

Funkcje poznawcze w zależności od wieku. Wpływu hormonu wzrostu oraz insulinopodobnego czynnika wzrostowego pierwszego

Cognitive functions in dependence on age. Influence of growth hormone and insulin-like growth factor 1

Jarosław Kozakowski

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

Streszczenie

Funkcje poznawcze (np. myślenie, pamięć, wyobraźnia) określają zdolność mózgu do pozyskiwania, przetwarzania i posługiwania się informacją. Uważa się, że przebieg przynajmniej niektórych z nich podlega starzeniu. Wiadomo, że wiele niekorzystnych zmian okresu starzenia zależy od zmniejszającego się wydzielania hormonów, w tym hormonu wzrostu (GH), oraz insulinopodobnego czynnika wzrostowego pierwszego (IGF-1). Na zależność między aktywnością hormonów osi GH/IGF-1 a przebiegiem funkcji poznawczych wskazują obserwacje, że dzieci z zespołem niedoboru GH (GHD) i niskim stężeniem IGF-1 charakteryzują się niedostatkami umiejętności społecznych, wykazują szereg problemów behawioralnych i często odznaczają się gorszą pamięcią oraz trudnością w koncentracji uwagi. U dorosłych z zespołem GHD także stwierdzano rozmaite problemy natury psychospołecznej, zaś zdrowi stulatkowie z wyższym stężeniem IGF-1 odznaczali się sprawniejszym przebiegiem procesów poznawczych w porównaniu do rówieśników z niskimi wartościami tego hormonu. Stwierdzono także, że wyższe stężenie wolnego IGF-1 w średnim wieku związane jest z lepszym późniejszym przebiegiem funkcji poznawczych w okresie starzenia. Jedno z badań, obejmujące 1318 osób w wieku 65 - 88 lat wykazało zależność między stężeniem IGF-1 a wynikami testów dotyczących pamięci i szybkości przetwarzania informacji. Wśród mechanizmów wpływu GH i IGF-1 na procesy poznawcze możliwe jest działanie bezpośrednie i pośrednie GH, a także modulowanie aktywności niektórych neuroprzekaźników w OUN. Choć większość autorów wskazuje na znaczenie omawianych hormonów dla przebiegu funkcji poznawczych to istnieją także prace nie potwierdzające takich obserwacji. Należy jednak sądzić, że utrzymanie prawidłowego stężenia GH i IGF-1 w każdym wieku przyczynia się do optymalnego przebiegu tych procesów. *Geriatrics 2007; 1: 37-44.*

Słowa kluczowe: funkcje poznawcze, hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostowy pierwszy, starzenie

Summary

Cognitive functions (e. g. thinking, memory, imagination) are defined as different ways of experiencing and thinking about the world. At least some of them are believed to be age-dependent. It is known, that unfavorable changes during aging are related to decreased hormone secretion, including growth hormone (GH) and insulin-like growth factor one (IGF-1). Impaired psychosocial functioning and personally development as well as neuropsychological deficits in children with growth hormone deficiency syndrome (GHD) indicate the relationship between GH/IGF-1 activity and cognitive functions. In adults with GHD psychosocial problems and subnormal memory performance have also been seen. In healthy centenarians higher serum IGF-1 levels have been associated with better cognitive performance as well. It has been demonstrated, that higher midlife free IGF-1 may be associated with better late-life cognition. One study that included 1318 subjects aged from 65-88 years old has suggested an association between IGF-1 and information processing speed. The potential mechanisms behind associations between the activity of GH and IGF-1 and measures of cognitive functions may involve direct and

indirect action of GH in the CNS as well as modulation of some neuromediators activity. Although it is generally believed, that GH/IGF-1 axis affects cognitive functioning, some investigators haven't supported a cognitive role for GH. However, accurate GH and IGF-1 levels should be considered as the important factors protecting against cognitive functions impairment. *Geriatrics 2007; 1: 37-44.*

Keywords: cognitive functions, growth hormone, insulin-like growth factor one, aging

W sytuacji szybko postępującego starzenia się społeczeństw, szczególnie krajów wysoko uprzemysłowionych i rozwijających się, coraz większe znaczenie zyskują problemy zdrowotne okresu starzenia i pogorszące jego przebieg. Mają one zawsze swój wymiar indywidualny, ale również i społeczny, a co za tym idzie – ekonomiczny, stawiając coraz większe wymagania dla systemów opieki zdrowotnej. Do problemów tych należy zaliczyć pogarszanie się przebiegu tzw. funkcji (procesów) poznawczych, czy choroby neurodegeneracyjne, np. chorobę Alzheimera (AD) czy chorobę Parkinsona. Zapobieganie ich rozwojowi wymaga dobrej znajomości mechanizmów powstawania, zwłaszcza tych, które można uchwycić we wcześniejszych okresach życia. To bowiem stwarza możliwość podejmowania odpowiednio wcześniej skutecznych działań prewencyjnych czy terapeutycznych.

Funkcje poznawcze to procesy określające zdolność mózgu do pozyskiwania informacji, przetwarzania ich i posługiwania się nimi. Wyróżniamy wśród nich: myślenie, pamięć, postrzeganie, uwagę, wrażenia i wyobraźnię [1]. Myślenie to aktywny proces odzwierciedlający ogólne cechy i współzależności między różnymi elementami rzeczywistości, nakierowany na rozwiązywanie problemów. Pamięć polega na zdolności do zapamiętywania, przechowywania i odtwarzania wrażeń, wyobrażeń czy przemyśleń. Z kolei postrzeganie to odbieranie wielu wrażeń jednocześnie. Są one są następnie w mózgu analizowane i sensownie ujmowane. Uwaga to kierowanie świadomości na jakiś określony przedmiot lub zjawisko. Wrażenia powstają wskutek działania bodźców na poszczególne narządy zmysłów, stąd dzielą się na wzrokowe, dotykowe czy słuchowe. Wyobraźnię określa się samodzielny proces tworzenia obrazów (wyobrażeń) na podstawie minionych spostrzeżeń. Wyobraźnia jest ściśle związana z postrzeganiem, pamięcią, myśleniem, a nawet z uczuciami. Uważa się, że przebieg przynajmniej niektórych funkcji poznawczych może ulegać stopniowemu pogarszaniu się wraz wiekiem. Używane jest pojęcie „inteligencji płynnej” (*fluid intelligence*)

i „inteligencji skryształizowanej” (*crystallized intelligence*). Pierwsza z nich obejmuje takie funkcje jak wnioskowanie niewerbalne, planowanie określonych zachowań, odkrywanie zasad rządzących procesami czy tworzenie koncepcji. Funkcje te uznawane są za podatne na starzenie. Do drugiej kategorii należą procesy, na które wiek nie wywiera wpływu. Są one efektem gromadzenia rozmaitych doświadczeń edukacyjnych i obejmują formalne wnioskowanie werbalne, rozumienie reguł społecznych, itd., w oparciu o generalny zasób wiedzy [2,3].

Starzenie jest okresem postępującego pogarszania się czynności wielu narządów, prowadzącego do utraty zdolności utrzymania homeostazy ustrojowej, początkowo w warunkach stresowych, a następnie w spoczynku. Wiele z niekorzystnych zmian, do których dochodzi w tym okresie życia zależy od zmniejszającego się wydzielania szeregu hormonów, w tym hormonu wzrostu (*growth hormone*, GH), oraz zależnego od niego insulinopodobnego czynnika wzrostowego pierwszego (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1) mediatora wielu działań GH. Stopniowe zmniejszanie się wydzielania hormonu wzrostu zaczyna się już przed 40 r. ż, a w wieku 70 lat spadek ten może sięgać 70%. Obliczono, że u mężczyzn każda kolejna dekada życia przynosi redukcję wydzielania GH o ok. 14% [4]. U kobiet spadek ten jest prawdopodobnie mniej regularny. Zmniejszenie produkcji hormonu wzrostu pociąga za sobą stałe obniżanie się wraz z wiekiem stężenia IGF-1. W siódmej dekadzie życia jest ono o 30-50% niższe aniżeli w wieku 20-30 lat [5].

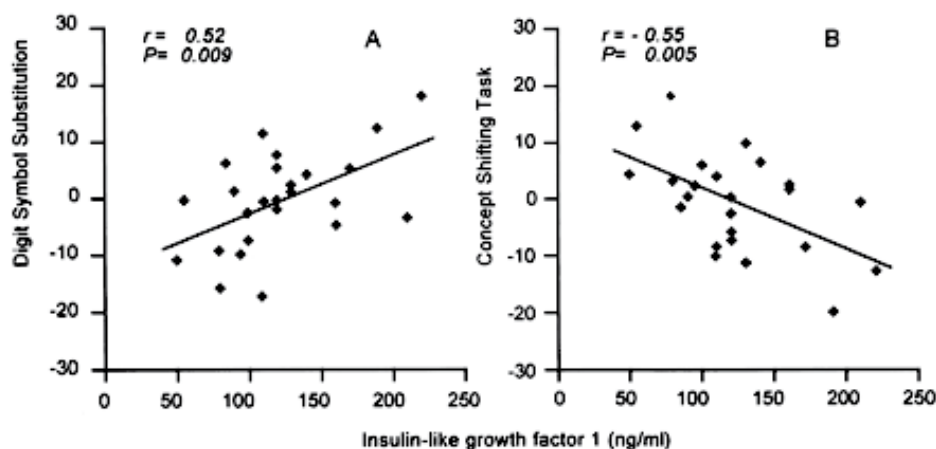
Znaczenie hormonu wzrostu u dorosłych związane jest z jego bezpośrednim oraz pośrednim (przy udziale IGF-1) wpływem na procesy metaboliczne i proliferacyjne. W latach 90-tych minionego wieku opisany został zespół niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych (*Growth Hormone Deficiency*, GHD), który charakteryzuje się m.in. zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała, obniżeniem masy i siły mięśni oraz wydolności fizycznej, miażdżycowym profilem lipidów krwi i wzrostem masy tłuszczu wskutek braku GH i IGF-1 [6].

Doniesienia naukowe w ostatnich latach ogniskują się na wpływie insulinopodobnego czynnika wzrostowego pierwszego na przebieg wspomnianych procesów poznawczych i rozwój chorób neurodegeneracyjnych. Badania typu *cross-sectional* ukazały istnienie zależności między stężeniem IGF-1 we krwi a przebiegiem funkcji poznawczych u dzieci. Stwierdzono, że dzieci z zespołem niedoboru GH, a więc z niskim stężeniem IGF-1, zakwalifikowane do leczenia uzupełniającego mają większe w porównaniu do zdrowych rówieśników trudności w szkole, charakteryzują się niedostatkami odpowiednich umiejętności społecznych i wykazują szereg problemów behawioralnych. Często odznaczają się gorszą pamięcią i trudnością w koncentracji uwagi, co jest powodem gorszych wyników w nauce [7]. Obserwacje te potwierdziło wieloosrodkowe badanie przeprowadzone w USA, które wykazało zaburzenia nastroju i koncentracji uwagi a także szereg problemów natury somatycznej, stany lękowe i depresyjne u dzieci z niedoborem GH. Objawy te ustępowały sukcesywnie w czasie 3 lat leczenia hormonem wzrostu, co wskazuje na centralne działanie neuroendokrynne wywierane przez GH [8]. Badanie przeprowadzone w Kanadzie wśród 86 mężczyzn i 30 kobiet w wieku od 18 do 38 lat z zespołem GHD dowiodło, że w życiu dorosłym u tych chorych nadal występują rozmaite problemy natury psychospołecznej, będące powodem trudności w założeniu rodziny (założyło ją tylko 15 osób z pośród badanych), w uzyskaniu atrakcyjnej pracy (35,4% z nich

było bezrobotnych) czy nawet prawa jazdy [8].

Szereg autorów oceniało wpływ starzenia na przebieg procesów poznawczych w różnych populacjach ludzi zdrowych. Badanie przeprowadzone w grupie 19 zdrowych stulatków wykazało, że osoby z wyższym stężeniem IGF-1 i wyższym wskaźnikiem IGF-1/IGFBP-3 (stosunek IGF-1 do jego najważniejszego białka wiążącego, jest wykładnikiem biodostępności hormonu) odznaczały się sprawniejszym przebiegiem procesów poznawczych w porównaniu do badanych z niższymi wartościami wspomnianych wskaźników. W ocenianej grupie wykazano znamiennej korelację ($r = 0.53$; $P < 0.003$) między wskaźnikiem IGF-1/IGFBP-3 a wynikami testu *Mini Mental State Examination* (MMSE) [9]. Jest to powszechnie używany w badaniach epidemiologicznych kwestionariusz oceniający szereg umiejętności związanych z funkcjami poznawczymi: orientację w czasie i przestrzeni, percepcję, uwagę, zdolność do kalkulowania i do przypominania, możliwości językowe i umiejętność tworzenia konstrukcji wizualnych [10].

Obserwacje dotyczące zależności między stężeniem IGF-1 a przebiegiem procesów poznawczych potwierdzają także inne prace przeprowadzone wśród osób starszych. Np. w grupie 25 mężczyzn w wieku średnio $69,1 \pm 3,4$ lat stwierdzono korelację między stężeniem IGF-1 w surowicy a wynikami testów *Digit Symbol Substitution* (DSS) i *Concept Shifting Task* (CST), oceniającymi szybkość przebiegu procesów



Rycina 1. Liczba punktów uzyskanych w testach *Digit Symbol Substitution* (A) i *Concept Shifting Task* (B) jako funkcja IGF-1 (ng/ml). W obu przypadkach uwzględniono poziom edukacji. (W przypadku B zależność jest ujemna, gdyż test ocenia czas reakcji). Wg [11]

poznawczych i percepcji oraz planowania ruchów (*planning of movement*, Rycina 1.) [11].

Podobną zależność między stężeniem IGF-1 a wynikami testu DSS wykazano w grupie 104 mężczyzn w wieku powyżej 69 (średnio 75) lat. Wprawdzie w badaniu tym nie wykazano znamiennej statystycznie zależności między stężeniem IGF-1 a wynikami innego testu oceniającego szybkość przebiegu funkcji poznawczych - *Trails B*, lecz wydaje się, iż jest to wynikiem nie uwzględnienia w tym wypadku przez autorów poziomu wykształcenia – czynnika istotnie wpływającego na sprawność funkcji poznawczych [12].

Badając związek IGF-1 z przebiegiem rozmaitych procesów biologicznych, w tym funkcji poznawczych należy zwrócić uwagę na istotne znaczenie biodostęp-

nego IGF-1, gdyż tylko niezwiązany hormon może łączyć się z receptorami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Wykładnikiem biodostępnego IGF-1 może być wolny hormon (*free IGF-1*, fIGF-1), albo wspomniany wcześniej wskaźnik IGF-1/IGFBP-3. W ramach jednego z badań epidemiologicznych, które objęło 376 mężczyzn, lekarzy z USA wykazano, że wyższe stężenie fIGF-1 u mężczyzn w średnim wieku (średnio 57 lat) związane jest z lepszym przebiegiem funkcji poznawczych, które oceniano u tych samych osób po ok. 19 latach (w średnim wieku ok. 76 lat) przy pomocy odpowiednich testów (*MMSE*, *East Boston Memory Test*, *Telephone Interview of Cognitive Status* i *Category Fluency Test*) [13]. Wyniki badania przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Ocena funkcji poznawczych u starszych mężczyzn w zależności od stężenia IGF-1 w średnim wieku. Wg [13]

Rodzaj testu	Grupa fIGF-I			Dla wzrostu fIGF-1 o 1 SD ¹	
	Pierwsza	Druga	Trzecia		
Całkowita liczba punktów²					
Po uwzględnieniu wieku (95% CI)	-0.18 (-0.35, -0.02)	0.00 (-0.17, 0.17)	0.0 (ref)	0.09 (0.02, 0.15)	
					P-trend = 0.01 ³
Po analizie wieloczynnikowej (95% CI) ⁴	-0.17 (-0.35, 0.00)	0.01 (-0.16, 0.18)	0.0	0.08 (0.01, 0.15)	
					P-trend = 0.02 ³
TICS					
Po uwzględnieniu wieku (95% CI)	-0.27 (-1.00, 0.46)	0.18 (-0.55, 0.92)	0.0	0.18 (-0.12, 0.48)	
					P-trend = 0.24 ³
Po analizie wieloczynnikowej (95% CI) ⁴	-0.19 (-0.94, 0.57)	0.20 (-0.54, 0.95)	0.0	0.16 (-0.15, 0.46)	
					P-trend = 0.31 ³
Pamięć słowna²					
Po uwzględnieniu wieku (95% CI)	-0.18 (-0.36, -0.01)	-0.02 (-0.20, 0.15)	0.0	0.09 (0.02, 0.16)	
					P-trend = 0.01 ³
Po analizie wieloczynnikowej (95% CI) ⁴	-0.16 (-0.34, 0.02)	-0.02 (-0.19, 0.16)	0.0	0.08 (0.01, 0.16)	
					P-trend = 0.03 ³

¹ SD dla fIGF-I = 0.19 ng/ml (0.025 nmol/liter).

² Całkowita liczba punktów obejmuje łączne wyniki testów: *TICS*, *Category Fluency Test*, natychmiastowe i opóźnione przypomnienie w teście *EBMT*, i opóźnione przypomnienie w teście *10-word list*; Pamięć słowna obejmuje punkty z testów: *EBMT* i *10-word list*.

Jedynie tendencję, przy braku znamiennej zależności między wskaźnikiem IGF-1/IGFBP-3 a wynikami wspomnianych testów autorzy tłumaczą możliwością zdwojonego błędu w przypadku oceny stężenia dwóch elementów: IGF-1 i jego białka wiążącego (IGFBP-3). Niejako przy okazji, analizując dane uzyskane od badanych stwierdzono, że wyższe stężenie wolnego IGF-1 łączy się z ogólnym lepszym stanem zdrowia, gdyż w podgrupie osób z najwyższym stężeniem tego czynnika było znamienne mniej przypadków nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, stanów depresyjnych, a także osób palących tytoń. Inna obserwacja, obejmująca 186 starszych kobiet i mężczyzn w wieku 55-80 lat (populacja *The Rotterdam Study*) wykazała ujemną korelację między stężeniem IGF-1 i wskaźnikiem IGF-1/IGFBP-3 a wynikami testu MMSE [14]. Autorzy wykazali, że wzrost stężenia IGF-1 i wskaźnika IGF-1/IGFBP-3 o 1 SD było związane ze spadkiem ryzyka pogorszenia się przebiegu procesów poznawczych o odpowiednio 35 i 41% w badaniach z zastosowaniem wspomnianego testu. Inne badanie, przeprowadzone na stosunkowo małej liczbie próbie, obejmującej 22 kobiety i mężczyzn w wieku od 65 do 86 lat, u których stężenie IGF-1 zawierało się w niskich wartościach normy również wykazało znamienne korelację między stężeniem IGF-1 a wynikami testu MMSE [15]. Zależności takiej nie znaleziono dla GH, ani wydzielanego spontanicznie, ani też po stymulacji GHRH, choć wskaźniki te wykazywały korelację ze stężeniem IGF-1. W opinii autorów te, oraz inne wyniki wcześniej przeprowadzonych badań mogą świadczyć, że IGF-1 ma większy wpływ na przebieg funkcji poznawczych niż hormon wzrostu. Z drugiej strony inne badanie, oceniające wpływ uzupełniania GH w grupie 34 kobiet i mężczyzn z zespołem niedoboru tego hormonu (GHD) wykazało, że 52-tygodniowe leczenie, które spowodowało wzrost stężenia IGF1 średnio ze 135 ± 59 do 213 ± 77 ng/ml przyniosło znamienne poprawę przebiegu procesów pamięciowych w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, co oceniano przy zastosowaniu komputerowego psychometrycznego testu „*Neurobehavioral Examination System-2*” [16]. U 31 mężczyzn z wielohormonalną niedoczynnością przedniego płata przysadki i 17 z izolowanym niedoborem GH wykazano gorsze zdolności perceptualno-motoryczne i umiejętność zapamiętywania w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych [17]. Jedno z większych badań, obejmujące 1318 kobiet i mężczyzn w wieku od 65 do 88

lat wykazało znamienne korelację między stężeniem całkowitego IGF-1 a wynikami testów MMSE, i testami dotyczącymi pamięci a także szybkości powstawania i przepływu (*processing*) informacji. Badanie wykazało istnienie granicznych wartości IGF-1, dla których wzrasta ryzyko pogorszenia szybkości przebiegu funkcji poznawczych: testy (zarówno MMSE jak i oceniające szybkość reakcji) wypadały znamienne gorzej u osób, u których IGF-1 zawierało się w ramach najniższego kwintyla ($<9,4$ nmol/l) w porównaniu do wyższych wartości w pozostałych czterech kwintylach (RR 1,78, 95% CI 1,19-2,68). W badaniu nie stwierdzono związku IGF-1 z innymi ocenianymi wskaźnikami funkcji poznawczych [18]. Autorzy przedstawili teorię, w myśl której spadek szybkości funkcji poznawczych jest najważniejszym czynnikiem przyczyniającym się do pogorszenia się ich przebiegu wraz z wiekiem. Inne duże badanie, które objęło 590 kobiet w wieku 60-68 lat wykazało korelację między wartościami wskaźnika IGF-1/IGFBP-3 a wynikami testu TICS, oraz tendencję w kierunku takiej zależności ($p=0,07$) między wartościami wskaźnika IGF-1/IGFBP-3 a sumarycznymi wynikami czterech różnych przeprowadzonych testów oceniających przebieg funkcji poznawczych [19].

Szereg badań przeprowadzonych na zwierzętach, a także eksperymenty w warunkach *in vitro* wykazały, że IGF-1 jest czynnikiem zwiększającym przeżycie neuronów i hamującym apoptozę. IGF-1 wywiera działanie neurotropowe i pobudza procesy neurogenezy w obrębie hipokampa – struktury odpowiedzialnej za procesy uczenia się i zapamiętywania. Stwierdzono również, że zastosowanie tego hormonu zmniejsza ilość *tangles* - specyficznych helikalnych filamentów, których obecność w uszkodzonych włóknach nerwowych jest charakterystyczna dla choroby Alzheimera [20]. Nagromadzenie tych nieprawidłowych białek jest wynikiem hamowania aktywności kinazy trzeciej syntetazy glikogenu, która odpowiada za hiperfosforylację cząstek białkowych. Cząsteczki te w efekcie odkładają się we włóknach nerwowych prowadząc do ich uszkodzenia [21].

Zarówno badania biologiczne jak i epidemiologiczne (populacyjne) wskazują na neuroprotekcijną rolę IGF-1 w chorobach neurodegeneracyjnych. Wykazano, że dożylnie zastosowanie tego hormonu u transgenicznych myszy z ciężką amyloidozą mózgu, z genetycznie uwarunkowanym nadmiarem białka będącego prekursorem amyloidu beta i preseniliny (APP/PS), powodowały istotne zmniejszenie ilości

złogów β -amyloidu, zwiększenie ilości białek synaptycznych i poprawę przebiegu procesów poznawczych [22,23]. Korzystny efekt działania IGF-1 w tych doświadczeniach polegał na ułatwieniu wiązania beta-amyloidu z albuminami, apolipoproteiną J i transtyretyną, co umożliwiło następnie eliminację patologicznego białka w *plexus chorioideus*.

Poszukując mechanizmów wpływu hormonów osi GH/IGF-1 na przebieg procesów poznawczych należy uwzględnić kilka możliwości. Po pierwsze, trzeba brać pod uwagę bezpośrednie działanie GH. Po przekroczeniu bariery krew-mózg hormon ten może łączyć się ze swymi receptorami w OUN, obecnymi szczególnie w regionie hipokampa, skorupie i *plexus chorioideus* i w ten sposób wpływać na zachodzące tam procesy. Szereg prac udowodniło, że GH istotnie może przekraczać barierę krew-mózg [23]. Wiadomo także, że hipokamp jest strukturą odpowiedzialną za przebieg wielu procesów poznawczych, zwłaszcza związanych z uczeniem się i zapamiętywaniem. Wykazano, że liczba receptorów GH w tych strukturach zmniejsza się wraz z wiekiem [24]. Spadek ten może tłumaczyć pogarszanie się przebiegu funkcji poznawczych w okresie starzenia. Po drugie - GH może uwalniać z tkanek drugorzędowe (pośrednie) mediatory, które podobnie jak hormon wzrostu mają zdolność do przekraczania bariery krew-mózg i wpływania w odpowiednich ośrodkach OUN na przebieg procesów poznawczych. Wydaje się, że najważniejszym z takich pośredników jest IGF-1. Wykazano, że może on podobnie jak hormon wzrostu przekraczać barierę krew-mózg [25]. IGF-1 jest również lokalnie syntetyzowany w OUN, a w hipokampie i strukturach parahippokampalnych posiada on liczne receptory [26]. Jak wspomniano jest to okolica mózgu zasadnicza dla przebiegu procesu pamięci i szczególnie podatna na zmiany prowadzące do wystąpienia się i rozwoju demencji. Udowodniono znaczący wpływ IGF-1 jako neuroregulatora i czynnika wpływającego na wzrost i rozwój mózgu (neurogenezę) [27]. Badania na gryzoniach wykazały znamienne zmniejszanie się liczby nowo generowanych komórek w obrębie hipokampa (jednej z kilku struktur w OUN, w których neurogenезa przebiega stale) i różnicowania się nowo powstałych komórek w kierunku neuronów wraz z wiekiem o ok. 60%. Zwiększenie stężenia IGF-1 w surowicy zwierząt powodowało 3-4-krotny wzrost liczby nowo tworzących się komórek [28]. Trzeci potencjalny mechanizm związany jest z wpływem hormonu wzrostu na stężenie neuroprzekazników w OUN.

Wykazano, że GH redukuje stężenie m. in. wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), noradrenaliny, i kwasu homowanilinowego, metabolitu dopaminy. Wiadomo, że amina ta bierze udział w procesach odpowiedzialnych za uwagę i funkcje wykonawcze (*executive functions*) w korze prefrontalnej [29-30].

Choć większość autorów wskazuje na korzystne znaczenie hormonu wzrostu i IGF-1 dla przebiegu funkcji poznawczych oraz uważa, że czynniki te pełnią istotną rolę neuroprotekcijną to istnieją także prace niepotwierdzające takich obserwacji. Osiemnastomiesięczne leczenie uzupełniające prowadzone u 40 mężczyzn w wieku średnio 51 lat z niedoborem GH nabytym w okresie dorosłości nie spowodowało poprawy ocenianych za pomocą pięciu różnych testów funkcji (m. in. uczenia się, pamięci wzrokowej), choć trzeba tu wziąć pod uwagę, że badanie wstępne nie wykazało deficytów w zakresie tych funkcji w porównaniu do grupy kontrolnej mężczyzn zdrowych [31]. Inne badanie, obejmujące 52 starszych mężczyzn (średni wiek 75 lat) z niskim stężeniem IGF-1 nie wykazało poprawy w zakresie procesów poznawczych ocenianych za pomocą testów MMSE, DSS i *Trails B* po leczeniu hormonem wzrostu przez 6 miesięcy, mimo znamiennego wzrostu stężenia IGF-1 [32]. Wedle niektórych opinii spadek produkcji GH w okresie starzenia stanowi fizjologiczny mechanizm ochronny, zapobiegający pojawieniu się niekorzystnych skutków działania tego hormonu. Potwierdzeniem takiej tezy mogą być badania na zwierzętach wskazujące na dłuższe przeżycie osobników z genetycznie uwarunkowanym brakiem lub obniżonym stężeniem GH [33]. W jednej z opublikowanych prac wykazano, że myszy z „*knock-out*” w zakresie receptora GH nie różnią się w sposób istotny od grupy kontrolnej w odniesieniu do ocenianych funkcji poznawczych, a nawet charakteryzują się lepszą pamięcią długotrwałą [34]. Inne badanie pokazało, że hormon wzrostu usprawnia procesy zapamiętywania jedynie, gdy podawany jest osobnikom młodym, zaś nie wykazuje takiego działania u zwierząt (szczurów) starych [35]. Są jednak także obserwacje wskazujące na korzystne działanie hormonu wzrostu, np. poprawę reaktywności naczyń, zwiększenie liczby neuronów w okolicy hipokampa, normalizację stężenia neurotransmiterów u starych szczurów [36].

Większość z przedstawionych danych z piśmiennictwa dowodzi istotnego związku, jaki zachodzi między aktywnością hormonów osi GH/IGF-1 a przebiegiem

funkcji poznawczych. U dzieci z zespołem niedoboru GH obserwuje się gorszy przebieg niektórych procesów (np. pamięci czy koncentracji uwagi), a leczenie ludzkim, rekombinowanym GH powoduje przywrócenie tych funkcji do poziomu dzieci zdrowych. U osób dorosłych istnieje zależność między stężeniem biodostępnego IGF-1 a przebiegiem procesów poznawczych. Wielu autorów wykazało także, że w okresie starzenia zmniejszone wydzielanie GH i IGF-1 wiąże się ze stopniowym pogarszaniem się wydolności, a zwłaszcza szybkości, z jaką przebiegają niektóre funkcje poznawcze, tak, że osoby z wyższym stężeniem IGF-1 są sprawniejsze intelektualnie. Badania eksperymentalne i prowadzone na zwierzętach pozwalają na wnioskowanie o potencjalnych mechanizmach wykazywanych zależności. Mimo, że nie wszystkie z nich zostały dotąd poznane należy sądzić, w oparciu o dostępną aktualnie wiedzę, że utrzymanie prawidłowego stężenia

GH i IGF-1 w każdym wieku przyczynia się do optymalnego przebiegu procesów poznawczych, a u ludzi starszych ponadto pozwala zapobiegać występowaniu lub opóźniać postęp chorób neurodegeneracyjnych. Należy jednak pamiętać, że mimo dobrych efektów wykazanych przez wielu autorów leczenie uzupełniające GH u ludzi starszych pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Trzeba mieć na uwadze potencjalną możliwość niekorzystnych działań GH, dlatego ewentualne leczenie wymaga ścisłego monitorowania i w każdym przypadku powinno być indywidualizowane.

Adres do korespondencji:

Jarosław Kozakowski
Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego
Szpital Bielański, ul. Ceglowska 80, 01-807 Warszawa
E-mail: kjaroslaw@tlen.pl

Piśmiennictwo

1. Boy GA. Cognitive Functions Analysis. Greenwich, CT: Ablex Publishing Corporation; 1998.
2. Cattell RB. Abilities, their structure, growth, and action. Boston: Houghton Mifflin; 1972.
3. Horn JL. Intellectual ability concepts. In: Sternberg RJ, ed. Advances in psychology of human intelligence. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
4. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis J. D. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1081-8.
5. Kelijman M. Age-Related Alterations of the Growth Hormone/Insulin-Like-Growth-Factor I Axis. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 295-307.
6. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency: Summary Statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 379-81.
7. Sartorio A, Conti A, Molinari E, et al. Growth, growth hormone and cognitive functions. *Horm Res* 1996; 45: 23-2.
8. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, et al. Links between growth hormone deficiency, adaptation and social phobia. [Review] *Horm Res* 1996; 45: 30-3.
9. Dean HJ, McTaggart TL, Fish DG, et al. The educational, vocational, and marital status of growth hormone-deficient adults treated with growth hormone during childhood. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1105-10.
10. Paolisso G, Ammendola S, Del Buono A, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-1 binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action and cognitive functions. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2204-9.
11. Aleman A, Verhaar HJJ, De Haan EHF, et al. Insulin-Like Growth Factor-I Cognitive Function in Healthy Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 471-5.
12. Papadakis MA, Grady D, Tierney MJ, et al. Insulin-like growth 1 and functional status in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1350-5.
13. Okereke O, Kang JH, Ma J, et al. Midlife Plasma Insulin-Like Growth Factor I and Cognitive Function in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4306-12.
14. Kalmijn S, Janssen JAMJL, Pols HAP, et al. A Prospective Study on Circulating Insulin-Like Growth Factor (IGF-1), IGF-Binding Proteins, and Cognitive Function in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4551-5.
15. Rollero A, Murialdo G, Fonzi S, et al. Relationship between cognitive function, growth hormone and insulin growth factor I plasma levels in aged subjects. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 73-9.
16. Sathivageeswaran M, Burman P, Lawrence D, et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 439-47.
17. Deijen JB, DeBoer H, Blok GJ, et al. Cognitive impairments and mood disturbances in growth hormone deficient men. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 313-22.

18. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996; 103: 403-28.
19. Okereke O, Kang JH, Ma J, et al. Plasma IGF-1 levels and cognitive performance in older women. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 135-42.
20. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-I regulate tau phosphorylation in cultured humans neurons. *J Biol Chem* 1997; 272: 19547-53.
21. Carro E, Trejo JL, Gomez-Isla T, et al. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid- β levels. *Nat Med* 2002; 8: 190-1397.
22. Carro E, Trejo JL, Gerber A, et al. Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1250-7.
23. Johansson JO, Larson G, Andersson M, et al. Treatment of GHD adults with recombinant GH increases the concentration of GH in the CSF and affects neurotransmitters. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 57-66.
24. Lai Z, Roos P, Zhai Q, et al. Age-related reduction of human growth hormone-binding sites in the human brain. *Brain Res* 1993; 621: 26-266.
25. Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology* 1994; 135: 1753-61.
26. LeRoith D, Roberts CTJ, Werner H, et al. Insulin-like growth factors in the brain. In: Loughein S, Fallon J, eds. *Neurotropic factors*. San Diego: Academic Press; 1993.
27. Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA, et al. Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience* 2001; 107: 603-13.
28. Burnan P, Hetta J, Karlsson A. Effect of GH on brain neurotransmitters. *Lancet* 1993; 342: 492-1493.
29. Carlson N. *Physiology of behavior*. New York: Allyn & Bacon; 1994.
30. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working-memory. *Neuron* 1995; 14: 477-85.
31. Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 89(3): 3184-9.
32. Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124(8): 708-16.
33. Carter CS, Ramsey MM, Sonntag WE. A critical analysis of the role of growth hormone and IGF-1 in aging and lifespan. *Trends in Genetics* 2002; 18: 295-301.
34. Kinney BA, Coschigano KT, Kopchick JJ, et al. Evidence that age-induced decline in memory retention is delayed in growth hormone resistant GH-R-KO (Laron) mice. *Physiol Behav* 2001; 72(5): 653-60.
35. Schneider-Rivas S, Rivas-Arancibia S, Vazques-Pereyra F, et al. Modulation of long-term memory and extinction responses induced by growth hormone (GH) and growth hormone releasing hormone (GHRH) in rats. *Life Sci* 1995; 56(22): PL 433-41.
36. Ariznavarreta C, Castillo C, Segovia G, et al. Growth hormone and aging. *Homo* 2003; 54(2): 132-41.