

Controle Neuroendócrino da Secreção do Hormônio do Crescimento nos Animais Domésticos

Neuroendocrine Control of Growth Hormone Secretion in the Domestic Animals

Emiliana de Oliveira Santana Batista^{a*}; Guilherme de Paula Nogueira^b

Resumo

Grande avanço foi obtido nos últimos anos na compreensão da participação da somatotropina (hormônio do crescimento - GH) no desenvolvimento e metabolismo dos animais domésticos. Dois hormônios hipotalâmicos têm papel fundamental na regulação da secreção de GH, o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e a somatostatina (SS), que inibe a liberação de GH. Neurotransmissores, peptídeos liberadores do hormônio do crescimento (GHPs), sistemas alfa-adrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico, também estão implicados no controle da secreção de GH. Este artigo é uma revisão de literatura sobre a regulação neuroendócrina da secreção do hormônio do crescimento nos animais domésticos.

Palavras-chave: Liberação. Animal de produção. GH.

Abstract

There was a great progress in the last years in the comprehension of somatotropin (growth hormone) role on development and metabolism of domestic animals. Two hypothalamic hormones have a fundamental role on secretion regulation of GH, the growth hormone releasing hormone (GHRH) and the somatostatin (SS) that inhibits GH secretion. Neurotransmitters, growth hormones releasing peptides (GHPs) and alfa-adrenergic, serotonergic, dopaminergic systems are also evolved on GH secretion control. This article reviews important publications about growth hormone in domestic animals

Key-words: GH. Release. Farm animals.

a Mestranda em Ciência Animal - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), E-mail: emilianamili@hotmail.com.

b Doutor em Reprodução Animal pela Universidade de São Paulo (USP), Docente da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). E-mail: gpn@fmva.unesp.br.

Endereço para correspondência: Rua: Clóvis Pestana, 793. Bairro: Dona Amélia. CEP. 16.050-680. Araçatuba - SP.

1 Introdução

O GH é um hormônio protéico com peso molecular de aproximadamente 22.000 e 191 aminoácidos (bGH)¹, sintetizado em somatotrófos na hipófise anterior como um peptídeo de 190 aminoácidos no suíno e como um peptídeo de 191 aminoácidos em ovinos e bovinos^{2,3,4}. A secreção de GH dos somatotrófos é episódica, demonstrando que na ausência de fatores externos, a secreção pulsátil é uma propriedade inerente dos somatotrófos⁵. Atualmente, é aceito que o GH possa ser produzido e agir em muitos tecidos extra-pituitária, exercendo ação parácrina⁶, o desenvolvimento dos somatotrófos e a expressão do gene de GH são dependentes do fator específico de transcrição da pituitária-1 (Pit-1), que é expresso em somatotrófos⁷ e há evidências de expressão extra-pituitária⁸.

O GH é essencial para crescimento e desenvolvimento normal. A secreção do GH é influenciada por vários estímulos (sono, estresse). A concentração plasmática do GH pode variar em cerca de 10 vezes em alguns minutos. Um dos maiores aumentos ocorre logo após o começo do sono. Um outro estímulo é o estresse (frio, ansiedade, cirurgia), além de exercícios, hipoglicemia severa ou jejum, refeições ricas em proteínas, e alguns aminoácidos como a arginina. A resposta

ao estresse pode ser mediada pela ação das catecolaminas, via hipotálamo. Estes e muitos outros estímulos pode ser consequência da principal ação fisiológica do GH no metabolismo da glicose. No estresse, hipoglicemia, sono ou jejum, o GH promove a lipólise e a entrada de aminoácidos nas células, poupando glicose para o metabolismo cerebral⁹.

Uma variedade de outros agentes influencia a liberação do GH, incluindo dopamina, agentes α -adrenérgicos, serotonina, hormônios gastro-intestinais. Todas estas substâncias parecem convergir para o núcleo ventromedial do hipotálamo, de onde a secreção do GHRH é controlada por um sistema de retroalimentação.

Neste artigo apresentamos uma revisão sobre os fatores que participam da regulação da secreção do hormônio do crescimento nos animais domésticos.

2 Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento (GHRH) e Somatostatina (SS)

O hormônio do crescimento é secretado na hipófise anterior de maneira pulsátil sob a regulação do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e somatostatina¹⁰, neurohormônio com característica de inibir a secreção de GH¹¹.

O GHRH é sintetizado em neurônios localizados principalmente no núcleo arqueado do hipotálamo, transportado pelos axônios para a eminência média, e liberado no interior de vasos porta-hipofisários para estimular a síntese e liberação do hormônio do crescimento. Os corpos celulares dos neurônios da SS estão localizados principalmente no núcleo periventricular e projetados para a eminência média¹². Os vasos porta-hipofisários também

transportam SS da eminência média para a hipófise anterior, onde ela inibe a secreção de hormônio do crescimento¹⁰. Na espécie suína, a somatostatina pode ter ação estimulatória e inibitória na secreção de GH em uma subpopulação de somatotrófos^{13; 14}.

Alguns estudos demonstraram que a secreção episódica de GHRH e SS em vasos porta-hipofisários nem sempre ocorre reciprocamente e geralmente não são sincronizados com a secreção de GH^{15; 16; 17}. Cataldi *et al.* (1994)¹⁶ observaram na espécie ovina, que a maioria dos picos de GH foi associada com aumento na concentração do GHRH, mas nem sempre associados com redução na concentração da SS¹⁵. Em suínos, a maioria dos picos de GH foram associados com redução na concentração de SS, embora também foram encontrados muitos picos de GH associados com aumento na concentração de GHRH, sendo que somente 7 dos 27 pulsos identificados, foram associados com aumento na concentração de GHRH e queda na concentração de SS, simultâneos.

No estudo de Cataldi *et al.* (1994)¹⁶ foram observados também, picos de GH (18,5%) com aumento simultâneo de GHRH e SS, picos (12,9%) e queda na concentração de SS, sem alteração na concentração de GHRH e até mesmo, picos de GH (9,3%), no qual não houve mudança na liberação de GHRH e SS.

3 Peptídeos Liberadores do Hormônio do Crescimento (GHRPs)

Os peptídeos liberadores do hormônio do crescimento (GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6) estimulam a liberação de GH tanto *in vitro*, como *in vivo* em diversas espécies: ovinos^{18; 19; 20}, ratos²¹ e suínos²². Além destes GHRPs, existe uma série de outros compostos não peptídicos com mesma função, todos eles denominados secretagogos de GH²³. Há um GHS natural, a ghrelina, ligante endógeno dos receptores GHS R1a dos GHS. Trata-se um peptídeo de 28 aminoácidos, acilado, produzido no estômago^{24; 25}, que não possui similaridade estrutural com os GHS²⁴.

Tanto a ghrelina quanto seu RNAm também foram encontrados no núcleo arqueado do hipotálamo e na hipófise^{24; 26}, locais onde ela e os GHS agem para exercer controle sobre a secreção de GH^{25; 27; 28}.

Acredita-se que os GHS e a ghrelina possuam mecanismos de ação diferentes. Quando a ghrelina ou os GHS são associados ao GHRH *in vitro*, um efeito aditivo foi encontrado em humanos²⁹. Especificamente o peptídeo GHRP-6 exerceu esta função em somatotrófos suínos de maneira dose-dependente²². Porém, quando GHS não-peptídicos e GHRH foram associados *in vivo*, foi observada resposta sinérgica, mas não aditiva na liberação de GH³⁰.

A ghrelina estimula a liberação de GH de somatotrófos suínos através de uma cascata de múltiplos sinais, que envolvem o inositol fosfato, cAMP, e Ca²⁺ extracelular³¹, que é parcialmente diferente daquela empregada para os GHSs sintético^{32; 33}. Os receptores de GHRP-2, por exemplo, sinalizam via cAMP – PKA e inositol 1,4,5 trifosfato (InsP3) – 1,2 diacilglicerol (DAG),

enquanto que os receptores GHRP-6, ativam a fosfolipase C para produzir InsP3 e DAG^{19; 34; 35; 36; 37}. A resposta dos somatotrófos aos GHS envolve também diversos receptores, que podem diferir dependendo da espécie e do GHS envolvido³².

A ghrelina também promove a liberação de GHRH de tecido hipotalâmico *in vitro*, porém os GHS não possuem essa ação^{27; 38}. Quando a liberação de GHRH é prejudicada de alguma forma, seja pela administração de anticorpos contra GHRH, demonstrada em ratos ou com o uso de antagonista do GHRH³⁹, há redução na ação da ghrelina sobre liberação de GH.

3.1 Peptídeo de ativação de pituitária adenilato ciclase (PACAP)

O peptídeo de ativação de pituitária adenilato ciclase (PACAP) está incluído na família da secretina, glucagon, peptídeo intestinal vasoativo⁴⁰. Ele é encontrado em duas formas bioativas, uma de 38 (PACAP 38) resíduos e uma de 27 aminoácidos (PACP 27)⁴¹. Estes peptídeos encontram-se no hipotálamo⁴², estimulando a liberação de GH tanto nos somatotrófos de ratos⁴³, bovinos⁴⁴, ovinos⁴⁵, suínos⁴⁶, anfíbios e répteis⁴⁷. Porém, em alguns estudos não foi observado este efeito, o PACAP não afetou a secreção de GH em ratos com hipotálamo lesionado⁴⁸, e não teve efeito *in vitro* em células hipofisárias de ovinos com incubação de 6 e 24 h⁴⁵. Foi encontrado aumento no mRNA GH induzido pela forma PACAP–27 mais rápido (8h), comparada ao PACAP 38, sendo que o efeito provocado pela PACAP- 27 foi dose-dependente²³.

3.2 Norepinefrina

A norepinefrina é uma catecolamina sintetizada a partir da dopamina em neurônios localizados no tronco cerebral⁴⁹. O uso de marcador neuronal retrógrado FluoroGold® confirmou que as projeções noradrenérgicas para o núcleo arqueado provém da medula ventro-lateral e as projeções noradrenérgicas para o núcleo periventricular também surgem da medula ventro-lateral, além do núcleo do trato solitário, locus coeruleus (LC) e núcleo parabraquial (PBN). Sendo que a atividade alterada no PBN e LC que ocorre com a redução do peso corporal em ovinos pode ser importante para o controle da secreção do GH⁵⁰.

Em 1981, Gorewit observou um pico de GH 10 minutos pós-infusão de clonidina (estimulador α 2-adrenérgico) em bovinos. Borromeo *et al.* (1995)⁵¹, verificaram aumento na produção de GH na mesma espécie, 15 a 60 min após a administração de clonidina. A ação da clonidina foi suprimida quando administrada posteriormente a alimentação nestes animais⁵², e também não foi observado o efeito estimulatório em células hipofisárias na secreção de GH *in vitro*⁵³. Porém, West *et al.* (1997)⁵⁴ observaram que a clonidina estimulou a liberação de GHRH sem afetar a liberação de SS em células hipotalâmicas bovinas e que um antagonista de receptores α 2-adrenérgicos, foi capaz de bloquear a liberação de GHRH induzida pela clonidina. Concluindo então que, em bovinos, a ativação de receptores α 2-adrenérgicos promove estímulo

à secreção do GH, via aumento na liberação de GHRH e não por diminuição na liberação da SS.

Já em somatotrófos na espécie ovina, a clonidina inibiu a secreção de GH basal e a secreção estimulada pelo GHRH, porém o uso de agonista α 1-adrenérgico e de agonista β -adrenérgico aumentaram a secreção de GH, tanto basal, quanto à estimulada pelo GHRH⁵⁵.

3.3 Dopamina

Dopamina é uma catecolamina sintetizada a partir da tirosina em população de neurônios localizados no hipotálamo e tronco cerebral nos suínos, ovinos e bovinos⁴⁹. A ativação de receptores de dopamina (D1) aumentou a atividade da somatostatina nos neurônios no núcleo hipotalâmico periventricular e diminuiu a secreção de GH induzida pelo GHRH, antes da alimentação⁵⁶.

West *et al.* (1997)⁵⁴ observaram que com o uso de SKF 38393, um agonista de receptor D1, houve aumento na liberação de SS e diminuição na liberação de GHRH. Enquanto que, o uso de um antagonista dopaminérgico (SCH 23390), não afetou a liberação basal de SS ou GHRH, indicando que os receptores D1, não suprimem de forma tônica a SS ou GHRH. Em contraste, nenhuma ativação ou bloqueio de receptores D2 afetou a liberação de somatostatina ou GHRH de fragmentos hipotalâmicos bovinos, sugerindo que os receptores dopaminérgicos D2 não estão envolvidos na regulação de somatostatina ou GHRH em bovinos. Estes dados apoiam a hipótese que a dopamina aumenta a liberação de somatostatina e diminuiu a liberação de GHRH do hipotálamo bovino via receptores dopaminérgicos D1.

3.4 Serotonina

A serotonina estimula a secreção de GH, o uso de quipazine (agonista receptor de serotonina) induziu a secreção de GH em bovinos sem influência da alimentação. O hormônio liberador de tireotropina (TRH) participa na regulação da secreção de GH induzida pela serotonina em bovinos⁵⁷. Contudo, em ovinos, o uso de agonista serotoninérgico ou a administração intracerebroventricular de serotonina reduziram a concentração plasmática de GH. A serotonina em conjunto com soro anti-somatostatina, também reduziu a concentração de GH. Os autores concluíram que, em ovinos, a serotonina pode inibir a secreção de GH e que esta ação é independente da somatostatina⁵⁸. Portanto, há divergência entre as espécies quanto à ação da serotonina sobre a secreção de GH.

3.5 Neuropeptídeo Y (NPY)

Neuropeptídeo Y é um importante elo entre o *status* nutricional e os mecanismos neuroendócrinos que regula o crescimento e a reprodução. Em bovinos, o NPY estimula a secreção de GH⁵⁹ sendo que a leptina pode atenuar o efeito agudo do NPY sobre esta secreção⁶⁰. Em ovinos, o NPY tem o mesmo efeito estimulatório sobre a secreção de GH^{61,62}, porém os autores

concluem que a leptina pode estimular a secreção de GH, através do NPY⁶². Além disso, em ovinos com endotoxemia, o NPY suprime a liberação de GH induzida pelo GHRH⁶¹. Portanto o NPY parece estimular a secreção de GH em animais saudáveis.

3.6 Fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1)

O IGF-1 conjuntamente com o GH controla o crescimento e lactação em bovinos e suínos⁶³. Regula a secreção de GH agindo tanto no hipotálamo, quanto na hipófise, exercendo um feedback negativo na secreção de GH^{64,65}. Em caprinos, inibe a liberação de GH induzida pelo GHRH, parcialmente envolvendo mudanças no metabolismo celular do Ca^{2+} ⁶⁶.

3.7 Hormônio liberador de tireotropina (TRH)

A modulação hipotalâmica sobre o eixo hipófise–tireóide é exercida pela ação estimuladora do TRH nos tireotrófos hipofisários. O TRH determina a secreção de tireotropina (TSH) que estimula, na tireóide, a síntese de tiroxina (T4), além de interferir na secreção de vários hormônios hipofisários, principalmente prolactina. Em bovinos, a administração de TRH provoca, além da secreção de TSH, a liberação de GH^{1:}⁶⁷. O TRH aumenta a eficiência do GHRH em secretar GH^{1:}⁶⁸; ⁶⁹. Em ovinos, o TRH também estimula a liberação de GH⁵⁸, enquanto que *in vitro*, a somatostatina inibiu este efeito⁷⁰.

3.8 Leptina

Leptina é um hormônio de 16 – kDa que regula o comportamento alimentar e metabolismo energético, sendo estes efeitos mediados principalmente pelo hipotálamo⁷¹. Em ratos, a leptina pode estimular a secreção basal de GH e a secreção estimulada pelo GHRH⁷². Em ovinos, a exposição à leptina por mais de 24 horas permitiu aumento na secreção basal de GH e inibição da secreção de GH estimulada pelo GHRH *in vitro*⁷³. Já em suínos, a administração de leptina estimulou a secreção de GH tanto *in vivo*⁷⁴ quanto *in vitro*⁷⁵. Em culturas de células de somatotrófos bovino, a concentração de GH foi significativamente maior nas culturas contendo leptina, comparada com as culturas controle⁷⁶.

O efeito da leptina sobre a secreção de GH parece ser dependente do status nutricional. Em ovinos, a administração de leptina durante período de jejum, aumentou a secreção de GH⁷⁷. Células hipofisárias de bovinos em jejum tratadas com leptina secretam mais GH⁷⁸.

4 Aminoácidos neurotransmissores

Alguns aminoácidos neurotransmissores estimulam a secreção de GH. Eles estão divididos em duas categorias: excitatórios, que despolarizam as células, e inibitórios, que hiperpolarizam as células no sistema nervoso central. Aminoácidos excitatórios são ácido glutâmico, aspartato, ácido cistéico e ácido homocistéico, enquanto que os aminoácidos inibitórios são os ácidos γ -aminobutírico (GABA), glicina, taurina e beta-alanina⁷⁹.

Os aminoácidos excitatórios estimulam a liberação de GH em ovinos e bovinos^{80, 81}. Na espécie ovina, o GABA, aminoácido inibitório, quando administrado por via intravenosa, aumentou a liberação de GH e quando a administração foi intracerebroventricular, 10 mg de GABA aumentou a liberação de GH, enquanto que 100 mg de GABA reduziu os níveis de GH. A SS não bloqueou a secreção de GH induzida pelo GABA, sugerindo que a secreção de GH induzida pelo GABA é independente deste hormônio⁸². Além disso, a secreção de GH induzida pelo GABA pode ser independente de GHRH devido ao possível bloqueio da somatostatina na ação do GHRH⁸³.

5 Conclusão

A regulação da secreção do hormônio do crescimento envolve vários neurotransmissores, neuro-hormônios e integração de sistemas. Sendo os principais reguladores de sua secreção o hormônio liberador do hormônio do crescimento (estimulando) e a somatostatina (inibindo), liberados do hipotálamo. É interessante salientar a variação de resposta entre as espécies que ocorre na secreção de GH às diferentes substâncias que participam no controle da regulação da secreção do hormônio do crescimento.

Referências

- Nogueira GP. Farmacologia do eixo hipotálamo-hipófise. In: Spinosa HS, Górnica L, Bernardi MM. *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2002. p. 314-31.
- Miller WL, Martial JA, Baxter JD. Molecular cloning of cDNA complementary to bovine growth hormone mRNA. *J Biol Chem* 1980;78:7521-4.
- Warwick JM, Wallis OC, Wallis M. Cloning, sequence and expression in *Escherichia coli* of cDNA for ovine pregrowth hormone. *Biochim Biophys Acta* 1989;1008: 247-50.
- Kato T, Shimokawa N, Hirai T, Yoshihama K, Kawai H, Hattori MA *et al.* Porcine growth hormone: molecular cloning of cDNA and expression in bacterial and mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 1990;1048:290-3.
- Hassan HA, Merkel RA. Perfusion model system to culture bovine hypothalamic slices in series with dispersed anterior pituitary cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1994;30A:435-42.
- Harvey S, Hull KL. Growth hormone. A paracrine growth factor? *Endocrine* 1997;7:267-79.
- Bodner M, Karin M. A pituitary-specific trans-acting factor can stimulate transcription from the growth hormone in extracts of non expressing cells. *Cell* 1987;50:267-75.
- Gil-Puig C, Seoane S, Blanco M, Macia M, Garcia-Caballero T, Segura C *et al.* Pit-1 is expressed in normal and tumorous human breast and regulates GH secretion and cell proliferation. *Eur J Endocrinol*, 2005;153:335-44.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper: Bioquímica*. 6th ed. São Paulo: Atheneu; 1990.
- Frohman LA, Downs TR, Chomczynski P. Regulation of growth hormone secretion. *Front Neuroendocrinol* 1992;13:344-405.
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J *et al.* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179:77-9.
- Leshin LS, Kiser TE, Rampacek GB, Kraeling RR. Growth hormone-releasing hormone and somatostatin neurons within the porcine and bovine hypothalamus. *Neuroendocrinol* 1994;59:251-64.
- Castano JP, Torronteras R, Ramirez JR, Gribouval A, Sanchez-Hormigo A, Ruiz-Navarro A *et al.* Somatostatin increases growth hormone (GH) secretion in subpopulation of porcine somatotropes: evidence for functional and morphological heterogeneity among porcine GH-producing cells. *Endocrinology* 1996;137:129-36.
- Ramirez JL, Torrentas R, Castano JP, Sanchez-Hormigo A, Garrido JC, Garcia-Navarro S *et al.* Somatostatin plays a dual, stimulatory/inhibitory role in the control of growth hormone secretion by two somatotrope subpopulations from porcine pituitary. *J Endocrinol* 1997;9:841-8.
- Thomas GB, Cummins JT, Francis H, Sudbury AW, McCloud PI, Clarke IJ. Effect of restricted feeding on the relationship between hypophysial portal concentrations of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin, and jugular concentrations of GH in ovariectomized ewes. *Endocrinology* 1991;128:1151-8.
- Cataldi M, Magnan E, Guillaume V, Dutour A, Conte-Devolx B, Lombardi G *et al.* Relationship between hypophysial portal GHRH and somatostatin and peripheral GH levels in the conscious sheep. *J Endocrinol Invest* 1994;17:717-22.
- Drisko JE, Faidley TD, Chang CH, Zhang D, Nicolich S, Hora DF *et al.* Hypophysial-portal concentrations of growth hormone-releasing factor and somatostatin in conscious pigs: relationship to production of spontaneous growth hormone pulses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:188-96.
- Fletcher TP, Thomas GB, Willoughby JO, Clarke IJ. Constitutive growth hormone secretion in sheep after hypothalamopituitary disconnection and the direct in vivo pituitary effect of growth hormone releasing peptide 6. *Neuroendocrinol* 1994;60:76-86.
- Wu D, Clarke IJ, Chen C. The role of protein kinase C in GH secretion induced by GH-releasing factor and GH-releasing peptides in cultured ovine somatotrophs. *J Endocrinol* 1997;154:219-30.
- Guillaume V, Magnan E, Cataldi M, Dutour A, Sauze N, Renard M *et al.* Growth hormone (GH)-releasing hormone secretion is stimulated by a new GH-releasing hexapeptide in sheep. *Endocrinology*, v.135, p.1073-1076, 1994.
- Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA, Hong A. On the *in vitro* and *in vivo* activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specially release growth hormone. *Endocrinology* 1984;114:1537-45.
- Sanchez-Hormigo A, Castano JP, Torronteras R, Malagon MM, Ramirez JL, Garcia-Navarro F. Direct effects of growth hormone (GH)-releasing hexapeptide (GHRP-6) and GH-releasing factor (GRF) on GH secretion from cultured porcine somatotropes. *Life Sci* 1998;63:2079-88.
- Gracia-Navarro F, Castano JP, Malagon MM, Sanchez-Hormigo A, Luque RM, Hickey GJ *et al.* Research progress in the stimulatory inputs regulating growth hormone (GH) secretion. *Comp Biochem and Physiol B Biochem and Mol Biol* 2002;132:141-50.
- 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.
- Kornobits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. *Front*

- Neuroendocrinol* 2004;25:27-68.
26. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P *et al.* The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988-91.
 27. Kornobits M, Grosman AB. Growth hormone releasing peptide and its analogues novel stimuli to growth hormone release. *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:43-9.
 28. Van Der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25:426-57.
 29. Arvat E, Divito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C *et al.* Preliminary evidence that ghrelin the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000;23:493-95.
 30. Hickey G, Drisko J, Faidley T, Chang C, Anderson LL, Nicolich S *et al.* Mediation by the central nervous system is critical to the in vivo activity of the secretagogue L-692-585. *J Endocrinol* 1996;148:371-80.
 31. Malagón MM, Luque RM, Ruiz-Guerrero E, Rodríguez-Pacheco F, García-Navarro S, Casanueva FF *et al.* Intracellular Signaling Mechanisms Mediating Ghrelin-stimulated Growth Hormone Release in Somatotropes. *Endocrinology* 2003;144:5372-80.
 32. Chen C. Growth hormone secretagogue actions on the pituitary gland: multiple receptors for multiple ligands? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:323-29.
 33. Frohman LA, Kineman RD, Kamegai J, *et al.* Secretagogues and the somatotrope: signaling and proliferation. *Recent Prog Horm Res* 2000;55:269-90.
 34. Wu D, Chen C, Zhang J, Bowers CY, Clarke IJ. The effects of GH-releasing peptide-6 (GHRP-6) and GHRP-2 on intracellular adenosine 3'-5'-monophosphate (cAMP) levels and GH secretion in ovine and rat somatotrophs. *J Endocrinol* 1996;148:197-205.
 35. Cheng K, Chan WW, Barreto A, Convey EM, Smith RG. The synergistic effects of His-D-Trp- Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ on growth hormone (GH)-releasing factor-stimulated GH release and intracellular adenosine 3',5'-monophosphate accumulation in rat primary pituitary cell culture. *Endocrinology* 1989;124:2791-8.
 36. Cheng K, Chan WW, Butler B, Barreto A Jr, Smith RG. Evidence for a role of protein kinase-C in His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂-induced growth hormone release from rat primary pituitary cells. *Endocrinology* 1991;129:3337-42.
 37. Mau SE, Witt MR, Bjerrum OJ, Saemark T, Vilhardt H. Growth hormone releasing hexapeptide (GHRP-6) activates the inositol (1,4,5)-triphosphate/diacylglycerol pathway in rat anterior pituitary cells. *J Recept Signal Transduct Res* 1995;15:311-23.
 38. Wren AM, Small CJ, Fribbens CV, Neary N, Ward HL, Seal LJ *et al.* The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinol* 2002;76:316-24.
 39. Pandya N, Mott Friberg R, Bowers CY, Barkan AL, Jaffe CA. Growth hormone (GH) releasing peptide-6 requires endogenous hypothalamic GH-releasing hormone for maximal GH stimulation. *J Endocrinol Metab* 1995;83:1186-9.
 40. Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, Yon L, Fournier A, Vaudry H. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors from structure to functions. *Pharmacol Rev* 2000;52:269-324.
 41. Myata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M *et al.* Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide with 38 residues (PACAP 38). *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:643-8.
 42. Arimura A, Shioda, S. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptors neuroendocrine and endocrine interaction. *Front Neuroendocrinol* 1995;16:53-88.
 43. Hart GR, Gowing H, Burrin JM. Effects of a novel hypothalamic peptide, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on pituitary hormone release in rats. *J Endocrinol* 1992;134:33-41.
 44. Hashizume T, Soliman EB, Kanematsu S. Effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), prostaglandin E₂ (PGE₂) and growth hormone releasing factor (GRF) on the release of growth hormone from cultured bovine anterior pituitary cells in vitro. *Domest Anim Endocrinol* 1994;11:331-7.
 45. Sawangjaroen K, Anderson ST, Curlewis JD. Effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on hormone secretion from sheep pituitary cells in vitro. *J Neuroendocrinol* 1997;9:279-86.
 46. Martínez-Fuentes AJ, Castaño JP, Gracia-Navarro F, Malagón MM. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)38 and PACAP27 activate common and distinct intracellular signaling pathways to stimulate growth hormone secretion from porcine somatotropes. *Endocrinology* 1998;139:5116-5124.
 47. Gahete MD, Durán-Prado M, Luque RM, Martínez-Fuentes AJ, Quintero A, Gutiérrez-Pascual E *et al.* Understanding the multifactorial control of growth hormone release by somatotropes. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1163:137-153.
 48. Jarry H. Contrasting effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on in vivo and in vitro prolactin and growth hormone release in male rats. *Life Sci* 1992;51:823-30.
 49. Leshin LS, Kraeling RR, Kiser TE. Immunocytochemical localization of the catecholamine-synthesizing enzymes, tyrosine hydroxylase and dopamine- beta-hydroxylase, in the hypothalamus of cattle. *J Endocrinol Invest* 1995;9:175-94.
 50. Iqbal J, Manley TR, Yue Q, Namavar MR, Clarke IJ. Noradrenergic regulation of hypothalamic cells that produce growth hormone-releasing hormone and somatostatin and the effect of altered adiposity in sheep. *Journal of Endocrinology*, v. 17, p. 341-352, 2005.
 51. Borromeo V, Berrini A, Moller F, Secchi C. Inverse control of growth hormone and prolactin in clonidine-stimulated dairy cattle. *J Endocrinol* 1995;2:271-77.
 52. Gaynor PJ, Chapin LT, Lookingland KJ, Tucker HA. Alfa2-Adrenergic receptor-mediated regulation of growth hormone secretion in meal-fed Holstein steers. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;204:318-22.
 53. Gaynor PJ. 5-hydroxytryptaminergic receptor-mediated regulation of growth hormone secretion in Holstein steers occurs via alpha 2-adrenergic-dependent and independent mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:355-61.
 54. West CR, Gaynor PJ, Lookingland KJ, Tucker HA. Regulation of growth hormone-releasing hormone and somatostatin from perfused, bovine hypothalamic slices. I. Alfa2-adrenergic receptor regulation. *Domest Anim Endocrinol* 1997;14:334-48.
 55. Soyoola EO, Burgess MF, Bird RC, Kempainen RJ, Williams JC, Sartin JL. Neurotransmitter receptor agonists regulate growth hormone gene expression in cultured ovine pituitary cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;207:26-33.

56. McMahon CD, Chapin LT, Lookingland KJ, Tucker HA. Stimulation of dopamine D1 receptors increases activity of periventricular somatostatin neurons and suppresses concentrations of growth hormone. *Domest Anim Endocrinol* 1998;15:257-265.
57. Radcliff RP. Thyrotropin-releasing hormone mediates serotonin-induced secretion of GH in cattle. *Domest Anim Endocrinol* 2003;24:137-53.
58. Spencer GS, Aitken WM, Hodgkinson SC, Bass JJ. Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion in sheep. V. Growth hormone releasing factor and thyrotrophin releasing hormone. *Domest Anim Endocrinol* 1992;115:115-23.
59. Thomas MG, Gazal OS, Williams GL, Stanko RL, Keisler DH. Injection of neuropeptide Y into the third cerebroventricle differentially influences pituitary secretion of luteinizing hormone and growth hormone in ovariectomized cows. *Domest Anim Endocrinol* 1999;16:159-69.
60. Garcia MR, Amstalden M, Keisler DH, Raver N, Gertler A, Williams GL. Leptin attenuates the acute effects of centrally administered neuropeptide Y on somatotropin but not gonadotropin secretion in ovariectomized cows. *Domest Anim Endocrinol* 2004;26:189-200.
61. McMahon CD, Buxton DF, Elsasser TH, Gunter DR, Sanders LG, Steele BP *et al.* Neuropeptide Y restores appetite and alters concentrations of GH after central administration to endotoxic sheep. *J Endocrinol* 1999;161:333-9.
62. Morrison CD, Daniel JA, Hampton JH, Buff PR, McShane TM, Thomas MG *et al.* Luteinizing hormone and growth hormone secretion in ewes infused intracerebroventricularly with neuropeptide Y. *Domest Anim Endocrinol* 2003;24:69-80.
63. Lucy MC. Functional differences in the growth hormone and insulin-like growth factor axis in cattle and pigs: implications for post-partum nutrition and reproduction. *Reprod Domest Animal* 2008;2:31-9.
64. Daughaday WH. Growth hormone axis-overview-somatomedin hypothesis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:537-40.
65. Leroith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-1? *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:48-52.
66. Katoh K, Shimoguchi R, Ishimata H, Obara Y. Rapid suppressing action of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on GH release from anterior pituitary cells of goats. *Domest Anim Endocrinol* 2004;26:177-88.
67. Convey EM, Tucker HA, Smith VG, Zolman J. Bovine prolactin, growth hormone, thyroxine and corticoid response to thyrotropin releasing hormone. *Endocrinology* 1973;92:471-6.
68. Hodate K, Johke T, Ohashi S. Growth hormone, thyrotropin and prolactin responses to simultaneous administration of human growth hormone-releasing factor and thyrotropin releasing hormone in the bovine. *Endocrinol Jpn* 1985;32:375-83.
69. Ingram CD, Bicknell RJ. Synergistic interaction in bovine pituitary cultures between growth hormone-releasing factor and other hypophysiotrophic factors. *J Endocrinol* 1986;109:67-74.
70. Blanchard MM, Goodyer CG, Charrier J, Dulor JP, Barenton B. Effects of hypothalamic hormones (GRF, TRH, somatostatin) and insulin-like growth factor I on growth hormone secretion from prepubertal male lamb pituitary cultures. *Reprod Nutr Dev* 1987;27:471-80.
71. Schwartz MW, Baskin DG, Kayala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999;69:584-96.
72. Carro E, Seoane L, Senaris R, Casanueva FF, Dieguez C. Leptin increases in vivo GH responses to GHRH and GH-releasing peptide-6 in food-deprived rats. *Eur J Endocrinol* 2000;142:66-70.
73. Roh S, Clarke IJ, Xu R, Goding JH, Loneragan K, Chen C. The in vitro effect of leptin on basal and growth hormone releasing hormone-stimulated growth hormone secretion from the ovine pituitary gland. *Neuroendocrinology* 1998;68:361-64.
74. Barb CR, Yan X, Azain MJ, Kraeling RR, Rampacek GB, Ramsay TG. Recombinant porcine leptin reduces feed intake and stimulates growth hormone secretion in swine. *Domest Anim Endocrinol* 1998;15:77-86.
75. Saleri RA, Giustina C, Tamanini D, Valle D, Burattin A, Wehrenberg WB. Leptin stimulates growth hormone secretion via a direct pituitary effect combined with a decreased somatostatin tone in a median eminence-pituitary perfusion study. *Neuroendocrinology* 2004;79:221-8.
76. Accorsi PA, Munno A, Gamberoni M, Viggiani R, Ambrogio MD, Tamanini C. Role of leptin on growth hormone and prolactin secretion by bovine pituitary explants. *J Dairy Sci* 2007;90:1683-91.
77. Nagatani S, Zeng Y, Keisler DH, Foster DL, Jaffe CA. Leptin regulates pulsatile luteinizing hormone and growth hormone secretion in the sheep. *Endocrinology* 2000;141:3965-75.
78. Zieba DA, Amstalden M, Morton S, Gallino JL, Edwards JF, Harms PG. Effects of leptin on basal and GHRH-stimulated GH secretion from the bovine adenohypophysis are dependent upon nutritional status. *J Endocrinol* 2003;178:83-9.
79. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. 7th ed. New York: Oxford University Press; 1996.
80. Estienne MJ, Schillo KK, Gree MA, Hileman SM, Boling JA. N-methyl-D-,L- aspartate stimulates growth hormone but not luteinizing hormone secretion in the sheep. *Life Sci* 1989;44:1527-33.
81. Shahab M, Nusser KD, Griel LC, Deaver DR. Effect of a single intravenous injection of N-methyl-D,L-aspartic acid on secretion of luteinizing hormone and growth hormone in Holstein bull calves. *J Endocrinol* 1993;5:469-73.
82. Spencer GSG, Berry CJ, Bass JJ. Neuroendocrine regulation of growth hormone secretion in sheep. VII: Effects of GABA. *Regul Pept* 1994;52:181-6.
83. McMahon CD, Radcliff RP, Lookingland KJ, Tucker HA. Neuroregulation of growth hormone secretion in domestic animals. *Domest Anim Endocrinol* 2001;20:65-87.
84. Bogart R, Ampy FR, Anglemier AF, Johnston Jr WK. Some physiological studies on growth and feed efficiency of beef cattle. *J Anim Sci* 1995;22:993.
85. Gorewit RC. Pituitary thyroid and adrenal response to Clonidine in dairy cattle. *J Endocrinol Invest* 1981;4:135-39.
86. West CR, Lookingland KJ, Tucker HA. Regulation of growth hormone-releasing hormone and somatostatin from perfused, bovine hypothalamic slices.II. Dopamine receptor regulation. *Domest Anim Endocrinol* 1997;14:349-57.
87. Wheaton JE, Al-Raheem SN, Massri YG, Marcek JM. Twenty-four hour growth hormone profiles in Angus steers. *J Anim Sci* 1986;62:1267-72.
88. Webster JR, Corson ID, Littlejohn RP, Stuart SK, Suttie JM. Effects of season and nutrition on growth hormone and insulin-like growth factor-I in male red deer. *Endocrinology* 1996;137:698-704.