

Der Effekt von Wachstumshormon auf die menschlichen Alterungsprozesse. Teil 1

Einleitung

Seit der Publikation von Rudman et al. [1] wird Wachstumshormon (GH) in der Anti-Aging-Medizin in zunehmendem Maße als Jungbrunnen verkauft [2]. Der Jahresumsatz für GH betrug 2005 mehr als 1,5 Mrd. US-\$ [2]. Die mit dem Alterungsprozess einhergehenden physiologischen Veränderungen werden als idiopathischer Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen („idiopathic GH deficiency in adults“) oder als Somatopause bezeichnet [3]. In derselben Arbeit [3] weist Sonksen (2013) darauf hin, dass es schwierig sein könnte, zwischen altersbedingtem Wachstumshormonmangel und jenem Mangel, der durch eine hypothalamische Schädigung verursacht wurde, zu unterscheiden. Darüber hinaus sind auch die Symptome von altersbedingtem Androgenmangel (Testosteron, DHEA) dem GH-Mangel sehr ähnlich [4].

Die Idee hinter dem meist „off label“ erfolgenden Gebrauch von Wachstumshormon ist die Behauptung, hGH könne das Altern und die altersbedingten körperlichen Veränderungen verzögern. Sonksen verweist in seiner Veröffentlichung auf den „Doping-Guru“ Daniel Duchaine, den er aus dessen *Underground Steroid Handbook* zitiert [3]. Diese aus dem Jahr 1984 stammende Anleitung für Bodybuilder soll die Bedeutung dieser Gruppe von Athleten für die Entwicklung der Wachstumshormonwirkung am Menschen aufzeigen [5]. Wie viel ist nun wirklich an dieser Behauptung wahr? Und macht es Sinn, Wachstumshormon in die tägliche Praxis eines endokrinologisch geschulten

Arztes für Präventionsmedizin, Männerarztes oder Gynäkologen einzuführen?

Wachstumshormon

Die Sekretion von Wachstumshormon (GH) aus dem Hypophysenvorderlappen wird durch ein kompliziertes Netzwerk über hypothalamische zentralnervöse und periphere Impulse, insbesondere aus dem Verdauungstrakt, geregelt. Zirkulierendes GH bindet an seinen GH-Rezeptor und initiiert eine Kaskade über JAK2-STAT-Signale. Dieses wiederum führt zur Aktivierung komplexer Gene, wie die der proliferativ wirkenden „insulin-like growth factors“ (IGF) und ihrer Bindungsproteine, der IGF-BP. Beide Hormone weisen eine den Glukosestoffwechsel regulierende Wirkung auf. So wirkt die Glukoseaufnahme auf den Stoffwechsel nicht nur als energetische Quelle, sondern Glukose beeinflusst auch das Zusammenspiel von IGF-1 und Insulin [6]. Die IGF-BP können als eine eigene Hormongruppe mit apoptotischer Wirkung angesehen werden. Über Aktivierung der apoptotischen Proteine p21 und p53 hemmen sie den mitotischen Zellzyklus [7]. Weiterhin stimuliert GH auch die Sekretion der „acid labile subunit“ (ALS). Dieses Protein ist wichtig für die Erhaltung der Integrität der zirkulierenden IGF/IGF-BP-Komplexe. Mangelerscheinungen der Sekretion von ALS äußern sich zumeist als verspätete Pubertät bei Jungen, begleitet von einer abgeschwächten oder nicht vorhandenen Insulinsensitivität, einer Wachstumsverzögerung und mäßig erniedrigten IGF-1-Spiegeln bei deutlich erniedrigten IGF-BP. Bei ALS-Mangel ist die Ansprech-

barkeit auf den Insulin-challenge-Test vermindert oder sogar nicht vorhanden [8].

Die Wirkungen der aktivierten oder inhibierten Achse „GH/IGF-1“ auf die Körperstruktur und -zusammensetzung, auf Gewebe, Zellen und Körperfunktionen werden in dieser Arbeit diskutiert. Dabei scheint offenbar die Nahrungsaufnahme und Art der Ernährung einen größeren Einfluss zu haben als bisher gedacht. Neuere Daten [9] weisen darauf hin, dass auf molekularer Signalebene die RAS/MAPK-Signalweg-Stimulation und epigenetische Einflüsse auch bei der IGF-1-Bildung in der Leber eine große Rolle spielen.

Die Sekretion von Wachstumshormon (GH), „insulin-like growth factor 1“ (IGF-1) und „GH-binding protein“ (GHBP) nimmt kontinuierlich während des Alterns ab. Mit dem Ende der Pubertät verlieren wir Wachstumshormon in exponentiellem Ausmaß [10]. Ältere Menschen produzieren durchschnittlich 50 µg/Tag, während bei Jungen in der Pubertät die Sekretion 1,0–1,5 mg/Tag beträgt. In einer Untersuchung von unter 60 Jahre alten Männern konnte in 35 % ein Wachstumshormonmangel gefunden werden [1]. Simultan finden wir einen IGF-1-Verlust, der sich bei 85 % der 59–98 Jahre alten Männer in einem deutlich erniedrigten (unter dem 2,5. Perzentil) IGF-1-Plasmawert widerspiegelt [11].

Methodik

Die Methodik beruht auf einer Internetsuche nach den Schlüsselwörtern in MEDLINE, EMBASE, COCHRANE

DATABASE und Google-Suchmaschinen für englisch- und deutschsprachige Publikationen bis zum 30.10.2017.

Studienselektion

Es wurden vorwiegend Studien gesucht, die sich auf Physiologie, Risiken, Diagnostik, Therapie und mögliche Nebenwirkungen der Behandlung mit Wachstumshormon (rhGH) am Menschen beschränkten. Zum besseren Verständnis der Wachstumshormonwirkung bei Invertebraten, Säugetieren und Menschen wurden die bekannten Studien über Langlebigkeit mit niedrigen IGF-1-Spiegeln bei „ames dwarf“, „snell dwarf“ und GH-Rezeptor-KO-Maus berücksichtigt. Die Auswahl der Studien wurde durch die Erfahrung des Autors mit der Anwendung von Wachstumshormon im Alterungsprozess und in der Präventionsmedizin beeinflusst.

Ergebnisse

Physiologie und Widerspruch – die Wirkung der GH/IGF-1-Achse auf Langlebigkeit im Zusammenhang mit dem Energiestoffwechsel

Die Aussagen bezüglich der IGF-1-Spiegel und Langlebigkeit sind widersprüchlich. Untersucht man die Daten, die von Invertebraten und Mammalia, hier IGF-Rezeptor-KO-Mäusen, gewonnen wurden, so zeigen sich überraschend andere Ergebnisse beim Menschen. IGF-1-Rezeptor-KO-Mäuse oder IGF-1-Rezeptor-Mutanten leben mit niedrigen IGF-1-Spiegeln signifikant länger. Andererseits sind niedrige IGF-1-Spiegel beim Menschen mit Alterserkrankungen assoziiert, die letztendlich wiederum mit einer verkürzten Lebenszeit verknüpft sind. Warum lassen sich die Daten nicht vergleichen?

Studien an Invertebraten wie *C. elegans* und *Drosophila melanogaster* mit IGF-1-Rezeptor-Mutationen weisen auf eine deutliche Lebensverlängerung hin. Bei den Mäusen („ames dwarf“, „snell dwarf“ und GH-Rezeptor-KO-Maus) bestätigte sich, dass niedrige IGF-1-Spiegel über verschiedene Mechanismen einen positiven Effekt auf die Langlebigkeit

besitzen. Dabei spielen der Energiestoffwechsel und die damit verminderte Belastung mit oxidativem Stress eine Rolle. Überraschend fand sich eine bei niedriger IGF-1-Sekretion nicht zu erwartende vermehrte Sauerstoffaufnahme ($VO_2 \text{ max./Gramm Körpergewicht}$). Außerdem sieht man bei diesen Tieren eine deutliche Schilddrüsenunterfunktion, gepaart mit verminderter Thermogenese. Die Tatsache, dass langlebige Dwarf-Mäuse eine erhöhte metabolische Rate aufweisen, ist eigentlich konträr zu dem, was wir bisher aus dem oben Gesagten vermuten [12–14].

Mit der IGF-1-Rezeptor-KO-Langlebigkeit verbindet sich eine Reihe von Vorteilen. So findet sich neben der verminderten oxidativen Zellzerstörung eine erhöhte Stressresistenz gegenüber toxischen Substanzen. Auch fand man eine reduzierte Sensitivität des Nutrient-sensitiven, das Wachstum regulierenden Mammalian-target-of-rapamycin(mTOR)-Stoffwechselwegs [14, 15]. In langlebigen GH-Mutationen scheint dadurch die Sterblichkeit durch maligne Neubildungen signifikant reduziert zu sein.

Die negative Korrelation der IGF-1-Wirkung auf langlebige Mutant-gene-knock-out-Mäuse scheint auch für normale Wildtypmäuse gültig zu sein. Denn es finden sich ähnliche veränderte Stoffwechselwege für IGF-1 auch in der Kalorienreduktion. Hierbei handelt es sich um die Lebensdauer verlängernde kalorische Restriktionen, die zu einer Veränderung verschiedener Stoffwechselwege führen. Darunter finden sich besonders der FOXO- (FOXO = eine Familie von Transkriptionsfaktoren, die indirekt die Abwehr von oxidativem Stress neben anderen Funktionen kontrolliert) und der mTOR-Stoffwechselweg [15, 16]. Die Anzahl der Studien über „caloric restriction“ nahm in den letzten Jahren exponentiell zu, wie sich in dem „SI Web of Knowledge-MedLine“ von 1966 bis 2008 zeigen ließ [16].

Inflammation – „inflammaging“ – das GH-Janusgesicht

Das Fettgewebe von adipösen Menschen weist eine erhöhte Expression von ent-

zündlichen Zytokinen auf. Altern ist mit Entzündung (Inflammation) verknüpft. Bei über 100-Jährigen (Zentenaren) beobachten wir einen großen Anstieg von Entzündungsmarkern. C. Franceschi prägte schon im Jahr 2000 den Begriff „inflammaging“ und wies damit auf die enge Verbindung von Alterung („aging“) und Entzündungsprozessen (Inflammation) hin (persönliche Mitteilung anlässlich der FEAM-Sitzung, Royal Society of Medicine, Madrid, durch C. Franceschi; [17]). In Bezug auf Inflammation weist Wachstumshormon aber ein Janusgesicht auf, es wirkt pro- und antiinflammatorisch [18–20].

Es wurde berichtet, dass Fettgewebszytokine wie Interleukin-6 und Tumornekrose-Faktor α (TNF- α) in langlebigen, von Wachstumshormonmangel geprägten Mäusen und Mäusen mit wachstumshormonresistentem GH-Rezeptor (GHR-KO) nur in sehr geringen Mengen sezerniert werden [21]. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass aber die Adiponektinspiegel in diesen Tieren permanent erhöht sein können. Adiponektin stellt ein adipozytenspezifisches Protein dar, welches vor Insulinresistenz und Arteriosklerose schützen und die endotheliale Funktion verbessern soll [21–23]. Da Adiponektin die Insulinsensitivität positiv beeinflussen kann, fand sich als Konsequenz in GHR-KO- und Ames-dwarf-Mäusen eine normale bis darüber hinaus sehr gute Insulinsensitivität. Es ist deshalb plausibel, dass die kombinierte antiinflammatorische und antiatherogene Aktivität eine Ursache der in diesen Tieren zu beobachtenden Verlängerung der Lebensspanne sein dürfte [24]. Adipöse Menschen weisen eine niedrige GH- und IGF-1-Sekretion und niedrige Adiponektinspiegel und verbunden ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Das ist in Bezug auf den Menschen widersprüchlich, da die nicht ausreichende Sekretion von Wachstumshormon bei Menschen zu Adipositas führt, die wiederum genau das Gegenteil bewirken kann, nämlich eine erhöhte Inflammation und ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

M. Klentze

Der Effekt von Wachstumshormon auf die menschlichen Alterungsprozesse. Teil 1

Zusammenfassung

Eine große Anzahl von Studien weist auf die signifikante Reduktion der Wachstumshormonsekretion und der damit zusammenhängenden IGF-1-Plasmaspiegel während des menschlichen Alterungsprozesses hin. Diese Veränderungen gehen einher mit der Erniedrigung von Muskelmasse, Knochenmasse, Vitalität und dem Verlust von anderen wichtigen physiologischen Funktionen. Es finden sich ferner Verschlechterungen mentaler und kognitiver Funktionen und das gehäufte Auftreten einer erhöhten altersbedingten Fragilität. Außerdem nimmt das Risiko für Übergewicht und Adipositas zu. Diese Veränderungen sind begleitet von Insulinresistenz, Diabetes Typ 2 und

kardiovaskulären Komplikationen. In dieser Arbeit werden die Wirkungen der Wachstumshormontherapie und ihre Bedeutung für die Präventionsmedizin, speziell für die verbesserte Lebensqualität, den Anstieg der Körpermagermasse, einhergehend mit einer Verminderung der abdominalen Fettmasse, und die deutlich verbesserte Skelett- und Muskelfunktion dargestellt. Im Zusammenhang damit stehen der Schutz vor dem kardiometabolischen Syndrom, ein durch rhGH normalisierter Blutdruck, eine Verminderung thrombotischer Marker sowie eine normalisierte endotheliale Funktion. Insgesamt kann demonstriert werden, dass die rhGH-Anwendung als ein hervorragendes

Instrument in der Altersprävention geeignet sein könnte. Eine unabdingbare Voraussetzung ist, dass die Auswahl der Patienten nach klaren Kriterien erfolgt. Das bedeutet, dass die Indikationsstellung sich nach dem Ziel der Therapie, dem Ausschluss bekannter Risiken und Nebenwirkungen, dem Alter und möglichen Interaktionen mit anderen Therapien richten sollte.

Schlüsselwörter

Dwarf Mouse Model · Adipositas · Kardiometabolisches Syndrom · Osteopenie · Wachstumshormonmangel beim Erwachsenen (AGDH)

The Effect of Growth Hormone on the Human Aging Process. Part 1

Abstract

An abundance of studies shows a significant reduction in the secretion of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF)-1 plasma levels during the aging process. These changes are associated with a decrease in muscle and bone mass, loss of vitality and other physiological functions. The consequence of these changes may be an increase in frailty, the deterioration of mental and cognitive function and an increase in age-related diseases. This article discusses the different effects of GH deficiency in intervertebrates, mammals and humans. It will show that the use of recombinant human growth hormone (rhGH) has beneficial clinical

effects on human health. These include health effects on brain function, the cardiovascular system, lipid and glucose metabolism and generally improved quality of life. Replacing hGH improves body composition with increased lean body mass and bone mass, improves skeletal and myocardial muscle function and structure, normalizes blood pressure, improves endothelial function as well as anti-atherogenic lipid patterns. Moreover, anti-platelet and anti-thrombotic activities in aging men and women may be improved. The aim of rhGH therapy to prevent age-related diseases during the aging process is presented. As a result of the

improvements in these age-related disease markers, an increased individual life span has been reported in some cases. It can be demonstrated in general that GH treatment in adults may become an effective tool for use in preventive medicine. An essential prerequisite for the use of rhGH in aging men and women should be a clear selection of patients, strictly bound to the indication for treatment, the risk factors and any possible side effects.

Keywords

Dwarf mouse models · Obesity · Metabolic syndrome · Osteopenia · Adult growth hormone deficiency (AGHD)

Einfluss der Wachstumshormon-IGF-1-Achse auf Langlebigkeit

In der Kontrolle der Langlebigkeit spielt eine definierte Gruppe von Knochenmarkstammzellen eine Rolle. Es handelt sich dabei um eine Population mit dem Namen „very small embryonic-like stem cells“ (VSEL). Diese Zellgruppe befindet sich, wie die meisten zur Reparatur bereitstehenden erwachsenen (adulten) Körperstammzellen, in einem Wartestand, aus dem sie bei Inflammasoren geweckt wird [25]. VSEL-Zellen exprimieren charakteristische embryonische Zellmarker, die wir nur in plu-

ripotenten Zellen finden. Sie sind sehr stark „committed“ zur Gewebsreparatur und spielen eine Rolle in Steady-state-Bedingungen für die Regeneration von verletzten Gewebsabschnitten [26]. Der SteadyState dieser Zellgruppe wird durch Methylierung geregelt und ist IGF-1-abhängig [27–29]. Interessant ist, dass die Stammzellmenge in GH- und IGF-1-Rezeptor-mutanten Mäusen, die niedrige IGF-1-Spiegel aufweisen, ansteigt.

Bei dem autosomal-rezessiv vererbba- ren, nach dem israelischen Forscher Zvi Laron 1966 benannten Laron-Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung, die Minderwachstum auslöst [30, 31]. Man

findet aufgrund einer primären GH-Rezeptor-Insensitivität niedrige IGF-1-Spiegel und damit eine Wachstumsretardierung. Menschen mit dieser Störung weisen eine deutlich reduzierte Krebs- krankungshäufigkeit auf. So findet man in einer Arbeit von Guevarra-Aguirre aus dem Jahr 2011 an 22 kleinwüchsigen ecuadorianischen Individuen mit GHR-Resistenz und IGF-1-Mangel nur einen Fall einer nicht tödlichen, von den Autoren nicht näher benannten Krebserkrankung. Die Autoren allerdings fanden im Gegensatz zu den von Laron beschriebenen kleinwüchsigen Menschen hier ebenfalls eine erniedrig-

te Diabetesinzidenz [26]. Das ist insofern verwunderlich, als gerade beim Menschen niedrige IGF-1-Spiegel mit einem erhöhten Auftreten von Adipositas und Diabetes Typ 2 assoziiert sind [32] und Janetzka et al. (2016) bei dieser genetischen Gruppe auf eine Weiterentwicklung zu Adipositas und Arteriosklerose hinweisen [33].

Beim Menschen mit niedrigen IGF-1-Spiegeln ist die Lebenserwartung wegen der begleitenden Stoffwechselerkrankungen verringert [34]. Auch zeigen Major et al. (2010) eine nichtlineare, quadratische Assoziation zwischen IGF-1-Plasmaspiegeln und der Gesamtkrebssterblichkeit auf [31]. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Funktion von IGF-1 in niederen Wirbeltieren und Säugtieren sich von der im höher differenzierten menschlichen Organismus deutlich unterscheidet und nicht ohne Weiteres übertragbar ist. Ursächlich für die Langlebigkeit bei den vorher erwähnten Invertebraten und Mäusen scheinen die verminderte Inflammation, der verminderte oxidative Stress und die erhöhte Insulinsensitivität über die Steuerung des Adiponektinstoffwechsels zu sein.

Wachstumshormonwirkung auf organspezifische Gewebe beim alternden Menschen

Die Wachstumshormonsekretion und die Funktion der sogenannten somatotrophen Achse sind während des Alterungsprozesses in zunehmendem Masse verringert und die damit zusammenhängenden niedrigen GH-Spiegel sind für die strukturellen und funktionellen Veränderungen, die man als IGHDA oder „idiopathic GH deficiency in adults“ oder auch im deutschen und englischen Sprachraum als Somatopause bezeichnet, verantwortlich [32].

Wir wissen, dass niedrige IGF-1-Spiegel beim Menschen mit einer höheren Mortalität verbunden sind [12, 29]. In diesem Teil der Arbeit wird die Wirkung von hoher oder niedriger Aktivität der GH/IGF-1-Achse auf die einzelnen Organe während des Alterungsprozesses untersucht [35].

Mehrere miteinander assoziierte, aber andererseits doch voneinander getrenn-

te Mechanismen der die neuroendokrine Achse betreffenden Alterungsprozesse müssen zum besseren Verständnis im Voraus erwähnt werden. Sie betreffen die Veränderung mit dem Altern verbundener neuroendokriner Funktionen, insbesondere den mit dem Altern zu beobachtenden Verlust der Hormonsekretion. Die altersbedingten endokrinen Veränderungen sind aber auch durch die reduzierte Sensitivität der Zielorganrezeptoren und die veränderte Verstoffwechslung und Ausscheidung der hormonellen Produkte durch Leber, Niere und Darm gekennzeichnet. Dieses komplexe Modell von Hormonsekretion, Rezep-

torantwort und Hormonstoffwechsellinteraktionen kann als Grundlage für den physischen, mentalen und reproduktiven Funktionsverlust während des Alterungsprozesses gelten. Aber auch die direkte Wirkung von Wachstumshormon sowohl auf die DNA als auch auf die mRNA-vermittelte Transkription könnte die Geschwindigkeit des Alters und die Langlebigkeit beeinflussen [36].

GH-Therapie als Prävention – Hirnalterung

Demenz nimmt mit der zunehmenden Verlängerung der Lebensspanne epide-

mische Ausmaße an. Im Jahr 2017 wird die Belastung der US-amerikanischen Steuerzahler mit 259 Mrd. US-\$ hochgerechnet, bis zum Jahr 2050 rechnen die Autoren der amerikanischen Alzheimer-Organisation (2017) mit 16 Mio. Demenzpatienten und 1,1 Billionen US-\$ Kosten [37]. Wir wissen, dass altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen mit Funktions- und Strukturveränderungen wie auch mit Synapsenverlust verknüpft sind [38]. Beim Menschen ist der Wachstumshormonmangel mit einem reduzierten Kurzzeitgedächtnis verbunden. Mit dem Verlust von Pulsatilität und Amplitudenhöhe der Wachstumshormonsekretion im Alter wird eine Verbindung zur Neurodegeneration und Demenz postuliert [38, 39].

Sowohl Wachstumshormon als auch IGF-1 ist wichtig für eine normale kognitive Funktion. Wir wissen, dass IGF-1 die Neurogenese, das Aussprossen von Nervenzellen, die Komplexität der Synapsen, die Gefäßneubildung im Gehirn (Angiogenese) und damit die Blutversorgung des Gehirns kontrolliert. Darüber hinaus ist es neuroprotektiv. Es ist an der Abwehr von oxidativer Schädigung der Neuronen beteiligt und schützt wesentlich vor der Bildung des neurotoxischen β -Amyloids. Zudem wissen wir, dass IGF-1 zusammen mit Insulin den Glukosestoffwechsel auch im Gehirn reguliert [39].

Obwohl Wachstumshormon (GH) im Gehirn synthetisiert wird, kann systemisches IGF-1, insbesondere bei Gehirngewebsverletzungen, sehr schnell die Blut-Hirn-Schranke überwinden und an die im Gehirn vorhandenen IGF-1-/Insulinrezeptoren binden, um dort aktiv an der Regeneration beteiligt zu werden.

In einzelnen Studien konnten Plasmaspiegel von IGF-1 direkt mit kognitiver Leistung assoziiert werden (fluide Intelligenz, „processing speed“; [38, 39]). Offensichtlich benutzt IGF-1 hier die IRS-PI3K-Akt-Stoffwechselsignale des Insulinrezeptors. Durch Erhöhung der IGF-1-Spiegel im C4-Areal des Hippocampus mit Wachstumshormon konnten altersbedingte strukturelle Schäden in Hippocampusfunktionen korrigiert werden [38]. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass bei einem durch

Injektion von rhGH in Ratten bedingten Anstieg des IGF-1-Plasmaspiegels postsynaptische Funktionsverluste des NMDA-Rezeptors für Lernen und Gedächtnis wieder kompensiert werden konnten [40].

Die Einflüsse der GH-Therapie auf die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Alterungsprozesse sind bekanntlich mit Hypertonie, progressiver Arteriosklerose, dem Risiko für myokardialen Infarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit assoziiert. Aus der auf einem IGF-1-Polymorphismus basierenden Rotterdam-Population-Studie erfahren wir, dass Menschen, die mit dem IGF-1-genetischen Wildtyp („192 base allele“) ausgestattet sind, nicht nur deutlich niedrigere IGF-1-Spiegel aufwiesen, sondern auch eine signifikant größere Zahl von Myokardinfarkten, linksventrikulärer Hypertrophie und Hypertonie sowie eine vermehrte Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotidarterien aufwiesen [41]. In Bezug auf die Lebenserwartung spielt die verminderte kardiovaskuläre Funktion eine deutliche Rolle.

Experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, dass GH und IGF-1 an der Organogenese des Herzens beteiligt sind. In den meisten Menschen mit Überschuss an GH, wie wir am Beispiel der Akromegalie sehen können, findet sich eine spezielle Kardiomyopathie, die mit myokardialer Hypertrophie und interstitieller Fibrose einhergeht. Im Gegensatz dazu weisen gerade Patienten, die in der Kindheit schon einen Wachstumshormonmangel entwickelt haben, oder jene mit dem „adult late onset type“ strukturelle Herzmuskelveränderungen auf, die mit einer Verschmälerung der Herzmuskulatur und einem kardialen Funktionsverlust wie geringerer Auswurfleistung und Kontraktilität einhergehen. Ferner können eine endotheliale Dysfunktion und die Zunahme von endothelialen Plaques und der Intima-Media-Dicke (c-IMT) auftreten [42]. Höhere IGF-1-Spiegel durch verminderte inflammatorische Expression und reduzierten oxidativen Stress (ROS) scheinen die Ausbildung von Plaques zu verbessern. Es scheint

sogar so, dass ausreichende IGF-1-Spiegel die endotheliale Dysfunktion durch eben diesen Effekt auf Entzündung und Oxidation positiv beeinflussen können [35, 43]. Es findet sich eine große Anzahl von IGF-1-Rezeptoren in den Herzmuskelzellen, den „smooth vascular cells“ (SMC) und den Endothelialzellen, welche die GH/IGF-1-Effekte auf das Herz vermitteln. Eine protektive Wirkung am Herzen wird auch durch die IGF-1-antiapoptischen Effekte in der Herzmuskelzelle verständlich [35, 43, 44].

Eine von Jansen et al. publizierte Studie (1998) zeigte, dass niedrige IGF-1-Spiegel mit mindestens einem Plaque in den Karotiden assoziiert sind, und dass Patienten mit arteriosklerotischen Plaques und Koronarerkrankung niedrigere IGF-1-Spiegel aufweisen. [45]. Betrachtet man weitere Studien, dann findet man ebenfalls den naheliegenden Zusammenhang von niedrigen IGF-1-Spiegeln und metabolischem Syndrom bis hin zu Diabetes [41, 46]. Die erhöhte Plaquebildung resultiert neben einem vermehrten Risiko für koronare Herzerkrankungen auch in einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse. Die regelmäßige Verwendung von Wachstumshormon kann bei vielen Patienten die hämodynamischen und klinischen Befunde verbessern [42].

Wachstumshormoneffekte auf die Muskulatur und Knochen

Die mit dem Alter einhergehende Fragilität und Frakturrate sind im Wesentlichen durch die erhöhte Sarkopenie und Osteopenie bedingt [47]. Unter Sarkopenie verstehen wir den progressiv mit dem Altern einhergehenden Abbau der Skelettmuskulatur, die Verringerung der Muskelkraft und der Muskeldynamik. Viele Faktoren sind dabei beteiligt. Dazu zählt der Verlust vorwiegend der Typ-IIa-Muskelfasern, wodurch die Aktivität der Typ-I-Fasern negativ beeinflusst werden kann [48]. Eine mit dem Alter gewöhnlich einhergehende Malnutrition [49–51] und die stark erhöhte altersbedingte Inflammation sind zusätzliche Risikofaktoren [52]. Die Verringerung von anabolen Hormonen wie Testosteron bei Männern [53, 54], der Verlust

der ovariellen Funktion bei Frauen [55, 56] und adrenale Veränderungen, die mit einem erniedrigten DHEA-Spiegel einhergehen, sind zentrale Faktoren des Knochenmasse- und Skelettmuskelmasserverlusts [34, 57]. Darüber hinaus findet sich bei GH/IGF-1-Mangel ebenfalls ein veränderter Renin-Angiotensin-Mechanismus [58]. Schätzungsweise 15% der über 60-Jährigen und 50% der über 80-Jährigen leiden unter Sarkopenie [47]. Zur Therapie zählen neben einer optimierten Ernährung [49, 59, 60] Ausdauertraining und Kraftsport [61–66], Nahrungsergänzungsmittel [59, 65], ACE-Hemmer [67, 68] und Vitamin D [69–72]. Park et al. fanden 2014, dass Vitamin D bei Frauen, aber nicht bei Männern eine Rolle für die Sarkopenie spielt [58]. Testosteron über die Aromatisierung zu Östradiol [73–76] und Östradiol bei Frauen [77–80] scheinen die bedeutendste Rolle durch Inhibition der Knochenresorption zu spielen. Weitere Ansätze gehen über Myostatinantagonisten bis hin zu PPAR γ -Agonisten [61]. Wachstumshormon reguliert direkt die Osteoblastenaktivität und hat zusätzlich einen über IGF-1 vermittelten indirekten Effekt am Knochen [81–86]). Damit ist die GH/IGF-1-Achse bedeutend für das pubertäre Knochenwachstum und für die altersbedingte Knochengesundheit. Wir wissen, dass Wachstumshormon seine anabolen Effekte über endokrine (GH/IGF-1-Achse) und autokrin-parakrine Effekte (IGF-1) erzielen kann und deshalb für die Erhaltung der Muskel- und Knochenmasse unverzichtbar ist. Die besten Veränderungen von Wachstumshormon am Muskel lassen sich bei der Behandlung des Wachstumshormonmangels beobachten. In einigen Studien konnte ein Nachweis von Wachstumshormon am Muskel durch Anstieg der Muskelmasse und Muskelkraft nachgewiesen werden, in anderen wiederum fand sich nur ein Nachweis der Vermehrung der Muskelmasse. Insbesondere bei Resistenztraining in Kombination mit Wachstumshormonbehandlung zeigten sich gute Erfolge im Muskelaufbau [86–88]. Leider konnte in vielen Studien der Nachweis nicht erbracht werden, dass durch die Verwendung von Wachstumshormon allein die Muskelkraft über

das Maß des durch das Training selbst erzielten Erfolgs ansteigen konnte [89, 90]. Unter Wachstumshormon konnte auch eine deutliche Verbesserung der Typ-1-Fasern beobachtet werden [91].

Die Wachstumshormontherapie erhöht die Knochenmasse und die mechanische Kraft im Knochen. Dies gilt für Patienten mit normalen GH- und IGF-1-Plasmaspiegeln. Die positiven Wirkungen von Wachstumshormon auf den Knochen sind sehr gut dokumentiert. Wachstumshormon wirkt auf die Erhaltung der Knochenmasse auf zwei Wegen: durch die direkte Interaktion mit den GH-Rezeptoren an den Osteoblasten und über eine Induktion von intra- und autokrinem IGF-1. Dies weist darauf hin, dass GH und IGF-1 voneinander unabhängige Effekte am Knochen haben, aber dass sie zusammen verabreicht synergistisch wirken. Es klingt wie ein Widerspruch, dass die GH-Behandlung auch von einer verstärkten Knochenresorption begleitet wird. Möglicherweise spielen Glukokortikoide und Östrogen auch hier eine bedeutende Rolle durch Modulierung der GH/IGF-1-Achse. Andererseits findet sich eine Stimulierung des Vitamin-D-Effekts auf die Osteoklastenformierung durch die GH/IGF-1-Achse [92].

Bei einer Langzeitbehandlung über 18 Monate lassen sich aber deutliche Verbesserungen der Knochenmasse feststellen. Das biphasische Modell des GH auf den Knochen mit Resorption und gesteigertem Wachstum durch Osteoblastenaktion wird von Ohlsen und der Arbeitsgruppe um Bengtsson (1998) hinreichend beschrieben [93]. Wüster et al. (2001) nutzten in der ersten groß angelegten Studie zum Nachweis der GH-Wirkung auf das Frakturrisiko die Pharmacia and Upjohn International Metabolic Database (KIMS) und verglichen die Daten mit denen der European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). Es zeigte sich, dass bei Patienten mit „adult onset hypopituitarism“ die Frakturrate 2,66-mal höher war als die der nicht mit Wachstumshormonmangel belasteten Patienten der EVOS-Gruppe. Interessanterweise war der Erwachsenentyp des GH-Mangels auch mit einem höheren Frakturrisiko be-

lastet als die kindheitsbedingte GH-Mangel-Gruppe. Auch hatte die Therapie mit Glukokortikoiden, L-Thyroxin und Sexualsteroiden keinen Effekt auf die Frakturrate in der KIMS-Gruppe. Die Frakturraten waren unabhängig von der Körperzusammensetzung und der Herkunft der Patienten (Rasse, Länder). Nur Rauchen erwies sich als deutliches Risiko [94]. Diese Daten konnten durch neuere Studien belegt werden [95–97]. Grimberg et al. verweisen in ihren Richtlinien für die Behandlung von primären GHD auf die Wichtigkeit der DXA-Technik für die Osteoporosediagnostik [48].

Korrespondenzadresse



Prof. Dr med. M. Klentze
Ukrida University
JL. Bulevard Artha Gading,
RT18/RW8 Kip. Garding Bar,
Kip. Garding, Kota Jkt Utara
Dherae Kusus Ibukota Jakarta,
14240 Jakarta, Indonesien
Klentze.klentze@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Klentze gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha Goldberg PYAF et al (1990) Growth hormone, effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 323:1–6
2. Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ (2005) Provision and distribution of growth hormone for “antiaging”: clinical and legal issues. *JAMA* 294:2086–2090
3. Duchaine D (1984) The underground steroid handbook. HLR Technical Books, Venice
4. Toogood AA, O’Neill PA, Shalet SM (1996) Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 81(2):460–465
5. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, Rosenfeld RG (2011) Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(1):101–113
6. Rajah R, Valentini B, Cohen P (1997) Insulin-like Growth Factor (IGF)-binding Protein-3 Induces Apoptosis and Mediates the Effects of Transforming Growth Factor- β 1 on Programmed Cell Death through a p53- and IGF-independent Mechanism. *J Biol Chem* 272(18):12181–12188