



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Sistema GH-IGFI y envejecimiento cerebral

The GH-IGF-I system and cerebral aging

Lucinda Cacicedo^{a,*} y Franco Sánchez Franco^b

^aServicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^bServicio de Endocrinología, Hospital Carlos III², Madrid, España

Hace más de 30 años se puso de manifiesto que los ancianos experimentan una pérdida de los picos de secreción nocturna de la hormona de crecimiento (GH)^{1,2} y un declinar paralelo en los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I)³. Estos hallazgos que se confirmaron también en roedores, constituyen una de las más sólidas y mejor caracterizadas alteraciones endocrinas relacionadas con el envejecimiento en mujeres y varones.

La regulación fisiológica de la GH está principalmente determinada por las acciones opuestas de 2 neuropéptidos, el factor liberador de GH (GHRH) y el inhibidor somatostatina (SS)⁴. El GHRH estimula la secreción y expresión génica de GH mientras que la SS inhibe su secreción. La ghrelina, el ligando endógeno del receptor de los secretagogos de GH (GHS-R), es el neuroregulador de GH descrito más recientemente. La ghrelina sintetizada en el hipotálamo regula la secreción de GH aumentando la liberación GHRH, amplificando su acción a nivel de las células somatotropas, reduciendo la liberación de SS y antagonizando la señalización de sus receptores⁵. La acción directa de la ghrelina sobre las células somatotropas está siendo controvertida.

La disminución de la tasa de secreción de GH con la edad resulta en disminución de los niveles circulantes de IGF-I^{6,7}. El declinar de la secreción de GH se debe a una menor amplitud de los pulsos de GH⁸ no habiéndose descrito alteraciones en la frecuencia. La GH tiene un amplio rango de acciones por lo que la disminución de su tasa de secreción tiene significado clínico y puede ser responsable de algunas alteraciones que acompañan al envejeci-

miento y que se integran en el concepto de somatopausia: estado catabólico generalizado, alteraciones funcionales, cambios de composición corporal, afectaciones cognitivas y disminución de la neuroprotección⁹. Los mecanismos neuroendocrinos de la somatopausia no están bien establecidos. Posibles causas, solas o combinadas, incluyen reducción de la secreción o acción de GHRH, aumento de la secreción o acción de SS y reducción del número de células somatotropas. Estudios recientes sugieren fuertemente que el declinar del sistema GH/IGF-I con la edad no se debe a una alteración constitutiva primaria de las células somatotropas. Sin embargo, los cambios que ocurren en los reguladores hipotalámicos, en especial la^{10,11} disminución de la expresión de GHRH y de sus receptores en hipófisis sugieren que la alteración de GHRH es la causa principal del declinar de GH con la edad y no el aumento del tono somatostatinérgico como ha sido sugerido por algunos autores¹².

Los estudios encaminados a determinar si los niveles sistémicos de ghrelina, reflejo de su producción gástrica, se alteran con la edad no son concluyentes. Se ha observado una alteración¹³, un cierto aumento e incluso disminución^{14,15} en la rata y en ancianos. También se ha observado una disminución de la sensibilidad a ghrelina y sus miméticos¹⁶. Son muy escasos los datos relacionados con la expresión de los GHS-R en el envejecimiento. Mientras que en hipófisis de ratón no se han observado alteraciones con la edad¹⁷, en la rata vieja se ha descrito una disminución de su expresión¹¹ o no cambios¹⁸. Una disminución de los GHS-R en hipófisis, junto con una producción disminuida del péptido señal, puede explicar la menor respuesta de la secreción de GH a GHS que ocurre en el envejecimiento. La reducción en los niveles de ghrelina podría contribuir a las alteraciones

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcacicedo@gmail.com (L. Cacicedo).

cognitivas y de memoria, estado de ánimo y comportamiento que ocurren en el envejecimiento¹⁵.

Sistema GH-IGF-I en cerebro

Además de regular el crecimiento corporal y procesos metabólicos, existe una evidencia sólida de que el eje GH-IGF-I participa en el crecimiento, desarrollo y mielinización cerebral. Tanto la GH como el IGF-I modulan el proceso cognitivo y bioquímico en el cerebro adulto. Algunos de los efectos de la GH son atribuibles al IGF-I circulante mientras que otros pueden deberse al IGF-I producido localmente en el cerebro. También es posible que la GH, bien la circulante o la local, actúe directamente sobre estructuras cerebrales.

La expresión y distribución de los receptores de GH (GHR) e IGF-I (IGF-I-R) en cerebro han sido estudiadas por varios grupos de investigadores. El GHR se expresa en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Existe un alto nivel de expresión, tanto en humanos^{19,20} como en roedores²¹, en los plexos coroideos, hipocampo e hipotálamo. Aunque la hipófisis ha sido considerada como el lugar exclusivo de síntesis de GH, se ha demostrado la expresión del mRNA de GH en el caudado putamen, estriado, tálamo ventral, formación reticular, hipocampo y corteza basal²². El IGF-I se expresa asimismo en todos los tipos de células neurales del cerebro, siendo muy amplia su distribución. Además de la GH e IGF-I que se sintetizan localmente a nivel cerebral, tanto el IGF-I²³ como la GH pueden alcanzar y actuar en el sistema nervioso central (SNC) atravesando la barrera hematoencefálica (BBB). Estudios recientes han demostrado que la GH atraviesa la BBB por un mecanismo independiente de receptor²⁴.

La GH tiene efectos tróficos en el SNC. El tratamiento con GH aumenta el grosor de estructuras diencefálicas²⁵. Estudios en ratones *little*, deficientes en GH e IGF-I, han demostrado que estas sustancias son importantes para la proliferación de células neurales²⁶. El bloqueo de GH con anticuerpos disminuye la proliferación y mielinización en ratas durante el desarrollo²⁷. La GH aumenta el número de neuronas y células de glia²⁸ así como la expresión de la proteína básica de mielina (MBP) en cultivos de células cerebrales de embriones de rata²⁹. La sobreexpresión de IGF-I induce cambios aún más pronunciados. En los ratones genéticamente deficientes de IGF-I existe hipomielinización, reducción del número de células granulares en hipocampo, reducción del número de neuronas y oligodendrocitos en el bulbo olfatorio y reducción del tamaño del cerebro^{30,31}.

Las acciones neuroprotectoras de IGF-I se han demostrado experimentalmente en modelos de hipoxia isquémica en los que el IGF-I reduce el daño tisular³². Estos efectos pueden deberse a las acciones de IGF-I sobre supervivencia y apoptosis. Los estudios relacionados con la acción neuroprotectora de GH, aunque más limitados, han demostrado que la GH protege de la pérdida neuronal tras hipoxia isquémica³³. La distribución espacial de la neuroprotección se correlaciona con la distribución de los receptores de GH y no de IGF-I, sugiriendo que la GH tiene algunos efectos neurotróficos propios, no mediados por IGF-I.

Las acciones neurotróficas de los GHS vienen avaladas por la presencia de los GHS-R en áreas cerebrales extrahipotalámicas. Además de en hipotálamo e hipófisis, donde juegan un papel en la regulación de la secreción de GH, el mRNA de los GHS-R se expresa en otras áreas del cerebro. En humanos y en roedores³⁴ se han detectado transcritos del mRNA de los GHS-R en hipocampo, sustancia negra y núcleo de raphe, centros que controlan ritmos biológicos, memoria, aprendizaje y estado de ánimo. La expresión extrahipotalámica de los GHS-R avala que la administración periférica de GHS pueda afectar a la función cerebral. Se ha demostrado que la ghrelina administrada por vía periférica alcanza el hipocampo, uniéndose a los GHS-R en las neuronas del hipocampo, donde promueve la formación de sinapsis y la activación de la memoria³⁵. Esta localización anatómica de los GHS-R sugiere que los GHS están implicados en diferentes funciones fisiológicas incluyendo procesos de memoria y aprendizaje. Se ha demostrado en ratas que la inyección de ghrelina en hipocampo mejora parámetros relacionados con la memoria³⁶. También se ha observado que el GHRP-6 induce la expresión de MBP en cultivos de células de corteza cerebral de embriones de rata.

Las acciones neuroprotectoras de los GHS han sido evidenciadas en diversos estudios. Hexalerina protege en ratas neonatas del daño tisular inducido por hipoxia isquémica³⁷. Ghrelina favorece la supervivencia de células hipotalámicas en cultivo³⁸. La inyección intrahipotalámica de GHRP-6 atenúa la apoptosis inducida por glutamato³⁹.

GH-IGF-I y envejecimiento cerebral

Varios estudios clínicos han evidenciado efectos profundos a nivel del SNC durante la terapia sustitutiva con GH en individuos adultos con deficiencia de GH (AGHD)⁴⁰⁻⁴². Los pacientes con AGHD padecen alteraciones psicológicas y sensación de malestar generalizado. En estos sujetos el tratamiento con GH mejora su función cognitiva y calidad de vida (energía, estado emocional, actitud). El declinar de la función cognitiva con la edad coincide con una progresiva disminución de las concentraciones circulantes de GH y este declinar se puede mejorar mediante el tratamiento con GH⁴³. Varias razones apoyan que la GH actúe a nivel del SNC: la presencia de receptores de GH en diversas áreas del cerebro, la síntesis de GH en cerebro y el paso de GH a través la BBB.

Aunque existen varios estudios enfocados a establecer una correlación entre las concentraciones circulantes de IGF-I y la función cognitiva en ancianos⁴⁴ los resultados son contradictorios. Mientras que en algunos estudios se ha demostrado una clara correlación entre estos dos parámetros^{45,46} en otros no se ha confirmado⁴⁷. Estas observaciones pueden aportar información valiosa en relación a una conexión entre el sistema GH-IGF-I y función cognitiva, sin embargo resultados basados en terapias intervencionistas pueden ser más válidos. Los estudios en los que se ha realizado terapia sustitutiva con GH o IGF-I en ancianos son escasos y no concluyentes. La administración de IGF-I a mujeres mayores de 60 años no mejora los parámetros relacionados con la memoria⁴⁸. Sin embargo, en otro estudio en hombres con una edad media de 75 años se observó una clara mejora de estos parámetros⁴⁷. Uno de los mayores

problemas en el momento actual es evaluar los efectos de la GH sobre la calidad de vida. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en un número pequeño de pacientes con una población muy heterogénea en cuanto a sexo, edad, duración, dosis, historial médico, y muchos carecen de grupo control.

La asociación entre GH y procesos cognitivos está fuertemente apoyada por estudios en roedores. Trabajos utilizando dosis sustitutivas de GH o IGF-I en ratas envejecidas pueden resolver la controversia dado que las variables inherentes a las poblaciones humanas están muy reducidas en los estudios de roedores. Los resultados de estos trabajos apoyan la hipótesis de que las alteraciones cognitivas relacionadas con la vejez son al menos en parte debidas al declinar del sistema GH-IGFI. Utilizando el test de memoria Morris Water Maize (MWM), se ha demostrado que el tratamiento con GHRH, desde los 9 meses hasta los 30 meses de edad, previene el declinar de la función cognitiva que acompaña al envejecimiento⁴⁹. La infusión de IGF-I intraventriculocerebral atenúa los déficits de memoria de trabajo y memoria de referencia relacionados con la edad⁵⁰. Los defectos cognitivos y los cambios de plasticidad en hipocampo que ocurren en el envejecimiento revierten con el tratamiento crónico de GH^{51,52}. La administración periférica de GH o GHRP-6 revierte la hipomielinización en el cuerpo calloso e hipocampo de la rata envejecida⁵³. Una evidencia sólida del papel de la GH producida localmente en hipocampo sobre función cognitiva se infiere de los estudios realizados en los ratones enanos, *Ames dwarf*. En estos ratones que no expresan GH hipofisaria por ser portadores de una mutación espontánea del factor Prop-1, pero que tienen un nivel cognitivo normal, se ha demostrado que expresan el mRNA de la GH y del IGF-I en hipocampo con niveles incluso superiores a los de los ratones *Ames* normales⁵⁴.

Estudios en humanos demuestran que el tratamiento crónico con GHS restaura la secreción y pulsatilidad de GH en ancianos^{55,56}. La restauración de la amplitud de la pulsatilidad de GH en los ancianos a los niveles encontrados en jóvenes adultos puede beneficiar las funciones del SNC dada la alta presencia de GH-R en cerebro y los conocidos efectos de dicha hormona a nivel del SNC. La administración oral a sujetos ancianos de MK-0677 rejuvenece el eje GH-IGF-I favoreciendo sus acciones y mejorando su funcionalidad⁵⁷. Ancianos tratados durante 3 meses con GHRP-6 muestran un aumento persistente en la secreción episódica de GH⁵⁸. La correlación entre el rejuvenecimiento del eje GH-IGF-I y la mejora de ciertos parámetros relacionados con el envejecimiento ha sido puesta de manifiesto por primera vez en un estudio reciente⁵⁹. En este trabajo se demuestra que la administración oral durante 12 meses del GHS capromorelina a ancianos sanos mejora ciertos parámetros de capacidad funcional física y composición corporal con respecto al grupo tratado con placebo. Aunque no se ha evidenciado en humanos, algunos estudios en la rata vieja sugieren que los GHS pueden mejorar ciertas alteraciones cerebrales que acompañan al envejecimiento. Los GHS revierten el declinar del eje GH-IGF-I en la rata vieja⁶⁰ y normalizan algunos parámetros biológicos relacionados con el déficit de GH⁶¹. La administración sistémica de GHRP-6 promueve la remielinización en el cerebro de la rata vieja, acción que está mediada por

IGF-I⁵³. GHRP-6 incrementa los niveles del mRNA de IGF-I y disminuye la muerte celular en el cerebelo de ratas viejas⁶². Todos estos datos avalan que los GHS son capaces de revertir la menor secreción de GH que ocurre en el envejecimiento y sugieren que los cambios que acontecen con la edad en el cerebro pueden ser reversibles. A diferencia de la GH, la administración de GHS produce un modesto aumento en los concentraciones de IGF-I, dentro de los niveles fisiológicos. Además, evita la sobre estimulación del eje GH-IGF-I debido al control negativo que IGF-I ejerce sobre los GHS.

Esta breve revisión pone de manifiesto que el cerebro es un órgano diana del sistema GH-IGF-I y que las alteraciones del SNC que acompañan al envejecimiento, en parte debidas al declinar de dicho sistema, pueden ser reversibles mediante terapias dirigidas a incrementar los niveles de GH. Aunque la terapia sustitutiva con GH mejora la composición corporal, la densidad ósea, los concentraciones de colesterol, y puede disminuir la tasa de mortalidad, en sujetos adultos con déficit de GH, su seguridad, eficacia y papel en ancianos sanos es actualmente muy controvertida⁶³. En la reciente reunión de la Growth Hormone Research Society se concluyó que el uso clínico de GH o GHS en ancianos sanos, no se puede recomendar hasta que nuevos estudios clínicos, diseñados apropiadamente, avalen sus beneficios y seguridad⁶⁴.

Bibliografía

1. Carlson HE, Gillin JC, Gorden P, Snyder P, Snyder F. Absence of sleep-related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34:1102-5.
2. Finkestein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Helman L. Age-related change in the twenty four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35:665-70.
3. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev.* 1993;14:20-39.
4. Müller EE. Neural control of somatotrophic function. *Physiol Rev.* 1987;67:962-1053.
5. Smith RG. Development of growth hormone secretagogues. *Endocr Rev.* 2005;26:346-60.
6. Florini JR, Harned JA, Richman RA, Weiss JP. Effect of rat age on serum levels of growth hormone and somatomedins. *Mech Ageing Dev.* 1981;15:165-76.
7. Rudman D. Growth hormone, body composition, aging. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:800-7.
8. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Weltman A. Elements in the pathophysiology of diminished growth hormone (GH) secretion in aging humans. *Endocrine.* 1997;7:41-8.
9. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *New Engl J Med.* 1990;323:1-6.
10. Degli Uberti EC, Ambrosio MR, Perone E, Müller EE. Defective hypothalamic growth hormone (GH)-releasing hormone activity may contribute to declining GH secretion with age in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2885-8.
11. García-San Frutos M, Cacicedo L, Mendez FC, Vicent D, González M, Sánchez-Franco F. Pituitary alterations involved in the decline of growth hormone gene expression in the pituitary of aging rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62A:585-97.
12. Xu X, Sonntag WE. Growth hormone and aging: regulation, signal transduction and replacement therapy. *Trends Endocrinol Met.* 1996;7:145-50.
13. Sturm K, Macintosh CG, Parker BA, Wishart J, Horowitz M, Chapman IM. Appetite, food intake and plasma concentrations

- of cholecystokinin, ghrelin, and other gastrointestinal hormones in undernourished older women and well nourished young and older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3747–55.
14. Liu YL, Yakar S, Otero-Corchon V, Low Malcom J, Liu JL. Ghrelin gene expression is age-dependent and influenced by gender and the level of circulating IGF-I. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;189:97–103.
 15. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corrá B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D, et al. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol.* 2002;175:R1–5.
 16. Broglio F, Benso A, Castiglioni C, Gottero C, Prodham F, Destefanis S, et al. The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1537–42.
 17. Sun Y, García JM, Smith RG. Ghrelin and growth hormone secretagogue receptor (GHSR) expression in mice during aging. *Endocrinology.* 2007;148:1323–9.
 18. Kappeler L, Zizzari P, Alliot J, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Delayed age-associated decrease in growth hormone pulsatile secretion and increased orexigenic peptide expression in the loul/jall rat. *Neuroendocrinology.* 2004;80:273–83.
 19. Lai ZN, Roos P, Zhai Q-Z, Olsson Y, Fhølenhag K, Larsson C, et al. Age-related reduction of growth hormone-binding sites in the human brain. *Brain Res.* 1993;621:250–66.
 20. Nyberg F. Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. *Front Neuroendocrin.* 2000;21:330–48.
 21. Lobie PE, García-Aragón J, Lincoln DT, Barnard R, Wilcox JN, Waters MJ. Localization and ontogeny of growth hormone receptor gene expression in the central nervous system. *Brain Res Dev Brain Res.* 1993;74:225–33.
 22. Gossard F, Dihl F, Pelletier G, Dubois PM, Morel G. In situ hybridization of rat brain and pituitary gland of growth hormone cDNA. *Neurosci Lett.* 1987;79:251–6.
 23. Duffy KR, Pardridge WM, Rosenfeld RG. Human blood-brain barrier insulin-like growth factor receptor. *Metabolism.* 1988;37:136–40.
 24. Pan W, Yu Y, Cain CM, Nyberg F, Couraud PO, Kastin AJ. Permeation of growth hormone across the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 2005;146:4898–904.
 25. Diamond MC. The effects of early hypophysectomy and hormone therapy on brain development. *Brain Res.* 1968;7:407–18.
 26. Morisawa K, Sugisaki T, Kanamatsu T, Aoki T, Noguchi T. Factors contributing to cerebral hypomyelination in the growth hormone-deficient little mouse. *Neurochem Res.* 1989;14:173–7.
 27. Pelton EW, Grindeland RE, Young E, Bass NH. Effects of immunological induced growth hormone deficiency on myelogenesis developing rat cerebrum. *Neurolog.* 1977;27:282–8.
 28. Ajo R, Cacicedo L, Navarro C, Sánchez-Franco F. Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology.* 2003;144:1086–97.
 29. Palacios N, Sánchez-Franco F, Sánchez I, Fernández M, Sánchez-Grande M, Cacicedo L. Molecular mechanisms involved in insulin-like growth factor-induced oligodendrocyte development. En: Joseph-Bravo P, editor. *Molecular Endocrinology.* Kerala, India: Research Signpost; 2006. p. 140–70.
 30. Beck KD, Powell-Braxton L, Widmer HR, Valverde J, Hefti F. IGF-I gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons. *Neuron.* 1995;14:717–30.
 31. Cheng CM, Joncas G, Reinhardt RR, Farrer R, Quarles R, Janssen J, et al. Biochemical and morphometric analyses show that myelination in the insulin-like growth factor null 1 brain is proportionate to its neuronal composition. *J Neurosci.* 1998;18:5673–81.
 32. Brywe KG, Mallard C, Gustavsson M, Hedlärn M, Leverin A-L, Wang X, et al. IGF-I neuroprotection in the immature brain after hypoxia-ischemia, involvement of Akt and GSK3b. *Eur J Neurosci.* 2005;21:1489–502.
 33. Scheepens A, Sirimanne E, Beilharz E, Breir BH, Waters MJ, Gluckman PD, et al. Alterations in the neural growth hormone axis following hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999;19:7203–15.
 34. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghi DJ, et al. Distribution of mRNA encoding growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997;48:23–9.
 35. Diano S, Farr SA, Benoit SC, Mc Nay EC, da Silva I, Horvath B. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density. *Nature Neurosci.* 2006;9:381–8.
 36. Carlini VP, Monzón ME, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, et al. Ghrelin increases anxiety-like behaviour and memory retention in rats. *Biochem Bioph Res Co.* 2002;299:739–43.
 37. Brywe KG, Leverin AL, Gustavsson M, Mallard C, Granata R, Destefanis S, et al. Growth hormone-releasing peptide hexalerin reduces neonatal brain injury and alters AKT/ glycogen synthase kinase-3beta phosphorylation. *Endocrinology.* 2005;146:4665–72.
 38. Chung H, Kim E, Lee DH, Seo S, Ju S, Lee D, et al. Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. *Endocrinology.* 2007;148:1159–88.
 39. De Célix D-R, Chowen JA, Argente J, Frago LM. Growth hormone releasing peptide-6 acts as a survival factor in glutamate-induced excitotoxicity. *J Neurochem.* 2006;99:839–49.
 40. Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA. Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23:45–55.
 41. Johansson JO, Wren L, Oscarsson J, Bengtsson BA, Johannsson G. Growth hormone (GH) replacement in GH-deficient adults. A crossover trial comparing the effect on metabolic control, well-being and compliance of three injections per week versus daily injections. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13:306–15.
 42. Arwert LI, Deijen JB, Müller M, Dent ML. Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10 year follow up study in GH-deficient men. *Horm Behav.* 2005;47:343–9.
 43. Van Dam PS, Aleman A, de Vries WR, Deijen JB, van der Veen EA, de Haan EH, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor I and cognitive function in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(Suppl B):S69–73.
 44. Sonntag WE, Ramsey M, Carter CHS. Growth hormone and insulin-like growth factor-I(IGF-I) and their influence on cognitive aging. *Ageing Res Rev.* 2005;4:195–212.
 45. Aleman A, de Vries WR, de Haan EH, Verhaar HJ, Samson MM, Koppeschaar HP. Age-sensitive cognitive function, growth hormone and insulin-like growth factor 1 plasma levels in healthy older men. *Neuropsychobiology.* 2000;41:73–8.
 46. Dik MG, Pluijm SM, Jonker C, Deeg DJ, Lomecky MZ, Lips P. Insulin-like growth factor I(IGF-I) and cognitive decline in older persons. *Neurobiol Aging.* 2003;24:573–81.
 47. Papadakis MA, Grady D, Tierney MJ, Black D, Wells L, Grunfeld C. Insulin-like growth factor I and functional status in healthy older humans. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:1350–5.
 48. Friedlander AL, Butterfield GE, Moynihan S, Grillo J, Pollack M, Holloway L, et al. One year of insulin-like growth factor I therapy does affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:496–503.
 49. Thornton PL, Ingram RL, Sonntag WE. Chronic (D-Ala 2)-growth hormone releasing hormone administration attenuates age-related deficits in spatial memory. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;55:B106–12.

50. Markowska AL, Mooney M, Sonntag WE. Insulin-like growth factor-1 ameliorates age-related behavioral deficits. *Neurosciences*. 1998;87:559–69.
51. Ramsey MM, Weiner JL, Moore TR, Carter CS, Sonntag WE. Growth hormone treatment attenuates age-related changes in hippocampal short-term plasticity and spatial learning. *Neurosciences*. 1998;87:559–69.
52. Schneider Rivas S, Paredes-Carbajal C, Mascher D, Angoa-Pérez M, Jaramillo-González E, Borgonio-Pérez G, et al. Effects of testosterone and growth hormone on long-term retention and extinction of a passive avoidance response in young and aged rats. *Int J Neurosci*. 2007;117:1443–56.
53. Sánchez-Grande M, Sánchez-Franco F, Palacios N, Sánchez I, Paniagua A, Cacicedo L. Treatment with growth hormone (GH) and growth hormone secretagogue (GHRP-6) reverse the hypomyelination in aged rat brain. En: Godoy-Matos A, Wass J, editores. *International Proceedings*. Italia: Medimond srl; 2008. p. 1–5.
54. Sun LY, Al-Regaiey K, Masternak MM, Wang J, Bartke A. Local expression of GH and IGF-I in the hippocampus of GH-deficient long-lived mice. *Neurobiol Aging*. 2005;26:929–37.
55. Aloï JA, Gertz BJ, Hartman ML, Huhn WC, Pezzoli SS, Wittreich JM, et al. Neuroendocrine responses to a novel growth hormone secretagogue, L-692,429, in healthy older subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:940–2.
56. Müller EE, Rigamonti AE, Colonna V de G, Locatelli V, Berti F, Cella SG. GH-related and extra-endocrine actions of GH secretagogues in aging. *Neurobiol Aging*. 2002;23:907–19.
57. Chapman IM, Bach MA, Van Cauter E, Farmer M, Krupa D, Taylor AM, et al. Stimulation of the growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis by daily oral administration of a GH secretagogue (MK-677) in healthy older subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4249–57.
58. Bowers CY, Aranda-Ayala R. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 response to acute and chronic growth hormone-releasing peptide-2, growth hormone-releasing hormone 1-44NH₂ and in combination in older men and women with decreased growth hormone secretion. *Endocrine*. 2001;14:79–86.
59. White HK, Petrie CHD, Landschulz W, MacLean D, Taylor A, Lyles K, et al. Effects of oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1198–206.
60. García-San Frutos M, Cacicedo L, Fernández C, Vicent D, Velasco B, Zapatero H, et al. Insights into a role of GH secretagogues in reversing the age-related decline in the GH/IGF-I axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1140–52.
61. Cattaneo L, Luoni M, Settembrini B, Müller EE, Cochi D. Effect of long-term administration of hexaliner on the somatotrophic axis in aged rats. *Pharmacol Res*. 1997;36:49–54.
62. Pañeda C, Arroba AI, Frago LM, Holm AM, Romer J, Argente J, et al. Growth hormone-releasing hormone peptide-6 inhibits cerebellar cell death in aged rats. *Neuroreport*. 2003;14:1633–5.
63. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, et al. Systematic Review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med*. 2007;146:104–15.
64. Thorner MO. Statement by the Growth Hormone Research Society on the GH/IGF-I axis in extending health span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64A:1039–44.