

Somatostatina

Dr. BAUDILIO MORA MORA*
DR. ERIC MORA MORALES*

SOMATOSTATINA

En el curso de sus investigaciones en búsqueda de un factor liberador de la hormona de crecimiento en el año 1973, Brazeau y col. (8), aislaron un tetradecapéptido que inhibía la liberación de hormona de crecimiento tanto in vivo como in vitro. En una línea de trabajo similar, Schally y cols. (56) en 1975 aislaron un péptido extraído de hipotálamos porcinos con capacidad de inhibir la liberación de hormona de crecimiento. La estructura química de dicha sustancia correspondía también a un tetradecapéptido, idéntico al aislado por el grupo de investigadores inicialmente mencionado:

H-Ala-Glis-Cis-Lis-Asn-Fe-Fe-TripLis-Thr-
Fe-Thr-Ser-Cis-OH.

Posteriormente ha sido sintetizado por varios grupos tanto en la forma lineal como cíclica (8, 19, 31).

La somatostatina sintética preparada por el método de fase sólida (19), presenta la misma potencia comparada con la somatostatina natural y una forma reducida de somatostatina conocida como dihidrosomatostatina (62).

Al igual que otras hormonas hipotálamicas, la somatostatina carece de especificidad filogenética ya que ejerce sus efectos

***Servicio de Endocrinología
Hospital Calderón Guardia*

tanto en el hombre como en animales (8, 30). Su distribución en el sistema nervioso central ha sido posible establecerla empleando las técnicas radioinmunológicas e inmunohistoquímicas en animales de experimentación. De esta manera se ha detectado una alta concentración de esta hormona en la eminencia media en ratas, (9). Esto concuerda con los hallazgos de Pelletier y cols. (45), quienes utilizaron técnicas inmunohistoquímicas para demostrar la presencia de somatostatina en la zona externa de la eminencia media. En material de autopsia en humanos se ha detectado somatostatina en el hipotálamo, tallo cerebral, corteza cerebral, cerebelo, glándula pineal y médula espinal (47). Menores cantidades de somatostatina pueden ser detectadas en otras áreas del cerebro pero en menor cantidad que en el hipotálamo (2).

Mecanismos de acción.

Los mecanismos de acción de la somatostatina no están completamente dilucidados. Se ha demostrado que esta hormona inhibe tanto los niveles basales de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) acumulado en tejido hipofisiario de rata, así como los niveles de cAMP estimulados por prostaglandinas E2 (PGE₂), lo cual es seguido de una disminución en la liberación de hormona de crecimiento y tirotropina. (10, 13). Estos trabajos parecen indicar que la acción de la somatostatina se produce por bloqueo a nivel del CAMP, el cual es responsable de la

iniciación de los procesos secretorios celulares. Sin embargo, los mismos autores han sugerido la posibilidad de que la acción de esta hormona puede tener lugar también en estadios posteriores a la formación del CAMP. Otro mecanismo propuesto es que la somatostatina puede influir en los procesos de exocitosis, probablemente impidiendo la entrada de calcio a la célula. (21).

Acción de la Somatostatina a nivel de la hipófisis

a) Efecto de la somatostatina en la secreción de hormona de crecimiento:

La somatostatina es un poderoso inhibidor de la secreción de hormona de crecimiento tanto in vitro como in vivo en el hombre y en animales. Muchos de los efectos reportados cuando la somatostatina se ha empleado por infusión endovenosa pueden reflejar efectos farmacológicos y no lo que ocurre en situaciones fisiológicas. Sin embargo, en la actualidad existen trabajos en animales (3) indicando que la somatostatina participa en la regulación fisiológica de la liberación de hormona de crecimiento. Hay evidencia que sugiere que esta hormona puede determinar su propia liberación por un mecanismo de asa corta: el aumento en hormona de crecimiento produce liberación de somatostatina hipotalámica, la cual a su vez disminuye la liberación de hormona de crecimiento (11).

Aparentemente la somatostatina no ejerce ningún efecto sobre los niveles basales de hormona de crecimiento en el hombre (40). Esta situación podría ser explicada por la incapacidad de las técnicas de radioinmunoensayos disponibles, para detectar pequeñas variantes de la hormona de crecimiento dentro de los rangos normales o puede ser debido a que la máxima acción de la somatostatina endógena está siendo ejercida en ese momento. (57).

Además, la infusión de somatostatina suprime la respuesta de la hormona de crecimiento a varios estímulos: ejercicio (48), hipoglicemia inducida por insulina (30); administración de L-dopa (59) arginina (58), pentobarbital sódico (8), isoprenalina y clorpromazina (34), monofosfato cíclico de adenosina butírflico (49), estimulación eléc-

trica de los núcleos ventromedial y amigdalóideo basolateral del hipotálamo (41) e hipertermia (65).

Los niveles elevados de hormona de crecimiento en pacientes con acromegalia se suprimen por medio de la infusión de somatostatina (30). Asimismo, la liberación de hormona de crecimiento que ocurre en pacientes con acromegalia a los cuales se les administra hormona hipotalámica liberadora de tiotropina (TRH), también es inhibida por la infusión de somatostatina (27). El efecto de la somatostatina suprimiendo la hormona de crecimiento en acromegálicos es de corta duración, prolongándose sólo por cerca de treinta minutos. (30).

b) Secreción de la tiotropina:

Quizá uno de los aspectos más interesantes con relación a la somatostatina es el hecho de que puede influir en la liberación de otras hormonas, además de la hormona de crecimiento. Se ha demostrado que la infusión de somatostatina inhibe la respuesta de TSH al estímulo por TRH (30). Posteriormente otros investigadores demostraron voluntarios normales que esta inhibición es proporcional a la dosis empleada y por mecanismos no competitivos (58, 63). Un efecto similar fue observado en pacientes con hipotiroidismo primario (18). También, Weeke y cols. (64), demostraron en forma concluyente que la somatostatina inhibe los picos nocturnos de TSH en individuos normales.

Se ha postulado la hipótesis que en ciertas circunstancias la administración de hormona de crecimiento exógena para el tratamiento de niños con deficiencia de dicha hormona puede inducir hipotiroidismo, por supresión de TSH por medio de la somatostatina liberada cuando se administra la hormona somatotropa (35). Estos autores estudiaron un grupo de niños con dicha terapia sin hipotiroidismo previo, el cual se presentó después de la inyección periódica de HGH. Algunos de estos niños regresaron a su condición previa de eutiroidismo cuando la administración de hormona de crecimiento fue suspendida. Por el contrario, posteriormente varios trabajos han demostrado un patrón distinto de respuesta sin la aparición

de hipotiroidismo durante este tipo de terapia (42, 46).

c) *Efecto de la somatostatina en la secreción de Prolactina:*

En los individuos normales la somatostatina aparentemente no tiene ningún efecto sobre los niveles basales de prolactina o sobre su liberación ante estímulo de hipoglucemia inducida por insulina (18, 30). Por otro lado, en pacientes acromegálicos, la infusión de somatostatina no produjo alteraciones significativas en los niveles de prolactina (7). Sin embargo, algunos autores han reportado supresión de niveles basales de prolactina en sujetos normales (17) y en acromegalia. En términos generales, la tesis que prevalece es que la somatostatina no tiene un efecto supresor significativo en la liberación de prolactina.

d) *Efecto de la somatostatina en la secreción de hormona adrenocórticotropa (ACTH):*

El efecto de la somatostatina en los niveles basales de ACTH y los elevados por stress no ha sido significativo analizando las mediciones de cortisol circulante (7,30), o los niveles de ACTH plasmáticos (17). Sin embargo, en pacientes con el Síndrome de Nelson; inadecuada terapia de sustitución post-adrenalectomía o en la insuficiencia suprarrenal crónica, la somatostatina produce una reducción significativa en los niveles de ACTH circulantes (5, 22, 60).

e) *El efecto de la somatostatina en la secreción de las gonadotropinas:*

La secreción basal de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) no se ve afectada por la somatostatina (17, 30, 58). Tampoco está alterada la respuesta a la hormona liberadora de la gonadotropinas (30). Sin embargo, el mismo autor demostró que la pequeña elevación en los niveles de FSH producidos por la administración de TRH sí fueron inhibidos por la somatostatina (30).

Acción de la somatostatina sobre la secreción de insulina y glucagon

Se ha demostrado que la infusión de somatostatina disminuye los niveles basales de insulina en el hombre (1). Un efecto similar sobre la insulina se observa cuando es estimulada por una carga de glucosa (1), arginina (29), glucagon y tolbutamida (24), secretina (20).

La infusión de somatostatina también produce supresión de los niveles de glucagon tanto basales como bajo estímulo (24, 29, 40). Al parecer la somatostatina actúa directamente sobre las células alfa y beta pancreáticas (21).

Inmediatamente que estos efectos de la somatostatina fueron conocidos, la investigación se orientó a elucidar su probable acción en relación a la DIABETES MELLITUS. Se ha postulado que el trastorno fundamental en esta enfermedad no es solamente la alteración en el metabolismo de la insulina, sino que también desempeña un papel importante la excesiva producción de glucagon (61). Por lo tanto, la utilidad de la somatostatina en el manejo de la DIABETES MELLITUS comenzó a investigarse. La infusión de esta hormona reduce los niveles de glucosa en sangre (32) por supresión de la liberación de glucagon. Se ha comprobado que la infusión de somatostatina en pacientes diabéticos insulino-dependientes produce una reducción del 75% de la glucemia (29). Otros autores han estudiado el efecto de la somatostatina en los requerimientos de insulina y glucosa después de las comidas o de la administración de glucosa en diabéticos juveniles, utilizando en esta evaluación el páncreas artificial. En este trabajo, en seis de los siete pacientes, los requerimientos de insulina disminuyeron considerablemente y los picos de glucemia postprandial durante la infusión de la somatostatina fueron menos pronunciados. (43). Se concluye en este trabajo que dicho efecto es probablemente producido por las acciones de la somatostatina sobre el glucagon y la hormona de crecimiento o ambas con acción antagonista de la insulina.

Otros grupos de investigadores han centrado su atención en el papel que podría jugar esta hormona en el tratamiento de la cetoacidosis diabética en la cual el glucagon

desempeña un papel cetogénico importante. Los estudios realizados en este campo indican que la infusión de la somatostatina puede evitar la aparición de cetoacidosis (29), pero no tiene efecto una vez que el cuadro de cetoacidosis se ha producido (38).

En resumen, la utilidad de la somatostatina como arma terapéutica en este tipo de problema, todavía está lejos de ser una realidad. Por otra parte, la comprensión del papel fisiológico de la somatostatina presente en las células D del páncreas (37) y la variación en su concentración cuando existe disfunción pancreática (50), no están aún satisfactoriamente dilucidadas.

Efecto de la somatostatina en el funcionamiento y secreciones del estómago

Se ha logrado demostrar la presencia de somatostatina en el estómago de la rata y porciones superiores intestinales, en cantidades semejantes a las que se encuentran a nivel hipotalámico. (3). Su localización en el estómago ha sido básicamente circunscrita a la mucosa antral cerca de las células productoras de gastrina. (53). El tipo celular productor de la somatostatina en el tracto digestivo es la célula D. (51). El papel fisiológico que desempeña en el estómago lo mismo que en el páncreas no se conoce en su totalidad, pero en estudios realizados con infusiones de somatostatina, sus efectos sobre procesos y secreciones gastrointestinales han quedado bien demostrados.

Esta hormona suprime los niveles basales de gastrina y su respuesta a la ingesta de alimentos en sujetos normales. (14). El mismo autor ha demostrado la supresión de los niveles de gastrina por somatostatina en pacientes con anemia perniciosa y en un paciente con el síndrome de Zollinger-Ellison. La secreción de pepsina y la producción de ácido gástrico también han disminuido por la infusión de somatostatina en animales cuando se producía la estimulación por medio de pentagastrina. (23). Dichas observaciones concuerdan con otras reportadas en humanos. (54).

La administración de somatostatina también ha reducido significativamente los niveles de péptido intestinal vasoactivo

(VIP), en un paciente con el síndrome de Verner Morrison. (39). Asimismo, reduce los niveles de colecistoquinina pancreozimina (33), secretina (15), motilina (14) y polipéptido inhibidor gástrico (GIP), (52).

Efectos de la somatostatina en otros territorios orgánicos

Se ha demostrado que la secreción de renina estimulada por la administración de diuréticos tipo furosemida es bloqueada por la infusión de somatostatina (55). También la producción de amilasa por las células salivales disminuye significativamente cuando se administra dicha hormona. (27).

Aplicaciones clínicas de la somatostatina

El entusiasmo inicial que suscitó el conocimiento de los efectos inhibitorios de la somatostatina sobre múltiples hormonas, ha enfrentado la barrera impuesta por su corta duración de acción y su poca especificidad. La somatostatina tiene una vida media de menos de cuatro minutos, (3) y una administración única en un paciente acromegálico actuaría por sólo 30 minutos. Actualmente tanto en los centros más avanzados de investigación como en las compañías farmacéuticas, se prueban diferentes preparados y análogos de la somatostatina de valor práctico terapéutico. Así, la somatostatina se ha mezclado con sustancias que producen prolongación de su efecto, como la protamina zinc, gelatina, etc.

Por otro lado, varios análogos de la somatostatina han sido preparados sustituyendo o sustrayendo diferentes aminoácidos de la molécula inicial. Recientemente se ha propuesto el análogo triptofano 8 somatostatina que parece tener una potencia 6 a 8 veces mayor que la somatostatina en la supresión de hormona de crecimiento, insulina y glucagon en ratas. (36).

Efectos colaterales de la administración de somatostatina

Hay dos reportes fundamentales sobre efectos colaterales indeseables en humanos.

Besser y cols. en 1975 (6) administraron 3.4 a 6.0 ug/min, de somatostatina por seis horas a sujetos normales. No se observó alteración en los niveles plaquetarios, Sin embargo, describen un trastorno en la agregación plaquetaria. Otros investigadores (44) no reportan alteraciones en la agregación plaquetaria. En el curso de las investigaciones con infusiones de somatostatina en que participé como miembro del grupo del Profesor Reginald Hall, en el Hospital Universitario de Newcastle Upon Tyne, no se observó ningún fenómeno hemorrágico o de otra naturaleza en voluntarios sanos o en pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALBERTI, K.G.M.M.; CHRISTENSEN, S.E.; PRANGE-HANSEN, Aa; IVERSEN, J.; LUNDBAEK, K.; SEYER-HANSEN, K. and ORSKOV, H.: Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *Lancet* 11:1299; 1973.
- 2.- ARIMURA, A.; SATO, H. and COY, D.H.: Radioimmunoassay for GH-release inhibiting hormone. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 148:784; 1975.
- 3.- ARIMURA, A.; SATO, H.; DUPONT, A.; NISHI, N. and SCHALLY, A.V.: Abundance of immunoreactive growth hormone release inhibiting hormone in the stomach and the pancreas of rat. *Federation Proceedings* 34:273; 1975.
- 4.- ARIMURA, A; SMITH, W.D. and SCHALLY, A.V.: Blockade of the stress induced decrease in blood GH by antisomatostatin serum in rats. *Endocrinology* 98:540; 1976.
- 5.- BENKER, G.; HACKENBERG, K.; HAMBURGER, B. and REINWEIN, D.: Effects of growth hormone release inhibiting hormone and bromocryptine (CB 154) in states of abnormal pituitary-adrenal function. *Clinical Endocrinology* 5:187; 1976.
- 6.- BESSER, G.M.; PAXTON, A.M.; JOHNSON, S.A.N.; MOODY, E.J.; MORTIMER, CH.; HALL, R.; GOMEZ-PAN; SCHALLY, A.V.; KASTIN, A.J.; COY, D.H.: Impairment of platelet function by growth hormone-release inhibiting hormone. *Lancet* I: 1166; 1975.
- 7.- BESSER, G.M.; MORTIMER, CH.; CARR, D.; SCHALLY, A.V.; COY, D.H.; EVERED, D.C.; KASTIN, A.J.; TUNBRIDGE, W.M.G.; THORNER, M.O.; HALL, R.: Growth-hormone release inhibiting hormone in acromegaly. *Br. Med. J.* I: 352; 1974.
- 8.- BRAZEAU, P.; VALE, W.; BURGUS, R.; LING, N.; BUTCHER, M.; RIVER, J.; GUILLEMIN, R.: Hypotalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive growth hormone. *Science* 179:77; 1973.
- 9.- BROWNSTEIN, M; ARIMURA, A.; SATO, H.; SCHALLY, A.V. and KIZER, J.S.: The regional distribution of somatostatin in the rat brain. *Endocrinology* 96:1456; 1975.
- 10.- BORGEAT, P.; LABRIE, F.; DROVIN, J.; BELANGER, A.; IMMER, H.; SESTANI, K.; NELSON, V.; GOTZ, M.; SCHALLY, A.V.; COY, D.H. and COY, E.J.: Inhibition of adenosine 3', 5' -monophosphate accumulation in anterior pituitary gland in vitro by growth hormone-release inhibiting hormone. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 56:1051; 1974.
- 11.- BAKER, B.L.; YEN, Y.Y.: The influence of hypophysectomy on the stores of somatostatin in the hypothalamus and pituitary stem. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151:599; 1976.
- 12.- BRAZEAU, P.; RIVIER, J.; VALE, W.; GUILLEMIN, R.: Inhibition of growth hormone-secretion in the rat by synthetic somatostatin. *Endocrinology* 94:184; 1974.
- 13.- BELANGER, A.; LABRIE, F.; BORGEAT, P.; SAVARY, M.; COTE, J.; DROVIN, J.; SCHALLY, A.V.; COY, D.H.; COY, E.J.; IMMER, H.; SESTANI, K.; NELSON, V. and GOTZ, M.: Inhibition of growth hormone and thyrotrophin release by growth hormone release inhibiting hormone. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1:329; 1974.
- 14.- BLOOM, S.R.; MORTIMER, CH.; THORNER, M.O.; BESSER, G.M.; HALL, R.; GOMEZ-PAN, A.; RAY, V.M.; RUSSELL, R.C.G.; COY, D.H. KASTIN, A.J. and SCHALLY, A.V.: Inhibition of gastrin and gastric acid secretion by growth hormone release inhibiting hormone. *Lancet* II: 1106; 1974.
- 15.- BRODEN, G.; SIVITZ, M. and OWEN, O.E.: Somatostatin supresses secretin and pancreatic exocrine secretion, *Science*, 190:163; 1975.
- 16.- BLOOM, S.R.; RALPHS, D.N.; BESSER, G.M.; HALL, R.; COY, D.H.; KASTIN, A.J.

- and SCHALLY, A.V.: Effect of somatostatin on motilin levels and gastric emptying. *Gut* 16:834; 1975.
- 17.— COPINSCHI, G.; LEDERG-MEYER, V.; VARASORO, E.; L'HERMITE, M.; VANHAELST, L.; GOSTEIN, J.; LEDERG, R.; FERY, F.; ROBYN, C.: Pituitary and extrapituitary effects of somatostatin in normal man. *Hormone and Metabolic Research* 8:226; 1976.
 - 18.— CARR, D.; GOMEZ-PAN-A; WEIGHTMAN, D.R.; ROY, V.C.M.; HALL, R.; BESSER, G.M.; THORNER, M.O.; MC NIELLY, A.S.; SCHALLY, A.V.; KASTIN, A.J.; COY, D.H.: Growth hormone-release inhibiting hormone: actions on thyrotrophin and prolactin secretion after thyrotrophin releasing hormone. *Br. Med. J.* III:67; 1975.
 - 19.— COY, D.H.; COY, E.J.; ARIMURA, A.; SCHALLY, A.V.: Solid phase synthesis of growth hormone release inhibiting factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 54:1267; 1973.
 - 20.— DOLLINGER, H.C.; RAPTIS, S. and PFEIFFER, E.F.: Effects of somatostatin on exocrine and endocrine pancreatic function stimulated by intestinal hormones in man. *Hormone and Metabolic Research* 8:74; 1976.
 - 21.— DURAN-GARCIA, S.; JARROUSE, C. and ROSSELIN, G.: Biosynthesis of proinsulin and insulin in newborn rat pancreas. Interaction of glucose, cyclic AMP, somatostatin and sulphonylureas on the (3H) leucine incorporation into immunoreactive insulin. *Journal of Clinical Investigation* 57:230; 1976.
 - 22.— FEHM, H. L.; VOIGT, K. H.; Lang, R.; BEINERT, K. E.; RAPTIS, S.; AND PFEIFFER, E. F.: Somatostatin: a potent inhibitor of ACTH hypersecretion in adrenal insufficiency. *Klinische Wochenschrift* 54: 173; 1976.
 - 23.— GOMEZ-PAN, A.; TUNBRIDGE, W.M.G.; DUNS, A.; HALL, R.; BESSER, G. M.; COY, D. H.; SCHALLY, A. V. AND KASTIN, A. J.: Hypothalamic hormone interaction in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 4: 455; 1975.
 - 24.— GERICH, J. E.; LORENZI, M.; SCHNEIDER, V. AND FORSHAM: Effects of somatostatin on plasma glucose and insulin responses to glucagon and tolbutamide in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 39: 1057; 1974.
 - 25.— GERICH, J. E.; LORENZI, M.; SCHNEIDER, V.; KWAN, C.W.; KARAM, J. H.; GUILLEMIN, R. AND FORSHAM, P. H.: Inhibition of pancreatic glucagon responses to arginine by somatostatin in normal man and in insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 23: 867; 1974.
 - 26.— GERICH, J. E.; LORENZI, M.; BIER, D. M.; SCHNEIDER, V.; TSALIKIAN, E.; KARAM, J.H. AND FORSHAM, P. H.: Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin. Evidence for an essential role of glucagon. *New England Journal of Medicine* 292: 985; 1975.
 - 27.— GOMEZ-PAN, A.; REED, J. D.; ALBINUS, M.; SHAW, B.; HALL, R. BESSER, G-M.; COY, D.H.; KASTIN, A. AND SCHALLY, A. V.: Direct inhibition of gastric acid and pepsin secretion by growth hormone release inhibiting hormone (somatostatin) in cats. *Lancet* I: 888; 1975.
 - 28.— GOMEZ-PAN, A.; EDGAR, W. M.; ABID, F. N.; EVERED, D. C.; HALL, R.; BESSER, G. M.; COY, D. H.; ARIMURA, A.; KASTIN, A.J. AND SCHALLY, A. V.: Effects of growth hormone release inhibiting hormone (somatostatin) on salivary secretion in man. *Clinical Endocrinology* -1977 (en prensa).
 - 29.— GERICH, J. E.; LORENZI, M.; SCHNEIDER, V.; KARAM, J. H.; RIVIER, J. GUILLEMIN, R. AND FORSHAM, P. H.: Effects of somatostatin on plasma glucose and glucagon levels in human diabetes mellitus: pathophysiology and therapeutic implications. *New England Journal of Medicine* 291: 544; 1974.
 - 30.— HALL, R.; BESSER, G. M.; SCHALLY, A. V.; COY, D. H.; EVERED, D. C.; GOLDIE, D. J.; KASTIN, A. J.; Mc NEILLY, A. S.; MORTIMER, CH. PHENEKOS, C.; TUNBRIDGE, W. M. G.; WEIGHTMAN, D. R.: Actions of growth hormone-release inhibiting hormone in healthymen and acromegaly. *Lancet* I: 581; 1973.
 - 31.— IMMER, H. V.; SESTANJ, K.; NELSON, U. R.; GOTZ, M.: Synthesis of somatostatin. *Helvetica Clinica Acta* 57: 730; 1974.
 - 32.— KOERKER, D. J.; RUCH, W.; CHIDEKEL, E.; PALMER, J.; GOODNER C. J.; ENSINCK, J. W. AND GALE, C. C.: Somatostatin hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas. *Science* 184: 482; 1974.
 - 33.— KONTUREK, S. J.; TASLER, J.; OBTULOWICZ, W.; COY, D. H. AND SCHALLY, A. V.: Effect of growth hormone release inhibiting hormone ou hormones stimulating exocrine pancreatic secretion. *Journal of*

Clinical Investigation 58: 1; 1976.

- 34.- KATO, Y.; CHIHARA, K.; Ohgo, S.; MURA, H.: Inhibiting effect of somatostatin on growth hormone release induced by isoprenaline and chlorpromazine in rats. *J. Endocrinol.* 62: 687; 1974.
- 35.- LIPPE, B. M.; VAN HERLE, A. J.; LAFRANCHI, S. H.; ULLER, R. P.; LAVIN, N.; KAPLAN, S.A.: Reversible hypothyroidism in growth hormone deficient children treated with human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40: 612; 1975.
- 36.- LUNDBACK, K.; CHRISTENSEN, S. E.; PRANGE-HANSEN, AA; IVERSEN, J.; Orskov, H.; SEYER-HANSEN, K. ALBERTI, G. M.M. AND WHITE FOOT, R.: Failure of somatostatin to correct manifest diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1: 215; 1976.
- 37.- LUFT, R.; EFENDIC, S.; HOKFELT, T.; JOHANSON, O. AND ARIMURA, A.: Immunohistochemical evidence for the localization of somatostatin like immunoreactivity in a cell population of the pancreatic islets. *Medical Biology* 52: 428; 1974.
- 38.- LUNDBAEK, K. AND PRANGE-HANSEN, A.: Diabetes mellitus and somatostatin. *Danish Medical Bulletin* 24: 1; 1977.
- 39.- LENNON, J. R.; SIRCUS, W.; BLOOM, S. R.; MITCHEL, S. J.; POLAK, J. M.; BESSER, G. M.; HALL, R.; COY, D. H.; KASTIN, A. J.; AND SCHALLY, A. V.: Investigation and treatment of a recurrent vipoma Gut, 16: 821; 1975.
- 40.- MORTIMER, C. H.; CARR, D.; LIND, T.; BLOOM, B. R.; MALLINSON, C. N.; SCHALLY, A. V.; TUNBRIDGE, WMG; YEOMANS, L.; COY, D. H.; KASTIN, A. J.; BESSER, G. M., HALL, R.: Effects of growth hormone release inhibiting hormone on circulating glucagon, insulin and growth hormone in normal, diabetic, acromegalic and hypopituitary patients. *Lancet* 1: 697; 1974.
- 41.- MARTIN, J. B.: Inhibitory effect of somatostatin (SR IF) on the release of growth hormone (GH) induced in the rat by electrical stimulation. *Endocrinology* 94: 497; 1974.
- 42.- MORA, B.; PARKIN, M.; SCANLM, M.F.S.; WEIGHTMAN, D. W. AND HALL, R.: Thyroid status in children receiving exogenous growth hormone. En preparación para *Clinical Endocrinology*.
- 43.- MEISSNER, C.; THUM, C.; BEISCHER, W.; WINKLER, G.; SCHRODER, K. E. AND PFEIFFER, E. P.: antidiabetic action of somatostatin assessed by the artificial pancreas. *Diabetes* 24: 988; 1975.
- 44.- MIELKE, C. H.; GERICH, J. E.; LORENZI, M.; TSALIKIAN, E. RODVIEN, R. AND FORSHAM, P. H.: The effect of somatostatin on coagulation and platelet function in man. *New England Journal of Medicine* 293: 480; 1975.
- 45.- PELLETIER, G.; LABRIE, F.; ARIMURA, A.; AND SCHALLY, A. V.: Electron microscopic immunohistochemical localization of growth hormone release inhibiting hormone (somatostatin) in the rat median eminence. *American Journal of Anatomy* 140: 445; 1974.
- 46.- PARKIN M. AND MORA, B.: Thyroid status in children receiving exogenous growth hormone. Presentado en el Congreso de la Asociación de Pediatría Europea, Cambridge, 1977.
- 47.- PATEL, Y. C.; RAO, K.; REINCHLIN, S.: Somatostatin in human cerebrospinal fluid. *N. Engl. J. Med.* 296: 529; 1977.
- 48.- PRANGE-HANSEN, AA; ORSKOV, H.; SEYER-HANSEN, K.; LUNDBAEK, K.: Some actions of growth hormone-release inhibiting factor. *Br. Med. J.* 3: 523; 1973.
- 49.- PERACCHI, M.; RESCHINI, E.; CANTALAMESA, L.; CATANIA, A. AND GIUSTINA, G.: Inhibitory effect of somatostatin on dibutyryl cyclic AMP -induced insulin and growth hormone release in human subjects. *Metabolism* 3: 321; 1976.
- 50.- PATEL, Y. AND WEIR, G. C.: Increased somatostatin content from streptozotocin diabetic rats. *Clinical Endocrinology* 5: 191; 1976.
- 51.- POLAK, J. M.; PEARSE, A. G. E.; GRIMELIUS, L.; BLOOM, S. R. AND ARIMURA, A.: Growth hormone release inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cell. *Lancet* 1: 1220; 1975.
- 52.- PEDERSON, R. A.; DRYBURGH, J. R. AND BROWN, J. C.: The effect of somatostatin on release and insulinotropic action of gastrin inhibitory polypeptide. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 53: 1200; 1975.
- 53.- RUFENER, C.; Dubois, M. P.; MALAISSE-LAGAE, F. AND ORCI, L.: Immunofluorescent reactivity to antisomatostatin in the gastrointestinal mucosa of the dog. *Diabetología* 11: 321; 1975.

- 54.— RAPTIS, S.; DOLLINGER, H. C.; VON BERGER, L.; SCHLEGEL, W.; SCHROEDER, K. E. AND PFEIFFER, E. F.: Effects of somatostatin on gastrin secretion and gastrin release in man. *Digestion* 13: 15; 1975.
- 55.— ROSENTHAL, J.; RAPTIS, S.; ESCOBAR-JIMENEZ, F.; AND PFEIFFER, E. F.: Inhibition of frusomide induced by hyperrenaemia by growth hormone release inhibiting hormone in man. *Lancet* I: 722; 1976.
- 56.— SCHALLY, A. V.; A.; ARIMURA, A.; REDDING, E. W.; LINTHICUM, G. L.: Isolation of porcine GH-releasing inhibiting hormone. The existence of three forms of GHRIH. *Federation Proceedings* 34: 586; 1975.
- 57.— SNOW, M. H.; SCANLON, M. F.; MORA B.; HEATH, M.; HALL, R.; GOMEZ-PAN, A.: Enviado para su publicación, 1978.
- 58.— SILER, T. M.; VANDERBERG, G.; YEN, SSC; BRAZEAU, P.; VALE, W.; GUILLEMIN, R.: Inhibition of growth hormone release in humans by somatostatin. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 37: 632; 1973.
- 59.— SILER, T. M.; YEN, S. S. C.; VALE, W. AND GUILLEMIN, R.: Inhibition by somatostatin of the release of TSH induced in man by thyrotropin releasing factor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 38: 742; 1974.
- 60.— TYRREL, J. B.; LORENZI, M.; GERICH, J. E. AND FORSHAM, P. H.: Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelsons Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 40: 1125; 1975.
- 61.— UNGER, R. H. AND ORCI, L.: The essential role of glucagon in the pathogenesis of the endogenous hyperglycaemia in diabetes mellitus. *Lancet* I: 14; 1975.
- 62.— VALE, W.; BRAZEAU, P.; RIVIER, C.; BROWN, M.; BOSS, B.; RIVIER, J.; BURGUS, R.; LING, N. AND ROGER, GUILLEMIN: Somatostatin—Recent Progress in *Hormone Research* 365: 31; 1975.
- 63.— WEEKE, J.; PRANGE-HANSEN, AA AND LUNDBAEK, K.: The inhibition by somatostatin of the thyrotrophin response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 33: 101; 1974.
- 64.— WEEKE, H.; PRANGE-HANSEN, AA; AND LUNDBAEK, K.: Inhibition by somatostatin of basal levels of serum thyrotrophin in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 41: 168; 1975.
- 65.— ZIERDEN, E; WAGNER, H.; WUST, G.; BAUMEISTER, G.; HAUSS, W. H.: HGH, corticosteroids, insulin and glucose in serum during excessive hyperthermia and the effect of somatostatin in male volunteers. *Acta Endocrinológica* 193 (Supplement) 73; 1975.