



Wachstum

Störungen der Wachstumshormonachse (auch *Growth-Hormone*- oder kurz GH-Achse) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, wie z. B. Akromegalie und GH-Mangel (GHD), werden im Allgemeinen mittels Messung der Hormonspiegel für GH, Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) und Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) nachgewiesen.¹⁻³ In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Konsenserklärungen über Nutzen und Bewertung dieser Parameter in der klinischen Praxis herausgegeben.⁴⁻¹³ Jedoch wird nicht immer berücksichtigt, welchen Einfluss unterschiedliche Immunassay auf die Auslegung der Konsenskriterien haben¹⁴, obwohl zahlreiche Publikationen auf Varianzen bei GH¹⁵⁻¹⁸- und IGF-I¹⁹⁻²³-Tests hinweisen. Bleiben diese Diskrepanzen jedoch unbeachtet, kann dies schwerwiegende Folgen für die Behandlung haben.

Physiologie

Die Ausschüttung des Wachstumshormons (GH) durch den Hypophysenvorderlappen folgt einem pulsierenden Rhythmus, ist tageszeitabhängig und wird durch das hypothalamische Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) und Somatostatin reguliert. GH zirkuliert in verschiedenen Isoformen, d.h. in seiner monomeren Form als Homo- und Heterodimer sowie als Multimer. Die wichtigste zirkulierende Isoform von GH ist die 22-kDa-Isoform (191 Aminosäuren), gefolgt von der 20-kDa-Isoform (176 Aminosäuren). GH wird über GH-Rezeptoren an der Plasmamembran wirksam. Es wirkt in einigen Geweben direkt, stimuliert aber hauptsächlich die Produktion des insulinähnlichen Wachstumsfaktors IGF-I in der Leber und anderen Geweben. IGF-I wiederum vermittelt viele der anabolen und metabolischen Wirkungen von GH.²⁴⁻²⁶

Die IGF-I-Ausschüttung hängt in erster Linie von der GH-Ausschüttung ab, aber auch Ernährung und Alter spielen eine Rolle. IGF-I ist ein Polypeptid (7.649 Da) mit 50 % Sequenzhomologie zu Proinsulin und mehreren insulinähnlichen biologischen Funktionen. IGF-I vermittelt nicht nur die Wirkung von GH, sondern hat auch einen negativen Rückkopplungseffekt auf die GH-Freisetzung und hemmt die Apoptose. Es wirkt über zwei Transmembranrezeptoren, die in ihrer Struktur dem Insulinrezeptor ähneln. IGFs zirkulieren im Blut in Komplexen mit sechs Bindungsproteinen (IGFBPs). IGFBP-3 ist der wichtigste zirkulierende Typ und bildet einen ternären 150-kDa-Komplex, der aus einer säurelabilen Untereinheit (ALS), IGFBP-3 und IGF-I oder IGF-II besteht. Die Ausschüttung von IGFBP-3 ist GH-abhängig, mit verminderten Spiegeln bei GH-Mangel und erhöhten bei Akromegalie.²⁷⁻²⁹

Beurteilung der GH-IGF-Achse

Aufgrund der unterschiedlichen Mengen an sezerniertem GH und seiner kurzen Halbwertszeit sind Einzelmessungen von zirkulierendem GH bei der Beurteilung von Wachstumsstörungen wenig aussagekräftig. Die Diagnose wird in der Regel durch dynamische Tests gestellt: entweder Stimulationstests zur Messung der maximalen GH-Konzentration im Serum oder Suppressionstests zur Überprüfung der Unterdrückung von GH im Serum nach oraler Glukosebelastung. Die Spiegel GH-regulierter Substanzen (z. B. IGF-I und II, IGFBP-2 und -3 und ALS) können auch zur indirekten Bewertung der GH-Ausschüttung zur Diagnose bei Patienten mit GH-Störungen verwendet werden. IGF-I und IGFBP-3 sind jedoch die wichtigsten Marker zur Beurteilung des GH-Status.^{30, 31}



Klinische Indikationen

GH-Mangel und GH-Überschuss

Die Messung von IGF-I und GH im Serum ist für die Diagnose und Überwachung bei GH-Mangel (GHD) und GH-Überschuss unerlässlich.

Die Ausschüttung von GH erfolgt pulsierend, ist tageszeitabhängig und kann durch körperliche Aktivität und Schlaf beeinflusst werden. GH hat eine kurze Halbwertszeit von etwa 20 Minuten. Eine einzelne Messung von GH im Serum ist für die Erkennung eines GHD in der Regel nicht hilfreich, da die Spiegel in gesunden, wachen Personen im Allgemeinen niedrig sind.

Die Diagnose eines GHD, als Voraussetzung für eine GH-Ersatztherapie, gilt als gesichert, wenn die höchste GH-Konzentration im Serum unterhalb des Cut-offs liegt^{32, 33}. Da kein einzelner Stimulationstest eine Sensitivität und Spezifität von 100 % erreicht, wird die Durchführung von mindestens zwei Tests empfohlen. **Verschiedene Tests sind verfügbar:**

- Arginin-Stimulationstest/Arginin-GHRH(Growth Hormone Releasing Hormone)-Test
- Insulin-Hypoglykämie-Test
- Glucagon-Stimulationstest
- Clonidin-Stimulationstest

Der Nutzen der IGF-I- und IGFBP-3-Serumspiegel für die Diagnose eines GHD wird noch diskutiert. Gemäß einigen diagnostischen Leitlinien sind IGF-I- und/oder IGFBP-3-Konzentrationen unter -1 SD ausreichend für einen starken Verdacht auf GHD.³⁴ Da IGF-I proteingebunden ist, ist seine Halbwertszeit im Serum viel länger als die von GH und es unterliegt auch keiner pulsativen Variabilität. Es wurde auch gezeigt, dass Alter und Krankheitsbeginn einen entscheidenden Einfluss auf die IGF-I-Spiegel bei GHD haben.³⁵

Die präzise Messung der IGF-I- und IGFBP-3-Spiegel ist bei der Überwachung einer GH-Ersatztherapie weithin etabliert. Die Konsensleitlinien empfehlen eine Titration der GH-Dosis, um die IGF-I- und IGFBP-3-Konzentrationen innerhalb der jeweiligen altersabhängigen Normbereiche zu halten.³⁶ Die IGFBP-3-Messung ist besonders hilfreich bei kleinen Kindern, deren IGF-I-Serumspiegel bei GHD und Nicht-GHD in einem ähnlichen Bereich liegen.³⁷ Ein kürzlich veröffentlichter systematischer Review und eine Metaanalyse von 12 Studien, die den diagnostischen Wert von IGF-I und IGFBP-3 im Serum für GHD untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass sie zur Unterstützung der Diagnose von GHD nützlich sind und als diagnostische Hilfsindizes für Provokationstests verwendet werden können. Unter Berücksichtigung aller analysierten Studien lagen die Sensitivitäts- und Spezifitätswerte zur Unterstützung der Diagnose eines GHD für IGF-I bei 0,66 und 0,69 und für IGFBP-3 bei 0,50 und 0,79.³⁸



Eine übermäßige GH-Ausschüttung, die häufig durch ein Hypophysenadenom verursacht wird, führt zu Riesenwuchs, sofern die Störung vor dem Epiphysenschluss und bei Akromegalie nach diesem begonnen hat.

Die meisten Akromegalie-Patienten weisen in einer Nüchternprobe, die während der Ruhezeit entnommen wurde, GH-Konzentrationen von mehr als 5 ng/ml auf. Eine einzelne erhöhte Messung reicht jedoch nicht aus, um die Diagnose einer Akromegalie zu sichern. Die Bestimmung des IGF-I-Serumspiegels ist ein nützliches Mittel zur Beurteilung der integrierten GH-Ausschüttung sowie für Screening und Diagnose. Bei erhöhten Werten wird die Diagnose in der Regel durch Funktionstests bestätigt.

Ist der Körper nach einer oralen Glukosebelastung nicht in der Lage, den Serumspiegel unter einen bestimmten Wert zu senken, gilt dies als diagnostisches Kriterium für eine Akromegalie (oraler Glukosetoleranztest, OGTT). Bei gesunden Menschen sinkt der GH-Spiegel ein bis zwei Stunden nach einer Glukoseexposition auf Werte unter 0,2 bis 0,3 ng/ml.^{39, 40}

Ab Therapiebeginn sollten Akromegalie-Patienten regelmäßig getestet werden, um den Therapieerfolg zu messen. Bei diesen Patienten ist die Überprüfung der IGF-I- und GH-Spiegel im Serum besonders wichtig. Ein Anstieg des IGF-I-Spiegels gilt als sensibler und spezifischer Hinweis darauf, dass die Erkrankung trotz Therapie fortbesteht.³⁶

Obwohl die Messung des IGFBP-3-Spiegels bei der Diagnose und Überwachung von Akromegalie und Riesenwuchs keine wesentliche Ergänzung zur IGF-I-Bestimmung darstellt, deuten einige Studien darauf hin, dass die Messung des IGFBP-3-Spiegels helfen kann, die Diagnose einer Akromegalie bei gleichzeitigem Vorliegen eines unkontrollierten Diabetes zu bestätigen und von einem schlecht eingestellten Diabetes, dem hohe GH-Spiegel zugeschrieben werden, abzugrenzen.⁴¹

Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen wie bei GHD

- **Turner-Syndrom:** versch. Faktoren eingeschränkten Wachstums, einschl. Unregelmäßigkeiten in der GH-IGF-I- und IGFBP-Achse
- **Prader-Willi-Syndrom:** assoziiert mit verminderter GH-Ausschüttung und erniedrigtem IGF-I
- **Silver-Russell-Syndrom:** charakterisiert durch Wachstumsverzögerung, gelegentlich assoziiert mit GH-Mangel
- **Laron-Syndrom:** charakterisiert durch Insensitivität gegenüber GH und sehr niedrige IGF-I- und IGFBP-3-Spiegel
- **SGA (Small for Gestational Age) ohne Aufholwachstum:** GH-Therapie mit Überwachung von IGF-I und IGFBP-3
- **SHOX-D (Short Stature Homeobox Gene Deficiency):** GH-Therapie mit Überwachung von IGF-I und IGFBP-3
- **Primärer IGF-I-Mangel (IGFD):** normale GH-Ausschüttung bei erniedrigtem IGF-I- und IGFBP-3

Produktportfolio: Chemilumineszenz-Immunassays

Produkt	Information	Code
Human Growth Hormone (hGH)	100 Tests, inkl. Kalibratoren	IS-3700
Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I)	100 Tests, inkl. Kalibratoren	IS-3900
Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) Control Set	Kontrollen 1–3 (3 × 1 ml)	IS-3930
Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3)	100 Tests, inkl. Kalibratoren	IS-4400
Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) Control Set	Kontrollen 1–3 (3 × 1 ml)	IS-4430

Referenzen

1. Cazabat, L., Souberbielle, J.C. & Chanson, P. Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 11, 129–139 (2008).
2. Ghigo, E., Aimaretti, G. & Corneli, G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 18, 1–16 (2008).
3. Juul, A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 13, 113–170 (2003).
4. Society, T.G.H.R. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 83, 379–381 (1998).
5. Hartman, M.L. The Growth Hormone Research Society consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adult GH deficiency. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 8 Suppl A, 25–29 (1998).
6. Clemmons, D.R. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clinical chemistry* 57, 555–559 (2011).
7. Trainer, P.J., Barth, J., Sturgeon, C. & Wieringa, G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 155, 1–2 (2006).
8. Growth Hormone Research, S. & Pituitary, S. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89, 3099–3102 (2004).
9. Ranke, M.B., Orskov, H., Bristow, A.F., Seth, J. & Baumann, G. Consensus on how to measure growth hormone in serum. *Hormone research* 51 Suppl 1, 27–29 (1999).
10. Seth, J., Ellis, A. & Al-Sadie, R. Serum growth hormone measurements in clinical practice: An audit of performance from the UK National External Quality Assessment scheme. *Hormone research* 51 Suppl 1, 13–19 (1999).
11. Allen, D.B., et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 174, P1–9 (2016).
12. Deal, C.L., et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 98, E1072–1087 (2013).
13. Giustina, A., et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85, 526–529 (2000).
14. Pokrajac, A., et al. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clinical endocrinology* 67, 65–70 (2007).
15. Bidlingmaier, M. & Strasburger, C.J. Growth hormone assays: current methodologies and their limitations. *Pituitary* 10, 115–119 (2007).
16. Bidlingmaier, M. Problems with GH assays and strategies toward standardization. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 159 Suppl 1, S41–44 (2008).
17. Wieringa, G.E. & Trainer, P.J. Commentary: Harmonizing growth hormone measurements: learning lessons for the future. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92, 2874–2875 (2007).
18. Bidlingmaier, M. & Freda, P.U. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 20, 19–25 (2010).
19. Krebs, A., et al. Five commercially available insulin-like growth factor I (IGF-I) assays in comparison to the former Nichols Advantage IGF-I in a growth hormone treated population. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 46, 1776–1783 (2008).
20. Brabant, G., et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Hormone research* 60, 53–60 (2003).
21. Ranke, M.B., et al. Reference levels of insulin-like growth factor I in the serum of healthy adults: comparison of four immunoassays. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 41, 1329–1334 (2003).
22. Chestnut, R.E. & Quarmby, V. Evaluation of total IGF-I assay methods using samples from Type I and Type II diabetic patients. *Journal of immunological methods* 259, 11–24 (2002).
23. Clemmons, D.R. Commercial assays available for insulin-like growth factor I and their use in diagnosing growth hormone deficiency. *Hormone research* 55 Suppl 2, 73–79 (2001).
24. Giustina, A. & Veldhuis, J.D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 19, 717–797 (1998).
25. Baumann, G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocr Rev* 12, 424–449 (1991).
26. Moller, N. & Jorgensen, J.O. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 30, 152–177 (2009).
27. Rudd, B.T. Growth, growth hormone and the somatomedins: a historical perspective and current concepts. *Annals of clinical biochemistry* 28 (Pt 6), 542–555 (1991).
28. Baxter, R.C. Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 67, 265–272 (1988).
29. Rajaram, S., Baylink, D.J. & Mohan, S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 18, 801–831 (1997).
30. Blum, W.F. & Ranke, M.B. Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Hormone research* 33 Suppl 4, 31–37 (1990).
31. Ranke, M.B., et al. Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Hormone research* 54, 60–68 (2000).
32. Wagner, I.V., et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol* 171(3):389–397 (2014).
33. Deutschbein, T., et al. Anthropometric factors have significant influence on the outcome of the GHRH-arginine test: establishment of normative data for an automated immunoassay specifically measuring 22 kDa human growth hormone. *Eur J Endocrinol* 176(3):273–281 (2017).
34. Muller, A., et al. Harmonization of growth hormone measurements with different immunoassays by data adjustment. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 49, 1135–1142 (2011).
35. Glynn, N. & Agha, A. Diagnosing growth hormone deficiency in adults. *International journal of endocrinology* 2012, 972617 (2012).
36. Varewijck, A.J., et al. The introduction of the IDS-iSYS total IGF-1 assay may have far-reaching consequences for diagnosis and treatment of GH deficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100, 309–316 (2015).
37. Juul, A. & Skakkebaek, N.E. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *The Journal of pediatrics* 130, 197–204 (1997).
38. Shen, Y., et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *European journal of pediatrics* 174, 419–427 (2015).
39. Freda, P.U. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clinical endocrinology* 71, 166–170 (2009).
40. Schilbach, K., et al. Determinants of the growth hormone nadir during oral glucose tolerance test in adults. *Eur J Endocrinol* 181(1):55–67 (2019).
41. Dutta, P., et al. Diagnostic utility of serum GH, IGF-1 and IGFBP3 in patients of acromegaly with uncontrolled diabetes: a pilot study. *The Journal of the Association of Physicians of India* 62, 686–690 (2014).

Kontakt



immundiagnosticsystems



+44 191 519-6155



www.idsplc.com



Folgen Sie uns!

Hauptsitz

Immundiagnostic Systems
10 Didcot Way, Boldon Business Park
Boldon, Tyne & Wear, NE35 9PD,
Vereinigtes Königreich

Tel: +44 191 519-0660

Fax: +44 191 519-0760

IDS Deutschland

Herriotstraße 1
60528 Frankfurt
Deutschland

Tel: +49 69 26019-0940

Fax: +49 69 26019-0949

EUROIMMUN



+49 451 2032-0



www.euroimmun.de



Folgen Sie uns!

Hauptsitz

EUROIMMUN Labordiagnostika AG
Seekamp 31
23560 Lübeck
Deutschland

Tel: +49 451 2032-0

Fax: +49 451 2032-100