Dr. med. Dr. scient. med. Jürg Eichhorn

Traditionelle Chinesische Medizin ASA
Manuelle Medizin SAMM
F.X. Mayr-Arzt (Diplom)
CAS - Genomisch-klinische Medizin
Wissenschaftliches Doktoratsstudium (UFL)

Allgemeine Innere Medizin FMH

Sportmedizin SGSM
Ernährungsheilkunde SSAAMP
Anti-Aging Medizin SSAAMP
Thermographie (ThermoMed-ISTT)

Praxis für Allgemeine und Komplementärmedizin

Neuraltherapie SANTH & SRN
Orthomolekularmedizin SSAAMP
Applied Kinesiology ICAK-D & ICAK-A

Version: 24. Mai 2026

Wachstumshormon / Somatotropin - IGF-1: Die Fakten

Eine Zusammenfassung der Literatur

Fon +41 (0)71 350 10 20
Adresse Im Lindenhof Bahnhofstr. 23 CH-9100 Herisau
E-Mail drje49@gmail.com www.ever.ch

Inhalt

Inhalt 2
Die somatotrope Achse: GHRH/SS - GH - IGF-1 3
GH Die Wirkungen 5
GH - Die direkte Wirkung (teils überlagert von der IGF-1 Wirkung) 5
Stimulation der Produktion von IGF-1 (Somatomedin C) in der Leber und IGF-2 5
Was heisst „altern“? 6
Der altersbedingte GH/IGF-1 Mangel 7
Die Somatopause 10
GH Mangel bei jungen Erwachsenen (GHD) 11
Das „latente“ GH Mangelsyndrom 12
Psyche 12
Körper 12
Faktoren, die die GH Freisetzung fördern 12
Äussere Faktoren 12
Faktoren, die die GH Freisetzung hemmen 13
Äussere Faktoren 13
Innere Faktoren 13
Psyche 13
Die GH Ersatztherapie 14
Therapie - Nebenwirkungen - Kontraindikation 14
GH und die bindenden Proteine - GHBP 19
GH, IGF-1 und körperliche Aktivität 20
GH und die Sexualsteroide 21
Frau und GH 21
GH und Ernährung 21
GH und Körperfett / Muskulatur 22
GH, IGF-1 und Knochen 23
GH Therapie der Osteoporose in Theorie und Praxis 24
GH und Altersherz 24
GH und Eiweiss 25
GH und extrazelluläre Flüssigkeit 25
IGF-1 - „Insulin-like-Growth-Factor“ 26
IGF-1 und die bindenden Proteine - IGBP 28
IGF-1 - Die Wirkung 28
IGF-1 - Exogene Zufuhr 29

Die somatotrope Achse: GHRH/SS - GH - IGF-1

- GH wird in der Hypophyse gebildet und pulsatil ausgeschüttet.
- Die HWZ des zirkulierenden GH beträgt 20-25 Minuten.
- GH stimuliert die Bildung von IGF-1 und einigen seiner Bindungsproteine, insbesondere IGFBP3 in der Leber.
- Der Hypothalamus stimuliert die GH Freisetzung in der Hypophyse via GH-Releasing Hormone (GHRH) und hemmt via Somatostatin (SS).

- Das stimulierende GHRH und das inhibitierende Somastotatin (SS) werden im Hypothalamus gebildet.
- Die Gesamtmenge des sezernierten GH widerspiegelt die Balance zwischen GHRH und SS.
- Die Balancekontrolle ist komplex. Beteiligt sind Neurotransmitter im ZNS, andere Hormone und der Feedback-Mechanismus von GH und IGF-1.
- GHRH ist ein Komplex bestehend aus 44 Aminosäuren und verstärkt Produktion und Sekretion von GH. Der Vorgang ist cAMP-abhängig.
- Die GHRH Freisetzung erfolgt ebenfalls pulsatil und ist somit weitgehend verantwortlich für die pulsatile GH Sekretion, für die Amplitude an sich.
- GHRH wiederum wird stimuliert durch ZNS vermittelte Stimuli wie Clonidin, L-Dopa, Metencephalin und Schlaf.

- Timing und Dauer der GH Pulse sind vermutlich mehr Somatostatin-bedingt, und zwar durch eine periodische, tonische Hemmung des SS.
- SS existiert in 2 Molekularformen, bestehend aus 14 und 28 Aminosäuren. Letztere ist die aktivere Form.
- SS hemmt vor allem die Freisetzung von GH, zumindest teilweise durch eine kompetitive Hemmung der Adenylcyclase-Aktivität
- SS hemmt aber auch andere Releasing Factors (RF) im Hypothalamus wie Gonadotropin Releasing Hormone (GRH) und Thyreotropin Relasing Hormone (TRH).
- SS steigt im Alter an, wohl infolge eines verminderten cholinergen Tonus. Pyridostigmine erhöht den cholinergen Tonus. Nach Pyridostigmine Applikation ist die basale GH Rate und die GHRH induzierte GH Sekretion erhöht.

- Das Spiel zwischen dem GHRH Stimulus, der SS Hemmung, der lokalen Antwortfähigkeit in der Hypophyse und der Menge an GH in den somatotrophen Hypophysen Zellen wird moduliert a) durch einen lokalen negativen Feedback-Mechanismus in der Hypophyse durch GH selbst sowie b) einen negativen Feedback-Mechanismus durch zirkulierendes GH und IGF-1 auf den Hypothalamus (GHRH Hemmung und SS Stimulation) und auf die Hypophyse (GH Sekretionshemmung)

- Die Bandbreite der GH Werte bei gesunden Erwachsenen ist ausserordentlich gross, bis hundertfach variabel. Alter, Übergewicht und Sexualsteroidstatus können aber nur etwa 50% dieser Variabilität erklären. Die Gesamt-GH-Freisetzung wird moduliert von mehreren Mechanismen, die ihrerseits beeinflusst werden durch eine Vielzahl natürlicher und pharmakologischer Substanzen:

- Stimulierende Aminosäuren, speziell Tryptophan und Arginin.
- Hemmung durch Somatostatin (SS).
- Neurotransmitter, die GH über GHRH und SS beeinflussen.
- Acetylcholin mit hemmender Wirkung auf SS.
- Catecholamine, die stimulierend und hemmend via Alpha2- oder Beta Rezeptoren, respektive via GHRH und SS die GH Freisetzung beeinflussen können.
- Hohe Kortison Dosen über längere Zeit bewirken tiefere GH Serumspiegel, was ev. den katabolen Effekt auf die Muskulatur erklären könnte. Cushingpptienten weisen erniedrigte GH Serumspiegel auf.
- Kurze adrenale Kortisonausschüttungen – Stress – bewirken eine akute GH Freisetzung.
- Die Hypothyreose ist vergesellschaftet mit tiefen GH und IGF-1 Werten mit vollständiger Reversibilität auf exogen zugeführtes Thyroxin.
- Die genauen Interaktionen GH – Schilddrüsenhormone sind komplex und noch wenig bekannt.
- Fasten erhöht signifikant die GH Freisetzung: Amplitude und Frequenz.
- Fasten erhöht wohl GH, senkt aber IGF-1: Infolge vermindertem portalem Insulin wird in der Leber weniger IGF-1 gebildet.
- Hypoglykämie ist ein kräftiger Stimulus auf die GH Freisetzung, indem im Hypothalamus die hemmende Wirkung von SS gebremst wird. Inwieweit dieser Mechanismus auch einem Alterungsprozess unterliegt, ist noch unklar
- Hyperglykämie reduziert via Insulin die GH Freisetzung. Dieser Effekt ist bei Diabetikern abgeschwächt.

GH Die Wirkungen

- Die GH Wirkung ist charakterisiert durch eine direkte, akute, sofortige Wirkung auf gewisse Zielorgane und eine langanhaltende, IGF-1 vermittelte.
- Die GH Rezeptoren sind Mitglieder einer Superfamilie, zu der auch der Prolaktinrezeptor, einige Cytokine Rezeptoren und der lösliche Rezeptor GHBP gehören.

GH - Die direkte Wirkung (teils überlagert von der IGF-1 Wirkung)

- Body composition
- Stoffwechsel
- Immunfunktion
- Proteinsynthese
- Aminosäuretransport
- Knochenumsatz
- Lipolyse (Stimulation von Beta-adrenergen Rezeptoren in den Adipozyten), Mobilisation von Fettsäuren aus den Depots.
- Umwandlung von Präadipozyten in Adipozyten: Umverteilung der Fettdepots.
- Verschiebung von Fettsäuren zwischen den Fettdepots und von den Fettdepots zur Muskelmasse. Verschiebung des Körperfettes vom abdominalen zum mehr peripheren Typus (android zu gynoid)
- Fluktuation der Lipolyse gemäss der nachtbetonten GH Fluktuation: Gewichtsreduktion im Schlaf!
- Cholesterinsenkung. GH reguliert die hepatischen LDL Rezeptoren.
- Hyperglykämie.
- Glukose-Uptake und Oxidation.
- GH stimuliert die lokale IGF-1 Produktion in den Gonaden, was auf die zirkulierenden Gonadotropine einen Einfluss hat.
- Stimulation der lutealen Progesteronsynthese, wahrscheinlich indirekt über IGF-1
- Mit dem Parathormon besitzt GH synergistische Effekte auf den Knochen.
- Insgesamt besitzt GH einen direkten Effekt auf den Metabolismus der Kohlenhydrate, Fette und Eiweisse, die in ihrer Natur insulinähnlich sind. Die Effekte sind insgesamt aber transient und nach repetierter Zufuhr(pulsatile Ausschüttung) von GH werden die peripheren Wirkungen schwächer, wahrscheinlich aufgrund von Feedback-Mechanismen, eher aber aufgrund von verminderter lokaler Gewebeantwort.
- Wohl zur Minimierung dieser Abschwächung wird GH pulsatil mit einem Tag-Nachtrhythmus ausgeschieden. GH bildet, besonders in der Leber, IGF-1, das keinen Rhythmus mehr erkennen lässt und demzufolge ausgegliche 24 Stundenwirkungen aufweist.

GH - Die indirekte Wirkung

- Stimulation der Produktion von IGF-1 (Somatomedin C) in der Leber und IGF-2
- Chondrogenese (IGF-1 vermittelt)
- Skelettwachstum (IGF-1 vermittelt)
- Proteinwachstum (IGF-1 vermittelt)
- Androgen Produktion im Ovar (IGF-1 vermittelt)

IGF-2 ist weniger GH abhängig, weniger „Insulin like“ und seine physiologische Bedeutung ist noch wenig erforscht.
Die IGF-2 Konzentrationen sind in den ersten Lebensjahren sehr tief, steigen dann aber später auf das Vierfache der IGF-1 Werte an und halten sich auf diesem Niveau konstant.

Was heisst „altern“?

1. Immunsystem – Quantitative Veränderungen

a) Reduktion der Funktion der T-Zellen (Herpes Zoster, Tuberkulose)
b) Reduktion der primären Immunantwort der B-Zellen
c) Rückgang der zirkulierenden Lymphozyten um ca. 15% - vorwiegend T-Zellen
d) Rückgang der Helfer- und Suppressorzellen

2. Immunsystem – Qualitative Veränderungen

a) Humorale und zelluläre (T-Zellen vermittelte) Immunität
b) Neutrophilenfunktion - Phagozytose

3. Mangel an Wachstumshormon (Somatotropin , Growth Hormon – GH) und Insulin-like Growth Faktor-1 (IGF-1)

- Gesamthaft besteht eine verminderte Antikörperantwort auf eine Antigen-Stimulation.
- Ältere Menschen zeigen eine verminderte Antikörperantwort auf verschiedene Vakzine wie Pneumokokken-, Influenza- und Tetanusvakzine. Darüber hinaus schwächt sich die Immunantwort schneller ab als bei jungen Menschen.

- Eine B-Zellen Dysregulation zeigt sich in vermehrtem Auftreten von Autoantikörpern: Rheumafaktoren, Antinukleäre Faktoren und Schilddrüsen Antikörper und auch zirkulierenden Immunkomplexen.
- Bei einer B-Zellen Dysregulation sieht man auch ein vermehrtes Auftreten von benignen und malignen Gammopathien und B-Zellen Neoplasmen.

- Ursächlich werden intrinsische Faktoren innerhalb der Lymphzytenpopulation und extrinsische diskutiert.

- Zu den extrinsischen Faktoren zählen Hormone, Vitalstoffe und Wachstumsfaktoren. Eine besondere Bedeutung wird der Achse Somatotropin/IGF-1 (GH/IGF-1) beigemessen.

- Studien zum Stellenwert von Somatotropin und IGF-1 bezüglich der humoralen und zellulären Immunität sind zwar erst spärlich und zudem noch kontrovers, lassen insgesamt aber doch die Vermutung zu, dass ein Wachstumshormonmangel wie er in der Somatopause vorkommt, die eingeschränkte Immunfunktion beim älteren Menschen zumindest teilweise erklären könnte. Es scheint, dass Somatotropin die Phagozytose stimuliert und die Menge an natürlichen Killerzellen erhöht.
- Es gibt aber auch Hinweise, dass GH die Aktivität der natürlichen Killerzellen vermindert.
- Studien an Patienten mit einem klar definierten Mangel an Somatotropin sowie experimentelle Versuche zeigten, dass sowohl Somatotropin wie auch IGF-1 die Immunfunktion, insbesondere die Funktion der Lymphozyten beeinträchtigen können.

- Der Alterungsprozess beeinträchtigt besonders die Lymphozyten und genau diese Population wird von einem Mangel an GH/IGF-1 besonders betroffen.

Der altersbedingte GH/IGF-1 Mangel

- Im Alter bleibt die GH Pulsfrequenz erhalten, die Amplituden werden aber flacher und schmäler.
- Die hypothalamische Stimulation wird im Alter, ab dem 3. Lebensjahrzehnt eingeschränkt.
- Die GHRH Produktion im Hypothalamus ist wahrscheinlich intakt, hingegen die Sekretion eingeschränkt, möglicherweise aufgrund einer erhöhten Somatostatin Sekretionsrate. GHRH wiederum wird stimuliert durch ZNS vermittelte Stimuli wie Clonidin, L-Dopa, Metencephalin und Schlaf und eben diese Stimuli sind bei einem Grossteil der älteren Menschen vermindert.
- Es scheint auch, dass in den somatotropen Zellen die Antwortfähigkeit auf GHRH eingeschränkt ist aufgrund vermindertem intrazellulären cAMP.
- In einer Studie an gesunden Männern zwischen 60-78 Jahren konnte gezeigt werden, dass tägliche GHRH Infusionen über 14 Tage die GH Sekretion inklusive Frequenz und Amplituden sowie auch IGF-1 normalisieren konnten, jedoch ohne Normalisierung des 24 Stunden Rhythmus der GH Sekretion. Nebenwirkungen wurden dabei nicht beobachtet.
- Im Alter scheint die Feinkoordination GHRH – SS beeinträchtigt zu sein.
- SS steigt im Alter an, wohl infolge eines verminderten cholinergen Tonus. Pyridostigmine erhöht den cholinergen Tonus. Nach Pyridostigmine Applikation ist die basale GH Rate und die GHRH induzierte GH Sekretion erhöht.
- Die hypophysäre Sekretionsfähigkeit von GH bleibt im Alter erhalten.
- Ab dem 3. Lebensjahrzehnt nimmt die Sekretion von GH pro Dekade um 14% ab.
- Ab dem 3. Lebensjahrzehnt verringert sich die HWZ von GH pro Dekade um 6%.
- Zuerst verringert sich die GH Pulsamplitude tagsüber, ab 50 auch die nächtlichen Peaks.
- Die Sekretion bleibt aber stets nachtbetont. 2/3 werden nachts sezerniert, vor allem während den langsamen Schlafwellen, d.h. zwischen den REM Phasen.
- Etwa ab dem 60. Altersjahr erreicht der GH Abfall ein Plateau.
- Die GH Freisetzung auf Arginin (via SS Hemmung) scheint im Alter voll erhalten zu bleiben. Eine Studie an alten Männern zeigte auf oral verabreichtes Arginin und Lysin keine Erhöhung der GH Sekretionsrate. Auch die GH Antwort auf GHRH konnte mit Arginin oder Lysin nicht verbessert werden. Die Angaben in der Literatur sind aber widersprüchlich. Fest steht, dass auf parenteral verabreichtes Arginin keine altersbezogen verminderte GHRH Antwort beobachtet werden konnte.

Insgesamt werden sehr grosse individuelle Unterschiede beobachtet. Das chronologische Alter eines Menschen ist eine lineare Konstante, das „biologische“ Alter eine individuelle Variable mit unterschiedlichen GH und IGF-1 Spiegeln in Abhängigkeit von genetischen, altersspezifischen und nicht altersspezifischen Einflüssen.
Die Zauberworte zur Erhaltung biologisch wirksamer GH und IGF-1 Spiegel lauten:

- Dinner Cancelling als oberstes Prinzip
- Vermeidung tierischer Fette
- Vermeidung von Überernährung
- Schlaf vor Mitternacht
- Regelmässige körperliche Aktivität, Aktivität bewahrt Regulationsfähigkeit
- Stressabbau

3 Fragen stehen zur Beantwortung an:

a) Inwieweit besitzt der altersbedingte GH und IGF-1 Rückgang Krankheitswert?
b) Kann die biologische Alterung aufgehalten werden?
c) Kann das Leben verlängert, der Tod hinausgezögert werden?

Um es vorweg zu nehmen: Solange keine Longitudinalstudien gesicherte Aussagen zulassen, solange können diese Fragen nur hypothetisch beantwortet werden.

ad a)

- Jede Zelle braucht GH und IGF-1, vergleichbar mit einem Düsenjet mit 2 Turbinen. Die Schilddrüsenhormone repräsentieren die eine Turbine, die somatotropen Hormone die andere. Für einen sicheren Langzeitflug braucht es beide Motoren, für ein gesundes langes Leben braucht es beide Hormonsysteme und zwar in voller Funktionstüchtigkeit.
- Schädigende Lifestyle-Faktoren reduzieren die Funktionstüchtigkeit der somatotropen Achse.
- Je länger, je mehr Jahre die Schädigung bereits andauert, desto mehr wird diese Achse beeinträchtigt, vergleichbar der Muskelatrophie in einem monatelang eingegipstem Bein.
- Volle Reversibilität der Auswirkungen auf den Körper, z. Bsp. Zunahme des Körperfettes und Abnahme der fettfreien Masse ist eine Zeitlang gegeben.
- Irgendwann reicht aber die eine Turbine für eine volle Fahrt nicht mehr aus, eine Dekompensation bahnt sich an. Jetzt nimmt das GH Defizit pathologische Formen an und gewinnt an Krankheitswert. Trotz Lifestyle Änderungen ist jetzt eine Reversibilität kaum mehr möglich: Erfolglose Diäten. GH muss jetzt exogen zugeführt werden.
- Aber: Exogenes GH ist nur und ausschliesslich eine Hilfe. Ohne Lifestyle Änderungen geht es nicht.
- Wer genetisch bedingt über eine „starke somatotrope Achse“ verfügt, toleriert ungünstige Lifestyle Bedingungen wesentlich länger.
- Wer genetisch bedingt über eine „schwache somatotrope Achse“ verfügt, hat wahrscheinlich schon mit 20 Jahren physische (und psychische) Probleme mit Krankheitswert, auch unter mehr oder weniger günstigen Lifestyle Bedingungen.
- Je jünger der Mensch ist, desto mehr ist seine Regulationsfähigkeit noch erhalten, desto mehr muss vor einer etwaigen GH Ersatztherapie sein Lifestyle korrigiert werden.

ad b)

- Keine Frage, mit einer weitgehenden Korrektur ungünstiger Lifestyle Faktoren kann das biologische Altern abgebremst, mehr noch, das biologische Zeit Rad im günstigen Falle bis 10 Jahre zurückgedreht werden.
- Mit zunehmendem Alter wird es umso schwieriger das biologische Rad zurückzudrehen. Eine GH Ersatztherapie ist in Erwägung zu ziehen.
- Mit zunehmendem Alter wird die GH Ersatztherapie aber auch kritischer: Wasserretention, Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage, u.U. erhöhte Malignität (Mamma- und Prostatacarcinom).
- Mit 40 steht der (noch) gesunde Mensch am Scheideweg. Mit rigoroser Lifestyle Änderung vermag er die tickende biologische Zeitbombe weitgehend zu entschärfen.

ad c)

- Zum jetzigen Zeitpunkt, ohne Vorhandensein longitudinaler Daten, muss diese Frage bezüglich Anti-Aging Medikation im allgemeinen (GH, DHEA, Vitalstoffe und andere) verneint werden. Aus theoretischen Überlegungen heraus wäre es aber logisch, die Frage zu bejahen.
- Unsere biologische Uhr ist genetisch determiniert. Wir können wohl das Leben mit einer ungesunden, nikotingeschwängerten Lebensweise verkürzen. Ob wir das Leben a) mit Lifestyle Korrektur + GH

Ersatztherapie oder sogar b) bei maximal günstiger Lifestyle Situation ohne oder mit genetischer GH und IGF-1 Schwäche und einer adäquaten GH Ersatztherapie verlängern können ist völlig ungewiss.

- Die einzige Gewissheit, die wir haben, ist eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dereinst gesund zu sterben!

Die Somatopause

Erniedrigt sind:

- Cholinerger Tonus: Erhöht GH hemmendes Somatostatin (SS).
- Hypothalamisches GHRH.
- Hypophysäre GHRH Rezeptoren.
- GH Antwort auf GHRH.
- IGF-1 Antwort auf GH oder GHRH
- Zahl der GH Pulse
- GH und GHBP Serumkonzentrationen.
- GH Halbwertszeit
- IGF-1 und IGFBP3 Konzentrationen.
- GH Sekretion nach körperlicher Betätigung.

- 25% der über 50-jährigen haben unentdeckte, nicht mehr messbare GH Serumwerte.

- Die reduzierte körperliche Aktivität älterer Menschen erklärt die Somatopause nicht.
- Eine Gruppe älterer Frauen wurde 1 Jahr lang trainiert: Eine IGF-1 Erhöhung, wie bei jungen Menschen, blieb aus.

GH Mangel bei jungen Erwachsenen (GHD)

- Verminderte Muskelmasse, Muskelschwäche.
- Zunahme des Körperfettes, Adipositas.
- Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglycerdiämie.
- Arteriosklerose.
- Insulin-induzierte Hypoglykämie = Gold-Standard der GHD Diagnose!
- Hypertonie.
- Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit.
- Abnahme der Knochendichte (Wirbelsäule, Radius) und reduzierter Mineralgehalt.
- Erniedrigte Serumwerte für Osteocalcin.
- Wirbelfrakturen.
- Kleinere Eingeweideorgane.
- Erniedrigte Albumin Sekretion.
- Erniedrigte Proteinsynthese.
- Reduzierte zelluläre Immunität.
- Reduzierter renaler Plasmafluss.
- Reduzierte glomeruläre Filtrationsrate.
- Verminderte Spermaqualität.
- Gestörtes Schlafmuster: Totale Schlafdauer und Schlaftiefe.
- Müdigkeit.
- Erschöpfung.
- Verminderte Lebensqualität.

- Es scheint, dass die Lebenserwartung einerseits erniedrigt wird infolge kardiovaskulären Problemen, andererseits aber eine Verbesserung erfährt aufgrund niedriger Tumorinzidenz.

- Bei jungen Erwachsenen sind viele dieser Veränderungen mit einer GH Ersatztherapie reversibel. Dies lässt den Verdacht zu, dass eben diese Veränderungen beim älteren Menschen ihren Grund in einem altersbedingten GH Mangel haben könnten, was zur Prägung des Begriffs „Somatopause“ führte.

- Bei jungen Menschen mit GH Mangel vermag alleinige körperliche Aktivität die physische Leistungsfähigkeit und die fettfreie Masse nicht zu erhöhen. Sie sind auf die exogene Zufuhr von GH angewiesen.
- Bei jungen Menschen mit GH Mangel führte die alleinige GH Ersatztherapie ohne begleitendes Fitnesstraining bereits zu einer Erhöhung von $V0_2$(max).

Das *latente* GH Mangelsyndrom

Psyche

- Depressive Verstimmung
- Angstzustände
- Soziophobie – Zurückgezogenheit, Angst vor Menschen
- CFS – Chronisches Müdigkeitssyndrom
- Sexuelle Funktionsstörung - Libido Verlust - Impotenz

Körper

- Physischer Leistungsabfall
- Veränderung der „body composition“, der Körperform (Fettzunahme, Muskelabnahme)
- Herzmuskelschwäche
- Gestörte Thermoregulation (Körpertemperatur)
- Veränderte Schweissdrüsen Aktivität
- Verminderung der Körperflüssigkeit ausserhalb der Zellen (extrazellulär)
- Frühe Arteriosklerose
- Hautalterung

Faktoren, die die GH Freisetzung fördern

Äussere Faktoren

- Sport, körperliche Anstrengung (körpereigene Opiate)
- Fettarme Ernährung
- Fasten, besonders abends
- Hypoglykämie
- Physischer Stress
- Jetlag
- Verwundungen

Innere Faktoren

- Kortison
- Schilddrüsenhormone
- Östradiol
- Arginin (eine Aminosäure)

Faktoren, die die GH Freisetzung hemmen

Äussere Faktoren

- Fettreiche Mahlzeiten, besonders abends
- Bewegungsmangel
- Spätes Zubettgehen (nach Mitternacht, besonders nach 01h00)

Innere Faktoren

- Östrogenmangel
- Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)
- Hyperglykämie (nicht beim Diabetiker)

Psyche

- Emotionale Störungen (mangelnde Gewichtsabnahme trotz Fasten bei psychischen Problemen)
- Endogene (innere) Depression

Die GH Ersatztherapie

- Die Wirkungen sind zurückzuführen auf das Zusammenspiel von a) direkter GH Sofortwirkung und b) IGF-1 vermittelter Wirkung und zwar hormonell **und autocrin-paracrin**.??

- Den markantesten Effekt zeigt die GH Substitution ganz allgemein bei Patienten mit einem GH Mangel Syndrom (GHD) oder tiefen IGF-1 Werten.
- Die GH Ersatztherapie kann nicht alle altersbedingten Defekte beseitigen.
- Die GH Ersatztherapie besitzt einen hohen Stellenwert, auch in der Somatopause, ein genereller Jungbrunnen ist das nicht.

- Die empfohlene Startdosis bei Erwachsenen mit GHD beträgt 0.15 bis 0.3 mg täglich mit langsamer, IGF-1 kontrollierter Steigerung bis 1 mg.

Therapie - Nebenwirkungen - Kontraindikation

a) Die GH Ersatztherapie bei Menschen mit einer GH Defizienz.
b) Die GH Ersatztherapie in der Somatopause
c) Die GH Behandlung kranker Menschen
d) Die Nebenwirkungen
e) Absolute Kontraindikationen der GH Ersatztherapie

Die GH Ersatztherapie bei Menschen mit einer GH Defizienz

- Bei jungen Menschen mit einem GH Mangel sind alle Veränderungen mit einer recombinanten GH Therapie (rhGH) voll reversibel.

Eine 6-monatige Therapie ergab Verbesserungen in folgenden Bereichen:

- Reduktion von Körperfett um 20% mit peripherer Umverteilung.
- Fettfreie Masse (Muskelmasse).
- Kraft.
- Körperliche Ausdauerfähigkeit.
- Kreatinin Clearance
- Glomeruläre Filtrationsrate.
- Renaler Plasma Fluss.
- Herzfunktion.
- LDL-Cholesterin.
- Knochenumsatz.

- Die Regel ist ein Verlust an Körperfett von 2-3 kg (CT Methode: -16%) und eine Muskelzuwachs von 3-5 kg (CT Methode: +11%).
- Die Regel ist auch eine Steigerung des Grundumsatzes um 16%.
- Unter einer GH Therapie sinkt Cholesterin. Triglyceride und HbA1C bleiben unverändert. GH reguliert die hepatischen LDL Rezeptoren. Das Ausmass der Cholesterinsenkung ist vergleichbar mit Simvastatin. Beobachtung über 3 Wochen. Langzeitresultate sind nicht bekannt.
- Unter einer GH Therapie beobachtete man eine Zunahme der maximalen 02 Aufnahme um 24% innerhalb von 6 Monaten und eine Zunahme der Leistung auf dem Ergometer um 20% (von 149 auf 177 Watt).
- GH Therapie zeigte keine Veränderungen der linksventrikulären Funktion und der Dicke des Myokards, wohl aber eine Zunahme des enddiastolischen Volumens um 2% und der Auswurffraktion um 6.1%.
- Zur Erreichung anaboler Effekte muss GH in einer wirksamen Dosis verabreicht werden. In diesem Dosisbereich sind aber bereits Nebenwirkungen zu erwarten. Die Dosierung von GH zwischen Wirkung und Nebenwirkung erfordert viel Fingerspitzengefühl.
- Der anabolische Effekt von GH bei schwer katabolen Patienten ist abgeschwächt. Je kataboler, desto schwächer ist die GH Antwort.
- Bei katabolen Patienten wurde, mit Erfolg, eine IGF-1 Ersatztherapie versucht. Dosen, die den Proteinabbau stoppen, sind vergesellschaftet mit Hypoglykämie. Das nimmt man in Kauf und begegnet dieser Nebenwirkung mit Glukoseinfusionen.
- In einer Studie konnte man sehen, dass nach 4-5 Wochen GH Therapie die Probanden refraktär wurden auf den anabolen Effekt von GH.

Die GH Ersatztherapie bei gesunden Menschen mit altersbedingtem GH Mangel = Somatopause

- Eine Studie mit älteren gesunden Menschen in der Somatopause mit rhGH ergab neben anderen signifikanten biologischen Effekten folgendes:

- Erhöhung der IGF-1 Werte.
- Positive Stickstoffbilanz.
- Erhöhung von Osteocalcin als ein Marker für die Knochensynthese.

- In einer Studie erhielten 12 von 21 gesunden Männern mit einem Durchschnittsalter von 61-81 Jahren während 6 Monaten 3x/Woche eine sc. Injektion von rhGH. Die tägliche Menge von 13 ug/kgKG wurde dabei auf diese 3 Injektionen aufgeteilt. Die Selektion erfolgte unter dem Aspekt tiefer IGF-1 Spiegel. Die Werte betrugen etwa 1/3 derjenigen von Jugendlichen:

- Die IGF-1 Werte erreichten den Standard Jugendlicher.
- Die fettfreie Körpermasse stieg um 8.8%.
- Die lumbale Knochendichte erhöhte sich um 1.6%.

- Das Ausmass der Veränderungen wurde verglichen mit einer Verbesserung der biologischen Altersachse um 10-20 Jahre.

- In einer anderen einjährigen Studie zeigten 18 von 62 Personen keine Nebenwirkungen.
- Die Nebenwirkungsrate war klar dosisabhängig: Je höher die erreichten IGF-1 Werte waren, desto mehr traten Nebenwirkungen auf.
- Die altersbedingten T-Zellveränderungen waren nach einer 6-monatigen Therapie unverändert, ganz im Gegensatz zu jungen Menschen mit GH Mangel.
- Die Applikation von rhIGF-1 im Vergleich zu rhGH ergab weniger Nebenwirkungen, insbesondere was die Flüssigkeitsretention und die diabetische Stoffwechsellage anbelangte.
- Auch niedrig dosiertes rhIGF-1 führte in einer 4-wöchigen Studie an durchschnittlich 71-jährigen Frauen zu einer signifikanten Erhöhung von IGF-1, IGFBP3 und des intrazellulären Körperwassers. Aber nur höher dosiertes rhIGF-1 bewirkte auch eine Stickstoffretention und eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse.

Zusammenfassend darf gesagt werden:

- Bei älteren Menschen führt rhGH zu jugendlichen Werten von zirkulierendem IGF-1.
- Die Therapie zeigt eine für den Körper klare profitable, biologische Wirksamkeit.
- Das GH Profil aber wird nicht „jugendlichisiert“.
- Die Therapie soll dem natürlichen 24 Stunden GH Rhythmus Rechnung tragen.
- Dabei sind mehr oder weniger jugendliche IGF-1 Werte anzustreben.
- Hohe Einzeldosen von GH sind zur Minimierung der Nebenwirkungen unbedingt zu vermeiden. Injektionen haben streng sc. zu erfolgen.
- Begleitend soll eine Stimulation der paracrinen und autocrinen IGF-1 Aktionen erfolgen.

Die GH Behandlung kranker Menschen

An 10 unterernährten Patienten im Alter von 64-99 Jahre mit einem Körpergewicht von 20% unter dem Durchschnitt wurde in einer plazebokontrollierten Studie rhGH verabreicht. Resultate:

- Erhöhung des zirkulierenden IGF-1.
- Gewichtszunahme von 2.2 kg.
- Weiterer Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe.
- Deutliche Erhöhung der N Retention, was vermuten lässt, dass die Gewichtszunahme zumindest zu einem Teil bedingt ist durch eine Zunahme der fettfreien Körpermasse.
- Eine frühere Studie liess vermuten, dass die Gewichtszunahme wasserbedingt ist. Dies ist wahrscheinlicher, weil man allgemein der Meinung ist, dass ausschliesslich Re-Feeding IGF-1 wirklich erhöht.
- Bei kritischen Problemen wie Verbrennungen, Traumen, chirurgischen Eingriffen, Hunger und Infektionen beobachtet man eine GH Erhöhung. Dabei sinken aber die IGF-1 Werte, offenbar infolge erworbener Resistenz auf die anabolische Wirkungsweise des GH. In solchen katabolen Situationen werden aus der Skelettmuskulatur Aminosäuren mobilisiert und konvertiert zu Akut-Phase-Proteinen und Glukose. N wird freigesetzt und im Harn vermehrt Urea ausgeschieden. Bei grösseren Verletzungen geht der Proteinverlust kontinuierlich weiter und führt zu einem Proteinmangelsyndrom mit schlechter Wundheilung und erhöhter Infektanfälligkeit. Trotzdem, dass Re-Feeding die Proteinsynthese erhöht, besteht eine gewisse Resistenz gegenüber nutritiver Unterstützung.

Die exogene Zufuhr von rhGH führte zu signifikanter Erhöhung von:

- Serum IGF-1
- Transferrin
- Serum Albumin
- Totalprotein
- N Bilanz

- Es gibt aber auch Arbeiten, die bei sehr gestressten oder immobilen Kranken diese Verbesserungen nach rhGH Gaben nicht bewiesen. Vorausgesetzt für das Gelingen ist natürlich immer eine adäquate Protein- und Kalorienzufuhr, die möglicherweise nicht immer gewährleistet war.
- Eine 6-monatige Studie an 53-92-jährigen Langzeit-Dialyse-Patienten mit rhGH in Dosen von 28 ug/kgKG täglich ergab eine signifikante Erhöhung der fettfreien Körpermasse.
- In einer anderen Studie erhielten Hüftpatienten 2 Monate präoperativ rhGH in einer Dosis von 13 ug/kgKG täglich sowie während 2 Monaten postoperativ die doppelte Dosis, 26 ug/kgKG. Im Vergleich zu einer Plazebogruppe beobachtete man bei der Verum Gruppe eine klare Erhaltung der fettfreien Körpermasse – sprich Muskulatur, sowie eine raschere Wiedererlangung der Muskelkraft.
- Wer präoperativ bereits sehr geschwächt ist, wird auf postoperativ verabreichtes rhGH langsamer und schwächer mit einer Erhöhung von IGF-1 reagieren.
- Eine Gruppe von 12 Männern im Alter von 49-73 Jahren mit kongestiver Herzkrankheit reagierte auf intravenöses rhGH prompt mit einer verbesserten Hämodynamik.

GH und IGF-1 wird auch geboostert durch etliche pharmakologische Stimulantien wie:

- Clonidin, ein Alpha2 Antagonist
- Theophyllin
- Opioide
- Propanolol
- Glukagon
- Nikotinsäure

Insgesamt ist der klinische Nutzen aber umstritten.

Die Therapie mit rhGH und rhIGF-1 ist nach wie vor sehr teuer und in oben erwähnten Dosen nicht untoxisch. Hoffnung erwecken neue Substanzen, die GH freisetzen wie GH-releasing peptides (GHRPs). Dies sind synthetische Hexapeptide, die oral oder nasal verabreicht werden und einen offenbar grösseren stimulierende Effekt auf die GH Freisetzung haben als das bisher bekannte GHRH. Das Peptid MK-677 stimulierte die GH Freisetzung bei gesunden 64-81-jährigen Männern und Frauen und erhöhte IGF-1 innerhalb von 2 Wochen auf jugendliche Werte.

Nebenwirkungen einer GH Ersatztherapie

- Natriumretention (erhöhte Aktivität der renaltubulären Natriumpumpe). Es wird beschrieben, dass diese Nebenwirkung ziemlich akut zu Beginn der Therapie mit GH auftreten kann. Vermehrung des Körperwassers mit peripherer Ödem Bildung.
- Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage, Insulinresistenz, Hyperglykämie. Das Hyperglykämie Problem wird erst evident bei hochdosierter GH Therapie bei schwer katabolen Patienten. Eine HbA1c Erhöhung konnte nicht beobachtet werden.
- Arthralgie.
- Karpaltunnelsyndrom.
- Gynäkomastie.
- Hypertonie (1 Fall beschrieben!)
- Myokardhypertrophie ?

- Inwieweit die Malignomgefahr unter einer GH Ersatztherapie zu beurteilen ist wird noch diskutiert. Bei Akromegalie jedenfalls besteht eine erhöhte Malignominzidenz. Möglich wäre ein Zusammenhang zwischen IGF-1 und Malignomauftreten. Bei GHD beobachtet man eine geringere Tumorinzidenz. Man ist der Meinung, dass bei einer GH Ersatztherapie die Tumorinzidenz höchstens auf das „normale“ Vorkommen gehoben wird, aber nicht darüber hinaus!

- Insgesamt sind bei einer lege artis durchgeführten GH Ersatztherapie die Nebenwirkungen nicht häufig, eher mässig und reversibel.

Absolute Kontraindikationen der GH Ersatztherapie

- Aktives Tumorleiden
- Erhöhter Hirndruck
- Proliferative oder prä-proliferative diabetische Retinopathie

GH und die bindenden Proteine - GHBP

- Ungefähr die Hälfte des zirkulierenden GH ist an ein GH-binding protein (GHBP) gebunden.
- GHBP verlängert so die HWZ von GH.
- Jede Ausschüttung von GH aus der Hypophyse führt sofort zu einer transienten Ausschüttung von GHBP aus der Leber.
- GHBP Werte verändern sich im Alter nicht ausgeprägt. Nach dem 60. Altersjahr werden tiefere Werte gemessen. Möglicherweise setzt der Rückgang bei Männern etwas früher ein als bei Frauen. Die physiologische Signifikanz dieser Veränderungen ist nicht genau bekannt. Möglicherweise handelt es sich hier um einen von der somatotrophen Achse unabhängigen Alterungsprozess der peripheren, vornehmlich hepatischen GH Zellrezeptoren. Vielleicht widerspiegeln die tieferen GHBP Werte ganz einfach die altersbedingte verminderte GH Freisetzung.
- GHBP Werte sind individuell stark verschieden, allgemein aber bei Frauen etwas höher.
- GHBP Werte sind erhöht bei Adipositas.
- GHBP Werte sind erniedrigt beim Fasten und bei Unterernährung.

GH, IGF-1 und körperliche Aktivität

- Die GH Sekretionsrate sinkt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem (viszeralem) Körperfett und erhöht sich bei aerobischer sportlicher Betätigung.
- Körperliche Aktivität erhöht nicht nur GH sondern leicht auch – GH unabhängig – zirkulierendes IGF-1.
- Die Veränderungen in der Somatopause bei älteren Menschen können höchstens teilweise erklärt werden durch die altersbedingte Immobilisation. Immobilisation als Co-Faktor für GH und IGF-1 Mangel darf man aber so stehen lassen.
- Ältere Menschen in Pflegeheimen haben signifikant tiefere IGF-1 und auch Testosteron Werte im Vergleich zu mehr mobileren in häuslichen Verhältnissen lebenden.
- Auch bei Paraplegikern sind die IGF-1 Werte erniedrigt.
- Bei jungen wie bei alten Menschen fanden sich unterschiedliche positive, bzw. keine bis schwach positive Korrelationen zwischen zirkulierendem IGF-1 und Körperlicher Aktivität. Sicher ist, dass die Beziehung bei jungen Menschen im Allgemeinen grösser ist als bei alten. Junge Menschen sind aktiver und bewahren so ihre Regulationsfähigkeit, was teilweise eine Erklärung sein könnte. Die IGF-1 Werte in einer Gruppe von ausdauertrainierten Männern, Durchschnittsalter 67, lag im Bereich von gesunden 31-jährigen, d.h. ziemlich genau im Mittelfeld zwischen Jung und Alt. Die Body Composition war aber vergleichbar mit denen von jungen Menschen. IGF-1 und Body Composition zeigten hier keine Übereinstimmung.
- In hypophysektomierten Tieren führt Training zu Muskelhypertrophie und erhöhtem lokalem Muskel IGF-1.
- Bei jungen Menschen mit GH Mangel vermag alleinige körperliche Aktivität die physische Leistungsfähigkeit und die fettfreie Masse nicht zu erhöhen. Sie sind auf die exogene Zufuhr von GH angewiesen.

- Sowohl ein aerobisches Ausdauertraining wie auch ein anaerobisches Krafttraining vermag akut innert Minuten die GH Freisetzung zu erhöhen. Dabei ist die Magnitude der Erhöhung von der Intensität und der Dauer des Trainings abhängig.

- Die GH Antwort fällt bei älteren Menschen, auch wenn sie über der Laktatschwelle trainieren, signifikant schwächer aus. Eine Rolle könnte dabei der zentrale Serotoninspiegel spielen.
- Eine Gruppe von 14 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 69.6 Jahren trainierten täglich 1 Stunde. Sie zeigten weder eine akute GH Freisetzung, noch erhöhte IGF-1 Werte. Die hormonelle Antwort auf die körperliche Aktivität blieb vollends aus.
- Eine Gruppe von 65-82-jährigen Männern wurde während 14 Wochen trainiert. Anschliessend ein 10-wöchiges Training, wobei die eine Hälfte eine GH Ersatztherapie erhielt und die andere nur Placebo Injektionen. Die gemessene Muskelkraft war bei beiden Gruppen identisch, obwohl die GH Gruppe einen signifikanten Anstieg von zirkulierendem IGF-1 und sogar der fettfreien Masse zeigte. Daraus wird geschlossen, dass bei älteren Menschen zur Erlangung oder zur Erhaltung der Muskelkraft eine GH Ersatztherapie zur Anstrebung jugendlicher IGF-1 Werte nicht angezeigt ist.
- Aerobisches Training verbessert die kardiorespiratorische Fitness bei älteren Menschen und erhöht die $V0_2$(max). Ein Training, das effektiv genug ist die $V0_2$(max) zu erhöhen (14% in einer Studie), erhöht auch IGF-1 (um 19%). Die hormonelle Antwort bei Frauen liegt tiefer: IGF-1 wurde lediglich um 8% erhöht.
- Bei jungen Menschen mit GH Mangel führte die alleinige GH Ersatztherapie ohne begleitendes Fitnesstraining bereits zu einer Erhöhung von $V0_2$(max).

- Insgesamt darf gesagt werden, dass bei alten Menschen und insbesondere bei alten Frauen zwischen IGF-1 und der physischen Aktivität wenn überhaupt nur ein schwacher Zusammenhang besteht, und dass zur Erlangung eines körperlichen Trainingszustandes, sowohl was Ausdauer aber auch was die Kraft anbelangt, die somatotrope Achse kaum gefragt ist. Es scheint, dass der lokalen, GH unabhängigen IGF-1 Produktion eine grössere Bedeutung beigemessen werden muss. Leider weiss man noch zu wenig über das Gewebe IGF-1. Vermutlich spielen hier paracrine und autocrine Mechanismen zur Erhaltung der Body Composition eine grössere Rolle als die hormonelle somatotrope Achse.

GH und die Sexualsteroide

- Sexualsteroide sind wichtige Modulatoren der GH Sekretion.
- Die tägliche GH Sekretion ist abhängig von Östrogen und Testosteron im Serum.
- Zwischen der Gesamt-GH Sekretion und dem Testosteron besteht eine positive Korrelation.
- Testosteron beeinflusst die Amplitude, nicht aber die Frequenz der Pulse.
- Zwischen der basalen GH Sekretion und dem Östrogen besteht eine negative Korrelation.
- Die negative Östrogen Wirkung ist ausgeprägter als die positive Testosteron Wirkung.
- Es gibt aber auch Arbeiten, die das Gegenteil zeigen, nämlich eine positive Wirkung des Östrogens auf die GH Pulse und eine negative Androgen Wirkung.
- Möglicherweise wirken Androgene in kleinen Dosen negativ und in höheren Dosen infolge peripherer Aromatisierung zu Östrogen östrogenartig.
- Trotz aller Widersprüchlichkeiten bleibt die Tatsache, dass die altersbedingte spontane wie auch die GHRH stimulierte GH Freisetzung sich proportional zum altersbedingten Abfall des zirkulierenden Testosterons bei gesunden alten Männern verhält.

Frau und GH

- Östradiol wirkt stark stimulierend auf GH.
- Nach der Menopause sinken die GH und IGF-1 Werte.
- Der altersbedingte Rückgang der GH Freisetzung ist bei Frauen signifikant höher als bei Männern, korrelierend mit den Östrogenspiegeln, nicht aber den Androgenen.
- Östrogenmangel in der Menopause ist mitverantwortlich für tiefere GH Werte.
- Die Östrogentherapie in der Menopause hemmt die hepatische IGF-1 Synthese und erhöht, via Feedback Mechanismus, GH.
- In einer Studie an gesunden älteren postmenopausalen Frauen konnte auch nach 1 Jahr GH Ersatztherapie keine signifikante Erhöhung der Knochendichte festgestellt werden. Möglicherweise bestehen Unterschiede zwischen Mann und Frau.

GH und Ernährung

- Adipöse Patienten zeigen eine abgeschwächte GH Antwort auf die GH Stimuli.
- Trotzdem, dass die GH Werte bei Adipösen tiefen sind, sind die IGF-1 Werte erhöht. Die Ursache dieses konträren Verhaltens ist nicht bekannt.
- Eine Kurzzeitgabe von GH erhöht die fettfreie Körpermasse. Die Körperfettreduktion spricht erst später an.
- Fasten erhöht Pulsfrequenz und Amplitude von GH.
- Fasten senkt IGF-1 bereits nach 5 Tagen.
- Anorexia nervosa Patienten zeigen ähnliche Verhältnisse wie beim Fasten.
- Kwashiokor oder Marasmus zeigen hohe GH Werte. Andererseits sind Insulin, Albumin und Aminosäuren tief. Auf Re-Feeding besteht volle Reversibilität.
- Bei kritischen Sepsis Patienten findet man eine erhöhte basale GH Sekretionsrate bei gleichbleibender Pulsfrequenz.
- Postoperativ sind, wie bei katabolen Prozessen zu erwarten, die IGF-1 Werte tief, möglicherweise aufgrund einer GH Resistenz.
- In einer Doppelblindstudie verbesserte GH die Wirksamkeit einer parenteralen Ernährung.

GH und Körperfett / Muskulatur

- Die GH Freisetzung ist bei Adipositas deutlich reduziert.
- Mit ansteigendem Körperfett sinkt die GH Amplitude und die GH HWZ.
- Die GH Freisetzung als Antwort auf verschiedene stimulierende Faktoren wie u.a. Schlaf, körperliche Betätigung, Hypoglykämie und Arginin ist bei Adipositas, bzw. Überernährung abgeschwächt.
- Der Beziehung GH – Fitness – Adipositas ist bei Männern enger als bei Frauen.
- Die Bandbreite der GH Werte bei gesunden Erwachsenen ist ausserordentlich gross, bis hundertfach verschieden. Alter, Übergewicht und Sexualsteroidstatus können aber nur etwa 50% dieser Variabilität erklären. Die Gesamt-GH-Freisetzung wird moduliert von mehreren Mechanismen, die ihrerseits beeinflusst werden durch eine Vielzahl natürlicher und pharmakologischer Substanzen.
- Die Muskelmasse nimmt nach 40 um 1-1.5% jährlich ab, teilweise erklärt durch einen Rückgang an Muskelfasern.
- Der altersbedingte Rückgang der Muskelmasse ist proportional vergesellschaftet mit einer Erhöhung des Körperfettes. Dies beobachtete man auch bei jüngeren Erwachsenen mit GH Mangel (s. dort).
- Wie stark der Link ist zwischen den hormonellen Veränderungen der somatotropen Achse und den physiologischen Veränderungen in der Somatopause ist unklar.
- Bei älteren Menschen besteht keine bzw. nur eine schwache Korrelation zwischen IGF-1 und der Body Composition sowohl bezüglich Körperfett und fettfreier Masse. Viele Studien bestätigten dies. Man fand auch keinen Zusammenhang zwischen IGF-1 und roher Kraft oder dem cognitiven Status.
- Bei beiden Geschlechtern fand sich ein gewisser Zusammenhang zwischen IGF-1 und einer Gewichtsreduktion im Zeitraum der vergangenen 20 Jahre. Dies unterstreicht die Bedeutung einer normokalorischen Ernährungsweise. Ein grösserer Zusammenhang besteht hinsichtlich der Leberenzyme (Alkohol, Fettleber etc.) und den Serumwerten von Vitamin A und E.

GH, IGF-1 und Knochen

- GH verbessert die Knochenfunktion.
- GH hemmt den Knochenabbau, die Osteoklasten.
- GH verbessert die Stickstoff-, Phosphat- und Kaliumbilanz.
- Die GH Freisetzung nach L-Arginin Stimulation ist bei Osteoporose vermindert, nicht aber bei Osteoarthrose.
- Man fand tiefe IGF-1, IGF-2 und IGFBP3 Werte bei 98 postmenopausalen osteporotischen Frauen im Vergleich zu 59 gesunden Altersgenossinnen und 91 Frauen mit rein degenerativen Knochenerkrankungen.
- Ähnliche Resultate fand man bei osteoporotischen Männern. Die IGF-1 und IGFBP3 Werte zeigten eine enge Korrelation zur lumbalen Knochendichte.
- Bei Osteoarthrose sind die IGF-1 Werte höher als bei Osteoporose.
- In der Peri-Menopause nimmt die Knochendichte um 5-15% ab. Davon sind 80% trabekular und 20% cortical. Der trabekuläre Knochen ist metabolischer aktiver.
- Die Osteoklasten brauchen für eine Lakune 5-7 Tage, die Osteoblasten benötigen zur Re-Mineralisierung 100 Tage.
- Im Knochen sind skeletäre GH Faktoren gespeichert. Sie werden bei der Knochenresorption freigesetzt und differenzieren Prä-Osteoblasten in Osteoblasten und werden dann wieder eingebaut. Wieviel dieser transformierenden Wachstumsfaktoren (TGF-Beta) vorhanden bzw. wieder eingebaut wird hängt vom Knochenumsatz ab und der wiederum vom GH und Sexualsteroiden. Neuere Studien lassen den Schluss zu, dass eher eine verminderte Parathormonsekretion zu einem Rückgang von TGF-Beta führt als GH.
- GH ist verantwortlich für das Längenwachstum der Knochen indem es direkt Chondrozyten und Osteoblasten stimuliert.
- GH hat einen direkten Einfluss auf die Osteoblasten und einen indirekten via IGF-1, die autocrin und paracrin agieren.
- GH und/oder IGF-1 stimulieren aber auch die Osteoklasten: Dual Funktion!
- Das skeletale IGF-1 wird, im Gegensatz zum Leber IGF-1, ausser von GH auch paracrin und autocrin reguliert.
- Im Alter sinken die intraossären IGF-1, IGF-2, IGFBP3 und IGFBP5 Werte im corticalen Knochen.
- In der Pubertät zeigt Östrogen einen additiven Effekt auf das Knochenwachstum und Testosteron einen potenzierenden Effekt. Inwieweit Östrogen via GH Erhöhung seine Wirkung am Knochen entfaltet ist unklar. Die Östrogentherapie in der Menopause hemmt die hepatische IGF-1 Synthese und erhöht, via Feedback Mechanismus, GH.
- Eine GH Ersatztherapie in der Somatopause erhöhte in einer Studie die Knochendichte im lumbalen Bereich, wahrscheinlich auch in anderen Bereichen.
- In einer Studie an gesunden älteren postmenopausalen Frauen konnte auch nach 1 Jahr GH Ersatztherapie keine signifikante Erhöhung der Knochendichte festgestellt werden. Möglicherweise bestehen Unterschiede zwischen Mann und Frau.
- Man fand bei adoleszenten Afro-Karibik Männern höhere GH Spiegel und seltener Osteoporose.
- Die Osteoporose ist ein multifunktionelles Geschehen und die Somatopause nur ein Co-Faktor.
- Eine Studie kombinierte GH mit Calcitonin. Man fand wohl eine Zunahme der lumbalen Knochendichte, dafür eine Abnahme im Femur Bereich.
- Zusammenfassend darf gesagt werden, dass eine GH Ersatztherapie die Knochenverhältnisse bessert, insbesondere die mechanischen Eigenschaften der Cortex von Tibia und Femur. Knochendichte, Kollagengehalt und Knochen-Asche-Gewicht bleiben unter einer GH Therapie unverändert. Infolge fehlender Langzeitstudien ist zum Erfolg einer GH Ersatztherapie bei Osteoporose noch keine Aussage zulässig. Neue Studien kombinieren GH mit Parathormon.

GH Therapie der Osteoporose in Theorie und Praxis

Theoretische Vorteile	**Beschränkungen**
GH stimuliert die GH Faktoren im Knochen, z. Bsp. IGF	GH ist nicht gewebespezifisch
GH hemmt via IGF-1 die osteoblastische Einlagerung	Langzeit-Mitose Aktivität ist nicht bekannt
GH stimuliert via IGF-1 Kollagen und Knochenformation	GH Rezeptoren werden in Osteoklasten vermutet
GH ist antikatabolisch .....Osteoporose	GH unterdrückt endogenes GH in Patienten mit.....?
GH erhöht die Knochendichte bei GHD	Keine Langzeitstudien bezüglich Knochendichte
GH erhöht die Knochenmasse bei GHD	Keine diesbezüglichen Studien über die Frakturrate beim Menschen
GH führt zu erhöhter biomechanischer Kompetenz in Knochen von Ratten	Keine Korrelationsstudien zwischen Knochendichte und biomech. Kompetenz
GH erhöht Muskelmasse und Kraft	Verbesserte Muskelkraft führt zu erhöhter Mobilität, so wiederum zu vermehrten Stürzen mit Frakturen

GH und Altersherz

- GH führt zur Dickenzunahme des Herzmuskels.
- Erhöht das Schlagvolumen von 90 auf 120 ml.
- Erhöht HMV von 5.2 auf 7.5 l/Min.

GH und Eiweiss

- Anaboler Effekt auf das intrazelluläre Protein, nicht im Gehirn.
- Glykosaminanreicherug (extrazelluläres Protein), Anregung der Kollagensynthese: Erhöht Körperflüssigkeit: Hydrierung des extrazellulären Raums.
- GH und Östrogene erhöhen die Proteoglykansynthese.

GH und extrazelluläre Flüssigkeit

- Senkt Natriumdiurese.
- Natriumretention erhöht die extrazelluläre Flüssigkeit.

IGF-1 - *Insulin-like-Growth-Factor*

- Der Hauptproduktionsort - als Antwort auf GH - ist die Leber.
- IGF-1, ein Polypeptid aus 70 Aminosäuren , wird auch in vielen Geweben lokal gebildet (s.u.)
- Ab dem 3. Lebensjahrzehnt wird, wie beim GH, weniger IGF-1 produziert. Im Alter sind die Werte im Vergleich zu gesunden jungen Erwachsenen um rund 50% verringert. Dies scheint ein globales, ethnisch unabhängiges und zudem geschlechtsunspezifisches Phänomen zu sein. Die Variationsbreite aber ist sehr gross. Eine Studie an 60-98 jährigen Männern ergab in 80% tiefe IGF- Werte. Eine grosse Studie mit 250 gesunden normalgewichtigen Männern ergab doppelt so hohe Werte in der Altersgruppe 25-44 im Vergleich zu 65-85.
- Die altersbedingte verminderte IGF-1 Produktion in der Leber ist nicht leberbedingt, sondern vielmehr zurückzuführen auf eine mangelnde Stimulation durch zirkulierendes GH. Exogenes GH hebt die IGF-1 Werte auf das Niveau gesunder junger Erwachsener.
- Je älter der Mensch ist, desto abgeschwächter wird die Korrelation zwischen GH und IGF-1 wie die Framingham Studie zeigte. Einerseits steht das pulsatile GH in positiver Beziehung zu IGF-1, nicht aber das basale GH, andererseits werden auch genetische Faktoren diskutiert: Studien an Zwillingen liessen erkennen, dass zu einem gewissen Prozentsatz die IGF-1 Werte genetisch mit-determiniert sind. Man schätzt, dass bei IGF-1 in 63% genetische Faktoren bestimmend sind für die grosse Variabilität der Serumwerte. Bei IGFBP1 sind es 36% bei Insulin 48%.
- Ältere Menschen mit einem GH Mangel infolge Hypophysen Erkrankung zeigten eigenartigerweise mehr oder weniger überlappende IGF-1 Werte im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen. Offenbar wird die IGF-1 Produktion kompensatorisch anderweitig stimuliert.
- Fasten erhöht GH und senkt IGF-1. Bei einer chronischen Mangelernährung sinkt jedoch GH und IGF-1. Exogene GH Zufuhr erhöht in diesem Falle IGF-1 nicht, sehr wahrscheinlich leberbedingt. Nur Re-Feeding erhöht IGF-1.
- Erniedrigte IGF-1 Werte sind auch bei Leberkrankheiten zu erwarten.
- IGF-1 zeigt auf der Molekularebene eine grosse Ähnlichkeit zum Pro-Insulin, daher der Name „Insulin-like-growth-factor“.
- IGF-1 wie auch IGF-2 und Insulin wirken an ähnlichen Rezeptoren. Sie zeigen 2 prinzipielle Wirkungen: a) eine schnelle, insulinähnlich und b) eine leichte GH-ähnliche.
- Die Werte des zirkulierenden IGF-1 hängen in erster Linie vom GH ab.
- Insulin hat aber auch einen Einfluss auf das hepatisch produzierte IGF-1.
- Die Serumwerte sind ziemlich stabil. Demzufolge reflektiert der IGF-1 Wert indirekt die Menge des in 24 Stunden sezernierten Wachstumshormon.
- Die Regulation des paracrinen IGF-1 unterscheidet sich von der hormonell (GH) regulierten Form.
- Neben GH wird die paracrine IGF-1 Biosynthese stimuliert durch: Plättchen-GH, Fibroblasten-GH, adrenocorticotrope Hormone, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH).
- In einer Studie an übergewichtigen 25-62 jährigen Männern fanden sich erniedrigte IGF-1 Werte vergleichbar mit denen von 65-85 Jahre alten Männern ohne Übergewicht.
- Bei den übergewichtigen 25-62 jährigen Männern fanden sich nicht nur tiefe GH und IGF-1 Werte, sondern auch tiefe Serumwerte. Eine 6-wöchige protein- und calorienreduzierte Diät führte zu einer leichten Zunahme von GH und IGF-1. Eine 9 monatige GH Behandlung schliesslich führte zu einer deutlichen Erhöhung von GH und IGF-1, nicht aber von Testosteron. Die Vermutung, GH und IGF-1 seien Modulatoren für SHBG konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden.
- Bei älteren Menschen besteht keine bzw. nur eine schwache Korrelation zwischen IGF-1 und der Body Composition sowohl bezüglich Körperfett und fettfreier Masse. Viele Studien bestätigten dies. Man fand auch keinen Zusammenhang zwischen IGF-1 und roher Kraft oder dem cognitiven Status.
- Bei beiden Geschlechtern fand sich ein gewisser Zusammenhang zwischen IGF-1 und einer Gewichtsreduktion im Zeitraum der vergangenen 20 Jahre. Dies unterstreicht die Bedeutung einer normokalorischen Ernährungsweise. Ein grösserer Zusammenhang besteht hinsichtlich der Leberenzyme (Alkohol, Fettleber etc.) und den Serumwerten von Vitamin A und E.
- In einer anderen Studie fand sich bei beiden Geschlechtern kein Zusammenhang zwischen IGF-1 und einer Gewichtsreduktion in den vorausgehenden 4 Jahren.

- Nur bei Frauen fand sich eine positive Korrelation zwischen IGF-1 und Serumalbumin.
- Es besteht die strenge Vermutung, dass der gegenwärtige Ernährungszustand IGF-1 mehr beeinflusst als der vergangene.

Die Variabilität von IGF-1 ist gross und hängt nicht nur vom Alter, vom Sexhormon Status und vom Übergewicht ab, sondern auch von Lifestyle Faktoren, wobei hier als wichtigste die körperliche Aktivität angesehen wird.

IGF-1 und die bindenden Proteine - IGBP

- IGF-1 ist im Serum schwach an Binding-Proteine gebunden und zeigt paracrine und autocrine Aktivitäten. Es sind 6 IGFBP bekannt.
- IGFBP erhöhen die HWZ im Serum und Bioverfügbarkeit und Wirkung von IGF`s im Zielgewebe.
- IGFBP-1 Tageswerte unterliegen erheblichen Schwankungen. Einen bedeutenden Einfluss haben Ernährungsstatus und Insulin. Die Werte sind GH-unabhängig. IGFBP-1 reguliert wahrscheinlich die IGF-1 Aktion im Zielgewebe. Die Studienresultate sind aber kontrovers.
- IGFBP-2 bindet IGF-2. Die fetalen Werte sind besonders hoch. Die Bindefähigkeit ist wesentlich stärker als bei IGF-1.
- IGFBP-3 wird in der Leber produziert und macht 95% des gesamten zirkulierenden IGFBP aus.
- IGFBP-3 ist GH-abhängig, tief beim Hypopituiarismus, und hier reversibel auf exogenes GH.
- IGFBP-3 ist auch tief bei Mangelernährung, wahrscheinlich aufgrund einer zirkulierenden Protease, die bei kritisch Kranken erhöht ist.
- Altersbedingt besteht eine enge Korrelation zwischen IGF-1 und IGFBP3 Werten.
- IGFBP-4 wird hauptsächlich in der Leber gebildet. Es hemmt die IGF stimulierte Knochenzellproliferation.
- IGFBP-5 ist weit verbreitet in vielen Geweben und reguliert wahrscheinlich die autocrine und/oder die paracrine Funktion von IGF-1. Die Serumkonzentrationen sind tief.
- IGFBP-6 weist eine grössere Affinität zu IGF-2 als zu IGF-1 auf. Seine Bedeutung ist noch umstritten.
- IGFBP-3 hat ein hohes Bindungsvermögen zu IGF-1 und zu IGF-2.
- IGFBP-3 bindet ca. 80-90% des zirkulierenden IGF-1.
- IGFBP-3 erhöht die HWZ von IGF-1 um das Hundertfache.

IGF-1 - Die Wirkung

- Chondrogenese. Stimulation der epiphysealen Chondrozyten.
- Skelettwachstum.
- Proteinwachstum.
- Im Muskel bewirkt lokal gebildetes IGF-1 eine Differenzierung der Myoblasten, einen Muskelzuwachs und zirkulierendes IGF-1 eine Protein Akkumulation. Das Funktionieren dieser Mechanismen bedingt eine ausreichende Zufuhr von Aminosäuren.
- DNA – Synthese und Zellreplikation.
- Einfluss auf die Granulosazellen im Ovar.
- Es wird vermutet, dass IGF-1 eine Rolle spielt bei der Selektion des dominanten Follikels.
- Ferner ist vermutlich ein autocrin/paracrines IGF-1 System beteiligt an der östrogeninduzierten Endometriumproliferation.
- Androgen Produktion im Ovar (IGF-1 vermittelt)
- Verstärkt die FSH gestützte Progesteron (und Östrogen) Synthese im Ovar.
- GH und IGF-1 spielen auch eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Sertoli und Leydig Zellen im Hoden. Bei GHD Patienten beobachtet man eine verminderte Spermaqualität. Die GH Ersatzbehandlung scheint aber hier keine Verbesserungen bewirken zu können.
- Immunmodulation. Stimulation der lokalen T-Zellproduktion.

IGF-1 - Exogene Zufuhr

- IGF-1 zeigt nach einer sc Injektion einen transienten im Vergleich zu Insulin sehr schwachen hypoglykämischen Effekt und einen leicht mindernden auf die freien zirkulierenden Fettsäuren.
- Kontinuierliche IGF-1 Infusionen senken Insulin, Glukagon und GH (negativer Feedback). Die Kreatinin-Clearance ist erhöht infolge eines erhöhten renalen Plasmaflows.