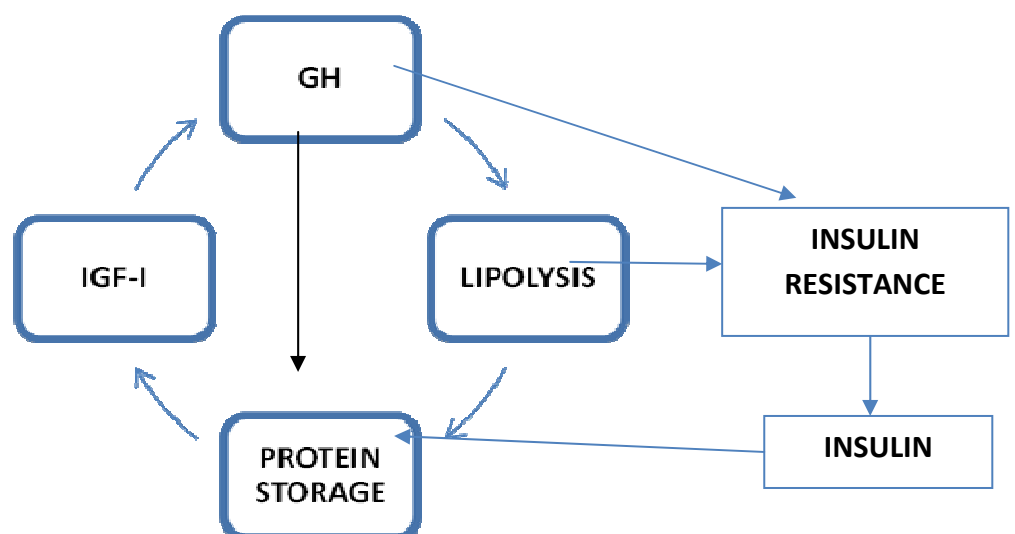
Η πιθανή μεταβολική σημασία της επαναλαμβανόμενης ή της παρατεταμένης έκκρισης της GH κατά τη διάρκεια επαναλαμβανόμενης άσκησης ή κατά τη διάρκεια παρατεταμένης και εξαντλητικής άσκησης είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Η χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων της αυξητικής ορμόνης για 4 εβδομάδες σε αθλητές, μειώνει την οξείδωση της λευκίνης και αυξάνει τη σύνθεση της λευκίνης, ενώ τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της λιπόλυσης δεν επηρεάζονται (Healy et al. 2003, Healy et al. 2006). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με GH αυξάνει την λιπόλυση και τη διαθεσιμότητα των FFA πριν και κατά τη διάρκεια της άσκησης, αλλά όχι απαραίτητα την οξείδωση των FFA κατά τη διάρκεια της άσκησης (Hansen et al. 2005, Lange et al. 2002). Μελέτες σε άτομα με GHD έχουν δείξει ότι η μη-χορήγηση GH για 3 μήνες μειώνει την απελευθέρωση της γλυκερόλης και των ελεύθερων

λιπαρών οξέων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της άσκησης (Gibney et al., 2003).

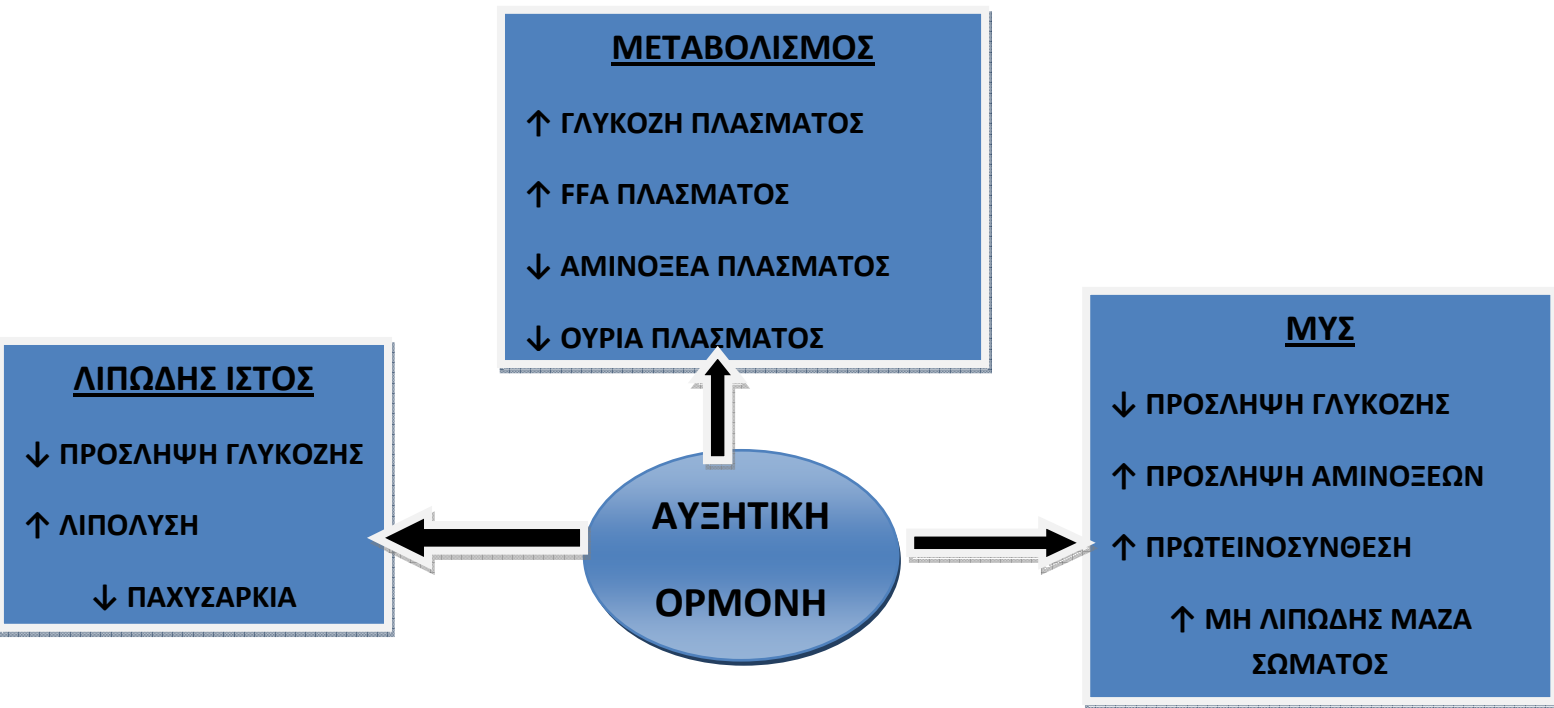
Συμπερασματικά, η κύρια μεταβολική επίδραση της αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της μέτριας άσκησης φαίνεται να είναι η διέγερση της λιπόλυση, ενώ ο μεταβολισμός της πρωτεΐνης και της γλυκόζης, παραμένουν ανεπηρέαστοι. Όταν η GH χορηγείται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα, η λιπόλυση επικρατεί και η οξείδωση των πρωτεϊνών μειώνεται.

✓ *Οξείες και Χρόνιες Παθήσεις*

Σε οξείες και χρόνιες παθολογικές καταστάσεις όπως η ακρομεγαλία, όπου πραγματοποιείται θεραπεία με GH, οι μελέτες σε γενικές γραμμές δείχνουν (i) αυξημένη λιπόλυση και αυξημένα επίπεδα FFA, (ii) αντίσταση στην ινσουλίνη με αυξημένη ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης σε περιφερικούς ιστούς, (iii) διατήρηση της πρωτεΐνης λόγω μειωμένης οξείδωσης, (iv) αυξημένα επίπεδα του IGF-I και της ινσουλίνης, (v) αυξημένη μυϊκή μάζα σώματος και μειωμένη λιπώδης μάζα (Freda et al. 2008, Battezzati et al. 2003, Gibney et al. 2007a, Hansen et al. 1994, Møller et al. 1992c).



Εικόνα 4: Σχηματική παρουσίαση των μεταβολικών δράσεων της GH με έμφαση στην άμεση διέγερση της λιπόλυσης και με έμμεση διατήρηση της πρωτεΐνης. Αυτές οι δύο ενέργειες είναι πιο σημαντικές και ιδιαίτερα σε συνθήκες έλλειψης τροφής και άγχους. Η αποθήκευση πρωτεΐνης συμβαίνει μέσω της αναστολής διάσπασης των πρωτεϊνών και διέγερση της σύνθεσης πρωτεϊνών στους μυς και άλλους ιστούς, μέσω της αναστολής της υποβάθμισης / ουρεαγένεσης των αμινοξέων στο ήπαρ (Møller et al. 2009a).



Εικόνα 4: Συνοπτικά οι δράσεις της GH

(Γιαννακοπούλου 2007).

ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ – ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ

Η παχυσαρκία είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα υγείας στις βιομηχανικές κοινωνίες (Grundy & Barnett, 1990). Η παχυσαρκία είναι μια απειλή για την υγεία επειδή συνδέεται με πολλές άλλες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, τις πέτρες στη χολή, καθώς και ορισμένων μορφών καρκίνου (Grundy & Barnett, 1990), ενώ εμφανίζεται με αυξημένη θνησιμότητα (NIH, 1985). Στοιχεία από τις «National Health and Nutrition Examination Surveys» (NHANES) παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσο (NIH, 1985). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι περισσότεροι παχύσαρκοι άνθρωποι έχουν προβλήματα σχετικά με ύπαρξη υπερτριγλυκεριδαιμίας ή υπερχοληστερολαιμίας (Grundy & Barnett, 1990). Επιπλέον, η παχυσαρκία είναι ένας πολύ ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την υπέρταση και αποτελεί επιδημία στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) (Wilding, 1998), όπου ο επιπολασμός της αυξάνεται συνεχώς (Grundy & Barnett, 1990).

Είναι αποδεδειγμένο ότι η μειωμένη έκκριση της αυξητικής ορμόνης επηρεάζεται άμεσα από την ύπαρξη παχυσαρκίας και στα δυο φύλα. Το φαινόμενο είναι πλήρως αναστρέψιμο με την απώλεια βάρους επιστρέφοντας στο φυσιολογικό (Rasmussen et al., 1995). Τα κριτήρια για την ένταξη των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων σε κατηγορίες, τίθενται σε σχέση με το ύψος και το βάρος (Bray, 1992b). Δείκτης Μάζας Σώματος –ΔΜΣ (Body Mass Index- BMI) είναι το σωματικό βάρος σε κιλά διαιρούμενο με το ύψος σε μέτρα στο τετράγωνο.

Με βάση το ΔΜΣ το παχύσαρκο άτομο μπορεί να ταξινομηθεί σε κατηγορίες. Βλέπε πίνακα1.

Ταξινόμηση	ΔΜΣ / BMI (kg/m ²)
Ελλιποβαρής	<18.5
Φυσιολογικός	18.5 – 24.9
Υπέρβαρος	25 – 29.9
Παχυσαρκία 1 ^ο βαθμού	30 – 34.9
Παχυσαρκία 2 ^ο βαθμού	35- 39.9
Νοσηρή Παχυσαρκία	< 40
Υπερνοσογόνος Παχυσαρκία	< 60

Πίνακας 14: Ταξινόμηση ΔΜΣ (WHO, 1998).

Στις ΗΠΑ στον πληθυσμό των ενηλίκων ηλικίας 25 ετών και άνω, το 42% των ανδρών και το 28% των γυναικών είναι υπέρβαροι, ενώ το 21% των ανδρών και το 27% των γυναικών είναι παχύσαρκοι (Must et al. 1999). Το 1991, η συχνότητα της παχυσαρκίας ήταν 12,0% (Mokdad et al. 1999) και αυξήθηκε σε 17,9% το 1998. Η συχνότητα της παχυσαρκίας σε κάθε πολιτεία των ΗΠΑ και στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, φυλές και το εκπαιδευτικό επίπεδο επίσης αυξήθηκε. Σχεδόν το 10% του συνολικού κόστους της υγειονομικής περίθαλψης έχουν σχέση με την παχυσαρκία (Wilding 1998). Έχει ενοχοποιηθεί πολλές φορές η υπερβολική κατανάλωση τροφής και η ανεπαρκής σωματική άσκηση για την παχυσαρκία. Εντούτοις δεν υπάρχει ακόμα καμία συγκεκριμένη εξήγηση για το γεγονός ότι ορισμένοι άνθρωποι γίνονται παχύσαρκοι,

παρά την προσπάθεια τους να μην τους συμβεί αυτό, ενώ άλλοι, προφανώς χωρίς μεγάλη προσπάθεια, γίνονται (Ravussin et al. 1999).

Η μείωση στην «αυθόρμητη» απελευθέρωση της GH στην παχυσαρκία έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές συγκριτικές μελέτες για την 24-ωρη έκκριση της GH σε φυσιολογικού βάρους έφηβους (Heptulla et al. 2001), αλλά και σε παχύσαρκα άτομα (Rasmussen et al. 1995, Veldhuis et al. 1991). Η παχυσαρκία λειτουργεί ως αρνητικός παράγοντας της συχνότητας, της έντασης, της ποσότητας και της διάρκειας έκκρισης της GH, που οδηγεί τελικά σε μικρότερο χρόνο ημιζωής της ορμόνης (Veldhuis et al. 1991, Iranmanesh et al. 1991). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καταστολή της έκκρισης GH στην παχυσαρκία, είναι ατελώς κατανοητοί και περιλαμβάνουν κεντρικές και περιφερικές αλλαγές που σχετίζονται με τις μεταβολικές επιδράσεις της GH.

Η σχέση της παχυσαρκίας και οι ρυθμιστές έκκρισης της αυξητικής ορμόνης

Υποθαλαμικοί Παράγοντες

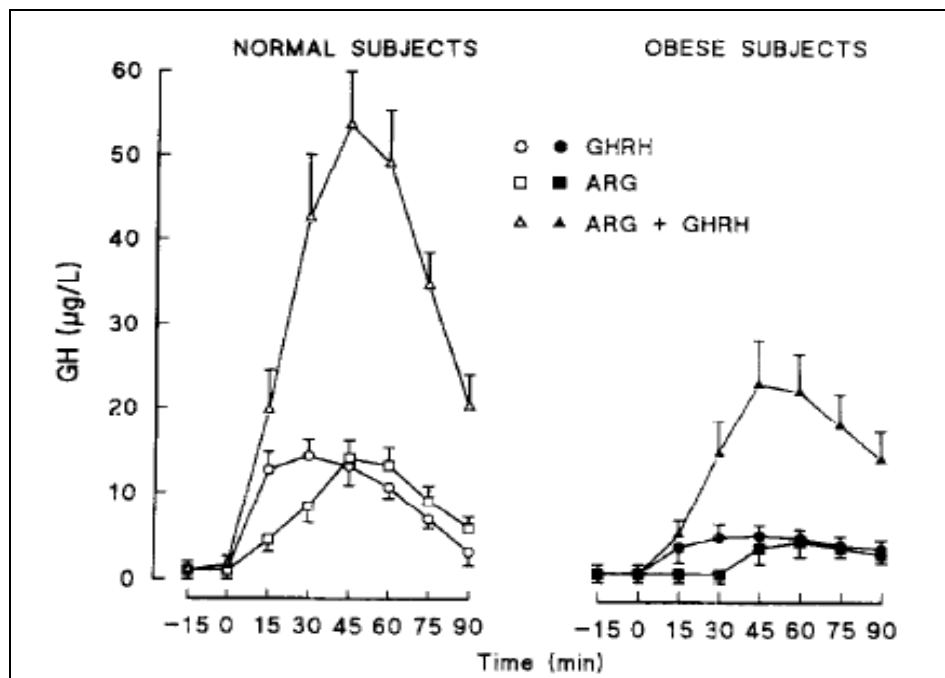
✓ GHRH /Somatostatin

Στους υποθαλαμικούς παράγοντες (Σωματοστατίνη/GHRH), η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με άμεση αλλαγή στην επίδραση της σωματοστατίνης (ορμόνης φρένου της GH) εξηγώντας την εξασθενημένη απάντηση της GH. Μελέτες που δοκιμάστηκαν *in vivo* σε διάφορα μοντέλα ζώων, για τον έλεγχο της υπόθεσης μιας σημαντικής αύξησης της έκκρισης της υποθαλαμικής σωματοστατίνης στην παχυσαρκία, αλλά κανένα στοιχείο για ένα τέτοιο μηχανισμό δεν έχει προς το παρόν τεκμηριωθεί. Ούτε γενετικά προσδιοριζόμενη παχυσαρκία (ob/ob ποντίκια), ούτε δίαιτα που προκάλεσε παχυσαρκία σε ζώα, έδειξε

διαφορές στον εμφάνιση στον υποθάλαμο του mRNA της σωματοστατίνης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Luque & Kineman et al. 2006). Σε παχύσαρκα και φυσιολογικού βάρους παιδιά στα οποία η απάντηση της GH εκτιμήθηκε στα διάφορα ερεθίσματα λαμβάνοντας υπόψη την έκκριση GHRH, τα παχύσαρκα παιδιά παρουσίασαν υψηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης, όμοια με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους της ομάδας ελέγχου, μετά από διέγερση με αργινίνη η οποία πιστεύεται ότι δρα μέσω αναστολής της σωματοστατίνης (Volta et al. 1995). Η εναλλακτική εξήγηση της υπολειτουργίας της GHRH στην παχυσαρκία δεν είναι ωστόσο, πειραματικά πλήρως τεκμηριωμένη. Άμεσες μετρήσεις των συγκεντρώσεων της GHRH στο συνολικό υποθάλαμο, σε φυσιολογικού βάρους και σε παχύσαρκα ζώα δεν έδειξαν διαφορά (Cattaneo et al., 1996). Οι πιο λεπτομερείς μελέτες για τους νευρώνες του υποθαλάμου που εμπλέκονται στην έκκριση σωματοστατίνης/GHRH και στον έλεγχο έκκρισης της GH, αναμένεται να απαντηθούν σε ερωτήσεις σχετικά με μια πιθανή σχέση μεταξύ της GHRH και της δραστηριότητας της σωματοστατίνης και άλλους πιθανούς ρυθμιστές αλλάζοντας την παχυσαρκία (Kappeler et al. 2004, Cordido et al. 2003).

Η αργινίνη (ARG) έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την έκκριση GHRH που αντίστοιχα προκαλεί αύξηση της GH σε φυσιολογικά άτομα και πιθανόν δρα μέσω αναστολής της από του υποθαλάμου απελευθέρωσης της σωματοστατίνης. Για να διερευνηθεί πιο αναλυτικά ο μηχανισμός που διέπει την άμβλυνση έκκρισης της GH στην παχυσαρκία, μελετήθηκε η επίδραση της ARG (0,5 g/Kg ενδοφλέβια έγχυση [IV]) και της GHRH (1μm/Kg IV) στη διέγερση της έκκρισης της GH. Οκτώ παχύσαρκα άτομα (ηλικίας $26,4 \pm 3,9$ ετών, με BMI $39,0 \pm 1,9$ Kg/m²) και οκτώ υγιείς εθελοντές ελέγχου (ηλικίας $27,0 \pm 1,7$ ετών, με BMI $22,3 \pm 0,5$ Kg/m²) μελετήθηκαν σχετικά. Στα παχύσαρκα άτομα, η απάντηση της GH

τόσο στην χορήγηση GHRH αλλά και ARG ήταν χαμηλότερη ($P < 0,01$ και $P < 0,002$, αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ARG ενίσχυσε την απάντηση GH, περισσότερο από την GHRH σε παχύσαρκους ασθενείς ($P < 0,0003$). Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς, η έκκριση της GH που προκαλείται από GHRH, ακόμα και όταν χορηγείται μαζί με ARG, συνεχίζει να βρίσκεται σε μειωμένα επίπεδα ($P < 0,005$) όταν συγκρίνεται με την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα του IGF-1 δεν διέφεραν σημαντικά στα παχύσαρκα άτομα και στα φυσιολογικά άτομα ($161,1 \pm 37,0$ και $181,0 \pm 12,8$ $\mu\text{g/L}$, αντίστοιχα). Εν κατακλείδι, η ARG προκαλεί αύξηση της GH σε παχύσαρκους ασθενείς, αλλά οι απαντήσεις της GH στην ARG μόνη της και στον συνδυασμό ARG + GHRH παραμένουν σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Έτσι, συνολικά τα αποτελέσματά αυτά μας δείχνουν ξανά και επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μιας μειωμένης έκκρισης της GH από την υπόφυση στην παχυσαρκία (Ghigo et al. 1992).



Εικόνα 1: Τα επίπεδα GH στον ορό (mean + SEM) μετά την χορήγηση ARG, and ARG + GHRH σε οκτώ υγιή και οκτώ παχύσαρκα άτομα, (Ghigo et al. 1992).

✓ *Γκρελίνη*

Η γκρελίνη είναι ένας άλλος υποθαλαμικός παράγοντας και λειτουργεί στην παχυσαρκία ως ορεξιογόνος παράγοντας. Με την νηστεία αυξάνονται και με την πρόσληψη τροφής μειώνονται τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα. Με την εξαίρεση του συνδρόμου Prader - Willi, το οποίο παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα (Cummins et al. 2002), η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος σε εφήβους ή σε ενήλικες (Chanoine et al. 2005) και σε ανεπάρκεια της GH. Επιπλέον, τα παχύσαρκα τρωκτικά με χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούσας γκρελίνης, έχουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα mRNA του υποδοχέα της γκρελίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Luque & Kineman, 2006). Στους περιφερικά δρώντες παράγοντες, εμφανίζεται επίσης μείωση του αριθμού των υποδοχέων του IGF-1 και μειωμένη δέσμευσή του στις αντίστοιχες δεσμευτικές πρωτεΐνες στα παχύσαρκα άτομα (Hochberg et al. 1992).

Περιφερικοί Παράγοντες

✓ *Ινσουλίνη*

Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία, η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και η διαταραγμένη λειτουργία των β –κυττάρων του παγκρέατος σε μεταγενέστερα στάδια γίνονται δεκτά και ως χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας. Η ινσουλίνη έχειδειχθεί να έχει αντίκτυπο στην ρύθμιση έκκρισης της GH στον υποθάλαμο (Lanzi et al. 1999, Maccario et al. 2000, Scacchi et al. 1999). Μερικές περιφερειακές δράσεις της ινσουλίνης μπορούν να επιδράσουν στην παχυσαρκία. Η ινσουλίνη αναστέλλει την ηπατική παραγωγή της IGFBP-1 (Conover et al. 1992), αυξάνει τα επίπεδα του ελεύθερου IGF-I που μπορεί να

ενισχύουν τη δράση της ινσουλίνης, αλλά μπορεί να ασκήσει αρνητική ανάδραση στην απελευθέρωση της GH. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη και στη συνέχεια η υπερινσουλιναιμία συσχετίζονται με υψηλά επίπεδα γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) (Tappy et al. 1998), τα οποία μπορούν να ασκήσουν αρνητική επίδραση στην απελευθέρωση της GH. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης καταστέλλουν την απελευθέρωση της γκρελίνης στην παχυσαρκία. Τα παχύσαρκα άτομα που έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης και χαμηλότερα επίπεδα GH ως απάντηση στην GHRH, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, υποδεικνύουν ότι η υπερινσουλιναιμία είναι μάλλον ο κύριος και καθοριστικός παράγοντας της μειωμένης απελευθέρωσης της GH που συνδέεται με την παχυσαρκία (Lanzi et al. 1999).

✓ *Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα*

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids) έχουν θεωρηθεί ως ο πιο πιθανός περιφερικός παράγοντας μείωσης έκκρισης GH στην παχυσαρκία. Με άμεση έγχυση FFA σε φυσιολογικού βάρους άτομα αναστέλλει πλήρως την έκκριση της GH. Αντίθετα, η έκκριση της GH διεγείρεται όταν τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος μειώνονται φαρμακολογικά (Fuccella et al. 1980).

✓ *Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα*

Τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (NEFA) είναι ένα ακόμη παράδειγμα των κυκλοφορούντων παραγόντων που ανατροφοδοτούν την αναστολή της GH. Μετά την λιπόλυση, τα NEFA απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Αυτό προκαλεί αύξηση των NEFA δείχνοντας αρνητική ανάδραση τόσο σε επίπεδο υπόφυσης (Casanueva et al. 1987), όσο και σε επίπεδο υποθαλάμου, με αποτέλεσμα μείωση έκκρισης της GH. Τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν αυξημένα NEFA στο πλάσμα (Opie &

Walfish 1963, Golay et al. 1986), προσθέτοντας άλλο ένα δυναμικό μηχανισμό για την εξασθένηση της έκκρισης GH στην παχυσαρκία. Η εξασθένηση της έκκρισης GH στην παχυσαρκία μειώνεται με τη μείωση του σωματικού βάρους. Η απώλεια βάρους αποκαθιστά την «αυθόρμητη» και της GHRH-διεγερόμενη απελευθέρωση της GH (Williams et al. 1984).

✓ *Λεπτίνη*

Άλλη ορμόνη που συμμετέχει ενεργά στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης είναι η λεπτίνη. Είναι μια ορμόνη της οποίας ο κύριος ρόλος είναι να ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και τη δαπάνη ενέργειας, ενώ φαίνεται να ρυθμίζει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης ενεργώντας σε υποθαλαμικό επίπεδο (Casanueva et al. 1998). Η παχυσαρκία ή αύξηση του λίπους σώματος συνήθως σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα της λεπτίνης. Ως εκ τούτου, η αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στον ορό επηρεάζει άμεσα τις σχετιζόμενες με την παχυσαρκία διαταραχές. Για παράδειγμα, η λεπτίνη μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη κακοηθών κυττάρων (Calle & Kaaks 2004), προκαλώντας καρκίνο του μαστού, μορφές καρκίνων που εντοπίζονται στις γυναίκες, γαστρεντερικό καρκίνο, λευχαιμία, και ακόμη και τον καρκίνο του προστάτη.

✓ *Κορτιζόλη*

Στο σύστημα έκκρισης της GH συμμετέχει άλλη μια ορμόνη, η κορτιζόλη, η οποία στην παχυσαρκία έχει φανεί ότι προκαλεί ένα πρόβλημα το οποίο έχει μελετηθεί αρκετά. Προηγούμενες πληροφορίες δείχνουν ότι η έκκριση κορτιζόλης είναι αυξημένη, αλλά οι συγκεντρώσεις της στην κυκλοφορία είναι φυσιολογικές ή χαμηλές, γεγονός που υποδηλώνει ότι το περιφερικό ποσοστό «εξαφάνισης»/ανάλωσης της κορτιζόλης είναι αυξημένο. Σ' αυτές τις

μελέτες συνήθως δεν λαμβάνεται υπόψη η διαφορά μεταξύ των κεντρικών και περιφερικών τύπων της παχυσαρκίας. Πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν μέτρηση της κορτιζόλης του σιέλου έχουν δείξει ότι το πρόβλημα είναι σύνθετο τόσο στην υψηλή όσο και στην χαμηλή έκκριση της κορτιζόλης και πιθανώς σχετίζεται με την κατάσταση λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Björntorp et al. 2000).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας από το περιβάλλον φαίνεται να είναι το «περιβαλλοντικό» στρες. Τα νευροενδοκρινικά μονοπάτια που συμμετέχουν στο στρες συμπεριλαμβάνουν το κεντρικό συμπαθητικό νευρικό σύστημα, τις γονάδες, την αυξητική ορμόνη και το σύστημα της λεπτίνης. Αυτές οι ανωμαλίες φαίνεται να είναι υπεύθυνες για το μη φυσιολογικό μεταβολισμό που συχνά εμφανίζεται σε περιπτώσεις κεντρικής παχυσαρκίας. Η μετατροπή της κορτιζόλης σε ανενεργό μεταβολίτη μπορεί να είναι ένας παράγοντας αύξησης των κεντρικών σημάτων για την έκκριση και μπορεί να επαυξήσει την ήδη αυξημένη έκκριση της κορτιζόλης που προκαλείται από κεντρικά δρώντες παράγοντες. Περιγεννητικοί παράγοντες έχουν βρεθεί να συμμετέχουν στην παθογένεση της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, αλλά οι διαθέσιμες πληροφορίες δείχνουν ότι ο προγραμματισμός του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων μπορεί να είναι υπεύθυνος. Ορισμένες περιπτώσεις παχυσαρκίας έχουν σαφή κλινικά χαρακτηριστικά της υπερκορτιζολαιμίας (Cushing disease), συμπεριλαμβανομένης μιας κεντρικής κατανομή λίπους, μίας μεγάλης λιπώδους μάζας σώματος, μερικές φορές με "εξόγκωμα" ("Buffalo hump") στον αυχένα, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αντίσταση στην ινσουλίνη με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και δυσλιπιδαιμία. Αυτό έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές να ερευνήσουν την ανθρώπινη

παχυσαρκία που είναι στην πραγματικότητα μια κατάσταση υπερκορτιζολαιμίας (Bjorntorp et al. 2000).

Από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί έχει διαπιστωθεί ότι η σύσταση σώματος δηλαδή το ποσοστό λιπώδους μάζας και άλιπης μάζας σώματος επηρεάζει άμεσα την έκκριση της αυξητικής ορμόνης μέσω του βαθμού παχυσαρκίας, της συγκέντρωσης κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων, αλλά και της λεπτίνης μέσω μηνυμάτων δια των οποίων τα λιποκύτταρα συμμετέχουν στη ρύθμιση της έκκρισης της GH. Η σύσταση του σώματος ορίζεται ως το ποσοστό της λιπώδους μάζας, της μυϊκής μάζας, των οστών και της περιεκτικότητας σε νερό του σώματος. (Gause & Eden 1985, Searle et al. 1992, Yang et al. 1996). Μέχρι σήμερα, αρκετές μελέτες για τη σύσταση σώματος διεξάγονται με τη χρήση ανθρώπων που έχουν μη φυσιολογικά επίπεδα GH, αλλά και γενετικά τροποποιημένων διαγονιδιακών ζώων για την επιβεβαίωση της επίδρασης της GH σχετικά με τη σύσταση του σώματος.

Μεταβολές στη σύσταση σώματος και έκκρισης της αυξητικής ορμόνης:

1) Παχυσαρκία και φύλο

Έχει διαπιστωθεί ερευνητικά ότι το ποσοστό λίπους στο ανθρώπινο σώμα, μέσω μεταβολιτών της λιπώδους μάζας, επηρεάζει καθοριστικά το ρυθμό και το εύρος έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Οι αλλαγές στο επίπεδο της έκκρισης της GH συνδέεται με ακραίες καταστάσεις όσον αφορά τη σύσταση του σώματος. Για παράδειγμα, η λιπο-συσσώρευση που παρατηρείται στην παχυσαρκία ή στο σύνδρομο Cushing, σχετίζονται με μείωση της αυθόρμητης καιπροκαλούμενης έκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Από την άλλη πλευρά, η εξάντληση των αποθεμάτων

του λίπους, όπως ο υποσιτισμός που παρατηρείται στη νευρική ανορεξία, δείχνουν αυξημένη έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Επίσης, εντοπίζονται διαφορές στα δύο φύλα ως προς τη σύσταση σώματος γιατί έχει διαπιστωθεί επιστημονικά ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδους μάζας από τους άνδρες. Τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα ρυθμίζουν τις μεταβολικές δράσεις της αυξητικής ορμόνης (GH) (Ho et al. 2006). Οι διαφορές των δύο φύλων στη σύνθεση του σώματος, που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της εφηβείας, είναι πιο πιθανό να διαμεσολαβούνται από την αλληλεπίδραση των στεροειδών του φύλου και της GH (Ho et al. 2006). Υγιείς άνδρες έχουν περισσότερη ελεύθερη λιπώδη μάζα (Fat Free Mass, FFM) και λιγότερο σχετικό ποσό του συνολικού σωματικού λίπους (Body Fat, BF) σε σχέση με υγιείς γυναίκες (Chumlea et al. 2001, 2002).

Μετρήσεις με χρήση DXA καταδεικνύουν ότι οι άνδρες έχουν την τάση να συσσωρεύουν περισσότερο κοιλιακό λίπος λαμβάνοντας υπόψη ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους στο κάτω μέρος του σώματος (Nindl et al., 2002). Επιπλέον, οι μετρήσεις με χρήση CT (computed tomography) έχουν δείξει ότι το ποσοστό του σπλαχνικού λιπώδους ιστού (visceral adipose tissue, VAT) σε σχέση με το σύνολο BF είναι μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι σε γυναίκες για όλες τις ηλικίες (Kvist et al. 1988, Lemieux et al. 1993). Οι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό υποδόριου λίπους από τους άνδρες, αλλά παράλληλα με τη σημαντική μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, υπάρχει μια αυξανόμενη συσσώρευση VAT, τόσο σε λεπτές όσο και σε παχύσαρκες γυναίκες (Enzi et al., 1986). Αυτές οι διαφορές των δύο φύλων δείχνουν ότι τα στεροειδή των φύλων επηρεάζουν το ύψος και την κατανομή σε άπαχο και λιπώδη ιστό σε υγιή άτομα.

2) Γήρανση

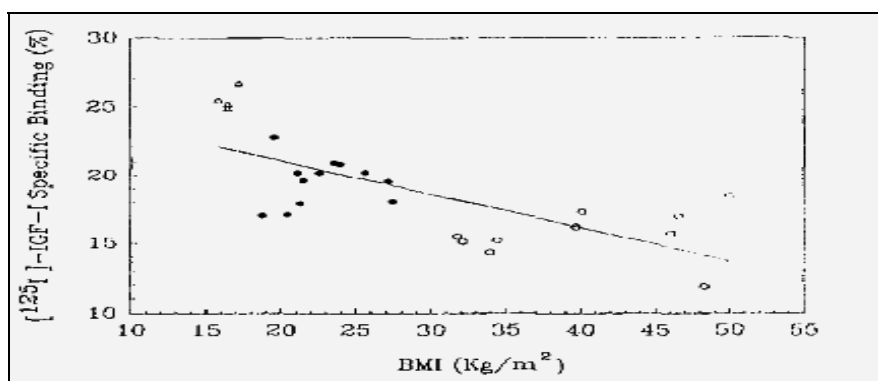
Η γήρανση συνδέεται με σημαντικές μεταβολές στη σύνθεση του σώματος, δηλαδή μειώνεται η άπαχη και η οστική μάζα και αυξάνεται το λίπος, ενώ αυτά συνδέονται με μείωση έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (Corpas et al 1993). Αν και αυτή η κατάσταση μπορεί να θεωρηθεί ως μια μορφή σχετικής ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, η μείωση έκκρισης της GH είναι υψηλότερη και οι αλλαγές στη σύσταση του σώματος σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι διαφορετικές από εκείνες με απλή ανεπάρκεια σε GH (Toogood et al. 1996a, 1996b). Η αυξημένη παχυσαρκία συμβάλλει αναμφίβολα στη μείωση της έκκρισης της GH που σχετίζεται με την ηλικία (Vahl et al. 1996). Ωστόσο, άλλοι παράγοντες, πιθανότατα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) - περιοχή του υποθαλάμου- παίζουν έναν πιο σημαντικό ρόλο. Στην πραγματικότητα, η μείωση έκκρισης της GH σε ηλικιωμένους ανθρώπους θυμίζει την πτώση σε συνάρτηση με άλλες ορμόνες.

3) Υποθρεψία

Στο άλλο άκρο του φάσματος η σύσταση του σώματος ποικίλλει με την κατάσταση υποσιτισμού στην οποία η κύρια εκδήλωση είναι η σοβαρή μείωση της λιπώδους μάζας. Στις βιομηχανικές χώρες, μια συχνή αιτία του υποσιτισμού μελετήθηκε με λεπτομέρεια και είναι η νευρική ανορεξία. Η νευρική ανορεξία είναι μια διαταραχή που οδηγεί σε βαθύ υποσιτισμό μέσα από τη συνειδητή μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και αύξησης των δαπανών ενέργειας (Wilson & Walsh, 1991). Μεταξύ των νευροενδοκρινικών ανωμαλιών που περιγράφονται στην νευρική ανορεξία υπάρχουν σχετικές αλλαγές στον άξονα GH/IGF-I (Frankel & Jenkins 1975, Clemmons et al. 1981) και μεταβολές στην νευρορύθμιση έκκρισης της GH (Brown et al. 1977, Casanueva et al. 1987a, De Marinis

et al. 1988, Porvic et al. 1997). Η παρουσία φυσιολογικών επιπέδων αυξητικής ορμόνης και χαμηλών επιπέδων IGF-1 σε ανορεκτικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης, υποδηλώνουν την ύπαρξη και άλλων παραγόντων που συντελούν σε αυτή τη δυσλειτουργία. Κατά τη διάρκεια της περιόδου διατροφικού ελλείμματος στον άνθρωπο (Clemmonds et al. 1981, Soliman et al. 1986) οι συγκεντρώσεις πλάσματος της GH αυξάνονται, ενώ οι τιμές στον IGF-1 μειώνονται. Αυτό συμβαίνει επίσης στη νηστεία και σε πρωτεΐνο-θερμιδικό υποσιτισμό (Maes et al. 1991).

Μια άλλη μελέτη έγινε για να αξιολογήσει τις επιδράσεις των διατροφικών ακροτήτων για τα επίπεδα της GH-BP και για τους υποδοχείς του IGF-I στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC). Τα επίπεδα της GH-BP στον ορό ήταν σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με νευρική ανορεξία (AN) και ιδιαίτερα αυξημένα στους παχύσαρκους. Τα επίπεδα της GH-BP συσχετίζονται θετικά με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα αποτελέσματα, συμπεραίνεται θετική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της απάντησης της GH και αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της ανταπόκρισης έκκρισης του IGF-I (Hochberg et al. 1992).



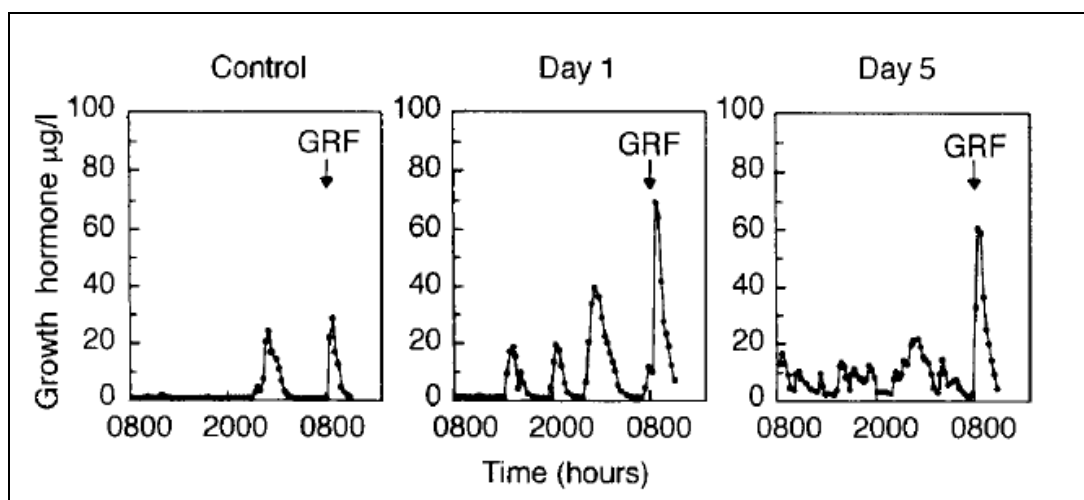
Εικόνα 2: Η συσχέτιση των υποδοχέων του IGF-I στα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) με το ΔΜΣ στην παχυσαρκία (0). Νευρική Ανορεξία(Δ) και τα άτομα της ομάδας ελέγχου (●). ($r = 0,71$, $n = 25$, $P < 0,001$.) (Hochberg et al. 1992).

4) Νηστεία

Τόσο η αυθόρμητη όσο και η διεγερμένη έκκριση της αυξητικής ορμόνης μειώνεται σημαντικά σε αρουραίους που στερούνται φαγητό. Μετρώντας τη GHRH και τη σωματοστατίνη mRNA και προκαλώντας έκκριση της αυξητικής ορμόνης με παθητική ανοσοποίηση στον ορό αντισωματοστατίνης, δείχνουν ότι τα μειωμένα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης στο πλάσμα σε αρουραίους που στερούνται φαγητό δημιουργούν μείωση της υποθαλαμικής GHRH-γονιδιακής έκφρασης και την αύξηση απελευθέρωση της σωματοστατίνης (Tannenbaum et al, 1976, Bruno et al, 1990). Περαιτέρω μελέτες σε αρουραίους που στερούνται φαγητό και στη συνέχεια τρέφονται με διατροφή που ποικίλει σε θρεπτικά συστατικά δείχνουν ότι αυτές οι αλλαγές οφείλονται σε έλλειψη πρωτεΐνης, ενώ η διατροφή που περιέχει υδατάνθρακες και λίπος φαίνεται να μην προκύπτουν αλλαγές (Bruno et al, 1991).

Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα σε αρουραίους, η στέρηση τροφής σε φυσιολογικά άτομα οδηγεί σε σημαντική αύξηση στην αυθόρμητη και προκαλούμενη έκκριση της αυξητικής ορμόνης (Ho et al, 1988). Ωστόσο, οι μηχανισμοί από τους οποίους η στέρηση τροφής οδηγεί σε δραματική αύξηση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης δεν είναι καθόλου σαφείς. Η μείωση της γλυκόζης και η εξάλειψη της ανασταλτικής δράσης του IGF-1 είναι ισχυρά διεγερτικά στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης, η οποία, με τη σειρά της, οδηγεί σε μικρή αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων(FFA). Αν και ορισμένοι συγγραφείς έχουν εκφράσει την άποψη ότι πραγματοποιείται αλλαγή σε κεντρικό επίπεδο μέσω μείωσης του

τόνου της σωματοστατίνης, άμεσες αποδείξεις για μια τέτοια υπόθεση λείπουν. Η πιθανότητα ότι η μείωση των επιπέδων της λεπτίνης (Korbonits et al, 1997, Weigle et al., 1997) μπορεί να βελτιωθεί με την ενίσχυση απάντησης του σωματοτροφικού άξονα, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.



Εικόνα 3: Το 24-ωρο προφίλ της GH και η απάντηση της GHRH στη διέγερση σε φυσιολογικά άτομα κατά τη διάρκεια μιας ημέρας με φαγητό σε ομάδα ελέγχου, της πρώτης και της πέμπτης ημέρας νηστείας, GRF = GH – releasing factor (Weigle et al. 1997).

Με μερικές ημέρες νηστείας προκαλούνται (ποσοτικά) πολύ μικρές αλλαγές στη σύσταση του σώματος, προκαλούνται όμως αλλαγές στη δυναμική της έκκρισης της GH στον άνθρωπο (Casanueva et al. 1998). Εν κατακλείδι, η παχυσαρκία επηρεάζει έμμεσα τη φυσιολογική ρύθμιση έκκριση της αυξητικής ορμόνης μέσω των ρυθμιστικών της παραγόντων σε υποθαλαμικό (GHRH, σωματοστατίνη, γκρελίνη) και περιφερικό επίπεδο (ινσουλίνη, IGF-I, FFA, NEFA). Με βάση τη σύσταση του σώματος προκύπτουν μεταβολές στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης όταν εμφανίζονται νοσήματα ή προβλήματα στη θρεπτική κατάσταση του ατόμου.

ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ

Το ποσό της αυξητικής ορμόνης που απελευθερώνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης είναι μειωμένο σε υγιείς ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους υγιείς νέους ενήλικες (Finkelstein et al. 1972, Dudl et al. 1973, Rudman et al. 1981, Shibasaki et al. 1984, Zadik et al. 1985, Ho et al. 1987). Χρησιμοποιώντας το κατάλληλο ερέθισμα, ένας ηλικιωμένος ενήλικας μπορεί να παρουσιάσει έκκριση αυξητικής ορμόνης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε νεότερους ενήλικες (Ghigo & Aimaretti et al. 1996, Toogood et al. 1998). Χρησιμοποιώντας την ευαισθησία στις δοκιμασίες της GH που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες, με συχνές δειγματοληψίες σε διάστημα 24 ωρών, έχει φανεί ότι η έκκριση της GH συνεχίζεται καθ' όλη την ενήλικη ζωή. Το ποσό της GH που απελευθερώνεται από την πρόσθια υπόφυση, σταδιακά μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, σε ποσοστό περίπου 14% ανά δεκαετία στην ενήλικη ζωή (Iranmanesh et al. 1991).

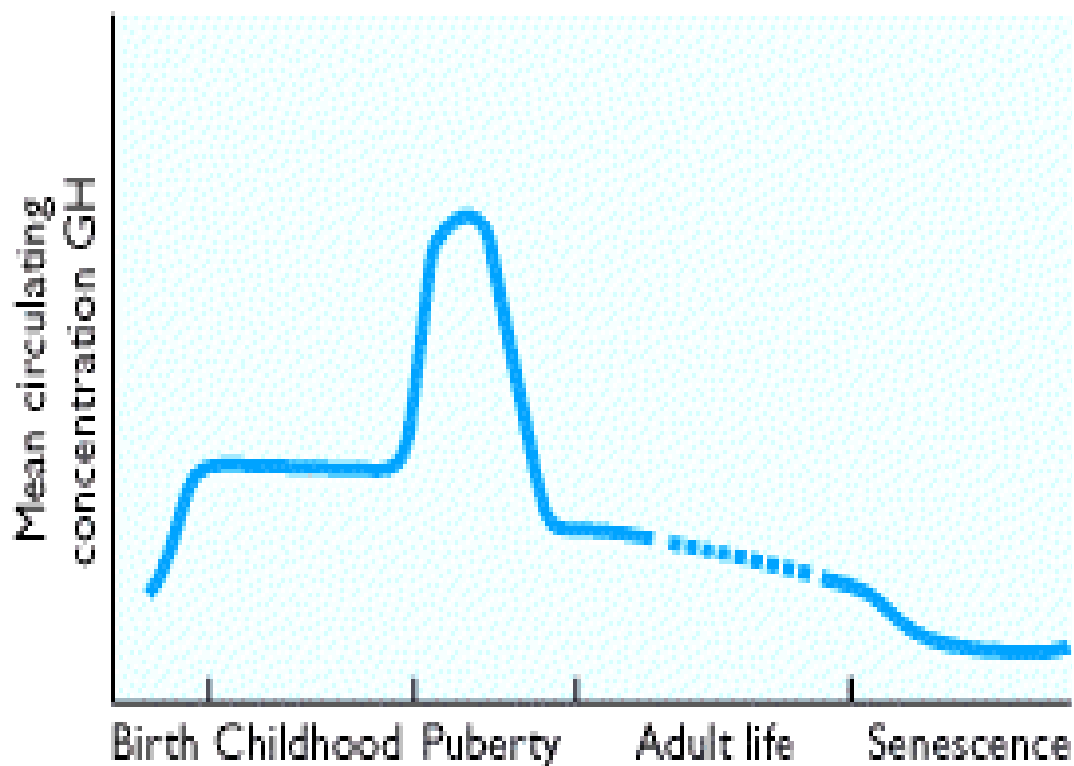
Η αιτία της πτώσης στην απέκκριση της GH σχετίζεται με την ηλικία και μπορεί να αποδοθεί σε αλλαγές στον τρόπο έκκρισης της GHRH και της σωματοστατίνης από τον υποθάλαμο. Η GHRH διεγείρει τη σύνθεση και την απελευθέρωση της GH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και καθορίζει το εύρος της έκκρισης της GH. Η σωματοστατίνη, αναστέλλει την απελευθέρωση της GH από την πρόσθια υπόφυση, χωρίς να επηρεάζεται η σύνθεση της GH. Η μείωση της έκκρισης σωματοστατίνης οδηγεί σε αύξηση στην έκκριση της GH και αυτός είναι ο μηχανισμός που καθορίζει το χρονισμό της έκκρισης της GH. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι ο συνδυασμός μείωσης της δράσης της GHRH και αύξησης της επίδρασης της σωματοστατίνης προκαλεί μείωση της έκκρισης της GH που συνδέεται με την αύξηση της ηλικίας. Στους ηλικιωμένους, η συχνότητα των «παλμών έκκρισης» της GH είναι το ίδιο με τους νέους

ενήλικες, ωστόσο, το «εύρος των παλμών» δηλαδή η συνολική έκκριση, μειώνεται (van Coevorden et al. 1991), γεγονός που υποδηλώνει ότι η δραστηριότητα της GHRH επίσης μειώνεται.

Η έκκριση της GH ποικίλλει κατά τη διάρκεια ζωής. Για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της εφηβείας, τα αγόρια μπορούν να εκκρίνουν 1,0 -1,5 mg/ημέρα GH, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι υγιείς ηλικιωμένοι άνδρες μπορούν να παράγουν 50 mg/ημέρα (Veldhuis et al. 1995). Αρκετοί παράγοντες ρυθμίζουν την έκκριση της GH στους ηλικιωμένους. Η ηλικία σχετίζεται με αλλαγές στη σύσταση του σώματος, τη μείωση της παραγωγής στεροειδών, τη χειρότερη φυσική κατάσταση, τη διαταραχή του ύπνου και την κακή διατροφική κατάσταση, όλα αυτά καταστέλλουν την έκκριση της GH (Veldhuis et al. 1995). Αλλά, η αυξημένη παχυσαρκία είναι ίσως ο ισχυρότερος αναστολέας της έκκρισης της GH. Επίσης, η γήρανση συνδέεται με βαθιές αλλαγές σε πολλά οργανικά συστήματα των θηλαστικών. Στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) παρατηρείται ατροφία και εκφυλισμό, επιταχύνεται η αθηρογένεση, ο νεοπλασματικός σχηματισμός, η καρδιακή ανεπάρκεια, η οστεοπόρωση, η σαρκοπενία, η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού και η υπολειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος, όλα χαρακτηριστικά της γήρανσης στο επίπεδο του φαινοτύπου (Clifford et al. 2000). Η μεγάλη ηλικία σχετίζεται με πιο περιορισμένες συγκεντρώσεις των στεροειδών του φύλου στην κυκλοφορία και μικρότερη έκκριση της αυξητικής ορμόνης (Lamberts et al. 1997, Corpas et al. 1993). Ως συνέπεια, εκτιμάται ότι στην ηλικία των 70 ετών, τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης θα είναι το 20% των επιπέδων που παρατηρούνται κατά την ηλικία των 30 ετών.

Επιπλέον, η απελευθέρωση της GH σε απάντηση άσκησης είναι εξασθενημένη με την αύξηση της ηλικίας, τόσο σε μη-προπονημένα άτομα, όσο και μετά από μήνες προπόνησης (Pyka et al. 1994, Zaccaria

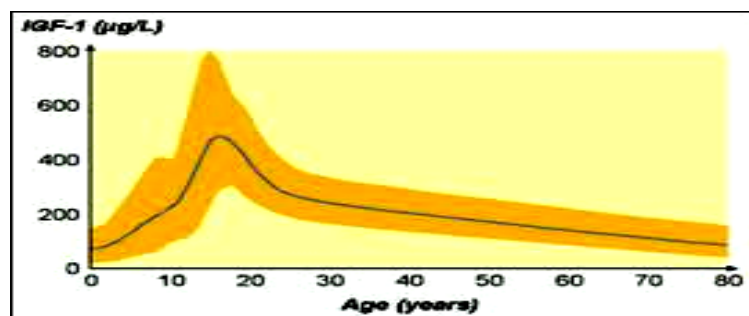
et al. 1999). Η μέση 24-ωρη έκκριση της GH μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας, γεγονός που προκαλείται από μείωση στη συχνότητα έκκρισης της GH όσο και στην ποσότητα της GH που εκκρίνεται, ενώ, ο χρόνος ημιζωής της επίσης μειώνεται (Iranmanesh et al. 1991).



Εικόνα 1: Έκκριση της GH κατά την διάρκεια της ζωής. Η ημερήσια μέση έκκριση είναι υψηλότερη στην παιδική ηλικία, φθάνοντας την κορυφή στην εφηβεία ενώ πέφτει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις στην ενήλικη ζωή, (Γιαννακοπούλου 2007).

Η μειωμένη έκκριση της GH στη γήρανση είναι πιθανότατα από το κεντρικό όργανο του σώματος, διότι η κατασταλτική επίδραση του IGF-I στον ορό στην έκκριση της GH δεν αυξάνεται με αύξηση της ηλικίας (Chapman et al. 1997). Έχει αποδειχτεί ότι η ηλικία σχετίζεται με μείωση έκκρισης της GH και είναι σημαντική όσον αφορά στις αλλαγές που παρατηρούνται στη σύσταση του σώματος και της οστικής μάζας κατά

την φυσιολογική γήρανση (Rudman et al.1981). Σε ηλικιωμένους καθώς και σε ενήλικες με σοβαρή GHD (ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης), η μυϊκή μάζα και η οστική μάζα μειώνεται, ενώ η σχετική ποσότητα του συνολικού και σπλαχνικού λίπους αυξάνεται (Carroll et al. 1998) και η συγκέντρωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-χοληστερόλης) στον ορό εμφανίζεται επίσης αυξημένη (Angelin et al. 1994). Επιπλέον, οι ενήλικες με GHD χαρακτηρίζονται από αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Rosen et al.,1990). Οι αλλαγές που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης είναι πολύ πιο έντονες από τις προβλεπόμενες επιπτώσεις των χαμηλών επιπέδων GH στους υγιείς ηλικιωμένους ενήλικες (Toogood & Adams et al. 1996). Η σημασία του IGF-I στον ορό και το πώς συσχετίζεται με τη διαδικασία της γήρανσης συνεχίζεται και παραμένει ένα μεγάλο αίνιγμα. Με βελτιωμένη τεχνολογία και νέες ανοσοραδιομετρικές δοκιμασίες για τον IGF-I, η μέτρηση του στον ορό είναι τώρα πιο ακριβής. Σύγχρονες μελέτες από πολλούς ερευνητές έχουν καταδείξει ένα σχετικά στενό εύρος τιμών του IGF-I στον ορό και για τις δύο ομάδες: υγιείς και αδύναμους ηλικιωμένους (80 έως 130 ng/mL για τους άνδρες και για τις γυναίκες) και έχει επιβεβαιωθεί μία σημαντική μείωση του IGF-I με την ηλικία σε άνδρες και γυναίκες (Landin-Wilhelmens et al. 1994).



Εικόνα 2: Αλλαγές του IGF-I σε σχέση με την ηλικία,

<http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5c/neuroendoframe5c.htm>

Επιπλέον, η εξάντληση ορισμένων μικροθρεπτικών συστατικών (π.χ. μαγνησίου, θειαμίνης και ψευδαργύρου) καταστέλλει τα επίπεδα IGF-I στον ορό και στους ιστούς (Clemmons & Underwood 1991, Ninh et al. 1995). Η εξάντληση του ψευδαργύρου σε καταβολικές καταστάσεις μικροθρεπτικά μπορεί να διαδραματίσει έναν κρίσιμο ρόλο στην επούλωση των πληγών και τη σύνθεση των πρωτεϊνών, οι οποίες συχνά εξασθενούν τους ηλικιωμένους. Ως εκ τούτου, η μείωση πρόσληψης μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών που εντοπίζεται στους ηλικιωμένους, μπορεί να συσχετιστεί με σημαντικές μεταβολές στον ορό του IGF-I ανεξάρτητα από την κατάσταση της GH. Επιπλέον, το οξύ καταβολικό στρες, η χειρουργική επέμβαση, το τραύμα, τα κατάγματα ισχίου και τα λοιμώδη νοσήματα μπορούν επίσης να δημιουργήσουν μια κατάσταση σχετικής αντίστασης αυξητικής ορμόνης που οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα IGF-I στον ορό. Αντίθετα, τα συμπληρώματα πρωτεϊνών, για 6 μήνες σε ηλικιωμένα άτομα μετά από κάταγμα ισχίου, αυξάνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις IGF-I και μειώνουν το χρόνο αποκατάστασης (Schurch et al. 1998). Τέλος, εξωγενή γλυκοκορτικοειδή και οιστρογόνα μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις IGF-I μέχρι 20 έως 50% (Bellantoni et al. 1996).

Πραγματοποιήθηκε έρευνα για να διερευνήσει την επίδραση του φύλου στις συγκεντρώσεις ορού του IGF-I, της IGFBP-3 και της GH σε μεσήλικα και ηλικιωμένα άτομα. Συμμετείχαν εξήντα υγιείς εθελοντές (μέσος όρος: 36 έως 70 ετών) που χωρίστηκαν σε ομάδες ≤ 50 και > 50 χρονών, με βάση το φύλο. Οι γυναίκες > 50 ετών βρισκόντουσαν μετά την εμμηνόπαυση. Οι συγκεντρώσεις IGF-I, IGFBP-3 και GH προσδιορίστηκαν από ανοσο-ραδιομετρική δοκιμασία. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι ο IGF-I φαίνεται να συσχετίζεται αρνητικά με

την ηλικία (οι γυναίκες $r = -0,62$, $p < 0,001$, οι άνδρες $r = -0,38$, $p < 0,05$), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του IGF-I και της GH. Οι γυναίκες > 50 ετών παρουσίασαν μια πιο σημαντική μείωση των τιμών του IGF-I από τις γυναίκες ≤ 50 ετών ($p < 0,01$). Οι γυναίκες > 50 ετών παρουσίασαν μικρότερο γραμμομοριακό λόγο IGF-I/IGFBP-3 ($0,177998 \pm 0,039404$) από τους άνδρες της ίδιας ηλικιακής ομάδας ($0,228326 \pm 0,050979$, $p < 0,01$) και τις γυναίκες ≤ 50 ετών ($0,247667 \pm 0,069411$, $p < 0,01$). Η ηλικία φάνηκε να συσχετίζεται θετικά με τις αναλογίες: GH/IGF-I ($r = 0,49$, $p < 0,05$) και GH/IGFBP-3 ($r = 0,40$, $p < 0,05$) στις γυναίκες. Ως συμπέρασμα αυτής της μελέτης προκύπτει ότι η επίδραση της γήρανσης στις συγκεντρώσεις του IGF-I στον ορό είναι πιο σημαντικές στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Η εμμηνόπαυση επίσης, προκαλεί μείωση της μοριακής αναλογίας IGF-I/IGFBP-3. Οι γυναίκες έχουν την τάση προοδευτικής υποδραστηριότητας της GH (Lin et al. 2009).

Αρκετές μελέτες έχουν καταγράψει μείωση της IGFBP-3 με την ηλικία. Εντούτοις, οι Frost & Fuhrer et al. (1996) έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις IGFBP-3 στον ορό ήταν φυσιολογικές σε υγιείς ηλικιωμένους, αλλά σημαντικά μειωμένες σε αδύναμους ηλικιωμένους που υπέφεραν από οξείες ή χρόνιες ασθένειες. Σε μη ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη, το τραύμα, η χειρουργική επέμβαση και τα εγκαύματα παρατηρήθηκε να δημιουργούν απότομη πτώση των επιπέδων του IGFBP-3 και να μην υπάρχει ενεργή πρωτεόλυση για «ωρίμανση» της ανέπαφης BP-3 πρωτεΐνης (Frost & Fuhrer et al. 1996).

Κατά τη διάρκεια οξείας νόσου, υπάρχει επίσης διαταραχή του IGF συμπλέγματος (ALS, IGFBP-3 και IGF-I), λόγω των μειωμένων επιπέδων ALS (Frost & Fuhrer et al. 1996). Οι Frost et al. (1996) ανέφεραν επίσης ότι το IGFBP-1 σημείωσε αύξηση σε ηλικιωμένα

άτομα, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η κυρίαρχη ισομορφή IGFBP-1 βρέθηκε στον ορό των ηλικιωμένων ατόμων ως φωσφορυλιωμένο προϊόν, το οποίο έχει αυξημένη συγγένεια για τον IGF-I. Οι Mohan και οι συνεργάτες του (1995) αναφέρουν ότι η ηλικία συνδέεται με αύξηση του IGFBP-4 στον ορό και με μείωση του IGFBP-5.

Στην εμμηνόπαυση στις γυναίκες πραγματοποιείται δραματική αλλαγή στη δραστηριότητα του ενδοκρινικού συστήματος. Αυτή η μείωση της δραστηριότητας των ωοθηκών συνοδεύεται από αγγειοκινητικές αντιδράσεις, κατάθλιψη, αλλαγές στη σύσταση του σώματος, μείωση της μυϊκής μάζας και αύξηση του σωματικού λίπους. Εντοπίζεται υψηλή συχνότητα εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων, καρδιαγγειακών ασθενειών, γνωστική εξασθένηση και ανεπάρκειας οιστρογόνων (Santoro et al. 2004). Το δεύτερο ενδοκρινικό σύστημα του οποίου η λειτουργία μειώνεται με την ηλικία, αποδεικνύεται ότι σχετίζεται με την ηλικία και είναι η αλλαγή στα επινεφρίδια. Μετά την επίτευξη των μέγιστων επιπέδων κατά τη διάρκεια της τρίτης δεκαετίας της ζωής, η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEAS) φθίνει σταδιακά κάτω του 10-20% του μέγιστου επιπέδου, περίπου στην ηλικία των 70 ετών (Orentreich et al. 1984, 1992).

Αυτή η μείωση έχει ονομαστεί αδρενόπαυση (adrenopause), παρά το γεγονός ότι η έκκριση κορτιζόλης δεν μεταβάλλεται σημαντικά με την ηλικία. Υπάρχει μια σαφής διαφορά επίδρασης του φύλου στη DHEAS, με χαμηλότερες συγκεντρώσεις στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (Orentreich et al. 1984). Η αδρενόπαυση είναι ανεξάρτητη από την εμμηνόπαυση και εμφανίζεται και στα δύο φύλα ως μια προοδευτική διαδικασία σε παρόμοια ηλικία.

Η μειωμένη αναλογία DHEAS/κορτιζόλης συνδέεται με τη γήρανση και μπορεί να συμβάλλει στην επικρατούσα καταβολική δράση της κορτιζόλης, αν και τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία δεν δικαιολογούν τη συμπλήρωση δεϋδροεπιανδροστερόνη σε όλα τα ηλικιωμένα άτομα (Arlt 2004). Ο τρίτος άξονας του ενδοκρινικού συστήματος που σταδιακά μειώνεται κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης είναι ο άξονας GH/IGF-I. Λίγο μετά τη γέννηση η έκκριση της GH είναι υψηλή και γρήγορα πέφτει κατά τη νεογνική περίοδο. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, η έκκριση της GH αυξάνεται έως και 3 φορές και η μάζα της GH που εκκρίνεται ανά «παλμό έκκρισης» αυξάνεται 2 έως 10 φορές (Martha et al. 1989, 1992.). Αυτό το φαινόμενο έχει αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του IGF-I στον ορό και τη σωματική ανάπτυξη. Ωστόσο, οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν το τελικό ύψος δεδομένου ότι δεν υπάρχει διαφορά στη μέση, τυχαία ή διεγερόμενη έκκριση της GH, ανάμεσα σε ψηλούς και κοντούς φυσιολογικούς νεαρούς ενήλικες. Ο IGF-I στον ορό επίσης δεν διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων (Trainer et al. 1999).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανθρώπινη γήρανση σχετίζεται με μείωση της δραστηριότητας του άξονα GH/IGF-I (Finkelstein et al. 1972, Rudman et al. 1985, Zadik et al. 1985). Η μείωση στην έκκριση της GH αρχίζει, και στα δύο φύλα, κατά την τρίτη δεκαετία και ολοκληρώνεται κατά την έβδομη δεκαετία (Ho et al., 1993). Ανάλυση του 24-ώρου προφίλ αυξητικής ορμόνης έδειξε, με τη χρήση εξαιρετικά ευαίσθητων δοκιμασιών, ότι η έκκριση της GH πέφτει κατά 14% ανά δεκαετία ζωής (Iranmanesh et al. 1991). Το φαινόμενο αυτό καθορίζεται από μείωση της συχνότητας «παλμών έκκρισης» της GH και στο καθημερινό εκκριτικό

ρυθμό. Ο δείκτης μάζας σώματος είναι ένας σημαντικός αρνητικός παράγοντας της αυξητικής ορμόνης (Giustina και Veldhuis 1998).

Ακολουθώντας την πέμπτη δεκαετία της ζωής, η μείωση του ύπνου σχετίζεται με την μείωση της έκκρισης της GH που έχει παρατηρηθεί. Αυτό πιθανώς σχετίζεται και με τις γενικότερες αλλαγές στον ύπνο που συνδέονται με την αύξηση της ηλικίας (Kamel et al., 2006). Η αρνητική επίπτωση της γήρανσης στην έκκριση της GH είναι περίπου δύο φορές περισσότερο εμφανής στους άνδρες παρά σε προ-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες της ίδιας ηλικίας (Weltman et al. 1994). Σε είκοσι τέσσερις ώρες οι μέσες τιμές συγκεντρώσεων της GH σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες παραμένουν σχετικά σταθερές μέχρι την εμμηνόπαυση, όπου οι διαφορές των δύο φύλων σε ότι αφορά την έκκριση GH εξαφανίζονται. (Corpas et al. 1993).

Η σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση έκκρισης της GH σε συνδυασμό με τη μείωση τόσο του IGF-I και της δεσμευτικής πρωτεΐνης IGFBP-3 (Corpas et al. 1993). Οι μηχανισμοί που διέπουν τη μειωμένη έκκριση της GH δεν είναι σαφείς, αν και η «μη ισορροπημένη» έκκριση του υποθαλάμου σε GHRH και σε σωματοστατίνη (η δεύτερη στην κυκλοφορία) μπορεί να είναι η αιτία. Η υπόφυση συνεχίζει να ανταποκρίνεται στην άμεση διέγερση με εκκριταγωγά, αν και ορισμένοι συγγραφείς διαπίστωσαν μείωση της απάντησης της GH στην χορήγηση GHRH με την αύξηση της ηλικίας (Lang et al. 1987, Russell-Aulet et al. 2001). Σε μελέτες, όπου ανασταλτικές δράσεις της έκκρισης αυξητικής ορμόνης περιορίστηκαν, η άμεση έκκριση GH ως απάντηση στην GHRH διατηρείται καλά στα γηρατεία. Η συγχορήγηση των ενώσεων που πιστεύεται ότι καταστέλλουν τη σωματοστατίνη, όπως η αργινίνη, μπορεί να αποκαταστήσει την απάντηση GH σε ηλικιωμένα άτομα, σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε νέους ενήλικες (Ghigo et al. 1990b). Έτσι, από τα διαθέσιμα στοιχεία προκύπτει ότι η επίδραση της

ηλικίας, κατά την τυχαία και διεγχειρόμενη έκκριση της GH, πιθανώς να περιλαμβάνει την αύξηση της επίδρασης της σωματοστατίνης, αν και η μείωση της GHRH (ή άλλων παραγόντων διέγερσης) μπορεί να συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία (Gibson et al. 1981).

Γενικά, από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι με την αύξηση της ηλικίας μειώνεται παράλληλα και η έκκριση της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση, αλλά επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η ηλικία συνοδεύεται και από αλλαγές στη σύσταση του σώματος, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, ένας άντρας, κατά μέσο όρο, θα χάσει 12 κιλά του «άπαχου ιστού» (5 κιλά στις γυναίκες) και θα κερδίσει 12 κιλά λιπώδους μάζας (15 κιλά στις γυναίκες) (Fordes et al. 1970). Παράλληλα, η οστική μάζα μειώνεται και υπάρχει μια επιδείνωση των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου που συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα. Αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν σε ένα πλαίσιο μείωσης έκκρισης της GH και μείωσης των επιπέδων του IGF-I στον ορό (Marcus et al., 1998). Γενικά, η μυϊκή μάζα μειώνεται κατά 1-1,5% περίπου από την ηλικία των 40 ετών και άνω (Young 1988, Janssen et al. 2000). Ομοίως, η εγκάρσια τομή στις μυϊκές ίνες και η δύναμη δεν αλλάζουν σημαντικά μέχρι περίπου την ηλικία των 45 (Lexell et al. 1986, Tseng et al. 1995), ενώ στα υγιή άτομα ηλικίας 65-89 χρόνων η δύναμη μειώνεται κατά 1-2% ετησίως (Skelton et al. 1994). Η αιτιολογία της απώλεια μυϊκής μάζας και λειτουργίας που εξαρτάται από την ηλικία περιλαμβάνει μια ποικιλία παραγόντων: σε αυτούς περιλαμβάνονται το μειωμένο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (Westerterp 2000), τον υποσιτισμό (Young 1990) και την απώλεια του ακινητικών νευρώνων (Brown 1972). Η αύξηση των καταβολικών κυτοκινών (Roubenoff et al. 1998, Argiles et al. 2005), μαζί με τις

αλλαγές των ιόντων Ca^{2+} και K^+ , μπορούν επίσης να συμμετέχουν στην σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της μυϊκής δύναμης (Delbono, 2002). Όταν φθάσει η όγδοη δεκαετία, οι άνδρες έχουν χάσει περίπου 7 κιλά και οι γυναίκες έχουν χάσει περίπου 3,8 κιλά της μυϊκής μάζας (Blum et al. 2003).

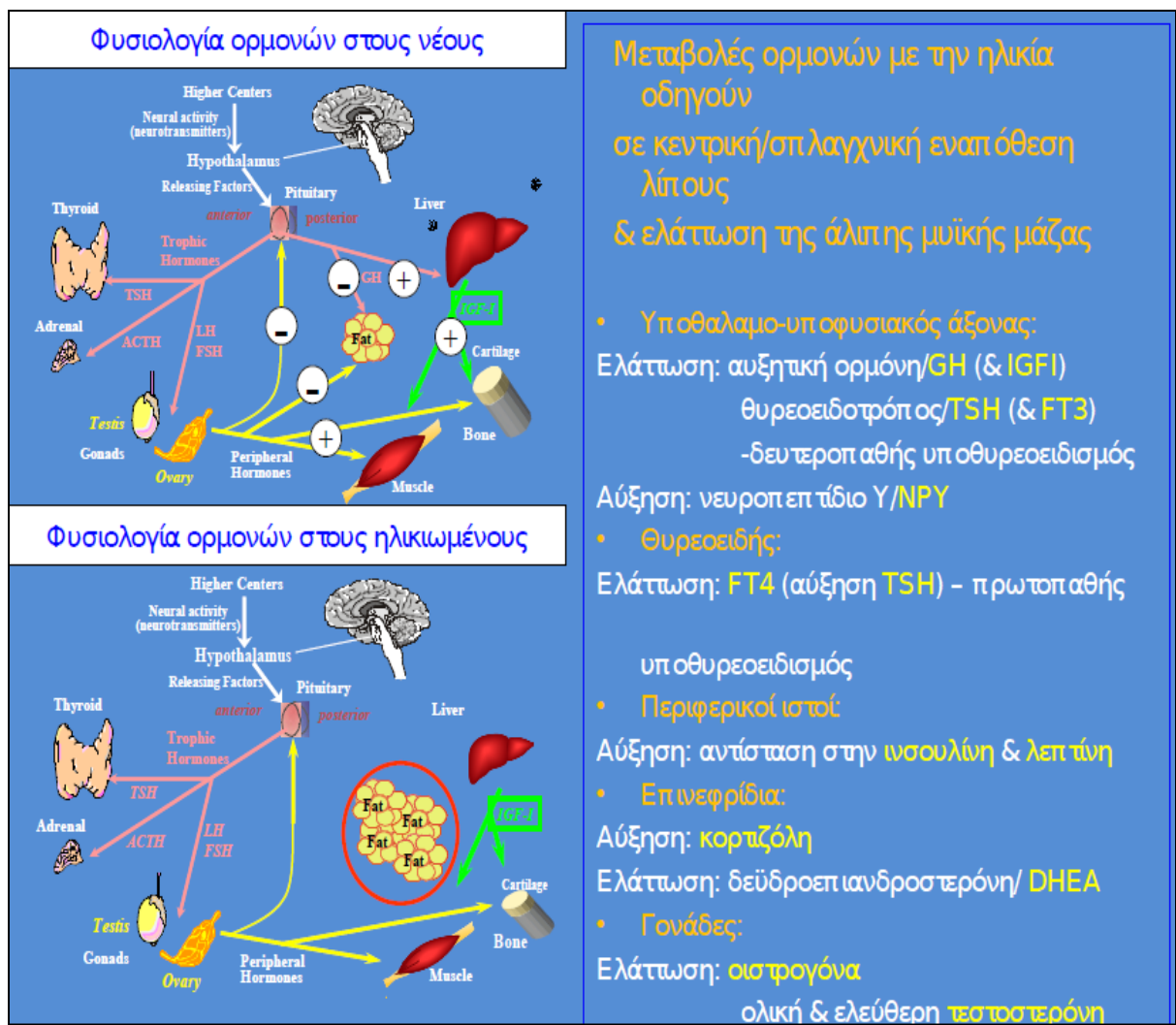
Η μείωση της μυϊκής μάζας εμφανίζεται με τη φυσιολογική γήρανση σε συνδυασμό με αύξηση της λιπώδους μάζας. Η αύξηση αυτής (κυρίως ενδο-κοιλιακή και σπλαχνική) συνδέεται με αυξημένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και συσχετίζεται αρνητικά με την 24η έκκριση αυξητικής ορμόνης (Clasey et al. 2001). Αρχικά, ο λιπώδης ιστός είχε θεωρηθεί ως μια αδρανής δεξαμενή, αποθήκευσης θερμίδων ως τριγλυκερίδια. Στη συνέχεια, έγινε προφανές ότι ο λευκός λιπώδης ιστός είναι ενδοκρινικό όργανο υψηλής δραστηριότητας μεταβολισμού, η λειτουργία του οποίου δεν είναι μόνο για παροχή ενέργειας κατά τη διάρκεια της στέρησης τροφίμων, αλλά και η απελευθέρωση πολλών ενδοκρινικών και παρακρινών παραγόντων (Kershaw et al. 2004, Trujillo et al. 2006).

Είναι πλέον αποδεκτό και ότι η υπερβολική εναπόθεση του λιπώδη ιστού, ιδιαίτερα στο σπλαχνικό διαμέρισμα, συνδέεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη, υπέρταση, προθρομβωτική και προ-φλεγμονώδη κατάσταση και καρδιαγγειακά νοσήματα (Hotamisligil et al. 1993, Katsuki et al. 1998, Coppack 2001, Ailhaud et al. 2002, Mertens et al. 2002, Engeli et al. 2003, Fernandez-Real et al. 2003, Goossens et al. 2003, Juhan-Vague et al. 2003, Juge-Aubry et al. 2005). Είναι γνωστό ότι οι στεροειδείς ορμόνες αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες κατανομής του σωματικού λίπους. Υπάρχει ένας διμορφισμός μεταξύ των φύλων στην κατανομή της λιπώδους μάζας, επειδή συνήθως στην αναπαραγωγική ηλικία, οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη συσσώρευση του

υποδόριου λίπους στην περιοχή των γλουτών και μηρών, ενώ οι άνδρες έχουν περίπου διπλάσιο σπλαχνικό λιπώδη ιστό από ό, τι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Enzi et al. 1986). Αυτό οφείλεται στην υψηλότερη δραστηριότητα λιπο-πρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) του μηριαίου σε σχέση με το κοιλιακό λίπος (Arner et al. 1991). Τα σπλαχνικά λιποκύτταρα από τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση είναι μεγαλύτερα και έχουν υψηλότερη δραστηριότητα LPL σε σύγκριση με εκείνα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (Tchernof et al. 2004), αντανακλώντας τη στροφή προς την αποθήκευση σπλαχνικού λίπους.

Έχει αναφερθεί ότι στις γυναίκες η σπλαχνική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και μείωση της δεσμευτικής σφαιρίνης των ορμονών του φύλου (Glass 1989). Το σπλαχνικό λίπος διαθέτει υψηλή πυκνότητα υποδοχέων των ανδρογόνων. Τα οιστρογόνα φαίνεται να ρυθμίζουν την συγκέντρωση του υποδοχέα, προστατεύοντας έτσι το σπλαχνικό λιπώδη ιστό από τις επιδράσεις των ανδρογόνων (Haarbo et al. 1991, Bjorntorp 1997).

Ως εκ τούτου, όταν τα επίπεδα οιστρογόνων μειωθούν σημαντικά, μπορεί να συμβεί η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους. Είναι επίσης πιθανό ότι άλλες ορμόνες, εκτός από τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα, μπορούν να συμβάλουν στην κατανομή του σωματικού λίπους σε σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Η αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης στο σπλαχνικό λίπος και τα χαμηλά επίπεδα GH σε αυτή την κατάσταση μπορεί να αυξήσουν το περιεχόμενο του σπλαχνικού λίπους. Ο ανδροειδής τύπο κατανομής του σωματικού λίπους, σε συνδυασμό με την έλλειψη οιστρογόνων, φαίνεται να σχετίζεται με την υψηλότερη επικράτηση δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Fanciulli et al. 2009).



Εικόνα 15: Οι διαφορές στη φυσιολογία των ορμονών στους νέους και στους ηλικιωμένους, (Χατζητόλιος Α).

Πραγματοποιήθηκε έρευνα για να εκτιμηθεί η GH και/ή οι επιδράσεις χορήγησης στεροειδών του φύλου, στη γλυκόζη ορού, την ινσουλίνη ορού, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και στα λιπίδια του ορού σε ηλικιωμένα άτομα. Συμμετείχαν στη μελέτη υγιείς γυναίκες (n= 57) και άνδρες (n= 74), ηλικίας 65-88 ετών (μέση τιμή: 72 ετών). Η χορήγηση GH σε υγιή ηλικιωμένα άτομα για 6 μήνες φάνηκε να αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη με μέτριες ευεργετικές επιπτώσεις στα λιπίδια. Στις γυναίκες, η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης με οιστρογόνα,

φαίνεται να διατηρεί την ευαισθησία στην ινσουλίνη όταν συγχορηγείται με αυξητική ορμόνη (Münzer et al. 2009).

Έχει αναφερθεί ότι η αύξηση της ηλικίας, οι αλλαγές της τεστοστερόνης, καθώς και αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους οδηγεί σε μεγαλύτερη ποσοτική αταξία (entrophy) στην απελευθέρωση της GH (Pincus et al.1996). Επιπλέον, το φύλο μπορεί να είναι κρίσιμο. Η ενδογενή παραγωγή οιστρογόνων μπορεί επίσης να είναι κρίσιμη, διότι οι αρνητικές επιπτώσεις της ηλικίας, της σωματικής αδράνειας και του σπλαχνικού λίπους στις συγκεντρώσεις GH στον ορό στους άνδρες είναι διπλάσια μεγάλη από ότι είναι στις γυναίκες. Όλοι οι ρυθμιστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εργασία απελευθέρωσης GH «εργάζονται»/δρουν μέσω της σωματοστατίνης και της πορείας του GHRH (Chapman et al. 1996).

Έχει παρατηρηθεί ότι οι αλλαγές στη σύσταση του σώματος κατά τη γήρανση ενός υγιούς ατόμου είναι παρόμοιες με τις διαφοροποιήσεις που πραγματοποιούνται στην περίπτωση ενός ατόμου με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και έχει προταθεί ότι η αποκατάσταση της ανεπάρκειας είναι εφικτή με την χρησιμοποίηση αυξητικής ορμόνης για να βελτιώσει την αντοχή, την ικανότητα άσκησης και τη λειτουργική ικανότητα στα ηλικιωμένα άτομα, αντιστρέφοντας κάποιες από τις συνέπειες της γήρανσης του πληθυσμού (Marcus et al., 1998).

Έχει επίσης διατυπωθεί η άποψη ότι οι ενήλικες άνω των 60 ετών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, μπορεί να επωφεληθούν από τη θεραπεία με GH. Η εφαρμογή των νέων υπερευαίσθητων δοκιμασιών μέτρησης της αυξητικής ορμόνης, επιτρέπει τώρα η GH να ανιχνεύεται στον ορό σε χαμηλές συγκεντρώσεις τιμής 0,002 μg/l, δεδομένο το οποίο επιτρέπει την ακριβής ποσοτικοποίηση της απελευθέρωσης της GH σε

καταστάσεις όπου είναι γνωστό ότι είναι χαμηλή, όπως η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και ο υποσωματοτροπισμός (hyposomatotropism) στη γήρανση (Toogood et al. 1996a).

Προκειμένου να διαπιστωθεί αν οι ηλικιωμένοι ασθενείς με υποθαλαμική – υποφυσιακή νόσο είχαν σημαντική ανεπάρκεια GH σε σχέση με τους υγιείς συνομηλίκους τους, η κατάσταση της GH μελετήθηκε σε 24 ασθενείς (16 άνδρες), ηλικίας 61-83 ετών, και 24 άτομα ελέγχου (17 άνδρες), ηλικίας 61-88 ετών (Toogood et al. 1996a). Όλοι οι ασθενείς είχαν αναπτύξει νόσο υποθαλάμου-υπόφυσης. Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά όσον αφορά την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε 24-ωρο προφίλ GH, κατά τη διάρκεια της οποίας ένα δείγμα αίματος λαμβανόταν κάθε 20 λεπτά. Τα δείγματα αρχικά αναλύθηκαν με τη χρήση τυποποιημένης ανοσο-ραδιομετρικής δοκιμασίας (IRMA), η ευαισθησία της οποίας ήταν 0,4 μg/l . Η έκκριση της GH στους ασθενείς ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στην πραγματικότητα, 16 από τους 24 ασθενείς δεν παρουσίασαν καμία ανιχνεύσιμη έκκριση της GH σε όλο το 24-ωρο. Από τους οκτώ ασθενείς που παρουσίασαν μετρήσιμη έκκριση GH, ένας είχε φαινομενικά φυσιολογική έκκριση της GH και σε τρεις από τις υπόλοιπες επτά, η έκκριση της GH έπεσε στο κάτω μέρος του ορίου που εμφανίζεται στην ομάδα ελέγχου. Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι η έκκριση της GH στους ηλικιωμένους με νόσο υποθαλάμου-υπόφυσης μειώνεται κατά 90% σε σύγκριση με υγιείς, ενισχύοντας έτσι την άποψη ότι η οργανική νόσο υποθαλάμου - υπόφυσης οδηγεί σε ανεπάρκεια της GH που είναι διαφορετική από τον υποσωματοτροπισμό της γήρανσης (Toogood et al. 1997c).

Η θεραπεία με GH σε ενήλικες με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης προκαλεί ραγδαίες αλλαγές στη σύσταση του σώματος, με

μείωση του ολικού και σπλαχνικού λίπους, αύξηση της μυϊκής μάζας (Carroll et al. 1998) και μια συνολική θετική επίδραση στο λιποπρωτεϊνικό προφίλ και στην καρδιαγγειακή λειτουργία (Bengtsson et al. 1999, Böger et al. 1996).

Επίσης, η υποκατάσταση της GH μπορεί να αναστρέψει νωρίς τις αθηροσκληρωτικές αλλαγές στις καρωτίδες (Pfeifer et al., 1999), αλλά δεν είναι γνωστό εάν αυτή η θεραπεία σε ενήλικες μπορεί να μειώσει την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αύξηση της μυϊκής μάζας παρατηρείται μετά από μια σύντομη περίοδο θεραπείας με GH και ακολουθείται από αύξηση της μυϊκής δύναμης (Cuneo et al. 1991), αν και αυτό μπορεί να χρειαστεί έως και 1 με 2 χρόνια θεραπείας (Johannsson et al. 1997).

Η ποιότητα ζωής βελτιώνεται σε πολλούς ασθενείς μέσα σε λίγους μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια εξακολουθεί να βελτιώνεται (Wirén et al. 1997) και οι αυξήσεις της οστικής μάζας και της οστικής πυκνότητας (BMD) παρατηρούνται μετά από 12 με 18 μήνες θεραπείας με GH σε ενήλικες με έναρξη της GHD στην ενήλικη ζωή (Johannsson et al. 1996).

Σε μια μελέτη του Rudman et al. (1990), δώδεκα ηλικιωμένοι άνδρες με χαμηλές συγκεντρώσεις IGF- I στον ορό έλαβαν για 6 μήνες θεραπεία με GH και συγκρίθηκαν με ομάδα η οποία δεν έλαβε θεραπεία. Η θεραπεία με GH αυξάνει τη συγκέντρωση του IGF-I στον ορό και τη μυϊκή μάζα και μειώνει τη λιπώδη μάζα. Επιπλέον, μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση της οστικής μάζας της οσφυϊκής σπονδυλικής στήλης εμφανίστηκε στην ομάδα με θεραπεία GH.

Αρκετές μεταγενέστερες μελέτες έχουν διερευνήσει τα αποτελέσματα της θεραπείας με GH σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες. Αν και οι σταθερές αναβολικές και λιπολυτικές επιδράσεις στη σύσταση του

σώματος έχουν παρατηρηθεί, η επίδραση επί των λειτουργικών ικανοτήτων ήταν μέτρια (Taaffe et al. 1994 , Yarasheski et al. 1995 , Papadakis et al. 1996). Ωστόσο, σε μελέτη του Welle et al. (1996), παρατηρήθηκε αύξηση της μυϊκής δύναμης. Η έλλειψη των επιδράσεων για τις λειτουργικές ικανότητες σε απάντηση της θεραπείας με GH σε ορισμένες μελέτες μπορεί να οφείλονται σε σχετικά σύντομη διάρκεια της θεραπείας με GH (≤ 6 μήνες) και υψηλές δόσεις της αυξητικής ορμόνης, με αποτέλεσμα την υψηλή συχνότητα σε περιφερικό οίδημα και αρθραλγία που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δοκιμασία της λειτουργίας των μυών (Papadakis et al. 1996).

Οι Papadakis et al. (1996) χορήγησαν GH σε άνδρες μεγάλης ηλικίας και ήταν σε θέση να αποδείξουν τη λειτουργική βελτίωση, παρά τις σημαντικές αυξήσεις του IGF-I στον ορό και μια πολύ μικρή αύξηση στην περιεκτικότητα των οστών σε ανόργανα άλατα. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ του IGF-I και της οστικής μάζας ή των καταγμάτων σε ηλικιωμένους ανθρώπους. Σε μια πρόσφατη αξιολόγηση των γυναικών από τη μελέτη Framingham Heart Study, η υψηλότερη τιμή IGF-I στον ορό σχετίζεται με την υψηλότερη πυκνότητα των οστών στη σπονδυλική στήλη, το ισχίο και τον καρπό (Langlois et al. 1998). Επιπλέον, στη μελέτη «Osteoporotic Fractures», το χαμηλότερο τεταρτημόριο συγκέντρωσης του ορού σε IGF-I, συσχετίστηκε με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο (Bauer et al. 1998).

Είναι προφανές ότι περαιτέρω προοπτικές μελέτες θα απαιτηθούν για να καθορίσουν την ακριβή σχέση μεταξύ του IGF-I και του κινδύνου κατάγματος. Ωστόσο, παρά τα ευρήματα αυτά, υπάρχουν λίγα στοιχεία ότι ο IGF-I μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη λειτουργικών αποτελεσμάτων βελτίωσης της ποιότητας ζωής στους ηλικιωμένους.

Εν κατακλείδι, η ηλικία συνδέεται με αλλαγές στη φυσιολογία των ορμονών, ειδικότερα το ποσοστό απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση μειώνεται σταδιακά σε σχέση με την αύξηση της ηλικίας όπου συνδέεται με αλλαγές των εκκρίσεων της GHRH και της σωματοστατίνης. Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι ο IGF-I στον ορό μειώνεται σε συνάρτηση με την ηλικία. Με τη μείωση έκκρισης της GH παρατηρούνται παράλληλα αλλαγές στη σύσταση σώματος με αύξηση του ποσοστού λιπώδους μάζας και στην οστική πυκνότητα.

ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Στην κυκλοφορία οι συγκεντρώσεις της αυξητικής ορμόνης (GH) και του IGF-I μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας στους ανθρώπους (Bando et al. 1991, Rudman et al. 1981, Clemmons et al. 1984). Η GH, η οποία εκκρίνεται από την υπόφυση, διεγείρει τη σύνθεση του IGF-I από το ήπαρ. Ο IGF-I κυκλοφορεί στο αίμα και δεσμεύεται με IGF δεσμευτικές πρωτεΐνες. Πολλές από τις αναπτυξιακές επιδράσεις της GH φαίνεται να διαμεσολαβούν για την ενεργοποίηση του IGF-I υποδοχέα που βρίσκεται στη μεμβράνη του πλάσματος στα περισσότερα κύτταρα (LeRoith et al. 1995). Η προχωρημένη ηλικία σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή μάζα, αυξημένο το % ποσοστό της λιπώδους μάζας και αύξηση της % απώλειας της οστικής πυκνότητας (Cohn et al. 1980, Garn et al. 1967). Ως εκ τούτου, η μείωση των συγκεντρώσεων των μιτογονών ορμονών που συμβαίνει με την ηλικία θεωρείται ότι σχετίζεται με αλλαγές στη σύνθεση του σώματος (Rudman, 1985).

Η διατροφική (θρεπτική) κατάσταση είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής των συγκεντρώσεων του IGF-I στην κυκλοφορία του αίματος (Phillips et al. 1978, Underwood et al. 1986). Συγκεκριμένα, η μη βέλτιστη συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια ή η ανεπαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις του IGF-I στην κυκλοφορία (Isley et al. 1983, Maiter et al. 1988). Μειωμένες συγκεντρώσεις IGF-I συνδέονται με διάφορες συνθήκες κινδύνου παθολογικής διατροφικής κατάστασης, όπως ο μαρασμός, η νευρική ανορεξία, φλεγμονώδεις νόσος του εντέρου και η κοιλιοκάκη (Ketelslegers et al. 1995).

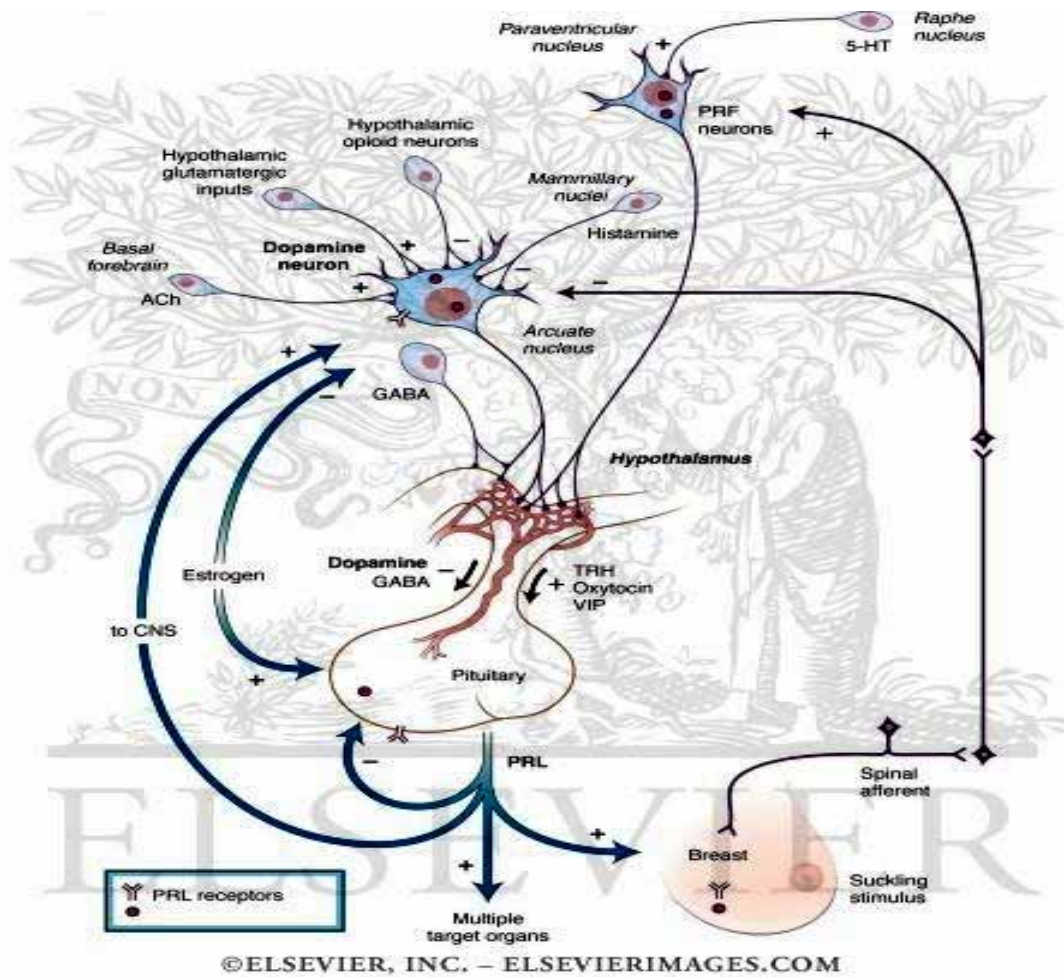
Η διατροφική κατάσταση των ηλικιωμένων ατόμων παίζει σημαντικό ρόλο για τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιας ασθένειας, όπως επίσης οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και οι συνθήκες διαβίωσης. Έχει

διαπιστωθεί ότι οι άνθρωποι απαιτούν λιγότερη ενέργεια και μακροθρεπτικά καθώς γερνούν, αν και οι απαιτήσεις για μικροθρεπτικά συστατικά δεν μειώνονται (National Research Council, 1989). Μελέτες στις οποίες να συσχετίζεται η διαιτητική πρόσληψη και οι συγκεντρώσεις GH και IGF-I στην κυκλοφορία σε υγιή, αυτοσυντηρούμενα ηλικιωμένα άτομα κατά τη διάρκεια μιας εκτεταμένης περιόδου, δεν έχουν γίνει. Λόγω της επίδρασης της διατροφικής κατάστασης επί των συγκεντρώσεων IGF-I στην κυκλοφορία, η διατήρηση της καλής διατροφικής κατάστασης στους ηλικιωμένους, φαίνεται να είναι χρήσιμη για τη διατήρηση συγκεντρώσεων GH και IGF-I παρόμοιων με τις μικρότερες ηλικίες.

Η υπόφυση περιέχει την υψηλότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου από τα άλλα όργανα και ο ψευδάργυρος ενισχύει τη λειτουργία των ορμονών της υπόφυσης (Henkin 1976). Καθώς η υπόφυση είναι η πηγή της GH και αποτελεί πρωταρχικό ενδοκρινικό ρυθμιστή της σωματικής ανάπτυξης, αρκετές μελέτες έχουν ερευνήσει το ρόλο της GH στην αναστολή της ανάπτυξης που οφείλεται στην ανεπάρκεια ψευδαργύρου. Η έλλειψη ψευδαργύρου προκαλεί περιορισμό έκκρισης της GH από την υπόφυση (Root et al. 1979).

Η αυξητική ορμόνη περιέχει ψευδάργυρο σε δεσμευτικές τοποθεσίες που είναι δομικά και λειτουργικά σημαντικές (Cunningham et al. 1991). Οι συγκεντρώσεις ψευδαργύρου είναι μεγαλύτερες από μικρομοριακές, ο ψευδάργυρος προωθεί το σχηματισμό μιας διμερούς GH. Οι υψηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στην υπόφυση, ως εκ τούτου, μπορεί να παρέχονται για το σχηματισμό της διμερισμένης GH, η οποία είναι λιγότερο ευαίσθητη στην υποβάθμιση. Η διμερισμένη GH έχει μικρή συγγένεια με τους υποδοχείς της, έτσι ώστε η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων ψευδαργύρου στην υπόφυση μπορεί να αποτρέψει τις

εκκρίσεις που συνδέονται με την GH με κυτταρικούς υποδοχείς κοντά στην υπόφυση. Αυτό μπορεί να είναι αναγκαίο για τη διασφάλιση των υποδοχέων της GH που φτάνει στην περιφέρεια. Η δέσμευση της αυξητικής ορμόνης σε υποδοχέα προλακτίνης, αλλά όχι στον υποδοχέα της GH, απαιτεί την παρουσία ψευδαργύρου (Cunningham et al. 1990). Η παρουσία των 50 $\mu\text{mol/L}$ ψευδαργύρου είχε ως αποτέλεσμα 8000-πλάσια αύξηση της συγγένειας της GH προς τον υποδοχέα της προλακτίνης. Αντίθετα, αυτές οι συγκεντρώσεις ψευδαργύρου ελαφρώς αναστέλλουν της δέσμευση της GH στον υποδοχέα της (Cunningham et al. 1990).



Εικόνα 16: Η ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου –υπόφυσης – προλακτίνης (PRL).

Επειδή οι υποδοχείς της προλακτίνης διαμεσολαβούν μέσω απαντήσεων του συστήματος της προλακτίνης και οι υποδοχείς της GH διαμεσολαβούν μέσω σωματογενών απαντήσεων, η αλληλεπίδραση των υποδοχέων της προλακτίνης με τον ψευδάργυρο δεν συσχετίζονται απόλυτα με τη παρατηρούμενη αναστολή της ανάπτυξης σε ζώα με ανεπάρκεια ψευδαργύρου. Ωστόσο, οι υποδοχείς της GH και οι υποδοχείς της προλακτίνης ανήκουν στην υπεροικογένεια των υποδοχέων κυτοκινών (Cunningham et al. 1990), έτσι ώστε κάποιο μελλοντικό έργο μπορεί να αποδείξει άλλους ρόλους για τον ψευδάργυρο που διευκολύνουν τη δραστηριότητα αυτών των ορμονών.

Η αναστολή της ανάπτυξης είναι ένα βασικό σύμπτωμα της έλλειψης ψευδαργύρου. Σε ζώα που τρέφονται, με ανεπαρκής διατροφή με ψευδάργυρο, η πρόσληψη τροφής και η ανάπτυξη μειώνονται ήδη σε 4 με 5 ημέρες. Παρά την ταυτόχρονη μείωση στην πρόσληψη τροφής και της ανάπτυξης, η μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη δεν είναι ο περιοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη, γιατί η δια της βίας χορήγηση δίαιτας ανεπαρκούς σε ψευδάργυρο στα ζώα αποτυγχάνει στο να διατηρούν αυτά την ανάπτυξή τους (MacDonald 2000).

Ο ψευδάργυρος αποτελεί απαραίτητο μέταλλο για τον οργανισμό και περιέχεται στο ανθρώπινο σώμα σε ποσότητα 1,5 – 2,5 γραμμαρίων. Απαντάται σε όλα τα όργανα, ιστούς και υγρά, με μεγαλύτερη συγκέντρωση ψευδαργύρου να βρίσκεται στα οστά, το ήπαρ, τα νεφρά και το δέρμα. Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη για τον ψευδάργυρο είναι 11 mg για τους ενήλικες άντρες και 8 mg για ενήλικες γυναίκες (Κανόνη 2010).

Life Stage Group	Recommended Dietary Allowance/Adequate Intake (see note below)	Tolerable Upper Intake Level (UL)
Infants 0-6 mo. 7-12 mo.	(milligrams/day) 2* 3	(milligrams/day) 4 5
Children 1-3 yr. 4-8 yr.	3 5	7 12
Males 9-13 yr. 14-18 yr. 19-30 yr. 31-50 yr. 51-70 yr. > 70 yr.	8 11 11 11 11 11	23 34 40 40 40 40
Females 9-13 yr. 14-18 yr. 19-30 yr. 31-50 yr. 51-70 yr. > 70 yr.	8 9 8 8 8 8	23 34 40 40 40 40
Pregnancy < 18 yr. 19-30 yr. 31-50 yr.	12 11 11	34 40 40
Lactation < 18 yr. 19-30 yr. 31-50 yr.	13 12 12	34 40 40

NOTE: The table is adapted from the Dietary Reference Intakes reports. Recommended Dietary Allowances (RDAs), when available, are in **bold** type; Adequate Intakes (AIs) are followed by an asterisk(*). RDAs and AIs may both be used as goals for individual intake. RDAs are set to meet the needs of almost all individuals (97 to 98 percent) in a group. For healthy breastfed infants, the AI is the mean intake. The AI for other life stage and gender groups is believed to cover the needs of all individuals in the group, but lack of data means the percentage of individuals covered by this intake cannot be specified with confidence.

UL = The maximum level of daily nutrient intake that is likely to pose no risk of adverse effects. Unless otherwise specified, the UL represents total intake from food, water and supplements.

Πίνακας: Τιμές αναφοράς πρόσληψης του ψευδαργύρου των ΗΠΑ και του Καναδά, (Μανιός 2006).



Καλές διατροφικές πηγές ψευδαργύρου αποτελούν το κόκκινο και λευκό κρέας, τα οστρακοειδή, τα ψάρια, τα φασόλια, τα φιστίκια, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα δημητριακά ολικής άλεσης (Κανόνη 2010). Ως εκ τούτου, η πρόσληψη τροφής και η

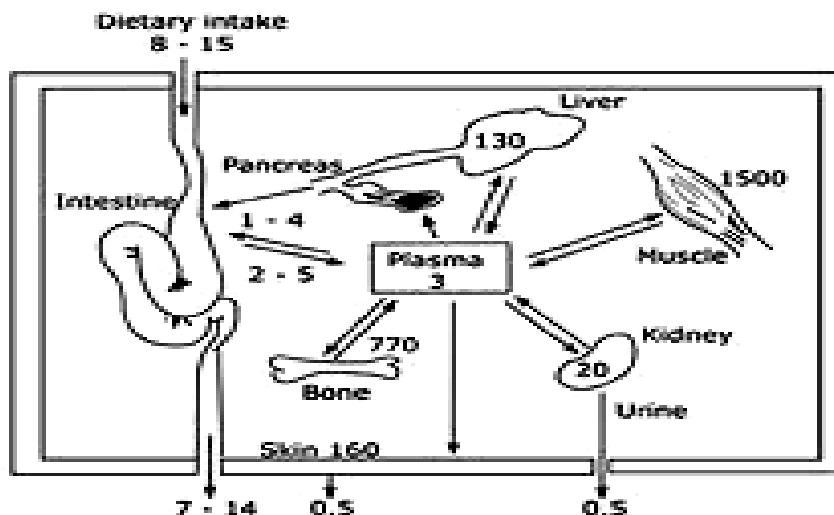
ανάπτυξη φαίνεται να ρυθμίζεται από τον ψευδάργυρο, μέσω ανεξάρτητων, αν και καλά συντονισμένων μηχανισμών (MacDonald 2000).

Η απορρόφηση του ψευδαργύρου πραγματοποιείται στο εγγύς λεπτό έντερο, είτε ενεργητικά μέσω πρωτεϊνικού φορέα σε χαμηλές διαιτητικές προσλήψεις του ιχνοστοιχείου, είτε παθητικά με διάχυση σε αυξημένη διαιτητική πρόσληψή του. Η εντερική απορρόφηση του κυμαίνεται από 12-59% και υπόκεινται σε μηχανισμό εντερικής έκκρισης επαναρρόφησης που ρυθμίζει την απορροφούμενη ποσότητα ψευδαργύρου ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού (Groff et al. 1999, Κανόνη 2010).

Η εντερική απορρόφηση του ψευδαργύρου επηρεάζεται από αρκετούς διατροφικούς παράγοντες. Η συνολική ποσότητα της πρωτεΐνης ενός γεύματος φαίνεται να ευνοεί την απορρόφηση του ψευδαργύρου. Άλλωστε και τρόφιμα που είναι πλούσια σε πρωτεΐνη αποτελούν και καλές πηγές ψευδαργύρου, οπότε διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης οδηγεί και σε αυξημένη πρόσληψη και ψευδαργύρου. Ο τύπος της πρωτεΐνης επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του ιχνοστοιχείου, με τις περισσότερες ζωικές πρωτεΐνες να προάγουν την απορρόφηση, πιθανά λόγω απελευθέρωσης αμινοξέων που διατηρούν τον ψευδάργυρο σε διαλυτή μορφή (Κανόνη 2010).

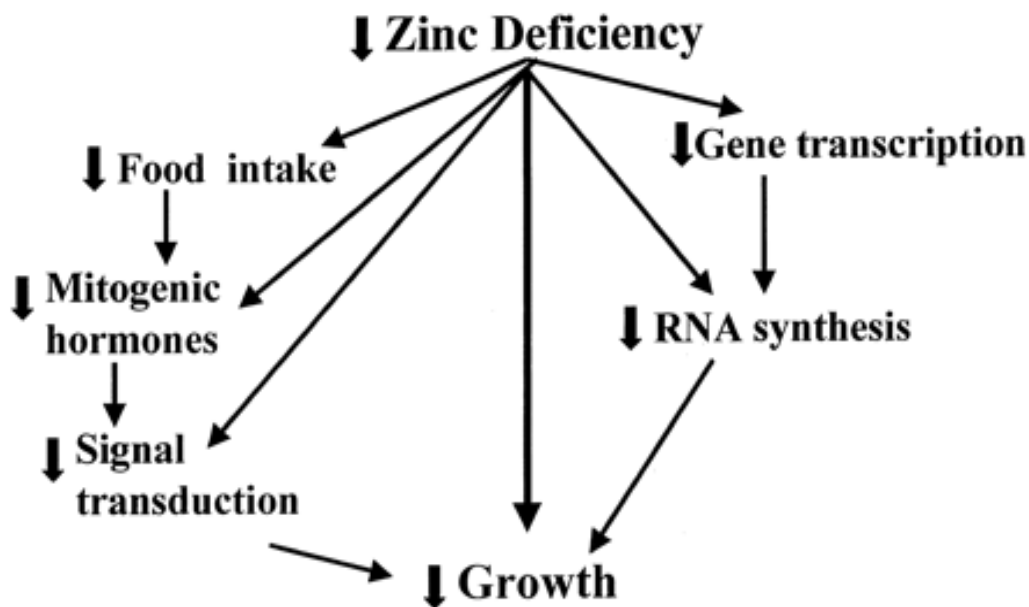
Αντίθετα, οι φυτικές ίνες και κυρίως το φυτικό οξύ, ασκούν αρνητική επίδραση στην απορρόφηση του ψευδαργύρου, λόγω των συμπλόκων που δημιουργούν οι φωσφορικές ομάδες με τον ψευδάργυρο. Ο σίδηρος δεν φαίνεται να επηρεάζει την απορρόφηση του ψευδαργύρου, ενώ η χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου και ψευδαργύρου δεν εμφανίζει ανασταλτική δράση στην απορρόφηση και των δύο μετάλλων, παρά μόνο όταν ο λόγος σιδήρου / ψευδαργύρου είναι πολύ υψηλός. Ορισμένα

αμινοξέα (όπως ιστιδίνη και η μεθειονίνη) και οργανικά οξέα (όπως κιτρικό) φαίνεται να αυξάνουν την απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου (Κανόνη 2010).



Εικόνα 2: Απεικονίζεται ο μεταβολισμός ψευδαργύρου σε ενήλικες άνδρες. Πρόσληψη, απορρόφηση, ενδογενής εντερική έκκριση και απώλεια ψευδαργύρου μέσω των κοπράνων, ούρων και από το δέρμα σε mg/ημέρα. Αναφέρονται οι απώλειες του συνολικού ψευδαργύρου από τα όργανα και τους ιστούς (<http://flipper.diff.org/app/pathways/info/3503>).

Παρά την μακροχρόνια μελέτη του μεταβολισμού του ψευδαργύρου, ο περιοριστικός ρόλος του στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων παραμένει απροσδιόριστος. Ο ψευδάργυρος συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού με διάφορους τρόπους, ενώ είναι σημαντικός για τα ενζυμικά συστήματα που επηρεάζουν την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό. Η απομάκρυνση του ψευδαργύρου από το εξωκυττάριο περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα της κινάσης της δεοξυθυμιδίνης και μειωμένα επίπεδα 5'-τετραφωσφορικής-αδενοσίνης. Ως εκ τούτου, ο ψευδάργυρος μπορεί να ρυθμίσει άμεσα τη σύνθεση του DNA, μέσω αυτών των συστημάτων (MacDonald 2000).



Εικόνα 3: Η έλλειψη ψευδαργύρου επιδρά στη μεταβολική διαδικασία που σχετίζεται με την ανάπτυξη (MacDonald 2000).

Ο ψευδάργυρος επηρεάζει την ορμονική ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης. Συγκεκριμένα, στην υπόφυση ο άξονας αυξητική ορμόνη (GH) – ινσουλίνη - αυξητικός παράγοντας-I τύπου ινσουλίνης (IGF-I) ανταποκρίνεται στην «κατάσταση/επάρκεια» ψευδαργύρου του οργανισμού. Τόσο αυξημένες όσο και μειωμένες συγκεντρώσεις αυξητικής ορμόνης στην κυκλοφορία έχουν παρατηρηθεί σε έλλειψη ψευδαργύρου, αν και οι συγκεντρώσεις του IGF-I μειώνονται πάντα. Ωστόσο, η αποτυχία στην ανάπτυξη δεν αντιστρέφεται με τη διατήρηση των επιπέδων της GH και του IGF-I δια της εξωγενούς χορήγησης, δεδομένο που δείχνει η «δυσκολία» βρίσκεται στη σηματοδότηση από την ορμόνη. Ο ψευδάργυρος φαίνεται να είναι απαραίτητος για την επαγωγή της δράσης του IGF-I στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ο τόπος ρύθμισης βρίσκεται στη μεταγωγή του μηνύματος από τον υποδοχέα. Συνολικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι η μειωμένη διαθεσιμότητα του ψευδαργύρου επηρεάζει τα μεμβρανικά συστήματα σηματοδότηση

αλλά και την ταχύτητα της μετάδοσης μηνυμάτων που συντονίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ως ανταπόκριση στον IGF – I (MacDonald 2000).

Ο IGF-I μεσολαβεί σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως η διεγερτική δράση των αμινοξέων, η απορρόφηση γλυκόζης και η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Ο IGF-I συνδέεται με μεμβρανικό υποδοχέα, ο οποίος διαθέτει δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης (De Meyts et al. 1994). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα από τον IGF-I, προκαλεί ένα καταρράκτη φωσφορυλίωσης (phosphorylation cascade) που εξελίσσεται μέσα στο κύτταρο. Ο IGF-I συνδέεται με IGF-δεσμευτικές πρωτεΐνες στην κυκλοφορία και τουλάχιστον οκτώ διαφορετικές δεσμευτικές πρωτεΐνες έχουν προσδιοριστεί έως σήμερα (Rajaram et al. 1997). Υπάρχουν στοιχεία ότι οι δεσμευτικές πρωτεΐνες IGF δεν είναι αδρανείς πρωτεΐνες φορείς, αλλά μάλλον σχηματίζουν ένα σύνθετο σύστημα για τη ρύθμιση της διαθεσιμότητας του IGF-I στα κύτταρα.

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του IGF-I επηρεάζονται άμεσα από τη διατροφική κατάσταση (Underwood 1996). Συγκεκριμένα, όταν υπάρχει ανεπαρκής ενέργεια ή πρόσληψη πρωτεΐνης, μειώνεται ο IGF-I στον ορό, σε ανθρώπους και ζώα. Σε ανθρώπους, η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μειώνει τις συγκεντρώσεις IGF-I στην κυκλοφορία ανεξάρτητα της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (Cossack 1991). Οι συγκεντρώσεις του IGF-I στον ορό είναι χαμηλότερη σε αρουραίους που τρέφονται με δίαιτα ανεπαρκή σε ψευδάργυρο για 2 εβδομάδες σε σύγκριση με ομάδα που τρέφεται κανονικά (Bolze et al. 1987, Cossack 1984, Dorup et al. 1991) και η μείωση του IGF-I αντιστοιχεί στην μείωση του ψευδαργύρου στον ορό (Dorup et al. 1991). Επιπλέον, η συγκέντρωση ψευδαργύρου στην ανθρώπινη κνήμα, η οποία είναι μια ευαίσθητη μέτρηση της

κατάστασης του ψευδαργύρου, συσχετίζεται θετικά με τις συγκεντρώσεις IGF-I του ορού (Cossack 1984).

Η μειωμένη συγκέντρωση του IGF-I στον ορό σε αρουραίους με μειωμένο ψευδάργυρο δεν διορθώθηκε από διατροφή υψηλή σε πρωτεΐνη, αλλά η προσθήκη ψευδαργύρου σε μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη αυξάνει τον IGF-I στον ορό (Cossack 1986). Το σύνολο της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του IGF-I στον ορό βραχυπρόθεσμα, ως μια γραμμική μείωση του IGF-I του πλάσματος σε αρουραίους νηστικούς για 72 ώρες (Cossack 1988). Η επανασίτιση προκαλεί σχεδόν πλήρη αποκατάσταση των επιπέδων του IGF-I στο πλάσμα εντός 48 ωρών, ακόμη και αν η διατροφή επανασίτισης δεν διαθέτει επαρκή ψευδάργυρο. Ωστόσο, τα επίπεδα IGF-I στο πλάσμα συνεχίζουν να αυξάνονται μόνο σε αρουραίους που τρέφονται με δίαιτα που περιέχει ψευδάργυρο 90 ή 140 mg/kg. Όταν η διατροφή επανασίτισης περιέχει ψευδάργυρο μόνο 30 mg/kg, ο IGF-I στο πλάσμα μειώνεται μετά από 72 ώρες και έχει επιστρέψει στο επίπεδο νηστείας σε 192 ώρες.

Η αυξητική ορμόνη διεγείρει την ηπατική σύνθεση και την έκκριση του IGF-I μέσω της σύνδεσης με υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης στο ήπαρ. Αποδεικτικά στοιχεία για την έλλειψη της διέγερσης που προκαλεί η GH για την έκκριση του IGF-I παρέχονται από τους Roth & Kirchgessner (1994). Η βίαιη σίτιση σε πειραματόζωα δίνοντας δίαιτα με έλλειψη ψευδαργύρου έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της GH στον ορό, αλλά μειώνονται οι συγκεντρώσεις του IGF-I σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που διατρέφεται με επαρκή ψευδάργυρο (Dicks et al. 1993, Oner et al. 1984), δεδομένο που υποδηλώνει την απουσία ηπατικής απάντησης στην GH. Ο ηπατικός υποδοχέας της GH και της GH-δεσμευτικής πρωτεΐνης, καθώς και το mRNA του IGF-I, ήταν

χαμηλότερα σε αρουραίους που τρέφονται με δίαιτα ανεπαρκούς ψευδαργύρου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (McNall et al. 1995).

Η μειωμένη GH -δεσμευτική πρωτεΐνη συσχετίστηκε με μείωση του IGF-I στον ορό και το ηπατικό mRNA του IGF-I. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ρύθμιση της GH στην ηπατική παραγωγή του IGF-I είναι μειωμένη σε ζώα με εξάντληση αποθεμάτων ψευδαργύρου, στο επίπεδο του υποδοχέα της GH. Τα πιο σύγχρονα στοιχεία δείχνουν ότι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου σε αρουραίους χαρακτηρίζεται από μειωμένη πρόσληψη τροφής, μειωμένη ανάπτυξη, χαμηλά επίπεδα GH και IGF-I στην κυκλοφορία, μειωμένη ηπατική παραγωγή του IGF-I, του υποδοχέα της GH και της δεσμευτικής πρωτεΐνης GH και αδυναμία απάντηση στην χορήγηση εξωγενούς GH.

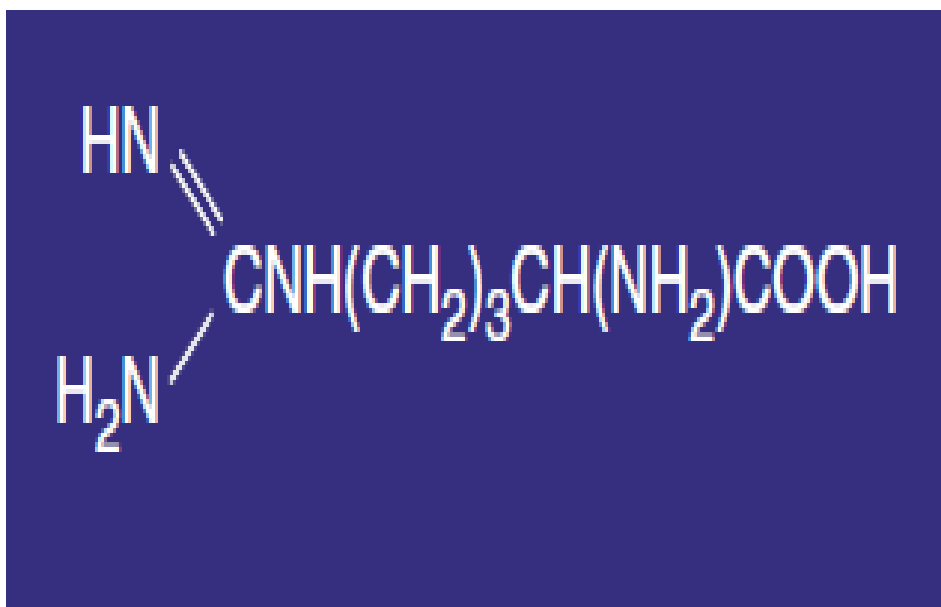
Αρκετά αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι η μείωση της ηπατικής παραγωγής του IGF-I, λόγω της μη ανταπόκρισης σε GH, εξηγεί ότι τη μη επιτυχή ανάπτυξη που παρατηρήθηκε σε έλλειψη ψευδαργύρου. Ωστόσο, η διατήρηση των επιπέδων του IGF-I στον ορό από εξωγενή χορήγηση ή αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής (Browning et al. 1998), η σε αρουραίαους με έλλειψη ψευδαργύρου δεν διορθώνει την αναστολή της ανάπτυξης.

Ως εκ τούτου, οι αλλαγές στον άξονα GH/IGF μόνες τους δεν μπορούν να εξηγήσουν την αναστολή της ανάπτυξης που παρατηρείται σε έλλειψη ψευδαργύρου. Όμως, ο ψευδάργυρος απαιτείται για την συμμετοχή του στη ρύθμιση της ανάπτυξης σε κυτταρικό επίπεδο που είναι ανεξάρτητο από τα αποτελέσματα που παρατηρούνται στην κυκλοφορία του IGF-I και GH (MacDonald 2000).

Οι ελλείψεις στην ενέργεια και στον ψευδάργυρο (Zn), συνδέονται με την διατροφή και προκαλούν καθυστέρηση της ανάπτυξης καθώς και αντίσταση στην αυξητική ορμόνη (GH). Πραγματοποιήθηκε μελέτη για να εξετάσει τη σχέση μεταξύ ανεπαρκούς ενέργειας ή/και πρόσληψης Zn και την ανάπτυξη των αρουραίων και την ανταπόκρισή τους σε ανοσοδραστική εξωγενή ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (GH_i). Οι αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με GH_i και τρέφονται «κατ'α βούληση» (ad-libitum energy) και Zn (100/100) αυξήθηκε το IGFBP- 3 ($p < 0,05$) σε σύγκριση με το NSS(normal saline solution) (215 ± 23 έναντι 185 ± 17 ng / ml), αυξήθηκε αντίστοιχα το σωματικό τους βάρος. Αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με GH_i και τρέφονται με ανεπαρκούς ενέργεια και πλήρης σε Zn (70/100) είχαν αυξημένη πρόσληψη βάρους ($109,0 \pm 18,2$ έναντι $73,8 \pm 11,0$ g) και αυξημένα επίπεδα IGF-I στον ορό (568 ± 90 έναντι 420 ± 85 ng / ml), παράλληλα μειώθηκε το συνολικό νερό σώματος (TBW: $61,0 \pm 1,6$ έναντι $65,7 \pm 2,1\%$) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Άρα η αύξηση του σωματικού βάρους μειώθηκε ($p < 0,05$) σε σύγκριση με τα ποντίκια που τρέφονται κατά βούληση. Οι αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με GH_i και τρέφονται με μειωμένη πρόσληψη Zn (100/70) αυξήθηκε το σωματικό βάρος τους ($217,5 \pm 13,2$ έναντι $191,6 \pm 17,9$ g, $p < 0,05$) σε σύγκριση με αυτούς του NSS. Σ' αυτά τα ποντίκια το σωματικό τους βάρος αυξήθηκε παρόμοια με εκείνα που τρέφονται πλήρως (100/100). Οι αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με GH_i και τρέφονται με ανεπαρκούς ενέργεια και Zn (70/70) έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα που τρέφονται με μειωμένα ποσά ενέργειας και επαρκούς Zn (70/100), με σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων IGFBP-3 (322 ± 28 έναντι 93 ± 28 ng / ml). Επομένως, τα πειράματα αυτά δείχνουν ότι η GH_i ενισχύει την αύξηση βάρους στα ποντίκια με μειωμένη πρόσληψη ενέργειας και Zn, αλλά δεν τροποποιεί την ενεργειακή κατανάλωση. Περιορισμένη πρόσληψη Zn δεν επιδεινώνει τη

μειωμένη ανάπτυξη ή την μείωση των ενεργειακών δαπανών που παρατηρείται με περιορισμό της ενεργειακής δαπάνης (Rising et al. 2005).

Έχει ανακαλυφθεί ότι ένα αμινοξύ μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία ώστε να αποφευχθούν ορισμένες ασθένειες που σχετίζονται με την καρδιά. Αυτό το αμινοξύ είναι η αργινίνη. Η L-αργινίνη (2-αμινο-5-γουανιδινο-βαλερικό οξύ) είναι ένα αμινοξύ που λαμβάνεται μέσω της διατροφής. Η πρόσληψη διαιτητικής αργινίνης από ένα μέσο αμερικανό ενήλικα έχει εκτιμηθεί ότι είναι 5,4 g/ημέρα (Visek 1986). Λόγω της σχετικής υψηλής δραστηριότητας της αργινινάσης στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, περίπου το 40% της διαιτητικής αργινίνης διασπάται κατά τη διάρκεια της απορρόφησης, ενώ το υπόλοιπο εισέρχεται στην πυλαία φλέβα (Wu et al. 1998).



Εικόνα: L- arginine

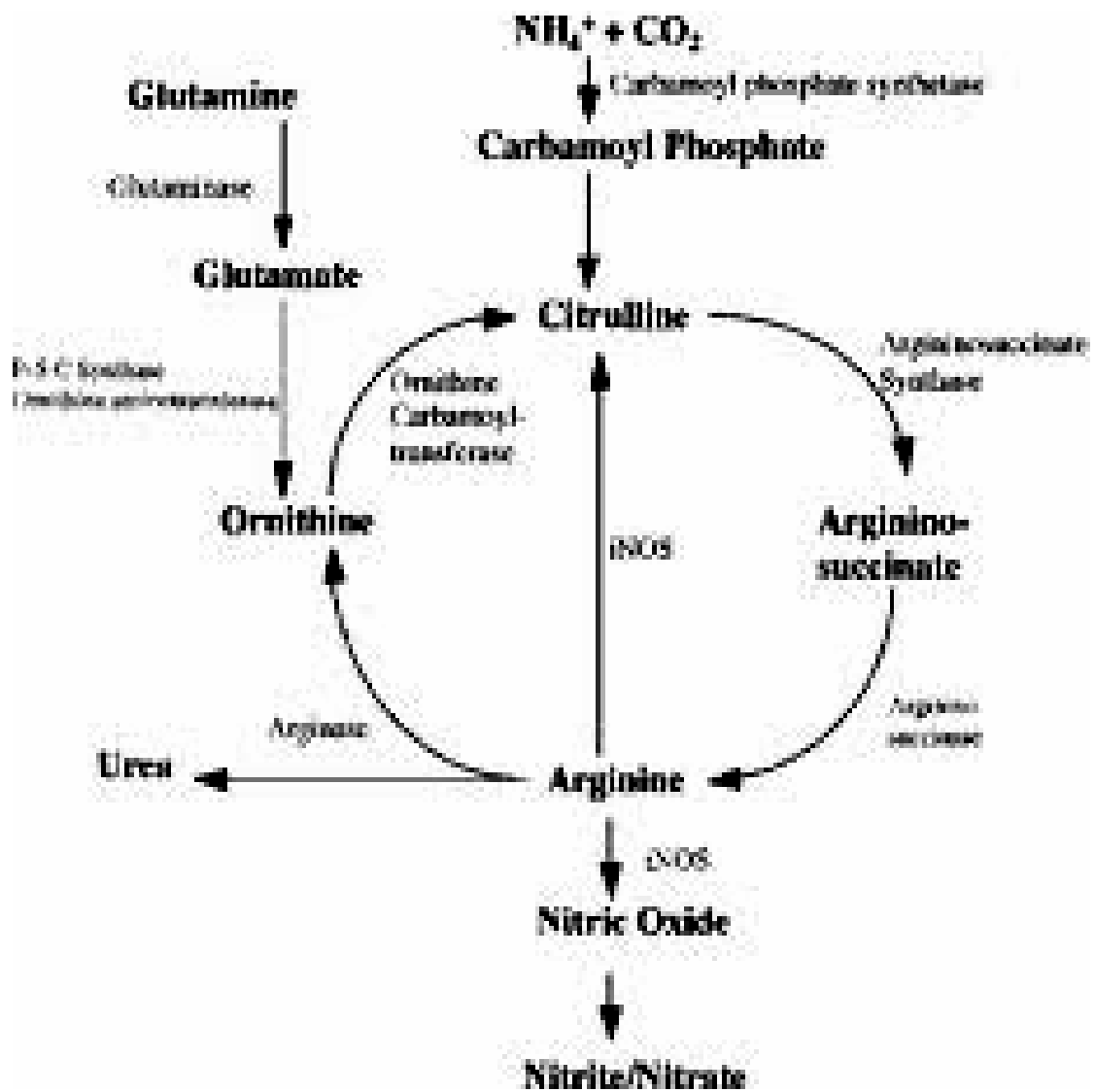
Επειδή το σύστημα μεταφοράς γ^+ (υψηλής συγγένειας, ανεξάρτητος από Na^+ μεταφορέας βασικών αμινοξέων) είναι σχεδόν απών από τα

ηπατοκύτταρα, >85% της αργινίνης παραδίδεται στο συκώτι και δεν απορροφάται από αυτό το όργανο (Wu et al. 1998). Θεωρώντας ότι η πεπτικότητα της δεσμευτικής πρωτεΐνης της αργινίνης είναι το 90%, μόνο περίπου το 50% της διαιτητικής αργινίνης εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις αργινίνης στο πλάσμα σε ανθρώπους και σε ζώα είναι σε εύρος 95 έως 250 $\mu\text{mol/L}$, ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο και τη θρεπτική κατάσταση (Wu et al. 1998).

Η αργινίνη συντίθεται στα θηλαστικά μέσω της συνθετάσης pyrroline 5-carboxylate (P5C) και την οξείδωση της προλίνης. Η L-αργινίνη είναι ένα ημι-απαραίτητο αμινοξύ που εμπλέκεται σε πολλούς τομείς της ανθρώπινης φυσιολογίας, συμπεριλαμβανομένου της παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO), είναι ένα μόριο αγγελιοφόρος που εμπλέκεται στη ρύθμιση των αγγείων, ανοσοποιητικό δραστηριότητα, και ενδοκρινική λειτουργία (Castillo et al. 1993, 1994).

Η αργινίνη επίσης εμπλέκεται στην παραγωγή πρωτεϊνών, στην επούλωση των πληγών, στη στυτική λειτουργία και στη γονιμότητα. Η αργινίνη δεν θεωρείται ως απαραίτητο αμινοξύ, επειδή οι άνθρωποι μπορούν να τη συνθέσουν *de novo* από γλουταμίνη, γλουταμινικό οξύ, και προλίνη. Ωστόσο, η διαιτητική πρόσληψη της παραμένει ο κύριος καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων της στο πλάσμα, όταν το ποσοστό της βιοσύνθεσης της αργινίνης είναι μειωμένος ή ανεπαρκής (Castillo et al. 1993, 1994).

Στην Εικόνα που ακολουθεί περιγράφεται σχηματικά η μεταβολική οδός της αργινίνης που οδηγεί στην παραγωγή νιτρικού οξέος.



Εικόνα: Μεταβολικό μονοπάτι της αργινίνης, (Murphy et al. 1998).

Η εξωκυττάρια αργινίνη είναι η κύρια πηγή για την ενδοθηλιακή σύνθεση του NO (μονοξειδίου του αζώτου, NO), μιας ισχυρής αγγειοδραστικής ορμόνης (a potent vasoactive hormone) που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απάντηση στο στρες, που διαδραματίζει κύριο ρόλο στη διατήρηση του αγγειακού τοιχώματος σε μια κατάσταση ηρεμίας μέσω αναστολής της φλεγμονής, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της θρόμβωσης (Deanfield et al. 2007). Η L-αργινίνη μπορεί να διεγείρει την έκκριση διαφόρων ορμονών όπως της αυξητικής ορμόνης, της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, της επινεφρίνης, της νορεπινεφρίνης και της προλακτίνης (McConell 2007). Πολλά αμινοξέα τονώνουν την έκκριση της ινσουλίνης, αλλά η L-αργινίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι η πιο ισχυρή (McConell 2007, Borucki et al. 2009). Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Kuboki et al. 2000, Zeng et al. 1996).

Σε αρουραίους, το NO (μονοξειδίου του αζώτου) διεγείρει την έκκριση της GHRH, αυξάνοντας έτσι την έκκριση της GH. Ωστόσο, η GHRH στη συνέχεια αυξάνει την παραγωγή του NO στα σωματότροφα κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους αναστέλλουν την έκκριση της GH. Στους ανθρώπους, η αργινίνη διεγείρει την απελευθέρωση της GH από την υπόφυση, αλλά ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι αυτό οφείλεται στην αναστολή έκκρισης της σωματοστατίνης (Besset et al. 1982). Σε υψηλές δόσεις (περίπου 250 mg/kg σωματικού βάρους), αυξάνει την έκκριση της GH (Besset et al. 1982), με αποτέλεσμα να ενδιαφέρονται σχετικά οι «body builders» οι οποίοι επιθυμούν να επωφεληθούν από τις αναβολικές ιδιότητες της ορμόνης αυτής (Macintyre 1987).

Σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή αργινίνης και ορνιθίνης, η χορήγηση 500 mg (από το καθένα, δύο φορές την ημέρα, πέντε φορές ανά εβδομάδα) προκάλεσε σημαντική μείωση σωματικού λίπους όταν συνδυάστηκε με άσκηση (Elam 1988). Η ταχεία χορήγηση αργινίνης (5 g που λαμβάνεται 30 λεπτά πριν την άσκηση) δεν αύξησε την έκκριση της αυξητικής ορμόνης και μείωσε την απελευθέρωση της GH σε νέους ενήλικες (Marcell et al. 1999). Η μακροπρόθεσμη χορήγηση, μικρών δόσεων συμπληρωμάτων αργινίνης και ορνιθίνης (1g το καθένα, πέντε ημέρες την εβδομάδα για πέντε εβδομάδες) είχε ως αποτέλεσμα να ενισχύσει τη δύναμη και να βελτιώσει την άπαχη μάζα σώματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που λάμβαναν βιταμίνη C και ασβέστιο (Elam 1989).

Η αυξητική ορμόνη έχει παρατηρηθεί να είναι χαμηλότερη σε ηλικιωμένους άνδρες σε σχέση με νεαρούς άνδρες, ωστόσο, τα δεδομένα δείχνουν ότι η δια του στόματος χορήγηση αργινίνης / λυσίνης (3 g το καθένα ημερησίως) δεν ενισχύουν πρακτικά τη μακροπρόθεσμη έκκριση της GH σε ηλικιωμένους άνδρες (Corpas et al. 1993). Οι κοινές διαιτητικές πηγές της L-αργινίνης είναι οι πρωτεΐνες σόγιας, τα κρέατα, οι ξηροί καρποί, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, και τα θαλασσινά με βιοδιαθεσιμότητα περίπου 60% (Wu et al. 2000).

Η L-αργινίνη έχει φανεί ότι προστατεύει τα αγγεία κατά της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλείται από έντονους αγγωτικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, έντονος καπνός τσιγάρου και η κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιο σε λιπαρά είναι γνωστό ότι μειώνει σημαντικά την λειτουργία του ενδοθηλίου. Η χορήγηση L-αργινίνης δια του στόματος, πριν από το κάπνισμα ή μετά ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά εμποδίζει τη βλαβερή επίδραση αυτών των διαταραχών στην

ενδοθηλιακή λειτουργία (Lin et al. 2008, Marchesi et al. 2001, Siasos et al. 2009, Siasos et al. 2008).

Τα συμπληρώματα L-αργινίνης μπορεί να έχουν κλινική χρησιμότητα σε σχέση με τη βελτίωση της συμπτωματολογίας που συνδέεται με τη στηθάγχη, την αρτηριοσκλήρωση, τη στεφανιαία νόσο (CAD), τη στυτική δυσλειτουργία, την καρδιακή ανεπάρκεια και τη διαλείπουσα χωλότητα/περιφερική αγγειακή νόσο (Wu et al. 2000, Gornik et al. 2004, Preli et al. 2002). Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τις επιδράσεις της αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι Adams και συνάδελφοι (1997) εξέτασαν την επίδραση της από του στόματος χορήγησης L-αργινίνης στο ενδοθήλιο σε άνδρες με CAD coronary artery disease (στεφανιαία νόσο). Βρήκαν ότι η δόση των 7 g που λαμβάνεται 3 φορές την ημέρα (21 g/ημέρα) για 3 ημέρες αυξάνει τα επίπεδα της L-αργινίνης στο πλάσμα, καθώς και βελτιώνει το ενδοθήλιο. Μια παρόμοια μελέτη διεξήχθη από τους Clarkson et al. που εξέτασαν τις επιδράσεις της L-αργινίνης με την ίδια δόση (7 γραμμάρια/ 3 δόσεις ανά ημέρα), σε χρονική περίοδο 4 εβδομάδων σε υπερχοληστεριναιμικούς νέους ενήλικες. Διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα L-αργινίνης στο πλάσμα διπλασιάστηκαν (από 115 ± 103 , σε 231 ± 125 $\mu\text{mol/L}$), ενώ η διαστολή του ενδοθελίου αυξήθηκε σχεδόν $3 \frac{1}{2}$ φορές (από $1,7\% \pm 1,3\%$, σε $5,6\% \pm 3,0\%$) (Clarkson et al. 1996).

Σε μία προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη δοκιμή, η επίδραση της L-αργινίνης (16 g ημερησίως για 14 ημέρες), σε σχέση με εικονικό φάρμακο, στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία εξετάστηκε σε 12 υγιείς ηλικιωμένους συμμετέχοντες (ηλικίας $73,8 \pm 2,7$ έτη) (Bode – Boger et al. 2003). Η L-αργινίνη βρέθηκε να βελτιώνει σημαντικά τη διαστολή του ενδοθελίου ($5,7\% \pm 1,2\%$), ενώ το εικονικό φάρμακο δεν έχει καμία επίδραση. Τα επίπεδα της L-αργινίνης στο

πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά ($114,9 \pm 11,6$ έναντι $57,4 \pm 5,0$ $\mu\text{mol/L}$), αλλά το εικονικό φάρμακο δεν είχε καμία επίδραση.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με σταθερή CAD coronary artery disease , τα συμπληρώματα L-αργινίνης έχουν επίσης δείξει βελτίωση της ροής του αίματος με τη μεσολάβηση διαστολής των αγγείων (Maxwell et al. 2002, Yin et al. 2005, Sozykin et al. 2000). Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ταυτόχρονη νεφρική δυσλειτουργία δεν μπορούν να επωφεληθούν από τα συμπληρώματα L – αργινίνης (Jahangir et al. 2009).

Ομοίως, οι Gates et al. (2007) έχουν δείξει ότι η άμεση ενδοφλέβια έγχυση της L-αργινίνης δεν έχει καμία επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα που εξαρτώνται από την αγγειοδιαστολή σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Οι Blum et al. (2000) εξέτασαν τις επιδράσεις της L-αργινίνης στο ενδοθήλιο σε υγιείς μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 9 g L-αργινίνης ανά ημέρα για 1 μήνα. Διαπίστωσαν ότι η L-αργινίνη στο πλάσμα είναι αυξημένη αλλά χωρίς ταυτόχρονη αλλαγή στη ροή λόγω διαστολής των αγγείων. Οι Chin-Dusting et al. (1996) και Adams et al. (1995) έχουν δείξει ότι η L-αργινίνη δεν έχει καμία επίδραση στα επίπεδα της L-αργινίνης στο πλάσμα, τη ροή αίματος στο αντιβράχιο, ή στο ενδοθήλιο σε υγιείς άνδρες.

Οι Lerman et al.(1998) έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια χορήγηση L-αργινίνης έχει ευνοϊκή επίδραση στη στεφανιαία λειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με στεφανιαία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μη αποφρακτική CAD. Τα συμπληρώματα L-αργινίνης συνδέονται επίσης με υψηλότερη μετα-εμφραγματική θνησιμότητα (Schulman et al. 2006). Ως εκ τούτου, πολύ περισσότερη έρευνα χρειάζεται για να εξεταστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας L-

αργινίνης χορήγησης πριν από αυτή την διατροφική παρέμβαση να συστηθεί για τη γήρανση και στον ασθενή με αγγειακά προβλήματα.

Σε καταβολικές καταστάσεις, όπως η χειρουργική επέμβαση ή το τραύμα στο οποίο η ανάπτυξη και/ή επανόρθωση είναι επιταχυνόμενη, η L – αργινίνη μπορεί να αποδειχθεί σημαντική (Di Pasquale et al. 1997). Η γήρανση συνδέεται με την επιδείνωση των πολυάριθμων οργανικών συστημάτων, όπως η απώλεια του άπαχου ιστού (σαρκοπενία). Επιπλέον, η γήρανση και τα CVD έχουν γίνει συνώνυμα με τη φλεγμονή (Csiszar et al. 2008). Τυπικά, η φλεγμονή οδηγεί στην ανάκτηση και την αποκατάσταση της ακεραιότητας των ιστών, αλλά η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει επίσης σε ζημιά του ιστού (Marchesi et al. 2008). Ως εκ τούτου, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες έχουν αναγνωριστεί ως βασικοί παράγοντες στην παθογένεια της αγγειακής βλάβης κατά τη γήρανση, ακόμη και με απουσία παραγόντων κινδύνου ή κλινικής ασθένειας (Csiszar et al. 2008). Η γήρανση αυτή καθαυτή μπορεί να θεωρηθεί ως μεταβολική/φλεγμονώδης κατάσταση.



Η χρήση διαιτητικών συμπληρωμάτων L-αργινίνης μπορεί να αντιπροσωπεύει μια νέα διατροφική στρατηγική για την πρόληψη και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νόσων. Η L- αργινίνη αντιστρέφει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον ασθενή με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες τα τελευταία 50 χρόνια έχουν ερευνήσει την υπερχοληστερολαιμία, το κάπνισμα, την υπέρταση, τον διαβήτη, την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την προχωρημένη ηλικία ότι είναι οι κύριοι παράγοντες για καρδιαγγειακό κίνδυνο και όλα αυτά σχετίζονται με αδυνάτισμα του ενδοθηλίου που εξαρτάται από την χαλάρωση. Στην εκτεταμένη έρευνα τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν ιστορικά επικεντρωθεί στο διαιτητικό λίπος και στη

χοληστερόλη, εξαιτίας της αναθεώρησης αυτών των ρόλων τους στην αθηροσκλήρωση, μελέτες τουλάχιστον 10 ετών έχουν δείξει ότι χρησιμοποιώντας αργινίνη έχει φανεί να αντιστρέφεται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που συνδέεται με κύριους παράγοντες κινδύνου στα καρδιαγγειακά (Maxwell et al. 1998).

Υπερχοληστερολαιμία

Οι συγκεντρώσεις αργινίνης στο πλάσμα δεν μεταβάλλονται στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία (Ito et al. 1999). Χρησιμοποιώντας το κουνέλι ως μοντέλο για την υπερχοληστερολαιμία, πολλές μελέτες έχουν σταθερά δείξει ότι η χορήγηση αργινίνης από του στόματος (22,5 g/Lt στο πόσιμο νερό για 10-12 εβδ.) ανακουφίζει ή αλλάζει εντελώς τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε στεφανιαίες και εγκεφαλικές αρτηρίες, στη μικροκυκλοφορία των οπίσθιων άκρων και της θωρακικής αορτής και αναστέλλει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Maxwell et al. 1998).

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν επίσης δείξει τα οφέλη της αργινίνης στη βελτίωση διαστολής του ενδοθηλίου σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (Maxwell et al. 1998). Για παράδειγμα, η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (0,2 g/kg σώματος σε 20 λεπτά) ή το συμπλήρωμα αργινίνης από του στόματος (3X7 g/d για 4 εβδομάδες) αυξάνει στο αντιβράχιο τη ροή του αίματος και τη διαστολή του αγωγού στις αρτηρίες (Creager et al. 1992, Clarkson et al. 1996). Αυτά τα ευρήματα έχουν οδηγήσει σε πρόσφατες παρεμβάσεις εμπλουτισμού της διαίτας σε αργινίνη π.χ. HeartBar (6,6 g Arg/d, Cooke Pharma, Belmont, CA), για να βελτιώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ανθρώπους με υπερχοληστερολαιμία (Maxwell et al. 2000).

Κάπνισμα

Ο καπνός των τσιγάρων περιέχει μεγάλο αριθμό ριζών οξυγόνου και προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε στεφανιαία και περιφερική αγωγιμότητα και βλάβη στα αγγεία (Maxwell et al. 1998). Η ανακάλυψη ότι ο καπνός των τσιγάρων μειώνει την ενδοθηλιακή σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου, υποδεικνύει την χρήση της αργινίνης, για να αντιστρέψει τη δυσλειτουργία αυτή.

Δια του στόματος αργινίνη (22,5 g/Lt στο πόσιμο νερό) αποτρέπει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με τον περιβαλλοντικό καπνό τσιγάρων σε φυσιολογικά και υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια (Hutchison et al. 1999). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (30g σε 45 λεπτά) ομαλοποιεί τη στεφανιαία αγγειοκίνηση σε μακροχρόνιους καπνιστές (Campisi et al. 1999).

Υπέρταση

Το μονοξείδιο του αζώτου διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, έτσι η ανεπάρκεια αργινίνης ή NO οδηγεί σε υπέρταση στα ζώα και τους ανθρώπους (Ignarro et al., 1999). Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι η ενδοφλέβια ή δια του στόματος χορήγηση αργινίνης αυξάνει τη σύνθεση του NO και εμποδίζει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Maxwell et al. 1998).

Τα ίδια οφέλη από την αργινίνη έχουν παρατηρηθεί από αρκετές μελέτες που περιλαμβάνουν υπερτασικούς ασθενείς, όπου έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα ADMA πλάσματος και μειωμένη σύνθεση NO (Maxwell et al. 1998). Για παράδειγμα, η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (0,5 g/kg σωματικού βάρους πάνω από 30 λεπτά) σε βρέφη με επίμονη πνευμονική

υπέρταση αυξάνει τη μερική πίεση οξυγόνου και τη συστηματική οξυγόνωση μέσα σε 90 λεπτά από τη χορήγηση (McCaffrey et al. 1995). Ομοίως, η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (0,525 g/kg σωματικού βάρους σε 35 λεπτά) σε βρέφη με πνευμονική υπέρταση μειώνει την πνευμονική αγγειακή αντίσταση και ενισχύει την καρδιακή παροχή (Schulze – Neicke et al. 1999).

Διαβήτης

Ο διαβήτης συνδέεται με μειωμένες συγκεντρώσεις αργινίνης στο πλάσμα (Pieper 1998), και η χορήγηση αργινίνης μπορεί να είναι μια υποσχόμενη επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε διαβητικά άτομα. Προς υποστήριξη αυτής της πρότασης, η δια του στόματος χορήγηση αργινίνης (12,5 g/L στο πόσιμο νερό) σε διαβητικούς αρουραίους για 3 ημέρες άλλαξε εντελώς την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ομοίως, με ενδοφλέβια δόση αργινίνης (3-5 g) μειώνεται η μέση αρτηριακή πίεση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με μη-ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (Pieper et al. 1998).

Μια πιο πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι η για 4 εβδομάδες δια του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων αργινίνης (1,25 g/L στο πόσιμο νερό) σε διαβητικούς αρουραίους, μειώνεται η αρτηριακή πίεση, βελτιώνεται το ελαττωματικό ενδοθήλιο και το επίπεδο της μαλονυλ-διαλδεύδης (ένας δείκτης οξειδωτικού στρες) στο πλάσμα (Ozcelikay et al. 2000). Ομοίως, η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (30 g σε 30 λεπτά) σε πρόσφατα διαγνωσθέντες μη-ινσουλινο-εξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς μειώνει την αρτηριακή πίεση και βελτιώνει την αιμοδυναμική λειτουργία (Marfella et al. 2000).

Η παχυσαρκία/αντίσταση στην ινσουλίνη

Η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, ενώ πρόσφατες μελέτες έχουν εντοπίσει ένα σημαντικό ρόλο για το NO στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη. Για παράδειγμα, η αντίσταση στην ινσουλίνη στα επίπεδα του ήπατος και περιφερικών ιστών εμφανίζεται σε eNOS (endothelial nitric oxide synthase) «knock-out»-ποντίκια (Shankar et al. 2000). Είναι ενδιαφέρον ότι η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (94 mg/kg σωματικού βάρους σε 3 ώρες), βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παχύσαρκους ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (Wascher et al. 1997).

Προχωρημένη ηλικία

Η γήρανση συνδέεται με μείωση των συγκεντρώσεων αργινίνης στο πλάσμα και στη σύνθεση NO και η ενδοφλέβια έγχυση αργινίνης (0,56 g σε 20 λεπτά), «αντιστρέφει» την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη γήρανση στον άνθρωπο (Chauhan et al. 1996). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη στην οποία συμμετείχαν ενός έτους υπερτασικοί αρουραίοι, οι Susic et al. (1999) έδειξαν ότι με χορήγηση για 6 μήνες συμπληρωμάτων αργινίνης δια του στόματος (1,2 g/L στο πόσιμο νερό) μειώνεται η αρτηριακή πίεση και η συνολική περιφερική αντίσταση, μειώνεται η μάζα της αριστερής κοιλίας και βελτιώνεται η στεφανιαία αιμοδυναμική. Εν κατακλείδι, η επάρκεια ψευδαργύρου στον οργανισμό σε συνεργασία με την αυξητική ορμόνη βοηθούν στην σωστή ανάπτυξη. Από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχει αποδειχθεί ότι η πρόσληψη αργινίνης είτε μέσω διατροφής ή από συμπληρώματα διεγείρουν την έκκριση της GH.

ΣΧΕΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abad V., Meyers J.L., Weise M., Gafni R.I., Barnes K.M., Nilsson O., Bacher J.D., Baron J. The role of resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology*; 143: 1851–1857, 2002.
2. Adams M.R., Forsyth C.J., Jessup W., Robinson J., Celermajer D.S. Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. *J Am Coll Cardiol*; 26(4):1054–1061, 1995.
3. Adams M.R., McCredie R., Jessup W., Robinson J., Sullivan D., Celermajer D.S. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis*; 129(2):261–269, 1997.
4. Adan L., Souberbielle J.C., Brauner R., Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 78: 353–358, 1994.
5. Ailhaud G., Teboul M., Massiera F. Angiotensinogen, adipocyte differentiation and fat mass enlargement. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 5:385–389, 2002.
6. Aimaretti G. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 83:1615–1618, 1998.
7. Aimaretti G. Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormoneplus- arginine test. *J Clin Endocrinol Metab*; 85:3693–3699, 2000b.
8. Aimaretti G. Comparisons among old and new provocative tests of GH secretion in 178 normal adults. *Eur J Endocrinol*; 142:347–352, 2000a.
9. Aimaretti G. Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 56:765–771, 2002.
10. Aimaretti G., Baffoni C., Bellone S., Di Vito L., Corneli G., Arvat E., Benso L., Camanni F., Ghigo E., Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH- releasing hormone plus arginine test, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 85 (10), 3693–3699, 2000.
11. Angelin B., Rudling M. Growth hormone and hepatic lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*; 5: 160-165, 1994.
12. Alba-Roth J., Müller A. O, Schopohl J., Von Werder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin. Endocrinol. Metab*; 67:1186–1189, 1988.
13. Allen B.L., Rapraeger A.C. Spatial and temporal expression of heparin sulfate in mouse development regulates FGF and FGF receptor assembly. *J Cell Biol*;163: 637–48,2003.
14. Alvarez C.V., Mallo E., Burguera B. et al. Evidence for a direct pituitary inhibition by free fatty acids of in vivo growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in the rat. *Neuroendocrinology*; 53:185-189, 1991.
15. Argiles J.M., Busquets S., Felipe A., Lopez-Soriano F.J. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopeni. *Int J Biochem Cell Biol*; 37:1084–1104, 2005.
16. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Pract Res Clinical Endocrinology Metab*; 18:363–380, 2004.
17. Arner P., Lithell H., Wahrenberg H., Brönnegard M. Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. *J Lipid Res*; 32:423–429, 1991.
18. Asplin C.M., Faria A.C.S., Carlsen E.C., et al: Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 69:239-245, 1989.

19. Aszodi A., Hunziker E.B., Brakebusch C., Fassler R. Integrins regulate chondrocyte rotation, G1 progression, and cytokinesis. *Genes and Development* 17 2465–2479, 2003.
20. Bak J.F., Moiler N., Schmitz O.: Effects of growth hormone on fuel utilization and muscle glycogen synthase activity in normal humans. *Am J Physiol*; 260: E736-E742, 1991.
21. Bando H., Zhang C., Takada Y., Yamasaki R., Saito S.: Impaired secretion of growth hormone-releasing hormone, growth hormone and IGF-I in elderly men. *Acta Endocrinol*; 124:31–36, 1991.
22. Bang P., Brandt J., Degerblad M., Enberg G., Kaijser L., Thoren M., Hall K. Exercise-induced changes in insulin-like growth factors and their low molecular weight binding protein in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency, *Eur. J. Clin. Invest*; 20: 285–292, 1990.
23. Barinaga M., Yamonoto G., Ririer C., Vale W., Evans R., Rosenfeld M.G. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone – releasing factor, *Natura*; 306: 84-5,1983.
24. Baron J., Huang Z., Oerter K.E., Bacher J.D., Cutler G.B., Jr. Dexamethasone acts locally to inhibit longitudinal bone growth in rabbits. *Am. J. Physiol*; 263: E489-/E492, 1992.
25. Battezzati A., Benedini S., Fattorini A., Losa M., Mortini P., Bertoli S., et al. Insulin action on protein metabolism in acromegalic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 284: E823–9, 2003.
26. Bauer D.C., Rosen C., Cauley J., Cummings S.R. Low serum IGF-I but not IGFBP-3 predicts hip and spine fracture: the study of osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res*; 23: S561, 1998.
27. Baum H.B.A., Billet B.M.K., Katznelson L., Oppenheim D.S., Clemmons D.R., Cannistraro K.B., Schoenfeld D.A., Best S.A., Klibanski A. Assessment of growth hormone (GH) secretion in men with adult-onset GH deficiency with that in normal men: a clinical research study. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 84-92, 1996.
28. Baumann G., Growth Hormone (GH). *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, Volume 2, 2004.
29. Baumhueter S., Mendel D.B., Conley P.B., Kuo C.J., Turk C., Graves M.K., Edwards C.A., Courtois G., Crabtree G.R. HNF-1 shares three sequence motifs with the POU domain proteins and is identical to LF-B1 and APF. *Genes*; 4: 372–379, 1990.
30. Beck J.C., McGarry E.E., Dyrenfurth I., Venning E.H. The metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. *Ann Intern Med*; 49: 1090–105, 1958.
31. Bellantoni M. F., Vittone J., Campfield A. T., Bass K. M., Harman S. M., Blackman M. R. Effects of oral versus transdermal estrogen on the growth hormone/insulin-like growth factor I axis in younger and older postmenopausal women: a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 81(8), 2848–2853, 1996.
32. Bengtsson B., Johannsson G. Effect of growth-hormone therapy on early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *Lancet*; 353: 1898-1899, 1999.
33. Bereket A. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency: the role of Growth Hormone (GH), Insulin - Like Growth Factor (IGF-I) and IGF-Binding Protein (IGFBP-3). *J Clin Res Ped Endo (Suppl1)*:23–35, 2009.
34. Besset A., Bonardet A., Raudonin G., Descomps B., Passnant P. Increase in sleep-related GH and Prl secretion after chronic arginine aspartate administration in man. *Acta Endocrinol*; 99: 18–23, 1982.
35. Bhala A., Harris M.C., Zirin S., Corcoran L., Cohen P. Insulinlike growth factor axis parameters in sick hospitalized neonates, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*; 11: 451–459, 1998.
36. Bikle D. D., Wang Y. Insulin-like growth factor-I and bone. *IBMS Bone key*. Volume: 8, Page: 328–341, 2011.
37. Biller B. M. K., Samuels M. H., Zagar A., Cook D. M., Arafah B. M., Bonert V., Stavrou S., Kleinberg D. L., Chipman J. J., Hartman M. L.. Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult

- GH Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 87(5):2067–2079, 2002. [Abstract]
38. Björntorp P. Hormonal control of regional fat distribution. *Hum Reprod*; 12(Suppl 1):21–25, 1997.
 39. Björntorp P., Rosmond R. Obesity and Cortisol. *Nutrition*; 16: 924–936, 2000 [Abstract].
 40. Blodgett F.M., Burgin L., Iezzoni D., Gribetz D., Talbot N.B. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *N. Engl. J. Med*; 254: 636 - 641, 1956.
 41. Blum A., Hathaway L., Mincemoyer R., et al. Effects of oral L-arginine on endothelium-dependent vasodilation and markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*; 35(2):271–276, 2000.
 42. Blum W.F., Shavrikova E.P., Edwards D.J., Rosilio M., Hartman M.L., Marin F., Valle D., van der Lely A.J., Attanasio A.F., Strasburger C.J. et al. Decreased quality of life in adult patients with growth hormone deficiency compared with general populations using the new, validated, self-weighted questionnaire, questions on life satisfaction hypopituitarism module. *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 4158–4167, 2003.
 43. Bode-Boger S.M., Muke J., Surdacki A., Brabant G., Boger R.H., Frolich J.C. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc Med*; 8(2):77–81, 2003.
 44. Böger R.H., Skamira C., Bode-Böger S.M., Brabant G., von zur Mühlen A., Frölich J.C. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. *J Clin Invest*; 98: 2706-2713, 1996.
 45. Bolze M. S., Reeves R. D., Lindbeck F. E., Elders M. J. Influence of zinc on growth, somatomedin and glycosaminoglycan metabolism in rats. *Am. J. Physiol*; 252: E21–E26, 1987.
 46. Bonnet F., Lodeweyckx M.V., Eckels R., et al: Subcutaneous adipose tissue and lipids in blood in growth hormone deficiency before and after treatment with human growth hormone. *Pediatr Res*; 8:800-805, 1974.
 47. Borer K.T. Hormonal regulation of fuel use in exercise. In: *Exercise Endocrinology*. Champaign, IL: Human Kinetics, p. 97–120, 2003.
 48. Borucki K., Aronica S., Starke I., Luley C., Westphal S. Addition of 2.5g l-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers. *Atherosclerosis*; 205(1):251–254, 2009.
 49. Bougneres P.F., Artavia-Loria E., Ferre P., et al: Effects of hypopituitarism and growth hormone replacement therapy on the production and utilization of glucose in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*; 61:152-157, 1985.
 50. Boyle P.J., Avogaro A., Smith L., Bier D.M., Pappu A.S., Illingworth D.R., Cryer P.E. Role of GH in regulating nocturnal rates of lipolysis and plasma mevalonate levels in normal and diabetic humans, *Am. J. Physiol*; 263, E168–172, 1992.
 51. Boyle P.J., Cryer P.E. Growth hormone, cortisol, or both are involved in defense against, but are not critical to recovery from, hypoglycemia. *Am J Physiol*; 260: E395–E402, 1991.
 52. Bozzola M., Tettoni K., Locatelli F., et al. Postnatal variations of growth hormone bioactivity and of growth hormone-dependent factors, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*; 150: 1068–1071, 1996.
 53. Bratusch - Marrain P.R., Smith D., De Fronzo R.A.: The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*; 55:973-982, 1982.
 54. Bray G.A. Pathophysiology of obesity. *Am. J. Clin. Nutr*; 55:488S-494S, 1992b.

55. Brazeau P., Vale W., Burgus R., Ling N., Butcher M., Rivier J., Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*; 179: 77-79, 1973.
56. Brodows R. G., Sunyer F. X. P., Campbell R.G. Neural control of counterregulatory events during glucopenia in man. *J. Clin. Invest*; 52: 1841–1844, 1973.
57. Bronstein-Sitton N., Ph.D. Somatostatin and the Somatostatin Receptors, Versatile regulators of biological activity. *Pathways No.2*, 2006.
58. Brooks A.J., Waters M.J. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*; 6, 515 – 525, 2010.
59. Brown W.F. A method for estimating the number of motor units in thenar muscles and the changes in motor unit count with ageing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 35:845–852, 1972.
60. Brown G.M., Garfinkel P.E., Jeuniewicz N. et al. Endocrine profiles in anorexia nervosa. In Vigerski R (ed.) *Anorexia Nervosa*, p.p. 123-140. New York: Raven Press, 1977.
61. Browning J. D., MacDonald R. S., Thornton W. H., O'Dell B. L. Reduced food intake in zinc deficient rats is normalized by megestrol acetate but not by insulin-like growth factor-I. *J. Nutr*; 128: 136–142, 1998. Bruno J.R., Olvhouky D., White J.D. et al. Influence of food deprivation in the rat on hypothalamic expression of GHRH and somatostatin. *Endocrinology*; 127:2111-2116, 1990.
62. Bruno J.F., Song J., Berelowitz M. Regulation of rat hypothalamic preprogrowth hormone releasing factor messenger ribonucleic acid by dietary proteins. *Endocrinology*; 129: 1226-1232, 1991.
63. Bunt J.C., Boileau R.A., Bahr J.M., Nelson R.A. Sex and training differences in human growth hormone levels during prolonged exercise. *J. Appl. Physiol*; 61, 1796–1801, 1986.
64. Cahill G. Starvation in man, *N. Engl. J. Med*; 282: 668–675, 1970.
65. Calle E. E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews. Cancer*; 4(8), 579-591, 2004.
66. Campfield L. A., Smith F. J., Burn P. The Ob protein (leptin) pathway. A link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm. Metab. Res*; 28: 619–632, 1996.
67. Campisi R., Czernin J., Schoder H., Sayre J. W., Schelbert H. R. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. *Circulation*; 99: 491–497, 1999.
68. Campistron G. Approche Pharmacologique de l'Arginine et de l'Acide Aspartique. Etude Pharmacocinetique e Pharmacodinamique (PhD thesis). Toulouse, France: Faculte` des Sciences Pharmacocinetique, no. 112, 1980.
69. Cappellin E., Gatti R., De Palo E.F. Influence of gender in growth hormone status in adults: role of urinary growth hormone. *Clin Chem*; 45(3):443–4, 1999.
70. Cappon J., Brasel J.A., Mohan S., Cooper D.M. Effect of brief exercise on circulating insulin-like growth factor I, *J. Appl. Physiol*; 76, 2490– 2496, 1994.
71. Carel J.C., Tresca J.P., Letrait M., et al. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 82, 2117–2121, 1997.
72. Carroll P.V., Christ E.R., Bengtsson B.A. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 382-395, 1998.
73. Casabiell X., Pineiro V., Peino R., Lage M., Camina J., Gallego R., Vallejo L.G., Dieguez C., Casanueva F.F.. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 2149–2155, 1998.

74. Casanueva F.F., Borrás C.G., Burguera B. et al. Steroids and neuroendocrine function in anorexia nervosa. *Journal of Steroid Biochemistry*. Issues: 3; 27: 635-640, 1987a.
75. Casanueva F. F., Dieguez C. Interaction between body composition, leptin and growth hormone status. *Professor of Physiology Baillire's Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 12, No. 2, 1998.
76. Casanueva, F.F., Villnueva L., Dieguez C., Diaz Y., Cabranes J.A., Szoke B., Scanlon M.F., Shally A.V., Fernandez-Cruz A. Free fatty acids block growth hormone (GH) releasing-hormone GH secretion in man directly at the pituitary. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 65: 634-642, 1987.
77. Castillo L, Chapman TE, Sanchez M, et al. Plasma arginine and citrulline kinetics in adults given adequate and arginine-free diets. *Proc Natl Acad Sci USA*;90:7749-7753, 1993.
78. Castillo L, Ajami A, Branch S, et al. Plasma arginine kinetics in adult man: response to an arginine-free diet. *Metabolism* ;43:114-122, 1994.
79. Cattaneo L., De Gennaro Colonna V., Zoli M., Möller E., Cocchi D. Characterization of the hypothalamo-pituitary-IGF-I axis in rats made obese by overfeeding. *J Endocrinol*; 148: 347–353, 1996.
80. Chanoine J.P.: Ghrelin in growth and development. *Horm Res*; 63: 129–138, 2005.
81. Chapman I.M., Bach M.A., Cauter E.V., et al. Oral administration of a growth hormone secretagogue (MK-0677) to older adults enhances pulsatile GH release and restores young adult IGF-I concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*; 81:4249–4257, 1996.
82. Chapman I.M., Hartman M.L., Pezzoli S.S. et al. Effect of aging on the sensitivity of growth hormone secretion to insulin-like growth factor-I negative feedback. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2996-3004, 1997.
83. Chauhan A., More R. S., Mullins P. A., Taylor G., Petch M. C., Schofield P. M. Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. *J. Am. Coll. Cardiol*; 28: 1796–1804, 1996.
84. Chihara K., Kodama H., Kaji H., Kita T., Kashio Y., Okimura Y., Abe H., Fujita T.: Augmentation by propranolol of growth hormone releasing hormone-(1–44)-NH₂-induced growth hormone release in normal short and normal children. *J Clin Endocrinol Metab*; 61: 229–233, 1985.
85. Chin-Dusting J.P., Alexander C.T., Arnold P.J., Hodgson W.C., Lux A.S., Jennings G.L. Effects of in vivo and in vitro L-arginine supplementation on healthy human vessels. *J Cardiovasc Pharmacol*; 28(1):158–166, 1996.
86. Christ E.R., Simpson H.L., Breen L., Sonksen P.H., Russell-Jones D.L., Kohner E.M. The effect of growth hormone (GH) replacement therapy in adult patients with type 1 diabetes mellitus and GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 58:309–315, 2003.
87. Christensen S.E., Jørgensen O.L., Møller N., Orskov H., Characterization of growth hormone release in response to external heating. Comparison to exercise induced release. *Acta Endocrinol. (Copenh)*; 107: 295–301, 1984.
88. Chumlea W.C, Guo S.S., Zeller C.M., Reo N.V., Baumgartner R.N., Garry P.J., Wang J., Pierson R.N. Jr., Heymsfield S.B., Siervogel R.M. Total body water reference values and prediction equations for adults, *Kidney Int*; 59: 2250–2258, 2001.
89. Chumlea W.C., Guo S.S., Zeller C.M., Reo N.V., Siervogel R.M., Total body water data for white adults 18 to 64 years of age: the Fels Longitudinal Study, *Kidney Int*; 56: 244–252, 1999.
90. Cianfarani S., Boemi S., Spagnoli A., et al. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency?, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*; 43: 43–47, 1995.
91. Cianfarani S., Tondinelli T., Spadoni G.L., Scire G., Boemi S., Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test?, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*; 57: 161–167, 2002.

92. Clarkson P., Adams M. R., Powe A. J., Donald A. E., McCredie R., Robinson J., McCarthy S. N., Keech A., Celermajer D. S., Deanfield J. E. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Investig.*; 97: 1989–1994, 1996.
93. Clasey J.L., Weltman A., Patrie J., Weltman J.Y., Pezzoli S., Bouchard C., Thorner M.O., Hartman M.L. Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *J Clin Endocrinol Metab*; 86:3845–3852, 2001.
94. Clemmons D.R., Klibanski A., Underwood LE et al. Reduction of plasma immunoreactive somatomedin-C during fasting in humans. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*; 53(6): 1247–1250, 1981.
95. Clemmons D.R. Underwood L.E. Nutritional regulation of IGF-I, and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr*; 11: 393–412, 1991.
96. Clemmons D.R., Van Wyk J.J.: Factors controlling blood concentration of somatomedin C. *Clin Endocrinol Metab*; 13:113–143, 1984.
97. Clemmons D.R. Insulin –like growth factor binding proteins. In *insulin – like growth factors; molecular and cellular aspects*, ed. D. LeRoith, pp. 151-79, 1991.
98. Clifford J., Rosen M.D. Serum Insulin-like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factor-binding Proteins: Clinical Implications; 45:8(B) 1384-1390, 1999.
99. Clifford J., Rosen M.D. Growth Hormone and Aging. *The Maine Center for Osteoporosis Research and Education, Endocrine*, vol. 12, no. 2, 197–201, 2000.
100. Cohn S.H., Vartsky D., Yasumura S., Sawitsky A., Zanzi I., Vaswawi A., Ellis K.J.: Compartmental body composition based on total-body nitrogen, potassium, and calcium. *Am J Physiol*; 239: E524 – 330, 1980.
101. Colipp P.J., Curtis V., Thomas J., et al: Body composition changes in children receiving human growth hormone. *Metabolism*; 22:589-595, 1973.
102. Conceicao F.L. Glucagon stimulation test for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Endocrinol Invest*; 26:1065–1070, 2003.
103. Conover C.A., Lee P.D., Kanaley J.A., Clarkson J.T., Jensen M.D.: Insulin regulation of insulin like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 74: 1355–1360, 1992.
104. Considine R.V., Nyce M.R., Kolaczynski J.W., Zhang P.L., Ohannesian J.P., Moore J.H., Fox J.W., Caro J.F. Dexamethasone stimulates leptin release from human adipocytes: Unexpected inhibition by insulin. *J Cell Biochem*; 65: 254–258, 1997.
105. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*; 60:349–356, 2001.
106. Coppack S.W., Jensen M.D., Miles J.M. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lip Res*; 35: 177-93, 1994.
107. Cordido F. Massive growth hormone (GH) discharge in obese subjects after the combined administration of GH-releasing hormone and GHRP-6: evidence for a marked somatotroph secretory capability in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*; 76:819– 823, 1993.
108. Cordido F. Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol*; 149:117–122, 2003.
109. Cordido F., Alvarez-Castro P., Isidro M.L., Casanueva F.F., Dieguez C.: Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH

- plus GH releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol*; 149: 117–122, 2003.
110. Cordido F., Peino R., Penalva A., Alvarez C.V., Casanueva F.F., Dieguez C.: Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 914–918, 1996.
111. Cordido F., Isidro M.L., Sangiao – Alvarellos S. Ghrelin and growth hormone secretagogue, physiological and pharmacological aspect. *Current Drug Discovery Technologies*; 6, 34-42, 2009.
112. Corpas E., Hartman S.M., Blackman M.R. Human growth hormone and human aging. *Endocrine Reviews*; 14: 20-39, 1993.
113. Cossack Z. T. Somatomedin-C in zinc deficiency. *Experientia*; 40: 498 – 500, 1984.
114. Cossack Z. T. Somatomedin-C and zinc status in rats as affected by Zn, protein and food intake. *Br. J. Nutr*; 56: 163–169, 1986.
115. Cossack Z. T. Effect of zinc level in the refeeding diet in previously starved rats on plasma somatomedin C levels. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*; 7: 441–445, 1988.
116. Cossack Z. T. Decline in somatomedin-C, insulin-like growth factor-1, with experimentally induced zinc deficiency in human subjects. *Clin. Nutr. (Edinb.)* ; 10: 284–291, 1991.
117. Corpas E., Harman S.M., Blackman M.R. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*; 14: 20-39, 1993.
118. Creager M. A., Gallagher S. J., Girerd X. J., Coleman S. M., Dzau V. J., Cooke J. P. L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Investig*; 90: 1248–1253, 1992.
119. Cryer P.E. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes*; 54: 3592–3601, 2005.
120. Csiszar A., Wang M., Lakatta E.G., Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappa B. *J Appl Physiol*; 105(4):1333–1341, 2008.
121. Cullinan-Bove K., Koos R.D. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth. *Endocrinology*; 133(2): 829-/837, 1993.
122. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q., Vaisse C., Foster K.E., Frayo R.S., Schwartz M.W., Basdevant A., Weigle D.S.: Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med*; 8: 643–644, 2002.
123. Cuneo R.C., Salomon I., Wiles C.M., Hesp R., Sénkén P.H. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol*; 70: 688-694, 1991.
124. Cunningham, B. C., Bass, S., Fuh, G. & Wells, J. A. Zinc mediation of the binding of human growth hormone to the human prolactin receptor. *Science (Washington DC)*; 250: 1709–1712, 1990.
125. Cunningham B. C., Mulkerrin M. G., Wells J. A. Dimerization of human growth hormone by zinc. *Science (Washington DC)*; 253: 545–548, 1991a.
126. Cunningham B.C., Ultsch M., De Vos A.M., et al. Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule. *Science*; 254: 821- 825, 1991.
127. Dall R., Kanaley J., Krarup Hansen T., Møller N., Christiansen J. S, Hosoda H., Kangawa K., Jørgensen O. L. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *European Journal of Endocrinology*; 147: 65–70, 2002 [Abstract].

128. Dall R., Lange K.H., Kjaer M., Jørgensen J.O., Christiansen J.S., Orskov H., Flyvbjerg A. No evidence of insulin-like growth factor-binding protein 3 proteolysis during a maximal exercise test in elite athletes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 669–674, 2001.
129. Daniels G., Martin J. B. In ``Principles of Internal Medicine"(ed Wilson et al.), Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus, pp. 1660± 1664, 1991.
130. Darzy K.H., Aimaretti G., Wieringa G., Gattamaneni H.R., Ghigo E., Shalet S.M. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval, *Clin. Endocrinol. Metab*; 88 (1), 95–102, 2003.
131. Date Y., Kojima M., Hosoda H., Sawaguchi A., Mondal M.S., Suganuma T., Matsukura S., Kangawa K. et al.: Ghrelin, a novel growth hormone releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tract of rats and humans. *Endocrinology*; 141(11), 4255, 2000.
132. Daughaday W. H. Growth hormone: normal synthesis, secretion, control and mechanisms of action. In: *Endocrinology*, edited by L. J. De Groot. Philadelphia, PA: Saunders, vol. 1, p. 318–329, 1989.
133. Daughaday W.H., Hall K., Raben M.S., Salmon W.D. Jr van den Brande J.L., Van Wyk J.J. Somatomedin: a proposed designation for the "sulfation factor. *Nature*; 235: 107, 1972.
134. De Ambrogi M., Volpe S., Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Med Sci Monit*; 9: RA217-224, 2003.
135. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*; 115(10): 1285–1295, 2007.
136. De Feo P., Perriello G., Torlone E., Ventura M.M., Santeusano F., Brunetti P., Gerich J.E., Bolli G.B. Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation. *Am J Physiol*; 256: E835–E843, 1989 .
137. De Luca F., Baron J. Control of Bone Growth by Fibroblast Growth Factors Elsevier Science, TEM Vol. 10, No. 2, 1999.
138. De Meyts P., Wallach B., Christoffersen C. T., Urso B., Gronskov K., Latus L. J., Yakushiji F., Ilondo M. M., Shymko R. M. The insulin-like growth factor-I receptor: structure, ligand-binding mechanism and signal transduction. *Horm. Res*; 42: 152–169, 1994.
139. Delbono O. Molecular mechanisms and therapeutics of the deficit in specific force in ageing skeletal muscle. *Biogerontology*; 3:265–270, 2002.
140. De Marinis L., Folli G., D'Amico C. et al. 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, 1988.
141. Di Pasquale M. *The Anabolic Edge*. New York: CRC Press. Amino Acids and Proteins for the Athlete, 1997.
142. Dicks D., Rojhani A., Cossack Z. T. The effect of growth hormone treatment on growth in zinc deficient rats. *Nutr. Res*; 13: 701–713, 1993.
143. Djurhuus C.B., Gravholt C.H., Nielsen S., Pedersen S.B., Møller N., Schmitz O. Additive effects of cortisol and growth hormone on regional and systemic lipolysis in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E488–E494, 2004.
144. Dorup I., Flyvbjerg A., Everts M. E., Clausen T. Role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. *Br. J. Nutr*; 66: 505–521, 1991.

145. Dudl R. J., Ensinnck J.W., Palmer H.E., Williams R.H. Effect of age on growth hormone secretion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 37: 11 – 16, 1973.
146. Elam RP. Morphological changes in adult males from resistance exercise and amino acid supplementation. *J Sports Med Phys Fitness*; 28:35-39, 1988.
147. Elam RP. Effect of arginine and ornithine on strength, lean body mass and urinary hydroxyproline in adult males. *J Sports Nutr*; 29:52-56, 1989.
148. Elias A.N., Wilson A.F., Naqvi S., Pandian M.R. Effects of blood pH and blood lactate on growth hormone, prolactin, and gonadotropin release after acute exercise in male volunteers, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*; 214: 156–160, 1997.
149. Engeli S., Schling P., Gorzelniak K., Boschmann M., Janke J., Ailhaud G, Teboul M., Massiera F., Sharma A.M. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*; 35: 807–825, 2003.
150. Enzi G., Gasparo M., Biondetti P.R., Fiore D., Semisa M., Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography, *Am. J. Clin. Nutr*; 44: 739–746, 1986.
151. Fanciulli G., Delitala A., Delitala G. Growth hormone, menopause and ageing: no definite evidence for ‘rejuvenation ‘ with growth hormone. *Human Reproduction Vol.15, No 3, pp:341-358, 2009.*
152. Felsing N.E., Brasel J.A., Cooper D.M. Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 75: 157–162, 1992.
153. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*; 24:278–301, 2003.
154. Finkelstein J.W., Roffwarg H.P., Boyar R.M., Kream J., Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*; 35:665–670, 1972.
155. Fisker S., Vahl N., Hansen T. B., Jorgensen J. O, Hagen C., Orskov H., Christiansen J. S. Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metab. Clin. Exp*; 46: 812–817, 1997.
156. Fisker S., Vahl N., Jorgensen J.O.I., Christiansen J.S, Orskov H. Abdominal fat determines growth hormone binding protein levels in healthy nonobese adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 81: 123-8, 1997a.
157. Florkowski C. M., Collier G. R., Zimmet P. Z., Livesey J. H., Espiner E. A., Donald R. A.. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin. Endocrinol*; 45: 769–773, 1996.
158. Forbes G.B., Reina J.C.: Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabolism*; 19: 653–663, 1970.
159. Francesconi R.P., Sawka M.N., Pandolf K. B. Hypohydration and acclimation: effects on hormone responses to exercise/heat stress. *Aviat Space Environ Med*; 55: 365–369, 1984.
160. Frankel R.J., Jenkins J.S. Hypothalamic-pituitary function in anorexia nervosa. *Acta Endocrinologica*; 78: 209-221, 1975.
161. Freda P.U., Shen W., Heymsfield S.B., Reyes-Vidal C.M., Geer E.B., Bruce J.N., Gallagher D. Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with GH & IGF-I excess due to acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 93(6): 2334 – 43, 2008.
162. Frost R.A., Fuhrer J., Steigbigel R., Mariuz P., Lang C.H., Gelato M.C. Wasting in the AIDS syndrome is associated with multiple defects in the serum IGF system. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 44:501–514, 1996.

163. Frost R.A., Nachman S.A., Lang C.H., Gelato M.C. Proteolysis of IGFBP-3 in human HIV positive children who fail to thrive. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 2957–2962, 1996.
164. Fryburg D.A., Gelfand R.A., Barret E.J.: Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans. *Am J Physiol*; 260: E499-E504, 1991.
165. Frystyk J. Free insulin-like growth factors – measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Horm IGF Res*; 14: 337–375, 2004.
166. Frystyk J., Skjaerbaek C., Vestbo E., Fisker S., Orskov H: Circulating levels of free insulinlike growth factors in obese subjects: the impact of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*; 15: 314–322, 1999.
167. Frystyk J., Vestbo E., Skjaerbaek C., Mogensen C.E., Orskov H.: Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism*; 44: 37–44, 1995.
168. 37–44, 1995.
169. Fuccella L.M., Goldaniga G., Lovisollo P., Maggi E., Musatti L., Mandelli V., Sirtori C.R.: Inhibition of lipolysis by nicotinic acid and by acipimox. *Clin Pharmacol Ther*; 28: 790–795, 1980.
170. Fukao T., Lopaschuk G.D., Mitchell G.A, Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*; 70(3): 243–251, 2004.
171. Galloway P.J., McNeill E., Paterson W.F., Donaldson M.D. Safety of the insulin tolerance test, *Arch. Dis. Child*; 87: 354–356, 2002.
172. Garn S.M., Rohmann C.G., Wagner B.: Bone loss as a general phenomenon in man. *Fed Proc*; 26:1729–1736, 1967.
173. Gasco V., Corneli G., Rovere S., Croce C., Beccuti G., Mainolfi A., Grottoli S., Aimaretti G., Ghigo E. Diagnosis of adult GH deficiency, *Pituitary* ;11:121–128, 2008.
174. Gasperi M. Low dose hexarelin and growth hormone (GH)-releasing hormone as a diagnostic tool for the diagnosis of GH deficiency in adults: comparison with insulin-induced hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:2633–2637, 1999.
175. Gates P.E., Boucher M.L., Silver A.E., Monahan K.D., Seals D.R. Impaired flow-mediated dilation with age is not explained by L-arginine bioavailability or endothelial asymmetric dimethylarginine protein expression. *J Appl Physiol*; 102(1):63–71, 2007.
176. Gause I, Eden S. Hormonal regulation of growth hormone binding and responsiveness in adipose tissue and adipocytes of hypophysectomized rats. *The Journal of Endocrinology*; 105(3): 331-337, 1985.
177. Gerber H.P., Vu T.H., Ryan A.M., Kowalski J., Werb Z. Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nature Medicine*; 5: 623–628, 1999.
178. Gerozissis K. Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur. J. Pharmacol*; 585: 38–49, 2008.
179. Gevers E.F., Milne J., Robinson I.C., Loveridge N. Single cell enzyme activity and proliferation in the growth plate: effects of growth hormone. *Journal of Bone and Mineral Research*; 11: 1103–1111, 1996.
180. Gevers E.F., Van der Eerden B.C., Karperien M., Raap A.K., Robinson I.C., Wit J.M. Localization and regulation of the growth hormone receptor and growth hormone-binding protein in the rat growth plate. *Journal of Bone and Mineral Research*; 17 :1408–1419, 2002.
181. GH Research Society. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 3990-3993, 2000.

182. Ghigo E. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine*; 15: 29–38, 2001.
183. Ghigo E., Aimaretti G., Corneli G., Bellone J., Arvat E., Maccario M. and Camanni F. Diagnosis of GH deficiency in adults. *Growth Hormone and IGF Research*, 8 (Suppl. A); 55-58, 1998.
184. Ghigo E., Aimaretti G., Gianotti L. et al. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *European Journal of Endocrinology*; 134: 352-356, 1996.
185. Ghigo E., Bellone J., Mazza E., Imperiale E., Procopio M., Valente F., Lala R., De Sanctis C., Camanni F. Arginine potentiates the GHRH- but not the pyridostigmine-induced GH secretion in normal short children. Further evidence for a somatostatin-suppressing effect of arginine. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 32:763–766, 1990.
186. Ghigo E., Bellone J., Aimaretti G., Bellone S., Loche S., Cappa M., Bartolotta E., Dammacco F., Camanni F. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status: study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 3323-3327, 1996a.
187. Ghigo E., Goffi S., Nicolosi M., Arvat E., Valente F., Mazza E., Ghigo M.C., Camanni F. Growth hormone (GH) responsiveness to combined administration of arginine and GH-releasing hormone does not vary with age in man. *J Clin Endocrinol Metab*; 71:1481–1485, 1990b.
188. Ghigo E., Procopio M., Boffano G.M., Arvat E., Valente F, Maccario M., Mazza E., Camanni F. Arginine Potentiates But Does Not Restore the Blunted Growth Hormone Response to Growth Hormone-Releasing Hormone in Obesity , *Metabolism*, Vol; 41, pp 560-563, 1992.[Abstract]
189. Giannoulis M.G., Boroujerdi M.A., Powrie J., Dall R., Napoli R., Ehrnberg C., Pentecost C., Cittadini A., Jorgensen J.O., Sonksen P.H. Gender differences in growth hormone response to exercise before and after rhGH administration and the effect of rhGH on the hormone profile of fit normal adults, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*; 62: 315–322, 2005.
190. Gibney J., Healy M.L., Sonksen P.H. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocr. Rev*; 28: 603–624, 2007.
191. Gibney J., Healy M. L., Stolinski M., Bowes S. B., Pentecost C., Breen L., Mcmillan C., Russell-Jones D. L., Sonksen P. H., Umpleby A. M. Effect of Growth Hormone (GH) on Glycerol and Free Fatty Acid Metabolism during Exhaustive Exercise in GH-Deficient Adults, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 88: 1792-1797, 2003[Abstract].
192. Gibney J., Wolthers T., Burt M.G., Leung K.C., Umpleby A.M., Ho K.K., Protein metabolism in acromegaly: differential effects of short- and long-term treatment, *J. Clin. Endocrinol Metab*; 92: 1479–1484, 2007a.
193. Gibson G.E., Peterson C., Jenden D.J. Brain acetylcholine synthesis declines with senescence. *Science*; 213: 674–676, 1981.
194. Giovannini S., Marzetti E., Borst S.E., Leeuwenburgh C., Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults, *Mech. Ageing Dev*; 129: 593–601, 2008.
195. Giustina A., Bresciani E., Tassi C., Girelli A., Valentini V. Effect of pyridostigmine on the growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in lean and obese type-2 diabetic patients. *Metab. Clin. Exp*; 43: 893–898, 1994.
196. Giustina A., Veldhuis J. D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human, *Endocr. Rev*; 19: 717-797, 1998.
197. Giustina A, Wehrenberg W.B. The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion. *Trends Endocrinol Metab*; 3:306–311, 1992.

198. Gjedsted J., Gormsen L.C., Nielsen S., Schmitz O., Djurhuus C.B., Keiding S, et al. Effects of a 3-day fast on regional lipid and glucose metabolism in human skeletal muscle and adipose tissue. *Acta Physiol (Oxf)*:191:205–16, 2007.
199. Glass A.R. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am*; 73:139–160, 1989.
200. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A., Morris D.G., McGee P., Fairclough P., Bhattacharya S., Carpenter R., Grossman A.B., Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 87(6): 2988, 2002.
201. Goad D.L., Rubin J., Wang H., Tashian A.H., Jr. Patterson C. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human SaOS-2 osteoblast-like cells and murine osteoblasts induced by insulin-like growth factor I. *Endocrinology*; 137: 2262-2268, 1996.
202. Godowski P.J, Leung D.W., Meacham L.R., et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci. USA*; 86: 8083-8087, 1989.
203. Golay, A., Swislocki A.L.M., Chen Y.D.I., Jaspán J.B., Reaven G.M. Effect of obesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone, and glucagon concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 63:481-484, 1986.
204. Goldenberg N., Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*; 36: 37-55, 2007.
205. Gomez J.M. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 56:329–334, 2002.
206. Gomez J.M., Maravall F.J., Gomez N., Navarro M.A., Casamitjana R., Soler J.: The IGF-I system component concentrations that decrease with ageing are lower in obesity in relationship to body mass index and body fat. *Growth Horm IGF Res*; 14: 91–96, 2004.
207. Gonzalez A.M., Buscaglia M., Ong M., Baird A. Distribution of basic fibroblast growth factor in the 18-day rat fetus: localization in the basement membranes of diverse tissues. *J. Cell Biol*;110: 753–765,1990.
208. Gonzalez A.M., Hill D.J., Maher P.A., Baird A. Distribution of fibroblast growth factor (FGF)-2 and FGF receptor 1 messenger RNA expression and protein presence in the mid trimester human fetus. *Pediatr. Res*; 39: 375–385, 1996.
209. Goossens G.H., Blaak E.E., Van Baak M.A. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev*; 4:43–55, 2003.
210. Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health. *J Nutr*; 134 (10 suppl): 2880S–2887S. discussion: 2895S, 2004.
211. Gravholt C.H., Schmitz O., Simonsen L., Bulow J., Christiansen J.S., Moller N. Effects of a physiological GH pulse on interstitial glycerol in abdominal and femoral adipose tissue. *Am J Physiol*; 277: E848–E854, 1999.
212. Gray A.B., Telford R.D., Weidemann M.J. Endocrine response to intense interval exercise, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*; 66: 366–371, 1993.
213. Groff J.L., Gropper S.S. *Advanced nutrition and human metabolism*, 3rd Belmont: Wadsworth/Thomson Learning, 1999.
214. Grundy S.M., Barnett J.P. *Disease-a-Month*; 36: 645-696, 1990.
215. Grunt J.A., Crigler J.F., Slone D., et al: Changes in serum insulin, blood sugar and free fatty acid levels four hours after administration of human growth hormone to fasting children with short stature. *Yale J Biol Med*; 40:68-72, 1967.

216. Haarbo J., Marslew U., Gotfredsen A., Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism*; 40:1323–1326, 1991.
217. Hagberg J.M., Seals D.R., Yerg J.E., Gavin J., Gingerich R., Premachandra B., Holloszy J.O. Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men, *J. Appl. Physiol*; 65, 900–908, 1988.
218. Haijma S.V. The GHRH / GHRP-6 test for the diagnosis of GH deficiency in elderly or severely obese men. *Eur J Endocrinol*; 152:575–580, 2005.
219. Hakkinen K., Pakarinen A. Acute hormonal responses to two different fatiguing heavy-resistance protocols in male athletes, *J. Appl. Physiol*; 74, 882–887, 1993.
220. Hansen T.B., Gram J., Bjerre P., Hagen C., Bollerslev J. Body composition in active acromegaly during treatment with octreotide: a double-blind, placebocontrolled cross-over study. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 41:323–9, 1994.
221. Hansen A.P., Johansen K.: Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics. *Diabetologia*; 6:27-38, 1970.
222. Hansen M., Morthorst R., Larsson B., Dall R., Flyvbjerg A., Rasmussen M.H., Orskov H., Kjaer M., Lange K.H. No effect of growth hormone administration on substrate oxidation during exercise in young, lean men. *J Physiol*; 567:1035–1045, 2005.
223. Hardie L. J., Guilhot N., Trayhurn P. Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm. Metab. Res*; 28: 685–689, 1996.
224. Hartley L.H., Mason J.W., Hogan R.P., Jones L.G., Kotchen T.A., Mougey E.H., Wherry F.E., Pennington L.L., Ricketts P.T. Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training, *J. Appl. Physiol*; 33, 607–610, 1972.
225. Healy M.L., Gibney J., Pentecost C., Croos P., Russell-Jones D.L., Sonksen P.H., Umpleby A.M. Effects of high-dose growth hormone on glucose and glycerol metabolism at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 320–327, 2006.
226. Healy M.L., Gibney J., Russell-Jones D.L., Pentecost C., Croos P., Sonksen P.H., Umpleby A.M. High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*; 88:5221–5226, 2003.
227. Henkin R. I. Trace metals in endocrinology. *Med. Clin. North Am*; 60: 779–797, 1976.
228. Henneman P.h., Forbes A.P., Moldawer M., Dempsey E.F., Carroll E.L. Effects of human growth hormone in man. *J Clin Invest*; 39: 1223–38, 1960.
229. Heptulla R., Smitten A., Teague B., Tamborlane W.V., Ma Y.Z., Caprio S.: Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 90–96, 2001.
230. Higashi Y., Oshima T., Ozono R., Matsuura H., Kambe M., Kajiyama G. Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens*; 12: 8–15, 1999.
231. Hill R.A., Margetic S., Pegg G.G., Gazzola C. Leptin: Its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes RelatMetab Disord*; 22: 765–770, 1998.
232. Ho K.Y., Veldhuis J.D., Johnson M.L. et al. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *Journal Clinical Investigation*; 81: 968-975, 1988.
233. Ho K.Y., Evans W.S., Blizzard R.M. et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 64:51-58, 1987.

234. Ho K.K., Gibney J., Johannsson G., Wolthers T. Regulating of growth hormone sensitivity by sex steroids: implications for therapy, *Front. Horm. Res*; 35: 115 – 128, 2006.
235. Ho KK, Hoffman DM. Aging and growth hormone. *Horm Res*; 40:80–86, 1993.
236. Hoeck H.C., Vestergaard P., Jakobsen P.E., Laurberg P. Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test, *Eur. J. Endocrinol*; 133: 305–312, 1995.
237. Hochberg Z., Hertz P., Colin V., Ish-Shalom S., Yeshurun D., Moussa B.H. , Amit Y.T. The Distal Axis of Growth Hormone (GH) in Nutritional Disorders: GH-Binding Protein, Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I), and IGF-I Receptors in Obesity and Anorexia Nervosa. *Metabolism*, Vol41, No 1: pp 106-112, 1992 [Abstract].
238. Hoffman D.M., Sullivan A.J. O, Baxter R.C., Ho K.K., Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults, *Lancet*; 343: 1064– 1068, 1994.
239. Holl R.W., Hartman M. L., Veldhuis J. D., Taylor W. M., Thorner M. O. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 72: 854–861, 1991.
240. Holt R.I., Webb E., Pentecost C., Sonksen P.H. Aging and physical fitness are more important than obesity in determining exercise-induced generation of GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 86: 5715–5720, 2001.
241. Holt R.I. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol. Metab*; 13: 392-397, 2002.
242. Horber F.F., Haymond M.W.: Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone treatment. *J. Clin. Invest*; 86:265-272, 1990.
243. Hopwood N.J., Forsman P.J., Kenny F.M., et al: Hypoglycemia in hypopituitary children. *Am J Dis Child*; 129: 918-926, 1975.
244. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*; 259:87–91, 1993.
245. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F., Arena J.P., Liberato P.A., Rosenblum C.I., et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*; 273: 974-977, 1996.
246. Huang C., Banerjee K., Sochett E., Perlman K., Wherrett D., D. Daneman, Hypoglycemia associated with clonidine testing for growth hormone deficiency, *J. Pediatr*; 139: 323– 324, 2001.
247. Hunter W.M., Fonseca C.C., Passmore R. Growth hormone: important role in muscular exercise in adults, *Science*; 150: 1051–1053, 1965a.
248. Hunter W.M., Fonseca C.C., Passmore R. The role of growth hormone in the mobilization of fuel for muscular exercise, *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci*; 50: 406–416, 1965b.
249. Hunziker E.B., Wagner J., Zapf J. Differential effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *Journal of Clinical Investigation*; 93: 1078–1086, 1994.
250. Hutchison S. J., Sudhir K., Sievers R. E., Zhu B. Q., Sun Y. P., Chou T. M., Chatterjee K., Deedwania P. C., Cooke J. P., Glantz S. A., Parmley W. W. Effects of L-arginine on atherogenesis and endothelial dysfunction due to secondhand smoke. *Hypertension* ; 34: 44–50, 1999.
251. Ignarro L. J., Cirino G., Casini A. , Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol*; 34: 879–886, 1999.
252. Ikkos D., Luft R., Gemzell C.A. The effect of human growth hormone in man. *Lancet*; 1: 720–1, 1958.

253. Illig R., Stahl M., Henricks I., Hecker A. Growth hormone release during slow – wave sleep: comparison with insulin and arginine provocation in children with small stature. *Healv. Paediatr. Actu*; 22: 665-672, 1971.
254. Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis J.D.: Age and relative obesity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*; 73: 1081–1088, 1991.
255. Ito A., Tsao P. S., Admoolam S., Kimoto M., Ogawa T., Cooke J. P. Novel mechanism for endothelial dysfunction—dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*; 99: 3092–3095, 1999.
256. Isaksson O.G.P., Jansson J.O., Gause I.A.M. Growth-hormone stimulates longitudinal bone-growth directly. *Science*; 216:1237–9, 1982.
257. Isidori A., Lomonaco A., Cappa M. A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids. *Curr. Med. Res. Opin*; 7: 475–481, 1981.
258. Isley W.L., Underwood L.E., Clemmons D.R.: Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest*; 71:175–182, 1983.
259. Jacob R., Barret E., Piewe G., et al: Acute effects of insulinlike growth factor I on glucose and amino acid metabolism in the awake fasted rat. *J Clin Invest*; 83:1717-1723, 1989.
260. Jaffe C.A., DeMott-Friberg R., Barkan A.L. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli. *J Clin Invest*; 97: 934-940, 1996.
261. Jahangir E., Vita J.A., Handy D., et al. The effect of l-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism. *Vasc Med*; 14(3):239–248, 2009.
262. Jansson J.O., Edén S., Isaksson O. Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion. *Endocr Rev*; 6:128–150, 1985.
263. Janssen I., Heymsfield S.B., Wang Z.M., Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J Appl Physiol*; 89:81–88, 2000.
264. Johannsson G., Grimby G., Stibrant Sunnerhagen K., Bengtsson B. Two years of growth hormone (GH) treatment increases isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2877-2884, 1997.
265. Johannsson G., Rosén T., Bosaeus I., Sjöström L., Bengtsson B.A. Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 2865-2873, 1996.
266. Johannsson G., Rosén T., Lenn L., et al: Effects of recombinant human growth hormone on adipose tissue in adults with growth hormone deficiency. *Acta Paediatr*; 406: 60-63, 1994.
267. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*; 16:3–34, 1995.
268. Judelson D. A., Maresh C. M., Yamamoto L. M., Farrell M. J.,
269. Armstrong L. E., Kraemer W. J., Volek J. S., Spiering B. A., Casa D. J., Anderson J. M. Effect of hydration state on resistance exercise-induced endocrine markers of anabolism, catabolism, and metabolism *J Appl Physiol*; 105: 816–824, 2008 [Abstract].
270. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 19: 547–566, 2005.
271. Juhan-Vague I., Alessi M.C., Mavri A., Morange P.E. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost*; 1:1575–1579, 2003.

272. Juul A., Hjortskov N., Jepsen L.T., Nielsen B., Halkjaer-Kristensen J., Vahl N., Jorgensen J.O., Christiansen J.S., Skakkebaek N.E. Growth hormone deficiency and hyperthermia during exercise: a controlled study of sixteen GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 80:3335–3340, 1995.
273. Juul A., Main K., Blum W. F., Lindholm J., Ranke M. B., Skakkebaek N. E. The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. *Clin. Endocrinol*; 41: 85–93, 1994.
274. Kamel N.S., Gammack J.K. Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *Am J Med*; 119:463–469, 2006.
275. Kanaley J.A., Dall R., Moller N., Nielsen S.C., Christiansen J.S., Jensen M.D., Jorgensen J.O. Acute exposure to GH during exercise stimulates the turnover of free fatty acids in GH-deficient men. *J Appl Physiol*; 96:747–753, 2004.
276. Kanaley J.A., Weatherup-Dentes M.M., Jaynes E.B., Hartman M.L., Obesity attenuates the growth hormone response to exercise, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 84, 3156–3161, 1999.
277. Kanaley J.A., Weltman J.Y., Pieper K.S., Weltman A., Hartman M.L. Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J Clin Endocrinol Metab*; 86:2881–2889, 2001.
278. Kanaley J.A., Weltman J.Y., Veldhuis J.D., Rogol A.D., Hartman M.L., Weltman A. Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise. *J Appl Physiol*; 83:1756–1761, 1997.
279. Kaplan S.L., Abrams C.A., Bell J.J., Conte F.A., Grumbach M.M. Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation, *Pediatr. Res*; 2: 43–63, 1968.
280. Kappeler L., Zizzari P., Grouselle D., Epelbaum J., Bluet -Pajot M.T.: Plasma and hypothalamic peptide-hormone levels regulating somatotroph function and energy balance in fed and fasted states: a comparative study in four strains of rats. *J Neuroendocrinol*; 16: 980–988, 2004.
281. Kato Y., Murakami Y., Sohmiya M., Nishiki M. Regulation of human growth hormone secretion and its disorders, *Internal Medicine*; 41: 7-13, 2002.
282. Katsuki A., Sumida Y., Murashima S., Murata K., Takarada Y., Ito K., Fujii M., Tsuchihashi K., Goto H., Nakatani K. et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 83:859–862, 1998.
283. Kaufman F.R., Epport K., Engilman R., Halvorson M., Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years, *J. Diabetes Complications*; 13: 31–38, 1999.
284. Kelestimir F. Effect of obesity and morbid obesity on the growth hormone (GH) secretion elicited by the combined GHRH + GHRP-6 test. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 64: 667–671, 2006.
285. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:2548–2556, 2004.
286. Ketelslegers J.M., Maiter D., Maes M., Underwood L.E., Thissen J.P.: Nutritional regulation of insulin-like growth factor I. *Metabolism*; 44:50–57, 1995.
287. Klover P., Hennighausen L. Postnatal body growth is dependent on the transcription factors signal transducers and activators of transcription 5a/b in muscle: a role for autocrine/paracrine insulin-like growth factor I. *Endocrinology*; 148(4): 1489–1497, 2007.
288. Koistinen H., Koistinen R., L. Selenius, Ylikorkala Q., Seppala M. Effect of marathon run on serum IGF-I and IGF-binding protein 1 and 3 levels, *J. Appl. Physiol*; 80: 760–764, 1996.
289. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*; 402 (6762): 656, 1999.

290. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*; 85: 495-522, 20 05.
291. Korbonsits M., Trainer P.J., Little J.A. et al. Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects but are negatively correlated with pituitary-adrenal function. *Clinical Endocrinology*; 46:751-757, 1997.
292. Kraemer W.J., Gordon S.E., Fleck S.J., Marchitelli L.J., Mello R., Dziados J.E., Friedl K., Harman E., Maresch C., Fry A.C. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females, *Int. J. Sports Med*; 12: 228–235,1991.
293. Kraemer W.J., Marchitelli L., Gordon S.E., Harman E., Dziados J.E., Mello R., Frykman P., McCurry D., Fleck S.J. Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols, *J. Appl. Physiol*; 69: 1442–1450, 1990.
294. Krag M.B., Gormsen L.C., Guo Z., Christiansen J.S., Jensen M.D., Nielsen S., Jorgensen J.O. Growth hormone-induced insulin resistance is associated with increased intramyocellular triglyceride content but unaltered VLDL-triglyceride kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 292:E920–E927, 2007.
295. Krieger D.T., Glick S.M. Growth hormone and cortisone responsiveness in Cushing's syndrome: relation to a possible central nervous system etiology. *American Journal of Medicine* 52: 25-40, 1972.
296. Kronenberg H. M, Memed S., Polonsky K. S., Larsen P. R. Williams Textbook of Endocrinology, Chapter: Neuroendocrinology, Page: 126
297. Kronenberg H. M. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*; 423:332–6, 2003.
298. Kuboki K., Jiang Z.Y., Takahara N., et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation*; 101(6):676–681, 2000.
299. Kvist H., Chowdhury B., Grangard U., Tuyen U., Sjoström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations, *Am. J. Clin. Nutr*; 48: 1351–1361, 1988.
300. Lamberts S.W., Van den Beld A.W., Van der Lely A.J. The endocrinology of aging. *Science*; 278: 419-424, 1997.
301. Landin-Wilhelmsen K., Wilhelmsen L., Lappas G. Serum IGF-I in a random population sample of men, and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, PTH and osteocalcin. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 41:351–357, 1994.
302. Lang I., Scherthaner G., Pietschmann P., Kurz R., Stephenson J.M, Templ H. Effects of sex and age on growth hormone response to growth hormone- releasing hormone in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab*; 65:535–540, 1987.
303. Lange K.H., Isaksson F., Juul A., Rasmussen M.H., Bulow J., Kjaer M. Growth hormone enhances effects of endurance training on oxidative muscle metabolism in elderly women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 279: E989–E996, 2000.
304. Lange K.H., Larsson B., Flyvbjerg A., Dall R., Bennekou M., Rasmussen M.H., Orskov H., Kjaer M. Acute growth hormone administration causes exaggerated increases in plasma lactate and glycerol during moderate to high intensity bicycling in trained young men. *J Clin Endocrinol Metab*; 87:4966 – 4975, 2002.
305. Langlois J. A., Rosen C.J., Visser M., Hannan M.T., Harris T., Wilson P.W., Kiel D.P. Association between insulin-like growth factor I and bone mineral density in older women and men: the Framingham Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 83: 4257–4262, 1998.
306. Lanske B., Karaplis A.C., Lee K. et al. PTH/PTHrP receptor in early development and Indian hedgehog-regulated bone growth. *Science*; 273: 663–6, 1996.

307. Lanzi R., Luzi L., Caumo A., Andreotti A.C., Manzoni M.F., Malighetti M.E., Sereni L.P., Pontiroli A.E.: Elevated insulin levels contribute to the reduced growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in obese subjects. *Metabolism*; 48: 1152–1156, 1999.
308. Lapidus L., Svarsudd K., Welin L., et al: Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J*; 288:1401-1404, 1984.
309. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in human. Importance for obesity, NIDDM and hyperlipidemia. *Diabetes & Metabolism*; 24: 409-18, 1998.
310. Large V., Peroni O., Letexier D., Ray H., Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte *Diabetes Metab*; 30: 294-309, 2004 [abstract].
311. Lassarre C., Girard F., Durand J., Raynaud J. Kinetics of human growth hormone during submaximal exercise, *J. Appl. Physiol*; 37: 826–830, 1974.
312. Lazarczyk M.A., Lazarczyk M., Grzela T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide (review). *Int J Mol Med*; 12: 279-287, 2003.
313. Lazarus J. E., Hegde A. , Andrade A. C., Nilsson O., Baron J. Fibroblast growth factor expression in the postnatal growth plate, *Bone*; 40: 577–586, 2007.
314. Leal A., Jimenez L.M., Astorga R. et al. Acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids enhances the growth hormone (GH)-releasing hormone-mediated GH secretion in patients with Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 82: 3165-3168, 1997.
315. Leal A., Lage M., Popovic V., Torres E., Koppeschaar H.P., Paramo C., Micic D., Garcia-Mayor R.V., Dieguez C., Casanueva F.F. A single growth hormone (GH) determination is sufficient for the diagnosis of GH-deficiency in adult patients using the growth hormone-releasing hormone plus growth hormone-releasing peptide-6 test, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*; 57 (3): 377–384, 2002.
316. Leal A., Pereira J.L., Garcia-Luna P.P. et al. Effect of the enhancement of endogenous cholinergic tone with pyridostigmine on growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone in patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*; 33:291-295, 1990.
317. Leal A., Pumar A., Villamil F. et al. Growth hormone releasing hormone priming increases growth hormone secretion in patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*; 38: 399-403, 1993.
318. Leal A., Pumar A., Garcia E. et al. Inhibition of growth hormone release after the combined administration of GHRH and GHRP-6 in patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*; 41: 649-654, 1994.
319. Lee E.J., Nam S.Y., Kim K.R., Lee H.C., Cho J.H., Nam M.S., Song Y.D., Lim S.K., Huh K.B.: Acipimox potentiates growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone with or without pyridostigmine by lowering serum free fatty acid in normal and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 80: 2495–2498, 1995.
320. Lee Y.H., Magnuson M.A., Muppala V., Chen S.S. Liver-specific reactivation establish a mouse MODY3 model. *Mol Cell Biol*; 23: 923–932, 2003.
321. Lee Y.H., Sauer B., Gonzalez F.J. Laron dwarfism and non-insulindependent diabetes mellitus in the Hnf-1 knockout mouse. *Mol Cell Biol*; 18: 3059–3068, 1998.
322. Lemieux S., Prud'homme D., Bouchard C., Tremblay A., Despres J.P. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness, *Am. J. Clin. Nutr*; 58: 463–467, 1993.
323. Lenchan R.M., Lin H.D.L., Ling N., Jackson I.M, Jacobson & Reichlin S. Distribution of immunoreactive growth hormone releasing factor (1-44) NH₂ in the tuberoinfundibular system of the rhesus monkey. *Brain research*; 309: 55-6, 1984.

324. Lengyel A.-M.J. Novel mechanisms of growth hormone regulation: growth hormone –releasing peptides and ghrelin, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 39: 1003 – 1011, 2006.
325. Lerman A., Burnett J.C. Jr, Higano S.T., McKinley L.J., Holmes DR Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*; 97(21):2123–2128, 1998.
326. LeRoith D., Werner H., Beitner - Johnson D., Roberts C.T. Jr: Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor I receptor. *Endocrinol Rev*; 16(2):143–163, 1995.
327. Leung D.W., Spencer S.A., Cachianes G., et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression , *Nature*; 330: 537-543, 1987.
328. Lexell J., Downham D., Sjoström M. Distribution of different fibre types in human skeletal muscles. Fibre type arrangement in m. vastus lateralis from three groups of healthy men between 15 and 83 years. *J Neurol Sci*; 72:211–22, 1986.
329. Lin W.Y., Hu Y.J., Lee Y.H. Hepatocyte nuclear factor-1 regulates glucocorticoid receptor expression to control postnatal body growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*;295(3):G542-51, 2008.
330. Lin C.C., Huang Y.L., and Lin Z.Y. Influence of Gender on Serum Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I and Its Binding Protein-3 during Aging, *Yonsei Med J*; 50(3): 407-413, 2009.
331. Lin C.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Li Y.H., Lin L.J., Chen J.H. Supplements of L-arginine attenuate the effects of high-fat meal on endothelial function and oxidative stress. *Int J Cardiol*; 127(3): 337–341, 2008.
332. Lindberg-Larsen R., Møller N., Schmitz O., et al., The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 92, 1724–1728, 2007.
333. Lippe B.M., Kaplan S.A., Golden M.P., et al: Carbohydrate tolerance and insulin receptor binding in children with hypopituitarism: Responses after acute and chronic human growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab*; 53:507-513, 1981.
334. Lo H-C, Tsao L-Y, Hsu W-Y, Chen H-N, Yu W-K, Chi C-Y. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition*; 18:604-608, 2002.
335. Loche S.B.C., Maghnie M., Faedda A., C. Tziella, Autelli M., Casini M.R., Cappa M., Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency, *J. Pediatr*; 140: 445–449, 2002.
336. Lönnqvist F., Thörne A., Large V., Arner P. Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 17:1472–1480, 1997.
337. Loo B.M., Kreuger J., Jalkanen M., Lindahl U., Salmivirta M. Binding of heparin/heparan sulfate to fibroblast growth factor receptor 4. *J Biol Chem*; 276:16868–76, 2001.
338. Low L., Tam S., Kwan E., Tsang A., Karlberg J. Onset of significant GH dependence of serum IGF-I and IGF-binding protein 3 concentrations in early life. *Pediatr. Res*; 50: 737-742, 2001.
339. Luger A., Watschinger B., Deuster P., Svoboda T., Clodi M., Chrousos G.P. Plasma growth hormone and prolactin responses to graded levels of acute exercise and to a lactate infusion, *Neuroendocrinology*; 56: 112–117, 1992.
340. Lundeberg S., Belfrage M., Wernerman J., Von der D.A., Thunell S., Vinnars E. Growth hormone improves muscle protein metabolism and whole body nitrogen economy in man during a hypoprotein diet. *Metabolism*; 40:315–22, 1991.

341. Luque R.M., Kineman R.D.: Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory
342. Maccario M., Grottoli S., Procopio M., Oleandri S.E., Rossetto R., Gauna C., Arvat E., Ghigo E.: The GH/IGF-I axis in obesity: influence of neuro-endocrine and metabolic factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 24(Suppl 2): S96–S99, 2000.
343. MacDonald R. S. The Role of Zinc in Growth and Cell Proliferation. *Nutritional Sciences Program . J. Nutr*; 130: 1500S - 1508S, 2000 [Abstract].
344. Macintyre JG. Growth hormone and athletes. *Sports Med*; 4:129-142, 1987.
345. Maes M., Maiter D., Thissen J.P. et al. Contributions of growth hormone receptor and post – receptor defects to growth hormone resistance in malnutrition. *Trends in Endocrinology and Metabolism*; 2: 92-97, 1991.
346. Maghnie M., Strigazzi C., Tinelli C., et al., Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 84: 1324–1328, 1999.
347. Magiakou M.A., Mastorakos G., Gomez M.T. et al. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 78:131 – 137, 1994.
348. Mahajan T. A simple test for growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 85:1473–1476, 2000.
349. Maiter D., Maes M., Underwood L.E., Fliesen T., Gerard G., Ketelslegers J.M.: Early changes in serum concentrations of somatomedin- C induced by dietary protein deprivation in rats: contributions of growth hormone receptor and post-receptor defects. *J Endocrinol*; 118:113–120, 1988.
350. Mancilla E.E., De Luca F., Uyeda J.A., Czerwiec F.S., Baron J. Effects of fibroblast growth factor-2 on longitudinal bone growth. *Endocrinology*; 139(6): 2900–2904, 1998.
351. Manetta J., Brun J. F., Maimoun L., Callis A., Prefaut C., Mercier J. Effect of training on the GH/IGF-I axis during exercise in middle-aged men: relationship to glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 283: E929–E936, 2002, [Abstract].
352. Manelli F., Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis *Trends Endocrinol. Metab*; 11: 79 - 85, 2000.
353. Manson J.M., Wilmore D.W. Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feeding. *Surgery*; 100:188–97, 1986.
354. Marcell T.J., Taaffe D.R., Hawkins S.A., et al. Oral arginine does not stimulate basal or augment exercise-induced GH secretion in either young or old adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 54: M395-M399, 1999.
355. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, et al. Oral L-arginine administration attenuates postprandial endothelial dysfunction in young healthy males. *J Clin Pharm Ther*; 26(5):343–349, 2001.
356. Marchesi C., Paradis P., Schiffrin E.L. Role of the renin–angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*; 29(7):367–374, 2008.
357. Marcus R., Hoffman A.R.: Growth hormone as therapy for older men and women. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; 38:45–61, 1998.
358. Marfella R., Nappo F., De Angelis L., Paolisso G., Tagliamonte M. R., Giugliano D. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*; 23: 658–663, 2000.

359. Martha P.M. Jr, Gorman K.M., Blizzard R.M., Rogol A.D., Veldhuis J.D. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass. *J Clin Endocrinol Metab*; 74:336–344, 1992.
360. Martha P.M. Jr, Rogol A.D., Veldhuis J.D., Kerrigan J.R., Goodman D.W., Blizzard R.M. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab*; 69:563–570, 1989.
361. Masuda A., Shibasaki T., Hotta M., Yamauchi N., Ling N., Demura H., Shizume K. Insulin-induced hypoglycemia, L-dopa and arginine stimulate GH secretion through different mechanisms in man. *Regulatory Peptides*; 31: 53-64, 1990.
362. Masuzaki H., Ogawa Y., Hosoda K., Miyawaki T., Hanaoka I., Hiraoka J., Yasuno A., Nishimura H., Yoshimasa Y., Nishi S., Nakao K. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: Elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2542–2547, 1997.
363. Mathews L.S., Norstedt G., Palmiter R.D. Regulation of insulinlike growth factor I gene expression by growth hormone. *PNAS*; 83: 9343–9347, 1986.
364. Mauras N., Haymond M.W. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Hormone and IGF Research*; 15: 19–27, 2005.
365. Mauras N., O'Brien K.O., Welch S., et al., Insulin-like growth factor I and growth hormone (Gh) treatment in Gh-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 85: 1686–1694, 2000a.
366. Mauras N., Walton P., Nicar M., Welch S., Rogol A.D., Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay, *Pediatr. Res*; 48, 614–618, 2000.
367. Maxwell, A. J., Cooke, J. P. Cardiovascular effects of Larginine. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*; 7: 63–70, 1998.
368. Maxwell A. J., Anderson B., Zapien M. P., Cooke J. P. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. *Cardiovasc. Drugs Ther*; 14: 309–316, 2000.
369. Maxwell A.J., Zapien M.P., Pearce G.L., MacCallum G., Stone P.H. Randomized trial of a medical food for the dietary management of chronic, stable angina. *J Am Coll Cardiol*; 39(1):37–45, 2002.
370. McCaffrey M. J., Bose C. L., Reiter P. D., Stiles A. D. Effect of L-arginine infusion on infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol. Neonate*; 67: 240–243, 1995.
371. McConell G.K. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 10(1):46–51, 2007.
372. McNall A. D., Etherton T. D., Fosmire G. J. The impaired growth induced by zinc deficiency in rats is associated with decreased expression of the hepatic insulin-like growth factor I and growth hormone receptor genes. *J. Nutr*; 125: 874–879, 1995.
373. Mead JR, Irvine SA, Ramji D. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation and role in disease. *J Mol Med*; 80: 753-69, 2002.
374. Merimee T.J., Felig P., Marliss E., et al: Glucose and lipid homeostasis in the absence of human growth hormone. *J Clin Invest*; 50:574-578, 1977.
375. Mertens I., Van Gaal L.F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*; 3:85–101, 2002.
376. Meuer N., Schmitz O., Moiler J., et al: Effects of a growth hormone pulse on substrate metabolism in insulin dependent (type 1) subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 75:432-436, 1992.

377. Miller J.D., Wright N.M., Esparza A., et al., Spontaneous pulsatile growth hormone release in male and female premature infants, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 75: 1508–1513, 1992.
378. Mitchell H., Dattani M.T., Nanduri V., Hindmarsh P.C., Preece M.A., Brook C.G., Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency, *Arch. Dis. Child*; 80: 443– 447, 1999.
379. Mohan S., Farley J., Baylink D.J. Age-related changes in IGFBP-4 and IGFBP-5 levels in human serum and bone: implications for bone loss with aging. *Prog Growth Factor Res*; 6: 465– 473, 1995.
380. Mokdad, A.H., M.K. Serdula, W.H. Dietz, B.A. Bowman, J.S. Marks, and J.P. Koplan. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *Jama*; 282(16):1519- 1522, 1999.
381. Møller N, Butler PC, Antsiferov M, et al: Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man. *Diabetologia*; 32:105-110, 1989.
382. Møller N. and Jørgensen J.O.L. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocrine Reviews*; 30: 152–177, 2009b.
383. Møller N., Jørgensen J.O.L., Alberti K.G.M.M., Flyvbjerg A., Schmitz O. Short-term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substrate metabolism in normal man, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 70: 1179–1186, 1990a.
384. Møller N., Jørgensen J.O.L., Schmitz O., Møller J., Christiansen J.S., Alberti K.G.M.M., ørskov H., Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans, *Am. J. Physiol*; 258: E86–91, 1990b.
385. Møller N., Pørksen N., Ovesen P., Alberti K.G.M.M. Evidence for increased sensitivity of fuel mobilization to growth hormone during short-term fasting in humans, *Horm. Metab. Res*; 25: 175–179, 1993.
386. Møller N., Schmitz O., Jørgensen J.O., Astrup J., Bak J.F., Christensen S.E., et al. Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab*; 74:1012–9, 1992c.
387. Møller N., Schmitz O., Møller J., Butler P.C. Effects of a physiological growth hormone pulse on substrate metabolism in insulin- dependent (type 1) diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 75:432– 436, 1992b.
388. Møller N., Schmitz O., Møller J., Pørksen N., Jørgensen J.O.L. Dose–response studies on the metabolic effects of a growth hormone pulse in humans, *Metabolism* ;41: 172–175, 1992a.
389. Møller N., Vendelbo M.H., Kampmann U., Christensen B., Madsen M., Norrelund H., Jørgensen J.O. Growth hormone and protein metabolism. Medical Department M (Endocrinology & Diabetes), Clinical Nutrition; 28: 597–603, 2009a. [abstract]
390. Müller E. E., Cella S. G, Parenti M., Deghenghi R., Locatelli V., De Gennaro Colonna V., Torsello A., Cocchi D.. Somatotropic dysregulation in old mammals. *Horm. Res*; 43: 39–45, 1995.
391. Müller A. F, Lamberts S.W.J., Janssen J.A. M .J. L., Hofland L.J., Van Koetsveld P., Bidlingmaier M., Strasburger C.J., Ghigo E., Van der Lely A. J. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *European Journal of Endocrinology*; 146: 203–207, 2002.
392. Müller E.E., Locatelli V., Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiol Rev*; 79: 511-607, 1999.
393. Mullis P.E. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol*; 152: 11-31, 2005.
394. Mullis P.E., Deladoey J., Dannies P.S. Molecular and cellular basis of isolated dominant-negative growth hormone deficiency, IGHD type II: insights on the secretory pathway of peptide hormones. *Horm Res* 58: 53-66, 2002.

395. Münzer T., Harman S. M., Sorkin J. D., and Marc R. Blackman Growth Hormone and Sex Steroid Effects on Serum Glucose, Insulin, and Lipid Concentrations in Healthy Older Women and Men. *Clin Endocrinol Metab*; 94(10):3833–3841, 2009, [Abstract].
396. Murakami T., Iida M., Shima K. Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*; 214: 1260–1267, 1995.
397. Murphy C., Newsholme P. Importance of glutamine metabolism in murine macrophages and human monocytes to L- arginine biosynthesis and rates of nitrite or urea production. *Clinical Science*; 95: 397 – 407, 1998.
398. Muruais C., Tresguerres J. A., Devesa J. Growth hormone administration in anorexia nervosa patients, normal controls, and tamoxifen-pretreated volunteers. *Clin. Endocrinol*; 27: 517–523, 1987.
399. Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*; 282:1523-1529, 1999.
400. Nair K.S., Welle S.L., Halliday D., Campbell R.G. Effect of beta-hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed skeletal muscle protein synthesis in humans. *J Clin Invest*; 82:198–205, 1988.
401. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Health implications of obesity. *Ann. Int. Med*; 103:147-151, 1985.
402. National Research Council: “Recommended Dietary Allowances,” 10th ed. Washington DC: National Academy Press, 1989.
403. Nauck M., Karakiulakis G., Perruchoud A.P., Papakonstantinou E., Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol*; 341: 309-/315, 1998.
404. Naveri H., Kuoppasalmi K., Harkonen M. Metabolic and hormonal changes in moderate and intense long-term running exercises, *Int. J. Sports Med*; 6: 276–28, 1985.
405. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*; 14:353–362, 1962.
406. Nguyen U.N., Mougín F., Rigaud S.M.L., Rouillon J.D., Marguet P., Regnard J. Influence of exercise duration on serum insulin-like growth factor and its binding proteins in athletes. *Eur J Appl Physiol*; 78: 533–7, 1998.
407. Nindl B.C., Scoville C.R., Sheehan K.M., Leone C.D., Mello R.P. Gender differences in regional body composition and somatotrophic influences of IGF-I and leptin, *J. Appl. Physiol*; 92: 611–1618, 2002.
408. Ninh N.X., Thissen J.P., Maiter D., Adam E., Mulumba N., Ketelslegers J.M. Reduced liver IGF-I gene expression in young zinc deprived rats is associated with a decrease in liver GH receptors and serum GH binding protein. *J Endocrinol*; 144:449–454, 1995.
409. Nørrelund H., Sreekumaran Nair K., Lunde Jørgensen J. O., Sandahl Christiansen J., Møller N. The Protein-Retaining Effects of Growth Hormone During Fasting Involve Inhibition of Muscle-Protein Breakdown. *Diabetes*, Vol. 50, no 1, 96- 104, 2001.
410. Nørrelund H., Riis A.L., Møller N., Effects of GH on protein metabolism during dietary restriction in man, *Growth Horm. IGF Res*; 12: 198–207, 2002.
411. Odom D.T., Zizlsperger N., Gordon D.B., Bell G.W., Rinaldi N.J., Murray H.L., Volkert T.L., Schreiber J., Rolfe P.A., Gifford D.K., Fraenkel E., Bell G., Young R.Y. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*; 303(5662): 1378–1381, 2004.

412. Okada K., Sugihara H., Minami S., Wakabayashi I. Effect of parenteral administration of selected nutrients and central injection of g-globulin from antiserum to neuropeptide Y on growth hormone secretory pattern in food-deprived rats. *Neuroendocrinology*; 57: 678–686, 1993.
413. Oner G., Bhaumick B., Bala R. M. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. *Endocrinology*; 114: 1860–1863, 1984.
414. Opie L.H., Walfish P.G. Plasma free fatty acid concentration in obesity. *N. Engl. J. Med*; 268:757-760, 1963.
415. Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L., Vogelmann J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*; 59:551–555, 1984.
416. Orentreich N., Brind J.L., Vogelmann J.H., Andres R., Baldwin H. Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*; 75:1002–1004, 1992.
417. Ornitz D.M., Xu J., Colvin J.S., McEwen D.G., MacArthur C.A., Coulier F., et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem*; 271:15292–7, 1996.
418. Orskov L., Schmitz O., Jørgensen J.O.L., et al: Influence of growth hormone on glucose induced glucose uptake in normal men as assessed by the hyperglycemic clamp technique. *J Clin Endocrinol Metab*; 68:276-282, 1989.
419. Ozcelikay A. T., Tay A., Guner S., Tasyaran V., Yildizoglu-Ari N., Dincer U. D., Altan V. M. Reversal effects of L-arginine treatment on blood pressure and vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacol. Res*; 41: 201–209, 2000.
420. Papadakis M.A., Grady D., Black D. et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med*; 124: 708-716, 1996.
421. Peyreigne C., Bouix D., Fedou C., Mercier J. Effect of hydration on exercise.-induced growth hormone response. *Eur J Endocrinol*; 145: 445–450, 2001.
422. Petersenn S., Schulte H.M. Structure and function of the growth-hormone-releasing hormone receptor. *Vitam Horm*; 59: 35-69, 2000.
423. Pfeifer M., Verhovec M., Zizek B., Praelj J., Poredos P., Clayton R.N. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*; 84: 453-457, 1999.
424. Phillips L.S., Orawski A.J., Belosky D.C.: Somatomedin and nutrition IV: Regulation of somatomedin activity and growth cartilage activity by quantity and composition of diet in rats. *Endocrinology*; 103:122–127, 1978.
425. Pieper G. M. Review of alteration in endothelial nitric oxide production in diabetes. *Hypertension*; 31: 1047–1060, 1998.
426. Pincus S.M., Mulligan T., Iranmanesh A., Gheorghiu S., Godschalk M., Veldhuis J.D. Older males secrete LH and testosterone more irregularly and jointly more asynchronously than younger males: dual novel facets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 93:14100 –14105, 1996.
427. Plotsky P.M., Vale W. Patterns of growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion into the hypophysial-portal circulation of the rat. *Science*; 230: 461-463, 1985.
428. Plum L. M., Rink L., Haase H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health *Int J Environ Res Public Health*; 7(4): 1342–1365, 2010.

429. Pontiroli A.E., Lanzi R., Monti L.D. et al. Growth hormone (GH) auto feedback on GH response to GH-releasing hormone. Role of free fatty acids and somatostatin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 72: 492-495, 1991.
430. Popovic V. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet*; 356:1137-1142, 2000.
431. Popovic V. Evaluation of the reproducibility of the GHRH plus GHRP-6 test of growth hormone reserve in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 60:185-191, 2004.
432. Popovic V., Micic D., Djurovic M. et al. Absence of desensitization by hexarelin to subsequent GH releasing hormone-mediated GH secretion in patients with anorexia nervosa. *Clinical Endocrinology*; 46: 539-543, 1997.
433. Popovic V., Leal A., Micic D., Koppeschaar H.P., Torres E., Paramo C., Obradovic S., Dieguez C., Casanueva F.F. GH releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults, *Lancet*; 356 (9236): 1137- 1142, 2000.
434. Popovic V., Pekic S., Doknic M., Micic D., Damjanovic S., Zarkovic M., Aimaretti G., Corneli G., Ghigo E., Deiguez C., Casanueva F.F. The effectiveness of arginine + GHRH test compared with GHRH + GHRP-6 test in diagnosing growth hormone deficiency in adults, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*; 59 (2): 251-257, 2003.
435. Popovic V., Pekic S., Golubicic I., Doknic M., Dieguez C., Casanueva F.F. The impact of cranial irradiation on GH responsiveness to GHRH plus GH-releasing peptide-6, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 87 (5): 2095-2099, 2002.
436. Preli R.B., Klein K.P., Herrington D.M. Vascular effects of dietary L-arginine supplementation. *Atherosclerosis*; 162(1):1-15, 2002.
437. Press M., Tamborlane W.V., Sherwin R.S.: Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes. *N Engl J Med*; 310:810-815, 1984.
438. Pritzlaff C.J., Wideman L., Weltman J.Y., Abbott R.D., Gutgesell M.E., Hartman M.L., Veldhuis J.D., Weltman A. Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men, *J. Appl. Physiol*; 87: 498- 504, 1999.
439. Pyka G., Taaffe D.R., Marcus R. Effect of a sustained program of resistance training on the acute growth hormone response to resistance exercise in older adults. *Horm Metab Res*; 26: 330-333, 1994.
440. Quabbe H.J., Bumke-Vogt C., Iglesias-Rozas J.R., Freitag S., Breitingner N. Hypothalamic modulation of growth hormone secretion in the rhesus monkey: evidence from intracerebroventricular infusions of glucose, free fatty acid, and ketone bodies. *J Clin Endocrinol Metab*; 73: 765-770, 1991.
441. Rabinowitz D., Zierler K.L. A metabolic regulating device based on the actions of human growth hormone and of insulin, singly and together, on the human forearm. *Nature*; 199: 913-915, 1963.
442. Rahim A., Toogood A.A., Shalet S.M. The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*; 45: 557-562, 1996.
443. Rajaram S., Baylink D.J., Mohan S. Insulin-like growth factor- binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev*; 18: 801-831, 1997.
444. Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*; 1:785-789, 1963.
445. Ranke M.B., Schweizer R., Elmlinger M.W., Weber K., Binder G., Schwarze C.P. Wollmann H.A. Relevance of IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-2 measurements during GH treatment of GH-deficient and non-GH-deficient children and adolescents, *Horm. Res*; 55: 115-124, 2001.

446. Rasmussen M.H., Hvidberg A., Juul A., Main K.M., Gotfredsen A., Skakkebaek N.E., Hilsted J., Skakkebaek N.E. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*; 80: 1407–1415, 1995.
447. Rasmussen M.H., Juul A., Kjems L.L., Hilsted J.: Effects of short-term caloric restriction on circulating free IGF-I, acid-labile subunit, IGF-binding proteins (IGFBPs)-1–4, and IGFBPs-1–3 protease activity in obese subjects. *Eur J Endocrinol*; 155: 575–581, 2006.
448. Ravussin, E., Danforth E. Beyond sloth - physical activity and weight gain. *Science*; 283:184-185, 1999.
449. Raynaud J., Drouet L., Martineaud J.P., Bordachar J., Coudert J., Durand J. Time course of plasma growth hormone during exercise in humans at altitude. *J. Appl. Physiol*; 50: 229–233, 1981.
450. Remesar X., Rafecas I., Fernandez Lopez J.A., Alemany M. Is leptin an insulin counterregulatory hormone? *FEBS Lett*; 402: 9–11, 1997.
451. Renold A.E., Cahill G.F, eds., Adipose tissue. *Handbook of Physiology*, Washington: American Physiological Society; Section 5: 87- 100, 1965.
452. Rentsch J., Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett*; 379: 55–59, 1996.
453. Ricart W., Fernandez-Real J.M. No decrease in free IGF-I with increasing insulin in obesity- related insulin resistance. *Obesity Res*; 9: 631–636, 2001.
454. Rising R., Scaglia J. F., Cole C., Tverskaya R., Duro D., Lifshitz F. Exogenous recombinant human growth hormone effects during suboptimal energy and zinc intake. *Nutrition & Metabolism, Research*; 2:10, 2005 [Abstract].
455. Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E.: Effects of growth hormone on insulin action in man. *Diabetes*; 31:663-669, 1982.
456. Roelfsema F., Biermasz N.R., Veldman R.G., et al. Growth hormone (GH) secretion in patients with an inactivating defect of the GH-releasing hormone (GHRH) receptor is pulsatile: evidence for a role for non-GHRH inputs into the generation of GH pulses. *J Clin Endocrinol Metab*; 86: 2459-2464, 2001.
457. Roelen C.A., De Vries W.R., Koppeschaar H.P., Vervoorn C., Thijssen J.H., Blankenstein M.A. Plasma insulin-like growth factor-I and high affinity growth hormone-binding protein levels increase after 2 weeks of strenuous physical training. *Int J Sports Med*; 18: 238–41, 1997.
458. Root A. W., Duckett G., Sweetland M. & Reiter E. O. Effects of zinc deficiency upon pituitary function in sexually mature and immature male rats. *J. Nutr*; 109: 958–964, 1979.
459. Rosen T., Bengtsson B.H. Premature mortality due to cardiovascular diseases in hypopituitarism. *Lancet*; 336: 285-288, 1990.
460. Rosen C.J., Conover C. Growth hormone / Insulin – Like growth factor – I axis in aging: A summary of a national Institutes of aging – sponsored symposium. *J. Clin. Endocrinol. Metab (Review)*; 82(12): 3919-3922, 1997.
461. Rosenbaum M., Gertner J.M., Leibel R.L.: Effects of systemic growth hormone (GH) administration on regional adipose tissue distribution and metabolism in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab*; 69:1274-1281, 1989.
462. Rosenbloom A.L., Connor L.E. Hypopituitarism and other disorders of the growth hormone-insulinlike growth factor I axis. In: Lifshitz F (ed), *Pediatric Endocrinology*, 3rd ed, New York, Informa Health Care; 65-101, 2007.
463. Rosenthal M.J., Woodside W.F. Nocturnal regulation of free fatty acids in healthy young and elderly men, *Metabolism*; 37: 645–648, 1988.

464. Roth H. P., Kirchgessner M. Influence of alimentary zinc deficiency on the concentration of growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin in the serum of force-fed rats. *Horm. Metab. Res*; 26: 404–408, 1994.
465. Roubenoff R., Harris T.B., Abad L.W., Wilson P.W., Dallal G.E., Dinarello C.A. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 53: M20–M26, 1998.
466. Rovet J.F., Ehrlich R.M. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study, *J. Pediatr*; 134: 503–506, 1999.
467. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc*; 33:800–807, 1985.
468. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*; 323: 1-6, 1990.
469. Rudman D., Kutner M.H., Rogers C.M., Lubin M.F., Fleming G.A., Bain R.P.: Impaired growth hormone secretion in the adult population: Relation to age and adiposity. *J Clin Invest*; 67:1361–1369, 1981.
470. Russell-Aulet M., Dimaraki E.V., Jaffe C.A., DeMott-Friberg R., Barkan A.L. Aging-related growth hormone (GH) decrease is a selective hypothalamic GH-releasing hormone pulse amplitude mediated phenomenon. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 56: M124–M129, 2001.
471. Russell-Jones D.L., Watts G.F., Weissberger A., et al: The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 41:345-350, 1993.
472. Santoro N., Chervenak J.L. The menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 33:627–636, 2004.
473. Saini J., Bothorel B., Brandenberger G., Candas V., Follenius M. Growth hormone and prolactin response to rehydration during exercise: effect of water and carbohydrate solutions. *Eur J Appl Physiol*; 61: 61–67, 1990.
474. Sassin J. F., Parker D.C., Johnson L.C., Rossman L.G, Mac J.W., Gotin R.W. Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sheep. Preliminary study. *Life Sci*; 8: 1299 – 1307, 1969.
475. Savage M.O., Burren C.P., Blair J.C., Woods K.A., Metherell L., Clark A.J.L., Camacho-Hubner C. Growth hormone insensitivity: pathophysiology, diagnosis, clinical variation and future perspectives. *Horm Res*; 55: 32–35, 2001.
476. Sawka M.N., Montain S.J., Latzka W.A. Hydration effects on thermoregulation and performance in the heat. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*; 128: 679–690, 2001
477. Scacchi M., Pincelli A.I., Cavagnini F.: Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 23: 260–271, 1999.
478. Schrier L., Ferns S.P., Barnes K.M., Emons J.A., Newman E.I., Nilsson O., Baron J. Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence. *Journal of Endocrinology*; 189: 27–36, 2006.
479. Schulman S.P., Becker L.C., Kass D.A., et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: The Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *Jama*; 295(1):58–64, 2006.
480. Schulze-Neick I., Penny D. J., Rigby M. L., Morgan C., Kelleher A., Collins P., Li J., Bush A., Shinebourne E. A., Redington A. N. L-Arginine and substance P reverse the pulmonary endothelial dysfunction caused by congenital heart surgery. *Circulation*; 100: 749–755, 1999.

481. Schurch, M. A., Rizzoli, R., Solsman, D., Vada, L., Vergnaud, P., and Bonjour, J. P. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*; 128: 801–809, 1998.
482. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G., Woods S.C., Porte D. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev*; 13(3): 387–414, 1992.
483. Schwarz A.J., Brasel J.A., Hintz R.L., Mohan S., Cooper D.M. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 81(10): 3492–3497, 1996.
484. Searle T. W., Murray J. D., Baker, P. J. Effect of increased production of growth hormone on body composition in mice: Transgenic versus control. *The Journal of Endocrinology*; 132(2), 285–291, 1992.
485. Shah A., Stanhope R., Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood, *BMJ*; 304: 173–174, 1992.
486. Shankar R. R., Wu Y. G., Shen H. Q., Zhu J. S., Baron A. D. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes*; 49: 684–687, 2000.
487. Sharp Z.D., Bartke A. Evidence for down-regulation of phosphoinositide 3- kinase/ Akt /mammalian target of rapamycin (Pi3k/Akt/Mtor)-dependent translation regulatory signaling pathways in Ames dwarf mice, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*; 60: 293–300, 2005.
488. Sherwin R.S., Hendler R.G., Felig P. Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. *J Clin Invest*; 55:1382–90, 1975.
489. Shibasaki T., Shizume K., Nakahara M. et al. Age related changes in plasma growth hormone response to growth hormone releasing factor in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 58: 212–214, 1984.
490. Short K.R., Møller N., Bigelow M.L., Coenen-Schimke J., Nair K.S. Enhancement of muscle mitochondrial function by growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*; 93:597–604, 2008.
491. Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*; 359: 843-/845, 1992.
492. Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C., et al. Short-term treatment with L-arginine prevents the smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals. *Int J Cardiol*; 126(3):394–399, 2008.
493. Siasos G., Tousoulis D., Vlachopoulos C., et al. The impact of oral l-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance. *Am J Hypertens*; 22 (6): 586–592, 2009.
494. Silvestrini G., Mocetti P., Ballanti P., DiGrazia R., Bonucci E. Cytochemical demonstration of the glucocorticoid receptor in skeletal cells of the rat. *Endocr. Res*; 25: 117-/128, 1999.
495. Sjogren K., Leung K.C., Kaplan W., Gardiner-Garden M., Gibney J., Ho K.K., Growth hormone regulation of metabolic gene expression in muscle: a microarray study in hypopituitary men, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*; 293: E364–E371, 2007.
496. Skelton D.A., Greig C.A., Davies J.M., Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65- 89 years. *Age Ageing*; 23:371–377, 1994.
497. Smals A.E.M., Pieters G.F.F.M., Smals A.G. et al. Human pancreatic growth hormone releasing hormone fails to stimulate human growth hormone both in Cushing's disease and in Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. *Clinical Endocrinology* 24:401-407, 1986.

498. Smith W.J., Nam T.J., Underwood L.E., Busby W.H., Celnicker A., Clemmons D.R., Use of insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and IGF-I for assessing growth hormone status in short children, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 77: 1294–1299, 1993.
499. Smith R.G., Van der Ploeg L.H., Howard A.D., Feighner S.D., Cheng K., Hickey G.J., et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*; 18: 621-645, 1997.
500. Smotkin-Tangorra M., Anhalt H., Ten S.: Growth hormone and premature atherosclerosis in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 19: 455–465, 2006.
501. Snegovskaya V., Viru A. Elevation of cortisol and growth hormone levels in the course of further improvement of performance capacity in trained rowers, *Int. J. Sports Med*;14: 202–206, 1993.
502. Soliman A.T., Hassan A.E. , Aref M.I.C. et al. Serum insulin-like growth factors-I and -II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with proteinenergy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatric Research*; 20:1122 1130, 1986.
503. Sonksen P. H. Insulin, growth hormone and sport. *Hormones and sport. Journal of Endocrinology*; 170: 13–25, 2001.
504. Sonksen P. H., Russell-Jones D., Jones R. H. Growth hormone and diabetes mellitus. A review of sixty-three years of medical research and a glimpse into the future. *Horm. Res*; 40: 68–79, 1993.
505. Sozykin A.V., Noeva E.A., Balakhonova T.V., Pogorelova O.A., Menshikov M. Effect of L-arginine on platelet aggregation, endothelial function and exercise tolerance in patients with stable angina pectoris [in Russian]. *Ter Arkh*; 72(8):24–27, 2000.
506. Stephen B., Trippel M.D., Richard D., Coutts M.D., Thomas A., Einhorn, M.D. Gregory R., Mundy M.D., Ron G., Rosenfeld M.D. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons - Growth Factors as Therapeutic Agents *The Journal of Bone & Joint Surgery*; 78:1272-86,1996.
507. Stokes K. A., Tyler C., Gilbert L. The growth hormone response to repeated bouts of sprint exercise with and without suppression of lipolysis in men. *J Appl Physiol*; 104: 724–728, 2008, [Abstract].
508. Suikkari A.M., Sane T., Seppala M., Yki-Jarvinen H., Karonen S.L., Koivisto V.A. Prolonged exercise increases serum insulin-like growth factor-binding protein concentrations, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 68: 141–144, 1989.
509. Susic D., Francischetti A., Frohlich E. D. Prolonged L-arginine on cardiovascular mass and myocardial hemodynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats and normal rats. *Hypertension*; 33: 451–455, 1999.
510. Sutton J.R. Hormonal and metabolic responses to exercise in subject of high and low work capacities. *Med. Sci. Sports*; 10; 1–6, 1978.
511. Sutton J., Lazarus L. Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. *J Appl Physiol*; 41: 523 – 527, 1976.
512. Taaffe D.R., Pruitt L., Reim J. et al. Effects of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*; 79: 1361-1366, 1994.
513. Tamaki M., Sato M., Niimi M., Takahara J. Resistance of growth hormone secretion to hypoglycemia in the rat.
514. Tannenbaum G. S., Martin J. B. Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology*; 98: 562–570, 1976.

515. Tanner J.M., Hughes P.C.R., Whitehouse R.H.: Comparative rapidity of response of height, limb muscle and limb fat to treatment with human growth hormone in patients with and without growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol Scand*; 84:681- 696, 1977.
516. Tappy L., Acheson K: Role of substrate competition in the pathogenesis of insulin resistance in man. *Eur J Endocrinol*; 138: 10 – 15, 1998.
517. Tchernof A., Desmeules A., Richard C., Laberge P., Daris M., Mailloux J., Rhéaume C., Dupont P. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*; 89:3425–3430, 2004.
518. Tessari P., Nissen S.L., Miles J.M., Haymond M.W. Inverse relationship of leucine flux and oxidation to free fatty acid availability in vivo. *J Clin Invest*; 77:575–81, 1986.
519. Tessari P.R., Trevisan R., Inchiostro S., et al: Dose-response curves of effects of insulin on leucine kinetics in humans. *Am J Physiol*; 251:E334-E342, 1986.
520. Tillmann V., Buckler J.M., Kibirige M.S., et al., Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 82: 531–535, 1997.
521. Toogood A.A., Adams J.E., O'Neill P.A., Shalet S.M. Body composition in growth hormone deficient adults over the age of 60 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 45: 399-405, 1996b.
522. Toogood A., Jones J., O'Neill P. et al. The diagnosis of severe growth hormone deficiency in elderly patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clinical Endocrinology* 48: 569-576, 1998.
523. Toogood A.A., Nass R.M., Pezzoli S.S. et al. Preservation of growth hormone pulsatility despite pituitary pathology, surgery and irradiation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 82: 2215-2221, 1997c.
524. Toogood A.A., O'Neill P.A., Shalet S.M. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 8(1):460-465, 1996a.
525. Trainer P.J., Palermo M., Kirk J.M., Fanciulli G., Perry L.H., Delitala G., Besser G.M. Quantitative growth hormone secretion and final adult height. *Clin Endocrinol*; 51:597–602, 1999.
526. Trujillo M.E., Scherer P.E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*; 27: 762–778, 2006.
527. Tseng B.S., Marsh D.R., Hamilton M.T., Booth F.W. Strength and aerobic training attenuate muscle wasting and improve resistance to the development of disability with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 50:113–119, 1995.
528. Tschöp M., Smiley D.L., Heiman M.L.: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*; 407: 908 - 913, 2000.
529. Tuominen J. A., Ebeling P., Heiman M. L., Stephens T., Koivisto V. A.. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol. Scand*; 160: 83–87, 1997.
530. Tuominen J. A., Ebeling P., Laquier F. W., Heiman M. L., Stephens T., Koivisto V. A.. Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man. *Eur. J. Clin. Invest*; 27: 206–211, 1997b.
531. Ueki I., Ooi G.T., Tremblay M.L., Hurst K.R., Bach L.A., Boisclair Y.R. Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system. *Proc Natl Acad Sci (USA)*; 97: 6868–6873, 2000.
532. Underwood L. E. Nutritional regulation of IGF-I and IGFBPs. *J. Pediatr. Endocr. Metab*; 9: 303–312, 1996.
533. Underwood L.E., Clemmons D.R., Maes M., D'Ercole J., Ketelslegers J.M.: Regulation of somatomedin-C/insulin-like growth factor-I by nutrients. *Horm Res*; 24:166–176, 1986.

534. Vahl N., Jorgensen J.O., Jurik A.G., Christiansen J.S. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 81:2209-2215, 1996.
535. Vahl N., Jorgensen J.O., Skjaerbaek C. et al. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *American Journal of Physiology*; 272(6): E1108-E1116, 1997.
536. Van Coevorden A., Mockel J., Laurent E. et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *American Journal of Physiology*; 260:E651 -E661, 1991.
537. Vance M.L., Kaiser D.L., Martha P.M., Furlanetto R., Rivier J., Vale W., Thorner M.O. 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. *J Clin Endocrinol Metab*; 68:22-28, 1989.
538. Van der Lely A.J., Tschop M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev*; 25: 426-457, 2004.
539. Veldhuis J.D., Anderson S.M., Shah N., Bray M., Vick T., Gentili A, Mulligan T., Johnson M.L., Weltman A., Evans W.S., Iranmanesh A. Neurophysiological regulation and target-tissue impact of the pulsatile mode of growth hormone secretion in the human. *Growth Hormone & IGF Research Volume*: 11, Suppl: 1, S25-S37, 2001.
540. Veldhuis J.D., Iranmanesh A., Ho K.K., Waters M.J., Johnson M.L., Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserved the hyposomatotropism of obesity in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 72: 51–59, 1991.
541. Veldhuis J.D., Liem A.Y., South S., Weltman A., Weltman J., Clemmons D.A., Abbott R., Mulligan T., Johnson M.L., Pincus S., et al. Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 80: 3209–3222, 1995.
542. Veldhuis J.D., Lizarralde A., Iranmanesh A. Divergent effects of short-term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotrophic axes in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 74: 96-102, 1992.
543. Veselkova A., Stitich V., Zeleny J. The effect of dehydration on hormone levels in graduated physical exertion. *Cas Lek Cesk*; 127: 337–339, 1988.
544. Viru A., Karelson K., Smirnova T. Stability and variability in hormonal responses to prolonged exercise, *Int. J. Sports Med*; 13: 230–235, 1992.
545. Visek W. J. Arginine needs physiological state and usual diets. A reevaluation. *J. Nutr*; 116: 36–46, 1986.
546. Volta C., Bernasconi S., Iughetti L., Ghizzoni L., Rossi M., Costa M., Cozzini A.: Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone (GHRH), insulin, clonidine and arginine after GHRH pretreatment in obese children: evidence of somatostatin increase? *Eur J Endocrinol*; 132: 716–721, 1995.
547. Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F., Christoffersen C.T., Englaro P., Heinze E., Rascher W., Teller W., Tornqvist H., Hauner H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*; 45: 1435–1438, 1996.
548. Walker J.M., Bond S.A., Voss L.D., et al: Treatment of short normal children with growth hormone--A cautionary tale? *Lancet*; 336:1331-1334, 1990.
549. Wallace J.D., Cuneo R.C., Baxter R., Orskov H., Keay N., Pentecost C., Dall R., Rosen T., Jorgensen J.O., Cittadini A., Longobardi S., Sacca L., Christiansen J.S., Bengtsson B.A., Sonksen P.H. Responses of the growth hormone (GH) and insulin-like growth factor axis to exercise, GH administration, and GH

- withdrawal in trained adult males: a potential test for GH abuse in sport, *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 84: 3591–3601, 1999.
550. Wascher T. C., Graier W. F., Dittrich P., Hussain M. A., Bahadori B., Wallner S., Toplak H. Effects of low-dose L-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. *Eur. J. Clin. Invest*; 27: 690–695, 1997.
551. Wee J., Charlton C., Simpson H., Jackson N.C., Shojaee-Moradie F., Stolinski M., Pentecost C., Umpleby A.M. GH secretion in acute exercise may result in post-exercise lipolysis. *Growth Hormone & IGF Research*; 15:397–404, 2005.
552. Wehrenberg W.B., Brazeau P., Luben R., Bohlen P., Cuuillemin R. Inhibition of the pulsatile secretion of growth hormone by monoclonal antibodies to the hypothalamic growth hormone releasing factor (GRF). *Endocrinology*; 111: 2147–8, 1982.
553. Weigle D.S., Duell P.B., Connor W.E. et al. Effect of fasting, refeeding and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 82: 561–565, 1997.
554. Weir E.C., Philbrick W.M., Amling M., Neff L.A., Baron R., Broadus A.E. Targeted overexpression of parathyroid hormone-related peptide in chondrocytes causes chondrodysplasia and delayed endochondral bone formation. *Proc Natl Acad Sci (USA)*; 93:10240–5, 1996.
555. Welle S., Thornton C., Start M., McHenry B. Growth hormone increases muscle mass and strength but does not rejuvenate myofibrillar protein synthesis in healthy subjects over 60 years old. *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 3239–3243, 1996.
556. Weltman A., Weltman J.Y., Hartman M.L., Abbott R.D., Rogol A.D., Evans W.S., Veldhuis J.D. Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J Clin Endocrinol Metab*; 78:543–548, 1994.
557. Westerterp K.R. Daily physical activity, aging and body composition. *J Nutr Health Aging*; 4:239–242, 2000.
558. WHO, Preventing and managing the global epidemic of obesity: report of a WHO consultation on obesity. WHO/NUT/NCD98.1, 1998.
559. Wheldon A., Savine R.L., Sonksen P.H., Holt R.I. Exercising in the cold inhibits growth hormone secretion by reducing the rise in core body temperature, *Growth Hormone & IGF Research*; 16: 125–131, 2006.
560. Wideman L., Consitt L., Patrie J., Swearingin B., Bloomer R., Davis P., Weltman A. The impact of sex and exercise duration on growth hormone secretion, *J. Appl. Physiol*; 101: 1641–1647, 2006.
561. Wideman L., Weltman J.Y., Shah N., Story S., Veldhuis J.D., Weltman A. Effects of gender on exercise-induced growth hormone release, *J. Appl. Physiol*; 87 : 1154–1162, 1999.
562. Wilding J. A weighty problem. *Nature*; 391:759, 1998.
563. Williams T., Berelowitz M., Joffe S.N., Thorner M.O., Rivier J., Vale W., Frohman L.A. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. *N. Engl. J. Med*; 311:1403–1407, 1984.
564. Wilson G.T., Walsh B.T. Eating disorders in the DSM-IV. *Journal of Abnormal Psychology*; 100: 362–365, 1991.
565. Wirén L., Bengtsson B.A., Johannsson G. Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 48: 613–620, 1997.
566. Wu G., Meininger C.J. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr*; 130(11):2626– 2629, 2000.

567. Wu G., Morris S. M., Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J*; 336: 1–17, 1998.
568. Wyatt D.T., Mark D., Slyper A. Survey of growth hormone treatment practices by 251 pediatric endocrinologists. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 80, 3292–3297, 1995.
569. Yakar S., Liu J.L., Stannard B., Butler A., Accili D., Sauer B., LeRoith D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci (USA)*; 96: 7324–7329, 1999.
570. Yakar S., Rosen C.J., Beamer W.G. et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest*; 110:771–81, 2002.
571. Yang S., Bjorntorp P., Liu X., Eden S. Growth hormone treatment of hypophysectomized rats increases catecholamine-induced lipolysis and the number of beta-adrenergic receptors in adipocytes: No differences in the effects of growth hormone on different fat depots. *Obesity Research*; 4(5): 471-478, 1996.
572. Yarasheski K.E., Zachwieja J.J., Campbell J.A., Bier D.M. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol*; 268: E268-E276, 1995.
573. Yakar S., Rosen C.J., Beamer W.G., Ackert-Bicknell C.L., Wu Y., Liu J.L., Ooi G.T., Setser J., Frystyk J., Boisclair Y.R., LeRoith D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest*; 110: 771–781, 2002.
574. Yakar S., Liu J.L., Stannard B., Butler A., Accili D., Sauer B., LeRoith D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci (USA)*; 96: 7324–7329, 1999.
575. Yeh L.-C.C., Lee J.C. Osteogenic protein-1 increases gene expression of vascular endothelial growth factor in primary cultures of fetal rat calvaria cells. *Mol. Cell. Endocrinol*; 153: 113-124, 1999.
576. Yin W.H., Chen J.W., Tsai C., Chiang M.C., Young M.S., Lin S.J. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin Nutr*; 24(6):988–997, 2005.
577. Young A. Muscle functions in old age *New Issues. Neuroscience*; 1:141–156, 1988.
578. Young V.R. Amino acids and proteins in relation to the nutrition of elderly people. *Age Ageing*; 19:S10–S24, 1990.
579. Youngren J.F. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci*; 64:873–91, 2007.
580. Zaccaria M., Varnier M., Piazza P., Noventa D., Ermolao A. Blunted growth hormone response to maximal exercise in middle-aged versus young subjects and no effect of endurance training. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 84: 2303–2307, 1999.
581. Zadik Z., Chalew S.A., Gilula Z., Kowarski A.A. Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-h integrated concentration and pharmacological stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab*; 71: 1127–1130, 1990.
582. Zadik Z., Chalew S.A., McCarter R.J. Jr, Meistas M., Kowarski A.A. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab*; 60:513–516, 1985.
583. Zeng G., Quon M.J. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*; 98(4):894–898, 1996.
584. Zezulak K.M., Green H. The generation of insulin-like growth factor-1-sensitive cells by growth-hormone action. *Science*; 233:551–3, 1986.

585. Zhang X., Ibrahimi O.A., Olsen S.K., Umemori H., Mohammadi M., Ornitz D.M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family: the complete mammalian FGF family. *J Biol Chem*; 281:15694–700, 2006.
586. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*; 372: 425–432, 1994.

Ελληνική Βιβλιογραφία

1. Γιαννακοπούλου Ι., Μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, Διπλωματική Εργασία, σελίδα 19- 89, 2007.
2. Κανόνη Σ., Αλληλεπιδράσεις γονιδίων, διατροφής και χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής στην τρίτη ηλικία. Διδακτορική Διατριβή, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Διαιτολογίας –Διατροφής σελίδα 40-44, 2010.
3. Μανιός Γ., Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες. Παράρτημα Γ, Πίνακας Γ.3, 2006.
4. Μπατρίνος Μ.Λ., Σύγχρονη Ενδοκρινολογία, Κεφάλαιο 2 σελίδες: 136-137, 884 – 885, Εκδόσεις Πασχαλίδη, 1999 .
5. Ντούμα Σ.Θ. Μελέτη της επίδρασης της αυξητικής ορμόνης στη σύσταση του σώματος και στην καρδιακή λειτουργία σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, Διδακτορική Διατριβή Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου, σελίδα 31 -42, 2006.
6. Χατζητόλιος Απ., Παχυσαρκία κατά την αύξηση της ηλικίας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ, Υπεύθυνος Ιατρείου Παχυσαρκίας, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ.

Ηλεκτρονική Βιβλιογραφία:

1. <http://flipper.diff.org/app/pathways/info/3503>.
2. <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo5c/neuroendoframe5c.htm>

**ΖΗΤΟΥΜΕ ΣΥΓΓΝΩΜΗ ΓΙΑ ΟΠΟΙΕΣ ΛΕΚΤΙΚΕΣ
ΑΣΑΦΕΙΕΣ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΩΣ ΜΗ-ΔΟΚΙΜΕΣ ΛΕΞΕΙΣ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΑΜΕ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΥΤΟΥ ΤΟΥ
ΣΥΝΘΕΤΟΥ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΤΙΚΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ. ΚΑΝΑΜΕ
ΟΤΙ ΜΠΟΡΟΥΣΑΜΕ ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΚΑΙ ΒΕΒΑΙΑ ΜΑΘΑΜΕ
ΠΟΛΛΑ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ.**

ΜΕ ΕΚΤΙΜΗΣΗ,

ΔΗΜΗΤΡΑ & ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ