

**Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Reincke**

**Vergleich des Glukose- und
Lipidstoffwechsels und der Leptin- und
Ghrelinspiegel sowie der
Körperzusammensetzung bei nicht-
substituierten und substituierten Patienten
mit Wachstumshormondefizienz**

**Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von
Maren Künkler
aus Wuppertal
2012**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jochen Schopohl

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Esther Maier

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. J. Römmler

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR,
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2012

Inhalt

1	Einleitung	6
1.1	Humanes Wachstumshormon (GH)	6
1.1.1	Aufbau und Struktur	6
1.1.2	Regulation der Wachstumshormon-Sekretion	6
1.1.3	Wirkungen des Wachstumshormons	7
1.2	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor Typ I	8
1.3	Wachstumshormon-Defizienz	8
1.3.1	Formen der GH-Defizienz	10
1.3.2	Diagnostik	10
1.3.2.1	Überprüfen der somatotropen Achse	10
1.3.3	Symptome	11
1.3.3.1	Glukosestoffwechsel	11
1.3.3.2	Körperzusammensetzung	11
1.3.3.3	Fettstoffwechsel	12
1.3.3.4	Knochenstoffwechsel	12
1.3.3.5	Herz und Gefäßsystem	12
1.3.3.6	Psyche/Allgemeinzustand	12
1.3.4	Therapie	13
1.3.4.1	Therapeutische Effekte	13
1.3.4.2	Präparate	14
1.3.4.3	Nebenwirkungen	14
1.4	Leptin	14
1.5	Ghrelin	15
1.6	Fragestellung und Ziele der Arbeit	15
2	Material und Methoden	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Patientenkollektiv	17
2.2.1	Patientencharakteristika/Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.2.2	Mit Wachstumshormon substituierte Gruppe (GH-Sub)	17
2.2.3	Nicht substituierte Gruppe (Non-Sub)	18
2.3	Methoden	19
2.3.1	Studienvorbereitung und -ablauf	19
2.3.2	Anamnese	20
2.3.3	Körperliche Untersuchung	20
2.3.4	OGTT	20
2.3.5	Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)	21
2.3.6	Tanita Körperfettwaage	21
2.3.7	Labor	22
2.3.7.1	IGF-I	22
2.3.7.2	GH	22
2.3.7.3	Leptin	22
2.3.7.4	Ghrelin	23
2.3.7.5	Insulin	23

2.3.7.6	Glukose	23
2.3.7.7	Lipide	23
2.3.8	Tests zum Glukose- und Insulinstoffwechsel	23
2.3.9	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Klinische Daten	25
3.2	Einfluss der GH-Substitution auf den Glukosestoffwechsel	25
3.3	Einfluss der GH-Substitution auf die Körperzusammensetzung sowie den Fettstoffwechsel	29
3.4	Einfluss der GH-Substitution auf die Knochendichte	33
3.5	Ergebnisse der Leptinbestimmung	34
3.6	Ergebnisse der Ghrelinbestimmung	37
4	Diskussion	41
4.1	Allgemein	41
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	41
4.3	Glukosestoffwechsel	41
4.4	Fettstoffwechsel	43
4.5	Körperzusammensetzung	43
4.5.1	BMI	43
4.5.2	Körperfettanteil	44
4.5.3	Taille-Hüft-Ratio	44
4.5.4	Muskelmagermasse	45
4.5.5	Knochendichte	45
4.6	Leptin	46
4.7	Ghrelin	47
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	52
	Anhang	66
	Tabelle IGF-I-Referenzwerte	
	Tabellenverzeichnis	
	Abbildungsverzeichnis	
	Abkürzungsverzeichnis	
	Formblatt Patienteninformation	
	Formblatt Patienteneinwilligung	
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Humanes Wachstumshormon (GH)

Erste Entdeckungen, die den Grundstein für die heutigen Erkenntnisse über die Hypophyse legten, liegen bereits über 100 Jahre zurück. Der folgende Abschnitt soll eine kurze historische Übersicht geben.

Ende des 19. Jahrhunderts entdeckte der Pariser Neurologe Pierre Marie einen Zusammenhang zwischen einem spezifischen Aussehen einiger Patienten und der abnormalen Vergrößerung deren Hirnanhangsdrüse (Marie, P., Marinesco G., 1891). Aufgrund der typischen phänotypischen Merkmale dieser Patienten wie ein prominentes Kinn, eine überdurchschnittlich große Nase und wulstigen Lippen, nannte Marie dieses Krankheitsbild Akromegalie (aus dem Griechischen akron: hervorspringende Körperenden und mega: groß).

1909 beschrieb der bekannte amerikanische Neurochirurg Harvey Cushing den Zusammenhang von Veränderungen der Hypophyse und dem abnormen Wachstum von Knochen und Organen und konstatierte, die Hypophyse produziere eine essentielle Substanz (Cushing, H.W., 1909), die später als Wachstumshormon bezeichnet werden sollte.

Etwa ein Jahrzehnt später wurde erstmals im Tierversuch ein außerordentliches Körperwachstum durch die Injektion von bovinem Hypophysenextrakt bewirkt (Evans, H.M., Long, J.A., 1921) und im Jahre 1958 gelang es erstmalig bei einem durch Wachstumshormonmangel kleinwüchsig gebliebenen Patienten das Wachstum durch den Einsatz von humanem Wachstumshormon zu stimulieren (Raben, M.S., 1958). Heute ist bewiesen, dass auch der Wachstumshormonmangel des Erwachsenen Pathologien verursacht (Cuneo et al., 1992).

Bis 1985 wurde das GH mangels adäquater Alternativen aus den Hypophysen Verstorbener gewonnen (Evans, H.M et al., 1938; Li, C.H. et al., 1945); eine Substitution des Menschen mit bovinen oder porcinen GH war und ist auch heutzutage nicht möglich, da dieses spezienspezifisch ist. Seit nun mehr als zwanzig Jahren wird eine synthetische Form des GH mittels rekombinanter DNA-Technik hergestellt und ist somit leicht verfügbar (Hintz, R.L., 1995).

1.1.1 Aufbau und Struktur

Das Wachstumshormon (GH), auch Somatotropin genannt, ist ein spezienspezifisches einkettiges Polypeptidhormon (bestehend aus 191 Aminosäuren) und wird in Zellen des Vorderlappens der Hypophyse (HVL), der so genannten Adenohypophyse, produziert. Bei einer relativen Molekularmasse von 21.500 macht das GH 3-4 % des Drüsentrockengewichtes der menschlichen Hypophyse aus. Dies entspricht in etwa 4-6 mg. Nur ein Bruchteil (etwa 400 µg) dieses Depots wird täglich neu von den somatotropen azidophilen Zellen der Adenohypophyse synthetisiert.

Das für das GH kodierende Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert (q22-q24) und transkribiert ausschließlich in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Hier ist auch das GH in den Granulae der azidophilen Zellen gespeichert.

1.1.2 Regulation der Wachstumshormon-Sekretion

Die GH-Sekretion wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Auf hypothalamischer Regulationsebene wird die GH-Sekretion über das GH-Releasing Hormon (GHRH) stimuliert und durch Freisetzung von Somatostatin (SMS) inhibiert. Die Ausschüttung dieser beiden

Hormone wird vor allem durch den zirkadianen Rhythmus bestimmt. Die Sekretion erfolgt pulsatil durch die zeitversetzte, intermittierende Freisetzung von Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) und Somatostatin (SMS) in das hypothalamisch-hypophysäre Portalblut (Werder v., K., 1998; Allen, W. et al., 2000). Das Sekretionsintervall beträgt etwa 120 Minuten, wobei die maximale Sekretionsrate in der Nacht erreicht wird (Müller, E. et al., 1999). Erniedrigte GH-Spiegel wie beim Wachstumshormonmangel werden in der Regel nicht durch eine Senkung der Freisetzung-Pulsfrequenz, sondern durch kleinere Pulsamplituden verursacht.

Tabelle 1: Regulation der Sekretion von GH (nach Allen, W. et al.; 2000)

Stimulation	Hemmung
Aminosäuren	IGF-I
GHRH	Hyperglykämie
Stress	Hyperthyreose
Hypoglykämie	Hypothyreose
Schlaf	Fettsäuren
Serotonin	Nikotin
Testosteron	Alter
Dopamin	

Das GH selbst führt über Wirkungen auf das GHRH und SMS zu einer negativen Rückkopplung. Ebenfalls inhibierend auf die GH-Sekretion wirken unter anderem das über GH-stimulierte Protein IGF-1, Glukokortikoide und der Anstieg der Glukosekonzentration im Serum (Werder v., K. 1998). Hunger, körperliche Anstrengung und Stress führen zur Ausschüttung von GH (Tabelle1).

Die Gabe von Glucose im Rahmen eines oralen Glukose-Toleranz-Tests (OGTT) verursacht zunächst einen deutlichen Abfall der GH-Sekretion, gefolgt von einem Anstieg des GH-Spiegels nach 3-5 Stunden (Valcavi, R. et al., 1992).

Durch die Abhängigkeit von diversen Faktoren variieren die GH-Werte je nach Lebensabschnitt. Während die GH-Produktion mit der Pubertät durch die steigende Gonadenaktivität ihren Höchstpunkt erreicht, nimmt sie mit steigendem Alter wieder ab und erreicht im hohen Senium ihren tiefsten Punkt.

1.1.3 Wirkungen des Wachstumshormons

Da die Vielzahl von Wirkungen des körpereigenen GH mit denen des rekombinanten humanen Somatotrops identisch sind, sei hier auch auf den Abschnitt: „Therapeutische Effekte“ (siehe 1.3.4.1) verwiesen.

Das GH ist ein lipolytisches Hormon; es reduziert den Körperfettanteil und erhöht den Anteil der Magermasse des Körpers (Gertner, J.M., 1992). Des Weiteren wirkt GH anabol auf den

Glukose-, Fett- und Eiweißstoffwechsel, auf den Knochen- und Mineralstoffwechsel, das Herz, das Gefäßsystem und das Zellwachstum. Die Mehrzahl dieser Stoffwechselwirkungen werden nicht direkt durch GH, sondern durch den Insulin-Like-Growth-Factor-I (IGF-I) vermittelt.

Einige Studien zeigten bereits, dass ein Überangebot von GH zu einer Suppression des Peptidhormons Ghrelin führt (Cappiello, V. et al., 2002; Kawamata, T. et al., 2007) (siehe 1.5).

1.2 Insulinähnlicher Wachstumsfaktor Typ I

Wie bereits erwähnt wird der größte Teil der Wirkung des GH nicht durch das GH selbst, sondern indirekt über den insulinähnlichen Wachstumsfaktor Typ I (Insulin-Like-Growth-Factor I: IGF-I) vermittelt. Die Effekte dieses Wachstumsfaktors erfolgen über Aktivierung der membranständigen IGF-Rezeptoren, die auf der Oberfläche fast aller Zelltypen des menschlichen Körpers nachweisbar sind.

Der IGF-I ist ein einkettiges Polypeptid aus 70 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 7,5 Kilodalton (Paolo, F., 2000; Werder v., K., 1998). Die über das GH stimulierte Synthese erfolgt hauptsächlich in der Leber. Zusätzlich werden geringe Mengen in weiteren Organen von lokalen Chondroblasten, Fibroblasten und Osteoblasten synthetisiert und sezerniert (D'Ercole, A.J. et al., 1984; Blum, W.F., 1993).

Die Bezeichnung IGF begründet sich in der starken strukturellen Ähnlichkeit mit dem Insulin bzw. Proinsulin (Humbel, R.E., 1990). Jones and Clemmons entdeckten außerdem, dass IGF-I dem Insulin ähnliche Wirkungen zeigt (Jones, J.I., Clemmons, D.R., 1995). So stimuliert dieses in den Fettzellen die Glykoneogenese und Lipogenese und führt in den Fibroblasten zur verstärkten DNA-Synthese und Zellproliferation (Moses, A.C. et al., 1980).

Daneben beeinflusst IGF-I das somatische Wachstum und die Proliferation vieler Zelltypen und reguliert somit das lineare Wachstum im Kindesalter sowie die renale Funktion durch Erhöhung der Durchblutungsrate, der glomerulären Filtration und der Resorption von Wasser, Glucose und Phosphat (Paolo, F., 2000; Zhang, Y. et al., 1994). Auf die GH-Sekretion selbst wirkt das IGF-I über einen negativen Feedbackmechanismus inhibierend; auf hypophysärer Ebene durch Hemmung der GH-Expression und auf hypothalamischer Ebene durch Verminderung der GHRH-Freisetzung.

Die IGF-I-Konzentration im Serum ist – ähnlich der des GHs – sehr stark vom Alter abhängig. Physiologischerweise steigt der IGF-Spiegel bis zu einem Alter von etwa 25 Jahren an und nimmt dann im Laufe des weiteren Lebens langsam wieder ab (Brabant, G. et al., 2003).

Das in das Plasma sezernierte IGF-I bindet an die Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Proteins (IGFBPs), welche den anabolen Effekt des IGF-I durch Verlängerung der Halbwertszeit verstärken (Slootweg, M.C. et al., 1995). Der Erhalt einer hohen Konzentration an zirkulierenden IGF-I wird unter anderem durch die erschwerte renale Ausscheidung der an IGFBPs gebundenen Faktoren gewährleistet (Baumann, G. et al., 1987; Davis, S.L. et al., 1992).

1.3 Wachstumshormon-Defizienz

GH-Defizienz kann sowohl angeboren als auch in der Kindheit und im späteren Leben erworben sein und beschreibt den Zustand des Mangels (Partialinsuffizienz) oder des vollständigen Fehlens von GH im menschlichen Organismus. Tritt sie isoliert auf, sind einzig die somatotropen Partialfunktionen betroffen. In den meisten Fällen manifestiert sich eine GH-Defizienz jedoch im Rahmen einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, die als

teilweiser oder kompletter Ausfall der Hypophysenvorderlappenhormone (GH, FSH, LH, TSH, ACTH, Prolaktin) definiert ist (Ambrosi, B. et al., 1991).

Der zeitgleiche Ausfall mehrerer Hypophysenvorderlappenhormone führt hier zu einem variablen Symptomkomplex.

Als Ursache für eine gestörte Funktion des Hypophysenvorderlappens beim Erwachsenen kommen entweder Veränderungen auf hypophysärer oder auf hypothalamischer Ebene in Frage. In 60 % der Fälle finden sich Hypophysentumore, wobei es sich meist um hormoninaktive Hypophysenadenome handelt.

Die Prävalenz für eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz liegt bei etwa 45 pro 100.000 Einwohner, die Inzidenz bei etwa vier pro 100.000 Einwohner (Regal, M. et al., 2001). Weitere, wenn auch seltenere Auslöser einer Hypophyseninsuffizienz sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Übersicht der Ursachen von Hypophysenfunktionsstörungen

Tumoren:

1. Hormoninaktive Hypophysenadenome
2. Hormonproduzierende Hypophysenadenome
3. Andere selläre Raumforderungen
4. Supraselläre Raumforderungen
5. Metastasierende Karzinome

Traumata:

1. Operation im Hypophysenbereich
2. Radiatio
3. Schädelhirntrauma, Hypophysenstieldrehung, Hypophysenstielabriss

Gefäßkrankungen:

1. Postpartale Nekrose (Sheehan-Syndrom)
2. Hypophysenapoplexie
3. Diabetische postpartale Nekrose
4. Karotisaneurysma

Entzündlich:

1. Granulome (Sarkoidose, Tuberkulose, Syphilis)
2. Autoimmunhypophysitis
3. Histiozytosis X
4. Gangliosidosis Tay-Sachs
5. Pyogener Abzess
6. Meningitis
7. Virale Enzephalitis
8. Septische Sinus-Cavernosus-Thrombose

Andere:

1. Entwicklungsstörungen
2. Hämochromatose
3. Amyloidose
4. Genetische Fehlbildungen

1.3.1 Formen der GH-Defizienz

Ein angeborener GH-Mangel oder die Manifestation im Kindesalter führt zu einer Wachstumsretardierung; das klinische Bild wird vom Kleinwuchs des Patienten dominiert. Handelt es sich um eine im Erwachsenenalter erworbene Form der GH-Defizienz, fehlt das phänotypische Charakteristikum des Kleinwuchses.

Der GH-Mangel wirkt sich auf meta-bolische Körperfunktionen aus, zu denen der Metabolismus von Lipiden, Glukose, Proteinen gehört. Auch wirkt sich der Mangel negativ auf die Körperzusammensetzung, den Knochen-stoffwechsel, Herz und Gefäßsystem, das Allgemeinbefinden und die psychische Verfassung aus.

Der Schweregrad der GH-Defizienz wird durch diagnostische Tests ermittelt.

1.3.2 Diagnostik

Die Diagnostik bei Hypophyseninsuffizienz beinhaltet die Bestimmung der Hormone des HVL im basalen sowie im stimulierten Zustand sowie die Bestimmung der Zielhormone des HVLs in der Peripherie.

Wegweisend für Hormonmangelkrankungen, die durch Hypophyseninsuffizienz ausgelöst wurden, ist eine Laborwertkonstellation mit erniedrigten peripheren Zielhormonen (IGF-1, T3, T4, Cortisol, Estradiol, Testosteron) bei ebenfalls niedrigen hypophysären Hormonen (GH, TSH, ACTH, LH, FSH). Um die Ebene, die für die Einschränkung der Hormonausschüttung ursächlich ist, zu orten, werden Tests angewandt, die auf verschiedenen Steuerungsebenen die Sekretion der HVL-Hormone stimulieren (Schopohl, J. et al., 1986; Stalla, G.K. et al. 1988).

Als Nachweis der Unversehrtheit der kortikotropen und somatotropen Hypothalamus-Hypophysen-Achse beim Erwachsenen gilt der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) als Goldstandard (De Boer, H. et al., 1995; Mahajan, T. et al., 2000; Svensson, J. et al., 1997).

Ein ebenfalls sehr potentes Stimulationstestverfahren für die somatotropen Hypothalamus-Hypophysen-Achse und die derzeit wohl beste Alternative zum IHT stellt neben weiteren Tests (Glukagon-Test oder Pyridostigmin-Test) die kombinierte Gabe von GHRH und Arginin dar (Aimaretti, G. et al., 1998; Ghigo, E. et al., 1998). Die direkte Stimulierbarkeit der Hypophyse wird durch die Gabe des jeweiligen Releasing-Hormons bestimmt (GHRH, TRH, CRH, GnRH).

1.3.2.1 Überprüfen der somatotropen Achse

Vor Einleitung einer Substitutionstherapie mit humanem Wachstumshormon (GH) ist der Nachweis der GH-Defizienz zwingend. Eine isolierte GH-Defizienz wird mittels zweier unabhängiger Provokationsteste bestätigt. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse mit zusätzlichem Ausfall mindestens einer weiteren Hormonachse reicht zur Diagnosestellung das Ergebnis eines Provokationstestes (Growth hormone society, 1998).

Wie bereits oben erwähnt, gilt der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) auch zur Diagnose und Ermittlung des Schweregrads der adulten GH-Defizienz nach wie vor als Goldstandard (Clayton, P.E. et al., 2005; Ho, K.K., 2007).

Hier wird durch Gabe hoher Dosen von Insulin (0,10 I.E. Insulin/kg KG) eine kontrollierte Hypoglykämie provoziert und so die GH-Sekretion stimuliert (Growth hormone society, 1998). Alternativ kann die Kombination des Arginin-GHRH-Test zur Diagnosestellung führen (Aimaretti, G. et al., 1998; Biller, B.M. et al., 2002). In Tabelle 3 sind die Referenz-

werte der beiden Tests zu sehen.

Um die somatotropen Funktionen ganzheitlich zu analysieren und den Verlauf kontrollieren zu können, werden ebenfalls das IGF-1 (als Zielhormon der somatotropen Achse) und auf hypophysärer Ebene das basale GH bestimmt.

Tabelle 3: Funktionstests zur Diagnose der GH-Defizienz

<p>Insulin-Hypoglykämie-Test: Diagnose einer GHD: < 5 ng/ml Schwere GHD: GH- Anstieg < 3 ng/ml Ein GH-Anstieg > 10 ng/ml schließt eine GH-Defizienz aus.</p> <p>Alternativ Arginin-GHRH-Test: Schwere GHD: GH-Anstieg < 1,5 bis < 9 ng/ml* (*Grenzwerte BMI adaptiert)</p>

1.3.3 Symptome

Die GH-Defizienz ist sehr vielgestaltig in der Zusammensetzung und dem Ausprägungsgrad der Symptome. Für Patienten, die an einer GH-Defizienz erkrankten, wurde eine bis zu zweifach erhöhte Mortalitätsrate ermittelt (Rosen, T. und Bengtsson, B.Å., 1990; Bülow, B. et al., 1997; Tomlinson, J.W. et al., 2001). Dies begründet sich größtenteils durch das erhöhte Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse, der erhöhten Knochenbrüchigkeit und der damit einhergehenden Morbidität (Elhadd, T.A. et al., 2001; Wuster, C. et al., 2001; Maison, P. et al., 2007).

1.3.3.1 Glukosestoffwechsel

Nach heutigen, über diverse Studien erlangten Erkenntnissen wird von einer insulin-antagonisierenden Wirkung des GHs ausgegangen und vom GH als ein glukogenes Hormon gesprochen (Rosenfalck, A.M. et al., 2000; Brammert, M. et al., 2003; Eden Engstrom, B. et al., 2003; Arwert, L.I. et al., 2005; Boguszewski, C.L. et al., 2005; Spina, L.D. et al., 2004, 1 u. 2). Nicht endgültig geklärt ist, ob das GH im Rahmen einer Substitutionstherapie zur Entstehung einer Insulinresistenz (bzw. deren Verschlechterung) und einer verminderten Glukosetoleranz beiträgt. Diesbezüglich weisen einige Studien auf ein vermehrtes Auftreten von Insulinresistenzen im Zusammenhang mit einer viszeralen Fettanhäufung bei GH-defizienten Patienten hin.

Andererseits könnte das GH durch die Verbesserung des gesamten Stoffwechsels langfristig die Insulinresistenz und Glukosetoleranz positiv beeinflussen. In einer 5-Jahres-Studie konnte auch eine Senkung der HbA1c-Konzentration durch GH-Langzeitsubstitution beobachtet werden (Götherström, G. et al., 2001).

1.3.3.2 Körperzusammensetzung

Das GH beeinflusst sowohl den Energie- als auch den Eiweißstoffwechsel und hat einen anabolen Effekt auf die Muskulatur. Bei einem GH-Mangel kommt es zu einem erhöhten

Körperfettanteil bei einer signifikant erniedrigten Muskelmasse (Rutherford, O.M. et al., 1991).

Da der erhöhte Körperfettanteil hauptsächlich eine vermehrte Ansammlung von Viszeralfett im Bereich des Körperstamms widerspiegelt, ist ein GH-Mangel oft mit einer Zunahme der Taille-Hüft-Ratio (THR) assoziiert (Simpson, H. et al., 2002).

1.3.3.3 Fettstoffwechsel

Im Fettstoffwechsel führt die GH-Defizienz mangels des lipolytischen Effekts vom GH zu einer Hyperlipidämie. Im Speziellen kommt es hierbei zu einer Abnahme des HDL-Cholesterins kombiniert mit gleichzeitiger Zunahme des LDL-Cholesterins (Maison, P. et al., 2004). Auch weisen GH-defiziente Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterin und Apolipoprotein B auf (De Boer, H. et al., 1994). Die Triglyzeride liegen im Referenzbereich oder können leicht erniedrigt sein.

1.3.3.4 Knochenstoffwechsel

Durch Fehlen des stimulierenden Einflusses von GH auf das Knochenwachstum kommt es bei GH-defizienten Patienten zu einer verminderten Knochendichte und damit einhergehend zu einer Anhebung des Risikos für Osteoporose und Frakturen (Cuneo, R.C. et al., 1992; Rosen, T. et al., 1997). Die Knochenmineralisierung ist gestört.

Bei angeborener oder im Kindesalter erworbener GH-Defizienz führt die Beeinträchtigung des Längenwachstums der Knochen zum Kleinwuchs (Isaksson, O.J. et al., 1982).

1.3.3.5 Herz und Gefäßsystem

Die Tatsache, dass GH-Defizienz mit abdominaler Fettleibigkeit, Abnahme des Muskelanteils des Körpers und Insulinresistenz assoziiert ist, führt dazu, dass die Patienten im Verlauf der Erkrankung ein erhöhtes Arterioskleroserisiko entwickeln (Simpson, H. et al., 2002). Folgend ist das Risiko erhöht, an kardiovaskulären Erkrankungen und an Herzinsuffizienz zu erkranken (Tomlinson, J.W. et al., 2001; Cuneo, R.C. et al., 1992). Die bei vielen Patienten zu beobachtende Müdigkeit ist teilweise auf eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Herzen zurückzuführen (Merola, B., 1993; Cuneo, R.C., 1991).

1.3.3.6 Psyche/ Allgemeinzustand

Gerade im Erwachsenenalter ist die GH-Defizienz häufig mit reduzierter körperlicher und mentaler Leistungsfähigkeit, Antriebslosigkeit und Müdigkeit assoziiert. Studien dokumentierten ein vermehrtes Auftreten von Depressionen und Adynamie (Carroll, P. et al., 1998) sowie herabgesetzte Vitalität und einem schlechten Allgemeinzustand gegenüber der Kontrollpopulation (McGauley, G.A. et al., 1989). Rosen et al. beschrieben, dass Patienten (vor allem bei Krankheitsbeginn in der Kindheit) zur sozialen Isolation und einer gestörten Sexualität tendieren (Rosen, T. et al., 1994).

1.3.4 Therapie

Nach gesicherter Diagnose einer Hypophyseninsuffizienz ist eine Therapie des GH-Mangels nicht obligat, sondern entscheidet sich je nach Beschwerdebild des jeweiligen Patienten. So ist vor allem der Schweregrad der eingeschränkten Leistungsfähigkeit, der Fettstoffwechselstörung, der stammbetonten Körperfettansammlung sowie des Osteoporoserisikos ausschlaggebend für den Beginn einer Substitutionstherapie. Liegt jedoch eine schwere GH-Insuffizienz mit entsprechenden klinischen Symptomen vor, ist ein Therapieversuch – mit dem Ziel der Anhebung des IGF-Spiegels in den entsprechenden alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich – indiziert (Growth hormone society, 1998).

Die medikamentöse Behandlung der GH-Defizienz ist eine Substitutionstherapie, bei der das körpereigene GH durch synthetisch hergestelltes GH (rekombinantes humanes Somatropin) ersetzt wird. Unter Berücksichtigung des zirkadianen Rhythmus des körpereigenen GHs, dessen Spiegelmaximum in der Nacht liegt, wird der Patient dazu angehalten, die tägliche Dosis stets abends vor dem Zubettgehen subkutan zu applizieren.

Die tägliche Dosis an rekombinanten GH differiert stark von Patient zu Patient und muss daher langsam bis zur adäquaten Substitution hochtitriert werden. Sie ist beim Erwachsenen deutlich niedriger als bei Kindern.

Der Therapieverlauf der Substitution wird über die Bestimmung des IGF-I-Spiegels kontrolliert, wobei in der Titrationsphase die Werte alle ein bis zwei Monate, später ein- bis zweimal im Jahr kontrolliert werden (Growth hormone society, 1998).

1.3.4.1 Therapeutische Effekte

Zu den therapeutischen Effekten der GH-Substitutionstherapie gehört eine Verbesserung der Körperzusammensetzung. Die Muskelmasse und die Muskelkraft nehmen zu, während der Fettanteil vor allem im abdominalen Bereich abnimmt (Bengtsson, B.A. et al., 1999; Carroll, P.V. et al., 1998; Attanasio, A.F. et al., 2002; Gibney, J. et al., 1999; Drake, W.M. et al., 2001). Bei langfristiger Therapie wird ebenfalls die Knochendichte positiv beeinflusst: In der Literatur wird eine relative Zunahme der Knochendichte um 4-10 % innerhalb von 12 Monaten beschrieben (Wuster, C. et al., 2001; Götherström, G. et al., 2001; Carroll, P.V. et al., 1998; Drake, W.M. et al., 2001).

Wahrscheinlich bedingt durch den Anstieg der Herzleistung und des Muskelanteils, nehmen die allgemeine Belastbarkeit, die mentale Leistungsfähigkeit und somit auch die Lebensqualität des Patienten zu (Gibney, J. et al., 1999; Carroll, P.V. et al., 1998; Attanasio, A.F. et al., 2002; Drake, W.M. et al., 2001). Das verbesserte Verhältnis von HDL-Cholesterin zu LDL-Cholesterin führt darüber hinaus zu einem erniedrigten Arterioskleroserisiko.

Die Wirkung auf die Nüchtern glukose, Insulinsensitivität und Glukosetoleranz wurde bereits in vielen Studien untersucht, wobei die Ergebnisse nach wie vor sehr heterogen sind. Die Mehrzahl der Arbeitsgruppen kamen jedoch zu der Annahme, eine Standard-GH-Therapie verbessere nicht den Glukose- und Insulinmetabolismus, würde sich jedoch positiv auf die Körperfettverteilung auswirken (Hana, V. et al., 2004).

Neuere Ansätze weisen darauf hin, dass eine niedrig dosierte GH-Substitutionstherapie (mit einer Erhaltungsdosis von 0,1 mg/d) den Nüchternblutzucker auf Dauer senken sowie die Insulinsensitivität signifikant verbessern kann (Yuen, K.C. et al., 2005). Langfristig könne mit dieser Therapieform auch der Insulinserumspiegel und die Viszeralfettanhäufung positiv beeinflusst werden (Svensson, J. et al., 2002).

1.3.4.2 Präparate

Die Präparate aus rekombinanten humanen Somatotropin, die von in die Studie eingeschlossenen Patienten genutzt wurden sind: Norditropin®, Genotropin® und Humatrope®. Sie unterscheiden sich sowohl in ihrer Struktur als auch in ihrem Nebenwirkungsprofil nicht wesentlich.

1.3.4.3 Nebenwirkungen

Die Ausprägung der Nebenwirkungen von rekombinanten Somatotropin variieren sehr stark bei Erwachsenen mit erworbener GH-Defizienz, in Abhängigkeit von der Höhe der Substitutionsdosis. Es kommt häufig ($> 1/100$ und $< 4/10$) zu Nebenwirkungen, die sich in einer Wasserretention begründen: u.a. periphere Ödeme, Steifheit in den Extremitäten, Arthralgien, Myalgien, Parästhesien sowie gelegentlich Karpaltunnelsyndrom. Diese Symptome sind jedoch meist schwach ausgeprägt und klingen in der Regel in den ersten Behandlungsmonaten spontan ab.

In manchen Studien wurde das Auftreten von Insulinresistenz und in Einzelfällen Hyperglykämien beobachtet (Shalet, S.M. und Rosenfeld, R.G., 1998). Bougnères kam jedoch zu der Erkenntnis, dass sich die gesteigerte Insulinproduktion nach einjähriger Therapie wieder normalisieren kann (Bougnères, P.F., 1993).

1.4 Leptin

Leptin, dessen Name sich von dem griechischen Wort für „dünn“ (leptos) ableitet, ist ein 16-kDa großes Peptidhormon und wird fast ausschließlich von Adipozyten des weißen Fettgewebes synthetisiert und sezerniert (Zhang, Y. et al., 1994). Der endokrine Regelkreis verläuft über den Hypothalamus, wobei die Freisetzung überwiegend nachts erfolgt und durch Insulin, Glukokortikoide und Nahrungsaufnahme stimuliert wird (Fried, S.K., 2000; Saladin, R., 1995).

Die Freisetzung erfolgt pulsatil etwa alle 2-3 Stunden ins Blut. Hier liegt das Leptin bei schlanken Menschen hauptsächlich proteingebunden, bei übergewichtigen Personen in frei zirkulierender Form vor (Hoggard, N. et al., 1998). Durchschnittlich weist es eine Halbwertszeit von 30 Minuten auf (Licinio, J. et al., 1997).

Leptin nimmt Einfluss auf die Gewichtsregulation des Menschen; es steuert das Essverhalten, den Appetit und das Sättigungsgefühl und reguliert somit die Energiebalance und die Körperzusammensetzung (Hamann, A., et al., 1996). Ein hoher Leptinspiegel zügelt den Appetit, wahrscheinlich durch die Suppression von Neuropeptid Y im Hypothalamus (Woods, S.C. et al., 2000), und erhöht durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems den Energieumsatz.

Zusätzlich wird dem Leptin eine Wirkung auf diverse nicht das zentrale Nervensystem betreffende Effekte nachgesagt. Hierzu gehören die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, der Hämatopoese, der Angiogenese, der Reproduktion und der endokrinen Pankreasfunktionen. Mangelt es dem Körper an Leptin, so kommt es zur verstärkten Lipo- und Glukoneogenese und zur konsekutiven Insulinresistenz (Wolf, G., 2001).

Der Serumspiegel von Leptin korreliert positiv mit dem prozentualen Fettgewebsanteil des Körpers und ebenfalls mit dem Body-Mass-Index (BMI) (Considine, R.V. et al., 1996; Havel, P.J. et al., 1996; Hynes, G.R. et al., 2001). Dass Frauen eine höhere Fettmasse haben, erklärt den etwa doppelt so hohen Leptinspiegel beim weiblichen Geschlecht gegenüber Männern

desselben Alters (Kennedy, A. et al., 1997).

In bisher durchgeführten Studien wurde berichtet, dass nach Kohlenhydratzufuhr – wie im Rahmen eines oralen Glukose-Toleranz-Tests – der Leptinserumspiegel bei normalgewichtigen, gesunden Erwachsenen meist konstant bleibe. Bei übergewichtigen Patienten – vor allem bei fettleibigen Frauen – wurde hier meist eine Erhöhung der Leptinspiegel beobachtet (Corica, F. et al., 2001; Bougoulia, M. et al., 1999).

Allerdings zeigen andere Studien auch gegenteilige Ergebnisse. So wurde von einem Anstieg des Leptinspiegels bei normalgewichtigen Personen und einem gleich bleibenden Spiegel bei übergewichtigen Personen berichtet (Romon, M. et al., 2003; Korbonits, M. et al., 1997).

1.5 Ghrelin

Ghrelin ist ein sowohl gastrointestinales als auch hypothalamisches Peptidhormon. Ghrelin wird hauptsächlich in der Schleimhaut des Magenfundus und im geringeren Maße im Hypothalamus produziert (Date, Y. et al., 2000). In minimalen Mengen findet eine zusätzliche Sekretion in der Hypophyse, dem Pankreas, der Niere, den Hoden, der Plazenta und der Schilddrüse statt (Kojima, M. et al., 1999).

Auch die Ghrelinausschüttung folgt einem zirkadianen Rhythmus. In Studien wurden postprandiale Abfälle verzeichnet sowie das Erreichen des Maximums um 2 Uhr nachts (Tschöp, M. et al., 2001; Shiiya, T. et al., 2002).

Ghrelin wirkt durch Aktivierung des hypothalamischen NPY/Y1-Rezeptors antagonistisch auf Leptin (Shintani, M., et al., 2001). Wie dieses beeinflusst Ghrelin den Energiehaushalt und die menschliche Körperzusammensetzung, jedoch genau gegensätzlich (Horvath, T.L. et al., 2001). Es korreliert negativ mit dem Körperfettanteil und dem BMI (Shiiya, T. et al., 2002).

Es wurde von Shiiya, T. et al. beschrieben, dass der Ghrelinspiegel bei adipösen Menschen erniedrigt ist und sich unter Fasten erhöht (Shiiya, T. et al., 2002). Entsprechend sinkt der Serumspiegel während eines OGTT bzw. nach Nahrungsaufnahme (Shiiya, T. et al., 2002; Baldelli, R. et al., 2006). Mit steigendem Alter nimmt der Ghrelinspiegel geringfügig ab (Rigamonti, A.E. et al., 2002).

Ghrelin wird eine hormonelle Regulationsfunktion im zentral gesteuerten Energiehaushalt zugeschrieben (Cowley, M.A. et al., 2003). Im Menschen wirkt es stark appetitsteigernd und induziert somit häufig Adipositas (Horvath, T. et al., 2001; Nakazato, M. et al., 2001).

Ghrelin hat einen stimulierenden Effekt auf das humane GH. Studien konstatieren weiterhin, dass Ghrelin einen modulierenden Effekt auf dessen Sekretion hat (Broglia, F. et al., 2003; Cummings, D.E. et al., 2003). Dies soll jedoch nicht im Zusammenhang mit der stimulatorischen Wirkung von Ghrelin auf Appetit und Gewichtszunahme stehen (Cowley, M. A. et al., 2003).

Die Insulinsekretion wird durch Ghrelin stimuliert (Adeghate, E. et al., 2002); bei Menschen mit einer Ghrelin-Arg51Gln-Mutation wird eine Erhöhung des Risikos für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ-2 um das 2,5-Fache beschrieben (Pöykkö, S. et al., 2003). Umgekehrt senkt die Applikation von Insulin den Ghrelinspiegel (Saad, M.F. et al., 2002).

1.6 Fragestellung und Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte in einer Querschnittsstudie bei GHD-Patienten mit und ohne GH-Substitution die Körperzusammensetzung und der Glukose, Insulin- und Fettstoffwechsel untersucht werden. Eine Hauptfrage war, ob bei GHD-Patienten ein signifikanter Unterschied

des Insulin- und Glukosestoffwechsels nachweisbar ist und in welcher Weise die Varianz dieser Stoffwechsel in Relation zur GH-Substitution steht. Dies erschien uns eine wichtige Frage zu sein, da zwar bereits einige Studien zum Glukosestoffwechsel bei GHD durchgeführt wurden, diese jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen.

Des Weiteren untersuchten wir den Einfluss der GH-Substitution auf die basalen Spiegel von Leptin und Ghrelin. Wir ermittelten die Leptin- und Ghrelinwerte vor (basales Leptin und Ghrelin) sowie während eines OGTTs, da hierzu bisher kaum Daten erhoben wurden.

Unsere Arbeitsgruppe hat bereits beschrieben, dass der Leptinspiegel bei Patienten mit einem Überschuss an GH während eines OGTTs absinkt, allerdings wurde auch dies, so weit wir wissen, bisher nicht bei Patienten mit GHD untersucht (Römmler, J. et al., 2009).

Bisher durchgeführte Studien bestätigen die Abhängigkeit der Hormone GH, Leptin und Ghrelin untereinander. Die durch die Hypophyse gesteuerten Regulationsmechanismen von Energiehaushalt und Körperfettzusammensetzung werden stark durch diese drei Hormone beeinflusst. Nach wie vor ist jedoch wenig über das Zusammenspiel dieser Regulationsmechanismen und deren Interaktionen untereinander bekannt.

Diverse Studien kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. So konstatierten manche Autoren, es gäbe keinen Unterschied in den Leptinspiegeln von GHD-Patienten bzw. Nicht-GHD-Patienten (Jung, C.H. et al., 2006; Miyakawa, M. et al., 1998; Malik, I.A. et al., 2004). Ebenfalls wurden erhöhte Leptinspiegel bei GHD-Patienten beschrieben (Fisker, S. et al., 1997; Al-Shoumer, K.A. et al., 1997; Joaquin, C. et al., 2008).

Andere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit dem Verlauf des Leptinspiegels bei GHD-Patienten vor und nach Substitution mit GH und kamen zu dem Ergebnis, dass die Substitution zu keiner signifikanten Änderung des Leptinspiegels führt (Giavoli, C. et al., 2004; Fisker, S. et al., 1997; Joaquin, C. et al., 2008). Weitere Studien zeigten eine signifikante Abnahme der Leptinwerte und der Körperfettmasse unter einer GH-Substitution (Eden Engstrom, B. et al., 2003).

Bezüglich des Ghrelins wird meist von gleichwertigen Spiegeln bei GHD- bzw. Nicht-GHD-Patienten ausgegangen. Doch auch hier gibt es Studien, die zu anderen Ergebnissen führten und von niedrigeren Ghrelinspiegeln bei GHD-Patienten berichten (Jung, C.H. et al., 2006; Malik, I.A. et al., 2004; Jarkovska, Z. et al., 2006; Giavoli, C. et al., 2004).

Erwachsene GHD-Patienten erscheinen uns als adäquate Studienteilnehmer, da zwar bis dato einige Studien mit „adult onset“ GHD-Patienten durchgeführt wurden, jedoch nach wie vor nicht endgültig geklärt ist, ob das rekombinante GH im Rahmen einer Substitutionstherapie durch den insulinantagonisierenden Effekt zu einer Verschlechterung der Insulinresistenz und einer verminderten Glukosetoleranz bei GHD-Patienten beiträgt. Sie können je nach Substitutionsverhalten verschiedene Körperzusammensetzungen und somit ein differentes Risikoprofil bezüglich der Entwicklung einer diabetogenen Stoffwechsellage aufweisen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine ambulant durchgeführte, offene Querschnittsstudie mit einem großen alters- und geschlechts-gematchten Patientenkollektiv. In der Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die an einer GHD leiden.

Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vor.

Es wurde das Konzept einer Querschnittsstudie gewählt, um den Einfluss durch Alterungsprozesse zu reduzieren. In der substituierten Patientengruppe betrug die Dauer der GH-Substitution im Median 10 Jahre (Range: 2-27). Durch diese Langzeitsubstitution ließ sich besser beurteilen, ob sich die verschiedenen Stoffwechsel auf längere Sicht verändern.

2.2 Patientenkollektiv

An dieser Stelle wird das Patientenkollektiv beschrieben, mit seinen individuellen Charakteristika und der Gruppenunterteilung. Des Weiteren soll auf die Auswahlkriterien bezüglich unser GHD-Patienten eingegangen werden.

2.2.1 Patientencharakteristika/Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden 53 GHD-Patienten in die Studie eingeschlossen, 22 Frauen und 31 Männer. Der Altersmedian des Patientenkollektivs lag bei 51,5 Jahren mit einem Range von 27-82 Jahren. Vor Einschluss des Patienten in die Studie erfolgte eine eingehende Patientenaufklärung über den Verlauf und die Risiken der Studiendurchführung (siehe Anhang). Der Patient hatte dabei genügend Zeit, Fragen zu stellen, und erklärte sich durch Unterzeichnen der Einwilligungserklärung mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

22 der GHD-Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie kontinuierlich über einen medianen Zeitraum von 10 Jahren (2-42 Jahre) mit GH substituiert und wiesen einen in der alters- und geschlechtsspezifischen Norm liegenden IGF-I-Spiegel auf (Gruppe 1 = GH-Sub). Die Normwerte wurden einer veröffentlichten Arbeit zu dieser Methode entnommen (Elmlinger, M.W. et al., 2004; siehe Tabelle der IGF-I-Referenzwerte im Anhang). Die weiteren 30 GHD-Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung über mindestens 2 Jahre nicht unter GH-Substitutionstherapie (Gruppe 2 = Non-Sub). Patienten mit Diabetes mellitus unter Insulintherapie waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

2.2.2 Mit Wachstumshormon substituierte Gruppe (GH-Sub)

Die Patienten dieser Gruppe (Tabelle 4) waren kontinuierlich mit GH substituiert (siehe oben). Die Daten einer Patientin dieser Gruppe mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da die IGF-1-Werte dieser Patientin trotz GH-Substitution unterhalb des alters- und geschlechtsspezifischen Normbereichs lagen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika der GH-Sub-Gruppe

GH-Sub-Gruppe	
Patienten (n)	22
Alter (J.)	51,5 (33-75)
Geschlecht (w/m)	8/14 (36 %/64 %)
Hypophyseninsuffizienz:	
kortikotrop	17 (77 %)
thyreotrop	18 (82 %)
gonadotrop	19 (86 %)
ADH	7 (32 %)
Ursache der GHD:	
Tumor	15 (68 %)
kongenital	3 (14 %)
SHT	2 (9 %)
Andere	2 (9 %)
Z. n. Bestrahlung d. Hypophyse	4 (18 %)
GH-Substitution (mg/die)	0,3 (0,2-0,9)
GH-Substitutionsdauer (J.)	10 (2-27)

GH = Wachstumshormon, n=Anzahl der Patienten, J=Jahre, ADH=antidiuretisches Hormon, SHT=Schädel-Hirn-Trauma

2.2.3 Nicht substituierte Gruppe (Non-Sub)

Die zweite Patientengruppe bestand aus GHD-Patienten ohne GH-Substitution (Tabelle 5). Hier wurden in der späteren Auswertung die Daten eines Patienten wegen des bestehenden Diabetes mellitus unter Metformin-Therapie nicht berücksichtigt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Non-Sub-Gruppe

Non-Sub-Gruppe	
Patienten (n)	30
Alter (J.)	52 (27-82)
Geschlecht (w/m)	13/17 (43 %/ 57 %)
Hypophyseninsuffizienz:	
kortikotrop	27 (90 %)
thyreotrop	23 (77 %)
gonadotrop	29 (97 %)
ADH	7 (23 %)
Ursache der GHD:	
Tumor	23 (77 %)
kongenital	4 (13 %)
SHT	1 (3 %)
Andere	2 (7 %)
Z. n. Bestrahlung d. Hypophyse	9 (30 %)

n=Anzahl der Patienten, J=Jahre, ADH=antidiuretisches Hormon, SHT=Schädel-Hirn-Trauma

2.3 Methoden

In diesem Abschnitt werden der Ablauf der Studie und die verschiedenen Diagnostika vorgestellt.

2.3.1 Studienvorbereitung und -ablauf

Jeder Patient wurde im Vorfeld angeschrieben und erhielt die Patienteninformation, sodass er genug Zeit hatte, diese in Ruhe zu lesen und sein Interesse an der Studie abzuwägen. Am Tag Ihres vereinbarten Termins wurden die Patienten ausführlich mündlich aufgeklärt und hatten genügend Zeit Fragen zu stellen. Nachdem die Patienten die Einwilligungserklärung unterschrieben hatten, folgten innerhalb der nächsten vier Stunden eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, die Ermittlung der Körperzusammensetzung inklusive der Knochendichte durch DXA (dual-energy x-ray absorptometry) sowie die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT).

Um die Blutentnahme während der Untersuchung von Routineparametern und dem OGTT zu erleichtern, wurde eine Verweilkanüle gelegt. Die hier gewonnenen Blutproben wurden direkt weiter verarbeitet. Nach dem OGTT wurden die Patienten für einige Zeit beobachtet und mit Nahrung beziehungsweise Getränken versorgt und bei Wohlbefinden entlassen.

2.3.2 Anamnese

Die Anamnese enthielt folgende Punkte:

- Das aktuelle Befinden und die Belastbarkeit des Patienten
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Die Ursache der GHD
- Ob der Patient mit GH substituiert ist
- Seit wann die Substitution besteht (bei GH substituierten Patienten) und Compliance der Applikation
- Präparatanamnese
- Medikamentenanamnese.

2.3.3 Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden die Größe und das Gewicht des barfuß stehenden Patienten ermittelt. Der Blutdruck wurde stets am sitzenden Patienten am rechten Arm gemessen und der Puls palpatorisch ausgezählt. Am nur mit Unterwäsche bekleideten Patienten wurde außerdem der Taille-Hüfte-Umfang durch stets denselben Untersucher mit demselben Maßband ermittelt.

2.3.4 OGTT

Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) wurde entsprechend der Leitlinien der World Health Organisation (WHO) durchgeführt. Dementsprechend wurde vor dem Test eine Nüchternzeit von mindestens 8 Stunden eingehalten.

Die Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten von -15,0 (welche gemittelt die basalen Werte ergeben), 30, 60, 90, 120, 150, 180 Minuten (siehe Tabelle 6); wobei die Basalwerte zwischen 7 und 9 Uhr morgens abgenommen wurden.

Als Kohlenhydratbelastung zum Zeitpunkt 0 nach der Blutentnahme wurde von den Patienten 75g Glukose als 300 ml Saft (Dextro O.G.-T., Roche, Mannheim) getrunken.

Die gewonnenen Proben wurden zum Teil zur Weiterverarbeitung direkt auf Eis gelegt und verarbeitet (siehe 2.3.7 Labor), der Glukosespiegel wurde direkt vor Ort bestimmt. Im Folgenden wurde der Verlauf des Insulinerumspiegels, der Leptin- und Ghrelinserumspiegel und des GH-Serumspiegels während des OGTTs bestimmt (siehe 2.3.7 Labor).

Tabelle 6: Schema eines Oralen Glukosetoleranztests

		Zeit	Blutzucker
			mg/dl
Basale Werte	}	-15.0	-
		0.0	-
		30.0	-
		60.0	-
		90.0	-
		120.0	-
		150.0	-
		180.0	-

2.3.5 Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)

Die Körperzusammensetzung, die sich aus Messungen des individuellen Körperfettanteils, der Muskelmasse sowie der Knochendichte zusammensetzt, wurde durch eine DXA-Messung erhoben. Bei dieser Methode wird der gesamte menschliche Körper mit Aufwenden einer niedrigen Strahlendosis durchleuchtet, wobei die Röntgenstrahlung von den verschiedenen Körpergeweben, insbesondere dem Fett-, Muskel- und Knochengewebe unterschiedlich aufgenommen wird.

Hierdurch kann die genaue Verteilung der verschiedenen Gewebe analysiert und die Zusammensetzung des Körpers errechnet werden. Zu den ermittelten Parametern gehören: Die totale und lokale Knochenmineraldichte (BMD in g/cm²), Knochenmineralgehalt (BMC in g), Weichgewebe (in g) – bestehend aus Magerweichgewebe (in g) und Fettgewebe (in g) –, Fettgewebsanteil (Fett in %) und das Gewicht.

Die Strahlenbelastung einer Ganzkörper-DXA beläuft sich etwa 10 µSi, was im Vergleich zu anderweitigen Strahlenbelastungen als geringfügig einzustufen ist (Transatlantikflug: 100 µSi, natürliche jährliche Strahlenbelastung: 2400 µSi).

Eine Osteopenie beziehungsweise eine Osteoporose wurde entsprechend den WHO-Kriterien festgestellt: Ein T-Wert von -1 bis -2,5 Standardabweichung entspricht einer Osteopenie; von einer Osteoporose spricht man ab einem T-Wert von unter -2,5 Standardabweichung. Der T-Wert ergibt sich hierbei aus dem Vergleich der BMD-Werte des jeweils gemessenen Patienten mit denjenigen eines gesunden Erwachsenen im Alter von 20–30 Jahren.

2.3.6 Tanita Körperfettwaage

Als weitere Messmethode des Körperfettanteils wurde eine Tanita Körperfettwaage eingesetzt. Da die DXA-Methode nach wie vor als Gold-Standard zur Körperfettbestimmung gilt, kann diese Methode nur zum Vergleich herangezogen werden.

Über eine Druck-Kontakt-Fußplatte misst die Tanita Körperfettwaage bei dem barfuß auf der Waage stehenden, nur mit Unterwäsche bekleideten Patienten, anhand eines in den Körper ausgesendeten elektrischen Signals (50 kHz, 800 µA und subjektiv nicht wahrnehmbar) die Impedanz des Körpers sowie das Körpergewicht. Die Körperzusammensetzung und somit auch der Körperfettanteil wird über Bioelektrische-Impedanz-Analyse (BIA) ermittelt.

Die BIA beruht auf dem Prinzip, dass Wasser wesentlich besser leitet als Fett. Magere Muskelmasse, die stark wasserhaltig ist, leitet die elektrischen Ströme daher gut, wohingegen das weniger wasserhaltige Körperfett einen erhöhten Widerstand darstellt, die Impedanz ist hier somit erhöht. Als weitere Faktoren für die Gleichung braucht die BIA Alter, Größe und Geschlecht des Patienten.

2.3.7 Labor

Die basale Blutentnahme diente der Erhebung der Laborwerte: IGF-I, IGF-I-BP3, DHEA-S, Cortisol, LH, FSH, TSH, f3, f4, Östradiol, Testosteron, HbA1c, C-Peptid Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Differenzial-Blutbild, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin, Leberenzyme, Amylase, CRP, Gesamteiweiß, Albumin und weitere für den individuellen Patienten erforderliche Parameter.

Hierzu wurde Blut aus der Venenverweilkanüle (2 Serum-Monovetten, 1 Lithium-Heparin-Monovette, 1 EDTA- Monovette) entnommen und in das Zentrallabor des Klinikums weitergeleitet.

Des Weiteren wurden während des OGTTs Proben zur Bestimmung von Glukose, Insulin, Leptin, Ghrelin und GH abgenommen und weiter verarbeitet.

2.3.7.1 IGF-I

Die IGF-I-Konzentration wurde anhand eines automatischen Chemolumineszenz-Immunoassays (Immulate®, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) ermittelt. Es handelt sich hier um ein zweiseitiges metrisches Festphasen-Enzym-Immunoassay, das laut der WHO zu den standardisierten Verfahren gehört (IS 87/518; Bristow, A.F. et al., 1990).

2.3.7.2 GH

Der GH-Serumspiegel wurde mit dem vollautomatisierten Chemolumineszenz-Immunoassay-System Immulate 2000 (DPC Biermann, Bad Nauheim, Germany) gemessen.

Als Testsubstrate wurden spezifische polyklonale GH-Antikörper von Kaninchen sowie monoklonale Antikörper von der Maus verwendet. Der Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug bei einer Konzentration von 0,2, 2,1 bzw. 27,1 ng/ml 3,2 %, 2,3 % beziehungsweise 2,3 %. Die untere Bestimmungsgrenze lag bei 0,2 ng/ml, der lineare Range lag zwischen 0,2 ng/ml und 40 ng/ml.

2.3.7.3 Leptin

Die Leptinserumspiegel-Bestimmung wurde mit Hilfe eines immunofluorometrischen Assays unserer Klinik durchgeführt (Wu, Z. et al., 2002). Hier wird eine mit Anti-Leptin mAb 4D3 (500 ng/well) beschichtete Mikrotiter-Platte mit Kontrollsubstrat bzw. Proben bestückt; insgesamt 50 ng biotinylierte Anti-Leptin mAb 6D9 in 0,175 ml Assay-Puffer-Lösung.

Nach Inkubation über Nacht bei 4° C werden die Platten gewaschen und mit Streptavidin-Europium versehen. Nach weiteren 30 Minuten Inkubation werden die Platten erneut gewaschen, es wird eine Anreicherungslösung hinzugefügt und das Signal nach 15 Minuten mittels DELFIA (Wallac, Turku, Finland) gemessen.

Die Intra-Assay-Varibilität lag bei 7,4 %, 4,3 % und 5,6 % bei einer Leptinkonzentration von 0,8 ng/ml, 2,5 ng/ml bzw. 15,3 ng/ml. Bei derselben Leptinkonzentration lag die Inter-Assay-Varibilität bei 8,3, 5,2 bzw. 5,9 %.

2.3.7.4 Ghrelin

Das gesamte immunreaktive Ghrelin im Serum wurde durch ein standardisiertes Radioimmunassay (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, CA, USA) gemessen. Die direkt nach der Blutentnahme gekühlten und zentrifugierten Proben wurden als Serum-Aliquots bis zur Weiterverarbeitung eingefroren.

Durch die Anwendung von ¹²⁵I-markiertem, bioaktivem Ghrelin als Isotopenindikator (tracer) und dem gegen das c-terminale Ende des menschlichen Ghrelins reagierenden polyklonalen Antikörpers des Kaninchens wurde der Ghrelinserumspiegel ermittelt. Die Abweichungen des Intra- und Inter-Assay-Koeffizienten lagen bei 5,3 % (intraassay) und 13,6 % (interassay).

2.3.7.5 Insulin

Der Seruminsulinspiegel sowie das C-Peptid wurden durch den Adaltis Italia Insulin Radioimmunoassays (S.p.A; Casalecchio di Reno, Italien) ermittelt. Kalibrierung erfolgte mit humanem Insulin. Die errechnete Sensitivität der Assays war gleich oder besser als 1.0 mU/l. Es traten keine Kreuzreaktionen mit C-Peptid oder Glukagon auf; mit Proinsulin betrug die Kreuzreaktionen 14 %. Die Intra-Assay-Variationskoeffizienten lagen bei 4,5 %, 4,2 % und 7,4 % Inter-Assay-Variationskoeffizienten lagen bei 4,5 %, 4,1 % und 8,0 %.

2.3.7.6 Glukose

Die Blutzuckerwerte wurden in einem automatischen Glukoseanalysator (Care Eco solo I, Care Diagnostic) gemessen, wobei venöses Blut aus dem Verweilkatheter verwendet wurde. Die Messung erfolgte direkt nach der Blutentnahme.

2.3.7.7 Lipide

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride und des HDLs erfolgte jeweils aus Heparinplasma durch die standartisierten enzymatischen Farbtests CHOD-PAP und GOP-PAP, beziehungsweise durch einen homogenen Farbttest (Integra 800 Roche, Schweiz).

Die LDL-Konzentration wurde anhand der anderen drei Lipidparameter mit der Friedewald-Formel berechnet.

2.3.8 Tests zum Glukose- und Insulinstoffwechsel

Durch den bereits erwähnten OGTT konnte die Glukoseintoleranz bzw. der Hinweis auf eine diabetische Stoffwechsellage erhoben werden.

Die Insulinresistenz und die β -Zell-Defizienz (in Prozent) wurde per Homeostatic Model Assessment (HOMA) ermittelt, wofür allein die basalen Glukose- sowie Insulinwerte nötig

sind (Matthews, D.R. et al., 1985). Hier wird angenommen, dass ein normalgewichtiger gesunder Mensch über 35 Jahre eine β -Zell-Funktion von 100 % und einen HOMA-Insulinresistenz-Index von 1 hat (Tabelle 7).

Die Insulinsensitivität wurde durch ein insulin sensitivity index composite (ISI) erhoben. Die dazu notwendigen Daten werden von dem OGTT abgeleitet (Matsuda, M. et al., 1999).

Tabelle 7: Der HOMA-Insulin-Index

HOMA-Insulinresistenz-Index	Interpretation
1	Gesund (100 prozentige β -Zell-Funktion)
> 2	Hinweis auf eine Insulinresistenz
> 2,5	Insulinresistenz in höchst wahrscheinlich
> 5	Durchschnittswert bei manifestem Diabetes Typ 2

2.3.9 Statistische Auswertung

Es wurden zwei BMI- und altersgematchte Patientengruppen miteinander verglichen: Patienten, die über mindestens zwei Jahre mit GH substituiert waren, und Patienten ohne GH-Substitution. Bei Patienten der GH-Sub-Gruppe musste der IGF-1-Spiegel im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich liegen.

Für die Datenanalyse wurde SPSS (Version 15.0) verwendet. Sämtliche Daten wurden wegen der fehlenden Normalverteilung in Median und Range ausgedrückt.

Bezüglich des OGTTs wurden die basalen Spiegel als ein Durchschnittswert von den Werten am Zeitpunkt -15 Minuten und 0 Minuten definiert. Für alle Patienten wurde der Nadir als niedrigster Wert während des OGTTs definiert.

Zum Vergleich der beiden Kollektive wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für nicht zusammenhängende Werte verwendet. Der Vergleich innerhalb einer Gruppe wurde zunächst anhand des Friedman-Tests für zusammenhängende Messungen durchgeführt, um eventuelle signifikante Abweichungen zu evaluieren. Dabei wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant erachtet. Wurde eine signifikante Abweichung aufgezeigt, so wurde anschließend für weitere Berechnungen der nicht-parametrische Wilcoxon-“signed-range“-Test für zusammenhängende Messungen angewendet.

Die “area under the curve” (AUC) wurde anhand der Trapezoidal-Regel berechnet. Die Taille-Hüft-Ratio wurde durch Dividieren des Hüftumfang-Werts durch den Taillenumfang-Wert ermittelt und nach dem jeweiligen Geschlecht ausgewertet, da in den Leitlinien eine geschlechtsspezifische Empfehlung gilt.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

Die klinischen Charakteristika der Patienten wie Alter, Geschlechterverteilung, BMI, mittlerer arterieller Blutdruck und Puls waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 8).

Die basalen GH-Werte waren bei allen GHD-Patienten erniedrigt (Median GH: GH-Sub: 0,375; Non-Sub: 0,2 ng/ml), die IGF-I Spiegel waren in der GH-Sub-Gruppe signifikant höher im Vergleich zu den IGF-Spiegeln der Non-GH-Gruppe; GH-Sub: 167 (74-319) µg/l, Non-Sub: 54 (25-104) µg/l; $p = <0,001$.

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe.

Die Werte werden in Median und Range angegeben. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde mit dem parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet, die Signifikanz wird durch den p-Wert ausgedrückt.

	GH-Sub	Non-Sub	p-Wert
Alter [J.]	51,5 (33-75)	52 (27-82)	> 0,05
Geschlecht [w/m]	8/14 (36 %/64 %)	13/17 (43 %/57 %)	
BMI [kg/m²]	26 (21-42)	29 (22-46)	> 0,05
MAD [mmHg]	97,5 (68,3-116,7)	93,35 (73,3-110)	> 0,05
Puls [1/min]	75 (52-93)	72 (44-100)	> 0,05

BMI = body mass index, MAD = Mittlerer arterieller Blutdruck

3.2 Einfluss der GH-Substitution auf den Glukosestoffwechsel

Die basalen Glukosewerte waren in der GH-Sub-Gruppe signifikant niedriger als in der Nicht-Sub-Gruppe ($p < 0,05$); wobei sich die basalen Insulinspiegel nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschieden. Bei jedem der weiteren Messpunkte während des OGTTs unterschieden sich die Glukose- und Insulinspiegel nicht signifikant zwischen den Gruppen. Dasselbe gilt für die AUC (area under the curve) von Glukose und Insulin. Die Insulin- und Glukosespiegel nahmen in beiden Gruppen nach Kohlenhydrataufnahme im Rahmen des OGTTs signifikant zu ($p < 0,001$; siehe Abbildung 1 und 2).

Weder die über den HOMA-IR und ISI errechnete Insulinresistenz bzw. -sensitivität noch die über HOMA-β erhobene β-Zell-Funktion unterschieden sich signifikant zwischen der GH-Sub- und der Non-Sub-Gruppe.

Mit 63 % hatte eine größere Anzahl der Patienten der Non-Sub-Gruppe eine gestörte Glukoseregulation als die der GH-Sub-Gruppe: $n = 19$ (63 %) der Nicht-Sub-Patienten, gegenüber $n = 9$ (41 %) der GH-Sub-Patienten. Die gestörte Glukoseregulation steht für die Ge-

samtheit der gestörten Glukosetoleranz, der pathologischen Nüchternglukose und Diabetes mellitus Typ II (siehe Tabelle 9 und Abbildung 3). Der HbA1c-Wert sowie das C-Peptid zeigten keine signifikante Abweichung zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 9).

Abbildung 1: Glukosespiegel der beiden Gruppen im Verlauf des OGTTs.

Der Glukosespiegel nahm in beiden Gruppen nach Kohlenhydrataufnahme signifikant zu ($p < 0,001$). Die Werte werden in Median und Range angezeigt.

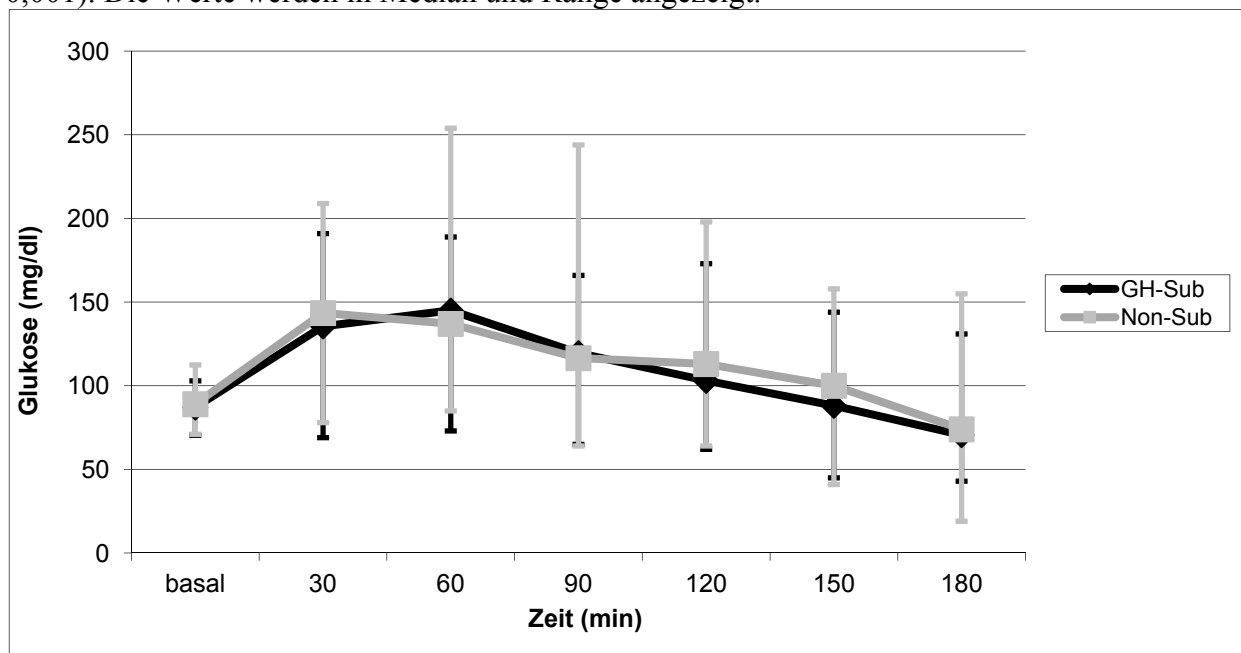


Abbildung 2: Die Insulinspiegel der beiden Gruppen während des OGTTs.

Der Insulinspiegel nahm in beiden Gruppen nach Kohlenhydrataufnahme signifikant zu ($p < 0,001$). Die Werte werden in Median und Range angezeigt.

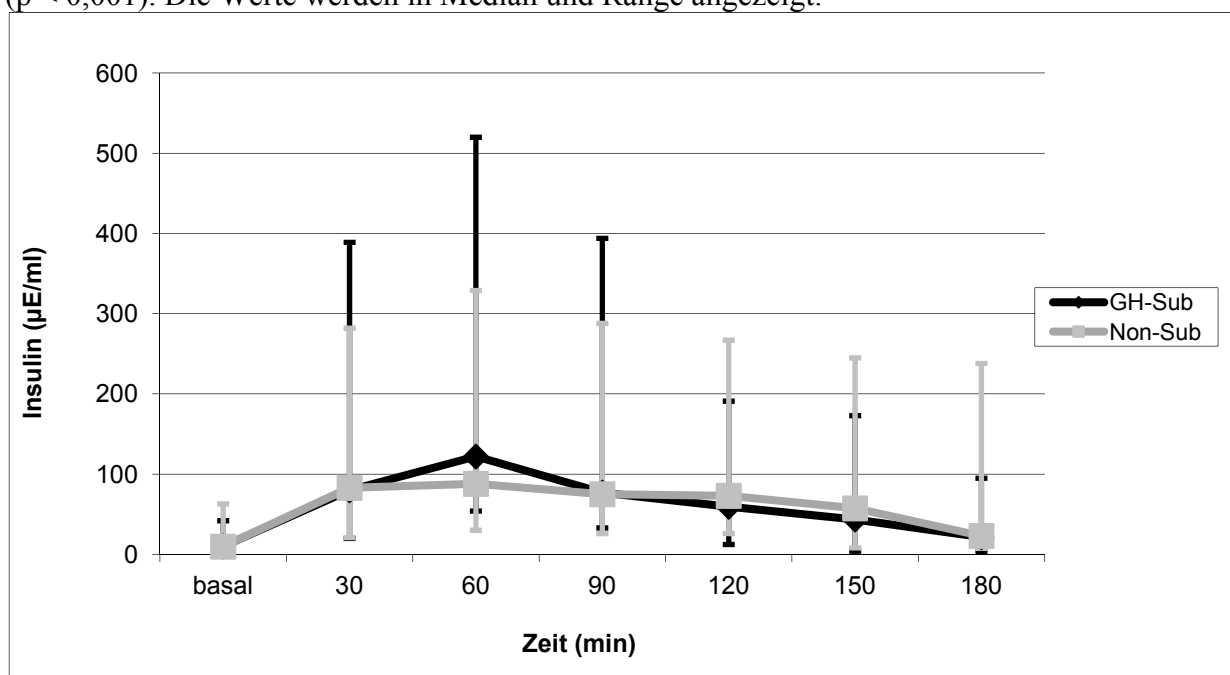
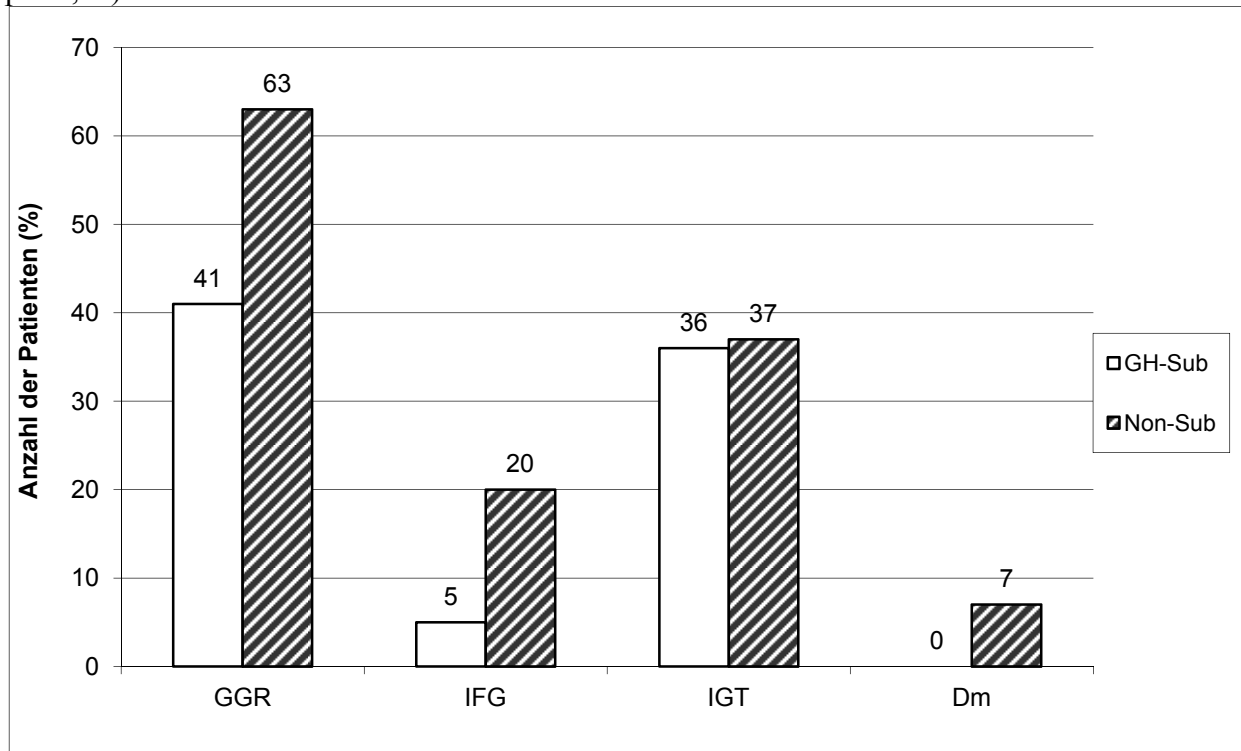


Abbildung 3: Vergleich der Häufigkeit von gestörter Glukoseregulation, erhöhtem Nüchternblutzucker und pathologischer Glukosetoleranz in den beiden Gruppen (GGR, IFG und IGT: $p > 0,05$).



GGR = Gestörte Glukoseregulation, IFG = impaired fasting glucose = erhöhter Nüchternblutzucker, IGT = impaired glucose tolerance = pathologische Glukosetoleranz, Dm = Diabetes mellitus

Tabelle 9: Parameter des Glukosestoffwechsels der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe. Die Werte werden in Median und Range angegeben. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde mit dem parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet, die Signifikanz wird durch den p-Wert ausgedrückt.

	GH-Sub	Non-Sub	p-Wert
Glukose basal [mg/dl]	87 (71-103)	89 (71-113)	< 0,05
Glukose 120 min [mg/dl]	103 (62-173)	113 (64-198)	> 0,05
Insulin basal [μE/ml]	10 (4-42)	10 (4-63)	> 0,05
Insulin 120 min [μE/ml]	60 (12-191)	73 (26-267)	> 0,05
AUC Glukose [mg·h/l]	18192 (11575-22209)	17811 (11647-29028)	> 0,05
AUC Insulin [mg·h/l]	10088 (4496-40787)	10478 (3934-38450)	> 0,05
IFG [n]	1 (5 %)	6 (20 %)	> 0,05
IGT [n]	8 (36 %)	11 (37 %)	> 0,05
Dm [n]	0	2 (7 %)	
GGR [n]	19 (63 %)	9 (41 %)	
HbA1c [%]	5,6 (4,9-6,4)	5,6 (4,6-7,2)	> 0,05
C-Peptid [ng/ml]	1,95 (,4-4,6)	2,35 (1-4,5)	> 0,05
HOMA-IR	2,1 (0,7-10,7)	2,2 (0,8-13,7)	> 0,05
HOMA-β [%]	166,0 (54,5-1138,7)	168,4 (27,3-910,4)	> 0,05
ISI	54,5 (16,5-171,7)	66,6 (10,5-165,2)	> 0,05
Gesamtcholesterin [mg/dl]	214 (162-295)	205 (149-309)	> 0,05
LDL [mg/dl]	133 (85-218)	129 (65-218)	> 0,05
HDL [mg/dl]	57 (31-84)	48 (14-93)	> 0,05

AUC = area under the curve, IFG = impaired fasting glucose = erhöhter Nüchtenblutzucker, IGT = impaired glucose tolerance = pathologische Glukosetoleranz, Dm = Type II Diabetes mellitus, GGR= gestörte Glukoseregulation, HOMA = homeostatic model assessment, IR = Insulinresistenz, β = β -Zell-Funktion, ISI = insulin sensitivity index composite

3.3 Einfluss der GH-Substitution auf die Körperzusammensetzung sowie den Fettstoffwechsel

Zwischen den beiden Gruppen war der BMI nicht signifikant abweichend, wenn auch in der substituierten GHD-Gruppe leicht niedriger (Tabelle 10). Die Taille-Hüft-Ratio, die zusätzlich nach dem jeweiligen Geschlecht ausgewertet wurde, erwies sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen in der Non-Sub-Gruppe als nicht signifikant höher (m: $p = 0,35$; w: $p = 0,271$; siehe Tabelle 11 und 12).

Der Körperfettanteil, der über die DXA-Methode erhoben wurde, lag in der Non-Sub-Gruppe bei 37 % (20-52 %) und war somit signifikant höher als derjenige in der Gruppe mit GH-Substitution, die einen Körperfettanteil Median von 31 % (13-54 %) aufwies ($p < 0,01$; siehe Tabelle 10 und Abbildung 4).

Der zusätzlich über eine Tanita Körperfettwaage ermittelte Körperfettanteil korrelierte bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,368$ signifikant ($p = 0,009$) mit dem über DXA bestimmte prozentualen Körperfettanteil, wobei die Werte um einiges niedriger waren; DXA-Fettanteil Sub: 30,56 %, Non-Sub: 36,60 % gegenüber Tanitawaage-Fettanteil Sub: 24,05 %, Non-Sub: 26,8 % (Tabelle 10). Dies entspricht gruppenübergreifend einer Abweichung der über die Tanita Körperfettwaage ermittelten Fettanteil-Werte gegenüber der DXA-Methode von -8,6 %.

Der Vergleich der Muskelmagermasse (lean body mass) der beiden GHD-Gruppen zeigte, dass die substituierte Gruppe eine leicht, jedoch nicht signifikant größere Muskelmasse aufwies ($p = 0,212$; siehe Abbildung 5 und Tabelle 10).

Die den Fettstoffwechsel betreffenden Laborparameter, zu denen das Gesamtcholesterin, LDL, HDL und die Triglyzeride gehören, waren ebenfalls nicht signifikant verschieden (siehe Tabelle 13 und Abbildung 6).

Tabelle 10: Parameter der Körperzusammensetzung der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe. Die Werte werden in Median und Range angegeben. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde mit dem parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet, die Signifikanz wird durch den p-Wert ausgedrückt.

	GH-Sub	Non-Sub	p-Wert
BMI [kg/m²]	26 (21-42)	29 (22-46)	> 0,05
Tanita-Waage Fett [%]	24 (11-52)	27 (17-38)	> 0,05
DXA-Fett [%]	30,65 (12,8-54,2)	36,6 (20,4-51,8)	< 0,01
DXA-Magermasse [kg]	36,7 (31,5-72,3)	47,8 (26,9-63,4)	> 0,05
DXA-BMD [g/cm²]	1,18 (0,97-1,39)	1,14 (0,92-1,32)	> 0,05
T-Wert	-0,3 (-2,4-2)	-0,2 (-2,7-1,3)	> 0,05
Osteopenie/-porose [n]	8/0 (36 %/0 %)	6/2 (20 %/7 %)	> 0,05

BMI = body mass index, DXA= dual-energy x-ray absorptiometry, Magermasse = Muskelmagermasse, BMD = bone mineral density = Knochendichte

Tabelle 11: Vergleich der Taille-Hüft-Ratio der weiblichen Patienten der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe ($p > 0,05$).

Taille-Hüft-Ratio Frauen		
	GH-Sub	Non-Sub
Min	0,81	0,86
Median	0,88	0,9
Max	0,95	0,95

Tabelle 12: Vergleich der Taille-Hüft-Ratio der männlichen Patienten der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe ($p > 0,05$).

Taille-Hüft-Ratio Männer		
	GH-Sub	Non-Sub
Min	0,91	0,89
Median	1	1,02
Max	1,11	1,09

Abbildung 4: Vergleich des über DXA ermittelten Körperfettanteils (%) der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe. Die Werte werden in Median und Range dargestellt ($p < 0,01$).

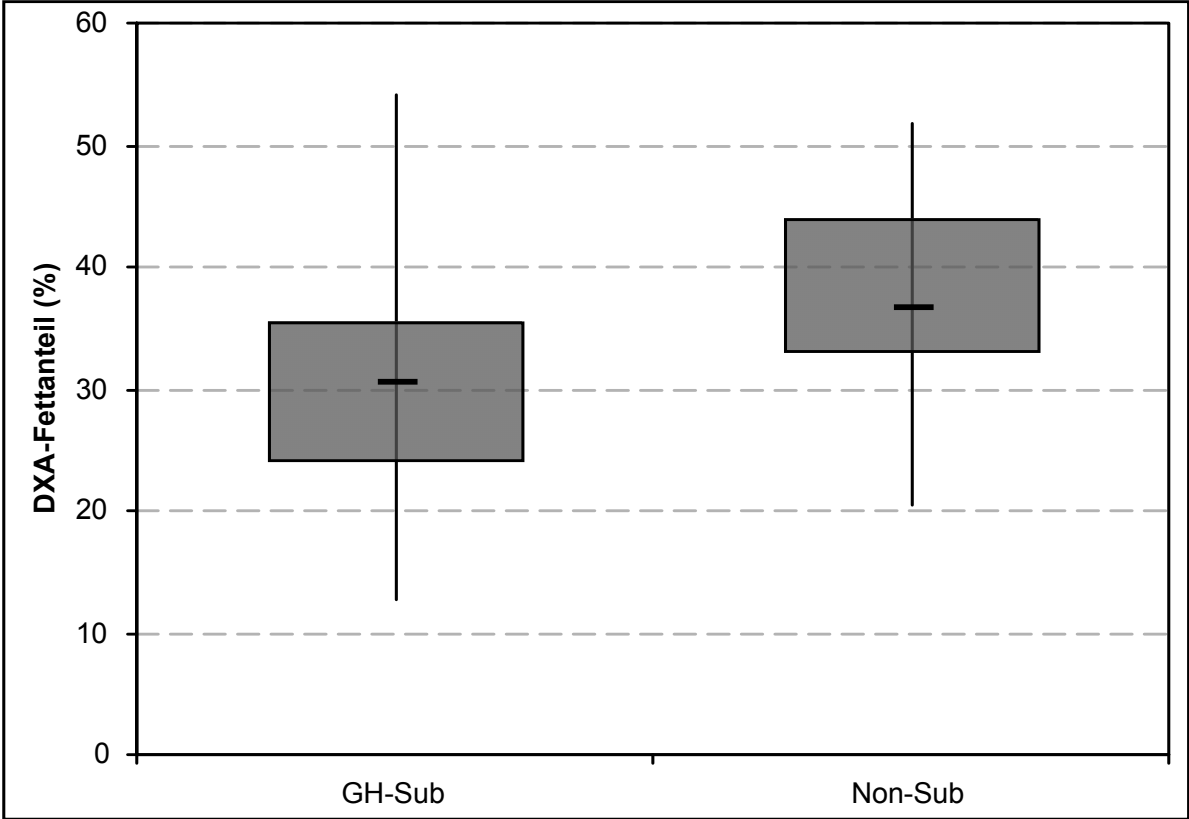


Abbildung 5: Vergleich der Muskelmagermasse (kg) der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe. Die Werte werden in Median und Range dargestellt ($p > 0,05$).

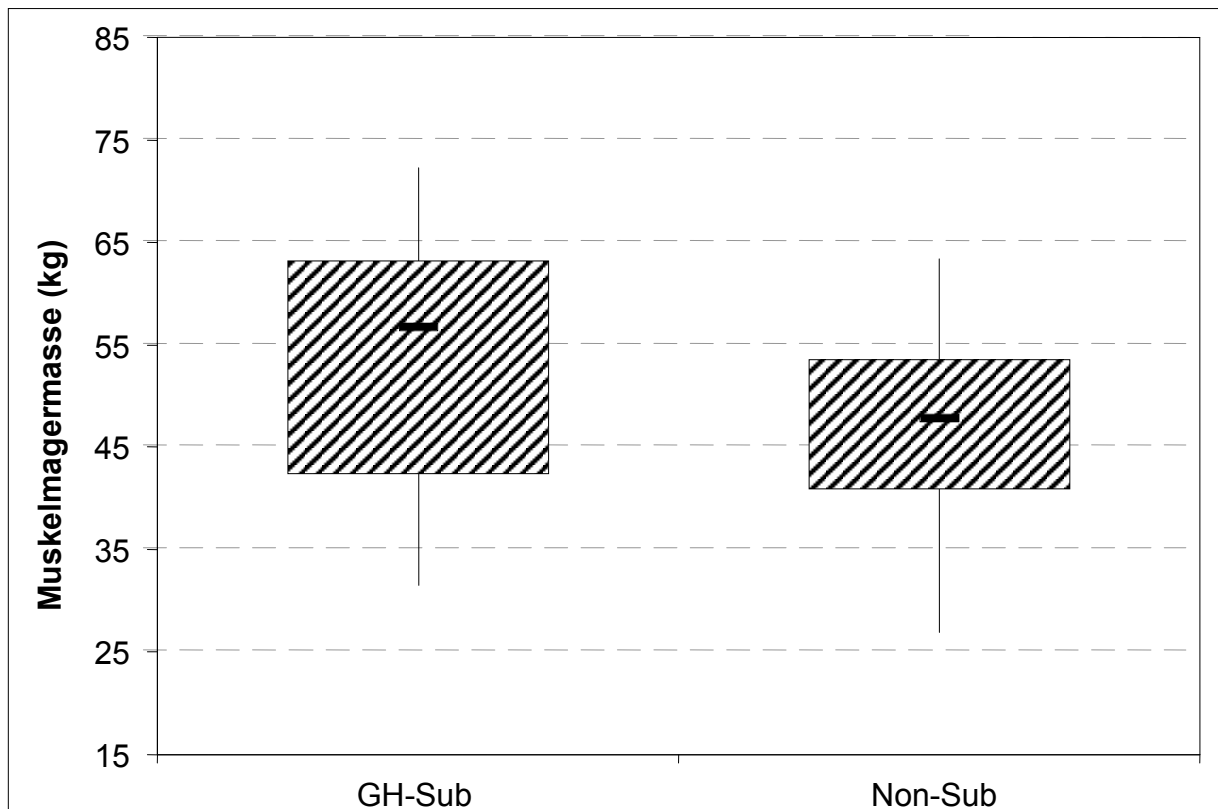
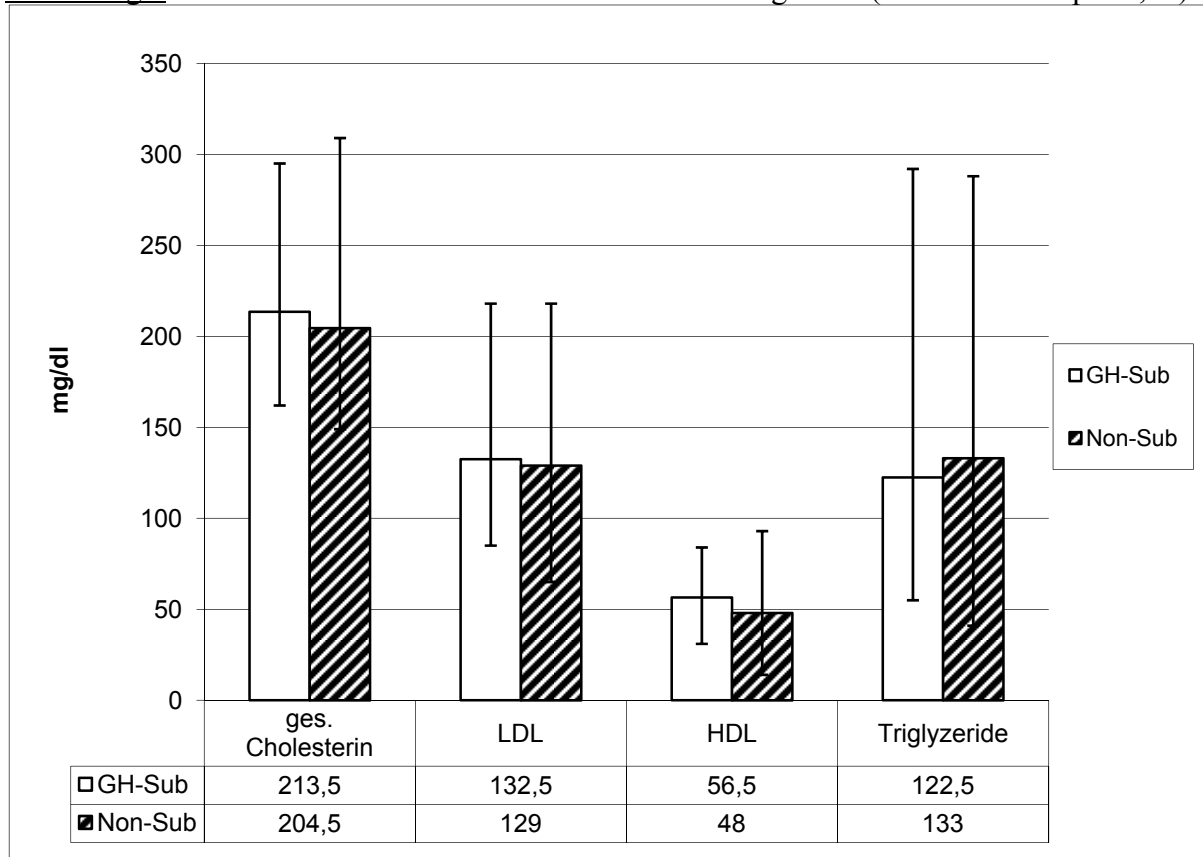


Tabelle 13: Parameter des Fettstoffwechsels der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe. Die Werte werden in Median und Range angegeben. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde mit dem parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet, die Signifikanz wird durch den p-Wert ausgedrückt.

	GH-Sub-Gruppe	Non-Sub-Gruppe	p-Wert
Gesamtcholesterin [mg/dl]	214 (162-295)	205 (149-309)	> 0,05
LDL [mg/dl]	133 (85-218)	129 (65-218)	> 0,05
HDL [mg/dl]	57 (31-84)	48 (14-93)	> 0,05
Triglyzeride [mg/dl]	123 (55-292)	134 (41-923)	> 0,05

LDL = low density protein, HDL = high density protein

Abbildung 6: Parameter des Fettstoffwechsels im Säulendiagramm (alle Parameter $p > 0,05$).



LDL = low density protein, HDL = high density protein

3.4 Einfluss der GH-Substitution auf die Knochendichte

Bei der über DXA ermittelten Knochendichte (BMD) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2. Die GH-Sub-Gruppe beziehungsweise die Non-Sub-Gruppe wiesen einen Median von 1,18/1,14 g/cm^2 bei einer Range von 0,97-1,39, beziehungsweise 0,92-1,32 g/cm^2 auf (siehe Abbildung 7).

Der Prozentsatz der Patienten, die eine Osteopenie aufwiesen, war in der GH-Sub-Gruppe höher im Vergleich zu der Non-Sub-Gruppe, jedoch hatten mehr Patienten der Non-Sub-Gruppe eine manifeste Osteoporose (siehe Tabelle 14).

Abbildung 7: Vergleich der über DXA ermittelten Knochendichte (g/cm^2) der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe. Die Werte werden in Median und Range dargestellt. Die Knochendichte war in der GH-Sub-Gruppe leicht, aber nicht signifikant höher.

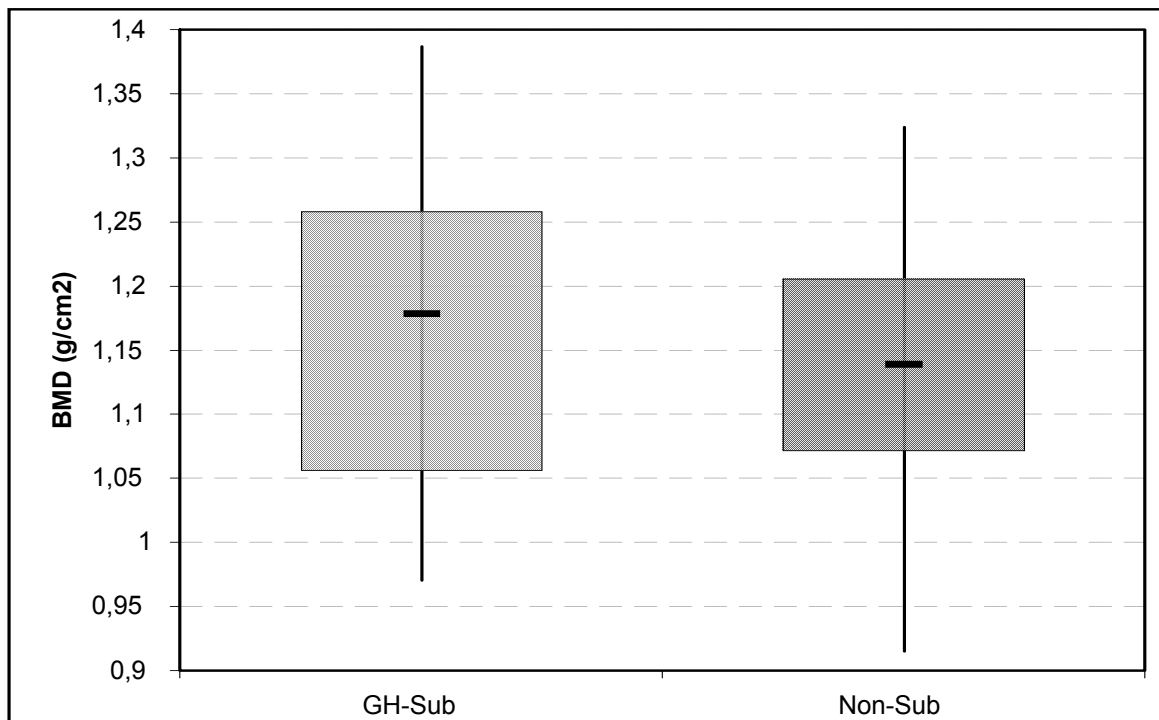


Tabelle 14: Verteilung der Osteoporose, Osteo- und Normopenie in den beiden Gruppen

	Normopenie (n)	Osteopenie (n)	Osteoporose (n)	Total (n)
GH-Sub	14 (64 %)	8 (36 %)	0	22
Non-Sub	21 (72 %)	6 (21 %)	2 (7 %)	29

3.5 Ergebnisse der Leptinbestimmung

Das basale Leptin sowie die AUC (area under the curve) des Leptins waren in der Non-Sub-Gruppe signifikant höher als in der GH-Sub-Gruppe (AUC: GH-Sub: 1076 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ (100-18723 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$), Non-Sub: 2175 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ (515-12765 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{l}$); jeweils $p < 0.05$; (Abbildung 8 und 9, Tabelle 15).

Das Leptin nahm leicht, jedoch signifikant bei beiden Gruppen nach Glukoseaufnahme während des OGTTs ab. Das Minimum lag hier in beiden Gruppen bei dem Messpunkt nach 60 Minuten ($p < 0,001$). Die prozentuale Leptinabnahme nach einer Stunde unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant; GH-Sub: 11 % (11-43 %), Non-Sub: 9 % (21-37 %); $p > 0,05$ (Abbildung 10).

Abbildung 8: Vergleich der basalen Leptinspiegel der beiden Gruppen.
Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Range ($p < 0,05$).

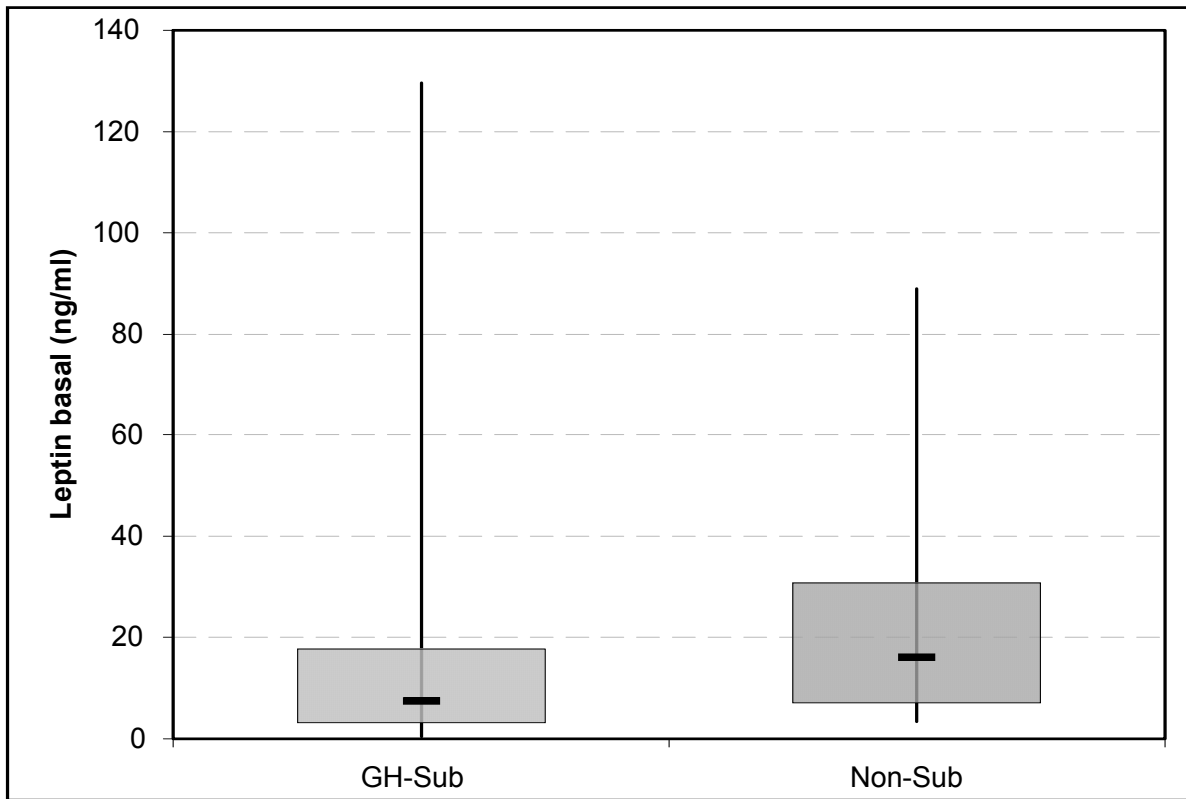
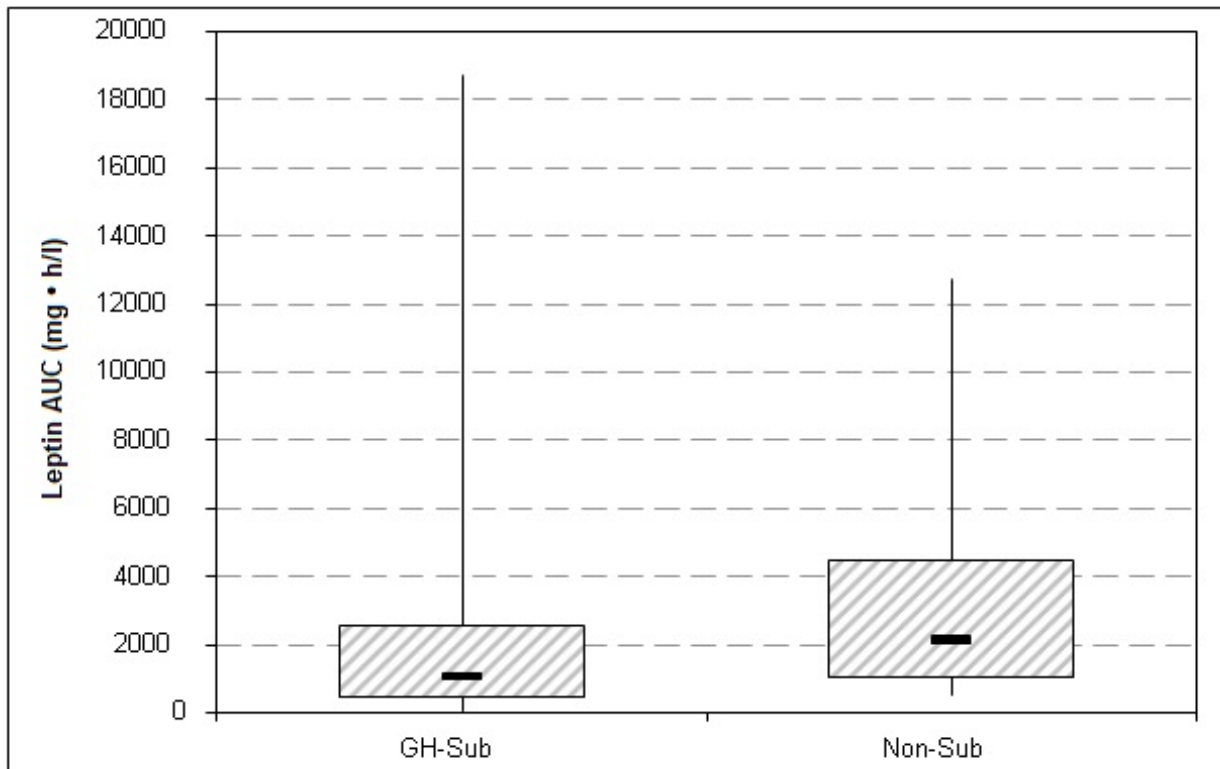


Abbildung 9: Vergleich der AUC-Leptinwerte der beiden Gruppen.
Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Range ($p < 0,05$).



AUC = area under the curve

Abbildung 10: Leptinspiegel der beiden Gruppen im Verlauf des OGTTs. Die Werte werden in Median und Range angezeigt.

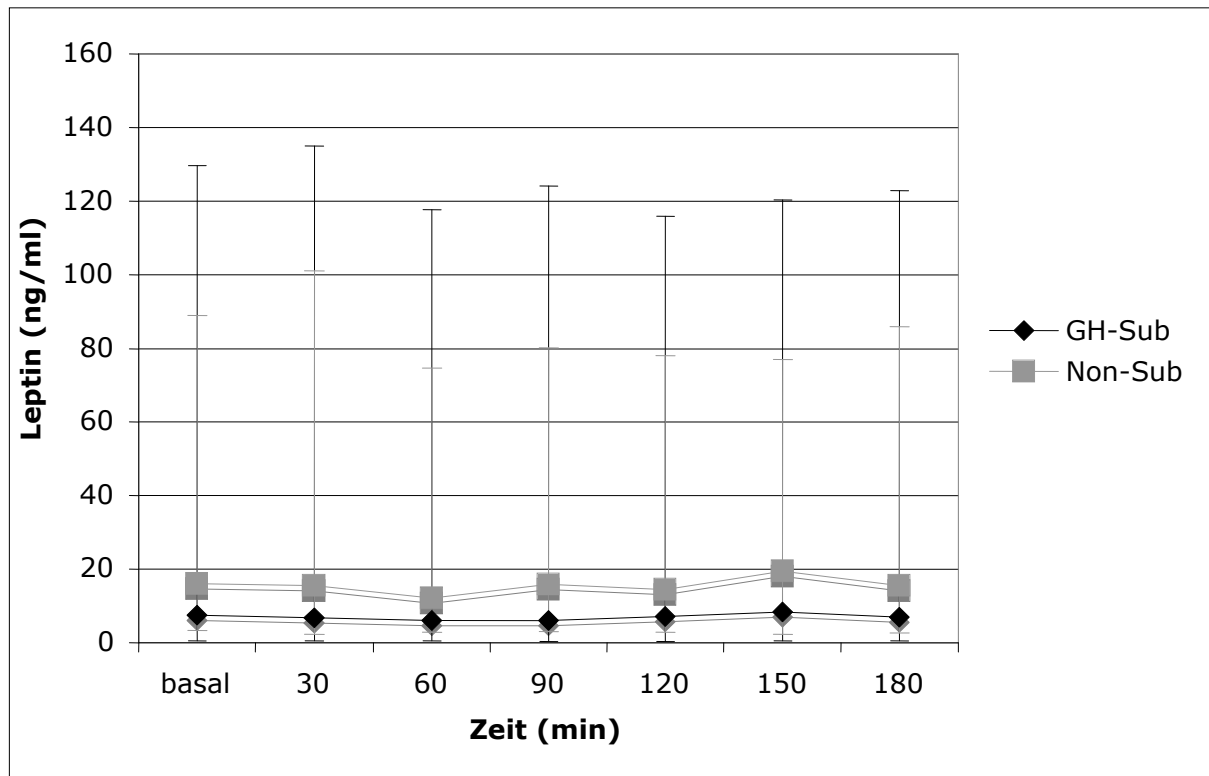


Tabelle 15: Leptin- und Ghrelinwerte der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe.

Die Werte werden in Median und Range angegeben. Der Vergleich der beiden Gruppen wurde mit dem parametrischen Mann-Whitney-U-Test berechnet, die Signifikanz wird durch den p-Wert ausgedrückt.

	GH-Sub-Gruppe	Non-Sub-Gruppe	p-Wert
Leptin basal [ng/ml]	7,45 (0,45-129,7)	16,025 (3,3-88,95)	< 0.05
AUC Leptin [mg·h/l]	1075,85 (100,25-18723,4)	2174,525 (515,4-12764,85)	< 0.05
Ghrelin basal [pg/ml]	144,775 (82,9-279,8)	113,325 (61,4-269,8)	> 0.05
AUC Ghrelin [mg·h/l]	17174,925 (10858,9-37267,2)	14816,2 (9350,8-32890,85)	> 0.05

AUC = area under the curve

3.6 Ergebnisse der Ghrelinbestimmung

Der basale Ghrelinspiegel sowie die AUC (area under the curve) des Ghrelins waren in der Non-Sub-Gruppe leicht, jedoch nicht signifikant niedriger als in der GH-Sub-Gruppe (AUC: GH-Sub: 17175 mg·h/l (10859-37267 mg·h/l), Non-Sub: 14816 mg·h/l (9351-32891 mg·h/l); jeweils $p > 0,05$; siehe Abbildungen 11 und 12 sowie Tabelle 15).

Der Ghrelinspiegel nahm nach der Glukoseaufnahme signifikant ab und erreichte während des OGTTs in beiden Gruppen nach 60 Minuten den niedrigst gemessenen Punkt ($p < 0,001$). Zwischen den beiden Gruppen war die prozentuale Abweichung der Ghrelinspiegel nach einer Stunde nicht signifikant verschieden; GH-Sub: 24 % (2-33 %), Non-Sub: 19 % (5-44 %); $p > 0,05$ (Abbildung 13).

Abbildung 11: Vergleich der basalen Ghrelinspiegel beider Gruppen.

Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Range ($p > 0,05$).

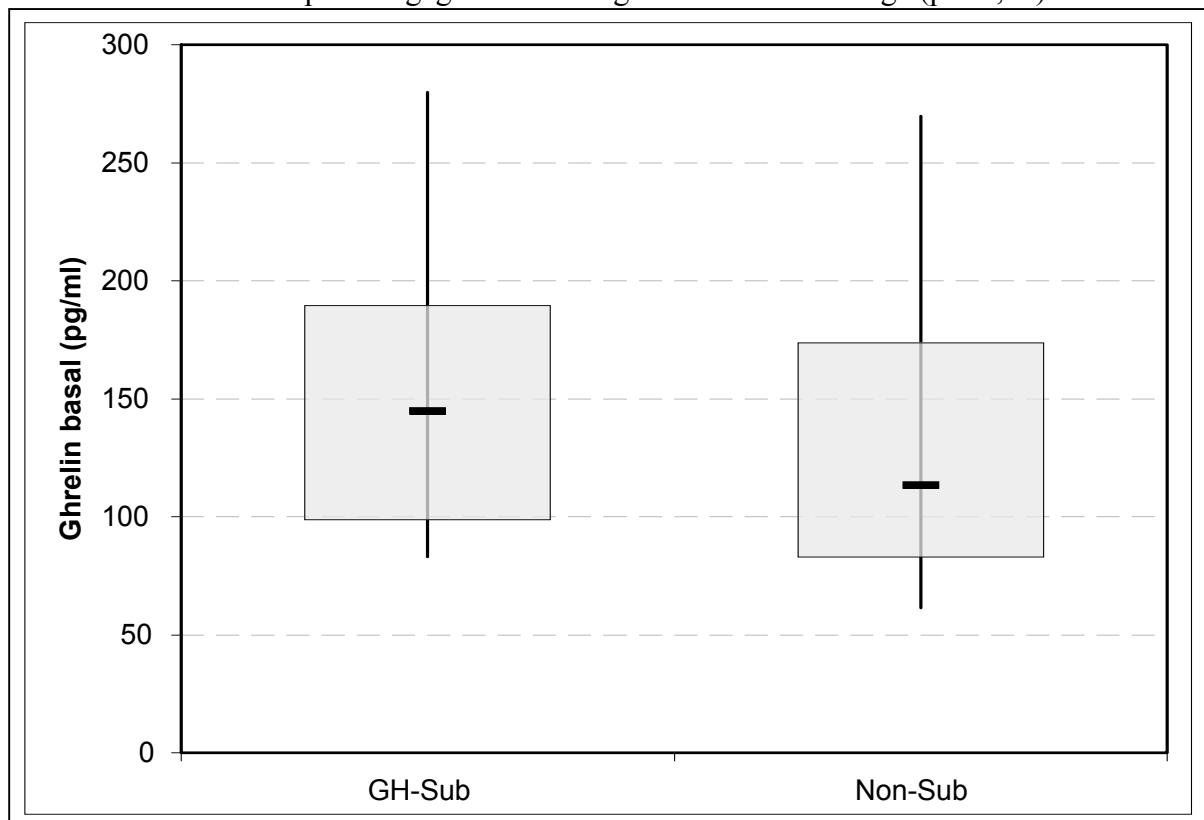
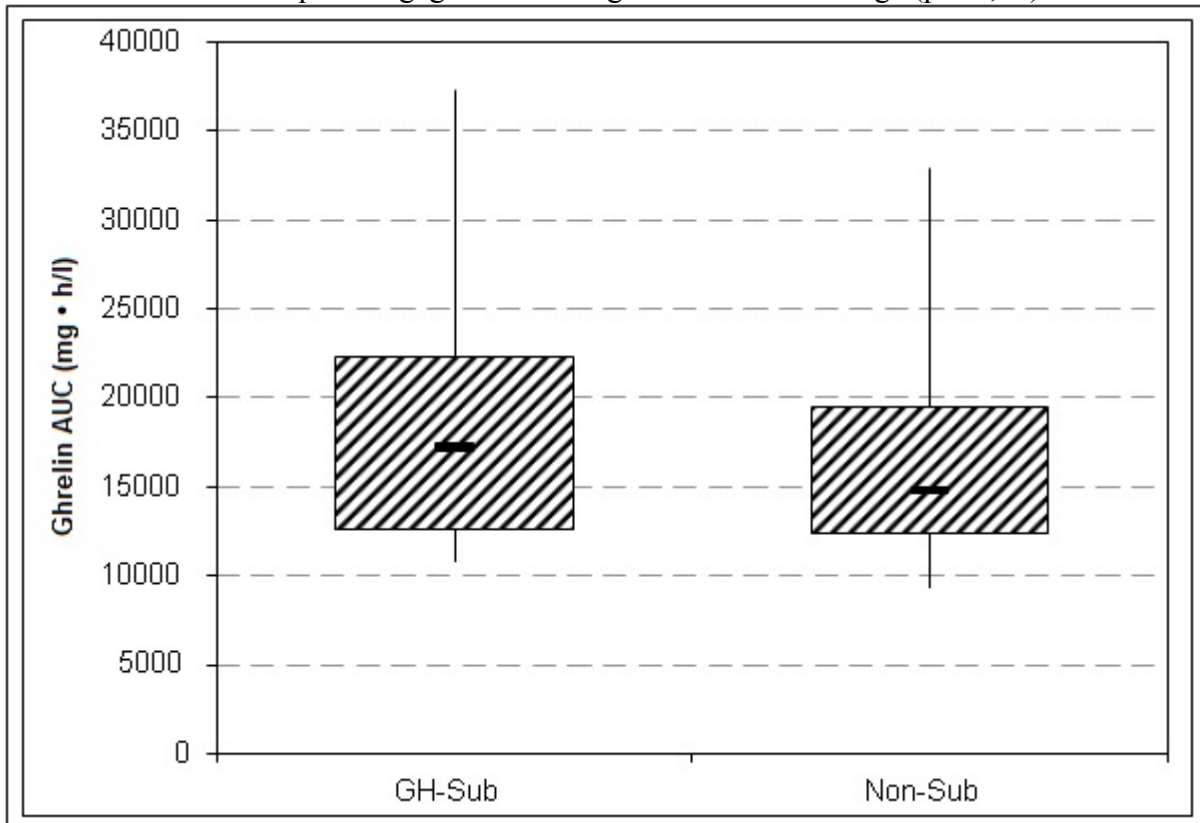


Abbildung 12: Vergleich der Ghrelin-AUC-Werte der beiden Gruppen. Die Werte sind als Boxplots angegeben und zeigen Median und Range ($p > 0,05$).



AUC = area under the curve

Abbildung 13: Ghrelinspiegel der beiden Gruppen im Verlauf des OGTTs. Die Werte werden in Median und Range angezeigt.

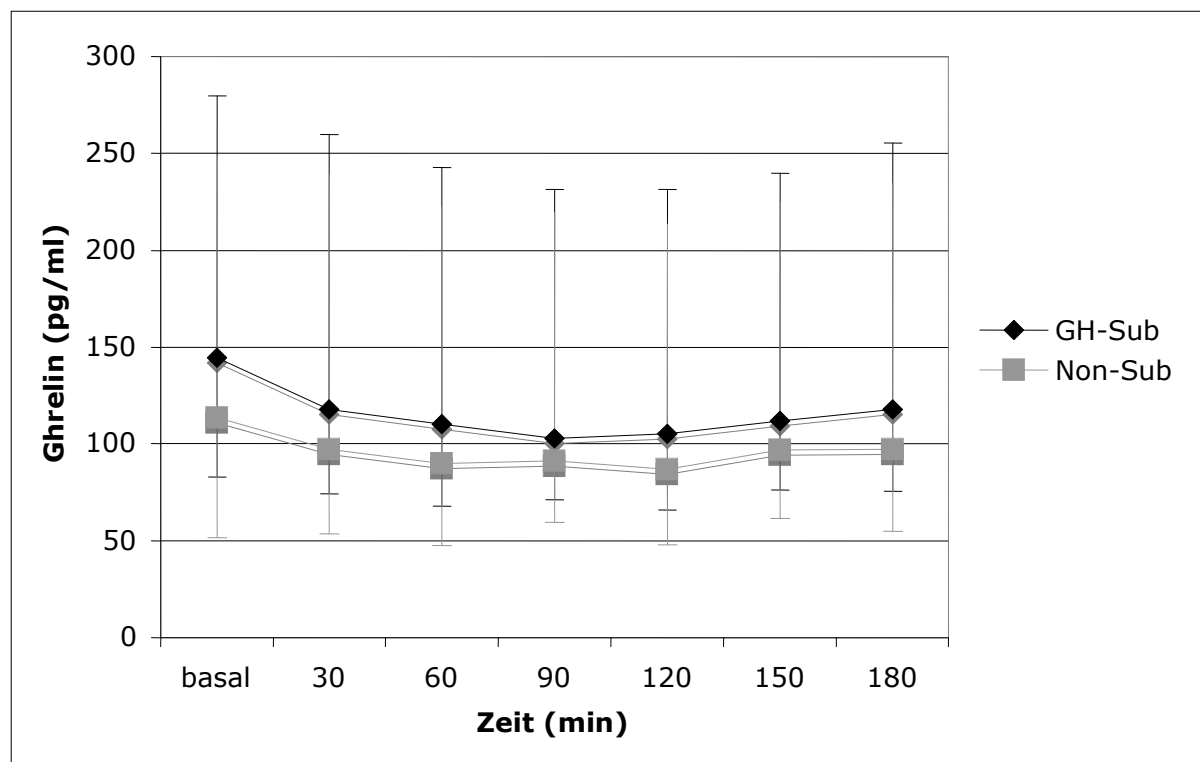


Tabelle 16: Gesamtergebnisse

	GH-Sub	Non-Sub	p-Wert
Patienten [n]	22	30	
Alter [J.]	51,5 (33-75)	52 (27-82)	> 0,05
Geschlecht [w/m]	8/14 (36 %/64 %)	13/17 (43 %/57 %)	
Hypophyseninsuffizienz:			
kortikotrop	17 (77 %)	27 (90 %)	
thyreotrop	18 (82 %)	23 (77 %)	
gonadotrop	19 (86 %)	29 (97 %)	
ADH	7 (32 %)	7 (23 %)	
Ursache der Insuffizienz:			
Tumor	15 (68 %)	23 (77 %)	
kongenital	3 (14 %)	4 (13 %)	
SHT	2 (9 %)	1 (3 %)	
andere	2 (9 %)	2 (7 %)	
Hypophysenbestrahlung	4 (18 %)	9 (30 %)	
GH-Substitution [mg/die]	0.3 (0.2-0.9)	-	
IGF-I [µg/l]	167 (74-319)	54 (25-104)	< 0,001
BMI [kg/m²]	26 (21-42)	29 (22-46)	> 0,05
Tanita-Waage Fett [%]	24 (11-52)	27 (17-38)	> 0,05
DXA-Fett [%]	30,65 (12,8-54,2)	36,6 (20,4-51,8)	< 0,01
DXA-Mageranteil [kg]	36,7 (31,5-72,3)	47,8 (26,9-63,4)	> 0,05
DXA-BMD [g/cm²]	1,18 (0,97-1,39)	1,14 (0,92-1,32)	> 0,05
T-Wert	-0,3 (-2,4-2)	-0,2 (-2,7-1,3)	> 0,05
Osteopenie/-porose [n]	8/0 (36 %/0 %)	6/2 (20 %/7 %)	> 0,05
Taille-Hüfte-Ratio	0,96 (0,81-1,11)	0,97 (0,9-0,93)	> 0,05
Leptin basal [ng/ml]	7,45 (0,45-129,7)	16,025 (3,3-88,95)	< 0,05
AUC Leptin [mg•h/l]	1075,85 (100,25-	2174,525 (515,4-12764,85)	< 0,05

	18723,4)		
Ghrelin basal [pg/ml]	144,775 (82,9-279,8)	113,325 (61,4-269,8)	> 0,05
AUC Ghrelin [mg·h/l]	17174,925 (10858,9-37267,2)	14816,2 (9350,8-32890,85)	> 0,05
Glukose basal [mg/dl]	87 (71-103)	89 (71-113)	< 0,05
Glukose 120 min [mg/dl]	103 (62-173)	113 (64-198)	> 0,05
Insulin basal [µE/ml]	10 (4-42)	10 (4-63)	> 0,05
Insulin 120 min [µE/ml]	60 (12-191)	73 (26-267)	> 0,05
AUC Glukose [mg·h/l]	18192 (11575-22209)	17811 (11647-29028)	> 0,05
AUC Insulin [mg·h/l]	10088 (4496-40787)	10478 (3934-38450)	> 0,05
IFG [n]	1 (5 %)	6 (20 %)	> 0,05
IGT [n]	8 (36 %)	11 (37 %)	> 0,05
GGR [n]	19 (63 %)	9 (41 %)	
Dm [n]	0	2 (7 %)	
HbA1c [%]	5,6 (4,9-6,4)	5,6 (4,6-7,2)	> 0,05
C-Peptid [ng/ml]	1,95 (0,4-4,6)	2,35 (1-4,5)	> 0,05
HOMA-IR	2,1 (0,7-10,7)	2,2 (0,8-13,7)	> 0,05
HOMA-β [%]	166,0 (54,5-1138,7)	168,4 (27,3-910,4)	> 0,05
ISI	54,5 (16,5-171,7)	66,6 (10,5-165,2)	> 0,05
Gesamtcholesterin [mg/dl]	214 (162-295)	205 (149-309)	> 0,05
LDL [mg/dl]	133 (85-218)	129 (65-218)	> 0,05
HDL [mg/dl]	57 (31-84)	48 (14-93)	> 0,05
Triglyzeride [mg/dl]	123 (55-292)	134 (41-923)	> 0,05

n = Anzahl der Patienten, BMI = body mass index, IGF-I = insulin-like growth factor-I, AUC = area under the curve, IFG = impaired fasting glucose = erhöhter Nüchternblutzucker, IGT = impaired glucose tolerance = pathologische Glukosetoleranz, Dm = Type II Diabetes mellitus, AD = Antidiabetika, HOMA = homeostatic model assessment, IR = Insulinresistenz, β = β-Zell-Funktion, ISI = insulin sensitivity index composite, DXA= dual-energy x-ray absorptiometry, Magermasse = Muskelmagermasse, BMD = bone mineral density = Knochendichte.

4 Diskussion

4.1 Allgemein

Die vorliegende Studie zum Vergleich von GHD-Patienten mit und ohne Langzeit-GH-Substitution mit an den IGF-I-Normbereich angepasster GH-Dosierung wurde durchgeführt, um die Frage beantworten zu können, ob eine Langzeit-GH-Substitution bei GHD-Patienten die Insulinsensitivität, den Glukose-, Knochen- und Fettstoffwechsel positiv oder negativ beeinflusst.

Des Weiteren haben wir uns die Frage gestellt, auf welche Weise sich eine solche Substitution auf das körpereigene Leptin und Ghrelin auswirkt. Unsere GH-substituierten Patienten standen durchgehend über mindestens zwei Jahre (Median 10 Jahre) unter Substitution, während die andere Hälfte der GHD-Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung für mindestens zwei Jahre ohne GH-Substitution war.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Unsere Studie ergab als Hauptaussage, dass GHD-Patienten mit langzeitiger GH-Substitution einen signifikant niedrigeren über DXA ermittelten Körperfettanteil aufweisen und auch ihre Leptinspiegel signifikant niedriger sind als alters- und BMI-gematchte GHD-Patienten ohne GH-Substitution.

Auch weisen diese Patienten einen leicht, jedoch nicht signifikant höheren Nüchtern-Ghrelinspiegel auf. Während des OGTTs nahmen die Leptinspiegel leicht, aber signifikant ab und die Ghrelinspiegel nahmen hoch signifikant ab, unabhängig von der GH-Substitution.

Aufgrund unserer Ergebnisse können wir weiterhin darauf schließen, dass eine Langzeit-GH-Substitution einen leicht positiven Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat. Die basalen Glukosewerte waren in der GH-Sub-Gruppe signifikant niedriger als in der Non-Sub-Gruppe und der prozentuale Anteil von Patienten mit einer gestörten Glukoseregulation lag in der Non-Sub-Gruppe deutlich höher.

Die Substitution scheint jedoch keinen signifikanten Effekt auf weitere Parameter des Fettstoffwechsels und die Knochenmineralisation zu haben. Der Vergleich der GHD-Patienten mit und ohne Substitution mit Ausschluss der beeinflussenden Faktoren BMI und Alter zeigte keine relevanten Unterschiede dieser Parameter.

4.3 Glukosestoffwechsel

Unsere Hauptidee dieser Arbeit war, dass eine GH-Substitution nicht zu einer Verschlechterung des Glukosestoffwechsels zu führen scheint. Vielmehr konnten wir sogar signifikant niedrigere Nüchternblutzuckerwerte in der mit GH substituierten Gruppe verzeichnen. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit zuvor veröffentlichten Studien bei GH-substituierten GHD-Patienten, die keine signifikante Veränderung der Insulin- und Glukosespiegel durch GH-Substitution zeigten (Bülow, B. et al., 2004; Hana, V. et al., 2004; Johnston, D.G. et al., 1999).

Auf der anderen Seite existieren auch Daten, die eine Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels zeigen; vor allem nach kurzzeitiger GH-Substitution (Brammert, M. et al., 2003; Eden Engstrom, B. et al., 2003; Spina, L.D. et al., 2004), aber auch nach GH-Langzeit-substitution (van der Klaauw, A.A. et al., 2006). In den meisten Langzeitstudien wurde ein

initialer Anstieg der Glukose- und Insulinspiegel gepaart mit einer geringeren Insulinsensitivität verzeichnet. Die Glukose- und Insulinspiegel sanken meist bis zu den basalen Werten ab, zusätzlich verbesserte sich die Glukosetoleranz (Fowelin, J. et al., 1993; Giavoli, C. et al., 2004; Al-Shoumer, K.A. et al., 1997; Svensson, J. et al., 2002).

Die Verschlechterung der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität am Beginn einer GH-Substitution kommt wahrscheinlich einerseits durch eine Verminderung des peripheren Glukoseverbrauchs zustande (Rizza, R.A. et al., 1982), andererseits ist die β -Zellfunktion bei GHD-Patienten häufig reduziert (Alford, F.P. et al., 1999). Darüberhinaus ist durch den lipolytischen Effekt des GHs die Fettoxidation verstärkt (Brammert M. et al., 2003; Moller, N. et al., 1990).

Unsere substituierten Patienten wiesen im Vergleich zu der Non-Sub-Gruppe einen signifikant reduzierten Körperfettanteil auf. Wie bereits vielfach bestätigt, haben GHD-Patienten ohne GH-Substitution im Vergleich zu Kontrollgruppen einen erhöhten Körperfettanteil (Giavoli, C. et al., 2004; Hew, F.L. et al., 1996), der bei Durchlaufen einer GH-Substitutionstherapie jedoch signifikant reduziert werden kann (Giavoli, C. et al., 2004; Spina, L.D. et al., 2004; Svensson, J. et al., 2002).

Auch andere Studien kamen zuvor zu der Aussage, dass eine GH-Substitution zu einer verbesserten Glukosetoleranz führt und zusätzlich die Insulinsensitivität erhöht wird (Hwu, C.M. et al., 1997; Svensson, J. et al., 2002; Yuen, K.C. et al., 2006).

Ein Grund dafür, dass unsere Patienten von der GH-Substitution profitieren, mag auch an der Dosis liegen: Im Median erhielten die Patienten der GH-Sub-Gruppe 0,3 mg rekombinantes GH täglich, wohingegen in anderen Studien eine tägliche Dosis von über 0,5 mg (Götherström, G. et al., 2007; Johannsson, G. et al., 1997) bis hin zu 1,1 mg verabreicht wurde (Svensson, J. et al., 2002). Die Dosis scheint, wie bereits zuvor vermutet, Einfluss auf die Wirkung von GH auf Insulin und Glukose zu haben (Yuen, K.C. et al., 2005; Yuen, K.C. und Dunger, D.B., 2006). Eine niedrig dosierte Substitutionstherapie scheint den Glukosestoffwechsel sowie die Insulinsensitivität zu verbessern oder zumindest nicht wesentlich zu verändern (Yuen, K.C., 2002).

Ein Vorteil unserer Studie war der durch Anwenden eines Querschnittsstudien-Designs verminderte Einfluss des Alters auf den Glukosestoffwechsel und die Insulinsensitivität. In anderen Langzeitstudien zur GH-Substitution über zehn Jahre bei derselben Patientengruppe werden die Patienten älter und ihr BMI erhöht sich (Arwert, L.I. et al., 2005; Götherström, G. et al., 2007).

Es ist allgemein bekannt, dass der Körperfettanteil im Alter im Rahmen weiterer metabolischer Veränderungen ansteigt (Bakker, I. et al., 2003). Allein diese Gegebenheit führt zu einer Änderung des Glukosestoffwechsels und der Insulinsensitivität (Fink, R.I. et al., 1983). In der Summe scheint die Reduktion des Körperfettanteils die prinzipiell insulinantagonistische Wirkung des GH aufzuheben.

Es hat sich herausgestellt, dass der Viszeralfettanteil ein unabhängiger Prädiktor für endogene Insulinsensitivität und Glukosetoleranz ist (Attallah, H. et al., 2006). Bei unseren Patienten unterschied sich die Taille-Hüft-Ratio nicht signifikant unter den Gruppen, trotz des signifikanten Unterschieds des Körperfettanteils (auch nicht, wenn beide Gruppen zusätzlich nach Geschlechtern aufgeteilt werden). Somit müssen wir annehmen, dass bei unseren substituierten GHD-Patienten die Abnahme des Körperfettanteils nicht hauptsächlich aus einer Viszeralfettreduktion resultiert.

Jedoch scheint sich die Glukosetoleranz tendenziell unter GH-Substitution zu verbessern. So könnte vermutet werden, dass die fehlende Signifikanz der viszeralen Fettanteilsreduktion eventuell zu der ausbleibenden Verbesserung der Insulinsensitivität in der GH-Sub-Gruppe beiträgt.

Bei den meisten unserer GHD-Patienten lag nicht allein eine Defizienz der somatotropen Achse, sondern zusätzlich eine teilweise beziehungsweise komplette Schädigung der anderen

Achsen vor. Es könnte daher sein, dass der unterschiedliche Hormonersatz der anderen hypophysären Achsen zu einer Beeinflussung des untersuchten Glukosestoffwechsels führte. Diese These wird allerdings nicht von unseren Datensätzen unterstrichen, die aufzeigen, dass die Anzahl der hypophysären Defizienzen sowie die Art und Weise der Hormonsubstitution nicht stark zwischen den beiden Gruppen variieren; auch waren alle untersuchten Patienten adäquat substituiert.

4.4 Fettstoffwechsel

Die Parameter des Fettstoffwechsels waren nicht signifikant verschieden zwischen unseren beiden Gruppen. Ein leicht höherer Anteil der Patienten der GH-Sub-Gruppe nahm allerdings zum Zeitpunkt der Studie den Fettstoffwechsel modulierende Medikamente. Bis dato veröffentlichte Daten zeigen eine Verbesserung nach GH-Substitution.

Es wird beschrieben, dass das Gesamtcholesterin sowie das LDL nach GH-Substitution abnimmt, während der HDL-Spiegel ansteigt (Götherström, G. et al., 2001; van der Klaauw, A.A. et al., 2006; Svensson, J. et al., 2002) oder unverändert bleibt (Al-Shoumer, K.A. et al., 1998). Die Triglyzeride steigen nach GH-Substitution entweder an (Götherström, G. et al., 2001) oder ändern sich nicht (van der Klaauw, A.A. et al., 2006).

Die Ursache für die anscheinend fehlende positive Beeinflussung des Fettstoffwechsels unserer Patienten durch GH-Substitution scheint unklar. Hana et al. haben in ihrer im Jahre 2004 durchgeführten Studie ebenfalls keine Veränderungen des Fettstoffwechsels nach einem Jahr GH-Substitutionstherapie feststellen können (Hana, V. et al., 2004).

Wie bereits im Bezug auf den Glukosestoffwechsel diskutiert, können jedoch sowohl die Dauer der GH-Substitution als auch die Patientencharakteristika den Fettstoffwechsel beeinflussen. Hier könnte der Altersunterschied als ein Grund vermutet werden, da der Altersdurchschnitt unserer Patientengruppe über dem der meisten der zuvor durchgeführten Studien lag (Gibney, J. et al., 1999; Götherström, G. et al., 2007; Svensson, J. et al., 2002). Die Patienten der Studie von Hana et al. waren allerdings jung und trotzdem waren keine Änderungen des Fettstoffwechselprofils zu verzeichnen (Hana, V. et al., 2004).

4.5 Körperzusammensetzung

4.5.1 BMI

Der BMI galt lange als gut etablierter Faktor zur Interpretation des Fettprofils (Brown, C.D. et al., 2000). Schaut man auf zuvor veröffentlichte Daten, sieht man, dass bei einigen Patienten sowohl Gewicht als auch BMI höher (Hana, V. et al., 2004; Svensson, J. et al., 2002), bzw. auf ähnlichem Niveau im Vergleich zu unseren Patienten lagen (Gibney, J. et al., 1999; Götherström, G. et al., 2007). Hier könnte eventuell spekuliert werden, dass die Dosierung der GH-Substitution Ursache für die fehlende Besserung des Fettstoffwechsels ist, da auch Hana et al. eine tägliche Dosis von 0,3 mg GH wählten.

Andere Arbeitsgruppen, die von einem verbessertem Fettprofil berichteten, dosierten die tägliche GH-Substitution höher (Götherström, G. et al., 2001; Svensson, J. et al., 2002). Auch hier existiert eine Ausnahme: Gillberg et al. berichteten von einer positiven Beeinflussung des Fettprofils, obwohl als GH-Substitution ähnlich niedrige Dosen wie bei unseren Patienten angewandt wurden (Gillberg, P. et al., 2001).

Eine weitere Erklärung, warum bei unseren substituierten Patienten (auch wenn die jeweiligen Geschlechter als Untergruppen gegeneinander verglichen wurden) die Verbesserung des

BMI nicht signifikant war, könnte an den vorhandenen Schwachpunkten in der Interpretation des Fettstoffwechsels via BMI liegen.

Es wurde bereits beschrieben, dass der BMI nur limitiert angewendet werden kann (Pretice, A.M. und Jebb, S.A., 2000), da dieser nicht zwischen dem durch Fett und dem durch Muskel assoziierten Gewicht unterscheidet (WHO 2000), daher nicht die Verteilung von Fettgewebe, Muskelgewebe, Knochen und Wasser im Einzelnen berücksichtigt.

Wie bereits bekannt, ist Muskelgewebe schwerer als Fett, was zu einem falsch hohen BMI-Wert für sportliche Personen führen kann. Bei einer stark muskulären Person könnte somit via BMI ein falsch hohes Gewicht diagnostiziert werden. Daher erscheint es ratsam, stets auch die Methoden mit einzubeziehen, die wie beispielsweise die DXA-Methode den Körperfettanteil ermitteln.

Wie wahrscheinlich auch in den anderen Studien, waren unsere Patienten in einem recht unterschiedlichen Trainingszustand; also könnte auch dies eine Ursache für die inkonsistenten Ergebnisse bezüglich des BMI sein.

4.5.2 Körperfettanteil

Wie bereits in der Diskussion zum Glukosestoffwechsel besprochen, haben GHD-Patienten, die nicht unter GH-Substitution stehen, einen signifikant höheren Körperfettanteil als die zu vergleichenden Patienten einer Kontrollgruppe (Giavoli, C. et al., 2004; Hew, F.L. et al., 1996). Wir kamen entsprechend bei Erhebung des Körperfettanteils via DXA zu der Aussage, dass unsere nicht substituierten GHD-Patienten einen signifikant höheren Körperfettanteil zeigten als die Patienten der GH-Sub-Gruppe.

Der Vergleich der Körperfettanteilbestimmung durch die DXA-Methode bzw. die Tanita Körperfettwaage zeigte eine signifikante Korrelation; der über die Tanita-Waage ermittelte Körperfettanteil lag jedoch durchschnittlich 8,6 % unter dem über DXA ermittelten Körperfettanteil. Dies widerspricht der Herstelleraussage, welche von einer maximal 5-%igen Abweichung der Tanita-Messergebnisse von der DXA-Methode ausgeht.

4.5.3 Taille-Hüft-Ratio

Bei unseren zwei Patientengruppen war der Unterschied der Taille-Hüft-Ratio nicht signifikant. Da die Normbereiche der THR jedoch geschlechtsspezifisch sind, wurden die zwei Gruppen jeweils weiter in männliche und weibliche Patienten unterteilt (Tabelle 17). Jedoch wies auch nach geschlechtlicher Unterteilung der jeweiligen Gruppe die THR keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen auf. Es muss daher, wie bereits erwähnt, angenommen werden, dass bei unserer GH-Sub-Gruppe die Abnahme des Körperfettanteils nicht hauptsächlich aus einer Viszeralfettreduktion resultiert.

Tabelle 17: Geschlechtsspezifische Normbereiche der Taille-Hüft-Ratio.

	Frauen	Männer
Normalgewicht	< 0,8	< 0,9
Übergewicht	0,8 – 0,84	0,9 – 0,99
Adipositas	> 0,85	> 1,0

4.5.4 Muskelmagermasse

Der Vergleich der Muskelmagermasse (lean body mass) unserer beiden GHD-Gruppen zeigte, dass die substituierte Gruppe eine leicht, jedoch nicht signifikant größere Muskelmasse aufwies. Eine Ursache für die fehlende Signifikanz könnte die Länge der GH-Substitution sein, die in unser Studie wesentlich länger als in den meisten anderen Studien war. Durch das zunehmende Alter und unzureichende körperliche Bewegung können möglicherweise die Unterschiede nivelliert werden.

Andere Arbeitsgruppen kamen zuvor zu dem Ergebnis, dass eine im Vergleich zu unserer Studie ähnlich niedrig dosierte GH-Substitution über 9 bis 24 Monate zu einer signifikanten Erhöhung (im Vergleich zum Ausgangswert) der Muskelmagermasse der GHD-Patienten führt (Boguszewski, C.L. et al., 2005; Eden Engstrom, B. et al., 2003; Hana, V. et al., 2004). Auch die hoch dosierte tägliche GH-Substitution kann die Muskelmagermasse erhöhen (Svensson, J. et al., 2002).

Yuen et al. verzeichneten als einzige Arbeitsgruppe keine Veränderung der Muskelmagermasse sowie des Körperfettgehalts, was eventuell auf die extrem niedrige Tagesdosis von 0,1 mg über zwölf Monate zurückzuführen ist (Yuen, K.C. et al., 2005).

4.5.5 Knochendichte

Die über die DXA-Methode gemessene BMD war nicht signifikant unterschiedlich zwischen der GH-Sub- und der Non-Sub-Gruppe. In beiden Gruppen waren nahezu normale Median-T-Werte zu finden.

Erstaunlicherweise wiesen mehr Patienten der GH-Sub-Gruppe eine Osteopenie auf, jedoch hatte ein größerer Anteil der nicht-substituierten Patienten eine manifeste Osteoporose. Zwar ist bewiesen, dass während der ersten 12 bis 18 Monate einer Substitutionstherapie ein Knochenumbau stattfindet (Hansen, T.B. et al., 1996) und dass diese Zeit benötigt wird, um die BMD zu erhöhen (Johannsson, G. et al., 1996).

Trotzdem zeigten die meisten zuvor veröffentlichten Studien einen Anstieg der BMD nach einer Langzeitsubstitution (Clanget, C. et al., 2001; Götherström, G. et al., 2007), aber auch nach einer kurzzeitigen Substitutionstherapie (Boguszewski, C.L. et al., 2005; Underwood, L.E. et al., 2003).

Daneben wurde allerdings auch von Ergebnissen einer 23 Personen großen GHD-Patientengruppe berichtet, die zeigten, dass die BMD sich zunächst nach fünf Jahren erhöhte, jedoch zeigten die Werte nach zehn Jahren keinen signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten mehr (Arwert, L.I. et al., 2005). Diese Studie führt zur Annahme, dass nach einigen Jahren unter Substitution ein Plateau der BMD erreicht wird. Auch zeigten Patienten mit im

Erwachsenenalter erworbener GHD in den meisten Fällen einer Kontrollgruppe sehr ähnliche BMD-Werte (Fernholm, R. et al., 2000; Murray, R.D. et al., 2005; Toogood, A.A. et al., 1997). Dies könnte an dem eher geringeren Einfluss von GH auf die physiologische Erhaltung der Knochenmineralisierung bei Erwachsenen liegen (Murray, R.D. et al., 2005).

Da unsere Daten keinen signifikanten Unterschied bei GHD-Patienten in Bezug auf die GH-Substitution zeigten, könnte dies die Vermutung bestätigen, dass die GH-Substitution allein nur einen geringeren Einfluss auf die Erhaltung der Knochenmineralisierung bei Patienten mit einer im Erwachsenenalter erworbenen GHD hat. Die nicht isolierte Rolle des GHs könnte diesbezüglich durch den ebenfalls wichtigen Einfluss der anderen Hypophysenhormone auf den Knochenstoffwechsel erklärt werden, zumal diese Hormone bei unseren Patienten – wie bereits erwähnt – adäquat substituiert waren. Trotz allem sollten tiefere Einblicke in die klinische Rolle des GHs bezüglich des Knochenstoffwechsels durch weitere Studien mit klinischen Aspekten wie Knochenbrüche erlangt werden.

4.6 Leptin

Leptin ist ein von den Adipozyten sezerniertes Protein. Seine Serumkonzentration ist bei adipösen Menschen höher als bei sehr schlanken. Es wurde mehrfach eine positive Korrelation von Leptin und Körperfettanteil bestätigt (Hamann, A. et al., 1996). GHD-Patienten ohne Langzeit-GH-Substitution haben einen größeren Anteil an Körperfettmasse (Gertner, J.M., 1992), weswegen wir annahmen, dass auch unsere substituierten GHD-Patienten einen höheren Leptinspiegel aufzeigen würden als die nicht substituierte Gruppe.

Unsere Ergebnisse bestätigten diese Annahme. GHD-Patienten ohne GH-Substitution hatten einen signifikant höheren Prozentsatz an Körperfett und auch einen signifikant höheren Leptinspiegel im Vergleich zu der mit GH substituierten Gruppe.

Andere Studien zeigten allerdings verschiedene Ergebnisse. In einigen dieser Studien wurden nicht-substituierte GHD-Patienten mit einer Alters- und BMI-angepassten Kontrollgruppe verglichen, wobei sich kein Unterschied in den Leptinspiegeln der beiden Gruppen zeigte (Jung, C.H., et al., 2006; Malik, I.A. et al., 2004; Miyakawa, M. et al., 1998). Andere Studien ermittelten jedoch einen signifikanten Unterschied der Versuchsgruppen bezüglich des Körperfettanteils (Fisker, S. et al., 1997; Joaquin, C. et al., 2008; Al-Shoumer, K.A. et al., 1997).

Interessanterweise konnten die meisten Studien, die Leptinspiegel bei GHD-Patienten vor und nach GH-Substitution evaluierten, keine signifikante Änderung des Leptinspiegels nachweisen (Fisker, S. et al., 1997; Giavoli, C. et al., 2004; Joaquin, C. et al., 2008), auch wenn sich die Prozentwerte des Körperfettanteils änderten (Fisker, S. et al., 1997). Eden Engstrom et al. konstatierten 2003, dass eine GH-Substitution bei GHD-Patienten zu einer signifikanten Reduktion des Körperfettanteils und der Leptinwerte führte. Eine weitere Studie bei aktuell mit GH substituierten Patienten berichtete über erhöhte Leptinspiegel kombiniert mit (im Vergleich zur alters- und BMI-gematchten Kontrollgruppe) ähnlichem Körperfettanteil (Ozbey, N. et al., 2000).

Soweit uns bekannt ist, existieren noch keine Daten zum Verhalten von Leptin nach Glukosegabe bei GHD-Patienten. Wir gingen davon aus, dass die Leptinspiegel bei nicht mit GH substituierten GHD-Patienten – in Folge ihres erhöhten Fettanteils – nach Glukosezufuhr (im Rahmen eines OGTTs) ansteigen würden. Die Grundlage für diese Hypothese bildeten bereits abgeschlossene Studien, die beschrieben, dass der Leptinspiegel bei adipösen Menschen (vor allem bei adipösen Frauen) erhöht ist und während eines OGTTs weiter ansteigt (Bougoulia, M. et al., 1999; Corica, F. et al., 2001). In diesen Studien wurde ange-

nommen, dass diese Tatsache auf eine kompensatorische Verstärkung einer Leptinresistenz zurückzuführen sei.

Erstaunlicherweise nahmen bei unserem Patientenkollektiv die Leptinspiegel während des OGTTs ab, unabhängig vom jeweiligen GH-Substitutions-Modus. Der Median der prozentualen Abnahme des Leptinspiegels lag nach 60 Minuten in der substituierten Gruppe bei 11 % (11-43 %) und in der nicht substituierten Gruppe bei 9 % (21-37 %). Eine derartige Reduktion des Leptinspiegels wurde bisher nur nach einer eintägigen Kohlenhydrat- bzw. Energierestriktion beobachtet (Jenkins, A.B., et al., 1997; Wisse, B.E. et al., 1999) sowie akut nach einer extrem fettreichen Mahlzeit bei adipösen Männern und nach einem Standardgericht bei gesunden Pima-Indianern (Imbeault, P. et al., 2001; Pratley, R.E. et al., 1997).

In der oben erwähnten Publikation von Jenkins et al. von 1997 vermuteten die Autoren, dass die Leptinsenkung durch das Fehlen der Kohlenhydrate bzw. der Energie verursacht wurde. In der Studie mit adipösen Patienten (Imbeault, P. et al., 2001) wurde von einer geminderten regulatorischen Wirkung von Insulin auf den Leptinspiegel ausgegangen.

Wir denken, dass der erste Erklärungsansatz nicht auf unser Patientenkollektiv passt, da alle Patienten nur Kohlenhydrate in Form der Glukoselösung zu sich nahmen. Die zweite Hypothese könnte teilweise erklären, warum die Leptinspiegel nach Glukosegabe erniedrigt waren, da auch unsere Patienten meist adipös waren (GH-Sub vs. Non-Sub: BMI 26 kg/m² vs. 29 kg/m² und Körperfettanteil: 31 % vs. 37 %). Eine verminderte postprandiale Leptinregulation wurde bereits 2005 bei adipösen Menschen beschrieben, bei denen jedoch die Leptinwerte nach Glukosegabe anstiegen (Romon, M. et al., 2003).

Es wird davon ausgegangen, dass Leptin direkt mit dem GH und folglich mit der Hypophyse interagiert (Bougoulia, M. et al., 1999; Giusti, M. et al., 2002; Isozaki, O. et al., 1999; Miyakawa, M. et al., 1998; Popovic, V. et al., 2001;). So wurden auch Leptinrezeptoren in GH-produzierenden Zellen des Vorderlappens der Hypophyse gefunden; auch die Membran der GH-produzierenden Zellen selbst enthält Leptinrezeptoren (Lloyd, R.V. et al., 2001; Popovic, V. et al., 2001).

Die Hypothese, dass eine zentrale Dysregulation zu einer Verminderung der Leptinwerte führte, könnte bei unserem GHD-Patientenkollektiv zutreffen, da jeder unserer Patienten in seiner Vorgeschichte eine Beeinträchtigung der Hypophyse (entweder von Geburt an oder, wie in der Mehrzahl der Fälle, erworben) aufweist.

Erwähnenswert ist auch, dass der prozentuale Leptinabfall in unseren beiden GHD-Gruppen nicht signifikant verschieden war, unabhängig der basalen Leptinwerte. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine GH-Substitution keinen akuten Einfluss auf die Leptinregulation nach Glukoseaufnahme hat, trotz des enormen Langzeiteffektes auf den Leptinspiegel.

4.7 Ghrelin

Unsere Auswertungen zeigten, dass der Ghrelinspiegel bei nicht mit GH substituierten GHD-Patienten niedriger liegt als bei der zu vergleichenden substituierten GHD-Gruppe; jedoch stellte sich dieser Unterschied als nicht signifikant dar. Ghrelin ist ein hauptsächlich im Magen produziertes Protein, zu geringen Teilen findet jedoch eine Produktion im Hypothalamus statt (Date, Y. et al., 2000; Kojima, M. et al., 1999; Rindi, G. et al., 2004). Es liegen niedrige Ghrelinspiegel während einer Nahrungskarenz und generell bei adipösen Menschen vor. Dementsprechend sind hohe Ghrelinwerte nach soeben erfolgter Nahrungsaufnahme und bei schlanken Menschen zu finden (Shiyya, T. et al., 2002; Tschöp, M. et al., 2001).

Auch eine Hyperinsulinaemie kann die Ghrelinsekretion inhibieren (Broglia, F. et al., 2004). Da sich jedoch die Insulinwerte in unserer Patientengruppen nicht signifikant unterschieden, scheint ein möglicher Insulineinfluss auf den Ghrelinspiegel bei unserem Patientenkollektiv nicht vorzuliegen (vergleiche auch unten).

Da der Körperfettanteil bei nicht GH-substituierten GHD-Patienten erhöht ist (Gertner, J.M., 1992) könnte angenommen werden, dass nicht mit GH substituierte GHD-Patienten einen niedrigeren Ghrelinspiegel haben als substituierte GHD-Patienten. Andererseits interagieren Ghrelin und GH sehr eng miteinander: Ghrelin stimuliert vor allem in vitro sehr stark die Sekretion von GH (Torsello, A. et al., 2002), welches wiederum den Ghrelinspiegel senken soll (Giavoli, C. et al., 2004; Tschöp, M. et al., 2002). Es könnte daher angenommen werden, dass der Ghrelinspiegel bei GHD-Patienten durch den fehlenden inhibitorischen Effekt des GHs erhöht ist. Weiterhin kann vermutet werden, dass der Ghrelinspiegel unter GH-Substitution sinkt.

Das Wechselspiel von suppressivem Effekt des GHs einerseits und dem stimulierenden Einfluss der reduzierten Fettmasse in der mit GH substituierten GHD-Gruppe andererseits (und umgekehrt in der nicht substituierten Gruppe) könnte dazu geführt haben, dass der Unterschied der Ghrelinspiegel in unseren beiden Gruppen nicht signifikant war.

In den meisten der zuvor veröffentlichten Studien waren die Ghrelinspiegel ebenfalls nicht signifikant verschieden zwischen GHD-Patienten und einer Kontrollgruppe (Janssen, J.A. et al., 2001; Jarkovska, Z. et al., 2006; Jung, C.H. et al., 2006). Weder ein erhöhter Körperfettanteil (Malik, I.A. et al., 2004) noch die GH-Substitution über ein Jahr veränderten die Ghrelinspiegel (Janssen, J.A. et al., 2001). Andere Arbeitsgruppen beschrieben niedrigere Ghrelinspiegel bei GHD-Patienten als in der Kontrollgruppe (Giavoli, C. et al., 2004) und auch durch GH-Substitution erniedrigte Ghrelinspiegel (Eden Engstrom, B. et al., 2003; Giavoli, C. et al., 2004).

Eine weitere interessante Feststellung, die wir bei unseren GHD-Patienten machen konnten und die unseres Wissens nach noch nicht veröffentlicht wurde, ist, dass hier die Ghrelinspiegel nach oraler Glukosegabe absanken. Wobei die maximale Abnahme unabhängig vom Substitutionsmodus (Non-Sub oder Sub) nach 60 Minuten erreicht wurde. Weiterhin ist die prozentuale Ghrelinspiegelabnahme mit 24 % (2-33 %) in der substituierten Gruppe und 19 % (5-44 %) in der nicht substituierten Gruppe nicht signifikant verschieden.

Es ist bereits bekannt, dass Ghrelin unabhängig von der Darreichungsform (oral oder intravenös) durch Glukosegabe gesenkt wird (Shiyya, T. et al., 2002; Soriano-Guillen, L. et al., 2004). Im Vergleich dazu wurden bei Gesunden von einer Abnahme des Ghrelinspiegels unter gleichen Voraussetzungen um 28 % beziehungsweise 34 % (Caixas, A. et al., 2002; Shiyya, T. et al., 2002) und bei Patienten mit aktiver Akromegalie um 19.4 % und 26 % (Freda, P.U. et al., 2003; Römmeler, J. et al., 2009) jeweils mit einem Nadir bei 60 Minuten berichtet. Also war die mediane Abnahme bei unseren Patienten etwas geringer als bei gesunden Menschen beschrieben, jedoch ähnlich der Abnahme bei Patienten mit aktiver Akromegalie.

Auch der Zeitpunkt des maximalen Abfalls war derselbe. Der physiologische Mechanismus des Abfalls der Ghrelinspiegel ist noch nicht vollständig geklärt. Neben dem Ghrelinabfall nach Glukosegabe konnten einige Studien ebenfalls eine Senkung des Ghrelins durch Insulin-gabe feststellen; entsprechend wurde von einem geringeren Abfall des Ghrelinspiegels bei Patienten mit Insulinresistenz berichtet (Anderwald, C. et al., 2003; Flanagan, D.E. et al., 2003). Auch zu dieser Beobachtung gibt es jedoch Studien, die dies nicht bestätigen konnten (Caixas, A. et al., 2002; Schaller, G. et al., 2003). Da unsere GHD-Patienten nach Glukosegabe ähnliche Insulinwerte aufwiesen, erscheint ein durch Insulinresistenz bedingter Einfluss auf die Ghrelinregulation unwahrscheinlich.

Bei Patienten mit aktiver Akromegalie zeigten sich basal niedrigere Ghrelinwerte als bei erfolgreich operierten Patienten. Der Ghrelinabfall nach OGTT war sowohl bei akromegalie-aktiven wie auch -inaktiven Patienten vorhanden (Römmeler, J. et al., 2009). Eine weitere Studie an Akromegaliepatienten, bei denen die basalen Ghrelinwerte bereits reduziert waren, zeigte keine weitere Reduktion der Werte durch Glukosezufuhr (Cappiello, V. et al., 2002).

In Anbetracht der Gesamtheit unserer Ergebnisse sind wir zu der Annahme gekommen, dass eine verminderte GH-Sekretion die physiologische Ghrelinabnahme nach Glukosegabe im geringen Maße reduziert und dass eine GH-Substitution von GHD-Patienten die Ghrelinabnahme durch Glukosegabe nicht zu beeinflussen scheint.

5 Zusammenfassung

Eine erworbene Wachstumshormondefizienz beschreibt den Zustand des Mangels von GH im menschlichen Organismus. Tritt dieser Mangel isoliert auf, sind einzig die somatotropen Partialfunktionen betroffen. Auf hypophysärer Ebene spricht man von einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Diese kann sich als teilweiser oder kompletter Ausfall der Hypophysenvorderlappenhormone (GH, FSH, LH, TSH, ACTH, Prolaktin) manifestieren. Die GH-Defizienz wird durch Veränderungen auf hypophysärer oder auf hypothalamischer Ebene verursacht.

Ein GH-Mangel führt zu einer negativen Beeinflussung des Metabolismus von Lipiden, Glukose, Proteinen sowie der Körperzusammensetzung, des Knochenstoffwechsels, des Herzens und des Gefäßsystems. Weiterhin kann das Allgemeinbefinden und die psychische Verfassung beeinträchtigt sein.

Das von Adipozyten des weißen Fettgewebes synthetisierte Peptidhormon Leptin nimmt Einfluss auf die Gewichtsregulation des Menschen, indem es das Essverhalten, den Appetit und das Sättigungsgefühl und folglich auch die Energiebalance und die Körperzusammensetzung steuert. Ein hoher Leptinspiegel zügelt den Appetit und erhöht den Energieumsatz. Leptinmangel kann auch zu einer Insulinresistenz führen. Ein hoher Leptinserumspiegel korreliert positiv mit dem Körperfettanteil und dem BMI.

Ghrelin ist ein gastrointestinales und hypothalamisches Peptidhormon und wird hauptsächlich in der Schleimhaut des Magenfundus produziert. Es beeinflusst den Energiehaushalt und die menschliche Körperzusammensetzung gegensätzlich zum Leptin; es wirkt stark appetitsteigernd. Folglich ist ein hoher Ghrelinspiegel häufig mit Adipositas assoziiert. Ghrelin hat einen stimulierenden Effekt auf das humane GH.

Das Ziel unserer offenen Querschnittsstudie war zu eruieren, inwiefern sich eine langfristige GH-Substitution bei GHD-Patienten auf deren Glukose- und Fettstoffwechsel sowie deren Körperzusammensetzung auswirkt. Des Weiteren stellten wir uns die Frage, welchen Einfluss eine GH-Substitution auf die basalen Spiegel von Leptin und Ghrelin hat und wie sich die Leptin- und Ghrelinspiegel im Laufe eines OGTTs verhalten.

In die Studie waren 53 GHD-Patienten eingeschlossen (22 Frauen, 31 Männer), die zum einen Teil im Median 10 Jahre (2-42 Jahre) unter GH-Substitution standen (GH-Sub-Gruppe, 22 n), zum anderen Teil über mindestens 2 Jahre – meist jedoch das ganze Leben lang – nicht substituiert waren (Non-Sub-Gruppe, 30 n). Jeder Patient kam für einen Tag in die Klinik: zur körperlichen Untersuchung, Erhebung der Körperzusammensetzung via DXA und Durchführung des OGTTs. Patienten mit Diabetes mellitus unter Insulintherapie wurden von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden miteinander verglichen. Die IGF-I Spiegel waren der Substitution entsprechend in der GH-Sub-Gruppe signifikant höher (GH-Sub: 167 µg/l Median IGF-I; Non-Sub: 54 µg/l Median IGF-I; $p < 0,001$).

In der GH-Sub-Gruppe waren die Nüchternglukosewerte signifikant niedriger als in der Non-Sub-Gruppe ($p < 0,05$). Auch hatten mehr Patienten der Non-Sub-Gruppe eine gestörte Glukoseregulation (63 % gegenüber 41 %).

Der über die DXA-Methode ermittelte Körperfettanteil lag in der nicht substituierten Gruppe signifikant höher (37 %) als in der GH-Sub-Gruppe (31 %). Die ebenfalls über DXA ermittelte Knochendichte (BMD) zeigte keinen signifikanten Unterschied, jedoch war der prozentuale Anteil der Patienten, die eine manifeste Osteoporose aufwiesen, in der Non-Sub-

Gruppe höher (7 %/ 0 %), wenn auch mehr Patienten der GH-Sub-Gruppe eine Osteopenie aufwiesen (36 %/ 21 %).

Während des OGTTs wurden die Leptin- und Ghrelinwerte ermittelt. Das basale Leptin sowie das AUC-Leptin waren in der Non-Sub-Gruppe signifikant höher als in der GH-Sub-Gruppe. Das Leptin nahm insgesamt signifikant in beiden Gruppen nach Glukoseaufnahme ab.

Der basale Ghrelinspiegel sowie das AUC-Ghrelin waren hier jedoch nicht signifikant verschieden. Auch Ghrelin nahm nach der Glukoseaufnahme signifikant ab.

Anhand unserer Ergebnisse können wir folgern, dass eine niedrig dosierte Langzeitsubstitution mit GH den Körperfettanteil und den Nüchternblutzucker günstig zu beeinflussen scheint und somit zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren reduzieren könnte. In dieser Hinsicht scheint die Langzeitsubstitution durchaus empfehlenswert. Auf den Knochen- sowie den Fettstoffwechsel scheint der Einfluss einer GH-Substitution im Langzeitverlauf eher gering zu sein.

6 Literaturverzeichnis

- Abrosi, B., Faglia, G. and Multicenter Pituitary Study-Group (1991): *Epidemiology of pituitary tumors*. In: Faglia, G. et al.: *Pituitary Adenomas, New Trends in Basic and Clinical Research*, Amsterdam, Excerpta Medica: S. 159-168
- Adeghate, E., Ponery, A.S. (2002): *Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats*. *J Neuroendocrinol.* 14: S. 555-560
- Aimaretti, G., Corneli, G., Razzore, P., Bellone, S., Baffoni, C., Arvat, E., Cammanni, F., Ghigo, E. (1998): *Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: S. 1615-1618
- Alford, F.P., Hew, F.L., Christopher, M.C., Rantzaou, C. (1999): *Insulin sensitivity in growth hormone (GH)-deficient adults and effect of GH replacement therapy*. *J Endocrinol Invest* 22: S. 28-32
- Allen, W., Root, A.W., Franklin, B. (2000): *Regulation and clinical assessment of Growth Hormone Secretion*. *Endocrine.* 12: S. 137-145
- Anderwald, C., Brabant, G., Bernroider, E., Horn, R., Brehm, A., Waldhäusl, W., Roden, M. (2003): *Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients*. *Diabetes* 52(7): S. 1792-1798
- Arwert, L.I., Roos, J.C., Lips, P., Twisk, J.W., Manoliu, R.A., Drent, M.L. (2005): *Effects of 10 years of growth hormone (GH) replacement therapy in adult GH-deficient men*. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 63: S. 310-316
- Attallah, H., Friedlander, A.L., Hoffman, A.R. (2006): *Visceral obesity, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, and growth hormone therapy*. *Growth Horm IGF Res* 16 Suppl A: S. 62-67
- Attanasio, A.F., Bates, P.C, Ho, K.K., Webb, S.M., Ross, R.J., Strasburger, C.J., Bouillon, R., Crowe, B., Selander, K., Valle, D., Lamberts, S.W. (2002): *Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status—3-year results from HypoCCS Database*. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: S. 1600-1606
- Bakker, I., Twisk, J.W., Van Mechelen, W., Kemper, H.C. (2003): *Fat-free body mass is the most important body composition determinant of 10-yr longitudinal development of lumbar bone in adult men and women*. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: S. 2607-2613
- Baldelli, R., Bellone, S., Castellino, N., Petri, A., Rapa, A., Vivenza, D., Bellone, J, Broglio, F, Ghigo, E., Bona, G. (2006): *Oral glucose load inhibits circulating ghrelin levels to the same extent in normal and obese children*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(3): S. 255-259
- Baumann, G., Amburn, K.D. und Buchanan, T.A. (1987): *The effect of circulating growth hormone-binding protein on metabolic clearance, distribution and degradation of human growth hormone*, *J Clin Endocrinol Metab.* 64, S. 657-660

- Bengtsson, B.Å., Abs, R., Bennmarker, H., Monson, J.P., Feldt-Rasmussen, U., Hernberg-Stahl, E., Westberg, B., Wilton, P. (1999): *The effects of treatment and individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults.* J Clin Endocrinol Metab. 84: S. 3929-3935
- Biller, B.M., Samuels, M.H., Zagar, A., Cook, D.M., Arafah, B.M., Bonert, V., Stavrou, S., Kleinberg, D.L., Chipman, J.J. Hartman, M.L. (2002): *Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH-Deficiency.* J Clin Endocrinol Metab. 87, S. 2067-2079
- Blum, W.F. (1993): *Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine,* Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter, J & J Verlag, Mannheim: S. 116-133
- De Boer, H., Block, G.J. and Van der Veen, E.A. (1995): *Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults.* Edocr. Rev. 16, S. 63-86
- De Boer, H., Block, G.J., Voerman, H.J., Phillips, M., Schouten, J.A. (1994): *Serum lipid levels in growth hormone deficient men.* Metabolism; 43: S. 199-203
- Boguszewski, C.L., Meister, L.H., Zaninelli, D.C., Radominski, R.B. (2005): *One year of GH replacement therapy with a fixed lowdose regimen improves body composition, bone mineral density and lipid profile of GH-deficient adults.* Eur J Endocrinol; 152: S. 67-75
- Bougnères, P.F. (1993): *Growth hormone effects on carbohydrate and lipid metabolism in childhood.* Horm Res 40: S. 31-33
- Bougoulia, M., Tzotzas, T., Efthymiou, H., Koliakos, G., Konstantinidis, T., Triantos, A., Krassas, G.E. (1999): *Leptin concentrations during oral glucose tolerance test (OGTT) in obese and normal weight women.* Int J Obes Relat Metab Disord 23(6): S. 625-628
- Brabant, G., von zur Muhlen, C., Wuster, C., Ranke, M.B., Kratzsch, J., Kiess, W., Ketelslegers, J.M., Wilhelmsen, L., Hulthen, L., Saller, B., Mattsson, A., Wilde, J., Schemer, R., Kann, P. (2003): *Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study,* German KIMS Board; Horm Res; 60(2): S. 53-60
- Bramnert, M., Segerlantz, M., Laurila, E., Daugaard, J.R., Manhem, P., Groop, L. (2003): *Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle.* J Clin Endocrinol Metab; 88: S. 1455–1463
- Bristow, A.F., Gooding, R.P., Das, R.E. (1990): *The International Reference Reagent for insulin-like growth factor-I.* J Endocrinol 125(2): S. 191-197
- Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Destefanis, S., Gauna, C., Me, E., Riganti, F., Vivenza, D., Rapa, A., Martina, V., Arvat, E., Bona, G., van der Lely, A.J., Ghigo, E. (2004): *Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycaemia but unaffected by glucagon and arginine in humans.* Clin Endocrinol (Oxf) 61(4):503-509
- Brown, C.D., Higgins, M., Donato, K.A., Rohde, F.C., Garrison, R., Obarzanek, E., Ernst, N.D., Horan, M. (2000): *Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia.* Obes Res 8: S. 605-619

- Bülow, B., Hagmar, L., Mikoczy, Z., Norström, C.H., Erfurth, E.M. (1997): *Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism*. Clin Endocrinol (Oxf); 46, S. 75-81
- Bülow, B., Link, K., Ahren, B., Nilsson, A.S., Erfurth, E.M. (2004): *Survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia, with radiation-induced GH deficiency, exhibit hyperleptinaemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment*. Clin Endocrinol (Oxf) 61: S.683-691
- Caixás, A., Bashore, C., Nash, W., Pi-Sunyer, F., Laferrère, B. (2002): *Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects*. J Clin Endocrinol Metab 87(4): S. 1902
- Cappiello, V., Ronchi, C., Morpurgo, P.S., Epaminonda, P., Arosio, M., Beck-Peccoz, P., Spada, A. (2002): *Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients*. Eur J Endocrinol 147(2): S. 189-194
- Carroll, P., Christ, E.R., Bengtsson, B.A., Carlsson, L., Christiansen, J.S., Clemmons, D., Hintz, R., Ho, K., Laron, Z., Sizonenko, P., Sonksen, P.H., Tanaka, T., Thorner, M. (1998): *Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review* J Clin Endocrinol Metab 83, 4, S. 382-395
- Clanget, C., Seck, T., Hinke, V., Wuster, C., Ziegler, R., Pfeilschifter, J. (2001): *Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults*. Clin Endocrinol (Oxf) 55: S. 93-99
- Clayton, P.E., Cuneo, R.C., Juul, A., Monson, J.P., Shalet, S.M., Tauber, M. (2005): *Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care*. Consensus Statement ESPE Eur J Endocrinol 152: S. 165-170
- Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L. (1996): *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. N Engl J Med 334: S. 292-295
- Corica, F., Corsonello, A., Ientile, R., de Gregorio, T., Malara, A., Artemisia, A., Buemi, M. (2001): *Leptin and norepinephrine plasma concentrations during glucose loading in normotensive and hypertensive obese women*. Am J Hypertens 14(7 Pt 1): S. 619-626
- Cowley, M. A., Smith, R. G., Diano, S., Tschöp, M., Pronchuk, N., Grove, K.L., Strasburger, C. J., Bidlingmaier, M., Esterman, M., Heiman, M. L., Garcia-Segura, L. M., Nillni, E. A., Mendez, P., Low, M. J., Sotonyi, P., Friedman, J. M., Liu, H., Pinto, S., Colmers, W. F., Cone, R. D., Horvath, T. L. (2003): *The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis*. Neuron 37: S. 649-661
- Cuneo, R.C., Salomon, F., McGauley, G.A., Sonksen, P.H. (1992): *The growth hormone deficiency syndrome in adults*, Clin Endocrinol (Oxf) 37: S. 387-397
- Cuneo, R.C., Salomon, F., Wiles, C.M., Hesp, R., Sonksen, P.H. (1991): *GH treatment in GHD adults. Effects on exercise performance*. J Appl Physiol; 70: S.695-700

Cushing, H.W. (1909): *Is the pituitary gland essential to the maintenance of life?*, John Hopkins Hosp Bull, S. 105

Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K., Nakazato, M. (2000): *Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans*. Endocrinology 141: S. 4255-4261

Davis, S.L., Graf, M., Morrison, C.A., Hall, T.R. und Swift, P.J. (1992): *Identification and partial purification of serum growth hormone-binding protein in domestic animal species*, J Anim Sci; 70: S. 773-780

Drake, W.M., Howell, S.J., Monson, J.P., Shalet, S.M. (2001): *Optimizing GH therapy in adults and children*. (Review). Endocr Rev 22: S. 425-450

Eden Engstrom, B., Burman, P., Holdstock, C., Karlsson, F.A. (2003): *Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients*. J Clin Endocrinol Metab; 88: S. 5193-5198

Eisenmann, J.C., Heelan, K.A., Welk, G.J. (2004): *Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: Anthropometry, BIA, and DXA*. Obes Res 12(10): S. 1633-1640

Ellhad, T.A., Abdu, T.A., Clayton, R. (2001): *Hypopituitarism and atherosclerosis (Review)*, Ann Med. 33(7): S. 477-485

Elmlinger, M.W., Kuhnel, W., Weber, M.M., Ranke, M.B. (2004): *Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3)*. Clin Chem Lab Med 42(6): S. 654-664

D' Ercole, A.J., Stiles, A.D., Underwood, L.E. (1984): *Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action*. Proc Natl Acad Sci USA; 81: S. 935-939

Evans, H.M. und Long, J.A. (1921): *The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and oestrous cycle of the rat*, Anat Rec; 21: S. 62-63

Evans, H.M., Uyei, N., Bartz, Q.R. und Simpson, M.E. (1938): *The purification of the anterior pituitary growth hormone by fractionation with ammonium sulfate*, Endocrinology; 22: S. 483-492

Fernholm, R., Brammert, M., Hagg, E., Hilding, A., Baylink, D.J., Mohan, S., Thoren, M. (2000): *Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease*. J Clin Endocrinol Metab 85: S. 4104-4112

Fink, R.I., Kolterman, O.G., Griffin, J., Olefsky, J.M. (1983): *Mechanisms of insulin resistance in aging*. J Clin Invest 71: S. 1523-1535

- Fisker, S., Vahl, N., Hansen, T.B., Jørgensen, J.O., Hagen, C., Orskov, H., Christiansen, J.S. (1997): Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* 46(7): S. 812-817
- Flanagan, D.E., Evans, M.L., Monsod, T.P., Rife, F., Heptulla, R.A., Tamborlane, W.V., Sherwin, R.S. (2003): *The influence of insulin on circulating ghrelin*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284(2): E S. 313-316
- Fowelin, J., Attvall, S., Lager, I., Bengtsson, B.A. (1993): *Effects of treatment with recombinant human growth hormone on insulin sensitivity and glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency*. *Metabolism* 42: S. 1443-1447
- Freda, P.U., Reyes, C.M., Conwell, I.M., Sundeen, R.E., Wardlaw, S.L. (2003): *Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy*. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5): S. 2037-2044
- Gertner, J.M. (1992): *Growth hormone actions on fat distribution and metabolism*. *Horm Res* 38 Suppl 2: S. 41-43
- Ghigo, E., Arvat, E., Aimaretti, C., Broglio, F., Giordano, R., Camanni, F. (1998): *Diagnosis and therapeutic uses of growth hormone-releasing substances in adult and elderly subjects (Review)*, *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab*; 12: S. 341-358
- Giavoli, C., Cappiello, V., Corbetta, S., Ronchi, C.L., Morpurgo, P.S., Ferrante, E., Beck-Peccoz, P., Spada, A. (2004): *Different effects of short- and long-term recombinant hGH administration on ghrelin and adiponectin levels in GH-deficient adults*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61(1): S. 81-87
- Giavoli, C., Porretti, S., Ronchi, C.L., Cappiello, V., Ferrante, E., Orsi, E., Arosio, M., Beck-Peccoz, P. (2004): *Long-term monitoring of insulin sensitivity in growth hormone-deficient adults on substitutive recombinant human growth hormone therapy*. *Metabolism* 53: S. 740-743
- Gibney, J., Wallace, J.D., Spinks, T., Schnorr, L., Ranicar, A., Cuneo, R.C., Lockhart, S., Burnand, K.G., Salomon, F., Sonksen, P.H., Russell-Jones, D. (1999): *The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients*. *J Clin Endocrinol Metab* 84: S. 2596-2602
- Gillberg, P., Brammert, M., Thoren, M., Werner, S., Johannsson, G. (2001): *Commencing growth hormone replacement in adults with a fixed low dose. Effects on serum lipoproteins, glucose metabolism, body composition, and cardiovascular function*. *Growth Horm IGF Res* 11: S. 273-281
- Giusti, M., Bocca, L., Florio, T., Corsaro, A., Spaziante, R., Schettini, G., Minuto, F. (2002): *In vitro effect of human recombinant leptin and expression of leptin receptors on growth hormone-secreting human pituitary adenomas*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57(4): S. 449-455

Götherström, G., Svensson, J., Koranyi, J., Alpsten, M., Bosæus, I., Bengtsson, B.Å. and Johannsson, G. (2001): *A Prospective Study of 5 Years of GH Replacement Therapy in GH-Deficient Adults: Sustained Effects on Body Composition, Bone Mass, and Metabolic Indices*, J-Clin-Endocrinol-Metab 86(10): S. 4657-4665

Götherström, G., Bengtsson, B.Å., Bosæus, I., Johannsson, G., Svensson, J. (2007): Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. Eur J Endocrinol 156: S. 55-64

Götherström, G., Bengtsson, B.Å., Bosæus, I., Johannsson, G., Svensson, J. (2007): *A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults*. J Clin Endocrinol Metab 92: S.1442-1445

Growth hormone society (1998): *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. 83(2), S. 379-381

Hamann, A. en Matthaei, S. (1996): *Regulation of energy balance by leptin*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104(4): S. 293-300

Hana, V., Silha, J.V., Justova, V., Lacinova, Z., Stepan, J.J., Murphy, L.J. (2004): *The effects of GH replacement in adult GHdeficient patients: changes in body composition without concomitant changes in the adipokines and insulin resistance*, Clin Endocrinol (Oxf); 60: S. 442-450

Hansen, T.B., Brixen, K., Vahl, N., Jorgensen, J.O., Christiansen, J.S., Mosekilde, L., Hagen, C. (1996): *Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo-controlled study*. J Clin Endocrinol Metab 81: S. 3352-3359

Havel, P.J., Kasim-Karakas, S., Mueller, W., Johnson, P.R., Gingerich, R.L., Stern, J.S. (1996): *Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss*. J Clin Endocrinol Metab., 81(12): S. 4406-4413

Hew, F.L., Koschmann, M., Christopher, M., Rantza, C., Vaag, A., Ward, G., Beck-Nielsen, H., Alford, F. (1996): *Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity*. J Clin Endocrinol Metab 81: S. 555-564

Hintz, R.L. (1995): *The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment*. J Clin Endocrinol Metab; 80(8): S. 2298-2301

Ho, K.K. (2007): *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia*. Eur J Endocrinol 157: S.695-700

Hoffman, A.R., Biller, B.M.K., Cook, D., Baptista, J., Silverman, B.L., Dao, L., Attie, K.M., Fielder, P., Maneatis, T., Lippe, B. (2005): *Efficacy of a long-acting growth hormone (GH) preparation in patients with adult GH deficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(12): S. 6431–6440

Hoggard, N., Hunter, L., Trayhurn, P., Williams, L.M., Mercer, J.G. (1998): *Leptin and reproduction*. Proc Nutr Soc 57: S.421-427

Horvath, T.L., Diano, S., Sotonyi, P., Heiman, M., Tschöp, M. (2001) Minireview: *Ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective*. Endocrinology 142(10): S.4163-4169

Humbel, R.E. (1990): *Insulin-like growth factors I and II*, Eur J Biochem; 190: S. 445–462

Hwu, C.M., Kwok, C.F., Lai, T.Y., Shih, K.C., Lee, T.S., Hsiao, L.C., Lee, S.H., Fang, V.S., Ho, L.T. (1997): *Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience*. J Clin Endocrinol Metab 82: S. 3285-3292

Hynes, G.R., Jones, P.J. (2001): *Leptin and its role in lipid metabolism*. Curr Opin Lipidol, 12: S. 321-327

Imbeault, P., Doucet, E., Mauriege, P., St-Pierre, S., Couillard, C., Alméras, N., Després, J.P., Tremblay, A. (2001): *Difference in leptin response to a high-fat meal between lean and obese men*. Clin Sci (Lond) 101(4): S. 359-365

Isaksson, O.J., Jansson, J-O. and Gause, I.A. (1982): *Growth Hormone Stimulates Longitudinal Bone Growth Directly*, Science; 216: S.1237-1239

Isozaki, O., Tsushima, T., Miyakawa, M., Demura, H., Seki, H. (1999): *Interaction between leptin and growth hormone (GH)/IGF-I axis*. Endocr J 46 Suppl: S. 17-24

Janssen, J.A., van der Toorn, F.M., Hofland, L.J., van Koetsveld, P., Broglio, F., Ghigo, E., Lamberts, S.W., van der Lely, A.J. (2001): *Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy*. Eur J Endocrinol 145(6): S. 711-716

Jarkovska, Z., Rosicka, M., Marek, J., Hána, V., Weiss, V., Justová, V., Lacinová, Z., Haluzík, M., Krsek, M. (2006): *Plasma levels of total and active ghrelin in acromegaly and growth hormone deficiency*. Physiol Res 55(2): S. 175-181

Jenkins, A.B., Markovic, T.P., Fleury, A., Campbell, L.V. (1997): *Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans*. Diabetologia 40(3): S. 348-351

Joaquin, C., Aguilera, E., Granada, M.L., Pastor, M.C., Salinas, I., Alonso, N., Sanmartí, A. (2008): *Effects of GH treatment in GH-deficient adults on adiponectin, leptin and pregnancy-associated plasma protein-A*. Eur J Endocrinol 158(4): S. 483-490

- Johannsson, G., Marin, P., Lonn, L., Ottosson, M., Stenlof, K., Bjorntorp, P., Sjostrom, L., Bengtsson, B.A. (1997): *Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure.* J Clin Endocrinol Metab 82: S. 727-734
- Johannsson, G., Rosen, T., Bosaeus, I., Sjostrom, L., Bengtsson, B.A. (1996): *Two years of growth hormone (GH) treatment increases bone mineral content and density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 81: S. 2865-2873
- Johnston, D.G., Al-Shoumer, K.A., Chrisoulidou, A., Kousta, E., Beshyah, S., Robinson, S. (1999): *Long-term effects of growth hormone therapy on intermediary metabolism and insulin sensitivity in hypopituitary adults.* J Endocrinol Invest 22: S. 37-40
- Jones, J.I., Clemmons, D.R. (1995): *Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions.* Endocr Rev; 16: S. 3–34
- Jung, C.H., Lee, W.Y., Rhee, E.J., Kim, S.Y., Oh, K.W., Yun, E.J., Kim, S.W. (2006): *Serum ghrelin and leptin levels in adult growth hormone deficiency syndrome.* Arch Med Res 37(5): S. 612-618
- Kennedy, A., Gettys, T.W., Watson, P., Wallace, P., Ganaway, E., Pan, Q., Garvey, W.T. (1997): *The Metabolic Significance of Leptin in Human: Gender based Differences in Relationship to Adiposity, Insulin Sensitivity and Energy Expenditure.* J Clin Endocrinol Metab., 82 (4): S. 1293-1300
- Van Der Klaauw, A.A., Romijn, J.A., Biermasz, N.R., Smit, J.W., van Doorn, J., Dekkers, O.M., Roelfsema, F., Pereira, A.M. (2006): *Sustained effects of recombinant GH replacement after 7 years of treatment in adults with GH deficiency.* Eur J Endocrinol 155: S. 701-708
- Kawamata, T., Inui, A., Hosoda, H., Kangawa, K., Hori, T. (2007): *Perioperative plasma active and total ghrelin levels are reduced in acromegaly when compared with in nonfunctioning pituitary tumours even after normalization of serum GH.* Clin Endocrinol (Oxf) 67(1): S. 140-144
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. (1999): *Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach.* Nature 402, S. 656-660
- Korbonits, M., Trainer, P.J, Little, J.A., Edwards, R., Kopelman, P.G., Besser, G.M., Svec, F., Grossman, A.B. (1997): *Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity.* Clin Endocrinol (Oxf) 46(6): S. 751-757
- Lamberts, S.W., de Herder, W.W., van der Lely, A.J. (1998): *Pituitary insufficiency (Review),* Lancet 352: S. 127-134
- Li, C.H., Evans, H.M., Simpson, M.E. (1945): *Isolation and properties of the anterior hypophyseal growth hormone,* J Biol Chem; 159: S. 353-366
- Licinio, J., Mantzoros, C., Negrao, A.B., Cizza, G., Wong, M.L., Bongiorno, P.B., Chrousos, G.P., Karp, B., Allen, C., Flier, J.S., Gold, P.W. (1997): *Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function.* Nat Med 3: S. 575-579

- Lloyd, R.V., Jin, L., Tsumanuma, I., Vidal, S., Kovacs, K., Horvath, E., Scheithauer, B.W., Couce, M.E., Burguera, B. (2001): *Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function*. Pituitary 4(1-2): S. 33-47
- De Lorenzo, A., Bertini, I., Iacopino, L., Pagliato, E., Testolin, C., Testolin, G. (2000): *Body composition measurement in highly trained male athletes. A comparison of three methods*. J Sports Med Phys Fitness 40(2): S. 178-183
- Mahajan, T., Lightman, S.L. (2000): *A simple test for growth hormone deficiency in adults*. J. Clin. Endocrinol. Metab; 85: S. 1473-1476
- Maison, P., Griffin, S., Nicoue-Beglah, M., Haddad, N., Balkau, B. (2004): *Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials*, J Clin Endo Metab. May; 8 Endocrinol 9 (5): S. 2192-2199
- Malik, I.A., English, P.J., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., MacFarlane, I.A., Wilding, J.P. (2004): *The relationship of ghrelin to biochemical and anthropometric markers of adult growth hormone deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf) 60(1): S. 137-141
- Marie, P. und Marinesco, G. (1891): *Sur l'anatomie pathologique de l'acromegalie*, Arch med Exper, S. 539-569
- Matsuda, M., De Fronzo, R.A. (1999): *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. Diabetes Care 22: S. 1462-1470
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. (1985): *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia 28: S. 412-419
- McGauley, G.A., Cuneo, R.C., Salomon, F., Sonksen, P.H. (1990): *Psychological well-being before and after growth hormone deficiency*. Horm Res; 33: S. 52-54
- Merola, B., Cittadini, A., Colao, A., Longobardi, S., Sabatini, D., Fazio, S., Sacca, L., Lombardi, G. (1993): *Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with GHD*. J Clin Endocrinol Metab; 77: S. 1658-1661
- Miyakawa, M., Tsushima, T., Murakami, H., Isozaki, O., Demura, H., Tanaka, T. (1998): *Effect of growth hormone (GH) on serum concentrations of leptin: study in patients with acromegaly and GH deficiency*. J Clin Endocrinol Metab 83(10): S. 3476-3479
- Molitch, M.E. (2002): *Diagnosis of GH deficiency in adults (review)*. J Clin Endocrinol Metab. 87 (2), S. 473-476
- Moller, N., Jorgensen, J.O., Schmitz, O., Moller, J., Christiansen, J., Alberti, K.G., Orskov, H. (1990): *Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans*. Am J Physiol 258:E, S. 86-91

- Moses, A.C., Nissley, S.P., Short, P.A., Rechler, M.M., White, R.M., Knight, A.B., Higa, A.Z. (1980): *Increased levels of multiplication-stimulating activity, and insulin-like growthfactor, in fetal rat serum.* Proc Natl Acad Sci USA, 77: S. 3649
- Müller, E.E., Locatelli, V. Cocchi, D. (1999): *Neuroendocrine control of growth hormone secretion,* Physiol Rev 79: S. 5111-607
- Mukherjee, A., Adams, J.E., Smethurst, L., Shalet, S.M. (2005): *Interdependence of lean body mass and total body water, but not quality of life measures, during low dose GH replacement in GH-deficient adults.* Eur J Endocrinol; 153(5): S. 661-668.
- Murray, R.D., Adams, J.E., Shalet, S.M. (2006): *A Densitometric and Morphometric Analysis of the Skeleton in Adults with Varying Degrees of GH Deficiency.* J Clin Endocrinol Metab 91(2): S. 432-438
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., Matsukura, S. (2001): *A role for ghrelin in the central regulation of feeding.* Nature; 409: S.194-198
- Olšovská, V., Siprová, H., Beránek, M., Soska, V. (2005): *The influence of long-term growth hormone replacement therapy on body composition, bone tissue and some metabolic parameters in adults with growth hormone deficiency.* Vnitr Lek; 51(12): S.1356-1364
- Ozbey, N., Algun, E., Turgut, A.S., Orhan, Y., Sencer, E., Molvalilar, S. (2000): *Serum lipid and leptin concentrations in hypopituitary patients with growth hormone deficiency.* Int J Obes Relat Metab Disord 24(5): S. 619-626
- Paolo, F. (2000): *Genetics, chemistry and function of the IGF/IGFBP systems.* Endocrine. 12, S. 121-136
- Pöykkö, S., Ukkola, O., Kauma, H., Savolainen, M.J., Kesäniemi, Y.A. (2003): *Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects.* Diabetologia 46(4): S. 455-458
- Popovic, V., Damjanovic, S., Dieguez, C., Casanueva, F.F.(2001): *Leptin and the pituitary.* Pituitary 4(1-2): S. 7-14
- Pratley, R.E., Nicolson, M., Bogardus, C.E., Ravussin, C. (1997): *Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians.* Am J Physiol 273(3 Pt 1): S. E644-649
- Pretice, A.M. und Jebb, S.A. (2001): *Beyond body mass index.* Obes Rev. Aug; 2(3): S. 141-147
- Raben, M.S. (1958): *Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone,* J Clin Endocrinol Metab, (Band 18), S. 901-903
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Boschi, F., Cicognani, A., Gasbarrini, G. (1999): *Measurement of body fat in healthy elderly men: a comparison of methods.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 54(2): S. M70-76

Regal, M., Paramo, C., Sierra, J.M., Garcia-Mayor, R.V. (2001): *Prevalance and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol, (Oxf.) 55(6), S. 735-740*

Rigamonti, A.E., Pincelli, A.I., Corra, B., Viarengo, R., Bonomo, S.M., Galimberti, D., Scacchi, M., Scarpini, E., Cavagnini, F., Müller, E.E. (2002): *Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. J Endocrinol;175: S. 1-5*

Rizza, R.A., Mandarino, L.J., Gerich, J.E. (1982): *Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. Diabetes 31: S. 663-669*

Rindi, G., Torsello, A., Locatelli, V., Solcia, E. (2004): *Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. Exp Biol Med (Maywood) 229(10): S.1007-1016*

Römmler, J.; Otto, B.; Steffin, B.; Bidlingmaier, M; Schopohl, J. (2009): *Serum leptin and ghrelin levels in active and inactive acromegalic patients during an oral glucose tolerance test. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009 Mar;117(3): S. 135-141*

Romon, M., Lebel, P., Fruchart, J., Dallongeville, J. (2003): *Postprandial leptin response to carbohydrate and fat meals in obese women. J Am Coll Nutr 22(3): S. 247-251*

Rosen, T., Wilhelmsen, L., Landin- Wilhelmsen, K., Lappas, G., Bengtsson, B.Å. (1997): *Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GHD. Eur J Endocrinol; 137: S.240-245*

Rosen, T., Wiren, L., Wilhelmsen, L, Wiklund, I., Bengtsson, B.Å. (1994): *Decreased psychological wellbeing in adult patients with GHD. Clin Endocrinol; 40: S. 11-16*

Rosen, T. and Bengtsson, B.Å. (1990): *Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet; 336, S. 285–288*

Rosenfalck, A.M., Maghsoudi, S., Fisker, S., Jørgensen, J.O., Christiansen, J.S., Hilsted, J., Vølund, A.A., Madsbad, S. (2000): *The effect of 30 months of low-dose replacement therapy with recombinant human growth hormone on insulin and C-peptide kinetics, insulin secretion, insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body composition in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab; 85: S. 4173–4181*

Rutherford, O.M., Jones D.A., Round, J.M., Buchanan, C.R., Preece, M.A. (1991): *Changes in muscle and body composition after discontinuation of GH treatment in GHD adults. Clin Endocrinol (Oxf); 34: S. 469-475*

Saad, M.F., Bernaba, B., Hwu, C.M., Jinagouda, S., Fahmi, S., Kogosov, E., Boyadjian, R. (2002): *Insulin regulates plasma ghrelin concentration. J Clin Endocrinol Metab. 87: S. 3997-4000*

Saad, M.F., Khan, A., Sharma, A., Michael, R., Riad-Gabriel, M.G., Boyadjian, R., Jinagouda, S.D., Steil, G.M., Kamdar, V. (1998): *Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. Diabetes 47(4): S. 544-549*

Schaller, G., Schmidt, A., Pleiner, J., Woloszczuk, W., Wolzt, M., Luger, A. (2003): *Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled crossover clamp study*. Diabetes 52(1): S. 16-20

Schopohl, J., Losa, M., König, A., Müller, O.A., Stalla, G.K., von Werder, K. (1986): *Combined Pituitary-Function-Test with four hypothalamic Releasing Hormones*. Klin. Wochenschrift: 64, S. 314-318

Shiiba, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K., Matsukura, S. (2002): *Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: S. 240-244

Shintani, M., Ogawa, Y., Ebihara, K., Aizawa-Abe, M., Miyanaga, F., Takaya, K., Hayashi, T., Inoue, G., Hosoda, K., Kojima, M., Kangawa, K., Nakao, K. (2001): *Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway*. Diabetes; 50: S. 227-232

Al-Shoumer, K.A., Anyaoku, V., Richmond, W., Johnston, D.G. (1997): *Elevated leptin concentrations in growth hormone-deficient hypopituitary adults*. Clin Endocrinol (Oxf) 47(2): S. 153-159

Al-Shoumer, K.A., Gray, R., Anyaoku, V., Hughes, C., Beshyah, S., Richmond, W., Johnston, D.G. (1998): *Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on glucose homeostasis, insulin secretion and lipid metabolism in GH-deficient adults*. Clin Endocrinol (Oxf) 48: S. 795-802

Simpson, H., Savine, R., Sonksen, P.H., Bengtsson, B.Å., Carlsson, L., Christiansen, J. S., Clemmons, D., Cohen, P., Hintz, R., Ho, K., Mullis, P., Robinson, I., Strasburger, C., Tanaka, T., Thorner, M. (2002): *Growth hormone replacement therapy for adults: into the new millennium*. Growth Horm IGF Res; 12, S. 1-33

Slootweg, M.C., Ohlsson, C., Salles, J.-P., de Vries, C.P. und Netelenbos, J.C. (1995): *Insulin-like growth factor binding proteins-2 and -3 stimulate growth hormone receptor binding and mitogenesis in rat osteosarcoma cells*, Endocrinology, (Band 136), S. 4210-4217

Soriano-Guillen, L., Barrios, V., Martos, G., Chowen, J.A., Campos-Barros, A., Argente, J. (2004): *Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children*. Eur J Endocrinol 151(1): S. 119-121

Spina, L.D., Soares, D.V., Brasil, R.R., da Silva, E.M., Lobo, P.M., Conceição, F.L., Vaisman, M. (2004): *Glucose metabolism and visceral fat in GH deficient adults: 1 year of GH replacement*. Growth Horm IGF Res; 14: S. 45-51

Spina, L.D., Soares, D.V., Brasil, R.R., Lobo, P.M., Conceição, F.L., Vaisman, M. (2004): *Glucose metabolism and visceral fat in GH deficient adults: two years of GH-replacement*. Pituitary; 7: S.123-129

- Stalla, G.K., Losa, M., Oeckler, R., Müller, O.A., von Werder, K. (1988): *Insulin Hypoglycemia Test and Releasing Hormon Stimulation in patients with pituitary failure of different origin*. Hormone Res: 29, S. 191-196
- Svensson, J., Fowelin, J., Landin, K., Bengtsson, B. Å., Johansson, J.O. (2002): *Effects of seven years of GH-replacement therapy on insulin sensitivity in GH-deficient adults*. J Clin Endocrinol Metab; 87, S. 2121–2127
- Svensson, J., Johnsson, G., Bengtsson, B.Å. (1997): *Insulin-like growth factor-I in growth hormone deficient adults: relationship to population-based normal value, body composition and insulin tolerance test*. Clin. Endocrinol. 46, S. 579-586
- Toogood, A.A. und Shalet, S.M. (1996): *Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose finding study*. J Clin Endocrinol Metab. 84: S. 131–136
- Toogood, A.A., Adams, J.E., O'Neill, P.A., Shalet, S.M. (1997): *Elderly patients with adult-onset growth hormone deficiency are not osteopenic*. J Clin Endocrinol Metab 82: S. 1462-1466
- Tschöp, M., Wawarta, R., Riepl, R.L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R., Folwaczny, C. (2001): *Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels*. Eur J Endocrinol Invest; 24: S. RC19-RC21
- Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E., Heiman, M.L. (2001): *Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity*. Diabetes 50(4): S. 707-709
- Tschöp, M., Flora, D.B., Mayer, J.P., Heiman, M.L. (2002): *Hypophysectomy prevents ghrelin-induced adiposity and increases gastric ghrelin secretion in rats*. Obes Res 10(10): S. 991-999
- Tomlinson, J.W., Holden, N., Hills, R.K., Wheathly, K., Clayton, R.N., Bates, A.S., Sheppard, M.C., Stewart, P.M. (2001): *Association between premature mortality and hypopituitarism*. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Lancet 357: S. 425–431
- Torsello, A., Bresciani, E., Avallone, R., Locatelli, V. (2002): *Ghrelin and GH secretion*. Minerva Endocrinol 27(4): S. 257-264
- Underwood, L.E., Attie, K.M., Baptista, J. (2003): *Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study*. J Clin Endocrinol Metab 88: S. 5273-5280
- Valcavi, R., Zini, M., Davoli, S., Porrioli, I. (1992): *The late growth hormone rise induced by oral glucose is enhanced by cholinergic stimulation with pyridostigmine in normal subjects*. Clin Endocrinol, 37, S. 360
- Werder v., K. (1998): *Hypophysiotrope Hormone*. In: Werder v., K. (ed), Klinische Neuroendokrinologie: Springer Verlag, S. 23-30
- Werder v., K. (1998): *Regelmechanismen*. In: Werder v., K. (ed), Klinische Neuroendokrinologie. Heidelberg: Springer Verlag, S. 18-19

- Wisse, B.E., Campfield, L.A., Marliss, E.B., Morais, J.A., Tenenbaum, R., Gougeon, R. (1999): *Effect of prolonged moderate and severe energy restriction and refeeding on plasma leptin concentrations in obese women*. Am J Clin Nutr 70(3): S. 321-330
- Wolf, G. (2001): *Insulin resistance associated with leptin deficiency in mice: a possible model for noninsulin-dependent diabetes mellitus*. Nutr Rev; 59: S. 177-179
- Woods, S.C., Schwartz, M.W., Baskin, D.G., Seeley, R.J. (2000): *Food intake and the regulation of body weight*. Annu Rev Psychol 51: S. 255-277
- Wu, Z., Bidlingmaier, M., Liu, C., De Souza, E.B., Tschöp, M., Morrison, K.M., Strasburger, C.J. (2002): *Quantification of the soluble leptin receptor in human blood by ligand-mediated immunofunctional assay*. J Clin Endocrinol Metab 87(6): S. 2931-2939
- Wuster, C., Abs, R., Bengtsson, B.Å., Bennmarker, H., Feldt-Rasmussen, U., Hernberg-Stahl, E., Monson, J.P., Westberg, B., Wilton, P. (2001): *The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density*. J Bone Miner Res. 16, S. 398-405
- Yuen, K.C., Dunger, D.B. (2006): *Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-I on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults*. Growth Horm IGF Res 16 Suppl A: S. 55-61
- Yuen, K.C., Frystyk, J., White, D.K., Twickler, T.B., Koppeschaar, H.P., Harris, P.E., Fryklund, L., Murgatroyd, P.R., Dunger, D.B. (2005): *Improvement in insulin sensitivity without concomitant changes in body composition and cardiovascular risk markers following fixed administration of a very low growth hormone dose in adults with severe growth hormone deficiency*. Clin Endocrinol (Oxf); 63: S. 428–436
- Yuen, K.C., Cook, D., Ong, K., Chatelain, P., Fryklund, L., Gluckman, P., Ranke, M.B., Rosenfeld, R., Dunger, D. (2002): *The metabolic effects of short-term administration of physiological versus high doses of GH therapy in GH deficient adults*. Clin Endocrinol (Oxf) 57: S. 333-341
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M. (1994): *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*, Nature 372: S. 425-432

Anhang

Tabelle IGF-I-Referenzwerte

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Patienteninformation

Patienteneinwilligung

Tabelle IGF-I-Referenzwerte

Parameter: Insulin-like growth-factor-I (IGF-I)

Material: Serum

Meßmethode: DPC Biermann, Immulite 2000

Probanden	Alter	n	Median (ng/ml)	95%-Bereich (2,5. - 97,5. Perzentile; ng/ml)
Kinder	1-7d	45	13	10 - 32
Kinder	8-15d	40	25	11 - 41
Kinder	0,5-6m	25	155	48 - 313
Kinder	6-12m	19	140	57 - 344
Kinder	1,0-1,9a	27	134	55 - 327
Kinder	2,0-2,9a	17	125	51 - 303
Kinder	3,0-3,9a	5	119	49 - 289
Kinder	4,0-4,9a	7	118	49 - 283
Kinder	5,0-5,9a	13	119	50 - 286
Kinder	6,0-6,9a	31	124	52 - 297
Mädchen	7,0-7,9a	39	140	62 - 316
Jungen	7,0-7,9a	31	125	52 - 300
Mädchen	8,0-8,9a	44	155	70 - 344
Jungen	8,0-8,9a	35	139	58 - 329
Mädchen	9,0-9,9a	52	178	81 - 389
Jungen	9,0-9,9a	41	159	67 - 373
Mädchen	10,0-10,9a	62	210	97 - 453
Jungen	10,0-10,9a	49	188	80 - 438
Mädchen	11,0-11,9a	79	259	122 - 551
Jungen	11,0-11,9a	62	233	101 - 538
Mädchen	12,0-12,9a	101	324	155 - 680
Jungen	12,0-12,9a	82	301	131 - 690
Mädchen	13,0-13,9a	125	391	190 - 805
Jungen	13,0-13,9a	108	388	172 - 872
Mädchen	14,0-14,9a	148	446	222 - 896
Jungen	14,0-14,9a	137	470	215 - 1026
Mädchen	15,0-15,9a	161	467	238 - 917
Jungen	15,0-15,9a	153	500	236 - 1060
Mädchen	16,0-16,9a	157	438	228 - 839
Jungen	16,0-16,9a	150	468	227 - 964
Mädchen	17,0-17,9a	135	363	194 - 680
Jungen	17,0-17,9a	133	398	199 - 795
Frauen	18,0-18,9a	114	296	162 - 541
Männer	18,0-18,9a	116	330	170 - 640
Frauen	19,0-19,9a	99	247	138 - 442
Männer	19,0-19,9a	102	278	147 - 527
Frauen	20,0-20,9a	36	217	122 - 384
Männer	20,0-20,9a	34	246	132 - 457

Erwachsene	21-25a	155	199	116 - 341
Erwachsene	26-30a	54	194	117 - 321
Erwachsene	31-35a	48	183	113 - 297
Erwachsene	36-40a	52	171	106 - 277
Erwachsene	41-45a	50	160	98 - 261
Erwachsene	46-50a	50	149	91 - 246
Erwachsene	51-55a	52	140	84 - 233
Erwachsene	56-60a	48	131	78 - 220
Erwachsene	61-65a	78	123	72 - 207
Erwachsene	66-70a	22	115	67 - 195
Erwachsene	71-75a	56	107	62 - 184
Erwachsene	76-80a	24	99	57 - 172
Erwachsene	81-85a	15	92	53 - 162

Quelle:

Publikation (methodenspezifisch)

Elmlinger MW, Kuhnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). Clin Chem Lab Med. 2004;42(6):654-64.

Tabellenverzeichnis

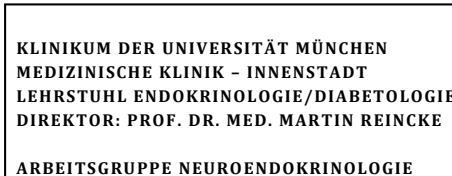
Tabelle 1: Regulation der Sekretion von GH	7
Tabelle 2: Übersicht der Ursachen von Hypophysenfunktionsstörungen	9
Tabelle 3: Funktionstests zur Diagnose der GH-Defizienz	11
Tabelle 4: Patientencharakteristika der GH-Sub-Gruppe	18
Tabelle 5: Patientencharakteristika der Non-Sub-Gruppe	19
Tabelle 6: Schema eines Oralen Glukosetoleranztests	21
Tabelle 7: Der HOMA-Insulin-Index	24
Tabelle 8: Klinische Charakteristika der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	25
Tabelle 9: Parameter des Glukosestoffwechsels der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	28
Tabelle 10: Parameter der Körperzusammensetzung der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	29
Tabelle 11: Vergleich der Taille-Hüft-Ratio der weiblichen Patienten der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	30
Tabelle 12: Vergleich der Taille-Hüft-Ratio der männlichen Patienten der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	30
Tabelle 13: Parameter des Fettstoffwechsels der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	32
Tabelle 14: Verteilung der Osteoporose, Osteo- und Normopenie in den beiden Gruppen	34
Tabelle 15: Leptin- und Ghrelinwerte der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	36
Tabelle 16: Gesamtergebnisse	39
Tabelle 17: Geschlechtsspezifische Normbereiche der Taille-Hüft-Ratio	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Glukosespiegel der beiden Gruppen im Verlauf des OGTTs	26
Abbildung 2: Die Insulinspiegel der beiden Gruppen während des OGTTs	26
Abbildung 3: Vergleich der Häufigkeit von gestörter Glukoseregulation, erhöhtem Nüchternblutzucker und pathologischer Glukosetoleranz in den beiden Gruppen	27
Abbildung 4: Vergleich des über DXA ermittelten Körperfettanteils (%) der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	31
Abbildung 5: Vergleich der Muskelmagermasse (kg) der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	32
Abbildung 6: Parameter des Fettstoffwechsels im Säulendiagramm	33
Abbildung 7: Vergleich der über DXA ermittelten Knochendichte (g/cm^2) der GH-Sub- und Non-Sub-Gruppe	34
Abbildung 8: Vergleich der basalen Leptinspiegel der beiden Gruppen	35
Abbildung 9: Vergleich AUC-Leptinwerte der beiden Gruppen	35
Abbildung 10: Leptinspiegel der beiden Gruppen im Verlauf des OGTTs	36
Abbildung 11: Vergleich der basalen Ghrelinspiegel beider Gruppen	37
Abbildung 12: Vergleich der Ghrelin-AUC-Werte der beiden Gruppen	38
Abbildung 13: Ghrelinspiegel der beiden Gruppen im Verlauf des OGTTs	38

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon = Vasopressin
AUC	Area under the curve = Fläche unter der Kurve
β	Beta-Zell-Funktion
BMD	Bone mineral density, Knochendichte
BMI	Body Mass Index
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon
GHD	Growth Hormone Defizienz = Wachstumshormonmangel
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HDL	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HHL	Hypophysenhinterlappen
HOMA	Homeostatic model assessment
HVL	Hypophysenvorderlappen
IFG	impaired glucose tolerance
IGF	Insulin-Like-Growth Factor
IGFBP	Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Protein
IGT	Impaired fasting glucose, patholog. Nüchternblutzucker
IHT	Insulinhypoglykämietest
IR	Insulinresistenz
ISI	Insulin sensitivity index composite
ITT	Insulintoleranztest
KG	Körpergewicht
LDL	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LH	Luteinisierendes Hormon
n	Anzahl der Patienten
OGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
PRL	Prolaktin
SMS	Somatostatin
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
THR	Taille-Hüft-Ratio
TRH	Thyreotropin-Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon



Klinikum der Universität München · Klinik Campus Innenstadt
Medizinische Klinik · Ziemssenstr. 1 · 80336 München

PD Dr. Jochen Schopohl

Telefon +49 (0)89 5160 - 2333
Telefax +49 (0)89 5160 - 4566

Jochen.Schopohl@
med.uni-muenchen.de

MKI.Klinikum.Uni-Muenchen.de

Postanschrift:
Ziemssenstr. 1
D-80336 München

München, 11.12.2007

Ihr Zeichen:
xxxxxx

Unser Zeichen:
xxxxxxx

Prüfstelle: Medizinischen Klinik - Innenstadt der Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336 München, Tel: 089/5160-2111

Prüfarzt: PD Dr. med. J. Schopohl, Dr. J. Römmler

P A T I E N T E N I N F O R M A T I O N

Version 01

Prospektive, offene Querschnittsstudie zum Vergleich des Blutzuckerstoffwechsels und des Verhaltens von Leptin und Ghrelin während eines oralen Glucosetoleranztests, sowie der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Wachstumshormonmangel mit und ohne Wachstumshormonsubstitution

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik:
öffentl. Verkehr:

Prof. Dr. Reincke
U1, U2, U3, U6, U7, U8, 16,17,18, N17, N27 bis Haltestelle Sendlinger Tor

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir bieten Ihnen an, an einer Untersuchung Ihres Stoffwechsels und ihrer Körperzusammensetzung an der Universitätsklinik München – Innenstadt, Abteilung Endokrinologie teilzunehmen. Bei dieser Untersuchung werden während eines 3stündigen oralen Glucosebelastungstest verschiedene biochemische und endokrinologische Werte bestimmt. Mittels DXA-Untersuchung (dual-energy x-ray absorptiometry) und einer Körperfettwaage wird Ihre Körperzusammensetzung wie Fett- und Muskelgehalt und Knochendichte gemessen.

Allgemeine Informationen:

Studiendesign:

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, offene Querschnittsstudie zur Beurteilung und zum Vergleich des Blutzuckerstoffwechsels und des Verhaltens von Ghrelin und Leptin während einer Glucosebelastung, sowie der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Wachstumshormon(=GH)mangel mit und ohne Wachstumshormonsubstitution. *Unter Substitution versteht man den physiologischen Ausgleich eines Mangels mit einem Stoff, in diesem Fall den Ausgleich eines Wachstumshormonmangels mit Wachstumshormon. Bei Studien spricht man von prospektiv, wenn erst ab dem Zeitpunkt der konkreten Fragestellung Material für die Untersuchung erhoben werden.*

In dieser Studie werden Patienten mit bekanntem Wachstumshormonmangel eingeschlossen, die aktuell entweder mit Wachstumshormon ausgeglichen werden oder seit mindestens 2 Jahren nicht ausgeglichen werden. Die gesamte Untersuchung dauert in etwa 4-5 Stunden. Es wird ein 3stündiger oraler Glucosetoleranztest durchgeführt, bei dem halbstündlich Blut abgenommen wird (insgesamt 8 Blutabnahmen). Aus diesen Blutentnahmen werden Blutzucker, Insulin, Leptin, Ghrelin und bei Wachstumshormon-ausgeglichenen Patienten zusätzlich Wachstumshormon bestimmt. Außerdem werden eine DXA-Untersuchung und eine zusätzliche Fettanalyse mittels einer Fettwaage durchgeführt. Anhand dieser Daten lassen sich Aussagen bezüglich des Blutzuckerstoffwechsels, des Verhaltens von Ghrelin und Leptin, sowie der Körperzusammensetzung machen.

Leptin und Ghrelin:

Ghrelin und Leptin sind Werte des Fettgehalts und des Hungerzustandes. Ghrelin wird hauptsächlich im Magen produziert, zu einem geringeren Anteil auch in einer Struktur im Gehirn, dem Hypothalamus. Im Hungerzustand ist Ghrelin erhöht, durch Nahrungsaufnahme kommt es zu einer Verringerung des Ghrelins. Leptin wird in den Fettzellen des Körpers gebildet und beeinflusst bei gesunden Menschen zentral die Nahrungsaufnahme. Bei einem hohen Fettgehalt des Körpers ist der Leptingehalt ebenfalls hoch. Einigen Daten zeigen, dass die Ghrelin-Konzentration während eines oralen Glucosetoleranztests abfällt, die Leptin-Konzentration hingegen bleibt bei gesunden Menschen unverändert. Allerdings zeigte sich bei übergewichtigen Frauen eine Erhöhung des Leptins während eines oralen Glucosetoleranztests.

DXA-Messung:

Unter DXA-Messung (= dual-energy x-ray absorptiometry) versteht man eine Methode, bei der mit einer geringen Strahlendosis der gesamte Körper durchleuchtet wird, wobei die Röntgenstrahlung von den verschiedenen Körpergeweben, insbesondere dem Fett-, Muskel- und Knochengewebe unterschiedlich aufgenommen werden. Dadurch kann das Gerät die genaue Verteilung der verschiedenen Gewebe feststellen und die gesamte Zusammensetzung des Körpers errechnen.

Fettwaage:

Die Fettwaage misst einerseits das Körpergewicht, zum anderen kann mit Hilfe von Infrarotstrahlung die Fett- und Wassermenge des Körpers berechnet werden.

Durchführung der Untersuchung:

Die Untersuchung beginnt morgens zwischen 7-9 Uhr. *Sie* kommen nüchtern. Zuerst wird *bei Ihnen* eine körperliche Untersuchung mit Messung von Größe, Gewicht inklusive Fett- und Wassermenge, Blutdruck, Puls und Taillen-Hüftumfang durchgeführt und kurz *Ihre* Krankengeschichte erfasst. Danach wird *Ihnen* eine Verweilkanüle gelegt, aus der eine Blutentnahme erfolgt. Aus dieser werden die üblichen biochemischen *Laborwerte* wie Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte, Fette, Blutzucker, Insulin und eine *hormonelles Routinelabor* bestimmt. Dann bekommen *Sie* eine Glucoselösung zu trinken,

woraufhin *Ihnen* über 3 Stunden halbstündlich Blut abgenommen wird. Außerdem wird entweder vor oder nach dem oralen Glucosetoleranztest mittels DXA *Ihre* Körperzusammensetzung bestimmt.

Welche Risiken bestehen für Sie:

Insgesamt werden *Ihnen* ca. 150-200 ml Blut entnommen. Für die Blutabnahme wird *Ihnen* eine Verweilkanüle gelegt, die während der gesamten Untersuchung liegen bleibt. Hier kann es eventuell zu Infektionen kommen. Bei der Glucosebelastung kann es zu einem unerwarteten überschießenden Glukoseanstieg kommen, der durch regelmäßige Blutzuckerbestimmung während der OGTT frühzeitig erkannt würde. Die Messung mit der Fettwaage ist ungefährlich, da Infrarotstrahlen nach heutigem Wissensstand keinen bleibenden Einfluss auf den Körper haben. Die DXA-Untersuchung wird mit einer geringen Menge an Röntgenstrahlen durchgeführt, sodass es hier zu einer geringen Strahlenbelastung kommt.

Ziel der Untersuchungen:

Das Ziel dieser Untersuchung ist es durch den Vergleich des Blutzuckerstoffwechsels und der Körperzusammensetzung bei Patienten mit bekanntem Wachstumshormonmangel mit oder ohne Wachstumshormonausgleich zu ermitteln, ob ein Wachstumshormonausgleich Vorteile bringt. Außerdem soll das Verhalten von Ghrelin und Leptin während einer Glucosebelastung untersucht werden.

Welcher Nutzen besteht für Sie:

Sie erhalten wichtige Informationen über *Ihren* aktuellen Blutzuckerstoffwechsel, sowie über *Ihre* Körperzusammensetzung. Daraus lässt sich ein Risikoprofil erstellen und die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Besserung der Glukosetoleranz ableiten. Sollte *bei Ihnen* eine reduzierte Knochendichte diagnostiziert werden, ergibt sich hier eine direkte Therapieempfehlung. Das Verhalten von Leptin und Ghrelin während des oralen Glucosetoleranztests ist für Sie eher von untergeordneter Bedeutung und Interesse.

Versicherung:

Es besteht kein verschuldensunabhängiger Versicherungsschutz.

Ihnen werden bei dieser Untersuchung keine Kosten entstehen. Bezüglich der Terminabsprache würden wir Sie bitten, falls Sie sich bereit erklären an der Untersuchung teilzunehmen, sich direkt mit Fr. Künkler (0177/2748027, 089/20356536) bzw. Fr Dr. Römmler (089-5160-2318 bzw. über die Pforte 089/5160-2111) aus der Medizinischen Klinik-Innenstadt in Verbindung zu setzen.

Vertraulichkeit der Daten und Freiwilligkeit der Teilnahme

Alle erhobenen Daten und Befunde werden vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden Dritten unzugänglich gelagert. Siehe hierzu auch die Einwilligungserklärung zum Datenschutz.

Es steht Ihnen völlig frei, an dieser Studie teilzunehmen. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen und die Untersuchungen unterbrechen, ohne dass Ihnen hieraus irgendwelche Nachteile entstehen.

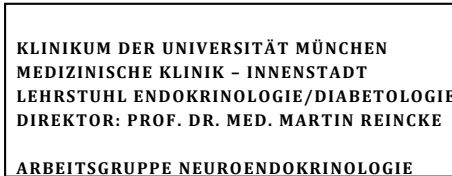
Im Rahmen der Erhebung erfolgen Aufzeichnungen von Krankheitsdaten, die von der zuständigen Überwachungsbehörde eingesehen werden können. Ihre Daten werden jedoch vertraulich behandelt. Eine Kopie des Informationsblattes wird Ihnen ausgehändigt.

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

Ort und Datum

Unterschrift des Prüfarztes



Klinikum der Universität München · Klinik Campus Innenstadt
Medizinische Klinik · Ziemssenstr. 1 · 80336 München

PD Dr. Jochen Schopohl

Telefon +49 (0)89 5160 - 2333
Telefax +49 (0)89 5160 - 4566

Jochen.Schopohl@
med.uni-muenchen.de

MKI.Klinikum.Uni-Muenchen.de

Postanschrift:
Ziemssenstr. 1
D-80336 München

München, 11.12.2007

Ihr Zeichen:
xxxxxx

Unser Zeichen:
xxxxxxx

Prüfstelle: Medizinischen Klinik - Innenstadt der Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336 München, Tel: 089/5160-2111

Prüfartz: PD Dr. med. J. Schopohl, Dr. J. Römmler

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Prospektive, offene Querschnittsstudie zum Vergleich des Blutzuckerstoffwechsels und des Verhaltens von Leptin und Ghrelin während eines oralen Glucosetoleranztests, sowie der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Wachstumshormonmangel mit und ohne Wachstumshormonsubstitution

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik:
öffentl. Verkehr:

Prof. Dr. Reincke
U1, U2, U3, U6, U7, U8, 16,17,18, N17, N27 bis Haltestelle Sendlinger Tor

Ich, (Name des Patienten), wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchungen mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie.

Ich weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung durch meinen Arzt auswirken wird.

Aufzeichnung und Weitergabe von Krankheitsdaten

Im Rahmen der Studie können Aufzeichnungen von Krankheitsdaten erfolgen, die in pseudonymisierter Form an die zuständige Überwachungsbehörde weitergegeben werden können. Die Daten werden aber vertraulich behandelt. Die an dem Projekt beteiligten Ärzte unterliegen der Schweigepflicht. Siehe hierzu auch die Einwilligungserklärung zum Datenschutz.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation, der Einwilligungserklärung zum Datenschutz und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an den beschriebenen Untersuchungen:

„Prospektive, offene Querschnittsstudie zum Vergleich des Blutzuckerstoffwechsels und des Verhaltens von Leptin und Ghrelin während eines oralen Glucosetoleranztests, sowie der Körperzusammensetzung bei Patienten mit Wachstumshormonmangel mit und ohne Wachstumshormonsubstitution“.

Ort und Datum

Unterschrift des Patienten

Ort und Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei Herrn Professor Dr. med. J. Schopohl für die Überlassung des Themas bedanken und für die Möglichkeit, in der neuroendokrino-logischen Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München mitzuwirken. Vielen Dank auch für die Korrektur meiner diversen Arztbrief-Erstversuche und schließlich für die Anregungen und Verbesserungen der schriftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Josefine Römmler, die mich in die Thematik und die Arbeitsweisen einarbeitete und immer Zeit fand, mir bei Fragen und Problemen und besonders auch bei der statistischen Auswertung zur Seite zu stehen. Danke Josefine, ohne dich wäre es nicht so glatt gelaufen.

Lieben Dank auch allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der neuroendokrino-logischen Arbeitsgruppe; mein besonderer Dank gilt hier Rita Schwaiger.

Bei Frau Baumann in der Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt und Ihren Mitarbeiterinnen möchte ich mich herzlich für das nette Miteinander und die Unterstützung während der oralen Glukosetoleranzteste bedanken.

Zudem gilt mein Dank allen Probanden der Studie für ihre Zeit und Geduld sowie meiner Mutter Ulrike für das Lektorieren der Arbeit und die nötige Unterstützung beim Formatieren. Danke hier auch dem B. für den Hintergrunddienst.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Wohngemeinschaft, insbesondere bei meiner besten Freundin Alex bedanken, dass sie mein Langzeitthema „schriftlicher Teil der Doktorarbeit“ mittrugen.