

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Martin Reincke

Determinanten des humanen 22kDa Wachstumshormon-Nadirs nach
oraler Glukosebelastung bei Männern und postmenopausalen Frauen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Shiva Sophia Nicolay

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Jochen Schopohl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza Prof. Dr. Jörg Schirra
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. Katharina Schilbach
Unter der Leitung von	Dr. Martin Bidlingmaier
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL
Tag der mündlichen Prüfung	10.06.2021

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Annette und Martin, und meinen Geschwistern;
Aljoscha, Indira und Felicia.

Inhaltsverzeichnis

1 .. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme.....	1
2 .. Einleitung	3
2.1 Physiologie:.....	4
2.1.1 Die somatotrope Achse	4
2.1.2 Humanes Wachstumshormon	4
2.1.3 Isoformen des humanen Wachstumshormons.....	5
2.1.4 Biologische Wirkungen von Wachstumshormon und IGF-I.....	6
2.2 Akromegalie.....	7
2.2.1 Krankheitsbeschreibung.....	7
2.2.2 Diagnosestellung der Akromegalie	9
2.2.3 Behandlung der Akromegalie.....	9
2.3 Akromegalie-Diagnostik: aktueller Stand der Forschung.....	10
2.4 Fragestellung dieser Arbeit.....	13
3 .. Material und Methoden.....	15
3.1 Kohorte	15
3.2 Methoden.....	15
3.2.1 Probandenplanung	15
3.2.2 Durchführung der Untersuchungen und Messungen.....	18
3.2.3 Definition von Gruppen für statistische Analysen.....	22
3.3 Verwendete Messgeräte	23
4 .. Ergebnisse	24
4.1 Übersicht der untersuchten Probanden	24
4.2 Statistische Auswertungen	28
4.2.1 Untersuchung des Alterseinflusses.....	28
4.2.2 Überprüfung eines Einflusses des BMI	36
4.2.3 Überprüfung des Einflusses des Körperfettanteils	50
4.2.4 Untersuchung des Einflusses der Waist-to-Height-Ratio	65
4.2.5 Überprüfung eines Einflusses einer gestörten Glukosetoleranz.....	71
5 .. Diskussion	75
5.1 GH-Nadir	75
5.2 Geschlechts- und Altersabhängigkeit.....	77
5.3 BMI, Körperfettanteil und Waist-to-Height-Ratio	77

5.4	Limitierende Faktoren unserer Untersuchungen	78
5.5	oGTT und gestörte Glukosetoleranz	81
6	..Zusammenfassung.....	83
7	..Literaturverzeichnis.....	85
8	..Abbildungsverzeichnis.....	91
9	..Tabellenverzeichnis	93
10	Anhang.....	95
10.1	Studienteam AcroCut:.....	96
10.2	Patienteninformation und Einwilligungserklärung.....	97
10.3	Deckblatt.....	105
10.4	Einsender-Handbuch.....	106
11	Danksagung.....	107
12	Veröffentlichungen.....	108
13	Curriculum Vitae	
 Fehler! Textmarke nicht definiert.	
14	Eidesstattliche Versicherung.....	110

1 Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

Abb.	Abbildung
BIA	Bioelektrische Impedanz-Analyse
BMI	Body Mass Index (Körpermasseindex)
CLIA	Chemiluminescence Immunoassay
CT	Computertomographie
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetraessigsäure
GH	Growth Hormone
GH-RH	Growth Hormone Releasing Hormone, auch "Somatoliberin"
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamyl-Transferase
hGH	human Growth Hormone (humanes Wachstumshormon)
hGHBP	human Growth Hormone binding protein (hGH-Bindungsprotein)
hGHR	human Growth Hormone Receptor (humanes Wachstumshormon-Rezeptor)
IDS-iSYS	Immundiagnostik-System
IFG	Impaired Fasting Glucose (gestörter Nüchternblutzucker)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (gestörte Glukosetoleranz)
IGF-I	insulin-like growth factor I (insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor I)
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein (IGF-Bindungsprotein)
JAK2	Januskinase 2
kDa	kilo-Dalton
Kf.	Körperfettanteil
MAP	Mitogen-aktiviertes Protein
Max	Maximum
Min	Minimum
OC	orale östrogenhaltige Kontrazeptiva
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
p	Wert, der in der Statistik die Wahrscheinlichkeit angibt
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PPS-Diab	Studie zur Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ-2-Diabetes mellitus
rpm	Rounds per minute
RT	2-Phasen-Trennung (zentrifugär)

STAT5	Signalwandler und Aktivator der Transkription 5
STH	Somatotropes Hormon (= hGH)
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
vs.	versus; dt.: im Vergleich zu
WtHR	Waist-to-Height-Ratio (Verhältnis des Taillenumfanges zur Körpergröße)

2 Einleitung

Die folgende Arbeit beschreibt eine klinische Diagnostikstudie zur Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Wachstumshormonkonzentration, konkreter auf das 22kDa-Wachstumshormon. Die 22kDa GH (Growth Hormone; dt.: Wachstumshormon)- Isoform ist die mengenmäßig größte Isoform (90 %) und sollte daher bei der Akromegalie-Diagnostik bestimmt werden [1].

Diese Studie wurde als Vergleichsstudie zur GH-Konzentration bei Akromegalie-Erkrankten konzipiert. Bei der Akromegalie-Diagnostik hat sich die GH-Messung nach oraler Glukosebelastung etabliert [2], daher wurden hier zum Vergleich verschiedene Parameter nach oraler Glukosebelastung an 104 gesunden Probanden gemessen.

Es wird im Folgenden untersucht, inwiefern die GH-Konzentration von Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI (Body Mass Index; dt.: Körpermasseindex), individueller Körperfettanteil, Taillenumfang und Glukosetoleranz abhängt.

Diese Untersuchung zu möglichen Einflussfaktoren könnte in Zukunft in die weitere Forschung bezüglich der Akromegalie-Diagnostik einbezogen werden. Mithilfe von Folgestudien könnten individuelle Cut-off-Werte (dt.: Toleranzgrenze, ab wann ein Testergebnis positiv bzw. negativ zu bewerten ist) des GH-Nadirs erörtert werden. Die niedrigste gemessene GH-Konzentration stellt den GH-Nadir dar.

2.1 Physiologie:

In diesem Abschnitt werden die physiologischen Hintergründe von GH sowie deren klinische Konsequenzen erläutert. Der erste Unterabschnitt 2.1.1 erläutert die somatotrope Achse, der Unterabschnitt 2.1.2 fokussiert sich auf die Physiologie des Wachstumshormons und der Unterabschnitt 2.1.3 auf die Isoformen des humanen Wachstumshormons. Anschließend werden in Unterabschnitt 2.1.4 die biologischen Wirkungen des GH und klinischen Konsequenzen daraus dargestellt.

2.1.1 Die somatotrope Achse

Die somatotrope Achse ist ein Teil des Hypothalamus-Hypophysen-Systems und stellt die endokrine Regulation des GH dar.

Die Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) bildet und sezerniert GH, das zur Sekretion von IGF-I (Insulin-like growth factor I; dt.: Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I) in der Leber und in anderen Organen führt [3]. Diese beiden Hormone haben daher einen großen Einfluss auf das somatische Wachstum aller Zellen. So sind das Skelettwachstum und die Entwicklung im Kindesalter abhängig von diesen Hormonen. Auch im Erwachsenenalter beeinflussen diese Hormone zahlreiche Stoffwechselprozesse [4, 5].

2.1.2 Humanes Wachstumshormon

Das humane Wachstumshormon wird auch somatotropes Hormon, hGH (human Growth Hormone), Growth Hormone, Wachstumshormon oder Somatotropin genannt [6]. Im Folgenden wird der Ausdruck GH (Growth Hormon) verwendet.

Das GH besteht aus 191 Aminosäuren und stimuliert die Eiweißsynthese (hauptsächlich in Leber, Milz, Niere und Skelettmuskel) sowie die Lipolyse [7]. Die körpereigene Sekretion von GH ist abhängig von der pulsatilen Sekretion von GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormon, auch Somatotropin-Releasing-Faktor oder Somatoliberin) durch den Hypothalamus sowie von der körpereigenen Somatostationproduktion [25].

Die eigentliche Bildung von GH erfolgt anschließend in den α -Zellen des Hypophysenvorderlappens. GH wirkt über den GHR (GH-Rezeptor), der ein membranübergreifendes Protein ist, das zur Familie der Typ-1-Cytokinrezeptoren gehört [8, 9]. Beim Menschen befindet sich das für den GHR-Rezeptor kodierende Gen auf Chromosom 5 [10]. Das Protein besteht aus insgesamt 620 Aminosäuren [11]. Die Bindung von GH führt zu einer

fortlaufenden Dimerisierung des GHR und induziert eine intrazelluläre Signalübertragung über eine Konformationsänderung des Rezeptors [12]. Die Signalisierungskaskade wird durch Aktivierung der Tyrosinkinase JAK 2 initiiert [13], die wiederum verschiedene Wege wie den STAT5-, den PI3K- und den MAP-Kinase-Weg aktiviert [14, 15]. Durch Aktivierung dieser Wege werden die biologischen Wirkungen von GH hauptsächlich über die Synthese von IGF-1, aber auch durch direkte Wirkungen in verschiedenen Geweben vermittelt.

Das menschliche GHBP (BH-Binding Protein) ist die lösliche Version der extrazellulären Domäne des Wachstumshormonrezeptors [16, 17]. Erzeugt wird das menschliche GHBP durch Abspaltung der Rezeptor-Ektodomäne durch das Tumor-Nekrose-Faktor- α -umwandelnde Enzym [18, 19]. Dieses wird durch Proteinkinase C aktiviert. Durch das Zirkulieren des GHBP im Blut wird die Halbwertszeit von GH um ca. 15-20 Minuten verlängert.

GH wirkt anabol, wachstumsfördernd und trägt zur Regulation des Metabolismus bei [20, 21]. Besonders viel GH wird im Pubertätsalter ausgeschüttet. Außerdem liegt eine zirkadiane Rhythmik vor; während des Schlafes wird mehr GH gebildet. Des Weiteren wird eine pulsatile Ausschüttung von GH stimuliert durch Energiemangelzustände (Fasten, Hypoglykämie, körperliche Aktivität), Fieber und Stress [22].

Gegenspieler des GH ist das Somatostatin (auch Growth-Hormone-Inhibiting-Hormone), das im Hypothalamus produziert wird und die körpereigene GH-Ausschüttung unterdrückt [23-25].

2.1.3 Isoformen des humanen Wachstumshormons

Zur Diagnose von GH-Mangel und GH-Überschuss werden die zirkulierenden Konzentrationen von GH gemessen [26]. GH ist ein heterogenes Protein, das aus mehreren molekularen Isoformen besteht. Die physiologische Rolle dieser verschiedenen Isoformen ist noch nicht vollständig erforscht. Das 22kD GH (auch 22 K-GH) ist die Hauptisoform im zirkulierenden Blutkreislauf, gefolgt von 20kD GH (auch 20 K-GH) und anderen seltenen Isoformen, die unter physiologischen Bedingungen etwa bis zu 10–20% des GH ausmachen. In vergangenen Studien wurden die biologischen Wirkungen der verschiedenen Isoformen sowie ihre Bedeutung für pathologische Zustände untersucht. Im Allgemeinen werden die Nicht-22 K- und 20 K-GH-Isoformen parallel zu 22 K-GH sekretiert [27, 28].

Bei einigen Hypophysentumoren oder während körperlichen Trainings wurden nur sehr moderate Änderungen des Verhältnisses zwischen Isoformen beschrieben, meist mit erhöhter Häufigkeit der Nicht-22 K-Isoformen [29-31]. Diese Variation könnte auf unterschiedliche Halbwertszeiten oder auch auf die verschiedenen GH-Immunoassays, die in der klinischen

Routine verwendet werden, zurückzuführen sein [32]. Dies macht die Anwendung einheitlicher Entscheidungsgrenzen problematisch.

Da sich Änderungen in 22 K-GH in allen anderen Isoformen widerspiegeln, gilt die weltweite Empfehlung, bei Diagnosestellungen die Konzentrationen von 22 K-GH mit standardisierten, 22k-GH-spezifischen Assays zu messen [33]. Dies könnte zu einer Verbesserung der Diagnose und Nachverfolgung pathologischer Zustände führen, um besser zu verstehen, ob Änderungen der Isoformen von klinischer Relevanz für einige Krankheiten sein könnten.

2.1.4 Biologische Wirkungen von Wachstumshormon und IGF-I

In Tierversuchen und bei der Behandlung von Patienten mit GH-Mangel konnte gezeigt werden, dass eine Substitution des GH das longitudinale Knochenwachstum durch Proliferation von Osteoblasten stimuliert [34, 35].

Das GH-Molekül induziert Beeinflussungen auf den Fettstoffwechsel, auch ohne Vermittlung durch IGF-I. Das GH stimuliert die Lipolyse, die Ketogenese, die Synthese von freien Fettsäuren und moduliert zudem die Cholesterin-Synthese [36]. Ebenfalls modulierend wirkt GH auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Dabei hat es kontroverse Effekte: Eine kurzfristige GH-Erhöhung bewirkt (ähnlich dem Insulin) eine vermehrte Glukoseaufnahme in die Zellen und eine Stimulation der Glukoneogenese. Eine längere GH-Erhöhung hingegen wirkt durch Hemmung der Insulinsekretion Glukose-Aufnahme-hemmend, die hepatische Glykogenolyse stimulierend und induziert eine Insulinresistenz (diabetogene Wirkung) [37].

Der Proteinstoffwechsel wird ebenfalls beeinflusst: die Proteinsynthese im Skelettmuskel wird stimuliert, was zur Zunahme von Skelettmuskelfasern bzw. Muskelmasse führt. Dadurch wird auch der Herzmuskel beeinflusst, sodass die Ventrikelwand des Herzens durch physiologische GH-Konzentrationen gestärkt wird, was die Herzfunktion verbessert. Insgesamt wirkt GH zudem positiv auf das Herz-Kreislauf-System und das Immunsystem und unterdrückt außerdem den programmierten Zelltod [38, 39].

Außerdem stimuliert GH die Synthese und Ausschüttung von IGF-I und IGFBP 3 in der Leber, dessen zusätzliche Synthese in Tumorzellen, Nieren und Plazenta geschieht jedoch unabhängig von GH [35, 37, 40, 41]. IGF-I kommt im Blut nur geringfügig in freier Form vor. Meist zirkuliert es gebunden an die Bindungsproteine 1 bis 6 (IGFBP 1 bis 6), wobei das IGFBP 3 das Hauptbindungsprotein darstellt. Es erhöht die Halbwertszeit von IGF-I im Blut auf 12-16 Stunden und verstärkt dadurch dessen Wirkung [42-44]. Das gebundene IGF-I hat im Vergleich zu GH eine signifikant längere Halbwertszeit und wird nicht pulsatil sezerniert. Folglich kann durch die Bestimmung von IGF-I indirekt auf die hypophysäre GH-Sekretion geschlossen werden [45, 46].

Die Spiegel des zirkulierenden GH, IGF-I und IGFBP 3 werden reguliert durch gegenseitige negative Rückkopplungen der hypophysären Sekretion [47-49].

2.2 Akromegalie

Dieser Abschnitt beschreibt das Krankheitsbild der Akromegalie, da im weitesten Sinne die Ergebnisse dieser Arbeit in Zukunft in eine optimierte Akromegalie-Diagnostik einfließen könnten. Daher wurde die bei der Akromegalie-Diagnostik angewandte GH-Nadir-Bestimmung nach oraler Glukosebelastung als Ausgangsparameter gewählt. Es folgt in Unterabschnitt 2.2.1 die Beschreibung der Krankheit, Unterabschnitt 2.2.2 beschreibt die Diagnosestellung und Unterabschnitt 2.2.3 die Behandlungsmöglichkeiten.

2.2.1 Krankheitsbeschreibung

Die Ausführungen dieses Unterabschnitts sind angelehnt an das Werk „Praktische Endokrinologie“ [7] sowie den Artikel „Automated 22-kDa growth hormone-specific assay without interference from Pegvisomant“ [50].

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass eine gesteigerte GH-Produktion zu dem neuroendokrinen Krankheitsbild Akromegalie (erstmalig beschrieben 1886) führen kann. Diese ist mit 3-4 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner eine seltene Krankheit. Die Prävalenz in Deutschland beträgt 5.000 - 10.000. Da in den Anfangsstadien die Symptome jedoch oft sehr unspezifisch sind, sodass sie nicht als Akromegalie erkannt werden, ist zu vermuten, dass die Dunkelziffer an Erkrankungen höher ist.

Bei der Akromegalie handelt es sich bei fast allen Erkrankungen um ein GH-produzierendes Hypophysenadenom. In weniger als 1 von 100 Fällen liegt die Ursache des GH-Überschusses bei einer überschießenden GH Releasing Hormon-Produktion oder bei einer ektope GH Releasing Hormon-Produktion, was beides zu einer erhöhten Sekretion von GH aus der Hypophyse führt.

Ebenso kann die Akromegalie sehr selten im Rahmen von Erbkrankheiten auftreten (z.B. multiple endokrine Neoplasie Typ 1).

Differenzialdiagnostisch muss an eine missbräuchliche Anwendung von rekombinant hergestelltem Somatotropin gedacht werden, die bei gesunden Menschen Symptome der Akromegalie und Nebenwirkungen hervorrufen kann [51, 52].

Die Symptomatik der Betroffenen äußert sich durch eine Vergrößerung der Akren (Kinn, Nase, Lippen, Fingerdicke, Fußbreite, vergrößerter Kopfumfang, Makroglossie etc.). Außerdem treten häufig folgende Symptome auf [50]:

- Kopfschmerz
- Hyperhidrosis
- Zyklusstörungen
- Hypertonie
- Gelenkbeschwerden
- Schlafapnoe-Syndrom
- Gestörte Glukosetoleranz/ Diabetes mellitus
- Sehstörungen
- Libidoverlust
- Hypertrichosis
- Karpaltunnel-Syndrom

Im Durchschnitt vergehen 6-8 Jahre zwischen erster Symptomatik und Diagnosestellung [53]. Die Diagnose der Akromegalie ist insbesondere zu Beginn der Erkrankung schwierig, weil die Symptome sehr unspezifisch sind. Je früher die Erkrankung diagnostiziert werden kann, desto größer sind die Heilungschancen und Therapieerfolge [54].

Bei jüngeren Betroffenen, bei denen die Krankheit vor Knochen-Epiphysenschluss ausbricht, kann die Diagnose durch einen auffälligen Großwuchs oft früher gestellt werden als beim ausgewachsenen Betroffenen [7].

GH hemmt die Glukoseaufnahme und die Insulinwirkung, zusätzlich wird die hepatische Glukoseproduktion erhöht. Dadurch entwickelt ca. jeder zweite Patient eine gestörte Glukosetoleranz, jeder vierte einen manifesten Diabetes mellitus [7].

Die klinischen Symptome sind neben einer erhöhten GH-Produktion auch auf eine erhöhte IGF-I-Produktion zurückzuführen.

Bei einem GH-produzierenden Hypophysenadenom können durch den Volumeneffekt des Tumors auch noch andere gestörte Hormonachsen vorliegen, wie eine erhöhte Prolaktin- oder sehr selten eine erhöhte TSH-Produktion. Eine Beeinträchtigung jedes hormonproduzierenden Hypophysenanteils ist möglich.

Bei Patienten mit Akromegalie wurden erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten beobachtet. Todesursache sind dabei meist kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen [55]. Daher ist es besonders wichtig, das Erreichen einer frühzeitigen und wirksamen Behandlung zur "Kontrolle" der Akromegalie weiter zu verbessern. Insbesondere die Exposition gegenüber

hoher GH-Konzentration ist dabei mit Gefäßkomorbiditäten verbunden [55]. Durch eine optimale Therapie kann das Diabetes- und kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden [56].

2017 wurden bei 3173 Patienten mit Akromegalie die Komorbiditäten untersucht [57]. Dabei wurden bei 34,0% der Patienten zusätzlich Schilddrüsenknoten diagnostiziert, bei 28,8 % zusätzlich Hypertonie, bei 27,5 % Diabetes Mellitus, bei 25,5 % ein Schlafapnoe-Syndrom und bei 15,5 % eine Herzhypertrophie. Bei über 10 % wurden weiterhin Kolonpolypen sowie Osteoporose diagnostiziert. Außerdem wurde beschrieben, dass random-GH bei Diagnosestellung mit den GH-Nadir-Konzentrationen während des OGTT stark korreliert (lineare Regression, $p < 0,001$).

2.2.2 Diagnosestellung der Akromegalie

Zur Diagnosestellung der Akromegalie spielen laborchemische und bildgebende Verfahren eine Rolle. Zuerst erfolgt ein Suchtest, bei dem das IGF-I im Blutserum gemessen wird. Die Grenzwerte hierbei sind alters- und geschlechtsspezifisch festgelegt [58]. Um bei erhöhtem IGF-I den Akromegalie-Verdacht zu bestätigen, wird zur Kontrolle die GH-Suppression durch Glukosegabe gemessen. Nach oraler Gabe von 75 g Glukose (oraler Glukose-Toleranz-Test, oGTT) gilt eine Suppression von GH unter 0,4 ng/ml als gesund bzw. bei Patienten mit Akromegalie unter medizinischer Behandlung in der Verlaufskontrolle als „gut eingestellt“ [56]. Durch neue, sensitivere Messmethoden wurden in den letzten Jahren niedrigere Cut-off-Werte vorgeschlagen, bis zu unter 0,3 ng/ml [54, 59, 60].

Patienten mit Akromegalie zeigen eine unzureichende GH-Suppression im oralen Glukosetoleranztest. Dieser Test ist Hauptbestandteil der hier beschriebenen Studie und wird im Unterabschnitt 3.2.2 genauer erläutert.

Die beiden zur Diagnosestellung angewandten Hormone GH und IGF-I dienen auch als biochemische Marker bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität während der Behandlung.

2.2.3 Behandlung der Akromegalie

Zur Behandlung einer diagnostizierten Akromegalie wird in erster Linie die chirurgische Resektion des Hypophysenadenoms empfohlen. Eine medikamentöse oder strahlentherapeutische Behandlung ist zusätzlich oder bei Kontraindikation zur Operation möglich. Die Erfolgsaussichten bei behandelter Akromegalie sind gut, das Erreichen des

Therapieziels der Normalisierung des Hormonhaushaltes ist möglich und das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko kann gesenkt werden [7].

2.3 Akromegalie-Diagnostik: aktueller Stand der Forschung

Dieser Abschnitt geht auf Gründe für eine Optimierung der Akromegalie-Diagnostik anhand aktueller Forschungsergebnisse ein.

Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich die Diagnostik von Patienten mit Akromegalie in den letzten Jahrzehnten nicht verbessert hat [61]. Die klinischen Merkmale als auch Tumorgrößen blieben in der Untersuchung über den Zeitraum von 1981 bis 2006 jeweils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von Akromegalie-Patienten unverändert. Die meisten Patienten weisen bei der Diagnosestellung nach wie vor deutliche Beeinträchtigungen durch die Manifestationen der Akromegalie auf, was darauf hindeutet, dass die Akromegalie weiterhin zu spät erkannt wird und klinisch besser und einfacher diagnostiziert werden sollte.

Um die Diagnose der Akromegalie zu verbessern und damit die Heilungschancen zu erhöhen, ist es wichtig, die laborchemischen Analysen zu verbessern. Als Screening-Parameter ist IGF-I im Blutserum besser geeignet als GH, da letzteres pulsatil sezerniert wird und daher erheblichen Schwankungen unterliegt. Die IGF-I-Konzentration liegt bei vorliegender Akromegalie deutlich über den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereichen. Die IGF-I-Konzentration hängt mit erhöhten GH-Konzentrationen zusammen.

Die IGF-I-Konzentration kann beeinflusst werden, zum Beispiel durch hepatische Störungen, schlecht eingestellten Diabetes mellitus oder auch Urämie. So ist die IGF-I-Konzentration bei 5 % der gesunden Bevölkerung über oder unter dem Referenzbereich liegend, unabhängig von weiteren Erkrankungen [7].

Außerdem gibt es große Assay-Unterschiede bei der Messung von GH und IGF-I. Zirkulierendes GH besteht zum Beispiel aus verschiedenen Formen, einschließlich Monomeren, Dimeren und anderen posttranslational modifizierten Produkten, deren Erkennung unter den Assays variiert [1, 50, 62-64]. Daher kann eine einzelne GH- oder IGF-I-Probe, die mit verschiedenen Assays gemessen wurde, sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigen, da sich die Assays sowohl in Bezug auf die Epitopspezifität der verwendeten Antikörper und die verschiedenen Arten von verwendeten Antikörpern unterscheiden, als auch in ihrer Fähigkeit, an die verschiedenen molekularen Formen von GH und IGF-I zu binden. Außerdem werden IGF-I und GH-Messungen durch eine Reihe von Faktoren gestört, darunter GHBP oder IGFBP [65].

Als Goldstandard der Akromegalie-Diagnostik hat sich daher der GH-Suppressionstest bewährt. Dabei bekommt der Patient eine definierte Menge einer Glukoselösung zu trinken, woraufhin halbstündlich bis Minute 120 oder 180 die GH-Konzentration im Blutserum gemessen wird [7].

Es ist hinzuzufügen, dass in der Vergangenheit zur Akromegalie-Diagnostik sowohl orale Glukose-Toleranz-Tests mit 75 g als auch mit 100 g Glukose verwendet wurden. Es konnte kein Unterschied in der Testinterpretation bei Patienten mit Akromegalie nach Suppression durch 75 g bzw. durch 100 g Glukose gefunden werden [66]. Häufiger angewandt wird der Test mit 75 g Glukose, weshalb dieser in der Kohorte dieser Arbeit verwendet wurde.

Beim gesunden Menschen fällt die GH-Konzentration im Blutserum auf unter 0,4 ng/ml, bei darüber liegenden Ergebnissen sollte die Verdachtsdiagnose einer Akromegalie weiterverfolgt werden. Moderne hochsensitive Messverfahren mit einer unteren Nachweisgrenze von unter 0,05 ng/ml messen beim Gesunden sogar ein Absinken auf unter 0,3 ng/ml [51]. Genau diese Nachweisgrenze wurde in dieser Studie untersucht, um Anhaltspunkte für relevante diagnostische Parameter zu erfassen.

Es wurde beschrieben, dass ungefähr 25 % der Patienten mit klinischer Akromegalie einen formal normwertigen GH-Nadir bei erhöhten IGF-I-Konzentrationen aufweisen [67]. Daher wird empfohlen, der IGF-I-Konzentration in der Diagnostik mehr Relevanz als dem GH-Nadir zuzuschreiben. Dies unterstützt die These, dass neue Referenzwerte für die Diagnostik anhand des GH-Nadirs nach oGTT in Betracht gezogen werden sollten.

Ein Herabsetzen des aktuellen GH-Nadir-Cut-Off-Wertes wurde vorgeschlagen, um keine Diagnose der Akromegalie zu übersehen, da gelegentlich auch bei Patienten mit Akromegalie ein GH-Nadir von unter 1 ng/ml vorliegt [68]. Es wurden folglich häufig Diskrepanzen zwischen einem erhöhten IGF-I und einem im Normbereich liegenden GH-Nadir bei Patienten mit klinischen Symptomen der Akromegalie beobachtet [69].

Die verschiedenen zu untersuchenden Einflussfaktoren des GH-Nadirs basieren dabei auf mehreren vorangegangenen Veröffentlichungen:

Bereits 1994 wurden niedrigere GH-Konzentrationen bei Männern als bei Frauen gemessen [70]. Veröffentlichungen der Vergangenheit zeigen, dass der oGTT sei bei Männern sehr gut reproduzierbar ist, während er bei Frauen vorzugsweise in der frühen Follikelphase durchgeführt werden sollte [66]. Außerdem wurde vermutet, dass die niedrigeren GH-Werte bei Männern nach der oralen Glukosebelastung auf niedrigere Ausgangswerte und nicht auf eine stärkere Unterdrückung der Glukose zurückzuführen sind [70]. Eine Auswirkung des Geschlechtes wurde daher in dieser Kohorte näher untersucht.

Neben dem Geschlecht wurde ein Einfluss des BMI auf die GH-Konzentration beschrieben [71]. Zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, Fettleibigkeit und ein erniedrigter Body-Mass-Index können mit einer gestörten GH-Unterdrückung nach oraler Glukosebelastung zusammenhängen [56]. Von diesen Einflussfaktoren abhängige Referenzbereiche wurden bislang nicht definiert.

Bei Vergleichen von gesunden Probanden und Probanden mit Akromegalie wurde festgestellt, dass die GH-Nadir-Werte nach oralem Glukosebelastungstest je nach Assay, Geschlecht, Alter und BMI stark variieren [72]. Daher werden individuelle Cut-off-Werte empfohlen, vorrangig angepasst an jeden verwendeten Assay.

Ebenso sei die Diagnostik anhand der GH-Konzentrationen zu ungenau, sowohl aufgrund der schlechten Vergleichbarkeit der verschiedenen angewandten Assays und Labormethoden als auch aufgrund veränderter GH-Konzentrationen durch Einflussfaktoren wie weibliches Geschlecht, Alter und BMI [73]. Es wurde bereits empfohlen, Referenzbereiche für den GH-Nadir unter den jeweiligen Einflussfaktoren zu definieren [73].

Nach operativer Entfernung des Tumors der Hirnanhangsdrüse bzw. eines Teils der Hypophyse wurden in verschiedenen Studien mehrere hundert Probanden über einen Zeitraum von mindestens 1,5 Jahren beobachtet. Anschließend wurde eine GH-Konzentration von $< 0,14$ ng/ml im Serum als „chirurgische Remission“ und eine GH-Konzentration von $< 1,0$ ng/ml als „kontrollierte Akromegalie“ ohne weiterhin erhöhtes Mortalitätsrisiko gewertet [74, 75].

Eine weitere Studie namens SAGIT schlägt eine Diagnosestellung per Zusammenspiel aus Symptomen, assoziierten Komorbiditäten, GH-Nadir im oGTT, IGF-I und Tumorklassifikation vor (SAGIT = signs and symptoms (S), associated comorbidities (A), GH levels (G), IGF-1 levels (I), and the Tumor profile (T)) [76]. Dabei wird jedem der fünf Faktoren eine Punkte-Skala zugeordnet, welche genau definiert ist. Die erreichten Punkte können bei dem Patienten addiert werden, sodass ab einer bestimmten Summe von dem Krankheitsbild der Akromegalie ausgegangen werden kann.

In den folgenden Jahren wurden weitere Optimierungsmöglichkeiten entwickelt, wie bspw. ein Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität bei Akromegalie, um die Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis zu unterstützen [6]. Dabei wurden folgende fünf Indikatoren zur Beurteilung der Krankheitsaktivität validiert: Tumorstatus, Auftreten von Begleiterkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Schlafapnoe), Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität; wobei IGF-I-Konzentrationen und der Tumorstatus die größten Einflussfaktoren darstellten.

2.4 Fragestellung dieser Arbeit

Dieser Abschnitt beschreibt die konkrete Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Durch aktuelle Forschungsergebnisse wurde gezeigt, dass die Diagnostik der Akromegalie verbessert werden sollte. Es herrschen große Differenzen bezüglich der Beurteilung des Bestätigungstests zur Akromegalie-Diagnostik, bei dem nach oraler Glukosebelastung der GH-Nadir gemessen wird. Es fällt auf, dass GH bei gesunden Menschen stark variiert, was durch pulsatile Ausschüttungen begründet wird, sowohl tageszeitabhängig als auch abhängig von bislang nicht bewiesenen Faktoren [77-79]. In der Folgenden Abbildung ist ein Modell zur exemplarischen Veranschaulichung der tageszeitabhängigen GH-Konzentrationen im Blutplasma dargestellt:

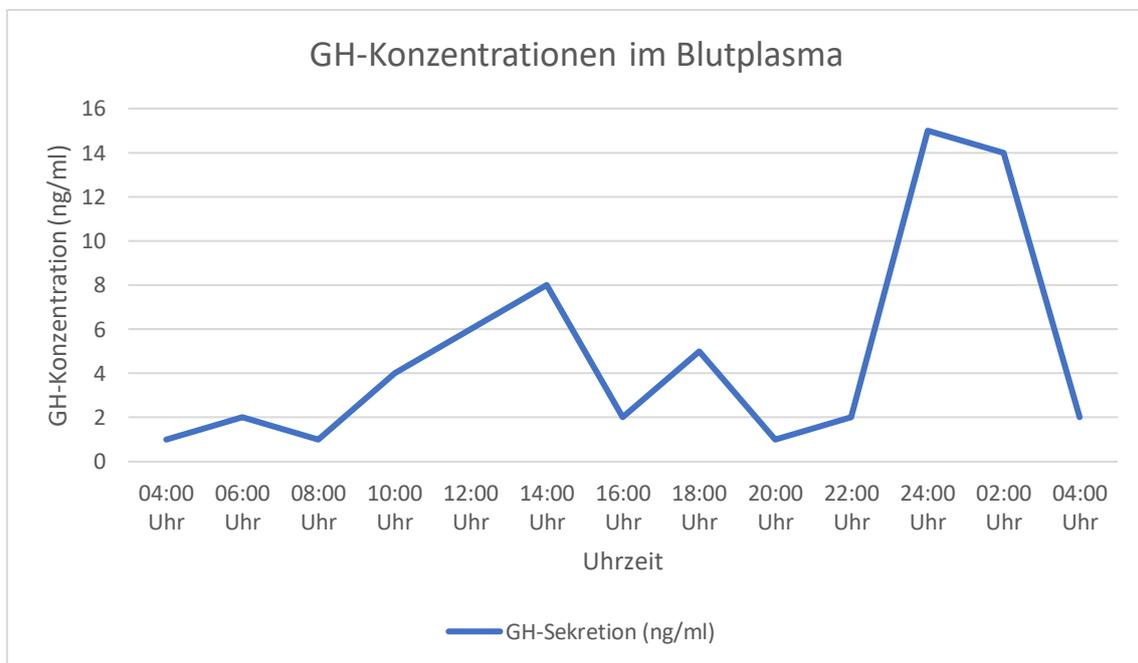


Abbildung 1: GH-Konzentrationen im Blutplasma, beispielhaft anhand von [80]

Wie modellhaft veranschaulicht, liegen beim gesunden Probanden tageszeitliche Schwankungen der GH-Konzentration vor, einige Quellen beschreiben Konzentrationsmaxima gegen 13:00, 17:00 und 01:00 Uhr [80].

Die Fragestellung dieser Arbeit ist, diesen GH-Bestätigungstest korrekt einzuordnen und eventuelle Einflussfaktoren auf abnormale GH-Nadir-Konzentrationen ausfindig zu machen. Dabei handelt es sich um eine Diagnostikstudie an gesunden Probanden.

Vorab wurden einige in der Literatur beschriebene Einflussfaktoren ausgewählt, die es zu untersuchen gilt. Außerdem galt es, weitere mögliche Einflussfaktoren zu ermitteln.

In der Literatur wurde beschrieben, dass der BMI einen Einfluss auf die GH-Nadir-Werte haben könnte [71].

Im November 2016 veröffentlichte unsere Arbeitsgruppe ein Poster zu variierenden GH-Nadiren nach oGTT bei prämenopausalen Frauen [81]. Dabei wurden die Probanden eingeteilt nach Alter, nach Fett- und Muskelmasse in Prozent, nach Östrogenstatus (Menstruationszyklus, östrogenhaltiges orales Kontrazeptivum (OC)), nach Insulinsensitivität und nach eventuellem Gestationsdiabetes während früherer Schwangerschaften in einer Kohorte von 301 Frauen. Die Ergebnisse zeigten, dass 96 % der Probandinnen während des oGTT einen GH-Nadir von $< 0,4$ ng/ml aufwiesen. BMI und Insulinsensitivität, definiert durch den Insulinempfindlichkeitsindex (auch ISI), waren dabei die stärksten beeinflussenden Faktoren; mit niedrigeren GH-Nadiren bei Probandinnen mit höherem BMI und herabgesetzter Insulinsensitivität. Das Alter hingegen hatte keinen signifikanten Einfluss auf den GH-Nadir, unabhängig vom BMI.

Die Untersuchung bezüglich der prämenopausalen Frauen sollte anschließend um die Probandengruppe der Männer und der postmenopausalen Frauen erweitert werden. Diese Erweiterung sowie die dazu notwendigen Untersuchungen sind Bestandteil dieser Dissertation. In erster Linie wurden die gleichen Parameter der vorhergegangenen Probandengruppe (der prämenopausalen Frauen) untersucht, also BMI, Insulinsensitivität, Hormonstatus (Östrogen- und Testosteronstatus), Körperzusammensetzung und Alter. Weiterhin galt es, weitere Faktoren zu finden, die Einfluss auf den GH-Nadir nehmen könnten.

In der Literatur wurde beschrieben, dass neben dem BMI auch das zentrale Bauchfett bei Adipositas und die Körperfettanteil wichtige Einflussgrößen der GH-Konzentration darstellen [71]. In der hier untersuchten Kohorte waren zudem einige wenige Probanden sehr muskulös und sportlich und fielen aufgrund ihrer Muskelmasse in einen übergewichtigen BMI-Bereich. Um eine eventuelle Verfälschung der Werte auszuschließen, wurde deshalb weiterhin der Einfluss der Körperfettanteil in Prozent (siehe vorherige Beschreibung) sowie die WtHR beurteilt.

Die Referenzwerte sind hierbei folgende: bei prämenopausalen Frauen gilt eine WtHR bis 0,5 als normal, bei postmenopausalen bis 0,65. Bei Männern gilt im Alter von unter 50 ein Verhältnis bis 0,5 als normal, im Alter von ≥ 50 gilt ein Verhältnis bis 0,6 als normal [82].

Außerdem wurde ein eventueller Einfluss einer gestörten Glukosetoleranz untersucht, da bei Patienten mit Akromegalie bekanntermaßen oft eine gestörte Glukosetoleranz vorliegt [7].

3 Material und Methoden

Dieses Kapitel beschreibt in 3.1 die Kohorteneinteilung und anschließend in 3.2 die Methodik der durchgeführten Untersuchungen. Dabei wird zuerst in 3.2.1 die Probandenplanung erläutert, anschließend werden in 3.2.2 alle durchgeführten Untersuchungen und Messungen beschrieben, abschließend werden in 3.2.drei Gruppen für statistische Analysen definiert. Abschließend werden in 3.3 die verwendeten Messgeräte erläutert.

3.1 Kohorte

Die für die folgenden GH-Analysen verwendete Kohorte umfasst männliche und postmenopausale weibliche Studienteilnehmer. Sie stellen den ersten Teil der Kohorte namens AcroCut unserer Arbeitsgruppe dar. Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission genehmigt (AcroCut: 228-16).

3.2 Methoden

3.2.1 Probandenplanung

In diesem Unterabschnitt wird das Studiendesign beschrieben und die Auswahl und Einteilung der Probanden begründet.

Der folgende Methodenteil bezieht sich lediglich auf die im Rahmen dieser Dissertation untersuchte Kohorte. Diese stellt den ersten Teil der AcroCut-Kohorte dar.

Der erste Schritt bestand darin, zu untersuchende Parameter zu bestimmen, die eventuell die GH-Konzentration beeinflussen könnten. Dazu wurde sich zuerst an der Altersverteilung der IGF-I-Werte orientiert, die wie oben beschrieben altersspezifisch festgelegt wurden [58]. Daher lag es nahe, dass auch die GH-Werte, die neben dem IGF-I zur Akromegalie-Diagnostik herangezogen werden, in verschiedenen Altersklassen unterschiedlich hohe Werte aufweisen. Die Probanden wurden in die Altersklassen unter 50 und ab 50 Jahren (bei Männern) bzw. prä- und postmenopausal (bei Frauen) eingeteilt. Die Einteilung der Frauen in prä- und postmenopausal statt in Altersklassen erfolgte aufgrund der retrospektiven Analysen anhand der Kohorte „PPSDiab“ [83]. In dieser konnte bereits im Vorfeld herausgefunden werden, dass

prämenopausale Frauen vergleichsweise hohe GH-Werte aufweisen [81, 83, 84]. Dies wird mit einem Einfluss von Östrogenen auf die Regulierung der GH-Unterdrückung begründet. Die Östrogenbindung an hypothalamische und hypophysäre Östrogenrezeptoren sowie die Östrogen-induzierte Reduktion der Somatostatinrezeptor-Expression führen zu einer erhöhten GH-Sekretion der Hypophyse [85].

Zunächst erfolgten eine Einteilung und zahlenmäßige Abschätzung der Probanden wie folgt:

Table 1: zu rekrutierende Probanden

	BMI < 25,0 kg/m ²	BMI 25,0 – 29,9 kg/m ²	BMI ≥ 30,0 kg/m ²
Männer unter 50 J.	n = 10	n = 10	n = 10
Männer ab 50 J.	n = 10	n = 10	n = 10
Postmenopausale Frauen	n = 10	n = 10	n = 10

Zusätzlich: 10 hormonell verhütende (prämenopausale) Frauen, ohne BMI-Zuordnung. Diese werden aufgrund der geringen Fallzahl und somit keiner statistischen Aussagekraft in einer Folgestudie mit größerer Probandenzahl ausgewertet.

Dabei gilt gemäß WHO:

- BMI < 18,5 kg/m²: Untergewicht
- BMI 18,5 – 24,9 kg/m²: Normalgewicht
- BMI 25,0 – 29,9 kg/m²: Übergewicht
- BMI ≥ 30,0 kg/m²: Adipositas

Zwecks Veranschaulichung werden im Folgenden in den Auswertungen die BMI-Gruppen vereinfacht als „BMI 20 – 25 kg/m²“, „BMI 25 – 30 kg/m²“ etc. dargestellt, wobei stets die genannte WHO-Einteilung gilt. Daher wird ein BMI von 20,0 kg/m², 25,0 kg/m² und von 30,0 kg/m² stets der nächsthöheren Gewichtsgruppe zugeordnet.

Zwischen Juli 2016 und November 2016 wurden nach erfolgter ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung 104 Probanden untersucht. Die Probandenrekrutierung erfolgte hauptsächlich durch Aushänge. Diese wurden in den Kliniken der Innenstadt der Universität München und an interessierte hausärztliche Praxen verteilt. Außerdem wurde der Aufruf im Internet veröffentlicht. Mithilfe dieser Rekrutierungsmethode konnte ein breites Spektrum an Probanden analysiert werden.

Ausschlusskriterien zum Studieneinschluss waren:

- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 sowie bekannter gestörter Glukosestoffwechsel
- Testosteronsubstitution
- Mindestens zweifach erhöhtes gamma-GT, GPT oder GOT
- Zentral wirksame Medikamente
- Hormonhaltige Medikation (Ausnahme: hormonell verhütende Probandengruppe und Östrogen-Gel bei postmenopausalen Frauen, wenn dieses 3 Tage zuvor abgesetzt wurde)
- Hypophysenerkrankung oder eine andere schwere akute und / oder chronische Erkrankung
- BMI < 17 kg/m² und > 45 kg/m²
- Bestrahlung des Kopfes in der Vorgeschichte
- Bestehende Schwangerschaft
- Adrenogenitales Syndrom
- Polyzystisches Ovar-Syndrom
- Alkoholmissbrauch und Drogenmissbrauch bis sechs Monate vor der Aufnahme

Außerdem wurde eine ausführliche ärztliche Anamnese erhoben, um Zeichen einer Akromegalie auszuschließen. So wurde gefragt nach chronischen Kopfschmerzen, verstärktem Schwitzen, der Entwicklung vergrößerter Gesichtsmerkmale, Ödemen bzw. Weichteilschwellungen sowie Zunahme der Schuh- oder Ringgröße.

Die Medikation jedes Probanden wurde genau überprüft und dokumentiert, um mögliche weitere (medikationsbedingte) Einflussfaktoren untersuchen zu können.

Folgende Anzahlen von Probanden nahmen Medikamente ein:

Betablocker:	7
Angiotensin-II-Rezeptorblocker:	1
Angiotensin-Converting-Inhibitoren:	1
Acetylsalicylsäure:	2
Statine:	2
Protonenpumpenhemmer:	2
selektive beta-2-adrenerge Agonisten:	2

3.2.2 Durchführung der Untersuchungen und Messungen

Dieser Unterabschnitt beschreibt die Untersuchungen bei jedem einzelnen Probanden. Die Vorgehensweise wurde vorher zur Vergleichbarkeit fest strukturiert. An dieses Schema wurde sich bei jedem Probanden strikt gehalten.

Der nüchterne Proband (seit 10 Stunden keine Nahrungsaufnahme, nur etwas Wasser erlaubt) wurde um 8:00 Uhr morgens mittels einer BIA (Bioelektrischen Impedanz-Analyse) - Waage vermessen. Dabei handelte es sich um die Waage *Tanita BC-418* der Firma *Tanita Corporation*, Japan, mit skalenischer Auswertungs-Analyse über „Medizinservice Sachsen, Gesundheitsmonitor Version 2.3.0“. Außerdem wurden Körpergewicht, Körpergröße und Taillenumfang auf 1 cm genau gemessen. Das WtHR wurde als Taillenumfang/ Höhe berechnet [57, 82].

Die folgenden Untersuchungen fanden in ruhiger Sitzposition des Probanden statt.

Nach Anlegen eines peripheren Venenkatheters und Abnahme von ca. 35 ml Blut für ein kleines Blutbild und TSH-Bestimmung wurde zuerst die Nüchtern-Glukose über eine Entnahme aus dem Venenkatheter bestimmt, um einen Diabetes auszuschließen.

Im Folgenden bekam jeder Proband (bei Nüchternglukose bis 125 mg/dl) 75 g Glukose-Lösung (*Accu-Check® Dextrose O.g-T. (300 ml) - Saft - Roche Diabetes Care Deutschland GmbH*) zu trinken. Diese wurde innerhalb von maximal 4 Minuten getrunken.

Die Glukose-, Insulin- und GH- Parameter wurden daraufhin bis Minute 120 halbstündlich überprüft, abschließend noch einmal bei Minute 180.

Zur GH-Bestimmung wurde jeweils halbstündlich Blut in einem Serum-Röhrchen entnommen.

Um eine schwere systemische Erkrankung auszuschließen, wurden zum Zeitpunkt Null ein Standardblutbild sowie die Werte von TSH (Kontrolle der Schilddrüse), Transaminasen, Gamma-Glutamyltransferase (beides zur Kontrolle der Leber), Kreatinin (Kontrolle der Niere) und C-reaktives Protein (Entzündungsparameter) bestimmt. Diese, sowie die Blutabnahmeröhrchen zur Glukose-Bestimmung, wurden direkt an das Zentrallabor der Klinik übergeben.

Die Auswertung von GH erfolgte in der Einheit ng/ml mittels 22 kDa-GH spezifischem *automated chemiluminescence Immunoassay (CLIA, IDS-iSYS, Immunodiagnostic Systems, Boldon, UK)*.

Zum Zeitpunkt null (vor oraler Glukoseaufnahme) wurden außerdem bestimmt:

- IGF-I in ng/ml (*CLIA, IDS-iSYS, UK*)
- Triglyceride in mg/dl (*TG, CHOD-PAP method, Roche cobas® 8000 c702, Switzerland*)
- Thyreoidea Stimulierendes Hormon in mU/l (*TSH, CLIA, Roche cobas® 6000 e601, Switzerland*)

Und mittels *CLIA, LIAISON, DiaSorin, Saluggia, Italy*:

- Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) in pg/ml
- Luteinisierendes Hormon (LH) in mIU/ml
- Follikel Stimulierendes Hormon (FSH) in mIU/ml
- Prolactin (PRL) in mIU/l
- Östradiol (E2, nur bei Frauen) in pg/ml
- Testosteron in ng/dl
- Progesteron in ng/ml

Zu den Wiederholungen der Blutentnahmen wurden weiterhin nach Minute 30, 60, 90, 120 und 180 überprüft:

- Growth Hormon
- Glukosespiegel im Plasma (*Gc, hexokinase method, Roche cobas® 8000 c702/c311, Switzerland*)
- Insulinspiegel im Serum (*CLIA, LIAISON, DiaSorin, Saluggia, Italy, DC: ELISA, Dako Agilent, US*)

IGF-I wurde zum Zeitpunkt 0 und 60 bestimmt. Wenn dieses beim Zeitpunkt 0 über dem Assay-spezifischen oberen Grenzwert für Alter und Geschlecht lag, wurde die Messung wiederholt, um die Konzentration zu überprüfen. Alters- und Geschlechtsspezifische Referenzintervalle sowie Merkmale des angewandten IGF-I-Assays wurden bereits veröffentlicht [50].

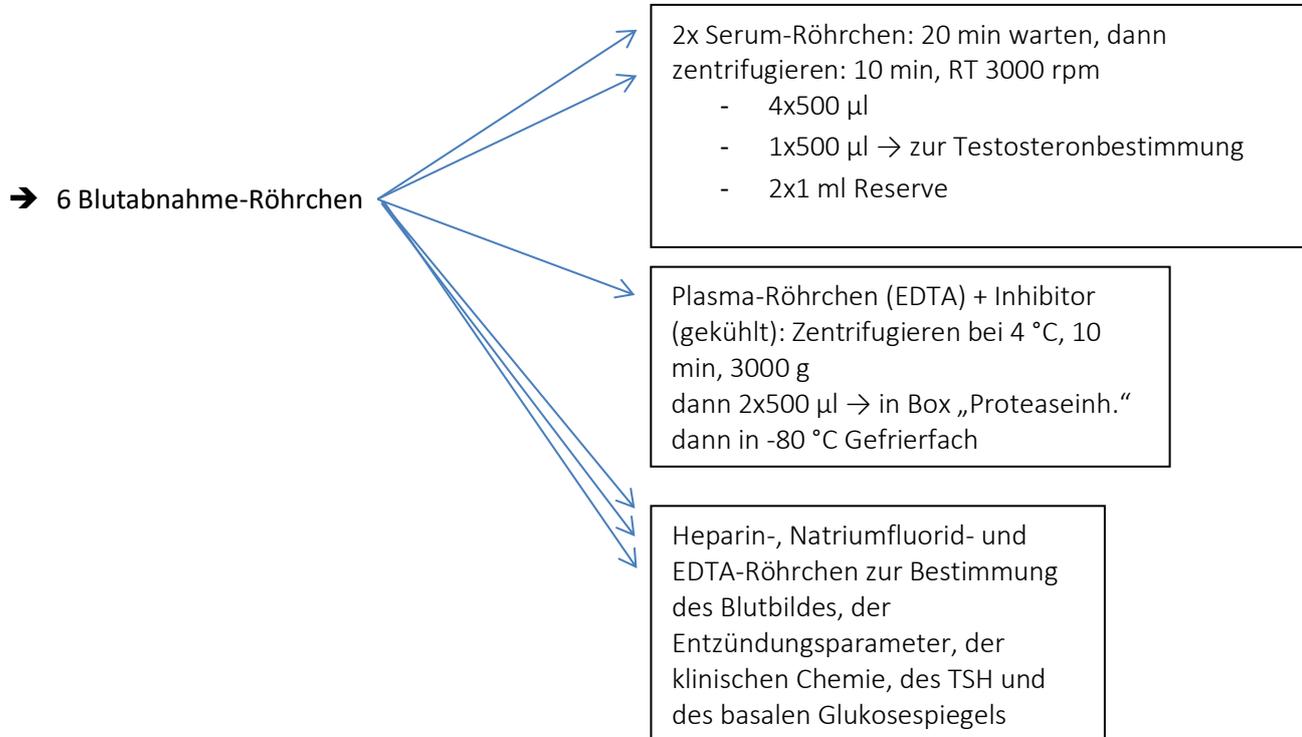
Tabelle Nr. 1: Zeitabfolge der entnommenen Laborwerte

Zeit in min.	Primärröhrchen	Laborparameter
0; Basal	Serum 1(braun)7,5ml	TSH, Leberenzyme, Kreatinin, CRP
	Serum 2(braun)7,5ml	Hormonbestimmung
	Plasma/EDTA (rot) 7,5 ml +cOplete®	Hormonbestimmung (+ Proteaseinhibitor)
	EDTA (rot) 2,7 ml	Kleines Blutbild
	Fluorid (gelb) 2,7 ml	Bestimmung des basalen Glukosespiegels
	Na-Heparin (orange) 2,7 ml	Bestimmung der klinischen Chemie
30	Serum (braun)7,5 ml	Hormonbestimmung
	Plasma/EDTA (rot) 7,5 ml +cOplete®	Hormonbestimmung (+ Proteaseinhibitor)
	Fluorid (gelb) 2,7 ml	Bestimmung des Glukosespiegels
60	Serum (braun) 7,5 ml	Hormonbestimmung
	Plasma/EDTA (rot) 7,5 ml +cOplete®	Hormonbestimmung (+ Proteaseinhibitor)
	Fluorid (gelb) 2,7 ml	Bestimmung des Glukosespiegels
90	Serum (braun) 7,5 ml	Hormonbestimmung
	Plasma/EDTA (rot) 7,5 ml +cOplete®	Hormonbestimmung (+ Proteaseinhibitor)
	Fluorid (gelb) 2,7 ml	Bestimmung des Glukosespiegels
120	Serum (braun) 7,5 ml	Hormonbestimmung
	Plasma/EDTA (rot) 7,5 ml +cOplete®	Hormonbestimmung (+ Proteaseinhibitor)
	Fluorid (gelb) 2,7 ml	Bestimmung des Glukosespiegels
180	Serum (braun) 7,5 ml	Hormonbestimmung
	Plasma/EDTA (rot) 7,5 ml +cOplete®	Hormonbestimmung (+ Proteaseinhibitor)
	Fluorid (gelb) 2,7 ml	Bestimmung des Glukosespiegels

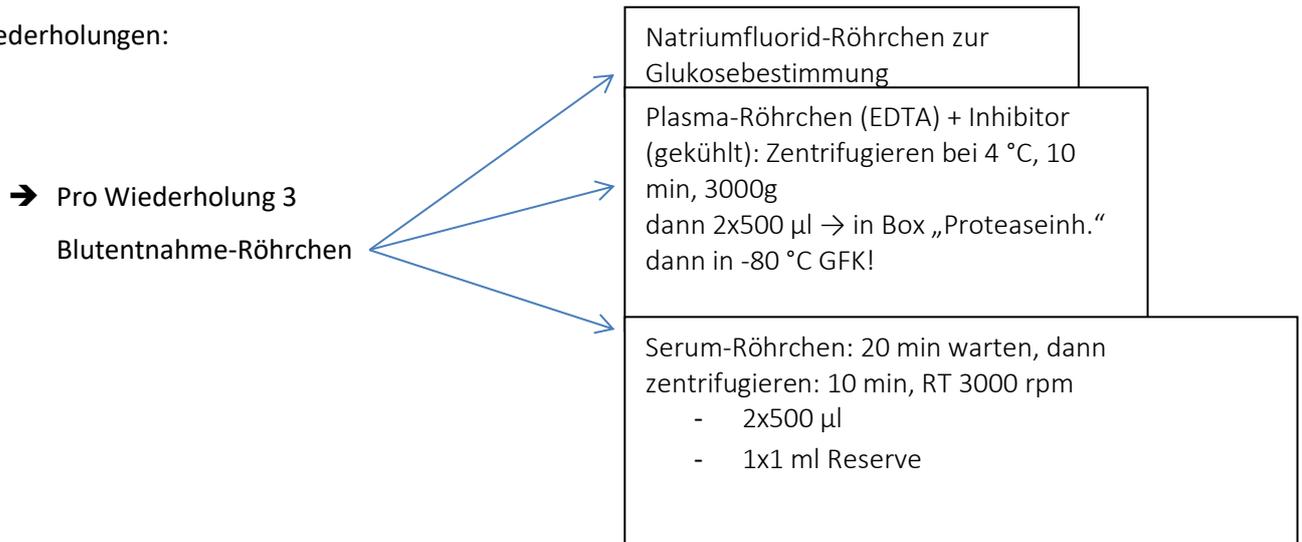
Zur Veranschaulichung eine Tabelle, welche Laborparameter wann entnommen wurden.

Abbildung 2: Alternative Darstellung (Röhrchen pro Proband)

Abpipettieren in 5 ml:



Wiederholungen:



3.2.3 Definition von Gruppen für statistische Analysen

Die Einteilung in Körperfettanteil-Gruppen in Prozent von der gesamten Körpermasse wurde von der Tanita BIA-Waage übernommen. Die einprogrammierte skalenische Auswertungs-Analyse bezieht sich auf gängige, in der Literatur beschriebene Daten. Diese sind in *Tabelle 2* (Frauen) sowie in *Tabelle 3* (Männer) aufgelistet.

Tabelle 2: Klassifikation Körperfettanteil von Frauen nach am Beispiel von Gallagher, Heymsfield, Heo et al. 2000 [86]

Alter	niedrig	normal	hoch	sehr hoch
20-39 Jahre	< 21 %	21 - 32,9 %	33 - 38,9 %	≥ 39 %
40-59 Jahre	< 23 %	23 - 33,9 %	34 - 39,9 %	≥ 40 %
60-79 Jahre	< 24 %	24 - 35,9 %	36 - 41,9 %	≥ 42 %

Tabelle 3: Klassifikation Körperfettanteil von Männern nach am Beispiel von Gallagher, Heymsfield, Heo et al. 2000 [86]

Alter	niedrig	normal	hoch	sehr hoch
20-39 Jahre	< 8 %	8 - 19,9 %	20 - 24,9 %	≥ 25 %
40-59 Jahre	< 11 %	11 - 21,9 %	22 - 27,9 %	≥ 28 %
60-79 Jahre	< 13 %	13 - 24,9 %	25 - 29,9 %	≥ 30 %

Die Bewertung und Einstufung des Glukosestoffwechsels erfolgte nach den Kriterien der American Diabetes Association [87, 88].

Entsprechend der Plasmaglukose während des oGTT wurden die Probanden in normale Glukosetoleranz, IFG (Impaired Fasting Glucose, dt. beeinträchtigte Nüchternglukose), IGT (beeinträchtigte Nüchternglukose, dt. beeinträchtigte Glukosetoleranz) und Typ-2-Diabetes eingeteilt [17].

Dabei wurden anhand der unterschiedlichen Zeitpunkte, zu denen ein erhöhter Blutzucker gemessen wurde, verschiedene gestörte Glukosetoleranzen definiert. Die Einteilung der Probanden mit gestörter Glukosetoleranz erfolgte in zwei Gruppen:

IFG: Der Proband weist bereits bei der Nüchternmessung, vor Gabe der 75 g Glukose, einen erhöhten Glukosespiegel zwischen 100 und 125 mg/dl auf. Bei mehr als 125 mg/dl liegt ein Diabetes vor, sodass der Proband nicht in die Studie eingeschlossen werden konnte.

IGT (Impaired Glucose Tolerance = gestörte Glukosetoleranz): Der Proband weist einen erhöhten Wert zwei Stunden nach Gabe der 75 g Glukose auf. Erhöht gilt dabei ein Wert von über 140 mg/dl. Bei einem höheren Wert als 200 mg/dl liegt ebenfalls ein Diabetes vor, sodass der Proband nicht in die Auswertung eingeschlossen wurde.

Es ist zu beachten, dass die Bezeichnung „Impaired Fasting Glucose“ auch eine Form der gestörten Glukosetoleranz darstellt. Im Folgenden bezieht sich die „Impaired Glucose Tolerance“ daher zur Differenzierung nur auf die zwei-Stunden-Werte nach oGTT.

3.3 Verwendete Messgeräte

Die GH-Proben wurden gemessen mit IDS, iSYS Analyser, Chemilumineszenz - Immunoassay (CLIA) (siehe Anhang). Damit handelt es sich um eine moderne, sensitive und weit verbreitete Messmethode, die bereits GH-Werte ab 0,05 ng/ml messen kann. Eine der Hauptfehlerquellen beim Vergleich der GH-Werte ist die Verwendung unterschiedlicher Messmethoden [50, 64, 73]. In den letzten Jahren kamen deutlich sensitivere Messmethoden auf den Markt, die für oben genannte Analysen verwendet wurden. Um den GH-Nadir-Cut-off-Wert anzupassen, wäre eine einheitliche Messmethode nötig.

Auch die Probenverarbeitung beinhaltet Fehlerquellen. So müssen mindestens 200 µL Serum bei -20°C gelagert worden sein, um eine Denaturierung der Hormonbestandteile auszuschließen.

Zusätzliche Störfaktoren sind ein Lipidwert über 3000 mg/dl, ein Hämoglobinwert über 500 mg/dl, ein Bilirubinwert über 200 mg/dl, ein Biotinwert über 300 nmol/l und eine GHBP-Konzentration über 140 ng/ml. Daher wurde von jedem Probanden zu Beginn der Studie stets eine Blutprobe entnommen und die genannten Parameter überprüft. Eine Einnahme von Vitaminpräparaten wurde vorher ausgeschlossen bzw. pausiert.

4 Ergebnisse

Dieses Kapitel gibt zuerst in 4.1 eine Übersicht über die untersuchten Probanden, anschließend werden in 4.2 alle statistischen Analysen dargestellt.

4.1 Übersicht der untersuchten Probanden

104 Probanden wurden im Rahmen dieser Studie untersucht. Diese teilten sich folgendermaßen auf:

- 60 männliche Probanden
- 44 weibliche, davon:
 - 34 postmenopausale
 - 10 prämenopausale Frauen (unter Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva)

Alle Probanden befanden sich in einem guten Allgemeinzustand und es gab keine Anzeichen für eine Hypophysenerkrankung. In einer strukturierten Anamnese gaben die Teilnehmer keine Anzeichen und Symptome einer Akromegalie an. Anamnestisch gefragt wurde nach chronischen Kopfschmerzen, verstärktem Schwitzen, der Entwicklung vergrößerter Gesichtsmerkmale, Ödemen sowie Erhöhung der Schuh- oder Ringgröße.

Außerdem wurde bei den eingeschlossenen Probanden eine akute oder chronische Erkrankung durch klinische und biochemische Untersuchungen ausgeschlossen.

Bei einem Probanden ließ sich eine Nüchtern glukose von 440 mg/dl nachweisen, sodass die Studie an dieser Stelle abgebrochen wurde.

Zwei Probanden (beide männlich ≥ 50 Jahre wiesen einen 2-Stunden-Blutzucker von über 200 mg/dl auf und mussten daher aus der Studie ausgeschlossen werden (einer von ihnen wies ebenfalls einen Nüchternblutzucker von über 125 mg/dl auf, der andere zeigte einen Nüchternblutzucker zwischen 100 und 125 mg/dl).

19 Probanden wiesen einen Nüchternblutzucker zwischen 100 und 125 mg/dl und damit eine abnorme Nüchtern glukose auf.

22 Probanden wiesen einen 2-Stunden-Blutzucker zwischen 140 und 200 mg/dl und damit eine gestörte Glukosetoleranz auf (7 von ihnen wiesen ebenfalls einen erhöhten Nüchternblutzucker auf).

Von den untersuchten Probanden ausgeschlossen wurden eine postmenopausale Frau aufgrund stark erhöhter IGF-I-Konzentration mit Verdacht auf Akromegalie, sowie eine weitere postmenopausale Frau der von mir untersuchten Kohorte, die aufgrund einer multimedikamentösen Therapie nicht als gesund gewertet werden konnte.

Auffällig war, dass unter den Probanden mit einem GH-Nadir von über 0,4 ng/ml fast alle (7 von 8 Probanden) zu einer der folgenden Gruppierungen zugewiesen werden konnten:

- Probanden mit beta-Blocker-Einnahme (3 von 7 Probanden; 2 Frauen, 1 Mann)
- Probandinnen unter Einnahme von östrogenhaltigen oralen Präparaten (4 von 7 Probanden)

Anbei eine Tabelle zur Übersicht dieser Probanden.

Tabelle 4: Tabelle der Probanden mit einem GH-Nadir von > 0,4 ng/ml:

GH-Nadir (ng/ml)	IGF-I (ng/ml)	IGF-I	♀/♂	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	OC	Körperfettanteil (%)	WtHR	Medikation	Sonstiges
0,45	93	n	w	51	19,3	n	31	n	b-Blocker, Estradiol 2 mg	
0,47	79	n	m	75	24,9	n	32,2	n	b-Blocker, (ASS)	
0,52	221	↑	w	51	23,3	n	31,1	n	Progesteron 100 mg	ausgeschlossen
0,71	173	n	w	24	22,8	j	25,3	n	3 mg Ethinylestr., 0,02 mg Drospirenon	
0,75	186	n	w	36	18,2	j	10,9	↓	0,03 mg Ethinylestr., Levonorgestrel	sportlich
0,94	126	n	w	30	27,3	j	33,8	n	0,03 mg Ethinylestr., Gestagen	
1,31	216	n	w	23	19,2	j	16,8	↓	0,03mg Ethinylestr., 2 mg Dienogest	sportlich
2,54	113	n	w	66	24,1	n	34,1	n	b-Blocker, Sartan, Tiotropiumbromid, Budesonid/Formoterol, Salbutamol, Ipratropiumbromid, Tafluprost, Indacaterol + Glycopyrronium	ausgeschlossen

Legende: n = Normalbereich, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, w = weiblich, m = männlich, Spalte OC (oral estrogen-containing Contraception/ orale östrogenhaltige Kontrazeption): n = nein (keine Kontrazeptivaeinnahme), j = ja (orale östrogenhaltige Kontrazeptiva-Einnahme), WtHR: Waist-to-Height-Ratio

Da sich im Nachhinein die Vermutung bestätigte, dass die Probandengruppe der Frauen unter östrogenhaltiger Kontrazeptiva-Einnahme deutlich erhöhte GH-Werte im Vergleich zu allen anderen Gruppen aufweist, wurde in einer Folgestudie eine Kohorte mit weiteren 89 Probanden untersucht. Diese nachfolgende Kohorte wurde insbesondere bezüglich der Verteilung der GH-Werte bei prämenopausalen Frauen mit und ohne Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva untersucht.

Die prämenopausalen Frauen statistisch aussagekräftig zu beurteilen, ist in diesem ersten Teil der AcroCut-Kohorte nicht möglich, da nur 10 prämenopausale und 30 postmenopausale Frauen untersucht wurden, während 30 Männer im Alter von unter 50 Jahren und 30 Männer im Alter von ab 50 Jahren untersucht wurden. Ein direkter Vergleich zwischen Werten bei Männern und Frauen ist somit nicht statistisch aussagekräftig.

In den im Folgenden dargestellten Graphen bezüglich des Vergleiches beider Geschlechter wurden daher alle Daten aus der AcroCut-Kohorte mit einbezogen, außer der Gruppe der Frauen unter Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeption. Folgende Probanden der Folgekohorte innerhalb der AcroCut-Studie wurden in die Auswertung mit einbezogen:

Männer < 50 Jahre:	31
Männer ≥ 50 Jahre:	1
Frauen Follikelphase:	15
Frauen Lutealphase:	18
Frauen postmenopausal:	4

Folglich ergeben sich insgesamt folgende Probandengruppen:

Männer < 50 Jahre:	61
Männer ≥ 50 Jahre:	33 (minus 2 aufgrund diabetischer Blutzuckerwerte)
Frauen Follikelphase:	16
Frauen Lutealphase:	20
Frauen postmenopausal:	35 (minus 2)

Folglich beziehen sich die Auswertungen auf 161 Probanden.

4.2 Statistische Auswertungen

In diesem Abschnitt folgen die statistischen Analysen, aufgeteilt nach Untersuchungen des Alterseinflusses (Unterabschnitt 4.2.1), des BMI (Unterabschnitt 4.2.2), des Körperfettanteils (Unterabschnitt 4.2.3), der Waist-to-Height-Ratio (Unterabschnitt 4.2.4) und des Einflusses einer gestörten Glukosetoleranz (Unterabschnitt 4.2.5).

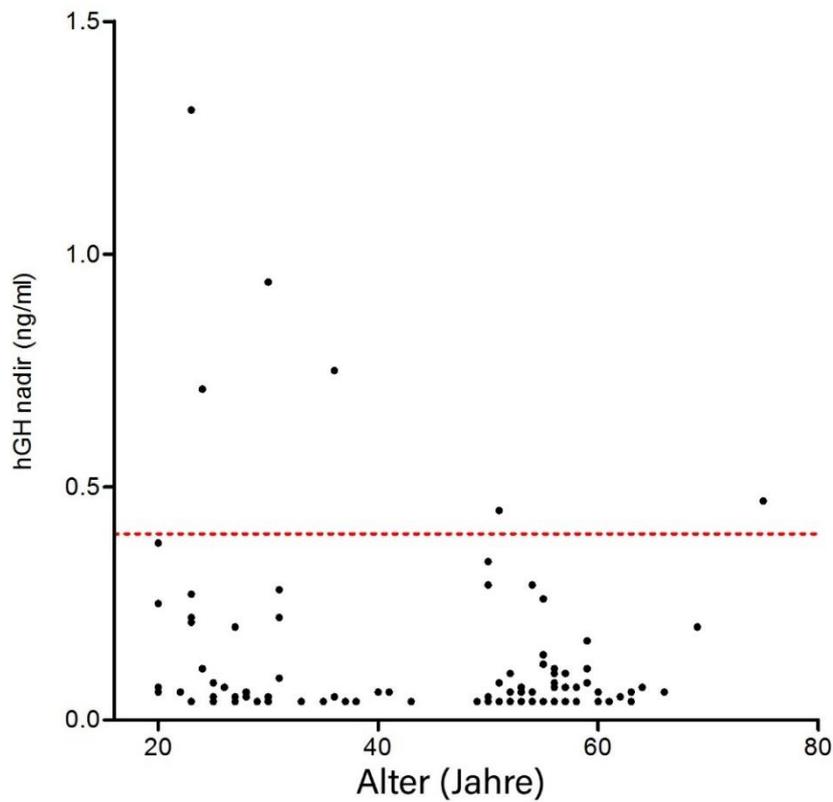
Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Excel (Microsoft Corporation) und GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc.). Metrische Variablen wurden unter Berechnung des Mittelwertes, des Medians, des Maximums und Minimums und der Standardabweichung ausgewertet. In den folgenden Graphen mit abgebildet sind die Probanden, die nachträglich ausgeschlossen wurden. Diese befinden sich oberhalb der roten gestrichelten Linie. Die roten durchgezogenen Linien markieren die Mittelwerte und die Standardabweichungen der GH-Nadire aller Probanden.

Der p -Wert (auch Signifikanzwert) beschreibt die Wahrscheinlichkeit dafür, dass sich die Daten wie beobachtet realisieren lassen, falls in Wahrheit die Nullhypothese zutrifft. Die Nullhypothese ist dabei, dass kein Widerspruch zur eigenen Hypothese vorliegt. Je kleiner der p -Wert ist, desto unwahrscheinlicher ist die Nullhypothese und desto eher kann sie verworfen werden. Die eigene Hypothese ist daher mit geringerem p -Wert umso wahrscheinlicher. Ein Ergebnis mit einem p -Wert von $\leq 0,05$ gilt als signifikant, mit einem Wert von $\leq 0,01$ als sehr signifikant und mit einem Wert von $\leq 0,001$ als hoch signifikant [89].

4.2.1 Untersuchung des Alterseinflusses

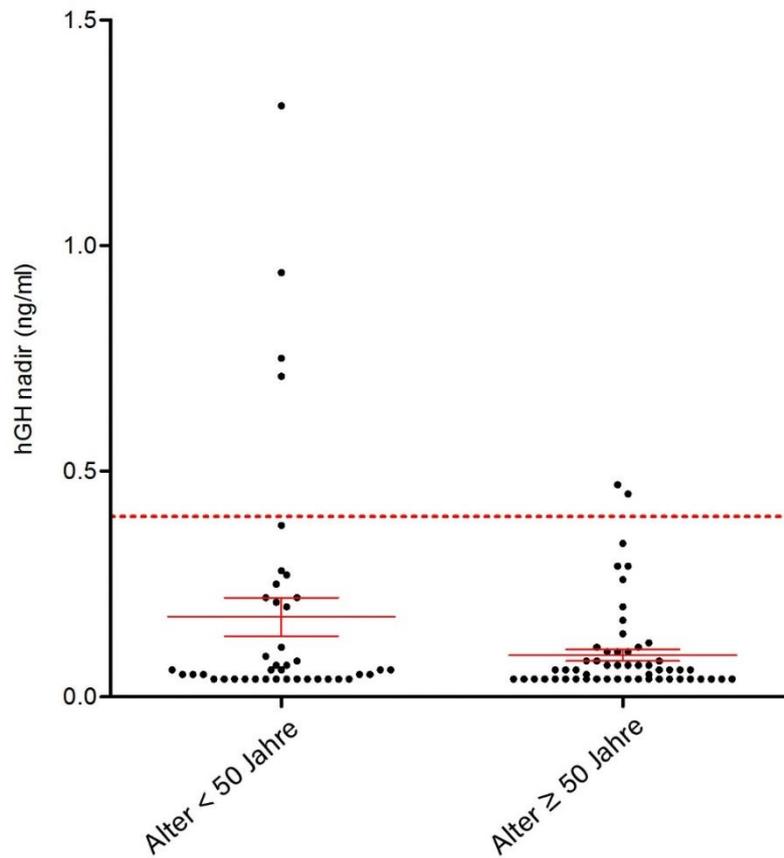
Als erstes wurde ein eventueller Einfluss des Alters auf den GH-Nadir (22kDa; im Folgenden handelt es sich immer um diese GH-Isoform) untersucht. Dieser ist in der folgenden Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Verteilung aller Probanden nach Alter und GH-Nadir:



Man erkennt an Abb. 3, dass sich keine eindeutige Korrelation bezüglich der Verteilung ergibt.

Daher wurde im Folgenden ausgewertet, ob der GH-Nadir je nach Altersgruppe (bei Männern unter 50 Jahre vs. ≥ 50 Jahre; bei Frauen prämenopausal vs. postmenopausal) variiert (s. Abb. 4).

Abbildung 4: Vergleich der Altersgruppen innerhalb aller Probanden mit dem GH-Nadir:

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Alter und der GH-Nadir-Werte unter Einschluss aller Probanden (bis auf Frauen unter östrogenhaltiger Kontrazeption) ergibt der Mann-Whitney-U-Test keine signifikante Korrelation in den Gruppen „Alter < 50 Jahre“ bzw. „prämenopausale Frauen“ verglichen mit „Alter ≥ 50 Jahre“ bzw. „postmenopausale Frauen“ (p -Wert: 0,7004) mit dem GH-Nadir (s. Tab. 5). Dieser Test wurde verwendet, um bei der abhängigen (GH-Nadir abhängig vom Alter) Stichprobe der hier untersuchten Kohorte zu testen, ob die zentralen Tendenzen zweier abhängiger Stichproben verschieden sind. Ein t-Test konnte nicht verwendet werden, da das Alter nicht normalverteilt ist.

Tabelle 5: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Alter < 50 Jahre vs. Alter ≥ 50 Jahre (bei Männern) bzw. prä- vs. postmenopausal (bei Frauen)				
Mann-Whitney-U-Test:				
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
p-Wert		0,7004		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Nein		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Alter < 50 Jahre bzw. prämenopausal	97	0,06	0,11	0,01
Alter ≥ 50 Jahre bzw. postmenopausal	64	0,06	0,10	0,01
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		

Bezüglich der Altersverteilung und dem GH-Nadir zeigt sich folglich (im Gegensatz zu den stark altersabhängigen IGF-I-Werten) im Vergleich aller Gruppen keine Korrelation der Einflussgröße auf den GH-Nadir.

Im weiteren Verlauf wurde ein eventueller Einfluss des Alters geschlechtsspezifisch untersucht. In Abb. 5 ist ein xy-Plot zu dieser Untersuchung dargestellt und in Abb.6 eine Einteilung der männlichen Probanden in zwei Altersgruppen.

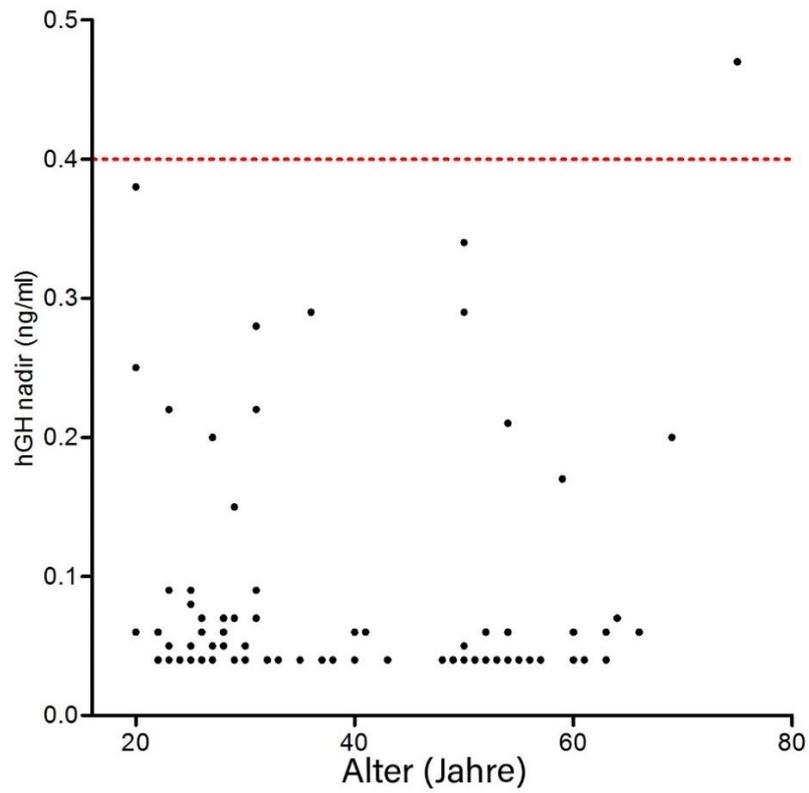
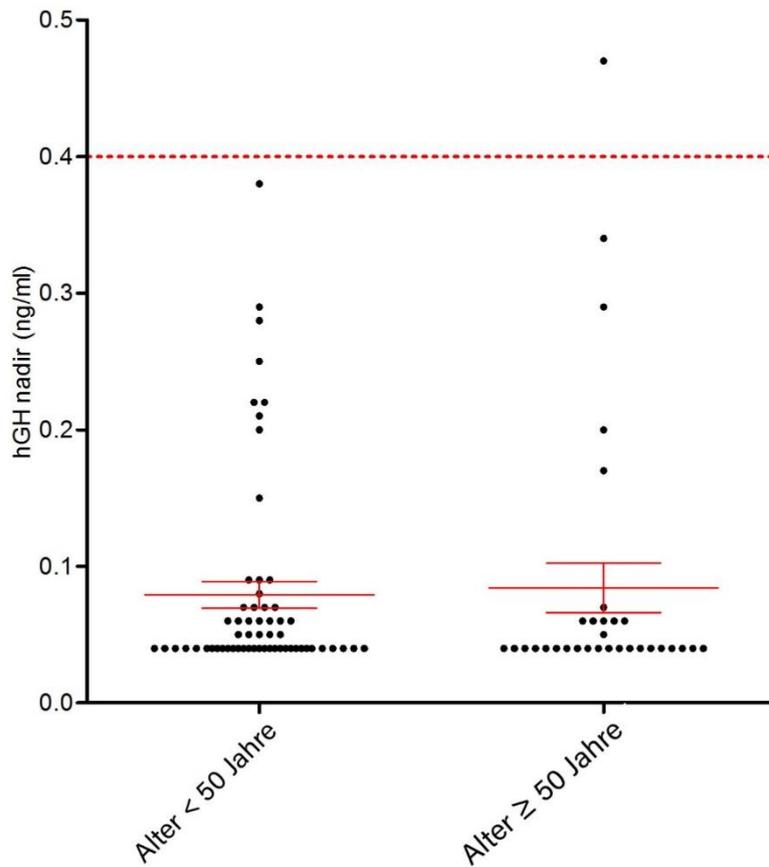
Abbildung 5: Verteilung der männlichen Probanden nach Alter und GH-Nadir:**Abbildung 6: Vergleich der Altersgruppen innerhalb männlicher Probanden mit dem GH-Nadir:**

Tabelle 6: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern nach Altersgruppen				
Mann-Whitney-U-Test:				
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
p-Wert		0,4095		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Nein		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Alter < 50 Jahre	61	0,04	0,08	0,08
Alter \geq 50 Jahre	31	0,04	0,09	0,10
Range (Spannweite)		0,04 – 0,59		

Wie Tab. 6 zu entnehmen, zeigt sich bei den Männern keine Korrelation bezüglich der Altersverteilung.

Der Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon Rangsummen-Test genannt) wird für unabhängige Stichproben verwendet und testet, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben (Alter < 50 Jahr vs. Alter \geq 50 Jahre) verschieden sind (s. Tab. 6). Die Voraussetzungen für einen t-Test für unabhängige Stichproben sind hier aufgrund des nicht normalverteilten Alters ebenfalls nicht erfüllt.

Frauen in der prämenopausalen Lebensphase wiesen deutlich höhere GH-Nadir-Werte auf als im postmenopausalen Lebensabschnitt, im Gegensatz zum Altersvergleich unter den männlichen Probanden lässt sich hier ein signifikanter Unterschied beobachten, wie in Abb. 7 und Tab. 7 dargestellt.

Abbildung 7: Vergleich der Altersgruppen innerhalb weiblicher Probanden mit dem GH-Nadir nach oGTT:

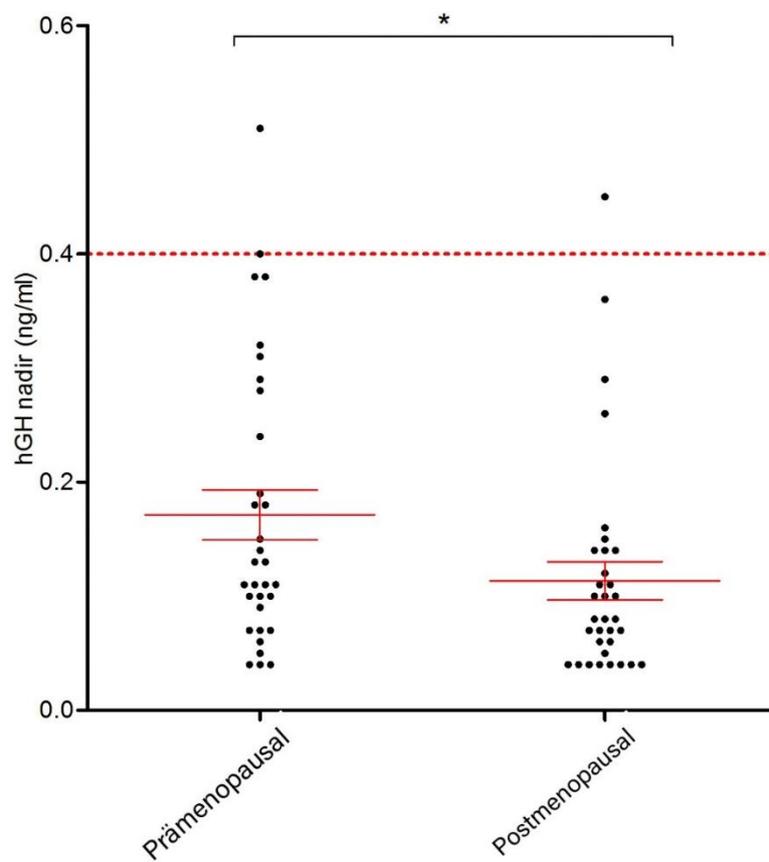


Tabelle 7: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

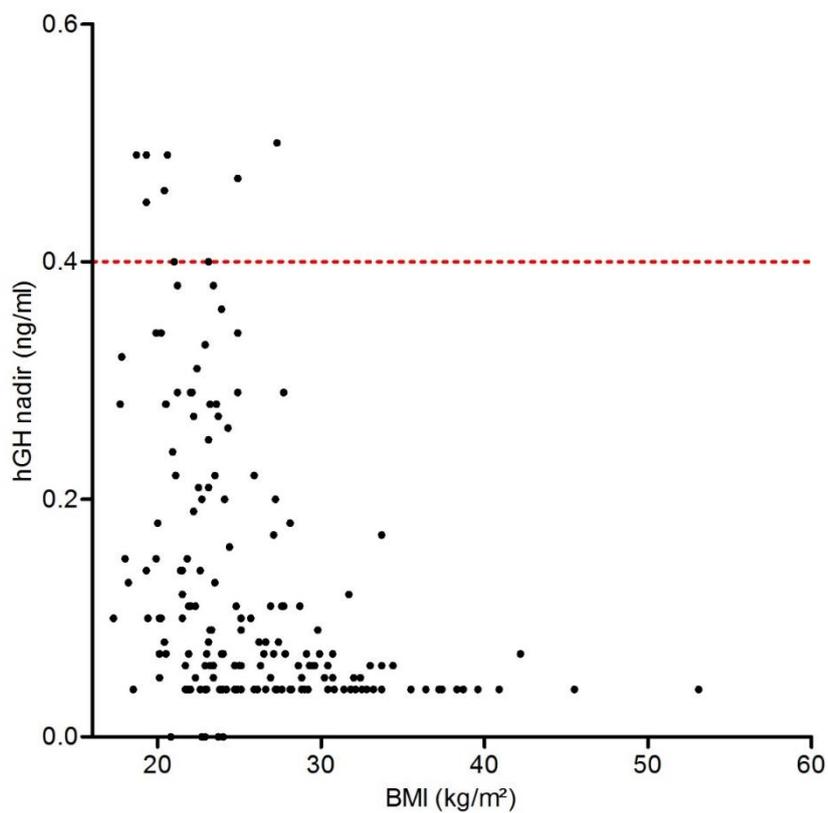
Unterschiede des GH-Nadirs bei Frauen vor und nach der Menopause				
Mann-Whitney-U-Test:				
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
p-Wert		0,0219		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja, Signifikant (*)		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
prämenopausal	36	0,12	0,17	0,12
postmenopausal	33	0,08	0,11	0,10
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		

Zusammengenommen mit den retrospektiven Daten der in der Einleitung erwähnten „PPSDiab“-Kohorte ergeben sich Hinweise darauf, dass bei Frauen nicht das Alter, sondern der Hormonstatus von größerer Relevanz ist. Dies wurde daher, wie oben genannt, in dem zweiten Teil der AcroCut-Kohorte weiter untersucht.

4.2.2 Überprüfung eines Einflusses des BMI

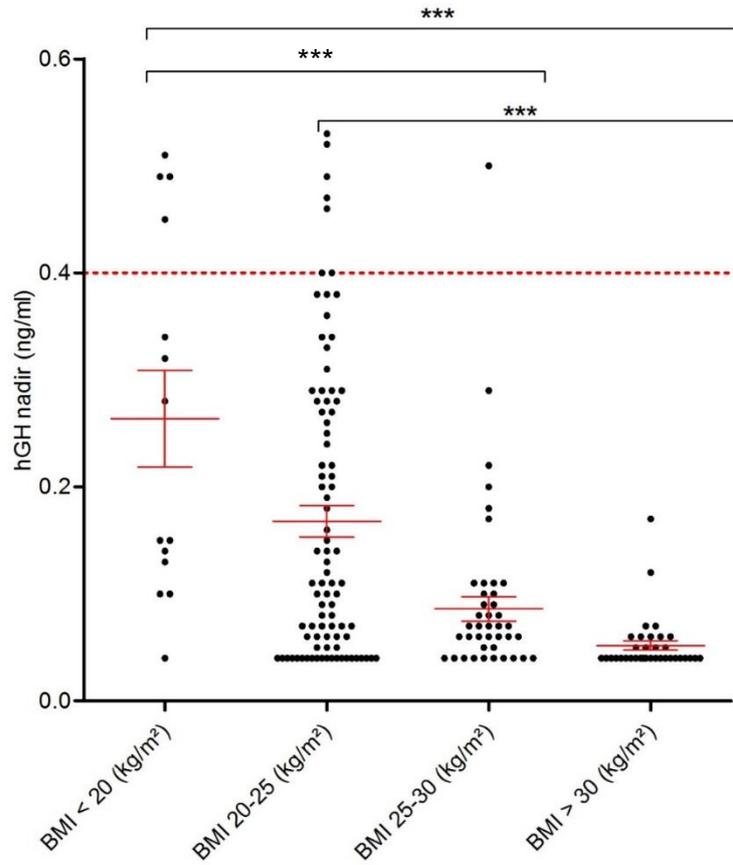
Nachdem der Einfluss des Alters ausgeschlossen werden konnte, wurde weiterhin ein eventueller Einfluss des BMI der Probanden auf den GH-Nadir-Wert untersucht, wie in Abb. 8 dargestellt.

Abbildung 8: Zusammenhang des BMI mit dem GH-Nadir unter allen Probanden:



Hierbei zeigt sich deutlich, dass bei Body-Mass-Indices im normalgewichtigen Bereich zwischen 20 und 25 kg/m² deutlich höhere GH-Nadir-Werte beobachtet werden als im übergewichtigen BMI-Bereich.

Abbildung 9: Einteilung aller Probanden in vier BMI-Gruppen im Vergleich mit dem GH-Nadir:



Wie Abb. 9 zu entnehmen, zeigt sich aufgeteilt in vier BMI-Gruppen ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich des GH-Nadire zwischen einem BMI der Kategorie „Untergewicht“ zu „Übergewicht“ (BMI < 20 kg/m² vs. 25-30 kg/m²) und zu einem BMI der Kategorie „Adipositas“ (< 20 kg/m² vs. > 30 kg/m²) sowie ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen einem BMI der Kategorie „Normalgewicht“ zu „Adipositas“ (20-25 kg/m² vs. > 30 kg/m²).

Tabelle 8: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Einteilung in vier BMI-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p -Wert	< 0,0001			
Verteilung	Gaußsche Annäherung			
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)	Ja			
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
BMI \leq 20 (kg/m ²)	10	0,15	0,22	0,14
BMI 20-25 (kg/m ²)	75	0,10	0,17	0,17
BMI 25-30 (kg/m ²)	43	0,06	0,09	0,09
BMI \geq 30 (kg/m ²)	32	0,04	0,05	0,08
Range (Spannweite)	0,04 – 0,98			
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:				
Grad der Signifikanz				
BMI < 20 kg/m ² vs. 20-25 kg/m ²	nicht signifikant			
BMI < 20 kg/m ² vs. 25-30 kg/m ²	sehr hoch signifikant (***)			
BMI < 20 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²	sehr hoch signifikant (***)			
BMI 20-25 kg/m ² vs. 25-30 kg/m ²	hoch signifikant (**)			
BMI 20-25 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²	sehr hoch signifikant (***)			
BMI 25-30 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²	nicht signifikant			

Kein signifikanter GH-Nadir-Unterschied zeigt sich im Vergleich vom BMI der Kategorie „Untergewicht“ zu „Normalgewicht“ (BMI < 20 kg/m² vs. 20-25 kg/m²) sowie im Vergleich vom BMI der Kategorie „Übergewicht“ zu „Adipositas“ (BMI 25-30 kg/m² vs. > 30 kg/m²) (Tab. 8).

Hier wurde sich für den Kruskal-Wallis Test (auch H-Test genannt) entschieden, da dieser für unabhängige Stichproben testet, ob sich die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Stichproben unterscheiden. Die Voraussetzungen für eine Varianzanalyse sind aufgrund des nicht normalverteilten BMI nicht erfüllt. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests wurde nur festgestellt, dass es signifikante Unterschiede gibt. Der Dunn's Mehrfachvergleichs-Test gibt anhand

paarweiser Mittelwertvergleiche Auskunft, welche Mittelwerte der Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden.

Beachtet werden muss hierbei, dass es sich in der Gruppe der Untergewichtigen mit einem BMI von $< 20 \text{ kg/m}^2$ um eine sehr kleine Probandenzahl von $n = 14$ handelt. Deshalb wurde im Folgenden eine Aufteilung in lediglich drei BMI-Gruppen vorgenommen, wie in Abb. 10 dargestellt.

Abbildung 10: Einteilung aller Probanden in drei BMI-Gruppen im Vergleich mit dem GH-Nadir:

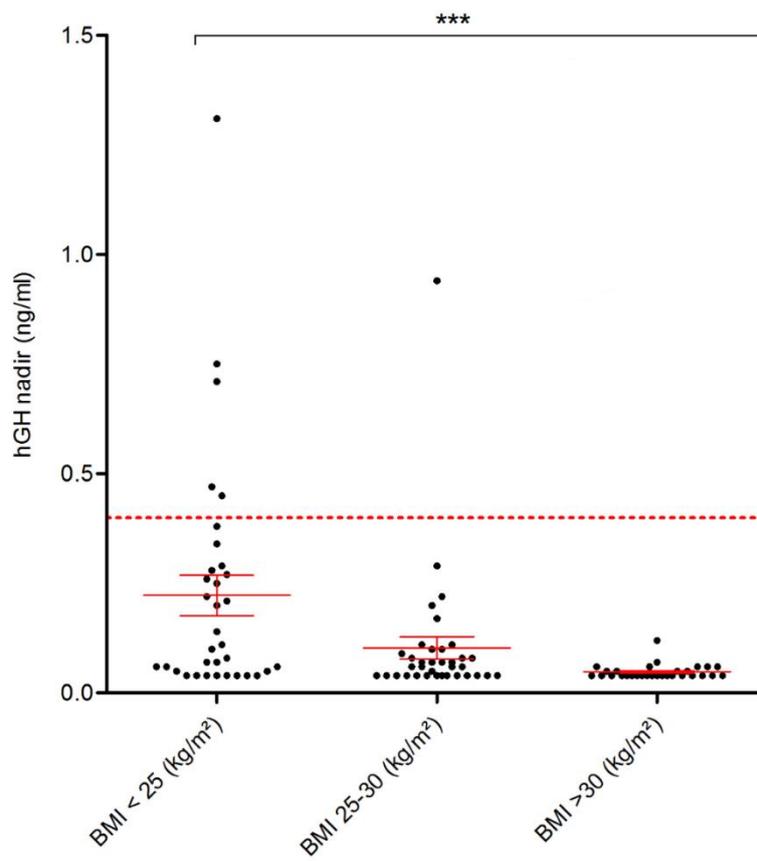


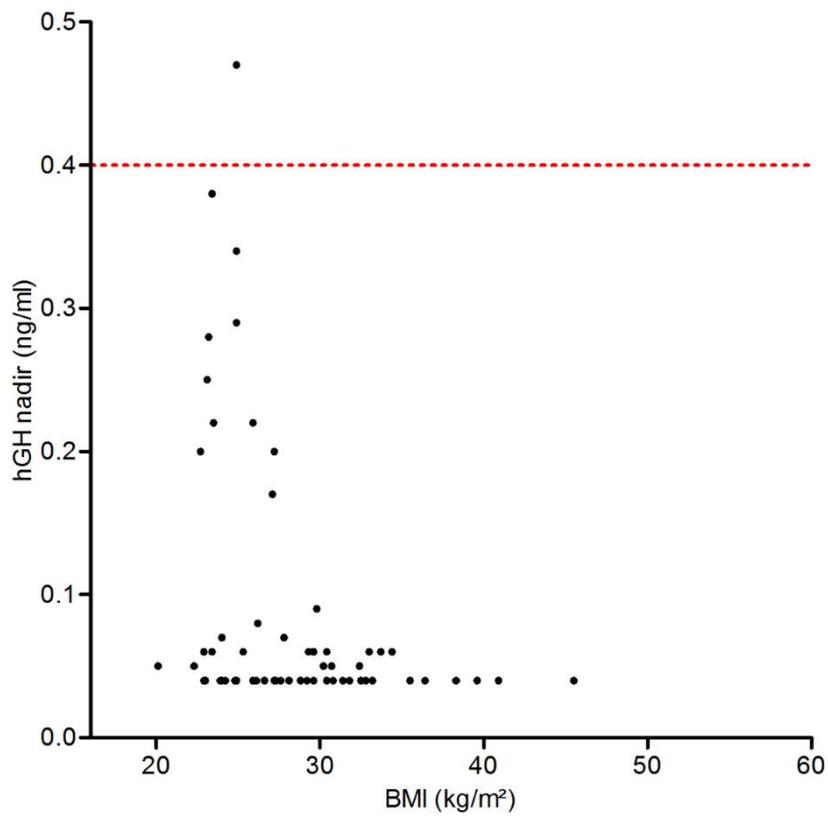
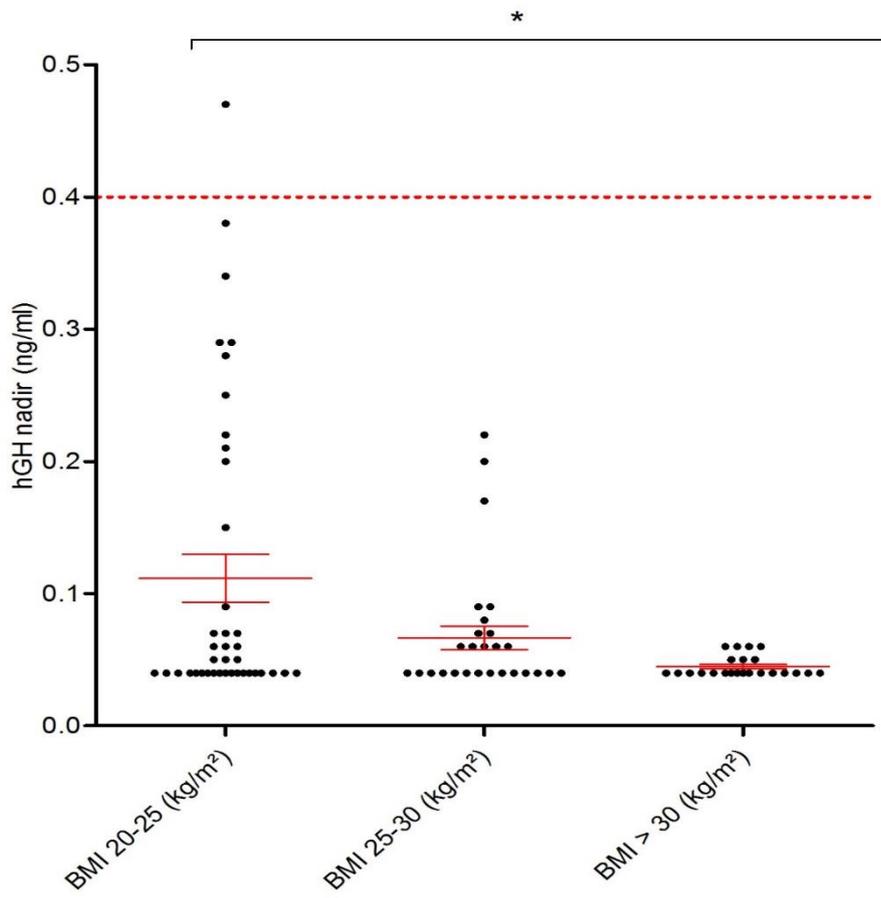
Tabelle 9: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Einteilung in drei BMI-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
p-Wert		< 0,0001		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
BMI < 25 (kg/m ²)	85	0,1	0,15	0,12
BMI 25-30 (kg/m ²)	43	0,06	0,08	0,06
BMI > 30 (kg/m ²)	32	0,04	0,05	0,02
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
BMI < 25 kg/m ² vs. 25 - 30 kg/m ²		signifikant (*)		
BMI < 25 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		sehr hoch signifikant (***)		
BMI 25-30 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		

In dieser Aufteilung von lediglich drei BMI-Gruppen wurden in jede BMI-Gruppe mindestens $n = 32$ Probanden eingeschlossen (s. Tab. 9).

Es zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich des GH-Nadirs zwischen der Gruppe der normal- und untergewichtigen Probanden (BMI < 25 kg/m²) und den adipösen Probanden (BMI > 30 kg/m²).

Auch hier wurde anschließend noch geschlechtsspezifisch unterteilt, im Folgenden werden zuerst die Männer betrachtet. In Abb. 11 ist ein Zusammenhang im xy-Plot erkennbar, in Abb. 12 folgt analog zur vorherigen Analyse eine Einteilung aller Männer in 3 BMI-Gruppen.

Abbildung 11: Zusammenhang des BMI mit dem GH-Nadir unter männlichen Probanden:**Abbildung 12: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller männlichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:**

Betrachtet man nur die männlichen Probanden und teilt diese nach BMI auf, so zeigt sich, dass hier in keinem der Gruppenvergleiche ein so signifikanter Unterschied zwischen den GH-Nadiren zu beobachten ist wie in der vorherigen Betrachtung unter Einbeziehung beider Geschlechter.

Lediglich der Vergleich der Extrema der BMI-Gruppen „normalgewichtig“ mit „stark übergewichtig“ zeigt einen leichtgradig signifikanten Unterschied, wie in Tab. 10 dargestellt.

Tabelle 10: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern unter Einteilung in drei BMI-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
p-Wert		0,041		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
BMI 20-25 (kg/m ²)	40	0,05	0,11	0,12
BMI 25-30 (kg/m ²)	29	0,04	0,07	0,05
BMI > 30 (kg/m ²)	23	0,04	0,04	0,01
Range (Spannweite)		0,04 – 0,59		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
BMI 20-25 kg/m ² vs. 25 - 30 kg/m ²		nicht signifikant		
BMI 20-25 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		signifikant (*)		
BMI 25-30 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		

Diese Erkenntnis legt den Verdacht nahe, dass der vorher beobachtete signifikante Unterschied hauptsächlich auf dem Anteil der weiblichen Probanden beruht. Diese Analyse wird später näher erläutert.

Vorerst wurde noch beobachtet, ob sich signifikante GH-Nadir-Unterschiede bei einer altersspezifischen Einteilung unter den Männern in drei BMI-Gruppen ergeben. Es folgt die Auswertung für Männer im Alter von unter 50 Jahren, wie in Abb. 13 dargestellt.

Abbildung 13: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller männlichen Probanden unter 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:

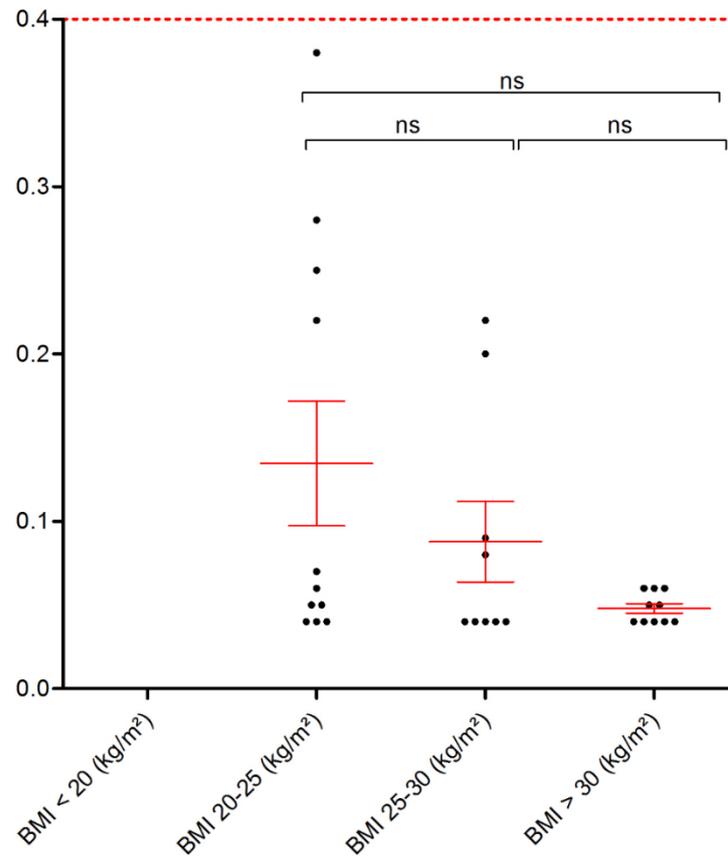


Tabelle 11: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern unter 50 Jahren unter Einteilung in drei BMI-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
p-Wert		0,2956		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Nein		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
BMI < 25 (kg/m ²)	30	0,05	0,10	0,09
BMI 25-30 (kg/m ²)	17	0,05	0,07	0,06
BMI > 30 (kg/m ²)	14	0,04	0,05	0,01
Range (Spannweite)		0,04 – 0,47		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
BMI < 25 kg/m ² vs. 25 - 30 kg/m ²		nicht signifikant		
BMI < 25 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		
BMI 25-30 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		

Es zeigt sich keine Signifikanz in den Unterschieden der GH-Nadire bei Männern unter 50 Jahren bei Einteilung in drei BMI-Gruppen (s. Tab. 11).

Analog folgt die Auswertung bei Männern im Alter von ab 50 Jahren unter Einteilung in drei BMI-Gruppen, s. Abb. 14.

Abbildung 14: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller männlichen Probanden ab 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:

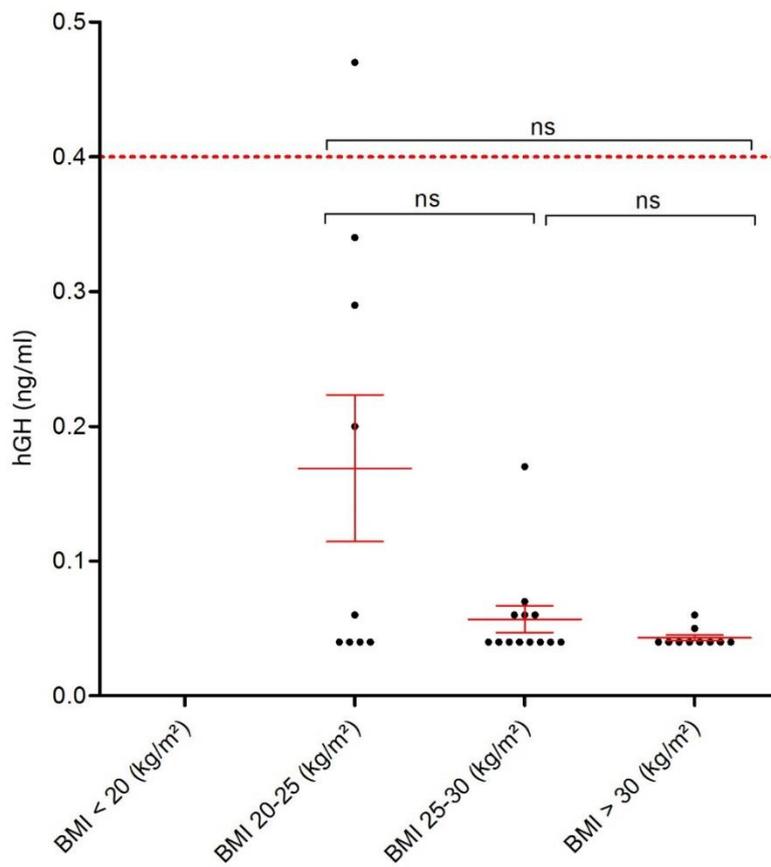


Tabelle 12: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern ab 50 Jahren unter Einteilung in drei BMI-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
<i>p</i> -Wert		0,1008		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
BMI < 25 kg/m ²	11	0,06	0,17	0,16
BMI 25 – 30 kg/m ²	11	0,04	0,06	0,04
BMI > 30 kg/m ²	9	0,04	0,04	0,01
Range (Spannweite)		0,04 – 0,59		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
BMI < 25 kg/m ² vs. 25 – 30 kg/m ²		nicht signifikant		
BMI < 25 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		
BMI 25 – 30 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		

Hier ist ebenso zu beobachten, dass sich bei den männlichen Probanden im Alter von ab 50 Jahren anhand des BMI keine signifikanten Unterschiede beobachten lassen (Tab. 12).

Analog zur vorherigen Betrachtung der Männer eingeteilt in drei BMI-Gruppen, folgt eine Einteilung aller Frauen in drei BMI-Gruppen, wie Abb. 15 zu entnehmen.

Abbildung 15: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

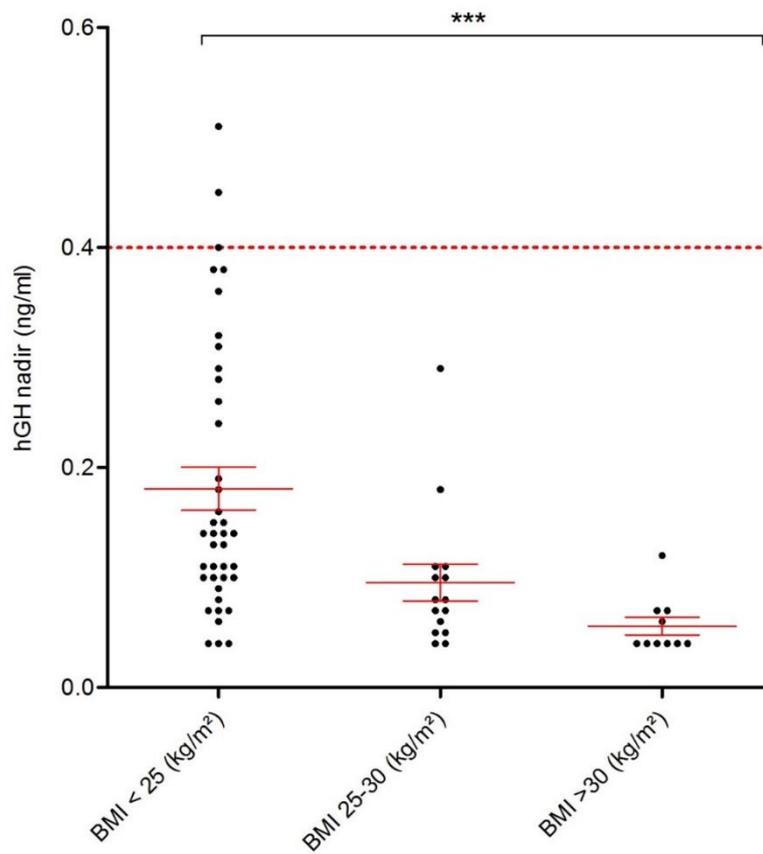


Tabelle 13: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Frauen unter Einteilung in drei BMI-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
<i>p</i> -Wert		< 0,0001		
Mediane signifikant unterschiedlich? (<i>p</i> < 0,05)		Ja		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
BMI < 25 kg/m ²	44	0,14	0,18	0,12
BMI 25 – 30 kg/m ²	15	0,08	0,10	0,06
BMI > 30 kg/m ²	10	0,04	0,06	0,03
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
BMI < 25 kg/m ² vs. 25 – 30 kg/m ²		signifikant (*)		
BMI < 25 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		sehr hoch signifikant (***)		
BMI 25-30 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		

Dabei zeigt sich ein sehr hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Extrema der normal- oder untergewichtigen Frauen (BMI < 25 kg/m²; n = 75) und den adipösen Frauen mit einem BMI von > 30 kg/m² (n = 12), s. Tab. 13.

Betrachtet man nur die postmenopausalen Frauen, zeigt sich diese Signifikanz des GH-Nadir-Unterschieds ebenso sehr deutlich, wie in Abb. 16 und Tab. 14 dargestellt.

Abbildung 16: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller postmenopausalen Frauen im Vergleich mit dem GH-Nadir:

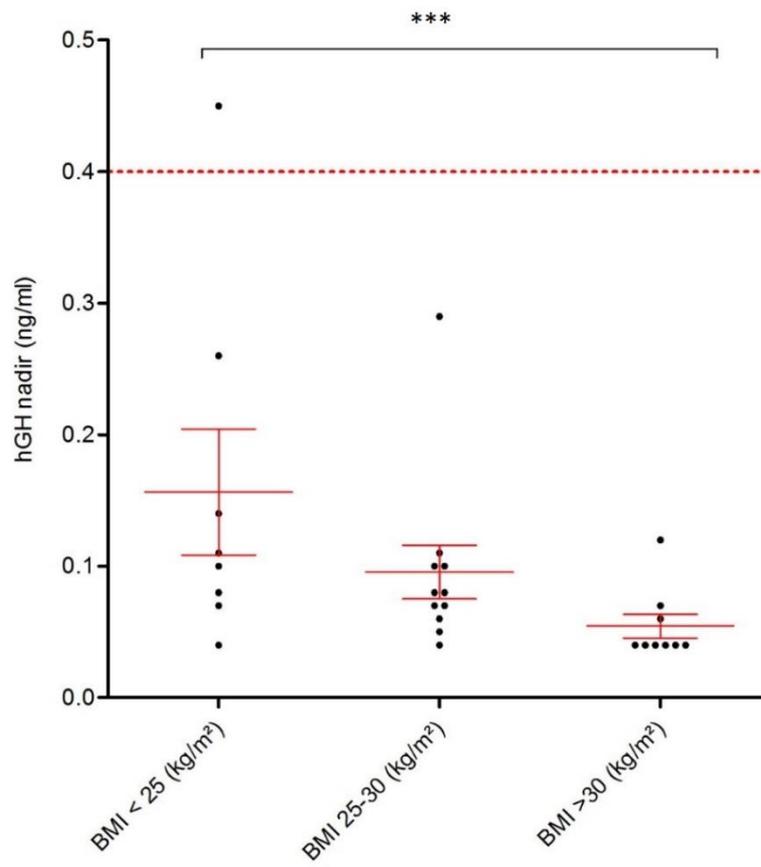


Tabelle 14: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei postmenopausalen Frauen unter Einteilung in drei BMI-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p-Wert		0,0011		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
BMI < 25 kg/m ²	13	0,14	0,17	0,12
BMI 25 – 30 kg/m ²	11	0,08	0,10	0,07
BMI > 30 kg/m ²	9	0,04	0,05	0,03
Range (Spannweite)		0,04 – 0,45		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
BMI < 25 kg/m ² vs. 25 – 30 kg/m ²		nicht signifikant		
BMI < 25 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		sehr hoch signifikant (***)		
BMI 25-30 kg/m ² vs. > 30 kg/m ²		nicht signifikant		

4.2.3 Überprüfung des Einflusses des Körperfettanteils

Im Folgenden wurde geschlechtsspezifisch und altersabhängig der GH-Nadir in Abhängigkeit vom Körperfettanteil in Prozent analysiert.

Die erste Abb. 17 zeigt eine Einteilung in drei Gruppen:

Abbildung 17: Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen innerhalb aller Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

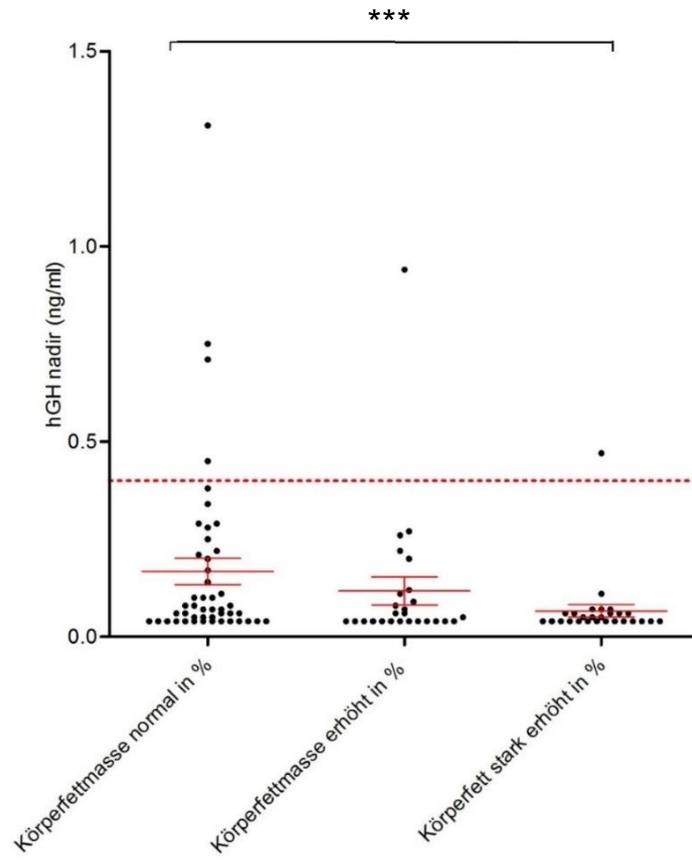


Tabelle 15: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Aufteilung aller Probanden in drei Körperfettanteil-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p-Wert		< 0,0105		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Körperfettanteil normal in %	108	0,08	0,13	0,12
Körperfettanteil erhöht in %	41	0,04	0,08	0,07
Körperfettanteil stark erhöht in %	12	0,04	0,07	0,09
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
Körperfettanteil normal in % vs. Körperfettanteil erhöht in %		hoch signifikant (**)		
Körperfettanteil normal in % vs. Körperfettanteil stark erhöht in %		sehr hoch signifikant (***)		
Körperfettanteil erhöht in % vs. Körperfettanteil stark erhöht in %		nicht signifikant		

Hier zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied der GH-Nadire der Probanden mit normalem Körperfettanteil im Vergleich zu den GH-Nadiren Probanden mit stark erhöhtem Körperfettanteil (s. Tab. 15). Kein signifikanter Unterschied hingegen zeigt sich bezüglich der GH-Nadire bei Probanden mit erhöhtem Körperfettanteil verglichen mit den GH-Nadiren bei Probanden mit stark erhöhtem Körperfettanteil.

Anschließend erfolgte eine Zusammenfassung in nur zwei Gruppen („Körperfettanteil erhöht“ und „Körperfettanteil stark erhöht“ wurden zu einer Gruppe zusammengefasst), wie in Abb. 18 dargestellt.

Abbildung 18: Einteilung in 2 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb aller Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

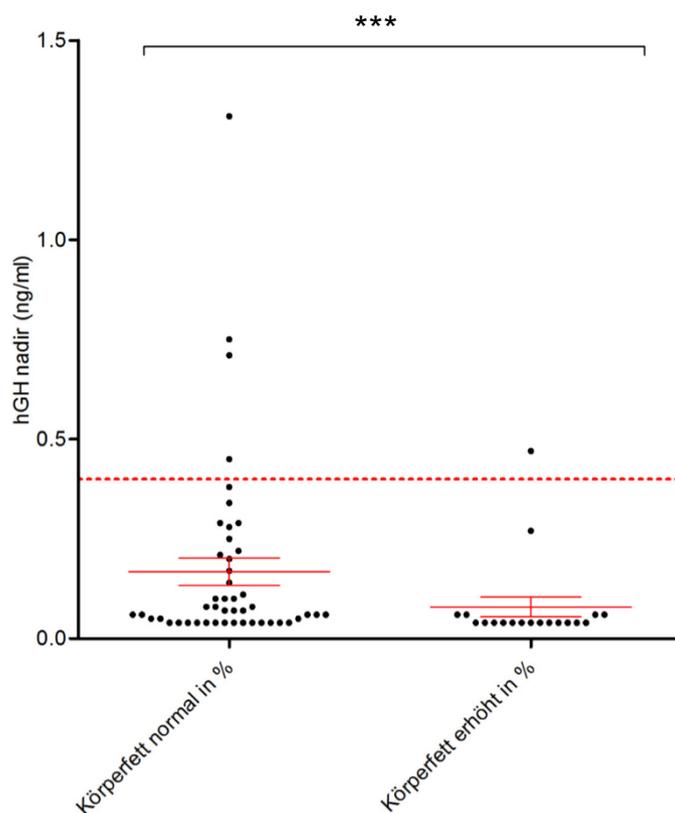


Tabelle 16: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Aufteilung aller Probanden in zwei Körperfettanteil-Gruppen				
Mann-Whitney-U-Test:				
<i>p</i> -Wert	0,0032			
Verteilung	Gaußsche Annäherung			
Mediane signifikant unterschiedlich? (<i>p</i> < 0,05)	Ja			
	Grad der Signifikanz			
Kf. normal in % vs. Kf. Erhöht in %	Sehr hohe Signifikanz (***)			
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Körperfettanteil normal in %	108	0,08	0,13	0,11
Körperfettanteil erhöht in %	53	0,04	0,07	0,07
Range (Spannweite)	0,04 – 0,98			

Hierbei zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied der GH-Nadire im Vergleich der Probanden mit normalem Körperfettanteil zu den Probanden mit erhöhtem Körperfettanteil (s. Tab. 16).

Weiterführend erfolgten die Analysen bzgl. einer eventuellen Relevanz des Geschlechtes. Es folgt zuerst die Untersuchung der männlichen Probanden bezüglich des Körperfettanteils, s. Abb. 19.

Abbildung 19: Einteilung in 3 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der männlichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

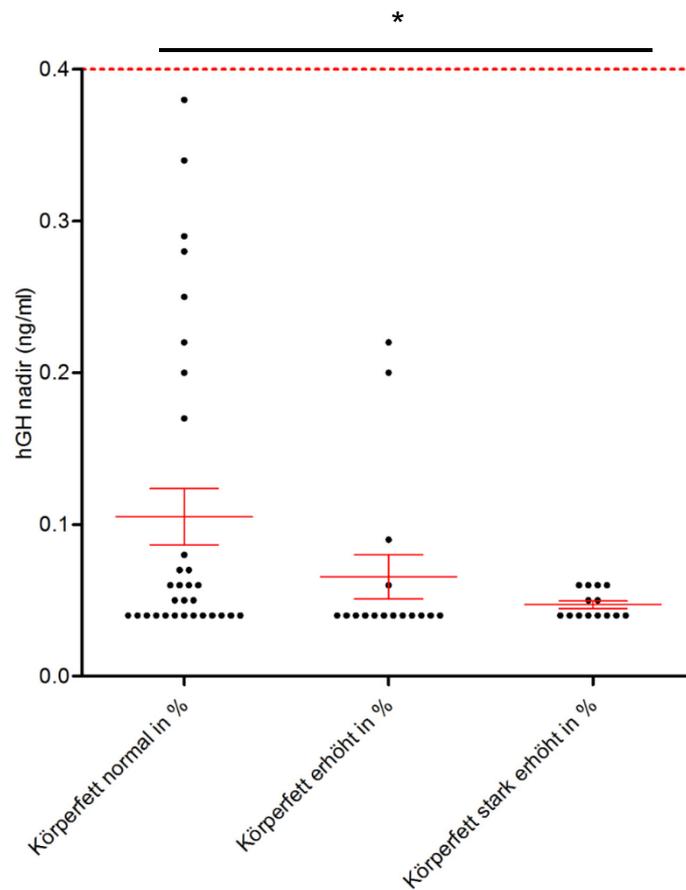


Tabelle 17: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Aufteilung männlicher Probanden in drei Körperfettanteil-Gruppen				
Mann-Whitney-U-Test:				
<i>p</i> -Wert		0,0165		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? (<i>p</i> < 0,05)		Ja		
Körperfettanteil normal in % vs. Kf. Erhöht in %		signifikant (*)		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Körperfettanteil normal in %	55	0,05	0,09	0,09
Körperfettanteil erhöht in %	22	0,04	0,05	0,04
Körperfettanteil stark erhöht in %	15	0,04	0,08	0,11
Range (Spannweite)		0,04 – 0,59		
Dunn's Mechfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
Kf. normal in % vs. Kf. erhöht in %		signifikant (*)		
Kf. normal in % vs. Kf. stark erhöht in %		nicht signifikant		
Kf. erhöht in % vs. Kf. stark erhöht in %		nicht signifikant		

Hierbei zeigt sich nur ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppe der Männer mit normalem Körperfettanteil zu erhöhtem Körperfettanteil (s. Tab. 17).

Ein hoch signifikanter Unterschied ist hingegen bei einer Einteilung in nur zwei Körperfettanteil-Gruppen zu beobachten. Dabei wurden die Gruppen „Körperfettanteil erhöht“ und „Körperfettanteil stark erhöht“ in eine Gruppe zusammengefasst, wie Abb. 20 und Tab. 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern unter Einteilung in zwei Körperfettanteil-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p-Wert		0,0052		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Kf. normal in %	55	0,05	0,09	0,09
Kf. erhöht in %	35	0,04	0,06	0,08
Range (Spannweite)		0,04 – 0,59		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
Kf. normal in % vs. Kf. Erhöht in %		hoch signifikant (**)		

Es folgte zur Untersuchung eines Alterseinflusses und des Körperfettanteils auf den GH-Nadir die weitere Einteilung der Männer in zwei Altersgruppen (wiederum unter 50 und ab 50 Jahren):

Abbildung 21: Einteilung in 3 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der männlichen Probanden unter 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:

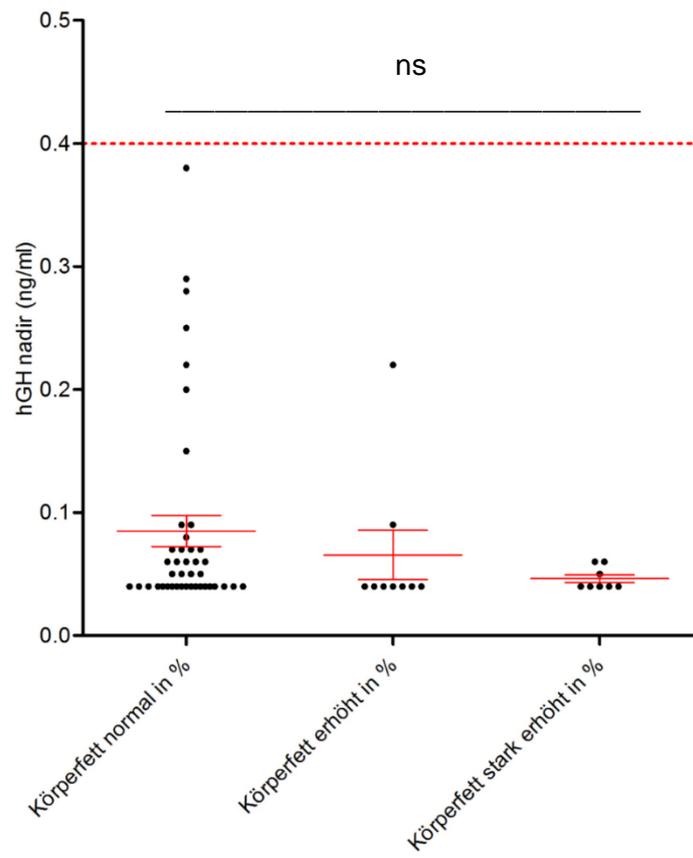


Tabelle 19: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern unter 50 Jahren unter Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p-Wert		0,1965		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Nein		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Kf. normal in %	43	0,05	0,85	0,08
Kf. Erhöht in %	9	0,04	0,07	0,06
Kf. Stark erhöht in %	9	0,04	0,05	0,01
Range (Spannweite)		0,04 – 0,47		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
Kf. normal in % vs. Kf. Erhöht in %		nicht signifikant		
Kf. Normal in % vs. Kf. Stark erhöht in %		nicht signifikant		
Kf. Erhöht in % vs. Kf. Stark erhöht in %		nicht signifikant		

Bei den unter 50-jährigen Männern zeigt sich bei Einteilung in 3 verschiedene Gruppen von Körperfettanteilen kein signifikanter Unterschied zwischen den GH-Nadiren (s. Tab. 19).

Es folgt die gleiche Analyse bei Männern ab 50 Jahren, s. Abb. 22.

Abbildung 22: Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen innerhalb der männlichen Probanden ab 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:

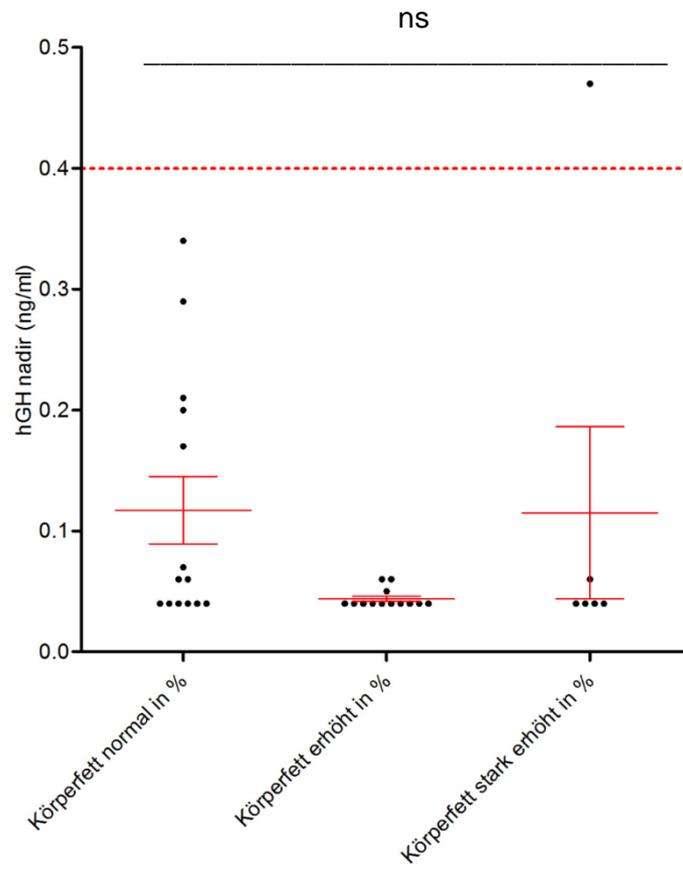


Tabelle 20: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern ab 50 Jahren unter Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p-Wert		0,0892		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Nein		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Kf. normal in %	14	0,06	0,12	0,10
Kf. Erhöht in %	12	0,04	0,04	0,01
Kf. Stark erhöht in %	5	0,04	0,12	0,17
Range (Spannweite)		0,04 – 0,47		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
Kf. normal in % vs. Kf. Erhöht in %		nicht signifikant		
Kf. Normal in % vs. Kf. Stark erhöht in %		nicht signifikant		
Kf. Erhöht in % vs. Kf. Stark erhöht in %		nicht signifikant		

Dieser Analyse sind ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den GH-Nadiren unter Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen bei Männern ab 50 Jahren zu entnehmen (s. Tab. 20).

Zu beachten sind jedoch die niedrigen Probandenzahlen, die ein Grund für die niedrige/fehlende Signifikanz sein könnten.

Es folgt kongruent die Analyse innerhalb der weiblichen Probanden, wie in Abb. 23 dargestellt.

Abbildung 23: Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen innerhalb der weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

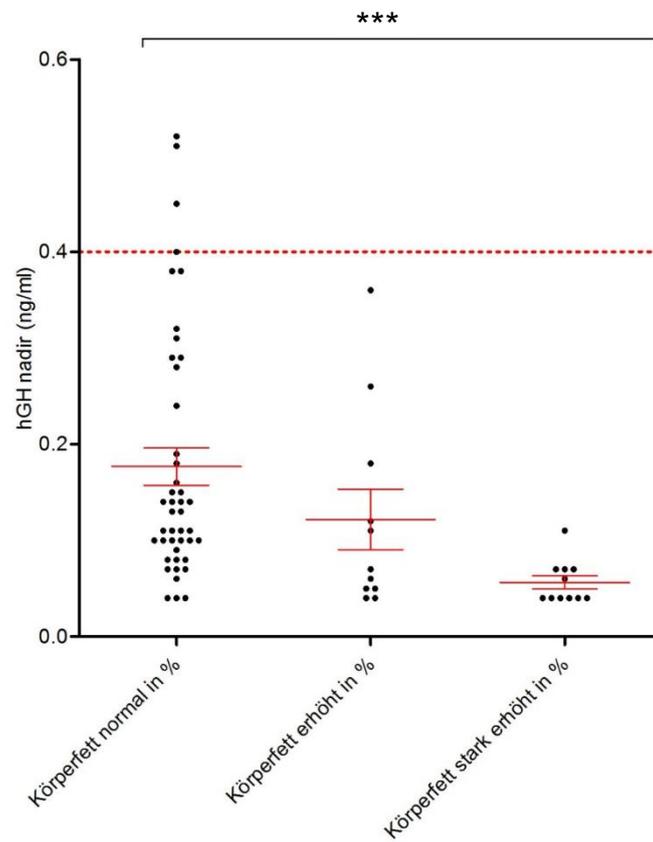


Tabelle 21: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Frauen unter Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p-Wert		0,0001		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Kf. normal in %	47	0,13	0,18	0,13
Kf. erhöht in %	10	0,07	0,12	0,10
Kf. stark erhöht in %	12	0,04	0,06	0,02
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:		Grad der Signifikanz		
Kf. normal in % vs. Kf. Erhöht in %		nicht signifikant		
Kf. normal in % vs. Kf. Stark erhöht in %		sehr hoch signifikant (***)		
Kf. Erhöht in % vs. Kf. Stark erhöht in %		nicht signifikant		

Betrachtet man, wie vorher angekündigt, den GH-Nadir in Abhängigkeit vom Körperfettanteil in Prozent, so fällt auf, dass sich eine stärker signifikante Korrelation bei den Frauen zeigt (s. Tab. 21). Hierbei zeigt sich sogar ein hoch signifikanter Unterschied im Vergleich der Frauen mit normalem Körperfettanteil zu den Frauen mit stark erhöhtem Körperfettanteil.

Aufgrund geringer Probandenzahlen in der Gruppe des erhöhten und stark erhöhten Körperfettanteils bei Frauen in Prozent ($n = 34$) wurde die Kohorte ebenfalls in lediglich zwei Gruppen unterteilt (normaler Körperfettanteil und erhöhter Körperfettanteil). Hierbei bestätigt sich der hoch signifikante Unterschied, s. Abb. 24 und Tab. 22.

Abbildung 24: Einteilung in zwei Körperfettanteil-Gruppen innerhalb der weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

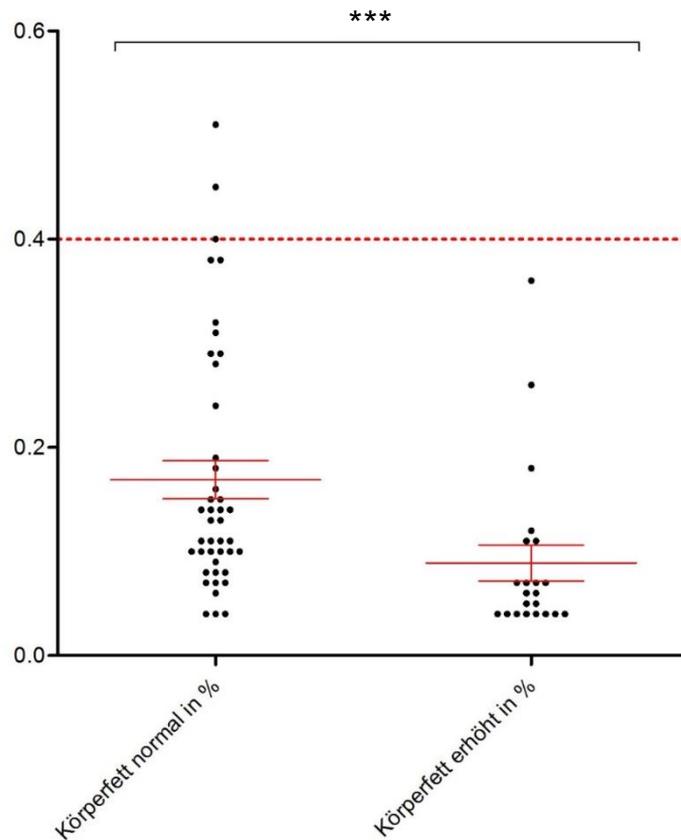


Tabelle 22: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Frauen unter Einteilung in zwei Körperfettanteil-Gruppen				
Kruskal-Wallis Test:				
p-Wert		0,0002		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Kf. normal in %	47	0,13	0,17	0,12
Kf. erhöht in %	22	0,06	0,09	0,08
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		
Dunn's Mehrfachvergleichs-Test:				
Kf. normal in % vs. Kf. Erhöht in %		sehr hoch signifikant (***)		

Eine weitere Einteilung der Frauen in prä- und postmenopausal bezüglich des Körperfettanteils beinhaltet innerhalb der von mir untersuchten Kohorte zu geringe Probandenzahlen. Auf diese Analyse bezieht sich die 2. AcroCut-Kohorte meiner Nachfolgerin.

4.2.4 Untersuchung des Einflusses der Waist-to-Height-Ratio

Um das als ungesund geltende, viszerale „Bauchfett“ (ugs.; s. Abschnitt 2.4) zu beurteilen, wurde die Waist-to-Height-Ratio berechnet. Eingeteilt in zwei Gruppen ergibt sich folgende in Abb. 25 dargestellte Verteilung:

Abbildung 25: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb aller Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

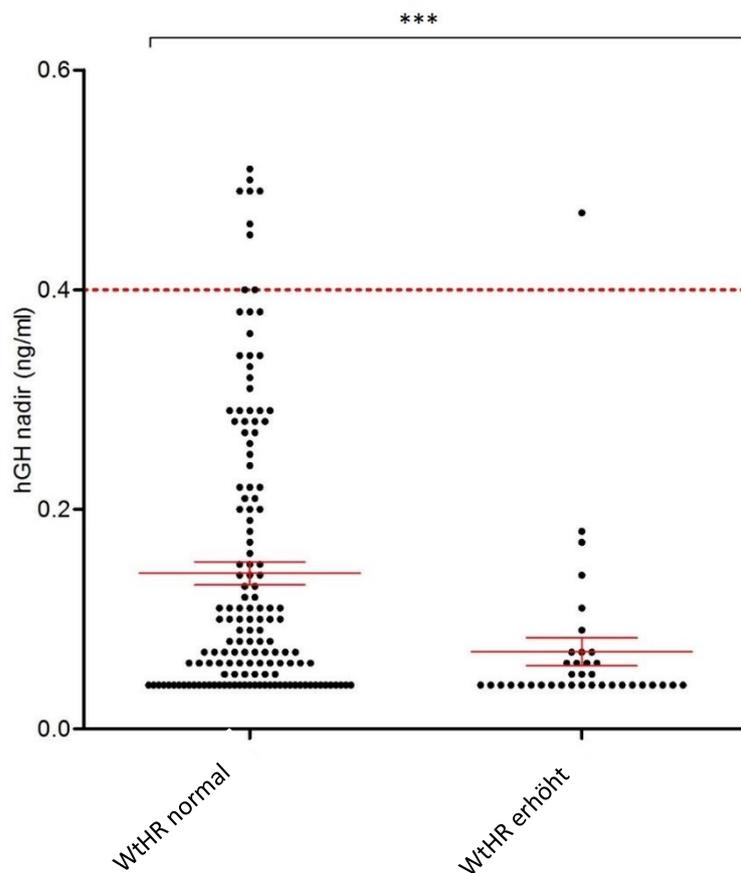


Tabelle 23: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs nach WtHR				
Mann-Whitney-U-Test:				
p -Wert		< 0,0001		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja; sehr hohe Signifikanz (***)		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Normale WtHR	130	0,08	0,14	0,16
Erhöhte WtHR	31	0,04	0,07	0,08
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		

Hierbei zeigt sich in der Einteilung in zwei Waist-to-Height-Ratio-Gruppen (normal und erhöht) ein sehr hoch signifikanter Unterschied bezüglich der GH-Nadire (s. Tab. 23).

Hier wurde wieder der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben gewählt, um zu testen, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben (Taillenumfang-Größen-Verhältnis normal vs. Taillenumfang-Größen-Verhältnis erhöht) verschieden sind. Die Voraussetzungen für einen t-Test für unabhängige Stichproben sind hier aufgrund des nicht normalverteilten Taillen-Größen-Verhältnisses ebenfalls nicht erfüllt.

Bei alleiniger Betrachtung der Männer zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied, wie Abb. 26 und Tab. 24 zu entnehmen.

Abbildung 26: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb der männlichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

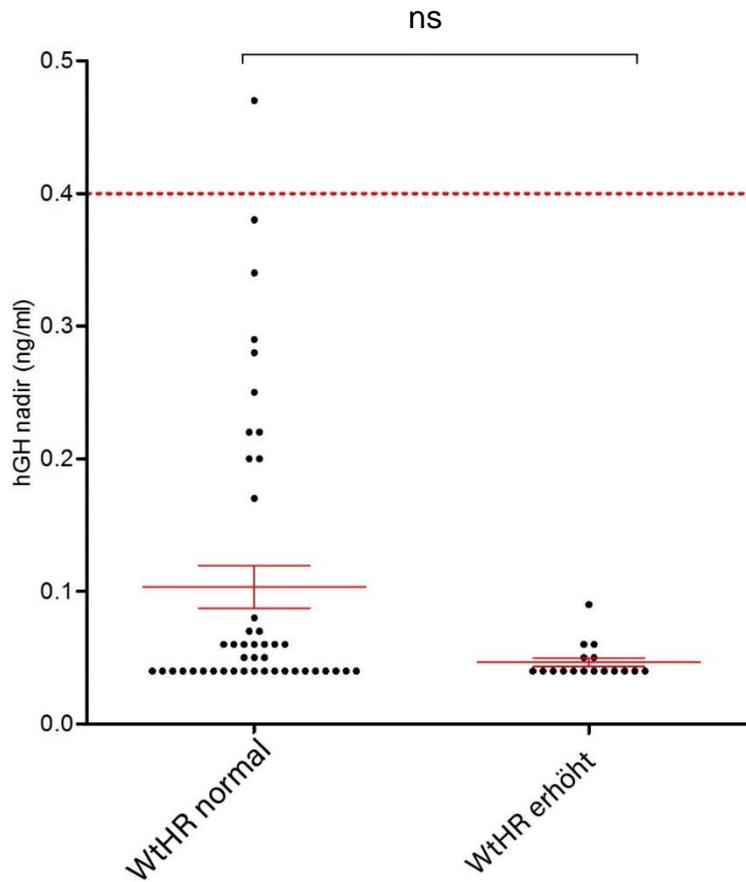


Tabelle 24: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Männern; nach WtHR				
Mann-Whitney-U-Test:				
<i>p</i> -Wert	0,0832			
Verteilung	Gaußsche Annäherung			
Mediane signifikant unterschiedlich? (<i>p</i> < 0,05)	Nein			
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
WtHR normal	67	0,04	0,09	0,08
WtHR erhöht	25	0,04	0,06	0,09
Range (Spannweite)		0,04 – 0,59		

Bei alleiniger Betrachtung der Frauen zeigt sich wiederum ein signifikanter Unterschied zwischen den GH-Nadiren beim Vergleich der Frauen mit normalem Taillenumfang-zu-Körpergröße-Verhältnis zu Frauen mit erhöhtem Verhältnis (s. Abb. 27 und Tab. 25).

Abbildung 27: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb der weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:

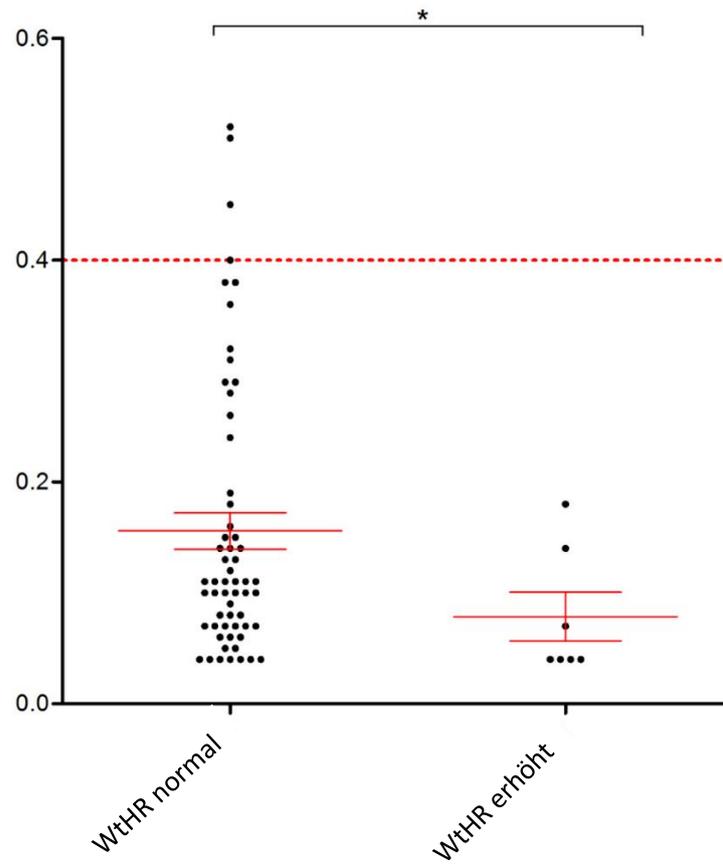


Tabelle 25: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei Frauen; nach WtHR				
Mann-Whitney-U-Test:				
<i>p</i> -Wert		0,0470		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? (<i>p</i> < 0,05)		Ja; signifikant (*)		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
WtHR normal	62	0,11	0,16	0,13
WtHR erhöht	7	0,04	0,079	0,06
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		

Zu beachten ist hierbei jedoch die sehr geringe Probandenzahl (*n* = 7) der Frauen mit erhöhtem WtHR (Taillenumfang zu Körpergröße-Verhältnis).

Äquivalent folgt die gleiche Analyse bei den postmenopausalen Frauen, wie in Abb. 28 dargestellt.

Abbildung 28: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb der postmenopausalen Frauen im Vergleich mit dem GH-Nadir

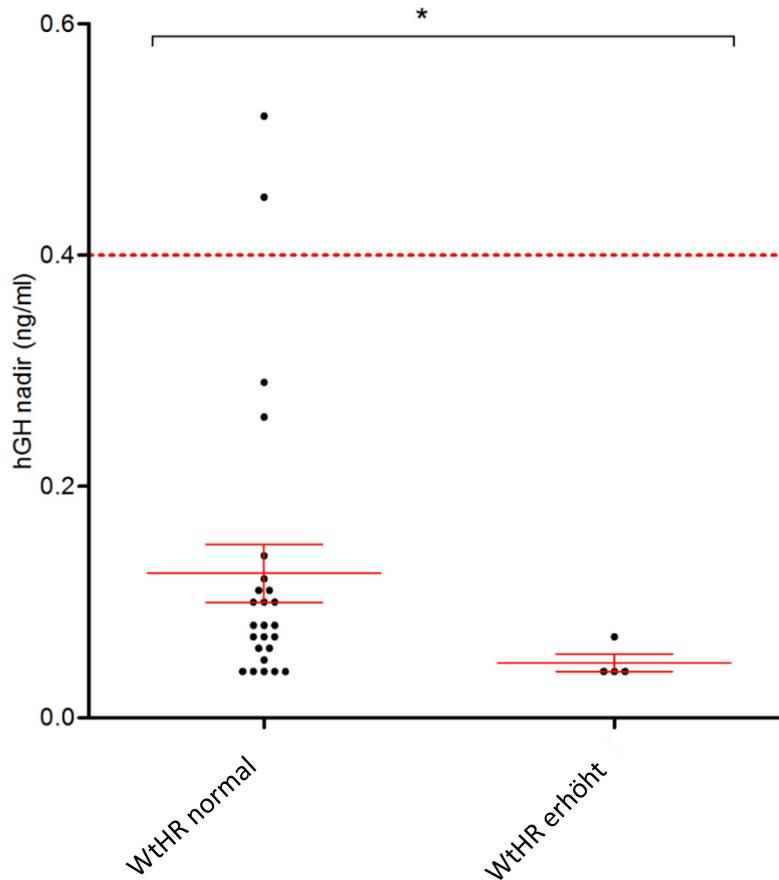


Tabelle 26: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs bei postmenopausalen Frauen; nach WtHR				
Mann-Whitney-U-Test:				
p-Wert		0,0373		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Ja; signifikant (*)		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
WtHR normal	29	0,08	0,12	0,11
WtHR erhöht	4	0,04	0,05	0,02
Range (Spannweite)		0,04 – 0,45		

Der signifikante Unterschied betrifft ebenso nur die postmenopausalen Frauen, allerdings sind hier die noch geringeren Probandenzahlen zu beachten (s. Tab. 26).

4.2.5 Überprüfung eines Einflusses einer gestörten Glukosetoleranz

Außerdem wurde untersucht, ob eine abnorme Nüchtern glukose und eine gestörte Glukosetoleranz zum Zeitpunkt der 120. Minute veränderte GH-Nadire hervorrufen.

Im Folgenden werden zuerst die GH-Nadire zwischen Probanden mit normalem Nüchternblutzucker und Probanden mit erhöhtem Nüchternblutzucker verglichen, wie Abb. 29 zu entnehmen.

Abbildung 29: Verteilung aller Probanden nach abnormalem Nüchternblutzuckers und GH-Nadir:

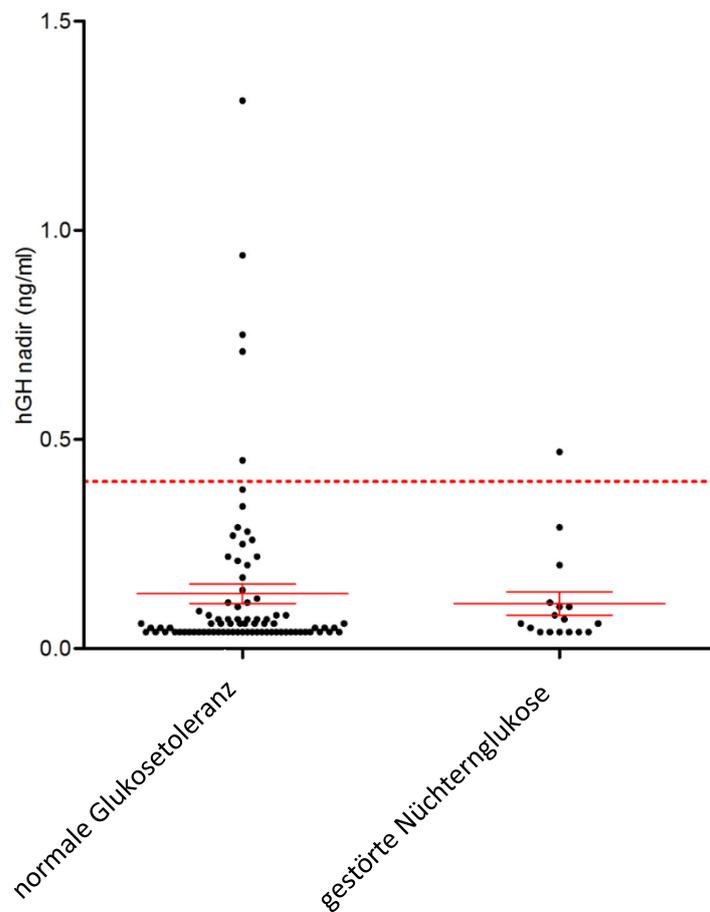


Tabelle 27: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs im Vergleich bei normaler Glukosetoleranz vs. Gestörte Nüchtern glukose				
Mann-Whitney-U-Test:				
<i>p</i> -Wert		0,6815		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Nein		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Normale Glukosetoleranz	141	0,06	0,11	0,10
Gestörte Nüchtern glukose	20	0,065	0,11	0,11
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		

Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den GH-Nadiren und einem gestörten Nüchternblutzucker (s. Tab. 27).

Es folgt analog der Vergleich der GH-Nadire zwischen Probanden mit normalen 2-Stunden-Blutzuckerwerten und Probanden mit erhöhten 2-Stunden-Blutzuckerwerten, s. Abb. 30.

Abbildung 30: Zusammenhang bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz mit dem GH-Nadir innerhalb aller Probanden:

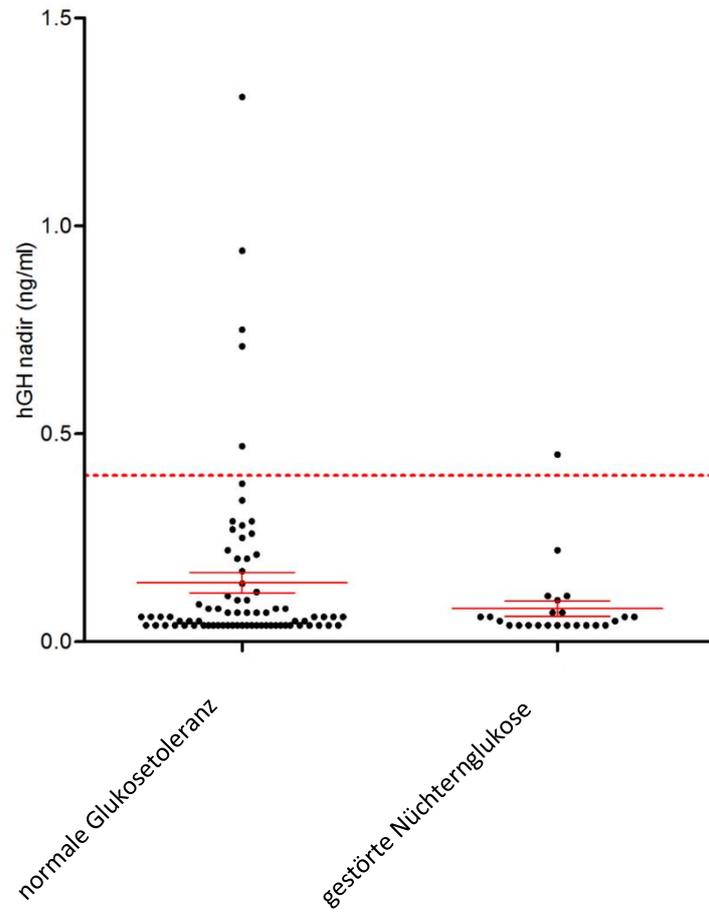


Tabelle 28: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen

Unterschiede des GH-Nadirs im Vergleich bei normaler Glukosetoleranz vs. gestörter Glukosetoleranz				
Mann-Whitney-U-Test:				
<i>p</i> -Wert		0,5007		
Verteilung		Gaußsche Annäherung		
Mediane signifikant unterschiedlich? ($p < 0,05$)		Nein		
	Anzahl	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Normale Glukosetoleranz	139	0,06	0,11	0,10
Gestörte Glukosetoleranz	22	0,06	0,09	0,11
Range (Spannweite)		0,04 – 0,98		

Der Vergleich der GH-Nadire zwischen Probanden mit normalem 2-Stunden-Blutzucker und Probanden mit erhöhtem 2-Stunden-Blutzucker zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen (s. Tab. 28).

5 Diskussion

Dieses Kapitel beschreibt die kritische Auseinandersetzung unserer Untersuchungsergebnisse im literarischen Kontext. Dabei bezieht sich Abschnitt 5.1 auf den GH-Nadir, Abschnitt 5.2 auf die Geschlechts- und Altersabhängigkeit, Abschnitt 5.3 auf den BMI, den Körperfettanteil und die Waist-to-Height-Ratio, Abschnitt 5.5 auf die verwendeten Messgeräte und Abschnitt 5.6 auf den oGTT und die gestörte Glukosetoleranz.

Zusammenfassend konnten in dieser Studie Einflussfaktoren auf die GH-Nadir-Konzentrationen bei gesunden Probanden dargestellt werden. Diese sind vorrangig der BMI, das Geschlecht und bei Frauen die Einnahme von oralen östrogenhaltigen Kontrazeptiva.

5.1 GH-Nadir

Die oben dargestellten Analyse-Ergebnisse können ein weiterer Anhaltspunkt dafür sein, dass eventuell eine Anpassung der aktuellen GH-Nadir-Cut-off-Werte, die in den Leitlinien für die Diagnose der Akromegalie angegeben sind, erfolgen sollte [56]. Bei den 102 von mir betreuten Probanden sowie bei allen 161 in die Kohorte eingeschlossenen gesunden Probanden liegen die GH-Nadir-Konzentrationen deutlich unter den aktuellen Cut-off-Werten. Die GH-Konzentrationen dieser Kohorte wurden ausschließlich mit einem heutzutage weit verbreiteten, automatisierten GH-Assay gemessen, der die aktuellen Konsensus Kriterien in Bezug auf Kalibrierung, Spezifität und Sensitivität erfüllt [33].

Eine Studie aus dem Jahr 2008 beschrieb bereits, dass angesichts der weit verbreiteten Verwendung von sehr empfindlichen Assays heutzutage der Cut-off-Wert auf 0,3 ng/ml gesenkt werden sollte [51]. Einige Patienten mit klinisch diagnostizierter Akromegalie und einer hohen IGF-I-Konzentration erreichten in der beschriebenen Studie einen GH-Nadir von unter 1 ng/ml während des oGTT, was zusätzlich für eine Anpassung der Cut-off-Werte auf niedrigere Werte spricht.

Einige Autoren haben bereits vorgeschlagen, unter Verwendung von Chemilumineszenz- oder fluorometrischen Assays mit sehr niedrigen Nachweisgrenzen (0,10 bis 0,30 ng/ml), den oGTT-Positivitätsgrenzwert von 1 ng/ml auf 0,30 ng/ml herunterzusetzen, wie bereits in der Einleitung beschrieben [50, 73].

Im Kontext der aktuellen Literatur zu der hier untersuchten Kohorte stellt sich ebenso eine Anpassungsbedürftigkeit des Cut-Off-Wertes heraus, jedoch gibt es in dieser Kohorte des Weiteren deutliche Hinweise auf eine noch spezifischere Anpassung unter besonderer Beachtung des Geschlechtes und des Body-Mass-Index [69]. So wiesen nur 12 % der in dieser Kohorte untersuchten Probanden mit einem BMI < 25 kg/m² (n=85) einen GH-Nadir-Konzentration von über 0,4 ng/ml auf. Im Gesamtdurchschnitt lag der GH-Nadir deutlich darunter.

Insgesamt stellten Nadire von über 0,4 ng/ml in unserer Studie eine Ausnahme dar. In 96 % der Fälle lagen die Nadire darunter.

Dies passt zu Vergleichsstudien, die den GH-Nadir bei Patienten mit Akromegalie, diagnostiziert durch klinische Befunde und erhöhtes IGF-I, untersuchten. Bei 50 % der Patienten mit Akromegalie wurde ein GH-Nadir von unter 1,0 ng/ml nachgewiesen, bei 30 % sogar unter 0,4 ng/ml, weshalb ein weiteres Herabsetzen der Cut-off-Werte empfohlen wurde [69].

Eine Studie aus dem Jahr 2017 beobachtete über 5 Jahre Probanden mit erhöhtem IGF-I und zusätzlichem GH-Nadir im oGTT von > 0,4 ng/ml, jedoch unter 1 ng/ml [52]. Es handelte sich dabei um eine im Vergleich zu der hier untersuchten Kohorte geringe Probandenzahl von n = 17. Ausschlusskriterien waren dabei Pubertät und Schwangerschaft. Die Ergebnisse zeigten, dass während der Erstbeurteilung lediglich ein Proband ein Mikroadenom der Hypophyse in der Magnetresonanztomographie aufwies. Der IGF-I-Wert dieses Probanden normalisierte sich zum Endzeitpunkt nach 5 Jahren spontan wieder. Bei den übrigen 16 Patienten wurde eine spontane Normalisierung von IGF-I ohne im MRT dargestelltes Mikroadenom in 4 Fällen beobachtet. In 12 Fällen zeigte sich der IGF-I-Wert nach 5 Jahren weiterhin erhöht. Unter diesen 12 Probanden entwickelte keiner einen klinischen Phänotyp der Akromegalie, ebenso wurden keine Erhöhung des IGF-I und kein Tumor in bildgebenden Verfahren nachgewiesen. Zwei der Patienten hatten im oGTT einen Nadir des GH von unter 0,4 ng/ml, während der Nadir des GH bei 10 Patienten zwischen 0,4 und 1 ng/ml blieb. Schlussfolgernd konnte durch diese Studie festgestellt werden, dass bei Probanden ohne Akromegalie ohne einen typischen klinischen Phänotyp, insbesondere bei jungen Erwachsenen und bei erwachsenen Frauen, das IGF-I oft leicht erhöht ist (unter Ausschluss anderer Ursachen für einen veränderten GH-Nadir). Laut dieser Studie könnte folglich ebenso ein erniedrigter GH-Nadir-Cut-Off-Wert von 0,4 ng/ml anstelle von 1 ng/ml für die Diagnosestellung unzureichend sein.

5.2 Geschlechts- und Altersabhängigkeit

Im Vergleich dieser Kohorte zu den in der Einleitung genannten Untersuchungen zeigen sich Parallelen in der Beobachtung von erhöhten GH-Nadir-Werten bei Frauen im Vergleich zu den GH-Nadir-Werten bei Männern [56, 72, 73]. Ebenso konnte in dieser Kohorte bestätigt werden, dass im Durchschnitt junge Erwachsene leicht höhere GH-Nadir-Werte zeigen als postmenopausale Frauen und Männer ab 50 Jahren. Deutlichere Unterschiede waren jedoch hinsichtlich des Geschlechts und des BMI zu beobachten.

Der Einfluss des Geschlechts war im prämenopausalen Alter deutlich, wohingegen nach den Wechseljahren kein Unterschied mehr zwischen Männern und Frauen beobachtet werden konnte.

Ebenso konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass das GH bei beiden Geschlechtern umgekehrt altersabhängig war ($p < 0,001$), und zwar mit höheren GH-Werten bei jüngeren Menschen, sowohl unter Männern als auch unter Frauen [57, 70].

Wie in Kapitel 2 beschrieben, ist zu beachten, dass in die Analysen der vorliegenden Kohorte nur postmenopausale Frauen mit einbezogen wurden. In die statistischen Auswertungen wurden die 10 untersuchten prämenopausalen Frauen nicht mit einbezogen. Daher muss betont werden, dass unsere Kohorte sich nur auf Einflussfaktoren der GH-Nadir-Cut-offs bei postmenopausalen, nicht bei prämenopausalen Frauen bezieht.

5.3 BMI, Körperfettanteil und Waist-to-Height-Ratio

Passend zum Einfluss des BMI zeigten sich auch anhand des individuellen Körperfettanteils und der Waist-to-Height-Ratio signifikante Unterschiede in den GH-Nadir-Werten. Die Idee, den Körperfettanteil und die Waist-to-Height-Ratio mit zu analysieren, kam daher, dass der BMI beispielsweise bei Sportlern stark erhöht sein kann, obwohl diese nicht fettleibig sind [90].

Dies liegt daran, dass der BMI nur Gesamtgewicht und Körpergröße berücksichtigt. Das viszerale Bauchfett gilt als großer Risikofaktor für metabolische Erkrankungen. Dieses wird durch die WtHR besser dargestellt als durch den BMI [91-93]. Daher verfolgt unsere Berücksichtigung der WtHR das Ziel, die zentrale Adipositas besser zu beurteilen, da diese stärker mit Mortalität und Diabetes-Mellitus Typ 2 assoziiert ist als der BMI [94]. Nachteil der Waist-to-Height-Ratio sind starke Messungenauigkeiten, je nach Untersucher [94, 95].

Ebenso wurde in der Literatur beschrieben, dass die Körperfettanteil-Messung mittels Bioimpedanzanalyse-Waage im Vergleich zum BMI weniger störanfällig gegenüber

Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht sein könnte [96, 97]. Die Körperfettanteil-Messung mittels Bioimpedanzanalyse ist jedoch fehleranfällig und zeigte keinen eindeutigen Vorteil gegenüber dem BMI in Hinsicht auf Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils.

Störfaktoren seien Hauttemperatur, Hautdurchblutung und die Verwendung unterschiedlicher Algorithmen zur Berechnung [94, 98]. Sicher dargestellt werden kann der tatsächliche Körperfettanteil nur mittels tomographischer Bildgebung, die im klinischen Alltag aufgrund der Strahlenbelastung (im Falle einer CT-Bildgebung) und dem hohen Kostenaufwand nicht etabliert ist [99].

In unseren Analysen zeigten sich bezüglich aller drei Einflussfaktoren (BMI, WtHR und Körperfettanteil mittels BIA) sehr stark signifikante Korrelationen zum GH-Nadir.

Zu berücksichtigen sind in unserer Analyse die teilweise relativ niedrigen Probandenzahlen, eventuelle Messungenauigkeiten und die ausführlichere Klassifizierung in viele verschiedene BMI-Gruppen im Gegensatz zu einer vergleichsweise ungenauen Einteilung in nur drei verschiedene Körperfettanteil-Gruppen sowie nur drei Waist-to-Height-Ratio-Gruppen.

Demzufolge hat jede der drei angewandten Methoden Vor- und Nachteile, sodass hieraus nicht abschließend geklärt werden kann, ob die Verwendung des BMI, des Körperfettanteils oder der Waist-to-Height-Ratio empfehlenswertesten ist. Hoch signifikant korrelierend zeigten sich alle drei, daher ist zu berücksichtigen, was im klinischen Alltag am praktikabelsten angewandt werden kann. Der BMI ist ein etablierter und einfach messbarer Index, der sich hierbei empfiehlt.

5.4 Limitierende Faktoren unserer Untersuchungen

Insgesamt wurden 165 gesunde Probanden untersucht, von denen 161 in der Auswertung berücksichtigt wurden. Einer wies stark erhöhtes IGF-I auf und wurde weiterhin zum Ausschluss einer Akromegalie untersucht, der andere unterlag einer multimedikamentösen Behandlung und galt nicht als gesund, weshalb er ausgeschlossen werden musste. Zwei weitere wurden aufgrund diabetischer Blutzuckerwerte ausgeschlossen und konnten daher ebenfalls nicht als gesund gewertet werden.

Pro BMI, Geschlecht und Altersklasse wurden jeweils mind. 10 Probanden eingeschlossen.

Die Rekrutierung erfolgte mittels Aushängen, ohne Vergütung und war für die Probanden mit einem Zeitaufwand von mindestens 5 Stunden verbunden, was zu Limitationen der Probandenzahlen führte. Insbesondere die Rekrutierung der Probandenklasse „BMI \geq 30“ verlief protrahiert.

Um zuverlässige Durchschnittswerte der GH-Sekretion nach oraler Glukosetoleranz-Testung zu erhalten, ist zu empfehlen, weitere Untersuchungen mit deutlich größeren Kohorten durchzuführen. Insbesondere die Gruppe der Frauen unter Einnahme östrogenhaltiger oraler Kontrazeption zeigte hier, dass der durchschnittliche GH-Nadir unter Einnahme von östrogenhaltiger oraler Kontrazeption (ugs. „Pille“) sich um knapp das Vierfache im Vergleich zu dem durchschnittlichen GH-Nadir unter allen anderen Probanden veränderte (0,36 ng/ml vs. 0,1 ng/ml).

Im literarischen Kontext konnte bereits gezeigt werden, dass die orale Östrogen-Aufnahme im Vergleich zur transdermalen Östrogen-Anwendung zu höheren GH-Konzentrationen führt [100]. Dieser Effekt ist höchstwahrscheinlich auf den First-Pass-Effekt in der Leber zurückzuführen, der zu einer verminderten IGF-I-Produktion in der Leber und folglich zu einer verminderten negativen Rückkopplungshemmung der GH-Sekretion führt [85]. Daher benötigen Frauen mit GH-Mangel und oraler östrogenhaltiger Kontrazeption im therapeutischen Ansatz höhere GH-Dosen, um den gleichen Anstieg von IGF-I zu erreichen als Frauen ohne östrogenhaltige orale Kontrazeption [101]. Dies zeigt, dass Östrogene bei der Regulierung der GH-Unterdrückung eine Rolle spielen. Die Östrogenbindung an hypothalamische und Hypophysen-Östrogenrezeptoren sowie die Östrogen-induzierte Reduktion der Somatostatinrezeptorexpression führen zu einer erhöhten GH-Sekretion der Hypophyse [85].

Um die These der erhöhten GH-Konzentrationen bei Frauen unter Einnahme östrogenhaltiger oraler Kontrazeption zu validieren, wurden diese in einer Folgestudie mit einer Kohorte von Frauen unterschiedlicher Hormonphasen und unterschiedlichen Alters und BMI gemessen.

Auch die anderen Probandengruppen zeigten eine Probandenzahl von mind. 10 mit übereinstimmendem Geschlecht, BMI als auch übereinstimmender Alterskategorie. Zudem wurden nur bestimmte Medikamenteneinnahmen durch die Einschlusskriterien abgelehnt (siehe Methoden – Unterabschnitt 3.2.1). Im Laufe der Studie fiel auf, dass die Einnahme von Medikamenten eventuell den GH-Nadir beeinflussen könnte. So unterlagen drei der Probanden mit einem GH-Nadir von über 0,4 ng/ml einer medikamentösen Therapie mit Betablockern. In der Literatur gibt es wenige Untersuchungen, die auf eventuell erhöhte GH-Konzentrationen unter Einnahme von Betablockern deuten [102, 103]. Dies sollte ebenso in Folgestudien weiter untersucht werden.

Limitierend ist zudem, dass die Altersgrenzen nur in unter und ab 50 Jahre bzw. prä- und postmenopausal eingeteilt waren. Diese Studie soll die GH-Nadire bei Erwachsenen darstellen, daher wurden in diese Studie laut Einverständniserklärung nur volljährigen Probanden eingeschlossen. Das GH ist jedoch bei heranwachsenden Menschen am höchsten [7, 79, 102].

Daher wäre es, um Referenzwerte für das GH festzulegen, wichtig, insbesondere minderjährige Probanden getrennt zu beobachten. In die Kohorte wurden zudem Probanden ab 18 einbezogen. Bei diesen fiel der GH-Nadir deutlich höher aus als bei älteren Probanden. Dies wirft die Frage auf, die GH-Nadir-Normwerte nicht vom Erwachsenenalter, sondern beispielsweise vom Ende der Wachstumsphase/Pubertät abhängig zu machen. Alternativ kann, ähnlich zu den IGF-I Referenzwerten, eine Tabelle je nach Alter in Betracht gezogen werden, bei der der durchschnittliche GH-Nadir für jedes einzelne Lebensjahr angegeben werden kann. Hierfür sind weitere Studien mit deutlich mehr Probanden aus allen Altersklassen nötig.

Außerdem gibt es neben dem untersuchten BMI, der Einnahme oraler östrogenhaltiger Kontrazeptiva, Körperfettanteil, Bauchumfang, Medikamenteneinnahme, Alter und Geschlecht höchstwahrscheinlich noch viele weitere Einflussfaktoren, die hier nicht untersucht wurden. In der Literatur gibt es Hinweise auf einen Einfluss von körperlichem Training, [104], Fastenperioden [105], genetischen Erkrankungen wie Turner-Syndrom [106], und Hypokortisolismus [107]. Diese Einflussfaktoren sollten ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden. Auch der Lebensstil, wie Rauchen, Bewegung pro Woche und Ernährung, könnten aufgrund ihrer metabolischen Relevanz eine Rolle spielen.

Der Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Serumkonzentration von GH konnte ansatzweise durch die orale Gabe von Glukose (oGTT) dargestellt werden. Allerdings kann dadurch der tatsächliche Glukoseumsatz, der sich individuell sehr unterschiedlich gestaltet, nur näherungsweise reproduziert werden. So ist zu vermuten, dass Probanden mit hoher Muskelmasse die gegebenen 75 g Glukose anders verstoffwechseln als Probanden mit geringer Muskel- und sehr hoher Fettmasse. In der Literatur gibt es Hinweise auf eine höhere Insulinsensitivität und Glukosetoleranz bei trainierten Personen [108-110]. Junge Personen neigen durch sportliches Training eher zu verbesserter Insulinsensitivität als ältere [111]. Auch die Häufigkeit des Zuckerkonsums im Alltag stellt einen Einflussfaktor auf die Verstoffwechslung der 75 g Glukose dar. So reagieren Menschen, die kaum Zucker zu sich nehmen, sensibler auf die 75 g Glukose, als Menschen, die täglich viel Zucker zu sich nehmen [112-114]. Zudem könnten neben der Glukose auch andere Nahrungsbestandteile wie Fettsäuren oder Proteine einen Einfluss auf den GH-Nadir haben.

Auch der Zeitpunkt der Messung der GH-Konzentration ist von Relevanz, da sie bei hypophysengesunden Probanden einer pulsatilen Ausschüttung unterliegt [80, 115]. Die beschriebenen Untersuchungen wurden bei allen Probanden einheitlich um 08:00 Uhr morgens begonnen. Der Proband sollte nüchtern erscheinen (8 Stunden kein Essen, 2 Stunden kein

Trinken) und morgens nicht Sport betrieben haben. Zuerst wurde der Körperfettanteil mittels Tanita-Bioimpedanzanalyse-Waage gemessen und der Bauchumfang gemessen, um 08:30 Uhr folgte anschließend die erste Blutentnahme, die einheitlichen 75 g Glukose wurden zu sich genommen und anschließend wurde halbstündlich Blut entnommen (bis Minute 120, dann noch einmalig bei Minute 180). Die Entnahmen erfolgten stets protokollgerecht, allerdings könnte dies im Alltag einer Arztpraxis bei Patienten anders verlaufen. Die Zeit von 08:00 Uhr bzw. 08:30 Uhr ist für den klinischen Alltag bei niedergelassenen Arztpraxen realistisch, allerdings ist es schwer, die morgendliche Bewegung komplett zu vermeiden.

5.5 oGTT und gestörte Glukosetoleranz

Eine gestörte Glukosetoleranz per se ist bedingt durch eine Insulinresistenz bzw. durch eine verminderte Insulinsensitivität. Demzufolge wird der Blutzucker nicht adäquat reguliert und die körpereigene Glukosefreisetzung aus der Leber wird nicht adäquat reduziert. Bei Menschen mit Akromegalie liegt häufig eine Glukosetoleranzstörung vor, die Ursache liegt hier in einer Insulinresistenz [7].

Um in dieser Studie den Einfluss des Glukose- und Insulinspiegels auf den GH-Nadir festzuhalten, wurden zu jedem Blutentnahme-Zeitpunkt der Blutzucker- und der Insulinspiegel bestimmt. In der Auswertung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen gestörter Glukosetoleranz bzw. abnormem Nüchternblutzucker und den GH-Nadiren. Auch die insgesamt vier aufgrund von Diabetes ausgeschlossenen Probanden zeigten allesamt keinen erhöhten GH-Nadir.

Dies stimmt mit den Erkenntnissen anderer Studien im literarischen Kontext überein. Dort wurde beschrieben, dass der oGTT auch bei Diabetikern sicher anwendbar ist und die Unterdrückung von GH sich übereinstimmend mit der Vergleichsgruppe ohne Diabetes zeigt. Dennoch wird empfohlen, den Diabetes vorab gut einzustellen, um die Probanden nicht dem Risiko einer hyperosmolaren Entgleisung auszusetzen [116]. Die Übereinstimmung wurde dabei anhand einer Vergleichsstudie mit Probanden ohne gestörte Glukosetoleranzen geprüft, wobei eine adäquate GH-Unterdrückung dadurch definiert wurde, dass der Nadir unterhalb des für die Stichprobe von 200 normoglykämischen Probanden festgelegten Grenzwerts lag ($< 0,25$ ng/ml für Männer, $< 0,74$ ng/ml für Frauen vor der Menopause und $< 0,5$ ng/ml für Frauen nach der Menopause). Diese Stichprobe unterstützt somit ebenso unsere These, die GH-Nadir-Cut-off-Werte individuell anzupassen.

In einer weiteren als Beispiel herangezogenen Studie aus dem Jahre 2019 wurde zudem ein möglicher Einfluss einer gestörten Glukosetoleranz bei Probanden mit und ohne bestätigte Akromegalie verglichen. Dabei wurde ebenso bestätigt, dass unter Verwendung eines hochempfindlichen GH-Assays ein GH-Nadir $\geq 0,4$ ng/ml während des OGTT-GH-Suppressionstests zur Diagnose der Akromegalie bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz verwendet werden kann [117].

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie konzentriert sich auf Einflussfaktoren des GH-Nadirs während des oGTT. Zur Untersuchung von Einflussfaktoren des GH-Nadirs für das 22 kDa GH wurden 161 gesunde Probanden in die Kohorte eingeschlossen.

Aufgrund früherer Untersuchungen, die die Auswirkungen des BMI auf den GH-Nadir bei prämenopausalen Frauen belegen, wurden nach BMI 40 Frauen und 62 Männer mit normaler Hypophysenfunktion und aller Altersklassen randomisiert. Ebenso analysiert wurden die Auswirkungen des Alters, des BMI (Body Mass Index), der Waist-to-Height-Ratio (Verhältnis von Taille zu Größe), des Körper-Fettgehalts und einer gestörten Glukosetoleranz.

Weiterhin wurden die GH-Nadire je nach Einflussfaktor bestimmt.

Derzeit werden Cut-offs des GH-Nadirs von 1,0 oder 0,4 ng/ml empfohlen; gemessen mit modernen, hochempfindlichen GH-Assays.

Es fällt auf, dass, bei Messung mit dem für die 22 kDa GH Isoform spezifischen IDS-iSYS Assay, der Nadir in allen Gruppen deutlich unter 0,4 ng/ml lag. Es zeigten sich hier nur wenige Ausnahmen. Diese Ausnahmen bildeten Probanden mit Betablocker-Einnahme oder unter Einnahme von oraler hormoneller Verhütung (4 von 10 mit erhöhtem Nadir).

Bei den Ergebnissen der 161 gesunden Probanden lag dabei kein GH-Nadir über 1,0 ng/ml.

Bei 96 % der 161 Probanden lag der GH-Nadir $\leq 0,4$ ng/ml (91 % $< 0,3$ ng/ml, 83 % $\leq 0,2$ ng/ml und 69 % $\leq 0,1$ ng/ml). Der Median der Probanden lag bei 0,05 ng/ml (Mittelwert 0,12 ng/ml, Standardabweichung 0,04).

Einen besonders niedrigen Nadir zeigten männliche Studienteilnehmer mit einer erhöhten Waist-to-Height-Ratio: Hier lag der Nadir bei 94 % der Studienteilnehmer unter 0,07 ng/ml.

Bei männlichen Studienteilnehmern mit normaler Waist-to-Height-Ratio zeigten 94 % einen Nadir von unter 0,3 ng/ml.

In der Gruppe aller Studienteilnehmer haben 91 % der Probanden mit erhöhter Waist-to-Height-Ratio einen Nadir von unter 0,09 ng/ml. 88 % aller Probanden mit normaler Waist-to-Height-Ratio haben einen Nadir von unter 0,3 ng/ml. Somit weisen im Durchschnitt schlanke Menschen einen höheren Nadir auf als übergewichtige.

In allen Geschlechts- und Altersgruppen war der BMI der wichtigste Einflussfaktor. Dabei wurden niedrigere GH-Nadire bei Probanden mit höherem BMI gemessen. Während das Alter keinen Einfluss hatte, zeigten Männer signifikant niedrigere mittlere GH-Nadire im Vergleich zu Frauen (0,09 ng/ml vs. 0,14 ng/ml, $p < 0,0001$). Prämenopausale Frauen mit östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva ($n = 10$) hatten signifikant höhere mittlere GH-Nadire (0,36 ng/ml) im Vergleich zu Frauen, die keine östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva einnahmen.

Die hier analysierten Daten aus der Kohorte von 161 eingeschlossenen Hypophysen-gesunden Probanden deuten darauf hin, dass bei dem GH-Suppressions-Test bei den meisten Menschen Werte erreicht werden, die weit unter den in den aktuellen klinischen Richtlinien angegebenen Konzentrationen liegen.

Diese Daten könnten mithilfe weiterer Studien bei der Akromegalie-Diagnostik mit einbezogen werden, um in Zukunft den BMI und das Geschlecht in die Nadir-Cut-off-Werte nach GH-Suppression mit einzubeziehen. Dabei lassen sich die drei größten Einflussfaktoren des Geschlechts, des Body-Maß-Index und bei Frauen die Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva leicht in die klinische Untersuchung integrieren, sodass eine Cut-off-Werte-Tabelle mit Berücksichtigung dieser Faktoren erstellt werden könnte (ähnlich den altersabhängigen IGF-I-Grenzwerten). Dadurch könnten die diagnostische Sensitivität und Spezifität verbessert werden.

Dabei sollte berücksichtigt werden, dass vor der Erstellung neuer GH-Cut-off-Werte anhand der untersuchten Einflussfaktoren weitere prospektive Studien erfolgen müssen. Zur Validierung müssen insbesondere Probanden mit Akromegalie miteinbezogen werden.

Die wichtigsten Einflussfaktoren sind resümierend der BMI und die Waist-to-Height-Ratio, folgend der Körperfettanteil und darauffolgend das Geschlecht. Bei Frauen stellt zudem die Einnahme von östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva einen weiteren sehr starken Einflussfaktor dar, der in einer nachfolgenden Kohorte weiter untersucht wird.

7 Literaturverzeichnis

1. Baumann, G., *Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins*. *Endocr Rev*, 1991. 12(4): p. 424-49.
2. Biller, B.M. and M. Sheppard, *The Network for the Enhancement of Endocrinology and Oncology Knowledge: a case-based consideration of current practice in Cushing's disease and acromegaly*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009. 23 Suppl 1: p. S1-4.
3. Takahashi, Y., *Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver*. *Endocr J*, 2012. 59(11): p. 955-62.
4. Timsit, J., et al., *Growth hormone and insulin-like growth factor-I stimulate hormonal function and proliferation of thymic epithelial cells*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 75(1): p. 183-8.
5. Ueland, T., *GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro*. *Eur J Endocrinol*, 2005. 152(3): p. 327-32.
6. van der Lely, A.J., et al., *Development of ACRODAT((R)), a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly*. *Pituitary*, 2017. 20(6): p. 692-701.
7. Allolio, B.S., Heinrich M., *Praktische Endokrinologie*. Akromegalie, ed. J. Schopohl. 2010: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
8. Bazan, J.F., *Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990. 87(18): p. 6934-6938.
9. Pantel, J., et al., *Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution*. *J Biol Chem*, 2000. 275(25): p. 18664-9.
10. Barton, D.E., et al., *Chromosome mapping of the growth hormone receptor gene in man and mouse*. *Cytogenetic and Genome Research*, 1989. 50(2-3): p. 137-141.
11. Leung, D.W., et al., *Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression*. *Nature*, 1987. 330(6148): p. 537-43.
12. Cunningham, B.C., et al., *Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule*. *Science*, 1991. 254(5033): p. 821-5.
13. Brooks, A.J., et al., *Mechanism of Activation of Protein Kinase JAK2 by the Growth Hormone Receptor*. *Science*, 2014. 344(6185): p. 1249783.
14. Frank, S.J., *Growth hormone signalling and its regulation: Preventing too much of a good thing*. *Growth Hormone & IGF Research*, 2001. 11(4): p. 201-212.
15. Zhu, T., et al., *Signal transduction via the growth hormone receptor*. *Cellular Signalling*, 2001. 13(9): p. 599-616.
16. BAUMANN, G., et al., *A Specific Growth Hormone-Binding Protein in Human Plasma: Initial Characterization**. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1986. 62(1): p. 134-141.
17. Herington, A.C., S. Ymer, and J. Stevenson, *Identification and characterization of specific binding proteins for growth hormone in normal human sera*. *The Journal of Clinical Investigation*, 1986. 77(6): p. 1817-1823.
18. Wang, X., et al., *Metalloprotease-mediated GH receptor proteolysis and GHBP shedding. Determination of extracellular domain stem region cleavage site*. *J Biol Chem*, 2002. 277(52): p. 50510-9.
19. Zhang, Y., et al., *Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) is a growth hormone binding protein (GHBP) sheddase: the metalloprotease TACE/ADAM-17 is*

- critical for (PMA-induced) GH receptor proteolysis and GHBP generation.* Endocrinology, 2000. 141(12): p. 4342-8.
20. Jaffe, C.A., et al., *Growth hormone secretion pattern is an independent regulator of growth hormone actions in humans.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. 283(5): p. E1008-15.
 21. Shetty, K.R. and E.H. Duthie, Jr., *Anterior pituitary function and growth hormone use in the elderly.* Endocrinol Metab Clin North Am, 1995. 24(2): p. 213-31.
 22. Fisker, S., J.O. Jorgensen, and J.S. Christiansen, *Variability in growth hormone stimulation tests.* Growth Horm IGF Res, 1998. 8 Suppl A: p. 31-5.
 23. Ganong, W.F., *Lehrbuch der medizinischen Physiologie: die Physiologie des Menschen für Studierende der Medizin und Ärzte.* 2013: Springer-Verlag.
 24. Jones, J.I. and D.R. Clemmons, *Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions.* Endocr Rev, 1995. 16(1): p. 3-34.
 25. Miyachi, Y., F. Yakushiji, and T. Terazono, *[Synthesis and regulation of growth hormone secretion].* Nihon Rinsho, 1993. 51(10): p. 2585-91.
 26. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer, J., A. Ribeiro-Oliveira, Jr., and M. Bidlingmaier, *Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference.* Clin Diabetes Endocrinol, 2018. 4: p. 18.
 27. Leung, K.C., et al., *Physiological and pharmacological regulation of 20-kDa growth hormone.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. 283(4): p. E836-43.
 28. Rigamonti, A.E., et al., *Obese adolescents exhibit a constant ratio of GH isoforms after whole body vibration and maximal voluntary contractions.* BMC Endocr Disord, 2018. 18(1): p. 96.
 29. Nindl, B.C., et al., *Growth hormone molecular heterogeneity and exercise.* Exerc Sport Sci Rev, 2003. 31(4): p. 161-6.
 30. Wallace, J.D., et al., *Changes in non-22-kilodalton (kDa) isoforms of growth hormone (GH) after administration of 22-kDa recombinant human GH in trained adult males.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(4): p. 1731-7.
 31. Pagani, S., et al., *Growth hormone isoforms release in response to physiological and pharmacological stimuli.* J Endocrinol Invest, 2008. 31(6): p. 520-4.
 32. Coxa, R., et al., *Circulating non-22 kDa growth hormone isoforms after a repeated GHRH stimulus in normal subjects.* Growth Horm IGF Res, 2005. 15(2): p. 123-9.
 33. Clemmons, D.R., *Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays.* Clin Chem, 2011. 57(4): p. 555-9.
 34. Biermasz, N.R., et al., *Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly.* Eur J Endocrinol, 2005. 152(1): p. 53-60.
 35. Weiss, S., et al., *Systemic regulation of distraction osteogenesis: a cascade of biochemical factors.* J Bone Miner Res, 2002. 17(7): p. 1280-9.
 36. Zuliani, U., et al., *Effects of anabolic steroids, testosterone, and HGH on blood lipids and echocardiographic parameters in body builders.* Int J Sports Med, 1989. 10(1): p. 62-6.
 37. Rose, D.R. and D.R. Clemmons, *Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly.* Growth Horm IGF Res, 2002. 12(6): p. 418-24.
 38. Florini, J.R., D.Z. Ewton, and S.A. Coolican, *Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis.* Endocr Rev, 1996. 17(5): p. 481-517.
 39. Lombardi, G., et al., *Cardiological aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I.* J Pediatr Endocrinol Metab, 1997. 10(6): p. 553-60.
 40. Mauras, N. and M.W. Haymond, *Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable?* Growth Horm IGF Res, 2005. 15(1): p. 19-27.
 41. Ho, K.K., A.J. O'Sullivan, and D.M. Hoffman, *Metabolic actions of growth hormone in man.* Endocr J, 1996. 43 Suppl: p. S57-63.

42. Boisclair, Y.R., et al., *The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: an important but forgotten component of the circulating IGF system.* J Endocrinol, 2001. 170(1): p. 63-70.
43. Van Doorn, J., A.J. Cornelissen, and S.C. Van Buul-Offers, *Plasma levels of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) under normal and pathological conditions.* Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 54(5): p. 655-64.
44. Van Doorn, J., et al., *Circulating levels of human insulin-like growth factor binding protein-6 (IGFBP-6) in health and disease as determined by radioimmunoassay.* Clin Endocrinol (Oxf), 1999. 50(5): p. 601-9.
45. Chandrashekar, V. and A. Bartke, *The role of insulin-like growth factor-I in neuroendocrine function and the consequent effects on sexual maturation: inferences from animal models.* Reprod Biol, 2003. 3(1): p. 7-28.
46. Strasburger, C.J. and M. Bidlingmaier, *How robust are laboratory measures of growth hormone status?* Horm Res, 2005. 64 Suppl 2: p. 1-5.
47. Daughaday, W.H., *Growth hormone axis overview--somatomedin hypothesis.* Pediatr Nephrol, 2000. 14(7): p. 537-40.
48. Chen, J.W., et al., *Free rather than total circulating insulin-like growth factor-I determines the feedback on growth hormone release in normal subjects.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(1): p. 366-71.
49. Owen, W.E. and W.L. Roberts, *Performance characteristics of the IMMULITE 2000 insulin-like growth factor binding protein-3 assay.* Clin Chim Acta, 2005. 353(1-2): p. 141-5.
50. Manolopoulou, J., et al., *Automated 22-kD growth hormone-specific assay without interference from Pegvisomant.* Clin Chem, 2012. 58(10): p. 1446-56.
51. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly.* Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008. 3(1): p. 17.
52. Rosario, P.W. and M.R. Calsolari, *Long-term follow-up of patients with elevated IGF-1 and nadir GH > 0.4 microg/L but < 1 microg/L.* Arch Endocrinol Metab, 2017. 61(5): p. 426-431.
53. Holdaway, I.M. and C. Rajasoorya, *Epidemiology of acromegaly.* Pituitary, 1999. 2(1): p. 29-41.
54. Freda, P.U., et al., *Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly.* Pituitary, 2003. 6(4): p. 175-80.
55. Varadhan, L., et al., *The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study.* Pituitary, 2016. 19(3): p. 251-61.
56. Melmed, S., et al., *A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes.* Nat Rev Endocrinol, 2018. 14(9): p. 552-561.
57. Petrossians, P., et al., *Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database.* Endocr Relat Cancer, 2017. 24(10): p. 505-518.
58. Bidlingmaier, M., et al., *Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5): p. 1712-21.
59. Barkan, A.L., *Biochemical markers of acromegaly: GH vs. IGF-I.* Growth Horm IGF Res, 2004. 14 Suppl A: p. S97-100.
60. Ferone, D., et al., *Current diagnostic guidelines for biochemical diagnosis of acromegaly.* Minerva Endocrinol, 2004. 29(4): p. 207-23.
61. Reid, T.J., et al., *Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 72(2): p. 203-8.
62. Gutierrez-Gallego, R., et al., *Surface plasmon resonance immuno assays - A perspective.* Growth Horm IGF Res, 2009. 19(4): p. 388-98.

63. Chanson, P., *Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs*. *Neuroendocrinology*, 2016. 103(1): p. 50-8.
64. Mavromati, M., et al., *Classification of Patients With GH Disorders May Vary According to the IGF-I Assay*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102(8): p. 2844-2852.
65. Frystyk, J., P. Freda, and D.R. Clemmons, *The current status of IGF-I assays--a 2009 update*. *Growth Horm IGF Res*, 2010. 20(1): p. 8-18.
66. Arafat, A.M., et al., *Comparison of oral glucose tolerance test (OGTT) 100 g with OGTT 75 g for evaluation of acromegalic patients and the impact of gender on test reproducibility*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. 75(5): p. 685-91.
67. Butz, L.B., et al., *"Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era*. *Pituitary*, 2016. 19(6): p. 547-551.
68. Dimaraki, E.V., et al., *Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3537-42.
69. Ribeiro-Oliveira, A., Jr., A.T. Faje, and A.L. Barkan, *Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly*. *Eur J Endocrinol*, 2011. 164(1): p. 17-22.
70. Chapman, I.M., et al., *Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men than women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 78(6): p. 1312-9.
71. Makimura, H., et al., *The effects of central adiposity on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone-arginine stimulation testing in men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(11): p. 4254-60.
72. Arafat, A.M., et al., *Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(4): p. 1254-62.
73. Katznelson, L., et al., *Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(11): p. 3933-51.
74. Kim, E.H., et al., *Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly*. *Neurosurgery*, 2012. 70(5): p. 1106-13; discussion 1113.
75. Freda, P.U., et al., *Significance of "abnormal" nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(2): p. 495-500.
76. Giustina, A., et al., *SAGIT(R): clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice--development and results from a pilot study*. *Pituitary*, 2016. 19(1): p. 39-49.
77. Kannan, S. and L. Kennedy, *Diagnosis of acromegaly: state of the art*. *Expert Opin Med Diagn*, 2013. 7(5): p. 443-53.
78. Neggers, S.J., N.R. Biermasz, and A.J. van der Lely, *What is active acromegaly and which parameters do we have?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. 76(5): p. 609-14.
79. Johannsson, G., et al., *Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults*. *Endocr Connect*, 2018. 7(3): p. R126-r134.
80. Ribeiro-Oliveira, A., Jr., M.M. Abrantes, and A.L. Barkan, *Complex rhythmicity and age dependence of growth hormone secretion are preserved in patients with acromegaly: further evidence for a present hypothalamic control of pituitary somatotropinomas*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(7): p. 2959-66.
81. Schilbach, K.H., Michael; Gar, Christina; Lechner, Andreas; Schwaiger, Rita; Bidlingmaier, Martin., *Modulation of the 22 kD/20 kD growth hormone (GH) ratio by exercise, fasting and glucose load in premenopausal women*. , in *Endocrine Abstracts*. 2017.
82. Schneider, H.J., et al., *The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(4): p. 1777-85.

83. Tröndle, K., et al., *Erste Ergebnisse der PPS-Diab (Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ-2-Diabetes mellitus)-Studie: Phänotypische Charakterisierung von Frauen nach Gestationsdiabetes- Ansätze für Prävention?* Diabetologie und Stoffwechsel, 2013. 8.
84. Schilbach, K.L., Andreas; Hawlitschek, Christina; Haenelt, Michael; Schwaiger, Rita; Bidlingmaier, Martin, *BMI is the major determinant of hGH nadir following glucose load in premenopausal women*, in *8th International Congress of the GRS & IGF Society*. 2016, Katharina Schilbach: Tel Aviv. p. 1.
85. Birzniece, V. and K.K.Y. Ho, *Sex steroids and the GH axis: Implications for the management of hypopituitarism*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2017. 31(1): p. 59-69.
86. Gallagher, D., et al., *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index*. Am J Clin Nutr, 2000. 72(3): p. 694-701.
87. Association, A.D., 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018. 41(Suppl 1): p. S13-s27.
88. Roman-Garcia, P., et al., *Vitamin B(1)(2)-dependent taurine synthesis regulates growth and bone mass*. J Clin Invest, 2014. 124(7): p. 2988-3002.
89. Jürgen Bortz, N.D., *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler, 4., überarbeitete Auflage*. 2006, Heidelberg: Springer Medizin.
90. Prado, C.M., M.C. Gonzalez, and S.B. Heymsfield, *Body composition phenotypes and obesity paradox*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. 18(6): p. 535-51.
91. Ashwell, M. and S. Gibson, *Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: Analysis of data from the British National Diet And Nutrition Survey of adults aged 19-64 years*. Obes Facts, 2009. 2(2): p. 97-103.
92. Hsieh, S.D., H. Yoshinaga, and T. Muto, *Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. 27(5): p. 610-6.
93. Sayeed, M.A., et al., *Waist-to-height ratio is a better obesity index than body mass index and waist-to-hip ratio for predicting diabetes, hypertension and lipidemia*. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2003. 29(1): p. 1-10.
94. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur Heart J, 2012. 33(13): p. 1635-701.
95. Sebo, P., et al., *Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity*. Prev Med, 2008. 47(4): p. 389-93.
96. Meeuwssen, S., G.W. Horgan, and M. Elia, *The relationship between BMI and percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in a large adult sample is curvilinear and influenced by age and sex*. Clin Nutr, 2010. 29(5): p. 560-6.
97. Ranasinghe, C., et al., *Relationship between Body Mass Index (BMI) and body fat percentage, estimated by bioelectrical impedance, in a group of Sri Lankan adults: a cross sectional study*. BMC Public Health, 2013. 13: p. 797.
98. Bohn, B., et al., *BMI or BIA: Is Body Mass Index or Body Fat Mass a Better Predictor of Cardiovascular Risk in Overweight or Obese Children and Adolescents? A German/Austrian/Swiss Multicenter APV Analysis of 3,327 Children and Adolescents*. Obes Facts, 2015. 8(2): p. 156-65.
99. Weig, T., et al., *[Above and beyond BMI : Alternative methods of measuring body fat and muscle mass in critically ill patients and their clinical significance]*. Anaesthesist, 2016. 65(9): p. 655-62.
100. Weissberger, A.J., K.K. Ho, and L. Lazarus, *Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion*,

-
- insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab, 1991. 72(2): p. 374-81.
101. Cook, D.M., W.H. Ludlam, and M.B. Cook, *Route of estrogen administration helps to determine growth hormone (GH) replacement dose in GH-deficient adults.* J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(11): p. 3956-60.
102. Cassorla, F., et al., *The effects of beta 1-adrenergic blockade on the growth response to growth hormone (GH)-releasing hormone therapy in GH-deficient children.* J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80(10): p. 2997-3001.
103. Arosio, M., et al., *Effects of propranolol on GH responsiveness to repeated GH-releasing hormone stimulations in normal subjects.* Acta Endocrinol (Copenh), 1990. 122(6): p. 735-9.
104. Grandys, M., et al., *Endurance training-induced changes in the GH-IGF-I axis influence maximal muscle strength in previously untrained men.* Growth Horm IGF Res, 2017. 32: p. 41-48.
105. Villa-Osaba, A., et al., *Fasting modulates GH/IGF-I axis and its regulatory systems in the mammary gland of female mice: Influence of endogenous cortistatin.* Mol Cell Endocrinol, 2016. 434: p. 14-24.
106. Ko, J.M., et al., *Influence of parental origin of the X chromosome on physical phenotypes and GH responsiveness of patients with Turner syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73(1): p. 66-71.
107. Pekic, S., et al., *The influence of serum cortisol levels on growth hormone responsiveness to GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide-6 in patients with hypocortisolism.* Hormones (Athens), 2003. 2(4): p. 243-9.
108. Snijders, T., et al., *Muscle fiber capillarization as determining factor on indices of insulin sensitivity in humans.* Physiol Rep, 2017. 5(10): p. e13278.
109. Cox, J.H., et al., *Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity.* J Appl Physiol (1985), 1999. 86(6): p. 2019-25.
110. McCarty, M.F., *Complementary measures for promoting insulin sensitivity in skeletal muscle.* Med Hypotheses, 1998. 51(6): p. 451-64.
111. Short, K.R., et al., *Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity.* Diabetes, 2003. 52(8): p. 1888-96.
112. Heikkila, H.M., et al., *Diet, insulin secretion and insulin sensitivity--the Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA) Study (ISRCTN45977199).* Br J Nutr, 2014. 112(9): p. 1530-41.
113. Aparicio, M., et al., *Effect of a ketoacid diet on glucose tolerance and tissue insulin sensitivity.* Kidney Int Suppl, 1989. 27: p. S231-5.
114. Mark, A.B., et al., *Consumption of a diet low in advanced glycation end products for 4 weeks improves insulin sensitivity in overweight women.* Diabetes Care, 2014. 37(1): p. 88-95.
115. Melmed, S., *Medical progress: Acromegaly.* N Engl J Med, 2006. 355(24): p. 2558-73.
116. Rosario, P.W. and M.R. Calsolari, *Safety and specificity of the growth hormone suppression test in patients with diabetes.* Endocrine, 2015. 48(1): p. 329-33.
117. Dobri, G., et al., *Is GH nadir during OGTT a reliable test for diagnosis of acromegaly in patients with abnormal glucose metabolism?* Endocrine, 2019. 64(1): p. 139-146.

8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: GH-Konzentrationen im Blutplasma, beispielhaft anhand von [80]</i>	13
<i>Abbildung 2: Alternative Darstellung (Röhrchen pro Proband)</i>	21
<i>Abbildung 3: Verteilung aller Probanden nach Alter und GH-Nadir:</i>	29
<i>Abbildung 4: Vergleich der Altersgruppen innerhalb aller Probanden mit dem GH-Nadir:</i>	30
<i>Abbildung 5: Verteilung der männlichen Probanden nach Alter und GH-Nadir:</i>	32
<i>Abbildung 6: Vergleich der Altersgruppen innerhalb männlicher Probanden mit dem GH-Nadir:</i>	32
<i>Abbildung 7: Vergleich der Altersgruppen innerhalb weiblicher Probanden mit dem GH-Nadir nach oGTT:</i>	34
<i>Abbildung 8: Zusammenhang des BMI mit dem GH-Nadir unter allen Probanden:</i>	36
<i>Abbildung 9: Einteilung aller Probanden in vier BMI-Gruppen im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	37
<i>Abbildung 10: Einteilung aller Probanden in drei BMI-Gruppen im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	39
<i>Abbildung 11: Zusammenhang des BMI mit dem GH-Nadir unter männlichen Probanden:</i>	41
<i>Abbildung 12: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller männlichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	41
<i>Abbildung 13: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller männlichen Probanden unter 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	43
<i>Abbildung 14: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller männlichen Probanden ab 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	45
<i>Abbildung 15: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	47
<i>Abbildung 16: Einteilung in drei BMI-Gruppen innerhalb aller postmenopausalen Frauen im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	49
<i>Abbildung 17: Einteilung in drei Körperfettanteil-Gruppen innerhalb aller Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	51
<i>Abbildung 18: Einteilung in 2 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb aller Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	53
<i>Abbildung 19: Einteilung in 3 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der männlichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	54
<i>Abbildung 20: Einteilung in 2 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der männlichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	56

<i>Abbildung 21: Einteilung in 3 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der männlichen Probanden unter 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:.....</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 22: Einteilung in 3 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der männlichen Probanden ab 50 Jahren im Vergleich mit dem GH-Nadir:</i>	<i>60</i>
<i>Abbildung 23: Einteilung in 3 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:.....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 24: Einteilung in 2 Körperfettanteil- Gruppen innerhalb der weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:.....</i>	<i>64</i>
<i>Abbildung 25: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb aller Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:.....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 26: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb der männlichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:.....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 27: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb der weiblichen Probanden im Vergleich mit dem GH-Nadir:.....</i>	<i>68</i>
<i>Abbildung 28: Einteilung in zwei WtHR-Gruppen innerhalb der postmenopausalen Frauen im Vergleich mit dem GH-Nadir.....</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 29: Verteilung aller Probanden nach abnormalem Nüchternblutzuckers und GH-Nadir:</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 30: Zusammenhang bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz mit dem GH-Nadir innerhalb aller Probanden:</i>	<i>73</i>

9 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: zu rekrutierende Probanden</i>	16
<i>Tabelle 2: Klassifikation Körperfettanteil von Frauen nach am Beispiel von Gallagher, Heymsfield, Heo et al. 2000 [86]</i>	22
<i>Tabelle 3: Klassifikation Körperfettanteil von Männern nach am Beispiel von Gallagher, Heymsfield, Heo et al. 2000 [86]</i>	22
<i>Tabelle 4: Tabelle der Probanden mit einem GH-Nadir von > 0,4 ng/ml:</i>	26
<i>Tabelle 5: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	31
<i>Tabelle 6: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	33
<i>Tabelle 7: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	35
<i>Tabelle 8: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	38
<i>Tabelle 9: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	40
<i>Tabelle 10: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	42
<i>Tabelle 11: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	44
<i>Tabelle 12: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	46
<i>Tabelle 13: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	48
<i>Tabelle 14: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	50
<i>Tabelle 15: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	52
<i>Tabelle 16: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	53
<i>Tabelle 17: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	55
<i>Tabelle 18: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	57
<i>Tabelle 19: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	59
<i>Tabelle 20: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	61
<i>Tabelle 21: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	63
<i>Tabelle 22: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	64
<i>Tabelle 23: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	66
<i>Tabelle 24: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	67
<i>Tabelle 25: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	69

<i>Tabelle 26: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 27: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 28: Tabelle zur Auswertung des vorangegangenen Graphen</i>	<i>74</i>

10 Anhang

- 1) Studienteam AcroCut
- 2) Probandeninformation und Probandeneinwilligungserklärung
- 3) Deckblatt Probandenakte
- 4) Einsenderhandbuch hGH Labor Dr. Bidlingmaier

10.1 Studententeam AcroCut

Name	Aufgabe
Dr. Katharina Schilbach	Prüfer
Dr. Martin Bidlingmaier	Arzt
Prof. Dr. Jochen Schopohl	Arzt
Rita Schwaiger	Study Nurse
Susanne Schmid	Study Nurse
Shiva Sophia Nicolay	Doktorandin
Michael Haenelt	Wissenschaftlicher Mitarbeiter

10.2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Kurztitel: Entwicklung eines Berechnungstools zur Bestimmung eines Risikofaktors für das Vorliegen einer Akromegalie und Evaluation der Bedeutung der 20 kDa Wachstumshormon-Isoform bei der Diagnosestellung der Akromegalie.

Prüfer: Dr. med. Katharina Schilbach
Dr. med. Martin Bidlingmaier
Prof. Dr. med. Jochen Schopohl

Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München
Ziemssenstraße 1, 80336 München
Telefon: +49 89 4400 5-2310

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Diagnostik und Therapie von Erkrankungen zu verbessern und damit die Patientenversorgung zu optimieren.

Diese Studie wird ausschließlich an der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München durchgeführt und es sollen insgesamt ungefähr 100 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird durch die Klinik veranlasst, organisiert und finanziert.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Das Ziel dieser Studie ist die Entwicklung eines Berechnungstools zur Bestimmung eines Risikofaktors für das Vorliegen einer Akromegalie. Des Weiteren soll die Bedeutung einer Wachstumshormon-Variante (20 kDa Wachstumshormon-Isoform) bei der Diagnosestellung der Akromegalie untersucht werden.

Akromegalie ist eine sehr seltene Erkrankung, die in fast allen Fällen durch einen gutartigen Wachstumshormon-produzierenden Tumor der Hirnanhangdrüse bedingt ist. Bei Personen, die sich nicht mehr im Wachstum befinden, führt die übermäßige Ausschüttung von Wachstumshormon unter anderem zu folgenden Veränderungen:

- Größenzunahme der Körperanhänge (Akren, zum Beispiel Nase und Ohren)
- Dickenzunahme der Knochen und dadurch Veränderung des Aussehens und Schädigung der Gelenke
- Größenzunahme der inneren Organe (z.B. Herz) und dadurch Auftreten von Folgeerkrankungen (z.B. Bluthochdruck)
- Veränderungen des Stoffwechsels (z.B. Zuckerkrankheit).

Da die Erkrankung häufig erst sehr spät oder überhaupt nicht diagnostiziert wird, ist von einem häufigeren Vorkommen der Erkrankung in der Bevölkerung auszugehen. Die Dauer vom ersten Symptom der Erkrankung bis zur Diagnosestellung dauert in der Regel ca. 7-10 Jahre und in dieser Zeit können bereits irreversible Schäden durch die Erkrankung auftreten.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Akromegalie erfolgen bisher in den meisten endokrinologischen Zentren 2 Bluttests:

- Bestimmung eines Insulin-ähnlichen Hormons („IGF-I“ = Insulin-like growth factor 1), welches in der Leber durch die Einwirkung von Wachstumshormon gebildet wird. Für IGF-I liegen alters- und geschlechtsspezifische Normwerte vor und ein erhöhtes IGF-I kann auf das Vorliegen einer Akromegalie hindeuten.
- Durchführung eines Glukose-Suppressionstest. Durch das Trinken einer Zuckerlösung (mit 75 g Glukose) wird Wachstumshormon bei gesunden Personen unter einen bestimmten Grenzwert abgesenkt und diese Reaktion ist bei Patienten mit Akromegalie gestört.

Nach den aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Akromegalie aus dem Jahre 2014 (Endocrine Society) liegt der Grenzwert für Wachstumshormon nach Glukose-Gabe für alle

Patienten einheitlich bei < 1 ng/ml. Dieser Grenzwert wurde festgelegt, als noch vorrangig ältere Bestimmungsmethoden für Wachstumshormon verwendet wurden. Durch die Entwicklung neuer Analyseverfahren zur Bestimmung von Wachstumshormon sind diese Grenzwerte nicht mehr zuverlässig anwendbar. Daraus ergeben sich zunehmend Patientenfälle, bei denen die Werte, trotz Vorliegen der Krankheit, laut aktuellen Referenzwerten im Normbereich liegen.

Da die Ausschüttung von Wachstumshormon von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Zeitpunkt im Menstruationszyklus, Einnahme von bestimmten Medikamenten und Körpergewicht abhängig ist, soll im Rahmen dieser Studie ein Berechnungstool entwickelt werden, bei dem Wachstumshormon, IGF-I-Wert sowie die eben genannten Faktoren berücksichtigt werden. Dadurch soll sichergestellt werden, dass das Vorliegen einer Akromegalie zuverlässiger erkannt wird und eine Therapie schneller eingeleitet werden kann.

Da Wachstumshormon im menschlichen Körper in verschiedenen Varianten vorliegt und bekannt ist, dass eine Variante - die „20 kDa Wachstumshormon-Isoform“ - auch biologische Effekte hat, erfolgt im Rahmen der Studie zusätzlich die Bestimmung dieser Variante, die mit den modernen Bestimmungsmethoden nicht mitbestimmt wird. Es konnte bereits vor einigen Jahren gezeigt werden, dass diese Variante bei Patienten mit Akromegalie zu einem höheren Anteil vorliegt. Dieser Aspekt soll nun erneut untersucht werden.

Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Für die Studie sind zwei Vorstellungen in der Endokrinologischen Ambulanz vorgesehen. Zum ersten Termin erfolgt das Aufklärungsgespräch (Zeitaufwand ca. 30 Minuten). Die zweite Vorstellung erfolgt an einem anderen Tag ab 7 und 10 Uhr morgens für ca. 4 Stunden.

Im Rahmen dieser zweiten Vorstellung erfolgen folgende Untersuchungen:

- Sie werden zu Ihrem aktuellen Gesundheitszustand sowie zu Ihren früheren Erkrankungen befragt.
- Sie werden zu Ihren aktuellen und früher eingenommenen Medikamenten befragt.
- Bestimmung von Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bauchumfang, Körperfettmasse, fettfreie Körpermasse (Messung mit einer Körperanalyse-Waage).
- Durchführung eines Wachstumshormon-Suppressionstests. Für diesen Test ist es wichtig, dass Sie nüchtern (10 Stunden keine Nahrung und keine Getränke bis auf Wasser, ungesüßte Tees und schwarzen Kaffee) sind. Es wird Ihnen zunächst

eine Venenverweilkanüle gelegt, über die die nachfolgenden Blutabnahmen erfolgen. Die erste Blutabnahme erfolgt vor dem Trinken der Zuckerlösung und es werden Ihnen ca. 15 ml (ca. 1 Esslöffel) Blut entnommen. Aus diesen Proben werden folgende Parameter bestimmt: Wachstumshormon, Wachstumshormon-Variante (20 kDa Wachstumshormon-Isoform), IGF-I, Prolaktin, Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel Stimulierendes Hormon (FSH), Östradiol (E2), Progesteron, Testosteron, Glukose, Insulin, C-Peptid und ggf. weitere mit der Wachstumshormon-Ausschüttung oder hypophysären Funktion im Zusammenhang stehende Parameter.

Danach trinken Sie 300 ml einer Zuckerlösung (Accu Chek® Dextrose O.G-T. Saft) und es erfolgen weitere Blutentnahmen 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten und 180 Minuten nach Glukose-Zufuhr. Bei diesen Blutabnahmen werden Ihnen jeweils ca. 8 ml Blut aus der Venenverweilkanüle entnommen. Aus den Proben werden folgende Parameter bestimmt: Wachstumshormon, Wachstumshormon-Variante (20 kDa Wachstumshormon-Isoform), IGF-I, Glukose, Insulin, C-Peptid und ggf. weitere mit der Wachstumshormon-Ausschüttung oder hypophysären Funktion im Zusammenhang stehende Parameter.

Insgesamt werden Ihnen ca. 50 ml Blut entnommen. Im Rahmen der Studie erfolgen keine genetischen Untersuchungen.

Welche Risiken ergeben sich für mich durch die Teilnahme an dieser Studie?

Die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie erfolgen, sind mit einem sehr geringen Risiko für Sie verbunden. Die durch die Blutentnahme entstehenden Risiken umfassen vorübergehendes Unwohlsein durch den Nadelstich, Blutergüsse, Blutungen und sehr selten auch Infektionen.

Bin ich während der Studie versichert?

Während der Teilnahme an der Studie sind Sie versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch Ihre Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt wird, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung: HDI Global SE
Ganghoferstraße 37-39
80339 München

Anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch den Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auch auf dem Weg von und zum Prüfzentrum versichert sind. Versichert sind ausschließlich Unfälle auf dem direkten Weg hin und zurück zwischen dem ständigen Aufenthaltsort und der Klinik. Es besteht kein Versicherungsschutz, wenn die normale Dauer des Weges verlängert oder der Weg selbst durch rein private und eigenwirtschaftliche Maßnahmen zu Privatzwecken unterbrochen wird.

Wer darf an dieser Studie nicht teilnehmen?

An dieser Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an einer klinischen Prüfung oder an anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen.

Des Weiteren dürfen schwangere Frauen nicht an der Studie teilnehmen. Die Untersuchungen stellen kein Risiko für Mutter oder Kind dar, aber da durch den Mutterkuchen selber Wachstumshormon gebildet wird, sind die Werte von schwangeren Frauen für die aktuelle Studie nicht auswertbar.

Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie kommt es zur Einholung personenbezogener medizinischer Daten. Diese medizinischen Befunde und persönliche Informationen werden von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummerncode, mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die Blutproben werden ausschließlich für Fragestellungen im Rahmen dieser Studie verwendet und im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV (Leiter: Dr. med. Martin Bidlingmaier) in pseudonymisierter Form (ohne Angaben von Namen oder Initialen) aufbewahrt und gemessen. Wenn Sie Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig aus irgendeinem Grund beenden, werden alle Proben vernichtet, sobald Sie Ihre Teilnahme an der Studie stoppen.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Prüfleiter: Dr. med. Katharina Schilbach

Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München
Ziemssenstraße 1, 80336 München
Telefon: +49 89 4400 5-2310

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Entwicklung eines Berechnungstools zur Bestimmung eines Risikofaktors für das Vorliegen einer Akromegalie und Evaluation der Bedeutung der 20 kDa Wachstumshormon-Isoform bei der Diagnosestellung der Akromegalie.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Über die Versicherung im Rahmen der Studie wurde ich informiert.

Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern beim Prüfarzt aufgezeichnet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen.

10.3 Deckblatt

Studie AcroCut

Pat. ID:

männlich

weiblich

prämenopausal

Follikelphase

Lutealphase

Pille

postmenopausal

Alter:

20-50

> 50

BMI:

> 25

25-30

>30

10.4 Einsender-Handbuch

Endokrinologisches Labor
Medizinische Klinik und Poliklinik IV

Einsender-Handbuch

03.06.2019 Version 14

7.2.25. Wachstumshormon (human growth hormone)

[zurück zur Parameterübersicht](#)

Material: Serum
 Mindestmenge: 200 µL
 Abnahmebedingungen: Standard (siehe Abschnitt 3.1)
 Transportbedingungen: gefroren (bei -20°C)
 Störfaktoren: Proben, die Schwebstoffe enthalten erneut zentrifugieren
 Störsubstanzen:
 Lipid über 3000 mg/dL, Hämoglobin über 500 mg/dL,
 Bilirubin über 200 mg/dL, Biotin über 300 nmol/L,
 GHBP über 140 ng/mL
 Messmethode: IDS, iSYS Analyser, Chemilumineszenz - Immunoassay (CLIA)
 Kalibrator: WHO 98/574 (rekombinantes hGH)
 Biotin-Interferenz: [Auswaschphase 24 Stunden](#)
 Laborcode: hGH
 Messbereich: 0,05 – 100 ng/mL

Probanden	Alter (a)	Erwartungsbereich (ng/mL)
Gesunde	0 - 99	Pulsatile Sekretion, Angabe von Referenzbereichen nicht sinnvoll!
nach oraler Glukosebelastung (OGTT)		< 0,4
Peakwert nach Stimulation		Alters-, BMI- und Testabhängig!
Insulin-Hypoglykämie-Test (Blutzucker muss <40 mg/dL fallen!)	18 – 99	Erwachsene > 2,6
	0 - 17	Kinder > 7,2
		insgesamt: 3,9
GHRH-Arginin-Test	0 - 99	BMI-/geschlechts-adjustiert: BMI <25 kg/m ² : >6,5 (m) / >9,7 (w) BMI 25-30 kg/m ² : > 3,5 (m) / >8,5 (w) BMI >30 kg/m ² : > 2,2 (m) / >4,4 (w)

Quelle:

Eigene Validierung

Publikation (methodenspezifisch)

Manolopoulou J, Alami Y, Petersenn S, Schopohl J, Wu Z, Strasburger CJ, Bidlingmaier M., Automated 22-kD growth hormone-specific assay without interference from Pegvisomant (Clin Chem. 2012 Oct;58(10):1446-56 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908135>).

Klose M, Stochholm K, Janukonyté J, Lehman Christensen L, Frystyk J, Andersen M, Laurberg P, Christiansen JS, Feldt-Rasmussen U. Prevalence of posttraumatic growth hormone deficiency is highly dependent on the diagnostic set-up: results from The Danish National Study on Posttraumatic Hypopituitarism (J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jan;99(1):101-10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24243629>).

Müller A, Scholz M, Blankenstein O, Binder G, Pfäffle R, Körner A, Kiess W, Heider A, Bidlingmaier M, Thiery J, Kratzsch J. Harmonization of growth hormone measurements with different immunoassays by data adjustment. (Clin Chem Lab Med. 2011 Jul;49(7):1135-42 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21627539>).

erstellt: 13.05.2019 Sarina Benedix

geprüft: 20.05.2019 Dr. Tim Kühnle

freigegeben: 03.06.2019 Dr. M. Bidlingmaier

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Katharina Schilbach und Herrn Prof. Schopohl für die hervorragende Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Martin Bidlingmaier, Rita, Michael und dem gesamten Labor Dr. Bidlingmaier bedanken, die mir auf meinem Weg stets zur Seite standen und ohne deren Mitarbeit diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt muss ich zudem meinen Mitdoktoranden für ihre Unterstützung Danke sagen.

Meinen Eltern, Geschwistern und Freunden danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

12 Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgenden internationalen Fachzeitschriften als Originalarbeiten veröffentlicht:

- **Diagnosis of acromegaly: Sex and BMI are the major determinants of growth hormone suppression during oral glucose tolerance test (OGTT)**
 - **Endocrine Abstracts (2017)**
Katharina Schilbach, Shiva Sophia Nicolay, Michael Haenelt, Andreas Lechner, Christina Gar, Jochen Schopohl, Sylvère Störmann, Rita Schwaiger & Martin Bidlingmaier

- **Human growth hormone (GH) isoforms during oral glucose tolerance test in patients with acromegaly and in healthy subjects**
 - **Endocrine Abstracts (2018)**
Esther Ulmer, Katharina Schilbach, Michael Haenelt, Shiva Sophia Nicolay, Laura Schwerdt, Júnia Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer, Christopher Bartel, Jochen Schopohl, Christian Strasburger, Zida Wu & Martin Bidlingmaier

- **Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults**
 - **European Journal of Endocrinology 2019**
Katharina Schilbach 1 , Christina Gar 1 , Andreas Lechner 1 , Shiva Sophia Nicolay 1 , Laura Schwerdt 1 , Michael Haenelt 1 , Jakob Dal 2 , 3 , Jens-Otto Lunde Jørgensen 3 , Sylvère Störmann 1 , Jochen Schopohl 1 and Martin Bidlingmaier 1
(1 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany, 2 Department of Endocrinology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark, 3 Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark)

- **SUN-LB62 Differential Regulation of 22 kDa and 20 kDa Growth Hormone Isoforms in Response to Acute Glucose Load and Moderate Intensity Exercise**
 - **Journal of the Endocrine Society, Volume 4, April-May 2020**
Michael Haenelt, M A, Katharina Schilbach, MD, Christina Gar, PhD Student, Junia Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer, MD, PhD, Shiva Sophia Nicolay, Student, Lechner Andreas, PD MD, Martin Bidlingmaier, MD

- **SUN-LB61 Differential and Opposite Regulation of Acid Labile Subunit (ALS) Versus Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) by Oral Estrogens in Premenopausal Women**
- **Journal of the Endocrine Society, Volume 4, April-May 2020**
Katharina Schilbach, MD, Michael Haenelt, M A, Shiva Sophia Nicolay, MD, Laura Schwerdt, MD, Rita Schwaiger, Techn, Sarina Benedix, Techn, Junia Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer, MD, PhD, Sylvère Störmann, MD, Jochen Schopohl, MD, Martin Bidlingmaier, MD

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, 11.06.2020

Shiva Sophia Nicolay