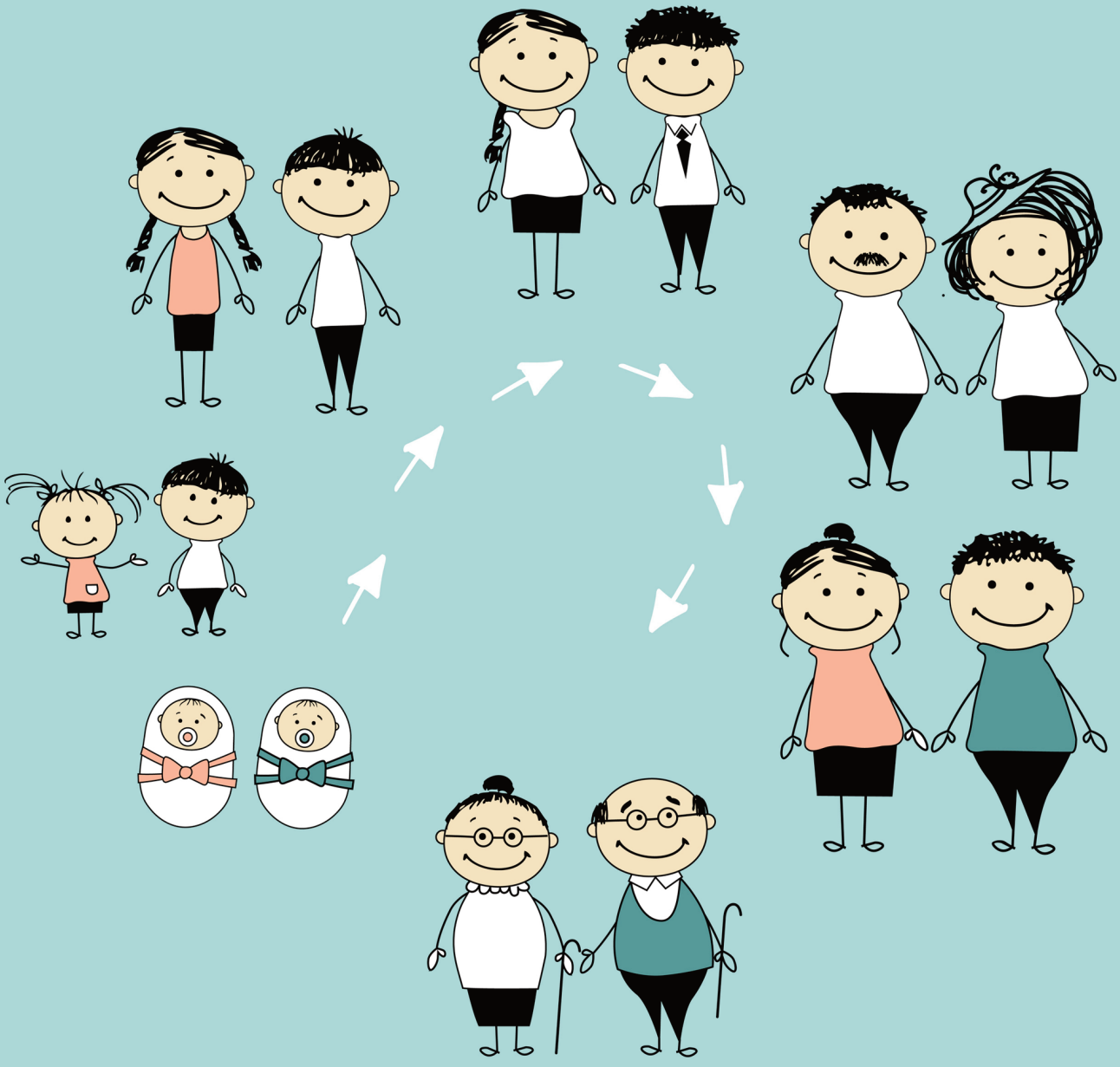
numéro 27

la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie



La GH (growth hormone) ou hormone de croissance, « ange ou démon » ?

Stimulation de sa synthèse par des composés bio-actifs naturels : Une alternative aux traitements pharmacologiques ?

Dr Jacques Bassier

Introduction

« Ange ou démon », « fontaine de jouvence ou apprenti sorcier », que n'entend-on pas à propos de l'hormone de croissance que l'on appelle en anglais Growth Hormone et que l'on devrait appeler en français, somatotropine.

C'est une hormone dont souvent la fonction est mal comprise, ne voyant en elle qu'un rôle majeur sur la croissance staturale avec ses expressions pathologiques, nanisme et acromégalie.

Le « scandale de l'hormone de croissance », son utilisation très encadrée, font que de nombreuses situations, où l'on pourrait réfléchir à son utilité, sont aujourd'hui ignorées.

Sécrétée tout au long de la vie, avec un maximum lors de la croissance, elle ne cesse de diminuer une fois que cette dernière est terminée.

La question est de savoir si c'est un phénomène adaptatif ou un processus pathologique !

Au delà de la prise de position, il semble aujourd'hui que certaines situations où l'homéostasie de la balance anabolisme/catabolisme cellulaire est mise à mal, où le catabolisme prédomine, une stimulation de la somatotropine pourrait avoir un intérêt dans le cadre d'une amélioration de la santé.

Le sommeil, le stress, l'exercice physique et l'alimentation comme nous le verrons sont des stimulants de la somatotropine, au même titre que certains composés bio-actifs naturels.

Ces composés naturels pourront être utilisés à certains moments de la vie, dans le cadre d'un accompagnement médical, pour retrouver un état de santé optimal ou lutter contre l'installation d'un syndrome de fragilité trop souvent concomitant au vieillissement.

1. Rappel : biogénèse et rôles de la somatotropine (GH) et de la somatomédine C (IGF-1)

• Biogénèse :

La somatotropine est un polypeptide de 191 aminoacides sécrétée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse selon un régime pulsatile.

Sa sécrétion par l'antéhypophyse est, pour l'essentiel, sous le contrôle d'hormones peptidiques sécrétées par l'hypothalamus :

- ➥la GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) ou somatolibérine,
- ➥la SRIF (Somatotropin Release Inhibiting Factor) ou somatostatine.

D'autres hormones stimulent la somatotropine :

- ➥la ghréline centrale et du tractus digestif (surtout fundus de l'estomac),
- ➥les œstrogènes et les androgènes,
- ➥la TRH (la T3 induit l'expression du récepteur à la GH).

La somatotropine va exercer son rôle somatotrope par l'intermédiaire d'un médiateur sécrété notamment par les hépatocytes, l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) ou somatomédine C *(Figure 1)*.

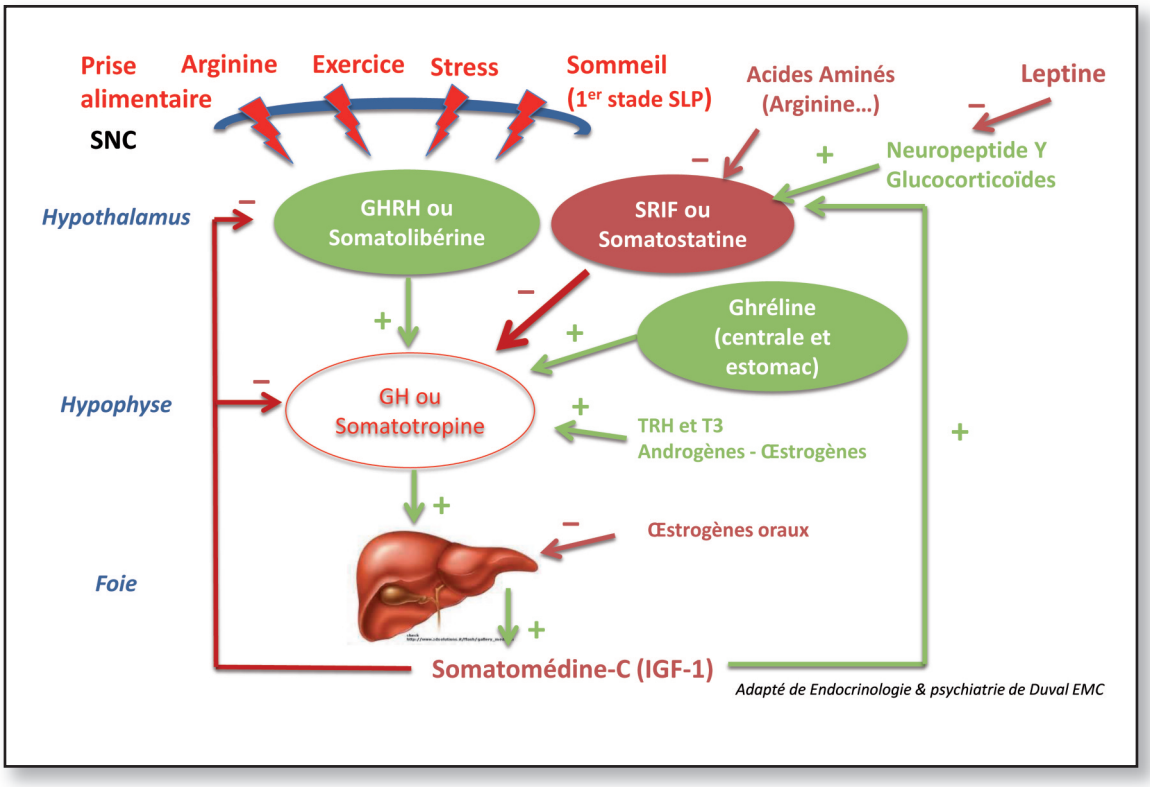


Figure 1 : Axe hypothalamo-hypophyso-somatotrope

Sa concentration dans le plasma présente des pics au cours du nycthémère avec un maximum durant les premières heures du sommeil.

Sa sécrétion qui est maximale à l'adolescence, diminue ensuite progressivement au cours de la vie pour devenir faible chez les personnes âgées *(Figure 2)*.

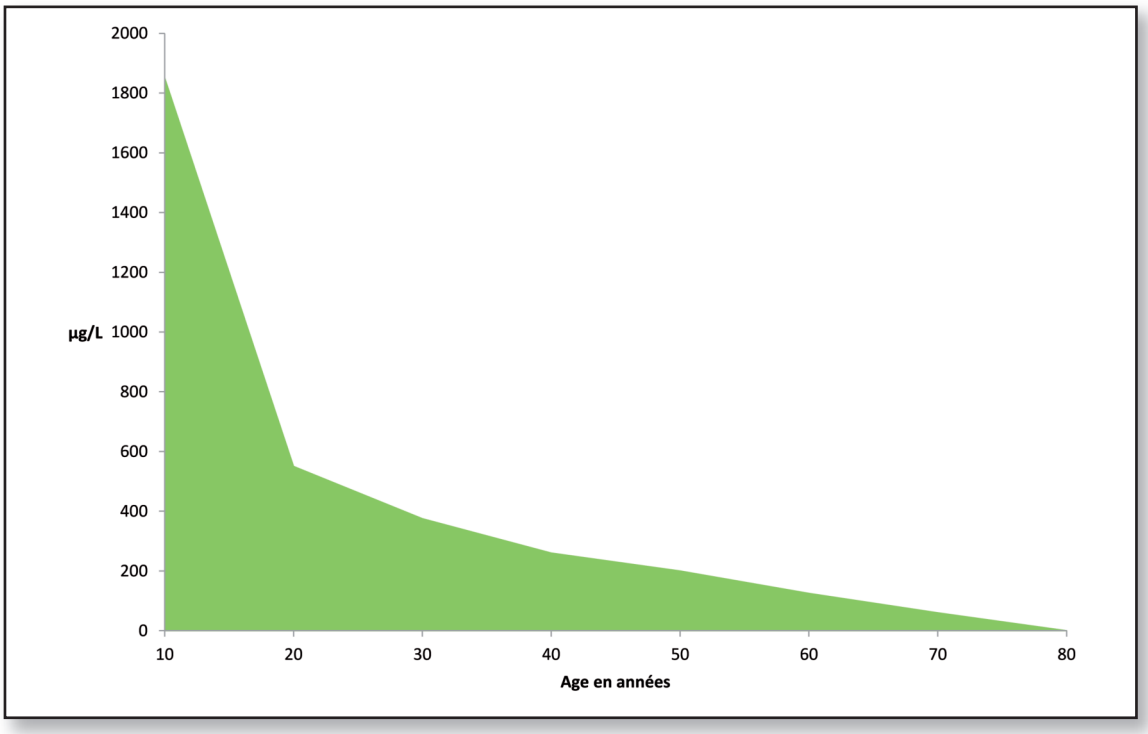


Figure 2 : Déclin de l'hormone de croissance avec l'âge

• Rôles

Il semblerait que le rôle majeur de la somatotropine soit métabolique, dans le but de fournir l'énergie nécessaire aux cellules pour leur croissance et que le rôle proliférateur et donc de croissance soit dévolu à l'IGF-1 ou somatomédine C.

En effet, dans des situations de stress où le catabolisme peut prédominer :

- ➥phase pré-prandiale ou de jeûne (sécrétion de ghréline),
- ➥de stress psychologique (catabolisme cérébral par le cortisol),
- ➥d'exercice physique intense (catabolisme musculaire),
- ➥et en milieu de nuit (baisse post-prandiale de la glycémie et des acides gras circulants).

L'élévation sanguine de la somatotropine va avoir comme conséquence une élévation de la glycémie (effet anti-insuline) et des acides gras circulants (par lipolyse) conduisant à une disponibilité énergétique pour l'anabolisme.

Dans un deuxième temps la somatotropine va permettre, une vingtaine d'heures plus tard, la libération dans le sang d'IGF-1 (surtout hépatique mais aussi par d'autres tissus), facteur de prolifération cellulaire avec comme effets métaboliques :

- ➥une baisse de la glycémie (effet insuline, comme son nom l'indique),
- ➥une lipogenèse,
- ➥une entrée des acides aminés dans les cellules (anabolisme).

2. Importance de la biologie

De part sa pulsatilité la mesure sanguine de la somatotropine, en pratique courante, a peu d'intérêt.

Par contre, connaître le niveau d'IGF-1 et de l'IGF-BP3 (sa principale protéine de transport) est très important.

En effet, la synthèse-sécrétion de l'IGF-BP3 dépend de la GH (IGF-BP3 = reflet plus ou moins du niveau de GH).

De plus l'insuline, qu'il faut doser avec la glycémie pour mesurer le HOMA (reflet de l'insulino-résistance et donc de l'hyperinsulinisme), par baisse de production de la GH, baisse la synthèse de l'IGF-BP3 et ainsi rend plus active la fraction libre d'IGF-1.

Pourquoi est-ce si important ?
L'hyperinsulinisme et l'IGF-1 élevée et libre sont des facteurs incriminés dans la prolifération de cellules cancéreuses, la plupart des cellules cancéreuses exprimant à leur surface des récepteurs à insuline et IGF-1.

En conséquence l'examen clinique avec la mesure du tour de taille (insulino-résistance) et la biologie (IGF-1, IGF-BP3, HOMA et CRP-us) sont des préalables à toute prescription à visée somatotrope.

3. Situations prédisposant à un déficit en somatotropine et en somatomédine C

Toutes les situations où le catabolisme est prépondérant peuvent nécessiter durant un temps plus ou moins long une stimulation de la somatotropine.

Des déficits en somatotropine et en somatomédine C ont été relevés dans diverses conditions :

- ➥Certains polymorphismes génétiques,
- ➥L'âge et la sarcopénie,
- ➥La malnutrition,
- ➥Les maladies inflammatoires chroniques,
- ➥Le catabolisme azoté (lors de certaines sollicitations sportives),
- ➥Les déficits en zinc,
- ➥L'obésité où il semble exister une résistance à la GH (comme la résistance à l'insuline) d'où l'augmentation de la lipogenèse,
- ➥Le diabète de type I,
- ➥L'insuffisance hépatocellulaire,
- ➥Les dysthyroïdies,
- ➥L'insuffisance rénale chronique,
- ➥Les traitements par œstrogènes per os.

La fonte musculaire quelque soit l'origine, post traumatique, alitement prolongé, sarcopénie du vieillissement ou un état cachectique pourrait bénéficier pendant un temps d'une supplémentation à visée stimulante de la GH/IGF-1.

Au delà de ces situations, on peut se poser la question sur l'intérêt que certains portent à l'évaluation des hormones somatotropes dans le maintien d'un bon état de santé tout au long de la vie.
On doit se rappeler, que l'hormone de croissance participe au maintien de la masse maigre, promeut la lipolyse adipocytaire limitant ainsi les graisses viscérales, participe à la régulation du glucose, du système cardio-vasculaire, des capacités aérobies et des fonctions cognitives.

Pour d'autres, le couple GH/IGF-1, aurait un intérêt dans le maintien des tissus de soutien qui participent « aux ravages de l'âge ».
Même si cela peut paraître peu médical et narcissique, le bénéfice santé pourrait être au rendez-vous, pour le muscle, l'os, le cerveau…et la peau !

4. Conséquences possibles d'un déficit en somatotropine et somatomédine C

Les signes cliniques semblent, dans un premier temps, être psychologiques et en lien avec la perte de tissus de soutien :

- ➥Diminution de la sensation de bien-être,
- ➥Labilité émotionnelle,
- ➥Baisse d'énergie,
- ➥Sensation d'isolement social,
- ➥Anxiété,
- ➥Paupières tombantes,
- ➥Affaissement des joues,
- ➥Lèvres minces,
- ➥Muscles minces,
- ➥Ongles avec stries,
- ➥Paume et l'éminence hypothénar atrophiées,
- ➥Corps prématurément vieilli,
- ➥Abdomen affaissé et gras,
- ➥Vergetures sur l'abdomen,
- ➥Affaissement de l'intérieur des cuisses,
- ➥Coussins gras au dessus des genoux,
- ➥Voûte plantaire réduite ou pieds plats,
- ➥Atrophie musculaire de la plante du pied…

Puis ce déficit pourrait « nourrir » des pathologies comme :

- ➥L'obésité,
- ➥Le diabète de type 2,
- ➥Les maladies cardio-vasculaires,
- ➥La dépression,
- ➥L'ostéoporose,
- ➥La sarcopénie,
- ➥Le syndrome de fragilité…

Le questionnaire QUEEN : QUestionnaire d'Evaluation en Endocrinologie est sensible aux premières plaintes cliniques, le ressenti psychologique et « corporel ».
Il doit orienter vers une évaluation plus en profondeur tenant compte de la biologie et des pathologies associées.

5. Prévenir et/ou traiter les déficits en hormones somatotropes : intérêt des composés naturels bio-actifs

Les objectifs sont de stimuler la production et l'action des hormones somatotropes, de protéger les cellules cibles et de ne pas nuire (« primum non nocere »)…

Le choix s'est porté sur des nutriments ayant validé scientifiquement une action augmentant la synthèse de l'hormone somatotropine (GH), par l'intermédiaire de la GHRH (somatolibérine) ou de la SRIF (somatostatine) *(Figure 3)*.

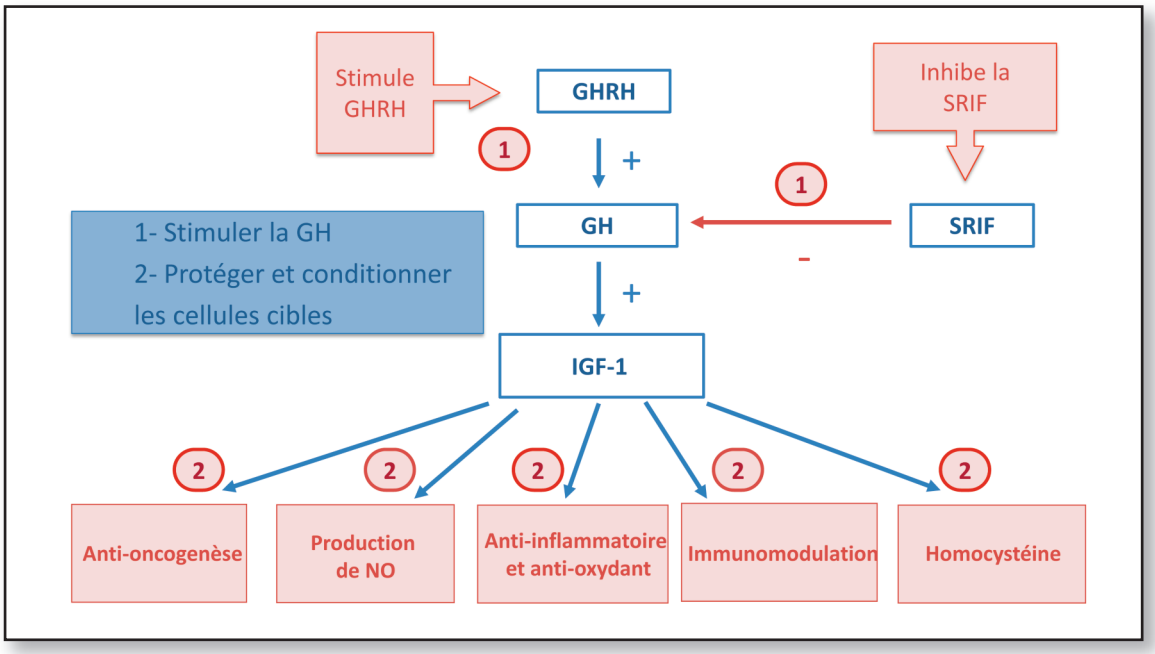


Figure 3 : les cibles biologiques

• L-Arginine

Acide aminé basique, non essentiel reconnu et étudié depuis les années 60 comme étant un « sécrétagogue » et ayant montré son efficacité pour « booster » la GH*(Figure 4)*.

Il stimule la GH par inhibition de la SRIF et par augmentation de l'expression des gènes de la GH.
Il stimule aussi la production de l'oxyde nitrique (NO) (logique de vascularisation nécessaire à l'anabolisme).
Il fait baisser l'homocystéine.
Il semble aussi avoir une action directe anabolisante, sans passer par la GH, par la voie mTOR (PI-3K, AKT).

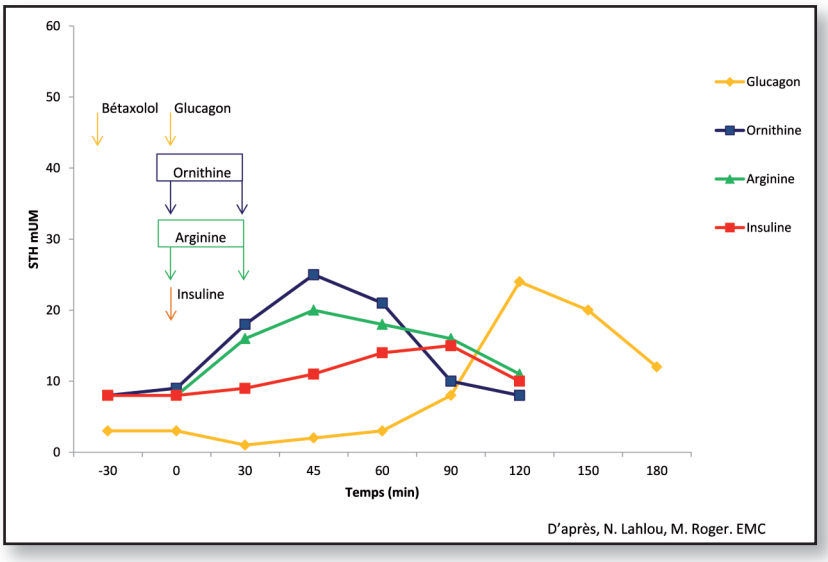


Figure 4 : les cibles biologiques

• L-Glutamine

Nécessaire à la santé des entérocytes, des lymphocytes et macrophages, elle représente 60 % du pool des acides aminés du muscle strié.
Elle augmente la concentration en Leucine des fibres musculaires, Leucine dont on connaît l'importance dans la lutte contre la sarcopénie.
La Leucine est le seul acide aminé avec la Lysine non glucoformateur, servant principalement à la synthèse protéique.
La Glutamine se transforme en Glutamate dans l'intestin et ainsi va servir à la synthèse de Proline (croissance, cicatrisation, collagène), d'Ornithine, de Citrulline et d'Arginine.
Cet effet domino permet une synergie et une amplification des effets anabolisants.

• HMB (béta hydroxy béta méthyl-butyrate)

Il provient du métabolisme de la L-Leucine.
Il semble des plus prometteurs car limite le catabolisme musculaire lors d'une agression, fonte musculaire quelle qu'en soit la raison, états cachectiques (évaluations en cours dans les néoplasies).
On voit ici la difficulté de prise en charge métabolique dans le cancer, la GH semble diabolique et pourtant la cachexie tant redoutée des oncologues l'est plus encore !
L'HMB stimule la voie mTOR (prolifération) et en même temps des sirtuines (anti-inflammatoire, anti-oxydante, mitochondrogenèse,…) *(Figure 5)*.

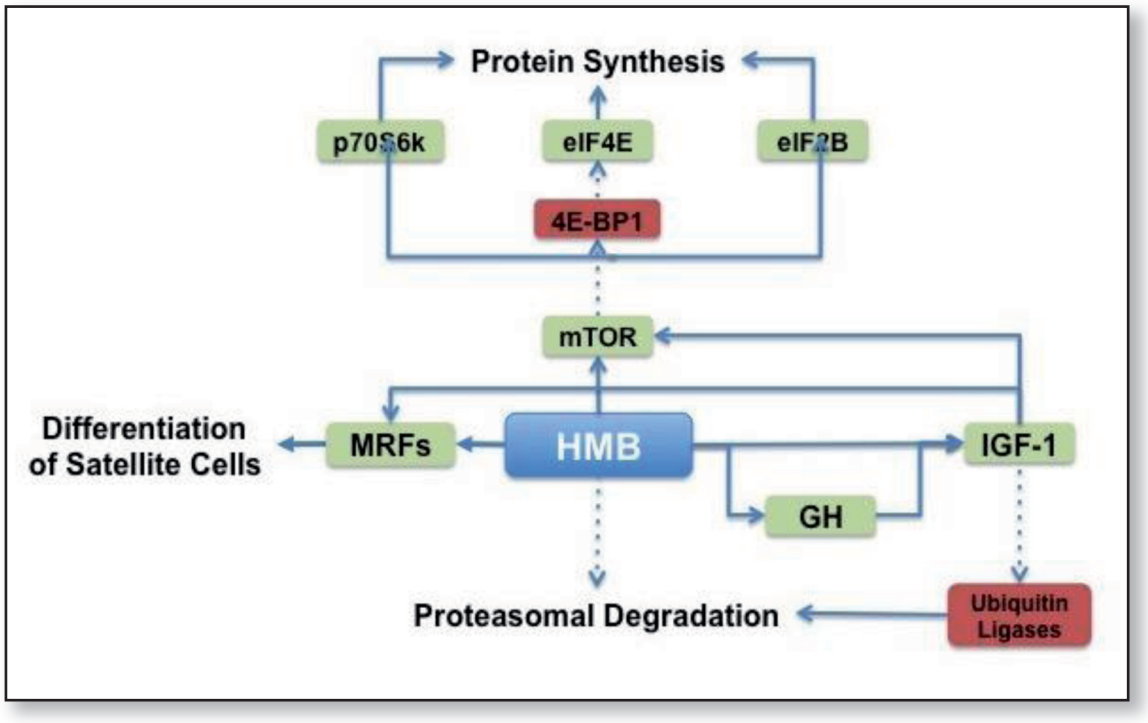


Figure 5 : HMB (béta hydroxy béta méthyl-butyrate) et synthèse protéique

• Citrulline

C'est l'effet domino et synergique qui est recherché avec l'Arginine.
Au delà de sa participation à la synthèse d'Arginine au niveau rénal (vasodilatation et protéosynthèse), la citrulline est alcalinisante et anti-oxydante par l'augmentation de l'expression de l'ARNm des superoxyde dismutase (SOD) et des catalases.

• Ornithine alpha-ketoglutarate (OKG)

La Glutamine et l'Ornithine se lient pour constituer l'OKG.
L'Ornithine alpha-ketoglutarate (OKG) augmente la sécrétion des hormones anabolisantes telle que la GH.
L'OKG a montré un bénéfice anabolique dans des conditions de fonte musculaire, d'hyper-catabolisme et de dénutrition.

• Lysine

Acide aminé essentiel, basique, comme l'Ornithine, la Lysine, l'Arginine et l'Histidine fait partie des « sécrétagogues ».
Elle aussi par l'intermédiaire des voies PI3K-AKT-mTOR, stimule la synthèse des protéines, la prolifération et la croissance cellulaire.

• Zinc

Il semble que la consommation de zinc soit corrélée au taux plasmatique d'IGF-1 *(Figure 6)*.

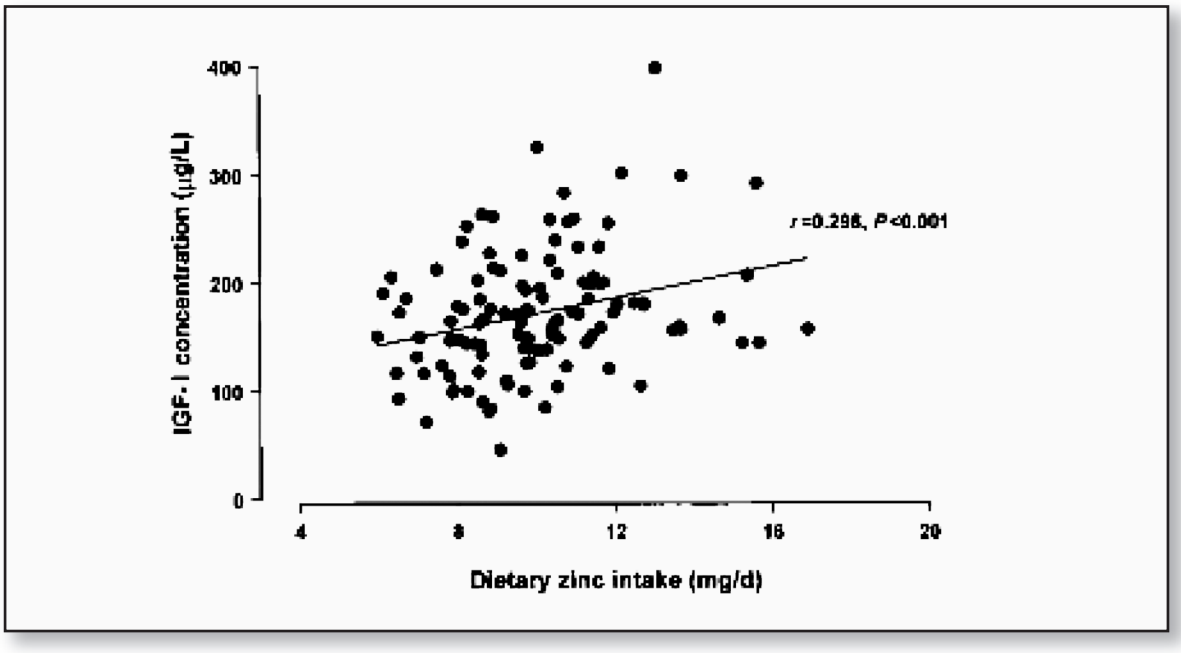


Figure 6 : zinc et IGF-1

• Ginseng

Cette plante utilisée depuis des millénaires pour sa richesse en divers principes actifs a de nombreuses propriétés *(Figure 7)*:

➥Amélioration des capacités physiques,
➥Amélioration des capacités intellectuelles,
➥Immunomodulante,
➥Stimulation de la NO synthase,
➥Anti-oxydant,
➥Anti-inflammatoire,
➥Modulateur hormonal de l'axe hypophyso-corticosurrénalien,
➥Anti-prolifératif
- Pro-apoptotique
- Induction des caspases.

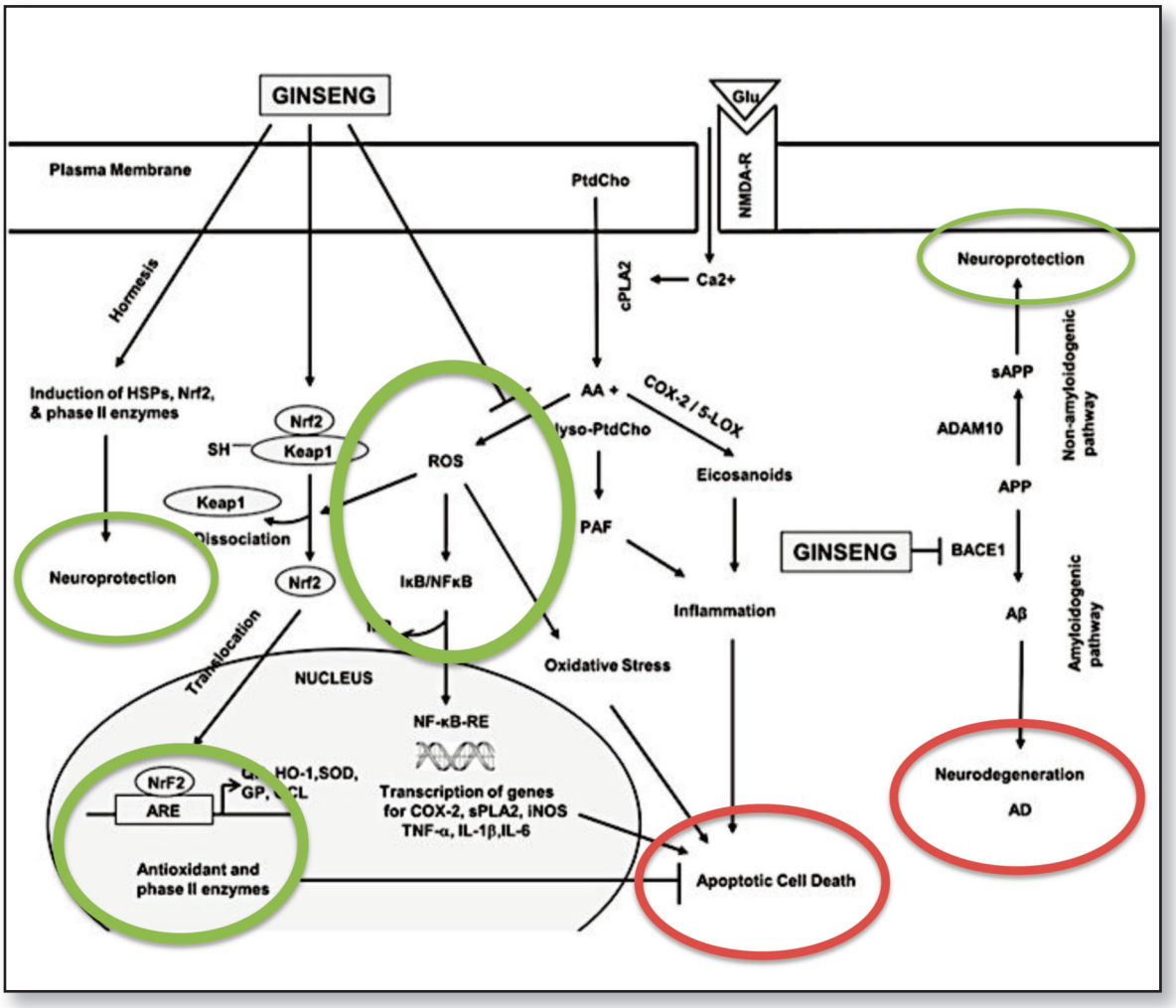


Figure 7 : le ginseng, mode d'action

• Calcium, Vitamine D3, Vitamines B5-6-9-12

Ces vitamines et minéraux complètent la supplémentation dans un souci d'optimiser l'anabolisme osseux, musculaire et de moduler l'homocystéine.

6. En résumé

« Ni ange, ni démon », la somatotropine ou GH ou hormone de croissance, avec semble t-il son exécuteur des tâches prolifératives, la somatomédine C ou IGF-1, participent à l'homéostasie de la vie en veillant sur notre anabolisme cellulaire, en modulant, entre autre, les voies métaboliques.

La vigilance dont nous devons faire preuve devant des situations où le catabolisme nuit à notre santé, l'évaluation clinique et biologique du statut somatotrope, la mise en place de conseils sur le sommeil, l'activité physique, la régularité et l'équilibre individualisé de l'alimentation doivent nous permettre de mieux appréhender ces situations.

La supplémentation s'avérera souvent nécessaire pour retrouver un équilibre de la santé.
Les composés naturels choisis agissant sur les cibles biologiques sont résumés ci-dessous *(Figure 8)*:

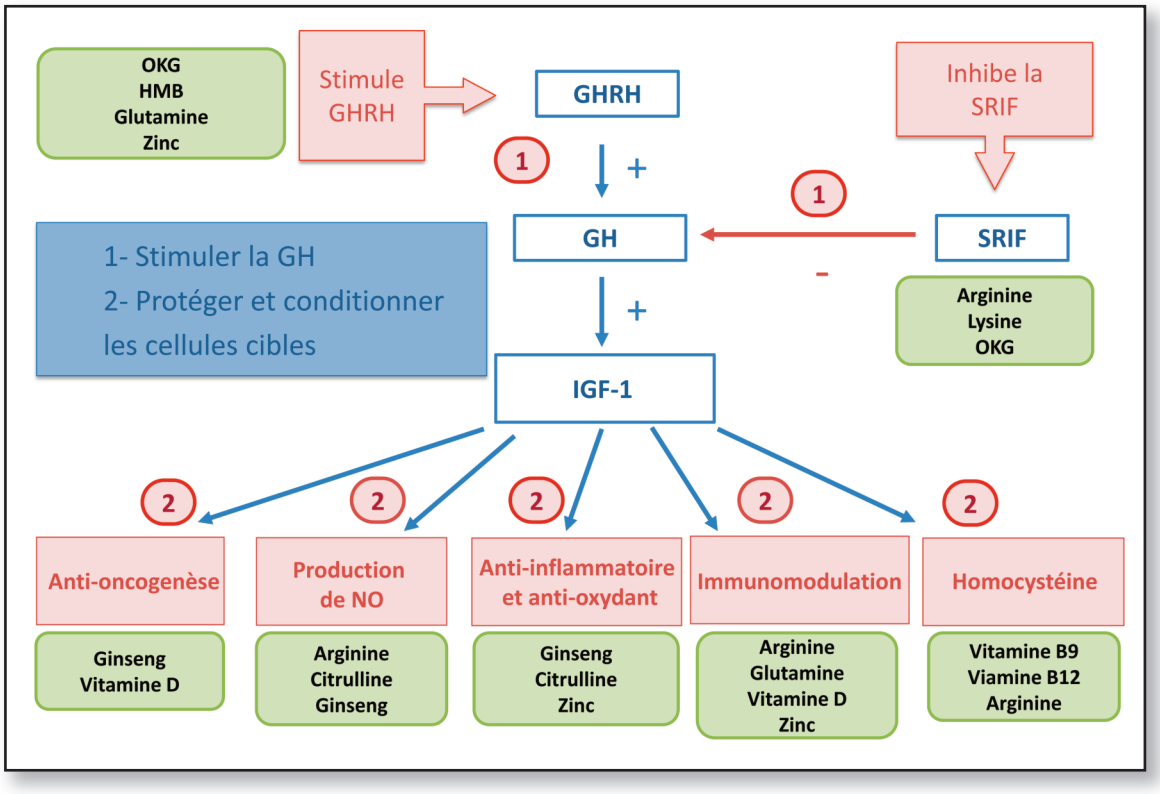


Figure 8 : composés naturels bio-actifs et cibles biologiques

Les mécanismes d'action qui agissent sur la régulation de la GH, hormone de croissance, et de l'homéostasie cellulaire par ces composés bio-actifs, sont résumés dans le tableau *(Figure 9)*:

Effets	Mécanismes	Composés actifs
GH ↗	- Stimulation GHRH - Inhibition SRIF	- Arginine - Lysine - OKG - HMB - Zinc - Glutamine
Homocystéine ↘	- Cycle folate - Cycle homocystéine	- Vitamine B9 - Vitamine B12 - Arginine
Inflammation-oxydation ↘	- Cytokines pro-inflammatoires ↘ - Modulation transcription NF-κB - Enzymes (SOD, glutathion...) ↗ - Piégeur radicaux libres - Modulation signaling redox	- Ginseng - Citrulline - Zinc
Immunomodulation	Modulation des : - Lymphocytes NK - Lymphocytes T reg	- Arginine - Glutamine - Vitamine D - Zinc
Production de NO	Expression : - eNOS - nNOS - iNOSynthétase	- Arginine - Citrulline - Ginseng
Anti-oncogenèse	- Prolifération cellulaire ↘ - Induction des caspases (apoptose) - Modulation Lymphocytes T reg	- Ginseng - Vitamine D

Figure 9 : Tableau récapitulatif des composés bio-actifs et de leurs mécanismes d'action

Cette lettre d'information, dont l'objectif est une meilleure compréhension de l'axe somatotrope, avec pour conséquence la dédiabolisation de l'hormone de croissance, doit permettre une prise en charge précoce et l'amélioration de situations où le catabolisme l'emporte sur l'anabolisme.
Les compléments à base de composés naturels bio-actifs ont toute leur place dans cette stratégie.

BIBLIOGRAPHIE

Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, Barreto de A E, et al. Effect of severe growth hormone deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins and ternary complex formation throughout life. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84:4118-4126.

Akin F, Yaylali GF, Turgut S, Kaptanoglu B. Growth hormone/insulin-like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction. Growth Horm IGF Res. 2009 Jun;19:252-5.

Aversa Z, Bonetto A, Costelli P, Minero VG, Penna F, Baccino FM, Lucia S, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) attenuates muscle and body weight loss in experimental cancer cachexia. Int J Oncol. 2011 Mar;38(3):713-20.

Bae J, Koo J, Kim S, Park TY, Kim MY. Ginsenoside Rp1 Exerts Anti-inflammatory Effects via Activation of Dendritic Cells and Regulatory T Cells. J Ginseng Res. 2012 Oct;36(4):375-82.

Barinaga M, Bilezikjian LM, Vale WW, Rosenfeld MG, Evans RM (1985) Independent effects of growth hormone releasing factor on growth hormone release and gene transcription. Nature 314:279-281.

Barnard R, Waters MJ. The serum growth hormone binding protein: pregnant with possibilities. J Endocrinol 1997; 153:1.
Baumann G. (1991) Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants and binding proteins. Endocrine Rev 12:424-449.

Beaufrère AM, Neveux N, Patureau Mirand P, Buffière C, Marceau G, Sapin V, Cynober L, Meydinal-Denis D. Long-term intermittent glutamine supplementation repairs intestinal damage (structure and functional mass) with advanced age: assessment with plasma citrulline in a rodent model. J Nutr Health Aging. 2014 Nov;18(9):814-9.

Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N et al. Circulating ghrelin levels as a function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. J Clin Endocrinol Investigation 2002 ; 25:RC13-15.

Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. Growth Horm IGF Res 2010; 20:19.

Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. Horm Res 2003; 60:53.

Caufriez A, Frankenne F, Hennen G, Copinschi G. Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. Am J Physiol 1993 ; 265:E572–E577.

Chanson P, Cailleux-Bounacer A, Kuhn JM, et al. Comparative validation of the growth hormone-releasing hormone and arginine test for the diagnosis of adult growth hormone deficiency using a growth hormone assay conforming to recent international recommendations. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:3684.

Chellakooty M, Vangsgaard K, Larsen T, Scheike T, Falck-Larsen J, Legarth J, Andersson AM, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. A longitudinal study of intrauterine growth and the placental growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis in maternal circulation: association between placental GH and fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89:384–91

Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2012; 41:425.

Cormio L1, De Siati M, Lorusso F, Selvaggio O, Mirabella L, Sanguedolce F, Carrieri G. Oral L-citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild erectile dysfunction. Urology. 2011 Jan;77(1):119-22.

Cynober L. Ornithine alpha-ketoglutarate as a potent precursor of arginine and nitric oxide: a new job for an old friend. J Nutr. 2004 Oct;134(10 Suppl):2858S-2862S.

Denley A1, Carroll JM, Brierley GV, Cosgrove L, Wallace J, Forbes B, Roberts CT Jr. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. Mol Cell Biol. 2007 May;27(10):3569-77.

Devine A, Rosen C, Mohan S, Baylink D, Prince RL. Effects of zinc and other nutritional factors on insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 1998 Jul;68(1):200-6.

Eley HL, Russell ST, Baxter JH, Mukerji P, Tisdale MJ. Signaling pathways initiated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Oct;293(4):E923-31.

Ellis AC, Patterson M, Dudenbostel T, Calhoun D, Gower B. Effects of 6-month supplementation with β-hydroxy-β-methylbutyrate, glutamine and arginine on vascular endothelial function of older adults. Eur J Clin Nutr. 2016 Feb;70(2):269-73.
Eugster EA, Pescovitz OH. New revelations about the role of STATs in stature. N Engl J Med 2003; 349:1110.

Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of β-hydroxy-β-methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. Nutrition. 2013 Jan;29(1):29-36.

Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. Nutrition. 2004 May;20(5):445-51.

Frohman LA, Jansson JO. Growth hormone-releasing hormone. Endocr Rev 1986; 7:223.

Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. Endocr Rev 1998; 19:717.

Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, Rotwein PS, Parks JS, Laron Z, Wood WI.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 1989; 86:8083-8087.

Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36:37.

Ham DJ1, Gleeson BG1, Chee A1, Baum DM1, Caldow MK1, Lynch GS1, Koopman R1. L-Citrulline Protects Skeletal Muscle Cells from Cachectic Stimuli through an iNOS-Dependent Mechanism. PLoS One. 2015 Oct 29;10(10):e0141572.

Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. Horm Res 1993; 40:37.

Herrington J, Carter-Su C. Signaling pathways activated by the growth hormone receptor. Trends Endocrinol Metab 2001; 12:252.

Ho Y, Liebhaber SA, Cooke NE. Activation of the human GH gene cluster: roles for targeted chromatin modification. Trends Endocrinol Metab 2004; 15:40.

Honnebier WJ, Swaab DE. (1973). The influence of anencephaly upon intrauterine growth of the fetus and the placenta, and upon gestational length. J Obstet Gyneco Br Common 80:577-588

Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH responses to pharmacological stimuli. J Clin Invest 1996; 97:934.

Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Horm IGF Res 2003; 13:113.

Kaplan SL, Grumbach MM, Shepard TH. The ontogenesis of human fetal hormones. I. Growth hormone and insulin. J Clin Invest 1972 ; 51:3080-3093

Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. Endocr Rev 1992 ; 13:281-298.

Khera M1, Goldstein I. Erectile dysfunction. BMJ Clin Evid. 2011.

Knerr I1, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. J Inherit Metab Dis. 2012 Jan;35(1):29-40.

Knopf RF, Conn JW, Fajans SS, Floyd JC, Guntsche EM, Rull JA. PLASMA GROWTH HORMONE RESPONSE TO INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF AMINO ACIDS. J Clin Endocrinol Metab. 1965 Aug;25:1140-4.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402:656.

Kotronen A, Lewitt M, Hall K, et al. Insulin-like growth factor binding protein 1 as a novel specific marker of hepatic insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4867.

Lahlou N, Roger M. EMC endocrino 2006.

Larnkjaer A1, Ingstrup HK, Schack-Nielsen L, Hoppe C, Mølgaard C, Skovgaard IM, Juul A, Michaelsen KF. Early programming of the IGF-I axis: negative association between IGF-I in infancy and late adolescence in a 17-year longitudinal follow-up study of healthy subjects. Growth Horm IGF Res. 2009 Feb;19(1):82-6.

LeRoith D. IGF-I: panacea or poison? J Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct;95(10):4549-51.

Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammondss RG, Collins C, Henzel WJ, Barnard R, Waters MJ, Wood WI. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. Nature 1987. 330:537.

Leung KC, Ho KK. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. Clin Chim Acta 2001; 313:119.

Livingstone C. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. Clin Sci (Lond). 2013 Sep;125(6):265-80.

Lupu F, Terwilliger JD, Lee K, Segre GV, Efstratiadis A. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth. Dev.Biol. 2001; 229:141–162.

Mak RH, Cheung WW, Roberts CT Jr. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in chronic kidney disease. Growth Horm IGF Res. 2008 Feb;18(1):17-25.

Masahiko Morita et al. Immunol Endocr Metab Agents Med Chem 2013.

Mayo KE, Vale W, Rivier J (1983) Expression, cloning and sequencing of a cDNA encoding human growth hormone-releasing factor. Nature 306:86-88.

Meinhardt UJ, Ho KK. Modulation of growth hormone action by sex steroids. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Oct;65(4):413-22.

Mullis PE. Genetics of GHRH, GHRH-receptor, GH and GH-receptor: its impact on pharmacogenetics. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25:25.

Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36:17.

Murphy LJ. The role of the insulin-like growth factors and their binding proteins in glucose homeostasis. Exp Diabesity Res 2003; 4:213.

O'Connor JC1, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. Cell Immunol. 2008 Mar-Apr;252(1-2):91-110.

Ohlsson C1, Mohan S, Sjögren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O, Jansson JO, Svensson J.The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. Endocr Rev. 2009 Aug;30(5):494-535.

Olinto SC, Adrião MG, Castro-Barbosa T, Goulart-Silva F, Nunes MT. Arginine induces GH gene expression by activating NOS/NO signaling in rat isolated hemi-pituitaries. Braz J Med Biol Res. 2012 Nov;45(11):1066-73.

Ong WY, Farooqui T, Koh HL, Farooqui AA, Ling EA. Protective effects of ginseng on neurological disorders. Front Aging Neurosci. 2015 Jul 16;7:129.

Park BS1, Henning PC, Grant SC, Lee WJ, Lee SR, Arjmandi BH, Kim JS. HMB attenuates muscle loss during sustained energy deficit induced by calorie restriction and endurance exercise. Metabolism. 2013 Dec;62(12):1718-29.

Pellegrini-Bouiller I, Bélicar P, Barlier A, et al. A new mutation of the gene encoding the transcription factor Pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2790.

Pong SS, Chaung LY, Dean DC, et al. Identification of a new G-protein-linked receptor for growth hormone secretagogues. Mol Endocrinol 1996; 10:57.

Procter AM, Phillips JA 3rd, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. Hum Genet 1998; 103:255.

Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. J Transl Med. 2012 Nov 14;10:224.

Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. Trends Endocrinol Metab. 2006 Oct;17(8):328-36.

Rose DP, Vona-Davis L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. Endocr Relat Cancer. 2012 Nov 9;19(6):R225-41.

Salvatori R. Growth hormone and IGF-1. Rev Endocr Metab Disord 2004; 5:15.

Sato T, Ito Y, Nagasawa T. Dietary L-Lysine Suppresses Autophagic Proteolysis and Stimulates Akt/mTOR Signaling in the Skeletal Muscle of Rats Fed a Low-Protein Diet. J Agric Food Chem. 2015 Sep 23;63(37):8192-8.

Shimon I, Taylor JE, Dong JZ, et al. Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation. J Clin Invest 1997; 99:789.

Shimon I, Yan X, Melmed S. Human fetal pituitary expresses functional growth hormone-releasing peptide receptors. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 58:212-214.

Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by {beta}-hydroxy-{beta}-methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. Cancer Res. 2005 Jan 1;65(1):277-83.

Song QH, Xu RM, Zhang QH, Shen GQ, Ma M, Zhao XP, Guo YH, Wang Y. Glutamine supplementation and immune function during heavy load training. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 May;53(5):372-6.

Thissen JP1, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. Endocr Rev. 1994 Feb;15(1):80-101.

Unger RH. The hyperleptinemia of obesity-regulator of caloric surpluses. Cell 2004; 117:145.

Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. JAMA 2000; 284:861.

Voss JW, Rosenfeld MG. Anterior pituitary development: short tales from dwarf mice. Cell 1992; 70:527.

Walrand S. Ornithine alpha-ketoglutarate: could it be a new therapeutic option for sarcopenia? J Nutr Health Aging. 2010 Aug;14(7):570-7.

Waters MJ, Kaye PL. The role of growth hormone in fetal development. GH and IGF Res 2002; 12:137-146.

Wennink JM, Delemarre-van der Waal HA, Schoemaker R, Blauw G, van den Brakern C, Shoemaker J. Growth hormone secretion patterns in relation to LH and estradiol administration throughout normal female puberty. Acta Endocrinol (Copenh) 1991 ; 124:129-135.

Werther GA, Haynes K, Waters MJ. Growth hormone (GH) receptors are expressed on human fetal mesenchymal tissues--identification of messenger ribonucleic acid and GH-binding protein. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Jun;76(6):1638-46.

Wilson JM, Fitschen PJ, Campbell B, Wilson GJ, Zanchi N, Taylor L, Wilborn C, Kalman DS, Stout JR,Hoffman JR, Ziegenfuss TN, Lopez HL, Kreider RB, Smith-Ryan AE, Antonio J. International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). J Int Soc Sports Nutr. 2013 Feb 2;10(1):6.

Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, Andersen JC, Wilson SM, Stout JR, Duncan N, Fuller JC, Baier SM,Naimo MA, Rathmacher J. The effects of 12 weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate free acid supplementation on muscle mass, strength, and power in resistance-trained individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Appl Physiol. 2014 Jun;114(6):1217-27.

Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 1998; 18:147.

Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, Ooi GT, Setser J, Frystyk J, Boisclair YR, LeRoith D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. J Clin.Invest. 2002; 110:771–781.

Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, Chalimoniuk M, Langfort J. Arginine and ornithine supplementation increases growth hormone and insulin-like growth factor-1 serum levels after heavy-resistance exercise in strength-trained athletes. J Strength Cond Res. 2010 Apr;24(4):1082-90.

Zhao TJ, Liang G, Li RL, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107:7467.

physiomance GH-nat

Contribue à la synthèse normale et au métabolisme normal de la GHRH

Association synergique et innovante de 50 mg de ginseng, 3000 mg d'arginine, 500 mg de lysine, 500 mg d'ornithine, 3000 mg de citrulline, 420 mg d'HMB et 3000 mg de glutamine et d'un complexe micronutritionnel.

Analyse nutritionnelle moyenne par sachet :

Extrait de ginseng	50,0 mg
dont ginsénosides	5,0 mg
L-arginine HCl	3000,0 mg
L-lysine	500,0 mg
L-ornithine alpha-cétoglutarate	500,0 mg
L-citrulline	3000,0 mg
HMB	420,0 mg
L-glutamine	3000,0 mg
Calcium	285,0 mg
Zinc	5,0 mg
Vitamine B5	3,0 mg
Vitamine B6	0,7 mg
Vitamine B9	100,0 µg
Vitamine B12	1,3 µg
Vitamine D3 naturelle	2,5 µg

Conseil d'utilisation :

1 sachet par jour, pendant 1 mois minimum. ARSB*

*ARSB : à renouveler si besoin

Précaution d'emploi :

Déconseillé en cas d'antécédents personnels de cancer et d'hyperinsulinisme

Références - Conditionnement

PHY280 - Nut/Pl/As 526/208 - 30 sachets

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé.

I·E·P·P
Institut Européen
de Physionutrition et de Phytothérapie

12/14, Rond-Point des Champs-Elysées - 75008 PARIS - Tél. : 01 53 53 14 08 - Fax : 01 53 53 14 00
E. Mail : info@iepp-eu.com - Site Internet : www.iepp-eu.com

VDOC795 - 01