

Fisiologia e fisiopatologia dell'asse GH/IGF-I

S. Loche, M.R. Casini, P. Civolani, M. Fattori, A. Catte, A. Faedda

Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Regionale per le Microcitemie, Cagliari

Fisiologia

L'ormone della crescita (GH) è una proteina di 191 aminoacidi la cui secrezione da parte dell'ipofisi anteriore è regolata dall'azione combinata e contrapposta di due neuroormoni ipotalamici, il GH-releasing hormone (GHRH) e la somatostatina (SS) i quali, rispettivamente, ne stimolano ed inibiscono il rilascio. Il rilascio del GHRH e della SS da parte dell'ipotalamo costituisce la tappa finale che modula la secrezione del GH in risposta a stimoli di natura diversa, sia centrali sia periferici, ed è regolato da un complesso "sistema" di neurotrasmettitori e neuropeptidi. Oltre al GHRH ed alla SS altri neuroormoni e neuropeptidi partecipano alla regolazione della secrezione di GH (Tab. I). La somministrazione di TRH e di GnRH spesso stimola la secrezione di GH nei pazienti acromegalici. Recentemente è stata sintetizzata una famiglia di sostanze di natura peptidica e non peptidica denominate GHRPs (growth hormone releasing peptides) dotate di un potente effetto stimolatorio sulla secrezione di GH e attive anche quando somministrate per via orale (1). È stato recentemente identificato un recettore specifico per i GHRPs sia a livello ipotalamico sia ipofisario e probabilmente anche il suo ligando endogeno, denominato Ghrelin e principalmente prodotto nello stomaco (2). L'esatto meccanismo d'azione dei GHRPs non è noto. Il loro effetto stimolatorio sulla secrezione di GH è quasi abolito dalla contemporanea somministrazione di un antagonista del GHRH (1). Una migliore conoscenza del meccanismo d'azione dei GHRPs e del ligando endogeno sono essenziali per comprenderne l'esatto ruolo nella regolazione della secrezione di GH. Il GH, inoltre, autoregola la propria secrezione con un meccanismo di "feedback" sia diretto che mediato dall'insulin-like growth factor I (IGF-I), e probabilmente anche da altri fattori periferici (3, 1).

Il risultato di questa complessa regolazione è una secrezione di tipo episodico nel corso delle 24 ore. Nell'uomo si riscontrano numerosi episodi secretori (pulses) nell'arco delle 24 ore, con una amplificazione notturna legata alle fasi di sonno profondo. Nell'ani-

male da esperimento sia il pattern secretorio del GH che la quantità totale di GH secreto sono fattori importanti per la crescita. Nell'uomo il pattern secretorio pulsatile del GH influenza la produzione di IGF-I e delle sue proteine di legame (3).

La sintesi del GH è codificata da un gruppo di geni localizzati nel braccio lungo del cromosoma 17. I due geni per il GH sono definiti hGH-N (normale) e hGH-V variante. Essi codificano rispettivamente per il GH ipofisario e placentare che differiscono tra loro per soli 13 aminoacidi. Il GH è secreto in forme molecolari diverse. La principale forma molecolare del GH è la 22K (circa il 75%) seguita dalla 20K (circa il 15%) e dalle forme acidoiche. Mutazioni o delezioni del gene hGH-N causano gravi forme di nanismo con assenza totale di GH, o con concentrazioni estremamente basse o con forme di GH biologicamente inattive (4).

La secrezione spontanea di GH è soggetta a modificazioni legate all'età. Le concentrazioni di GH delle 24 ore sono, infatti, elevate nel neonato a causa di un aumento sia della frequenza sia dell'ampiezza dei picchi secretori. Tale ipersecrezione si riduce fino a valori normali nell'arco dei primi giorni di vita, e rimane tale fino alla pubertà, momento della vita in cui la secrezione di GH aumenta ancora. Sia la pubertà spontanea che la pubertà indotta farmacologicamente con GnRH, gonadotropine o steroidi sessuali si accompagna ad un aumento della secrezione spontanea di GH, aumento mediato dagli estrogeni sia nel maschio che nella femmina, e determinato da un incremento dell'ampiezza dei picchi secretori ma non della loro frequenza (5). La secrezione di GH si riduce quindi con le fasi più avanzate della pubertà, rimane tale per tutta l'età adulta, e si riduce con la vecchiaia (3).

L'ormone della crescita autoregola la propria secrezione con un meccanismo di feedback. Numerosi studi hanno messo in evidenza l'esistenza di un feedback lungo, corto ed ultracorto (3). Poiché il GH non ha un organo bersaglio ben definito, fu ipotizzato che esso stesso agisse a livello ipotalamico nell'inibire la propria secrezione. Sia nell'uomo adulto che nel bambino

Tabella I. Fattori che influenzano la secrezione di GH.

STIMOLATORI	INIBITORI
	Fisiologici
Sonno	iperglicemia postprandiale
Esercizio fisico	aumento dei NEFA
Stress	
Iperaminoacidemia	
Postprandiale	
	Farmacologici
Ipoglicemia	Ormoni:
Ormoni:	somatostatina
GHRH	IGF-I
a-MSH	GH
TRH	CRH
vasopressina	progesterone
estrogeni	glucocorticoidi
glucagone	
Neurotrasmettitori:	Neurotrasmettitori:
agonisti α -adrenergici	agonisti β -adrenergici
antagonisti β -adrenergici	agonisti β -adrenergici
precursori della serotonina	serotonino-antagonisti
agonisti dopaminergici	antagonisti dopaminergici
agonisti gabaergici	antagonisti colinergici
agonisti colinergici	Neuropeptidi:
agonisti gabaergici	VIP
Neuropeptidi:	
GHRP	
galanina	
geptidi oppioidi	
Aminoacidi:	
arginina	
ornitina	
metionina	
Prostaglandine	
	Patologici
digiuno	obesità
anoressia nervosa	ipotiroidismo ed ipertiroidismo
produzione ectopica di GHRH	ipercorticismo
insufficienza renale cronica	
diabete	

un pretrattamento con GH inibisce la risposta dell'ormone a numerosi stimoli, compreso il GHRH. Nel meccanismo di autoregolazione della secrezione di GH entrano in gioco numerosi fattori tra i quali la stimolazione del rilascio di SS e la inibizione del rilascio di GHRH, l'effetto sia a livello ipotalamico che ipofisario dell'IGF-I, ed altri fattori periferici come i NEFA, l'insulina, ed il glucosio (3).

Il GH circola sia in forma libera che legata a due specifiche proteine di legame, la più piccola delle quali altro non è che la porzione extracellulare del suo recettore, dal quale origina per idrolisi. Una molecola di GH si lega a due molecole di recettore. Il processo di dimerizzazione del recettore è fondamentale per la trasduzione del segnale. In condizioni di equilibrio circa il 40-50% del GH circolante è legato alla proteina di legame ad alta affinità, ed un altro 5-8% alla proteina a bassa affinità. Il GH libero viene

rimosso dal circolo circa 10 volte più rapidamente del GH legato.

Il GH esercita i suoi molteplici effetti su numerosi organi/tessuti. Il suo ruolo principale è quello di stimolare la crescita della cartilagine di accrescimento cui si associano effetti metabolici sul metabolismo glicidico, lipidico, protidico e minerale. A livello della cartilagine il GH stimola direttamente la differenziazione delle cellule progenitrici localizzate nella zona prossimale dell'epifisi, le quali vanno incontro a proliferazione clonale sotto lo stimolo dell'IGF-I con il risultato della crescita dello scheletro. Il GH stimola la produzione di IGF-I sia dal fegato che da altri tessuti. La sintesi dell'IGF-I è codificata da un gene localizzato nel braccio lungo del cromosoma 12 (4).

La IGF-I a sua volta circola legata ad una famiglia di proteine di legame. Le proteine di legame per la IGF-I, oltre al ruolo di trasporto nei fluidi extracellulari, sembrano modulare l'azione dell'IGF-I a livello cellulare sia in senso stimolatorio che in senso inibitorio. La principale di queste proteine è la IGF binding protein 3 (IGFBP-3) che con una subunità acido labile e la IGF-I forma un complesso macromolecolare di circa 150-kilodalton. La IGFBP-3 lega la maggior parte dell'IGF-I circolante e, nell'uomo la sua produzione è principalmente regolata dal GH (6).

A livello metabolico il GH e la IGF-I stimolano la lipolisi, aumentano i NEFA circolanti e le concentrazioni di fosforo, aumentano l'escrezione urinaria di calcio, ed antagonizzano gli effetti dell'insulina.

Valutazione dell'asse GH/IGF-I

Dal momento che la secrezione di GH è di tipo episodico, la misurazione del GH su un singolo campione non è utile dal punto di vista diagnostico. Per questa ragione vengono valutate le concentrazioni del GH dopo appropriati test da stimolo, fisiologici o farmacologici (Tab. II).

La definizione di normale secrezione di GH pone ancora oggi notevoli problemi. Ciò è principalmente dovuto al fatto che nessuno dei metodi diagnostici ha una sensibilità ed una specificità tali da consentire la certezza diagnostica (7, 8). La risposta ai test da stimolo farmacologici viene utilizzata da decenni nella diagnosi del deficit di GH, sebbene non vi sia generale accordo sui limiti di normalità (es. picco di risposta del GH di 7 o 10 $\mu\text{g/L}$). Inoltre, è stato recentemente dimostrato che la risposta ai test da stimolo mostra una gran variabilità sia intra che interindividuale, e che riposte falsamente positive vengono frequentemente osservate anche in soggetti normali. Pazienti con le caratteristiche cliniche del deficit possono presentare una risposta normale ai test da stimolo ma una ridotta secrezione spontanea dell'ormone (disfunzione neurosecretoria) e lo studio della secrezione spontanea è stato pertanto proposto come test dia-

agnostico. Altri Autori hanno tuttavia dimostrato che lo studio della secrezione spontanea non offre alcun vantaggio in termini di accuratezza diagnostica rispetto ai test da stimolo (7, 8). Analogamente ai test da stimolo, la secrezione spontanea mostra uno scarso grado di riproducibilità. Anche il dosaggio dell'IGF-I non è sufficientemente sensibile e specifico, potendosi riscontrare valori ai limiti della normalità in pazienti con deficit di GH. Inoltre, essendo le concentrazioni di IGF-I influenzate dallo stato nutrizionale non è infrequente il riscontro di basse concentrazioni in pazienti con normale secrezione di GH. Il dosaggio dell'IGFBP-3 non sembra fornire vantaggi rispetto al dosaggio dell'IGF-I. Pertanto, nessun test da solo ha sufficiente accuratezza per consentire di formulare una corretta diagnosi, in particolare in quelle forme di ridotta o insufficiente secrezione di GH, ove i limiti tra normale e patologico sono difficilmente individuabili (7, 8). Recentemente è stato riportato che un test da stimolo con il GH-releasing hormone preceduto da una infusione di somatostatina o da un pretrattamento con arginina o piridostigmina ha una accuratezza diagnostica superiore a quella dei test convenzionali, e che un test da stimolo con un "GH-releasing peptide" ha una riproducibilità superiore a quella di tutti gli altri test (9).

Allo stato delle conoscenze attuali, tuttavia, la diagnosi del deficit di GH si basa sul rilievo dei dati clinico-auxologici, sulla risposta del GH ai test da stimolo e sullo studio neuroradiologico dell'ipofisi e della regione diencefalica.

Il deficit di GH

Il deficit di GH da iposecrezione può essere isolato o associato a deficit di altri ormoni ipofisari. Il deficit isolato può essere idiopatico, può essere il risultato di una anomalia del gene del GH o del gene che codifica per il recettore del GHRH, o essere determinato da cause organiche (difetti congeniti, tumori, infezioni, irradiazione cranica) (10). Nel caso di processi espansivi endocranici il deficit di GH è spesso il primo deficit ormonale, al quale poi seguono quelli delle altre tropine ipofisarie. Nei bambini il tumore che più frequentemente causa un deficit di GH è il craniofaringioma. Il deficit di GH isolato può essere associato a ritardo mentale o ad agammaglobulinemia in due rare forme ereditarie legate al cromosoma x. Il deficit di GH associato a deficit di altre tropine ipofisarie può essere idiopatico in circa il 30% dei casi (10), o si riscontra nell'ambito di alcune anomalie molecolari che interessano geni che codificano per fattori di trascrizione indispensabili per lo sviluppo e la differenziazione cellulare dell'ipofisi (Pit-1, Prop-1, LHX3), ed in alcune rare forme di panipofuitarismo familiare (autosomico recessivo e legato al cromosoma x) (4, 10). Oltre al deficit da iposecrezione è nota la sindrome da resistenza all'azione dell'ormone. In questo caso il disturbo trova la sua causa in un difetto molecolare del gene che codifica per il

recettore del GH. Questi pazienti sono caratterizzati da una grave forma di nanismo associata ad elevate concentrazioni di GH e a concentrazioni di IGF-I indosabili o estremamente ridotte (4). In un unico caso è stata descritta una delezione omozigote del gene dell'IGF-I in un paziente caratterizzato da grave ritardo di crescita intrauterino, grave nanismo con microcefalia, ritardo mentale, sordità neurosensoriale (4). Finora non sono state descritte anomalie del recettore per la IGF-I.

Tabella II. Tests da stimolo più frequentemente utilizzati nella diagnosi del deficit di GH.

<i>Tests farmacologici classici</i>
Arginina
Clonidina
Ipoglicemia insulinica
Glucagone
L-Dopa
GHRH
<i>Tests farmacologici di II generazione</i>
Piridostigmina + GHRH
Arginina + GHRH
GHRPs
<i>Tests fisiologici</i>
Esercizio fisico
Picco notturno
Secrezione spontanea

Bibliografia

1. Bercu BB, Walker RF, eds. Growth hormone secretagogues in clinical practice. New York: Marcel Dekker Inc, 1998.
2. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-60.
3. Muller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Physiol Rev* 1999; 79:511-607.
4. Handwerker S. Molecular and cellular pediatric endocrinology. Totowa: Humana Press, 1999.
5. Loche S, Casini MR, Faedda A. The GH/IGF-I axis in puberty. *Br J Clin Pract* 1996; (suppl. 5): 1-4.
6. Rosenfeld RG, Neely EK. The insulin-like growth factors. In: Brook CGD, ed. Clinical paediatric endocrinology. Oxford: Blackwell Science 1999; p. 107-122.
7. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1532-40.
8. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998; 19:203-23.
9. Loche S, Colao A, Cappa M, et al. The growth hormone response to hexarelin in children: reproducibility and effect of sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 :861-4.
10. Cowell CT. Short stature. In: Brook CGD, Ed. Clinical paediatric endocrinology. Oxford: Blackwell Science 1999; p. 136-72.