

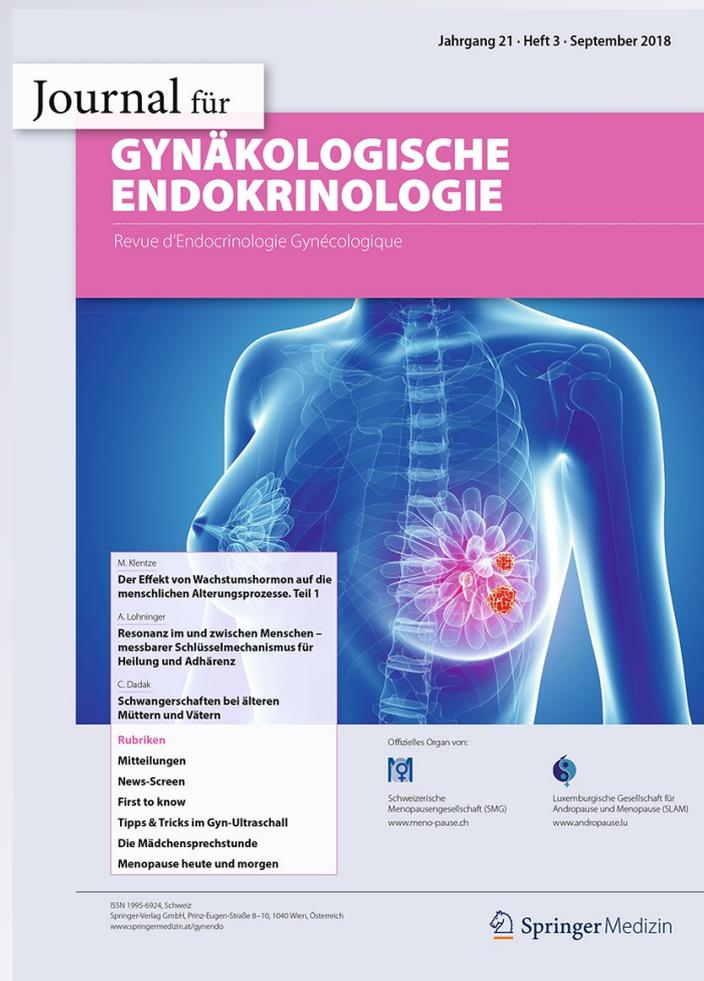
Der Effekt von Wachstumshormon auf die menschlichen Alterungsprozesse. Teil 1

Michael Klentze

**Journal für Gynäkologische
Endokrinologie/Schweiz**
Revue de Endocrinologie
Gynécologique

ISSN 1995-6924
Volume 21
Number 3

J. Gynäkol. Endocrinol. (2018) 21:76-84
DOI 10.1007/s41975-018-0055-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

J. Gynäkol. Endokrinol. 2018 · 21:76–84
<https://doi.org/10.1007/s41975-018-0055-z>
 Online publiziert: 12. September 2018
 © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
 Springer Nature 2018



Michael Klentze

Ukrida University, Jakarta, Indonesien

Der Effekt von Wachstumshormon auf die menschlichen Alterungsprozesse. Teil 1

Einleitung

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

Die Idee hinter dem meist „off label“ erfolgenden Gebrauch von Wachstumshormon ist die Behauptung, hGH könne das Altern und die altersbedingten körperlichen Veränderungen verzögern. Sonksen verweist in seiner Veröffentlichung auf den „Doping-Guru“ Daniel Duchaine, den er aus dessen *Underground Steroid Handbook* zitiert [3]. Diese aus dem Jahr 1984 stammende Anleitung für Bodybuilder soll die Bedeutung dieser Gruppe von Athleten für die Entwicklung der Wachstumshor-

monwirkung am Menschen aufzeigen [5]. Wie viel ist nun wirklich an dieser Behauptung wahr? Und macht es Sinn, Wachstumshormon in die tägliche Praxis eines endokrinologisch geschulten Arztes für Präventionsmedizin, Männerarztes oder Gynäkologen einzuführen?

Wachstumshormon

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

abgeschwächten oder nicht vorhandenen Insulinsensitivität, einer Wachstumsverzögerung und mäßig erniedrigten IGF-1-Spiegeln bei deutlich erniedrigten IGF-BP. Bei ALS-Mangel ist die Ansprechbarkeit auf den Insulin-challenge-Test vermindert oder sogar nicht vorhanden [8].

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

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

Dieser Beitrag wird auch im *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich* 2018, <https://doi.org/10.1007/s41974-018-0058-4>, veröffentlicht

Methodik

Die Methodik beruht auf einer Internetsuche nach den Schlüsselwörtern in MEDLINE, EMBASE, COCHRANE DATABASE und Google-Suchmaschinen für englisch- und deutschsprachige Publikationen bis zum 30.10.2017.

Studienselektion

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

Ergebnisse

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

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

Studien an Invertebraten wie *C. elegans* und *Drosophila melanogaster* mit IGF-1-Rezeptor-Mutationen weisen auf eine deutliche Lebensverlängerung hin.

Bei den Mäusen („ames dwarf“, „snell dwarf“ und GH-Rezeptor-KO-Maus) bestätigte sich, dass niedrige IGF-1-Spiegel über verschiedene Mechanismen einen positiven Effekt auf die Langlebigkeit besitzen. Dabei spielen der Energiestoffwechsel und die damit verminderte Belastung mit oxidativem Stress eine Rolle. Überraschend fand sich eine bei niedriger IGF-1-Sekretion nicht zu erwartende vermehrte Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2 \text{ max.}/\text{Gramm Körpergewicht}$). Außerdem sieht man bei diesen Tieren eine deutliche Schilddrüsenunterfunktion, gepaart mit verminderter Thermogenese. Die Tatsache, dass langlebige Dwarf-Mäuse eine erhöhte metabolische Rate aufweisen, ist eigentlich konträr zu dem, was wir bisher aus dem oben Gesagten vermuten [12–14].

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

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

Inflammation – „inflammaging“ – das GH-Janusgesicht

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

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

Zusammenfassung · Résumé

J. Gynäkol. Endokrinol. 2018 · 21:76–84 <https://doi.org/10.1007/s41975-018-0055-z>
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature 2018

M. Klentze

Der Effekt von Wachstumshormon auf die menschlichen Alterungsprozesse. Teil 1

Zusammenfassung

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

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

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

Schlüsselwörter

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

Effets de l'hormone de croissance sur les processus de vieillissement humains. 1re partie

Résumé

De nombreuses études indiquent que le processus de vieillissement humain inclut une réduction significative de la sécrétion d'hormone de croissance en association avec une réduction correspondante du taux plasmatique d'IGF-1. Ces changements sont accompagnés d'une réduction de la masse musculaire, de la masse osseuse et de la vitalité ainsi que d'une perte d'autres fonctions physiologiques importantes. On trouve en outre un déclin des fonctions mentales et cognitives et une incidence accrue de fragilisation due à l'âge. Le risque de surpoids et d'obésité augmente également. Ces changements sont associés à une

insulinorésistance, au diabète de type 2 et aux complications cardio-vasculaires. Le présent travail décrit les effets du traitement par l'hormone de croissance et leur signification en médecine préventive, notamment pour améliorer la qualité de vie, augmenter de la masse corporelle avec réduction de la masse grasse abdominale et considérablement améliorer les fonctions musculo-squelettiques. Ces effets sont associés à une prévention du syndrome cardio-métabolique, à une tension artérielle normalisée par la rhGH, à une réduction des marqueurs thrombotiques et à une normalisation de la fonction endothéliale. Globalement, on peut démontrer que

l'administration de rhGH pourrait être un excellent instrument dans la prévention des problèmes liés au vieillissement. Une condition première est la sélection des patients selon des critères précis. Cela signifie que l'indication doit être établie avec prise en compte de l'objectif thérapeutique visé, de l'exclusion des risques et effets indésirables, de l'âge du patient et des interactions possibles avec d'autres traitements.

Mots clés

Dwarf Mouse Model · Obésité · Syndrome cardio-métabolique · Ostéopénie · Hormone de croissance chez l'adulte (AGDH)

eine erhöhte Inflammation und ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Einfluss der Wachstumshormon-IGF-1-Achse auf Langlebigkeit

In der Kontrolle der Langlebigkeit spielt eine definierte Gruppe von Knochenmarkstammzellen eine Rolle. Es handelt sich dabei um eine Population mit dem Namen „very small embryonic-like stem cells“ (VSEL). Diese Zellgruppe befindet sich, wie die meisten zur Reparatur bereitstehenden erwachsenen (adulten) Körperstammzellen, in einem War-

testand, aus dem sie bei Inflamationsreizen geweckt wird [25]. VSEL-Zellen exprimieren charakteristische embryonische Zellmarker, die wir nur in pluripotenten Zellen finden. Sie sind sehr stark „committed“ zur Gewebsreparatur und spielen eine Rolle in Steady-state-Bedingungen für die Regeneration von verletzten Gewebsabschnitten [26]. Der SteadyState dieser Zellgruppe wird durch Methylierung geregelt und ist IGF-1-abhängig [27–29]. Interessant ist, dass die Stammzellmenge in GH- und IGF-1-Rezeptor-mutanten Mäusen, die niedrige IGF-1-Spiegel aufweisen, ansteigt.

Bei dem autosomal-rezessiv vererbba- ren, nach dem israelischen Forscher Zvi Laron 1966 benannten Laron-Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung, die Minderwachstum auslöst [30, 31]. Man findet aufgrund einer primären GH-Rezeptor-Insensitivität niedrige IGF-1-Spiegel und damit eine Wachstumsretardierung. Menschen mit dieser Störung weisen eine deutlich reduzierte Krebs- erkrankungshäufigkeit auf. So findet man in einer Arbeit von Guevarra-Aguirre aus dem Jahr 2011 an 22 kleinwüchsigen ecuadorianischen Individuen mit GHR-Resistenz und IGF-1-Mangel nur einen Fall einer nicht tödlichen, von

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

den Autoren nicht näher benannten Krebserkrankung. Die Autoren allerdings fanden im Gegensatz zu den von Laron beschriebenen kleinwüchsigen Menschen hier ebenfalls eine erniedrigte Diabetesinzidenz [26]. Das ist insofern verwunderlich, als gerade beim Menschen niedrige IGF-1-Spiegel mit einem erhöhten Auftreten von Adipositas und Diabetes Typ 2 assoziiert sind [32] und Janetzka et al. (2016) bei dieser genetischen Gruppe auf eine Weiterentwicklung zu Adipositas und Arteriosklerose hinweisen [33].

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

Wachstumshormonwirkung auf organspezifische Gewebe beim alternden Menschen

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

Wir wissen, dass niedrige IGF-1-Spiegel beim Menschen mit einer höheren Mortalität verbunden sind [12, 29]. In diesem Teil der Arbeit wird die Wirkung von hoher oder niedriger Aktivität

der GH/IGF-1-Achse auf die einzelnen Organe während des Alterungsprozesses untersucht [35].

Mehrere miteinander assoziierte, aber andererseits doch voneinander getrennte Mechanismen der die neuroendokrine Achse betreffenden Alterungsprozesse müssen zum besseren Verständnis im Voraus erwähnt werden. Sie betreffen die Veränderung mit dem Altern verbundener neuroendokriner Funktionen, insbesondere den mit dem Altern zu beobachtenden Verlust der Hormonsekretion. Die altersbedingten endokrinen Veränderungen sind aber auch durch die reduzierte Sensitivität der Zielorganrezeptoren und die veränderte Verstoffwechselung und Ausscheidung der hormonellen Produkte durch Leber, Niere und Darm gekennzeichnet. Dieses komplexe Modell von Hormonsekretion, Rezeptorantwort und Hormonstoffwechsellinteraktionen kann als Grundlage für den physischen, mentalen und reproduktiven Funktionsverlust während des Alterungsprozesses gelten. Aber auch die direkte Wirkung von Wachstumshormon sowohl auf die DNA als auch auf die mRNA-vermittelte Transkription könnte die Geschwindigkeit des Alters und die Langlebigkeit beeinflussen [36].

GH-Therapie als Prävention – Hirnalterung

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

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

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

In einzelnen Studien konnten Plasmaspiegel von IGF-1 direkt mit kognitiver Leistung assoziiert werden (fluide Intelligenz, „processing speed“; [38, 39]). Offensichtlich benutzt IGF-1 hier die IRS-PI3K-Akt-Stoffwechselsignale des Insulinrezeptors. Durch Erhöhung der IGF-1-Spiegel im C4-Areal des Hippocampus mit Wachstumshormon konnten altersbedingte strukturelle Schäden in Hippocampusfunktionen korrigiert werden [38]. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass bei einem durch Injektion von rhGH in Ratten bedingten Anstieg des IGF-1-Plasmaspiegels postsynaptische Funktionsverluste des NMDA-Rezeptors für Lernen und Gedächtnis wieder kompensiert werden konnten [40].

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

Alterungsprozesse sind bekanntlich mit Hypertonie, progressiver Arteriosklerose, dem Risiko für myokardialen Infarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Verschlusskrankheit assoziiert. Aus der auf einem IGF-1-Polymorphismus basierenden Rotterdam-Population-Studie erfahren wir, dass Menschen, die mit dem

IGF-1-genetischen Wildtyp („192 base allele“) ausgestattet sind, nicht nur deutlich niedrigere IGF-1-Spiegel aufwiesen, sondern auch eine signifikant größere Zahl von Myokardinfarkten, linksventrikulärer Hypertrophie und Hypertonie sowie eine vermehrte Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotidarterien aufwiesen [41]. In Bezug auf die Lebenserwartung spielt die verminderte kardiovaskuläre Funktion eine deutliche Rolle.

Experimentelle und klinische Studien haben gezeigt, das GH und IGF-1 an der Organogenese des Herzen beteiligt sind. In den meisten Menschen mit Überschuss an GH, wie wir am Beispiel der Akromegalie sehen können, findet sich eine spezielle Kardiomyopathie, die mit myokardialer Hypertrophie und interstitieller Fibrose einhergeht. Im Gegensatz dazu weisen gerade Patienten, die in der Kindheit schon einen Wachstumshormonmangel entwickelt haben, oder jene mit dem „adult late onset type“ strukturelle Herzmuskelveränderungen auf, die mit einer Verschmälerung der Herzmuskulatur und einem kardialen Funktionsverlust wie geringerer Auswurfleistung und Kontraktilität einhergehen. Ferner können eine endotheliale Dysfunktion und die Zunahme von endothelialen Plaques und der Intima-Media-Dicke (c-IMT) auftreten [42]. Höhere IGF-1-Spiegel durch verminderte inflammatorische Expression und reduzierten oxidativen Stress (ROS) scheinen die Ausbildung von Plaques zu verbessern. Es scheint sogar so, dass ausreichende IGF-1-Spiegel die endotheliale Dysfunktion durch eben diesen Effekt auf Entzündung und Oxidation positiv beeinflussen können [35, 43]. Es findet sich eine große Anzahl von IGF-1-Rezeptoren in den Herzmuskelzellen, den „smooth vascular cells“ (SMC) und den Endothelialzellen, welche die GH/IGF-1-Effekte auf das Herz vermitteln. Eine protektive Wirkung am Herzen wird auch durch die IGF-1-antiapoptotischen Effekte in der Herzmuskelzelle verständlich [35, 43, 44].

Eine von Jansen et al. publizierte Studie (1998) zeigte, dass niedrige IGF-1-Spiegel mit mindesten einem Plaque in den Karotiden assoziiert sind, und dass Patienten mit arteriosklerotischen Plaques und Koronarerkrankung nied-

rigere IGF-1-Spiegel aufweisen. [45]. Betrachtet man weitere Studien, dann findet man ebenfalls den naheliegenden Zusammenhang von niedrigen IGF-1-Spiegeln und metabolischem Syndrom bis hin zu Diabetes [41, 46]. Die erhöhte Plaquebildung resultiert neben einem vermehrten Risiko für koronare Herzerkrankungen auch in einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse. Die regelmäßige Verwendung von Wachstumshormon kann bei vielen Patienten die hämodynamischen und klinischen Befunde verbessern [42].

Wachstumshormoneffekte auf die Muskulatur und Knochen

Die mit dem Alter einhergehende Fragilität und Frakturrate sind im Wesentlichen durch die erhöhte Sarkopenie und Osteopenie bedingt [47]. Unter Sarkopenie verstehen wir den progressiv mit dem Altern einhergehenden Abbau der Skelettmuskulatur, die Verringerung der Muskelkraft und der Muskeldynamik. Viele Faktoren sind dabei beteiligt. Dazu zählt der Verlust vorwiegend der Typ-IIa-Muskelfasern, wodurch die Aktivität der Typ-I-Fasern negativ beeinflusst werden kann [48]. Eine mit dem Alter gewöhnlich einhergehende Malnutrition [49–51] und die stark erhöhte altersbedingte Inflammation sind zusätzliche Risikofaktoren [52]. Die Verringerung von anabolen Hormonen wie Testosteron bei Männern [53, 54], der Verlust der ovariellen Funktion bei Frauen [55, 56] und adrenale Veränderungen, die mit einem erniedrigten DHEA-Spiegel einhergehen, sind zentrale Faktoren des Knochenmasse- und Skelettmuskelmasseverlusts [34, 57]. Darüber hinaus findet sich bei GH/IGF-1-Mangel ebenfalls ein veränderter Renin-Angiotensin-Mechanismus [58]. Schätzungsweise 15% der über 60-Jährigen und 50% der über 80-Jährigen leiden unter Sarkopenie [47]. Zur Therapie zählen neben einer optimierten Ernährung [49, 59, 60] Ausdauertraining und Kraftsport [61–66], Nahrungsergänzungsmittel [59, 65], ACE-Hemmer [67, 68] und Vitamin D [69–72]. Park et al. fanden 2014, dass Vitamin D bei Frauen, aber nicht bei Männern eine Rolle für die Sarkopenie

spielt [58]. Testosteron über die Aromatisierung zu Östradiol [73–76] und Östradiol bei Frauen [77–80] scheinen die bedeutendste Rolle durch Inhibition der Knochenresorption zu spielen. Weitere Ansätze gehen über Myostatinantagonisten bis hin zu PPAR γ -Agonisten [61]. Wachstumshormon reguliert direkt die Osteoblastenaktivität und hat zusätzlich einen über IGF-1 vermittelten indirekten Effekt am Knochen [81–86]). Damit ist die GH/IGF-1-Achse bedeutend für das pubertäre Knochenwachstum und für die altersbedingte Knochengesundheit. Wir wissen, dass Wachstumshormon seine anabolen Effekte über endokrine (GH/IGF-1-Achse) und autokrin-parakrine Effekte (IGF-1) erzielen kann und deshalb für die Erhaltung der Muskel- und Knochenmasse unverzichtbar ist. Die besten Veränderungen von Wachstumshormon am Muskel lassen sich bei der Behandlung des Wachstumshormonmangels beobachten. In einigen Studien konnte ein Nachweis von Wachstumshormon am Muskel durch Anstieg der Muskelmasse und Muskelkraft nachgewiesen werden, in anderen wiederum fand sich nur ein Nachweis der Vermehrung der Muskelmasse. Insbesondere bei Resistenztraining in Kombination mit Wachstumshormonbehandlung zeigten sich gute Erfolge im Muskelaufbau [86–88]. Leider konnte in vielen Studien der Nachweis nicht erbracht werden, dass durch die Verwendung von Wachstumshormon allein die Muskelkraft über das Maß des durch das Training selbst erzielten Erfolgs ansteigen konnte [89, 90]. Unter Wachstumshormon konnte auch eine deutliche Verbesserung der Typ-1-Fasern beobachtet werden [91].

Die Wachstumshormontherapie erhöht die Knochenmasse und die mechanische Kraft im Knochen. Dies gilt für Patienten mit normalen GH- und IGF-1-Plasmaspiegeln. Die positiven Wirkungen von Wachstumshormon auf den Knochen sind sehr gut dokumentiert. Wachstumshormon wirkt auf die Erhaltung der Knochenmasse auf zwei Wegen: durch die direkte Interaktion mit den GH-Rezeptoren an den Osteoblasten und über eine Induktion von intra- und autokrinem IGF-1. Dies weist darauf hin, dass GH und IGF-1 voneinander

unabhängige Effekte am Knochen haben, aber dass sie zusammen verabreicht synergistisch wirken. Es klingt wie ein Widerspruch, dass die GH-Behandlung auch von einer verstärkten Knochenresorption begleitet wird. Möglicherweise spielen Glukokortikoide und Östrogen auch hier eine bedeutende Rolle durch Modulierung der GH/IGF-1-Achse. Andererseits findet sich eine Stimulierung des Vitamin-D-Effekts auf die Osteoklastenformierung durch die GH/IGF-1-Achse [92].

Bei einer Langzeitbehandlung über 18 Monate lassen sich aber deutliche Verbesserungen der Knochenmasse feststellen. Das biphasische Modell des GH auf den Knochen mit Resorption und gesteigertem Wachstum durch Osteoblastenaktion wird von Ohlsen und der Arbeitsgruppe um Bengtsson (1998) hinreichend beschrieben [93]. Wüster et al. (2001) nutzten in der ersten groß angelegten Studie zum Nachweis der GH-Wirkung auf das Frakturrisiko die Pharmacia and Upjohn International Metabolic Database (KIMS) und verglichen die Daten mit denen der European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). Es zeigte sich, dass bei Patienten mit „adult onset hypopituitarism“ die Frakturrate 2,66-mal höher war als die der nicht mit Wachstumshormonmangel belasteten Patienten der EVOS-Gruppe. Interessanterweise war der Erwachsenenentyp des GH-Mangels auch mit einem höheren Frakturrisiko belastet als die kindheitsbedingte GH-Mangel-Gruppe. Auch hatte die Therapie mit Glukokortikoiden, L-Thyroxin und Sexualsteroiden keinen Effekt auf die Frakturrate in der KIMS-Gruppe. Die Frakturraten waren unabhängig von der Körperzusammensetzung und der Herkunft der Patienten (Rasse, Länder). Nur Rauchen erwies sich als deutliches Risiko [94]. Diese Daten konnten durch neuere Studien belegt werden [95–97]. Grimberg et al. verweisen in ihren Richtlinien für die Behandlung von primären GHD auf die Wichtigkeit der DXA-Technik für die Osteoporosediagnostik [48].

Korrespondenzadresse



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

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

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

Literatur

- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha Goldberg PYAF et al (1990) Growth hormone, effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 323:1–6
- Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ (2005) Provision and distribution of growth hormone for “antiaging”: clinical and legal issues. *JAMA* 294:2086–2090
- Duchaine D (1984) The underground steroid handbook. HLR Technical Books, Venice
- Toogood AA, O’Neill PA, Shalet SM (1996) Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 81(2):460–465
- Domené HM, Hwa V, Jasper HG, Rosenfeld RG (2011) Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(1):101–113
- Rajah R, Valentini B, Cohen P (1997) Insulin-like Growth Factor (IGF)-binding Protein-3 Induces Apoptosis and Mediates the Effects of Transforming Growth Factor- β 1 on Programmed Cell Death through a p53- and IGF-independent Mechanism. *J Biol Chem* 272(18):12181–12188
- Redman LM, Ravussin E (2011) Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxid Redox Signal* 14(2):275–287
- Franceschi C, Campisi J (2014) Chronic Inflammation and its potential contributor to age associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci* 69(Suppl1):4–9
- Vottero A, Guzzetti C, Loche S (2013) New aspects of the physiology of the GH-IGF-1 axis. *Endocr Dev* 24:96–105. <https://doi.org/10.1159/000342573>
- Rudman D, Kutner, Rogers MHCM et al (1981) Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest* 67(5):1361–1369
- Abbasi AA, Drinka PJ, Mattson DE et al (1993) Low circulating levels of insulin-like growth factors and testosterone in chronically institutionalized elderly men. *J Am Geriatric Soc* 41(9):975–982
- Heiman M, Tinsley F, Mattison J, Hauck S, Bartke A (2003) Body composition of prolactin-, growth hormone- and thyrotropin—deficient ames dwarf mice. *Endocrine* 20:149–154
- Bonkowski MS, Pamerter RW, Rocha JS, Masternak MM, Panici JA, Bartke A (2006) Long-lived growth hormone receptor knockout mice show a delay in age related changes of body composition and bone characteristics. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:562–567
- Koizumi AWY, Tuskada M, Kayo T et al (1996) A tumor preventive effect of dietary restriction is antagonized by a high housing temperature through deprivation of torpor. *Mech Ageing Dev* 92:67–82
- Kimura KD, Tissenbaum HA, Lin Y, Rufkum G (1997) daf-2 an Insulin receptor like gene, that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 277:942–946
- Janetzka A et al (2016) Clinical and molecular features of laron syndrome, a genetic disorder protecting from cancer. *In Vivo (Brooklyn)* 30(4):375–381
- Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F et al (2005) Genes involved in immune response-inflammation, IGF β 1-insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetic of human longevity: the lesson of centenarians. *Mech Ageing Dev* 126:351–361
- Deepak DDC, Javadpur M, Clark D, Perrz Z, Pinbkjnez J, Macfarlane IA (2010) The influence of growth hormone replacement on peripheral inflammatory and cardiovascular risk markers in adults with severe growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 20:220–225
- Yi CCI, Mao SH, Liu H et al (2009) Recombinant human growth hormone improves survival and protect against acute lung injury in murine *Staphylococcus aureus* sepsis. *Inflamm Res* 58:855–862
- Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B (2005) Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev* 6(1):13–21
- Wang Z, Masternak MM, Al-Regaiey KA, Bartke A (2007) Adipocytokines and the regulation of lipid metabolism in growth hormone transgenic and caloric restricted mice. *Endocrinology* 148:2845–2853
- Wang Z, Al-Regaiey KA, Masternak MM, Bartke A (2006) Adipocytokines and lipid levels in Ames dwarf and caloric restricted mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61A:323–331
- Ratajczak MZ et al (2008) Very small embryonic like (VSEL) stem cells—characterization, development origin and biological significance. *Exp Haematol* 36(6):742–751. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2008.03.010>
- Bartke A, Westbrook R, Ratajczak M (2013) Links between growth hormone and aging. *Endokrynol Pol* 64:46–52
- Ratajczak MZ, Zuba-Sturma EK, Wysoczynski M et al (2008) Hunt for pluripotent stem cells—regenerative medicine search for almighty cell. *J Autoimmun* 30:151–162
- Guevarra-Aguirre J, Balasubramaniam P et al (2011) Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* 3:70ra13
- Ratajczak MZ, Shin DM, Wan W et al (2011) Higher number of stem cells in bone marrow of circulating low IGF-1 level Laron dwarf mouse—novel view on IGF-1 stem cells and aging. *Leukemia* 25:729–733
- Kucia M, Masternak MM, Liu R et al (2013) The negative effect of prolonged somatotrophic/insulin signaling on an adult bone marrow residing population of very pluripotent very small

- embryonic-like stem cells (VSELs). *Age* 35(2):315. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9364-8>
29. Brugts MP, van der Beld AW (2008) Hofland LJ et al. Low circulating insulin-like growth factor -1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 93(7):2515–2522
 30. Laron Z (2004) Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003. *J Clin Endocrinol Metab* 89(3):1031–1044
 31. Major MJ, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barret-Connor E (2010) Insulin-like growth factor 1 and cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 95(3):1054–1059
 32. Sonksen P (2013) Idiopathic growth hormone deficiency in adults, Ben Johnson and the somatopause. *J Clin Endocrinol Metab* 98(6):2270–2273. <https://www.alz.org/facts/>. Zugegriffen: Januar 2018
 34. Johnson MD, Bebb RA, Sirrs SM (2002) Uses of DHEA in aging and other disease states. *Ageing Res Rev* 1(1):29–41
 35. Suh Y, Atzmon G, Cho MO et al (2008) Functionally significant IGF-1 receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(9):3438–3442
 36. Bartke A, Brown-Borg H, Kinney B, Mattison J, Wright C, Hauck St, Coschiogano K, Kopchick J (2000) Growth hormone and aging. *J Am Aging Assoc* 23(4):219–225
 37. Zhang H, Han M, Zhang X, Sun X, Ling F (2014) The effect and mechanism of growth hormone replacement on cognitive function in rats with traumatic brain injury. *PLoS ONE* 9(9):e108518
 38. Deak F, Sonntag WE (2012) Aging, synaptic dysfunction and insulin growth factor (IGF)-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67(6):611–625
 39. Baker LD, Barsness SM, Borson S et al (2012) Effects of growth hormone releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults. *Arch Neurol* 69(11):1420–1429
 40. Rizzoli R, Bonjour JP (1999) Malnutrition and osteoporosis. *Z Gerontol Geriatr* 32(Suppl 1):131–7
 41. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witteman JC, Testers L, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM (2001) A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 50(3):637–642
 42. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G (2001) Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 54(2):137–154
 43. Menezes Oliveira JL, Marques Santos C, Barreto-Filho JA et al (2006) Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6):2093–2099
 44. Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert L et al (2011) Does Growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with GH deficiency? Data from the Dutch registry of GH treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 96(10):3151–3159
 45. Janssen JA, Stolk RP, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW (1998) Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGF-B-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(2):277–282
 46. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I (2016) Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med* 14(1):3
 47. Baumgartner RN (2000) Body composition in healthy aging. *Ann NY Acad Sci* 904:437–448
 48. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH (2016) Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr* 86:361–397
 49. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A (2009) Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003288.pub3>
 50. Vandewoude MFJ, Alish AJ, Sauer AC, Hegazi RA (2012) Malnutrition—sarcopenia syndrome: is this the future of Nutrition screening and assessment for older adults? *J Aging Res* 2012:Article 651570
 51. Walston JD (2012) Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol* 24(6):623–627
 52. Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S (2009) The GH/IGF-1 axis and heart failure. *Curr Cardiol Rev* 5(3):203–215. <https://doi.org/10.2174/157340309788970306>
 53. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR (2001) Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 86:724–731
 54. Mellstrom D, Johnell O, Ljunggren O et al (2006) Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res* 21:529–535
 55. Morrison JH, Brinton RD et al (2006) Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 4(1):10332–10348
 56. Wend K, Wend P, Krum S (2012) Tissue specific effects of loss of estrogens during menopause and aging. *Front Endocrinol* 3:19
 57. Baulieu EE et al (2000) Dihydroepiandrosterone (DHEA), DHEA-sulfate, and aging: contribution of the DHEA study to sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(8):4279–4284
 58. Park S, Ham JO, Lee BK (2014) A positive association of vitamin D deficiency and sarcopenia in 50 year old women, but not men. *Clin Nutr* 33(5):900–905
 59. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP (2006) Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:589–593
 60. Houston DK, Nicklas BJ, Ding JZ, Harris TB, Tyllavsky FA, Newman AB (2008) Dietary intake is associated with lean mass change in older community-dwelling adults: the health aging and body composition (The Health ABC Study) study. *Am J Clin Nutr* 87:150–155
 61. Burton LA, Sumukadas D (2010) Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 5:217–228
 62. Short KR, Vittone J, Bigelow ML, Proctor DN, Nair KS (2004) Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286(1):E92–E101
 63. Frankel JE, Bean JF, Frontera WR (2006) Exercise in the elderly: research and clinical practice. *Clin Geriatr Med* 22:256
 64. Sipilä S, Suominen H (1995) Effects of strength and endurance training on thigh and leg muscle mass and composition in elderly women. *J Appl Physiol* 78:334–340
 65. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND et al (1994) Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 330:1769–1775
 66. Miljkovic N, Lim J-Y, Miljkovic I, Frontera WR (2015) Aging of skeletal muscle fibers. *Ann Rehabil Med* 39(2):155–162
 67. Ferder L, Romano LA, Ercole LB, Stella I, Insera F (1998) Biomolecular changes in the aging myocardium—the effect of enalapril. *Am J Hypertens* 11:1297–1304
 68. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F et al (2006) Relation of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment to insulin-like growth factor-1 serum levels in subjects .65 years of age (the InCHIANTI study). *Am J Cardiol* 97:1525–1529
 69. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F et al (2001) In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D-3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 33:19–24
 70. Ziambaras K, DagogoJack S (1997) Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* 167:435–439
 71. Visser M, Deeg DJH, Lips P (2003) Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (Sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5766–5772
 72. Annweiler C, Beuchet O, Berrut G et al (2009) Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 13:90–95
 73. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D (1989) Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* 66:489–503
 74. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S (2004) Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *Endocrinol Metab* 89:5255
 75. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ et al (2010) Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:639–650
 76. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C et al (1995) Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 269:E820–E826
 77. Greeves JP, Cable NT, Reilly T, Kingsland C (1999) Changes in muscle strength in women following the menopause: a longitudinal assessment of the efficacy of hormone replacement therapy. *Clin Sci* 97:79–84
 78. Dionne I (2000) Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone replacement therapy. *J Nutr Health Aging* 4:156–161
 79. Taaffe DR (2005) Estrogen replacement, muscle composition and physical function: the health ABC study. *Med Sci Sports Exerc* 37:174–177
 80. Sipilä S (2001) Effects of hormone replacement therapy and high impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women; a double randomized placebo controlled study. *Clin Sci* 101:147–151
 81. Velloso CP (2008) Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-1. *Br J Pharmacol* 154:557–568
 82. Elbornsson M et al (2013) Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol* 168(5):745–753

Fachnachrichten

83. Goetherstroem G, Bengtson BA, Sunnerhagen KS, Johannson G, Svensson J (2005) The effects of five year growth hormone replacement therapy on muscle strength in elderly hypopituitary patients. *Clin Endocrinol* 62(1):105–113
84. Elbornsson M, Horvath A, Götherström G, Bengtson BÅ, Johannsson G, Svensson J (2017) Seven years of growth hormone (GH) replacement improves quality of life in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 176(2):99–109
85. Alexopoulou O, Abs R, Maiter D (2010) Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. *Acta Clin* 65(1):13–22
86. Hameed M, Lange KHW et al (2004) The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I-mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol* 555(Pt1):231–140
87. Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP (2003) The exercise induced growth hormone response in athletes. *Sports Med* 33(8):599–613
88. Craig BW, Brown Retal (1989) Effects of progressive resistance training on growth hormone and testosterone levels in young and elderly subjects. *Mech Ageing Dev* 49(2):159–169
89. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J et al (1994) Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1361–1366
90. Lange KHW, Andersen JL, Beyer N et al (2002) GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 87:513–523
91. Ayling CM, Moreland BH, Zanelli JM, Schulster D (1989) Human growth hormone treatment of hypophysectomized rats increases the proportion of type-1 fibres in skeletal muscle. *J Endocrinol* 123:429–435
92. Nishiyama K, Sugimoto T, Kaji H, Kanatani M, Kobayashi T, Chihara K (1996) Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation. *Endocrinology* 137(1):35–41
93. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Slootweg MC (1998) Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 19(1):55–79
94. Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Bannmarker H et al (2001) The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res* 16(2):398–405
95. Locatelli V, Bianchi VE (2014) Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis. *Int J Endocrinol*. <https://doi.org/10.1155/2014/235060>
96. Mo D, Fleseriu M, Qi R et al (2015) Fracture risk in adult patients treated with Growth Hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet* 3:331–338
97. BI H, Berg C, Vogel E, Nowak T, Renzig-Koehler K, Mann K, Saller B (2004) Effects of a combination of recombinant human growth hormone with metformin on Glucose metabolism and body composition in patients with metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 36(1):54–61

Neu: S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

Das **Leitlinienprogramm Onkologie** hat erstmals eine interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom vorgelegt. Federführend bei der Erstellung dieser Leitlinie waren die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). „Die Empfehlungen der Leitlinie tragen dazu bei, nicht sinnvolle diagnostische Maßnahmen zu vermeiden und bei Patientinnen mit geringem Risiko eine unnötige Radikalität bei der Operation und überflüssige adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapien zu vermeiden“, erklärt Professor Dr. Günter Emons, Koordinator der Leitlinie. Das Endometriumkarzinom ist eine Krebserkrankung der Gebärmutterinnenwand, die in Deutschland bei 11.000 Frauen jährlich diagnostiziert wird. Typischerweise erkranken Frauen nach den Wechseljahren, doch in 10–20 % der Fälle tritt die Erkrankung vor der Menopause auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt aktuell bei etwa 69 Jahren, die Neuerkrankungsrate steigt mit zunehmendem Lebensalter. Erste Anzeichen sind oft ungewöhnliche Blutungen aus der Scheide. Beim operativen Eingriff entfernt der Operateur die gesamte Gebärmutter sowie die Eierstöcke und Eileiter beidseits. Abhängig vom Stadium kann außerdem die Entfernung angrenzender Gewebe und der Lymphknoten im kleinen Becken nötig sein. Aufgrund der Studienlage kommen die Autoren der Leitlinie allerdings zum Schluss, dass eine systematische Entfernung dieser Lymphkno-

ten bei Patientinnen mit einem östrogenabhängigen Typ-I-Karzinom im Frühstadium nicht als Routineverfahren empfohlen werden kann. Die aktuelle Studienlage spricht auch gegen eine adjuvante Chemo- oder Strahlentherapie bei frühen Typ-I-Endometriumkarzinomen.

Als Folgen der Erkrankung bzw. der Therapie können Bauchdecken- und Adhäsionsbeschwerden, sexuelle Funktionsstörungen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Scheidentrockenheit sowie Harnblasen- und Darmstörungen auftreten. „Solche Beschwerden müssen nicht nur in der Primärtherapie, sondern auch im Rahmen der Rehabilitation und in der Nachsorge erfragt und behandelt werden“, sagt Professor Emons. Es sei wichtig, dass die Behandlung durch kompetente und interdisziplinäre Teams durchgeführt werde.

Der Gynäkologe präsentiert Ihnen in Ausgabe 12/2018 alle relevanten Inhalte im passenden Leitthemenheft „S3-Leitlinie: Endometriumkarzinom“. Betreut wird das Thema vom Leitlinienkoordinator unter Mitwirkung der hochkarätigen Leitlinienautoren.

Für den direkten Zugang zur neuen S3-Leitlinie nutzen Sie bitte folgenden Link: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft