

SECREZIONE DI ORMONE DELLA CRESCITA E STATO NUTRIZIONALE

M. SCACCHI, A.I. PINCELLI, F. CAVAGNINI

Cattedra di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano, Ospedale San Luca IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano

L'ormone della crescita (GH) esercita un ruolo fondamentale nel controllo del metabolismo intermedio, della composizione corporea e della spesa energetica. Ben note sono infatti le azioni iperglicemizzante, lipolitica e protidoanabolica dell'ormone. Nel complesso, il GH agisce indirizzando il metabolismo energetico verso l'ossidazione preferenziale dei lipidi in luogo di quella di glucosio e proteine e favorendo l'utilizzo dell'energia derivata dagli alimenti e dall'ossidazione lipidica verso la sintesi proteica. Attraverso le sue azioni protidoanabolica, lipolitica, sodiodriveniente e favorente la mineralizzazione ossea, il GH influenza grandemente la composizione corporea. In effetti, se il deficit somatotropico dell'adulto è caratterizzato da aumento dell'adipe viscerale, riduzione della massa muscolare, disidratazione e osteopenia, l'acromegalia si associa ad aumento della massa magra e riduzione del grasso corporeo. Tali anomalie vengono corrette dal trattamento rispettivamente dell'ipo- e dell'ipersecrezione di GH. L'ormone somatotropo è inoltre in grado di incrementare l'efficacia metabolica della massa magra, con conseguente aumento del dispendio energetico a riposo (REE).

Importante è il ruolo esercitato dai substrati metabolici nella complessa regolazione della secrezione somatotropica: in particolare, la riduzione dei livelli glicemici e gli aminoacidi stimolano il rilascio di GH, mentre l'aumento della glicemia e gli acidi grassi liberi (FFA) inibiscono tale secrezione. Negli ultimi anni particolare attenzione è stata posta nei confronti degli effetti esercitati sulla secrezione somatotropica da parte di peptidi fortemente implicati nel controllo dell'assunzione di cibo e, come del resto il GH stesso, nel controllo del REE. Si tratta in particolar modo della leptina, proteina secreta prevalentemente dal tessuto adiposo, e della ghrelina, peptide acilato costituito da ventotto residui aminoacidici e secreto dalla mucosa gastrica.

I livelli circolanti di leptina risultano correlati con il

grasso corporeo e sono perciò ridotti nell'anoressia nervosa (1) ed elevati nell'obesità essenziale (2), nel deficit somatotropico dell'adulto (3) e nella sindrome di Cushing (4). La leptina, segnale periferico che informa il sistema nervoso centrale sull'estensione dei depositi adiposi, contribuisce al controllo del peso corporeo riducendo l'assunzione di cibo e incrementando il REE. Entrambi questi effetti sembrano mediati da una riduzione dell'espressione ipotalamica di neuropeptide Y (NPY), sostanza ad azione oressante; va peraltro segnalato anche un effetto stimolante della leptina nei confronti dei neuroni del nucleo arcuato ipotalamico secernenti proopiomelanocortina (POMC), dotata a sua volta di effetto anoressante (5). È recentemente stata dimostrata a livello dell'ipofisi umana l'espressione sia della leptina sia dei suoi recettori: è dunque ipotizzabile un effetto paracrin/autocrino della leptina stessa sulla funzione anteroipofisaria. Per quanto riguarda in particolare la sua influenza sulla secrezione di GH, è sicuramente stimolatoria nel roditore e sembra essere inibitoria, almeno secondo recenti osservazioni (6), nell'uomo. Per quanto riguarda la ghrelina, si tratta di un peptide secreto prevalentemente a livello della parete gastrica, ma anche da altri tessuti fra cui l'ipofisi: anche in questo caso è ragionevole pensare a un effetto paracrin/autocrino dell'ormone sulla funzione ipofisaria. Prima di entrare in questo dettaglio, merita ricordare come i livelli circolanti di ghrelina vengano aumentati dal digiuno e dall'ipoglicemia e siano ridotti dal pasto. In particolare, esercitano un importante effetto inibitorio il carico orale di glucosio e le diete ad alto contenuto lipidico, mentre le diete ipoproteiche stimolano la secrezione del peptide. L'osservazione di un picco preprandiale di ghrelina, presente sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo, suggerisce che questo peptide possa svolgere un ruolo causale nell'inizio del pasto. Nel roditore la somministrazione quotidiana di ghrelina determina aumento dell'introito alimentare, incremento ponderale

rale e aumento dell'adiposità (7). L'effetto oressante della ghrelina sembra mediato a livello ipotalamico dalla stimolazione di NPY e *agouti-related protein*, un antagonista recettoriale della melanocortina, e verosimilmente dall'inibizione della POMC (5). L'azione adipogenica è invece probabilmente mediata dalla riduzione dell'ossidazione lipidica e del REE indotta dalla ghrelina.

Di particolare interesse è il fatto che tale peptide sembra in grado di incrementare l'appetito e il consumo di cibo anche nell'uomo e non solo nell'animale da esperimento. La ghrelina potrebbe dunque essere considerata quale fattore in grado di promuovere l'introito alimentare in condizioni di bilancio energetico negativo: in questa ottica andrebbero interpretati i ridotti livelli circolanti del peptide documentati nell'obesità (8) e le elevate concentrazioni sieriche misurate nell'anoressia nervosa (9). Nell'uomo la somministrazione endovenosa di ghrelina rappresenta un forte stimolo alla secrezione di GH, più potente del *growth hormone releasing hormone* (GHRH), con azione dose-dipendente (10). È possibile che tale effetto, particolarmente refrattario all'influenza di glucosio, FFA e aminoacidi, si espliciti almeno in parte attraverso un antagonismo della somatostatina (SRIH). La ghrelina sembra comunque in grado di stimolare il rilascio di GHRH da ipotalami *in vitro*. A fronte del potente effetto GH-liberatore della ghrelina, esiste una significativa discrepanza tra gli effetti metabolici dei due ormoni: se la ghrelina promuove l'accumulo di tessuto adiposo nell'animale da esperimento, il GH ha invece un effetto lipolitico; inoltre, mentre il GH aumenta il REE, la ghrelina lo riduce; infine, opposto è l'effetto dei due ormoni sull'ossidazione lipidica. Nel modello del roditore trattato cronicamente con ghrelina, in cui si osservano aumento dell'adiposità e riduzione di REE e ossidazione lipidica, gli effetti della ghrelina sembrano prevalere su quelli del GH.

In ogni caso, da tutte queste osservazioni emerge un sempre più stretto rapporto tra stato nutrizionale e secrezione somatotropica. Dal punto di vista clinico, è ben noto che l'obesità si associa a una importante compromissione della secrezione spontanea e stimolata di GH (11). In breve, i pazienti obesi presentano una riduzione dell'emivita dell'ormone e della sua *production rate* giornaliera; ben documentata è inoltre la ridotta responsività del GH a tutti gli stimoli farmacologici tradizionali attivi a livello ipotalamico e ipofisario. A spiegazione di tali anomalie sono stati invocati vari fattori centrali e periferici: ipertono somatostatinergico centrale (improbabile stante il nostro riscontro di ridotte concentrazioni liquorali di SRIH in pazienti obesi) (12), deficit di GHRH, insuffi-

cienza funzionale reversibile delle cellule somatotrope, aumentati livelli circolanti di *insulin-like growth factor I* (IGF-I) libero, elevate concentrazioni di FFA, iperinsulinemia. Il citato riscontro di ridotti livelli sierici di ghrelina nell'obesità ha suggerito l'ipotesi di un ruolo causale di tale fattore nell'iposecrezione di GH tipico di tale patologia; questa ipotesi è stata peraltro messa in discussione dalla recente osservazione di una mancata correlazione fra concentrazioni plasmatiche di GH e ghrelina in un gruppo di soggetti obesi (13). In ogni caso, tale iposomatotropismo viene corretto dalla riduzione del peso corporeo e può essere interpretato come fenomeno adattativo teso a prevenire un ulteriore aumento dei già elevati livelli circolanti di NEFA, in grado di peggiorare il metabolismo glicidico, e, stante l'effetto del GH promuovente la proliferazione e la differenziazione dei preadipociti, a limitare l'espansione del pool di cellule adipose.

Nell'uomo il digiuno volontario dà luogo a una marcata riduzione dei livelli circolanti di IGF-I, che possono scendere al 15-20% del valore basale dopo 10 giorni di astensione dal cibo e che ritornano alla norma con la rialimentazione. Durante digiuno appare inoltre deficitaria la risposta somatomedinica al GH esogeno (14). La riduzione dell'IGF-I si associa a una amplificazione della secrezione spontanea di GH. Va considerato che l'influenza dello stato nutrizionale sulla sintesi somatomedinica è così forte che un digiuno di 6 giorni è in grado di ridurre le concentrazioni sieriche di IGF-I al 65% del basale anche in pazienti acromegalici.

Una compromissione della produzione somatomedinica, generalmente proporzionale al grado di deficit nutrizionale, si osserva in tutti i casi di malnutrizione cronica (kwashiorkor, malattie infiammatorie intestinali, celiachia, anoressia nervosa): dal punto di vista clinico, è comune in queste patologie una compromissione della crescita staturale. Ridotte concentrazioni sieriche di IGF-I ed elevati valori basali di GH rappresentano le alterazioni dell'asse somatotropico di più immediato riscontro nell'anoressia nervosa. In tale patologia psichiatrica, la secrezione spontanea di GH è caratterizzata da un aumento sia della frequenza degli episodi secretori, verosimilmente legato a una maggior attività dei neuroni secernenti GHRH, sia della *secretion rate* basale, probabilmente conseguente a un deficit del tono somatostatinergico ipotalamico. Compatibili con quest'ultima ipotesi sono inoltre le seguenti osservazioni: esagerata responsività somatotropica al GHRH, alterata reattività del GH a fattori in grado di modificare il tono somatostatinergico centrale (modificazioni della glicemia, somministrazione acuta di glicocorticoidi) (15), mancata

modificazione della risposta del GH al GHRH da parte di altri fattori capaci di influire sulla liberazione di SRIH da parte dell'ipotalamo (agonisti e antagonisti colinergici, atenololo), normalizzazione della risposta somatotropinica al *releasing hormone* specifico da parte dell'infusione di SRIH esogena. Una iperfunzione dei neuroni GHRH-secernenti è suggerita invece dalla nostra recente osservazione di una aumentata risposta del GH alla sospensione di una infusione di SRIH esogena, test ritenuto in grado di fornire informazioni indirette sull'attività dei neuroni ipotalamici produttori il *releasing hormone* (16), oltre che dal già citato riscontro di una amplificata secrezione spontanea pulsatile di GH (17). Circa quest'ultima, è interessante notare che le anomalie osservate nelle pazienti anoressiche ricalcano quanto presente in un'altra condizione di digiuno cellulare, il diabete mellito scarsamente controllato, mentre differiscono da quelle osservate nella fase cronica delle malattie critiche. È possibile che tale discrepanza rifletta differenze fisiopatologiche, dal momento che l'anoressia nervosa, anche quando si associa a una importante deplezione delle proteine corporee, non appare caratterizzata da quella marcata accelerazione del catabolismo proteico, determinante la compromissione di organi vitali con preservazione dell'adipe, che viene invece tipicamente riscontrata nella malattia critica di lunga durata. Anche l'ipersecrezione di ghrelina, verosimile espressione di un tentativo di compenso della carenza nutrizionale, potrebbe contribuire all'ipersomatotropinismo di queste pazienti: tale ipotesi potrebbe trovare supporto in un futuro possibile riscontro di correlazione positiva fra i livelli circolanti di GH e quelli di ghrelina. La recente osservazione di una ridotta risposta somatotropinica alla ghrelina esogena in un gruppo di pazienti anoressiche suggerisce una possibile resistenza all'azione di tale peptide in questa patologia. Tale eventualità evoca un interrogativo sul fatto che l'effetto oressante della ghrelina, dimostrato nel soggetto sano, possa manifestarsi pienamente anche nelle pazienti anoressiche. Se fosse così, queste ultime non sarebbero in realtà "anoressiche"; al contrario, potrebbero avere una fame intensa, ma riuscire a controllare tale impulso grazie a meccanismi psicopatologici intrinseci alla malattia.

Per quanto riguarda il versante periferico dell'asse somatotropinico-somatomedinico, il riscontro nell'anoressia nervosa di ridotti livelli di IGF-I a fronte di elevate concentrazioni di GH suggerisce una resistenza periferica all'azione del GH stesso. Tale ipotesi è rafforzata dal rilievo di bassi livelli circolanti di *GH-binding protein* (GHBP), che corrisponde al dominio

extracellulare del recettore per il GH e che è ridotta nelle situazioni di insensibilità al GH stesso (prima fra tutte il nanismo di Laron), e dalla nostra osservazione di una mancata risposta dell'IGF-I al GH esogeno in occasione di un test di generazione somatomedinica in pazienti anoressiche (dati non pubblicati). Nel complesso, l'anoressia nervosa si configura come una condizione di resistenza al GH ma di aumentata sensibilità all'IGF-I. Circa le *IGF-binding proteins* (IGFBPs), la IGFBP-3, dipendente dal GH, appare francamente ridotta nell'anoressia nervosa, mentre IGFBP-1 e IGFBP-2, la cui produzione è inibita dall'insulina, sono elevate verosimilmente in virtù dell'ipoinsulinoismo tipico di tale patologia. L'assenza di correlazioni negative fra livelli circolanti di IGF-I da un lato e parametri della secrezione spontanea di GH o entità delle risposte dell'ormone al suo *releasing hormone* dall'altro suggeriscono che le anomalie della secrezione somatotropinica rilevate nell'anoressia nervosa non sono semplicemente secondarie all'iposomatomedinemia, ma dipendono anche da una disregolazione centrale. Tale ipotesi è ulteriormente rafforzata dalla nostra osservazione che in queste pazienti l'infusione di IGF-I esogena non è in grado di normalizzare la secrezione spontanea e stimolata di GH (18).

Il recupero ponderale determina, seppure con tempi diversi, un progressivo miglioramento, sino alla normalizzazione, di tutte le anomalie dell'asse GH-IGF-I, che appaiono così secondarie alla malnutrizione. Secondo alcune interpretazioni, tali alterazioni rivestirebbero un ruolo adattativo alla carenza nutrizionale, favorendo l'uso delle limitate risorse disponibili per il mantenimento delle funzioni metaboliche di base piuttosto che per la crescita e l'attivazione della contoregolazione per la prevenzione delle ipoglicemie. Inoltre, gli elevati livelli di GH associati alla riduzione di IGF-I e insulina potrebbero favorire la lipolisi rendendo disponibili FFA per i tessuti periferici.

Bibliografia

1. Casanueva FF, Dieguez C, Popovic V, Peino R, Considine RV, Caro JF: Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochem Mol Med* **60**, 116-120, 1997
2. Considine RV, Sinha HK, Heiman ML, Kriancinns A, Stephens TW, Myce MR, Ohamesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese women. *N Engl J Med* **334**, 292-295, 1996
3. Fisker S, Vahl N, Hansen TB, Jorgensen JOL, Hagen C., Orskov H, Christiansen JS: Serum leptin is increased in

- growth hormone-deficient adults: relationships to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* **46**, 812-817, 1997
4. Leal-Cerro A, Considine RV, Peino R, Venegas E, Astorga R, Casanueva FF, Dieguez C: Serum immunoreactive-leptin concentrations in patients with Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* **28**, 711-713, 1996
 5. Altman J: Weight in the balance. *Neuroendocrinology* **76**, 131-136, 2002
 6. Giusti M, Bocca L, Florio T, Corsaro A, Spaziante R, Schettini G, Minuto F: In vitro effect of human recombinant leptin and expression of leptin receptors on growth hormone-secreting human pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* **57**, 449-455, 2002
 7. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* **407**, 908-913, 2000
 8. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* **50**, 707-709, 2001
 9. Otto B, Cuntz U, Frenhang E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M: Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* **145**, R5-R9, 2001
 10. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, Casanueva FF, Deghenghi R, Camanni F, Ghigo E: Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 1169-1174, 2001
 11. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F: Growth hormone in obesity. *Int J Obes* **23**, 260-271, 1999
 12. Brunani A, Invitti C, Dubini A, Piccoletti R, Bendinelli P, Maroni P, Pezzoli G, Ramella G, Calogero A, Cavagnini F: Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of SRIH, beta-endorphin, CRH, NPY and GHRH in obese and normal weight subjects. *Int J Obes* **19**, 17-21, 1995
 13. Lindeman JH, Pijl H, Van Dielen FM, Lentjes EG, Van Leuven C, Kooistra T: Ghrelin and the hypsomatotropinism of obesity. *Obes Res* **10**, 1161-1166, 2002
 14. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE: Nutritional regulation of insulin-like growth factors. *Endocr Rev* **15**, 80-101, 1994
 15. Scacchi M, Invitti C, Pincelli AI, Pandolfi C, Dubini A, Cavagnini F: Lack of growth hormone response to acute administration of dexamethasone in anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* **132**, 152-158, 1995
 16. Pincelli AI, Rigamonti AE, Scacchi M, Cella SG, Cappa M, Cavagnini F, Müller EE: Somatostatin infusion withdrawal: studies in the acute and recovery phase of anorexia nervosa, and in obesity. *Eur J Endocrinol* **148**, 237-243, 2003
 17. Scacchi M, Pincelli AI, Caumo A, Tomasi P, Delitala G, Baldi G, Cavagnini F: Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 3225-3229, 1997
 18. Gianotti L, Pincelli AI, Scacchi M, Rolla M, Bellitti D, Arvat E, Lanfranco F, Torsello A, Ghigo E, Cavagnini F, Müller EE: Effects of recombinant human insulin-like growth factor I administration on spontaneous and growth hormone (GH)-releasing hormone-stimulated GH secretion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 2805-2809, 2000

Pervenuto in Redazione il 19/2/2003 - Accettato per la pubblicazione il 5/3/2003