



PEPTIDI OPIOIDI ENDOGENI ED ATTIVITÀ FISICA. PROSPETTIVE DI STUDIO PER L'ATTIVITÀ AGONISTICA

Cinzia Barletta, *Specialista in Endocrinologia - Membro del gruppo di ricerca del Prof. Domenico Scavo, titolare della I Patologia Medica dell'Università di Roma "La Sapienza"*

Il rinvenimento di recettori tissutali per gli alcaloidi oppiacei (Beckett e coll., 1954) ha portato al riconoscimento di una famiglia di neuropeptidi oppioidi endogeni, loro naturali leganti normalmente prodotti dall'organismo (Hughes e coll., 1975; Weber e coll., 1983; Holtt, 1983) ed accrescentisi in particolari situazioni fisiologiche e patologiche (Nakao e coll., 1978; Nakai e coll., 1978). Questi peptidi, molto più potenti della morfina, rivestono un ruolo biologico importante non solo nella regolazione del dolore, ma anche nella modulazione di numerose attività organiche: dal comportamento alimentare e sessuale alle funzioni gonadiche ed alla procreazione, dalla regolazione cardiovascolare e respiratoria a quella immunitaria, dalla dinamica dello stress alla funzione endocrina e metabolica ed alla stessa attività fisica. Per questi motivi non si può prescindere oggi dai neuropeptidi endogeni nella interpretazione dei fenomeni psichici, endocrini, metabolici,

cardiovascolari e respiratori che rendono possibile l'attività agonistica, ne regolano il rendimento e talora possono segnare i limiti in termini di danni funzionali ed organici da essi provocati nell'atleta.

Questa breve rassegna, frutto in parte della nostra esperienza, si propone di riportare le conoscenze attuali sull'argomento, soffermandosi, soprattutto, su quanto attiene all'intervento degli oppioidi endogeni nell'attività fisica, e di prospettare il loro possibile ruolo nella spiegazione della attività agonistica sulla base dei risultati delle prime indagini tuttora in corso.

Dal punto di vista chimico conosciamo oggi tre gruppi di peptidi endogeni, derivanti da almeno tre precursori differenti: le endorfine (α - β - γ) derivanti dalla proopiomelanocortina (POMC), le encefaline (Met e Leu) derivanti dalla proencefalina A, la dinorfina ed altri peptidi connessi derivanti dalla proencefalina B (Eipper e

coll., 1980; Kadikani e coll., 1982; Noda e coll., 1982) (Fig. 1).

La POMC è presente nei neuroni del nucleo arcuato ipotalamico, nella preipofisi (e negli animali anche nella pars intermedia). Nella preipofisi essa viene scissa dapprima in adrenocorticotropina (ACTH) e Beta-Lipotropina (B-LPH); dalla ulteriore frammentazione di questi peptidi traggono origine l'ormone melanocitostimolante (alfa, beta e gamma MSH), la Beta-Endorfina (B-Ep) e la gamma Lipotropina (Gamma-LPH). Questi oppioidi si legano ai recettori μ (Wood, 1982).

Dalla proencefalina A prendono origine la leucina-encefalina (Leu-encefalina) e la metionina-encefalina (Met-encefalina), presenti nel sistema nervoso centrale (soprattutto nel nucleo caudato, nel globo pallido, nella sostanza nigra e nel putamen), ma anche nel midollo spinale, nella

midollare del surrene, nell'intestino (Khachaturian e coll., 1985; Yang e coll., 1977; Lundberg e coll., 1979; Polak e coll., 1977): si legano ai recettori delta e sono coinvolti soprattutto nella neuromodulazione del dolore (Wood, 1982; Terenius L., 1978).

Dalla proencefalina B prendono origine la dinorfina, la alfa-neo-endorfina, la beta-neo-endorfina ed altri peptidi che sono stati rinvenuti in vari tessuti cerebrali umani e soprattutto nell'ipotalamo, nel midollo spinale, nella neuroipofisi (Khachaturian e coll., 1985) e nel feocromocitoma, nel duodeno di maiale, nella midollare surrenale del bovino e nella placenta umana: essi si legano soprattutto ai recettori κ (Oka e coll., 1982; Wood 1982).

Le caratteristiche chimiche e le attitudini funzionali di questi oppioidi non sono ancora completamente conosciute; tutta-

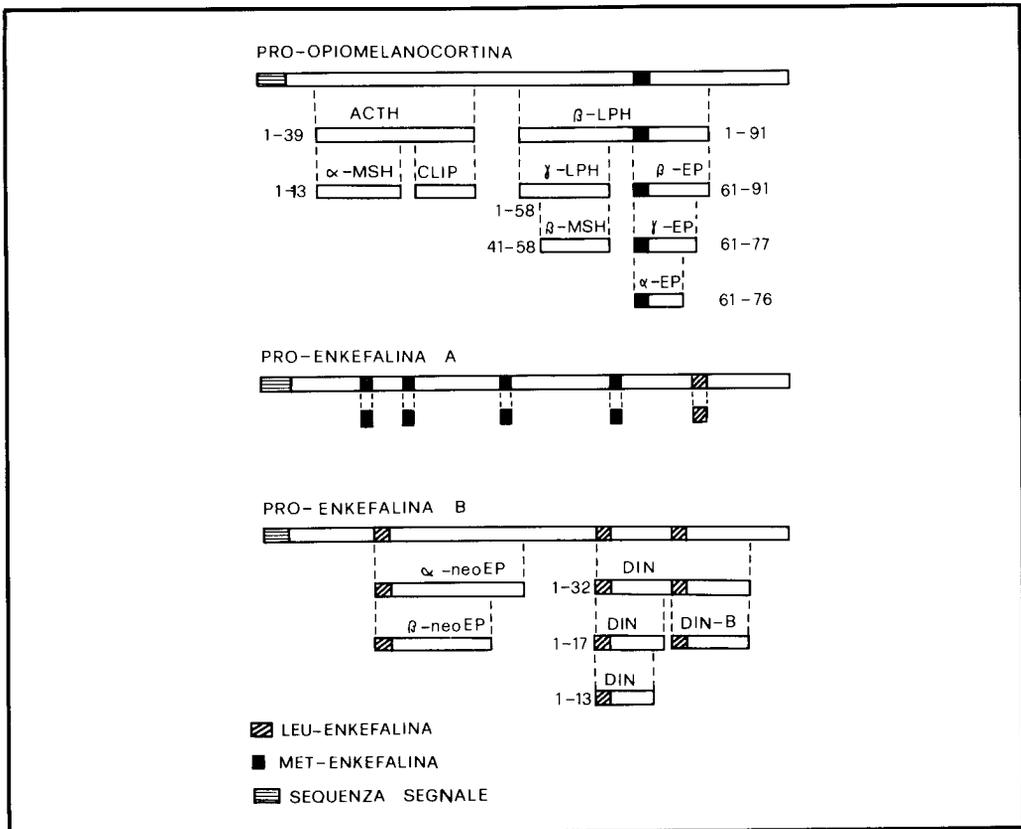


Fig. 1 - Rappresentazione schematica delle tre principali classi dei peptidi oppioidi endogeni. CLIP: Corticotropin-Like-Intermediate Peptide. DIN: Dinorfina. I numeri indicano la catena aminoacida.

via, le nozioni attuali già consentono una prima veduta sistematica sul loro intervento nella economia organica in condizioni fisiologiche ed in alcuni stati patologici.

La Beta-Endorfina plasmatica, che costituisce il principale neuropeptide oppioide presente nel torrente circolatorio, proviene quasi completamente dall'ipofisi anteriore e si comporta come lo ACTH nelle vicende dinamiche, spontanee e provocate, al punto da essere integrata nell'asse ipotalamo-ipofisi-corticossurrene di cui segue le vicissitudini in condizioni fisiologiche e patologiche (Petraglia e coll., 1983; Nakai e coll., 1978). Dotata di attività antalgica venti volte superiore alla morfina (Terenius, 1978) esplica anche importanti attività modulanti nella funzione cardiorespiratoria, metabolica, endocrina, immunologica (Cohen e coll., 1982; Morley, 1981; Reid e Yen, 1981; Blalock e coll., 1985). La B-Ep è anche prodotta nel sistema nervoso centrale e più precisamente nei neuroni del fascio arcuato dell'ipotalamo, dove partecipa – con attività paracrine – alla regolazione dei sistemi di integrazione nervosa del comportamento alimentare e sessuale, dei processi ormonologici, della regolazione cardiorespiratoria. Infine, la B-Ep è presente anche in alcuni tratti del sistema digestivo (intestino, pancreas) (Bruni e coll., 1979; Recant e coll., 1983), dove partecipa al controllo della alimentazione e della nutrizione.

Anche la met-enkefalina è presente nel sistema nervoso (nell'encefalo e nel midollo spinale); inoltre, essa è presente nella midollare del surrene, nell'intestino e negli organi correlati alla gravidanza. Rispetto alla B-Ep, la sua attività si esplica maggiormente nella modulazione locale del dolore (North e coll., 1983).

Meno noti sono i compiti della dinorfina, rinvenuta nel cervello umano, nella ipofisi, nella midollare surrenalica, nella placenta.

Per quanto riguarda gli oppioidi che più ci interessano ai fini del nostro assunto (soprattutto le endorfine e le enkefaline), ad essi sono riconosciute le seguenti pro-

prietà: attività analgesica, capacità di indurre stati simil-catatonici e convulsivi, di regolare la temperatura corporea, di controllare l'appetito, il comportamento sessuale, di inibire la funzione riproduttiva tramite il sistema endocrino, di ridurre la pressione arteriosa, di modulare la risposta allo stress ed il rilascio di neuropeptidi e amine ipotalamiche (GnRH, GHRH, CRH, dopamina), di promuovere alterazioni della memoria, di regolare il respiro, di modulare la risposta immunitaria. Alcune di queste proprietà possono esplicarsi, come vedremo, nel corso della attività fisica in genere e della attività agonistica in particolare. Appare, pertanto, giustificata l'esigenza di approfondire la ricerca in questo campo per ricavarne, da una parte dati indicativi sul rendimento degli atleti, dall'altra parte dati predittivi su la nocività dell'attività agonistica in soggetti particolarmente predisposti.

Meritano menzione a questo proposito alcuni studi – compiuti nell'animale da esperimento e nell'uomo con il dosaggio dei neuropeptidi nel sangue e nei tessuti o con lo studio dei cambiamenti prodotti dalla somministrazione di naloxone, antagonista dei recettori oppioidi tissutali – i quali mostrano la partecipazione degli oppioidi endogeni all'attività fisica. Si è così rilevato che, nell'ambito delle reazioni fisiologiche (cardiovascolari, respiratorie, endocrine, metaboliche) all'esercizio fisico, si inserisce anche la iperproduzione di oppioidi endogeni e si è prospettata l'ipotesi che questi svolgano un ruolo di controllo della funzione cardiorespiratoria e delle risposte ormoniche indotte dall'esercizio stesso (Grossman e coll., 1984; Moretti e coll., 1983b) e che possano persino modulare le risposte organiche allo stress fisico acuto (Moretti e coll., 1983b).

In particolare, si è osservato che in soggetti sani non allenati l'esercizio fisico submassimale al cicloergometro induce un aumento significativo dei livelli plasmatici di ACTH, di B-Ep e di B-LPH e che tale aumento si fa evidente con l'allenamento (Carr e coll., 1981; Grossman e coll., 1981). In queste condizioni anche l'esercizio della corsa, protratto per 20

minuti, promuove aumento di ACTH, B-Ep e di ormone somatotropo (GH) nel plasma (Gambert e coll., 1981).

Anche negli atleti ben allenati l'immunoattività pertinente a B-Ep e B-LPH si accresce nel plasma dopo 30 minuti di corsa, per aumentata secrezione e/o per ridotta degradazione periferica (Farrell e coll., 1982) ed in misura proporzionale all'intensità dell'esercizio, al pari di quanto avviene per altri ormoni (Colt e coll., 1981). In particolare, Colt e coll. (1981) hanno rilevato che una corsa moderata comporta un aumento della B-Ep plasmatica nel 45% dei corridori, mentre una strenua corsa l'aumenta nell'80% dei casi e che l'incremento percentuale della B-Ep è inversamente correlato con gli anni di allenamento.

D'altra parte, in atleti professionisti, sottoposti ad esercizio fisico al cicloergometro, il pretrattamento con naloxone promuove la riduzione significativa dei livelli plasmatici di GH e di prolattina (PRL) e l'aumento di quelli di ACTH e di B-Ep immunoreattiva (Moretti e coll., 1983b). Si è prospettata, pertanto, l'ipotesi che gli oppioidi endogeni modulino le risposte ormoniche all'esercizio fisico ed allo stress fisico acuto (Moretti e coll., 1983a,b).

Si è rilevato, inoltre, che il blocco della sintesi e della secrezione della POMC ipofisaria, mediante alte o basse dosi di desametasone, non impedisce il normale incremento di GH e di PRL da stress fisico ad indicare che tale incremento non è influenzato dalla B-Ep ipofisaria, ma è verosimilmente correlato al contenuto di peptidi oppioidi del sistema nervoso centrale (Moretti e coll., 1983a).

Peraltro, queste vedute non concordano con i risultati di ricerche precedenti (Mayer e coll., 1980; Sutton e coll., 1982) che non avevano evidenziato modifiche del GH e della PRL dopo somministrazione di naloxone nei soggetti allenati ed avevano, pertanto, escluso l'intervento degli oppioidi endogeni nella genesi dell'aumento del GH e della PRL promosso dall'esercizio fisico. Ricerche successive di Grossman e coll. (1984), in soggetti

non allenati e sottoposti a severo impegno al cicloergometro, hanno confermato che il naloxone non incide sui livelli ematici di GH, di glucosio e di lattato, mentre accresce quelli di catecolamine, di cortisolo, di PRL, di FSH, di LH, di renina e di aldosterone: se ne è dedotto che gli oppioidi endogeni esercitano una cronica azione inibente sul rilascio di alcuni ormoni (catecolamine, renina, aldosterone, cortisolo, PRL, FSH, LH).

Per quanto riguarda la dinamica cardio-respiratoria, i dati della letteratura non sono concordi. Negli animali da esperimento, gli oppioidi svolgono un'azione tonica inibitoria sulla ventilazione polmonare (Lawson e coll., 1979; Moss e coll., 1978). Anche nell'uomo si è rilevato che gli oppioidi riducono la ventilazione polmonare (Ayres e coll., 1982). In tal senso depongono anche i risultati delle ricerche di Grossman e coll. (1984) i quali, in soggetti normali sottoposti ad esercizio submassimale e massimale, dopo trattamento con naloxone, hanno rilevato un modesto incremento della ventilazione polmonare. Altri studi, invece, hanno mostrato che con il naloxone la ventilazione polmonare non si modifica in misura significativa (Mc Queen, 1983; Surbey e coll., 1984).

Per quanto riguarda il comportamento neuropsichico, meritano di essere ricordate le indagini di Grossman e coll. (1984) che in soggetti non allenati sottoposti ad esercizio fisico submassimale e massimale, dopo trattamento con naloxone, hanno osservato una più facile, precoce e molesta insorgenza della sensazione di fatica ed un incremento della sonnolenza e della letargia conseguenti al periodo di recupero; non hanno, invece, rilevato modifiche di quelle manifestazioni (gregarismo, imbarazzo, emozione, marcata astenia) che compaiono dopo il severo esercizio e si attenuano nel periodo di recupero.

Poiché il naloxone da solo non produce i suddetti effetti, si è prospettato che la precisione dello sforzo e della stanchezza durante l'esercizio fisico sia modulata da un aumento dei peptidi oppioidi endogeni

(Grossman e coll., 1984). D'altra parte, l'esperienza con il naloxone ha mostrato che i peptidi oppioidi con la loro azione analgesica consentono di ridurre la percezione della sofferenza (fino ad uno stato di indifferenza al dolore) (Jaffe e Martin, 1985) derivante dall'esercizio fisico submassimale. A questo proposito, è significativa la dimostrazione, ottenuta nel ratto, che la percezione del dolore si attenua durante la corsa protratta per un innalzamento della soglia dolorifica, chiaramente riconducibile ad aumentata attività del sistema oppioide in quanto è prevenuto dalla somministrazione di naloxone (Chuang Shyu e coll., 1982). Con queste diverse modalità, i peptidi oppioidi possono migliorare la performance come è indicato dalla riduzione di questa ad opera del naloxone, almeno nello sforzo massimale (Surbey e coll., 1983).

Infine, si è ritenuto di riportare all'aumentata produzione di oppioidi persino la cosiddetta assuefazione alla corsa e la dipendenza psichica derivante dall'attività fisica ripetuta (Farrell e coll., 1982).

Questo ampio dottrinale sull'intervento degli oppioidi nell'attività fisica non appare in tutto applicabile al nostro argomento, che riguarda l'eventuale influenza degli oppioidi sull'attività agonistica. Esso deriva infatti da ricerche compiute, in soggetti allenati o meno, nel corso di esercizi standard (soprattutto al cicloergometro o mediante tratti di corsa), in condizioni sperimentali ed ambientali ben determinate, al di fuori di ogni competitività, cioè in condizioni completamente diverse da quelle in cui si svolge l'attività agonistica. Da questo punto di vista la letteratura è carente: nel corso delle nostre ricerche abbiamo rinvenuto soltanto una breve nota sul comportamento di alcuni ormoni plasmatici durante una corsa competitiva di lunga durata (161 km): in essa viene riportato il marcato aumento dei livelli plasmatici di adrenalina e di dopamina (Bortz e coll., 1981) e viene suggerita la presenza di un'importante integrazione tra sistema nervoso centrale e periferia come risultato di un esercizio fisico ad alto livello.

Siamo stati sollecitati, pertanto, allo

studio del comportamento di alcuni ormoni ipofisari – tra cui la B-Ep e la B-LPH – nel corso di meetings ad alto livello in atleti ben allenati, dediti a competizioni agonistiche comportanti prestazioni diverse non solo per intensità e durata, ma anche per tipo di impegno nervoso, muscolare e metabolico. I primi risultati di queste nostre ricerche (Barletta e coll., 1986) hanno mostrato come in alcune attività agonistiche si ha una evidente attivazione dell'asse ipofiso-corticosurrene, espressa da un aumento significativo dei livelli circolanti di ACTH, di cortisolo, di B-Ep e di B-LPH, a somiglianza di quanto si era visto nelle precedenti e citate ricerche dedicate unicamente all'esercizio fisico.

Abbiamo però rilevato che questo tipo di risposta non si verifica in ogni attività agonistica, ma solo in quelle di resistenza a prevalente impegno aerobico (corsa dei 1.500 m); mentre in prove di potenza, svolgentesi con attività anaerobica-alattacida (lancio del peso e del disco) non abbiamo rinvenuto variazioni significative dei livelli plasmatici dell'ACTH, della B-Ep, della B-LPH e solo un modesto incremento della cortisolemia (Figg. 2-3). Ci è parso pertanto che i differenti patterns ormonici rinvenuti nelle diverse prove agonistiche non possano unicamente ricondursi ai generici meccanismi di stress invocati per ogni esercizio fisico (Fraiole e coll., 1980) e che la reazione ipofiso-surrenalica si manifesti elettivamente nelle attività agonistiche, come le prove di resistenza, le quali, anche per la maggior durata, richiedono una più lunga e assidua applicazione nervosa e muscolare ed una maggiore disponibilità di substrati energetici. In queste prove una maggiore disponibilità di glicocorticoidi surrenalici da una parte può favorire, mediante la neoglicogenesi, l'aumento di substrati energetici e dall'altra parte, mediante l'attività neurostimolante, può promuovere una più vivace attività corticocerebrale. D'altra parte, l'aumento di alcuni peptidi ipofisari (B-LPH, ACTH e la stessa B-Ep) dotati di notevole attività lipolitica (Richter e coll., 1985) può consentire l'aumentata disponibilità di substrati organici ad alto valore energetico.

Ma soprattutto la maggiore dotazione di peptidi oppioidi può assicurare un valido ausilio neuropsichico, in termini di minore percezione della fatica e di analgesia, secondo quanto osservato nell'uomo e nell'animale da esperimento (Grossman e coll., 1984; ChuangShyn e coll., 1982) e migliorare in definitiva la performance dell'atleta, come sembra avvenire nell'esercizio fisico massimale (Surbey e coll., 1983).

Incoraggiati da questi primi risultati abbiamo esteso le ricerche ad un maggior numero di atleti e di specialità atletiche ed abbiamo allargato anche la gamma di indagini endocrino-metaboliche per una migliore comprensione dei fenomeni da noi descritti per primi. E, pur tra molte difficoltà inerenti alle esigenze di una ricerca costosa e alla scarsa disponibilità di soggetti da sottoporre al nostro studio nel corso di attività agonistiche ad alto livello,

la nostra ricerca si allarga e procede con conferme e nuovi risultati tuttora in corso di elaborazione.

I dati finora raccolti ci autorizzano a pensare che, accanto a nuove importanti acquisizioni sulle basi fisiologiche dell'attività agonistica, potremo ottenere anche utili parametri predittivi sulla idoneità e sul rendimento dei singoli atleti e sui rischi che – in particolari categorie di soggetti predisposti e vulnerabili per l'età, il sesso, per particolari condizioni fisiologiche, per riposte tendenze morbose – possano derivare dall'attività sportiva. La disamina delle attività biologiche dei neuropeptidi oppioidi che abbiamo compiuto all'inizio di questa nota deve farci pensare a questi problemi, tanto più che già si sono prefigurati gli effetti favorevoli della ipersecrezione di oppioidi, promossa dall'attività fisica sulla esplicazione dei processi

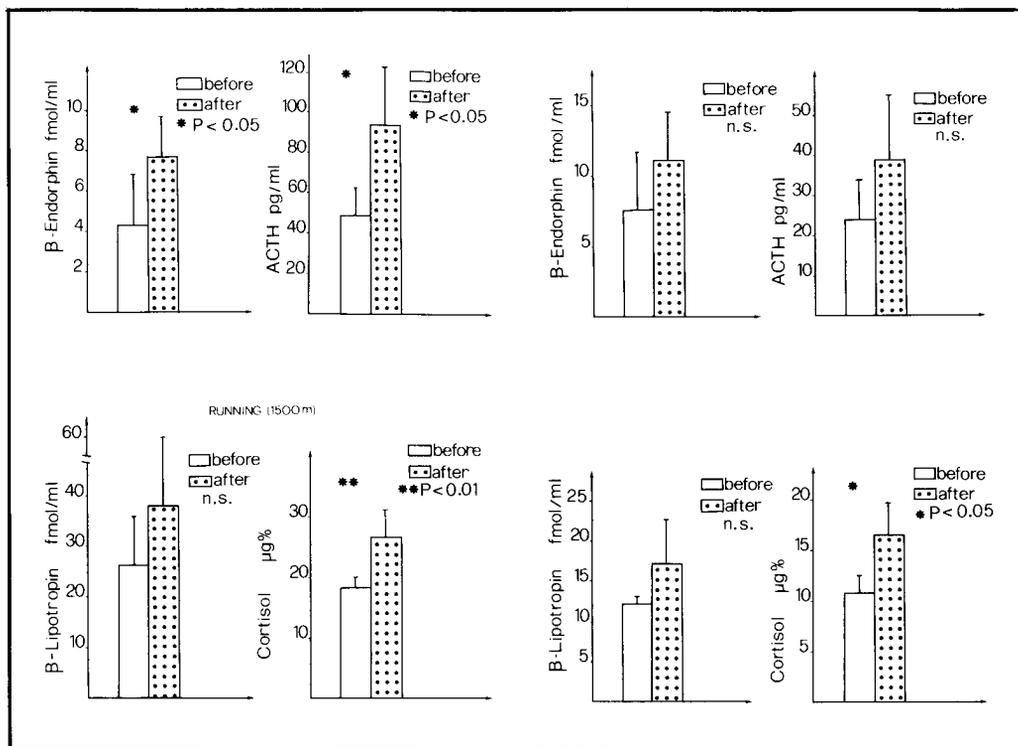


Fig. 2-3 – Livelli circolanti di β-Endorfina, ACTH, β-Lipotropina e cortisolo in condizioni di riposo ed al termine della prestazione agonistica). (Da Barletta C., Scavo D., Spinazzola F., e coll.), Boll. Soc. It. Biol. Sper. In stampa. Presentato nella Seduta S.I.B.S., Roma, del 3-7-1986).

immunologici, della difesa dagli agenti aggressivi (soprattutto dalla neoplasie) (Mathews, 1983; Blalock, 1985) e quelli sfavorevoli che possono riguardare il

sistema endocrino ipotalamo-ipofisogonadi nell'infante e nella donna giovane. (Warren e coll., 1980; Shangold e coll., 1981; Boyden e coll., 1983).

Indirizzo dell'Autore

Dott.ssa Cinzia Barletta
I Patologia Medica
Università di Roma "La Sapienza"
V.le del Policlinico
00161 Roma

Bibliografia

- AYRES J., REES L., LEE T., COCHRANE G. M.: *Intavenous naloxone in acute respiratory failure*. Brit. med. J. 284, 927-928, 1982
- BARLETTA C., SCAVO D., SPINAZZOLA F., PETRAGLIA F., BACCARINI S.: *ACTH, beta-endorphin and beta-lipotropin plasma variations in athletes are related to the energetic characteristic and duration of agonistic performance*. Boll. Soc. It. Biol. Sper. In stampa.
- BECKETT A. M., CASY A. F.: *Synthetic analgesic: stereochemical considerations*. J. pharm. Pharmacol. 6, 986-989, 1954
- BLALOCK J. E., SMITH E. M., MAYER W. J.: *The pituitary-adrenal cortical axis and the immune system*. Clin. in Endocrinol. Metab. 14; 1021-1038, 1985
- BORTZ W. M., ANGIOIN P., MEFFORD I., BOARDER M. N., NAYEE N., BERTZ J. D.: *Catecholamine, dopamine and endorphin levels during extreme exercise*. N. Engl. J. Med. 305, 466, 1981
- BOYDEN T., PAMENTER R. W., STANFORTH P., ROTKIS T., MILMORE J.: *Sex steroid and endurance running in women*. Fertility and Sterility 39, 629-632, 1983
- BRUNI J. F., WATKIUS W. B., YEN S. S. C.: *Beta-endorphin in the human pancreas*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. 49 (4), 649-651, 1979
- CARR D. B., BULLEN B. A., SKRINAR G. S.: *Physical conditioning facilitates the exercise-induced secretion of beta-endorphin and beta-lipotropin in women*. N. Engl. J. Med. 3, 560-563, 1981
- CHUANG SHYU B., ANDERSSON S. A., THOREN P.: *Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats*. Life Sciences 30, 833-840, 1982
- CHOEN M. R., COHEN R. M., PICKAR D., MURPHY D., BUNNEY W.: *Physiological effects of high dose naloxone administration to normal adults*. Life Sciences 30, 2025-2031, 1982
- COLT E. W., WARDLAW S. L., FRANTZ A. G.: *The effect of running on plasma beta-endorphin*. Life Sciences 28, 1637-1640, 1981
- EIPPER B. A., MAINS R. E.: *Structure and biosynthesis of proadreno-corticotropin endorphin and related peptides*. Endocrinol. Rev. 1 (1), 1-27, 1980
- FARRELL P. A., GATES W. K., MAKSUD M. G., MORGAN W. P.: *Increases in plasma beta-endorphin-beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans*. J. Appl. Physiol. 52 (5): 1245-1249, 1982
- FRAIOLI F., MORETTI C., PAOLUCCI D., ALICICCO E., CRESCENZI F., PETRUNIO G.: *Physical exercise stimulates marked concomitant release of beta-endorphins and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in peripheral blood in man*. Experientia 36, 987-989, 1980
- GAMBERT S. R., GERTHWAITE T. L., PONTZER C. H.: *Running elevates plasma beta-endorphin immunoreactivity and ACTH in untrained human subjects*. Soc. Exp. Biol. Med. 168: 1-4, 1981

- GROSSMAN A., BOULOUX P., PRICE P.: *The role of opioid peptides in the hormonal responses to acute exercise in man*. Clin. Science 8: 483-491, 1984
- GROSSMAN A., STRUBBS W. A., GAILLARD R. C., DELIALA G., REES L. H., BESSER G. M.: *Studies on the opiate control of prolactin, GH and TSH*. Clin. Endocrinol. 14: 381-386, 1981
- HOLLT V.: *Multiple endogenous opioids*. T.I.N.S. 6: 24-29, 1983
- HUGHES J., SMITH T. W., KOSTERLITZ H. W.: *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity*. Nature 258, 577-581, 1975
- JAFFE J. H., MARTIN W. R.: *Opioid analgesic and antagonists in the pharmacological basis of therapeutics (55th ed.)* edited by L. S Goodman and A. Gilman. New York: Mc Millan, 245-283, 1975
- KADIKANI H., FURUTANI Y., TAKAHASHI H.: *Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine beta-neoendorphin/dynorphin precursor*. Nature 298, 245-250, 1982
- KHACHATURIAN H., LEWIS M. E., SCHAFFER M. K. H.: *Anatomy of the CNS opioids system*. T.I.N.S. 8, 111-115, 1985
- LAWSON E. E., WALDROP T. G., ELDRIDGE F. U.: *Naloxone enhances respiratory output in cats*. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 47: 1105-1111, 1979
- LUNDBERG J. M., HAMBERG B., SCHILTZBERG M.: *Enkefalin and somatostatin like immunoreactivities in human adrenal medulla and pheochromocytoma*. Proc. Nat. Acad. Sci-ASA 76, 4079-4083, 1979
- MAYER G., WESSEL J., KOBBERLING J.: *Failure of naloxone to alter exercise induced growth hormone and prolactin release in normal men*. Endocrinol. 13, 413-416, 1980
- COHEN M. R., PICKAR R. M., MURPHY, BUNNEY: *Physiological effects of high dose naloxone administration to normal adults*. Life Sciences 30, 2025-2031, 1982
- MATHEWS P. M., FROELICH C. J., SIBBET W. L., BAUKHURST A. D.: *Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin*. J. Immunol. 130: 1658-1662, 1983
- Mc QUEEN D. S.: *Opioid interaction with respiratory and circulatory system*. British Medical Bulletin 39, 77-82, 1983
- MORETTI C., FABBRI A., GNESSI L., BONIFAZIO V., FRAIOLI F.: *Neuroendocrinologia ed esercizio fisico: fattori regolanti la liberazione degli ormoni adenoipofisari da stress*. Minerva Endocrinologica 8: 65-71, 1983 (a)
- MORETTI C., FABBRI A., GNESSI L.: *Naloxone inhibits exercise induced release of PRL and GH in athletes*. Clin. Endocrinol. 18: 135-138, 1983 (b)
- MORLEY J.: *The endocrinology of the opiates and opioid peptides*. Metabolism 130, 195-209, 1981
- MOSS I. R., FRIEDMAN E.: *Beta-endorphin: effects on respiratory regulation*. Life Sciences 23: 1271-1276, 1978
- NAKAO K., NAKAI Y., OKI S.: *Presence of immunoreactive beta-endorphin in normal human plasma. A concomitant release of beta-endorphin with adrenocorticotropin after matyrapone administration*. J. Clin. Invest. 62, 1395-1402, 1978
- NAKAI Y., NAKAO K., OKI S., IMURA H.: *Presence of immunoreactive beta-endorphin in plasma of patient with Nelson's and Addison's disease*. Life Sciences 23: 2239-2298, 1978
- NODA M., FURATANI Y., TAKAHASHI H.: *Cloning and sequence analysis of cDNA for bovine adrenal preproenkefalin*. Nature 295, 202-206, 1982
- NORTH R. A., WILLIAMS J. T.: *How do opiates inhibit neurotransmitter release?* Trends. Neuro. Sci. 8, 337-341, 1982
- OKA T., NEGISHI K., SUDA M.: *Evidence that dynorphin (1-13) acts as an agonist on opioid-K-receptors*. Eur. J. Pharmacol. 77, 137-141, 1982
- PETRAGLIA F., FACCHINETTI F., PERRINI D.: *Simultaneous circadian variations of plasma ACTH, beta-endorphin, LPH and cortisol*. Horm. Res. 17: 147-152, 1983
- POLAK J. M., SULLIVAN S., BLOOM S.: *Enkefalin like immunoreactivity in human gastrointestinal tract*. Lancet 1: 972-974, 1977
- RECAN T., VOYLES N., WADE A., AWOKE S., BHATHENA S. J.: *Studies on the role of opiate peptides in two forms of genetic. Obesity: ob/ob mouse fa/fa rat*. Horm. Metabol. Res. 15, 589-593, 1983
- REID R. L., YEN S. SC.: *Beta-endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans*. J. Clin. End. Met. 52, 594-599, 1981
- RICHTER W. O. and P. SCHWANDT: *Peptide hormones and lipolysis in rabbit adipocytes*. Horm. Metabol. Res. 17, 127-130, 1981
- SHANGOLD M., M. GATZ, B. THYSEN: *Acute effects of exercise on plasma concentrations of prolactin and testosterone in recreational women runners*. Fertility and Sterility 35, 699-702, 1981
- SURBEY G. D., ANDREW G. M., CERVENKO F. W., HAMILTON P. P.: *The effects of naloxone on the performance of intense exercise*. J. Appl. Physiol. 57 (3): 674-679, 1984
- SUTTON J., BROWN R., KEANE G. M.: *The role of endorphin in the hormonal and psychological responses to exercise*. Int. J. Sports. Med. 2: 19-23, 1982
- TERENIUS L.: *Endogenous peptides and analgesia*. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18, 189-204, 1978
- YANG H. Y., HONG J., COSTA E.: *Regional distribution of Leu- and Met-enkefalin in rat-brain*. Neuropharmacology 16: 303-307, 1977
- WARREN M. P.: *The effects of exercise on pubertal progression and reproductive function in girls*. J. Clin. endocr. Metab. 51, 1150-1157, 1980
- WEBER E., EVANS C. J., BERCHAS J. D.: *Multiple endogenous ligands for opioids receptors*. Trends Neur. Sci. 1, 24-26, 1986
- WOOD P. L.: *Multiple opiate receptors: support for unique mu, delta and kappa sites*. Neuropharmacol. 21, 487-497, 1982