

Corina Hepp  
Dr. med.

**Einfluß der Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei Kindern mit nicht hormonal bedingten Kleinwuchsformen (Idiopathischer Minderwuchs, Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, Intrauteriner Kleinwuchs, Ullrich-Turner-Syndrom)**

Geboren am 05.12.1970 in Schwäbisch-Gmünd  
Reifeprüfung am 15.05.1990 in Freiburg im Breisgau  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis WS 2000/01  
Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Pisa/Italien und Heidelberg  
Staatsexamen am 23.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. U. Heinrich

In der Therapie von Kindern mit Wachstumshormonmangel, Ullrich-Turner-Syndrom und chronischer Niereninsuffizienz, nimmt rekombinantes Wachstumshormon eine wichtige Funktion ein. Längere Exposition gegenüber supraphysiologischen Wachstumshormondosen vermindert die Insulinsensitivität, die endogene Insulinsekretion steigt kompensatorisch an. Diese durch Wachstumshormon induzierte Insulinresistenz ist ursächlich auf einen auf Postrezeptorebene beruhenden Effekt zurückzuführen. Neben hepatischen Wachstumshormonrezeptoren scheinen hier in erster Linie die Rezeptoren der peripheren Gewebe betroffen zu sein. In unsere Analyse konnte unter der Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon bei kleinwüchsigen Kindern ohne Wachstumshormonmangel (Kw1) ein statistisch signifikanter Anstieg der Insulinsekretionswerte nach oraler Glukosegabe beobachtet werden. Im Gegensatz dazu veränderte sich bei den Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom (Kw2) die Fläche unter der Insulinsekretionskurve zu keinem Beobachtungszeitpunkt signifikant von dem vor Therapiebeginn ermittelten Ausgangswert. In diesem Punkt stimmen unsere Ergebnisse mit den Angaben der Literatur nicht völlig überein. Zahlreiche Arbeiten über eine Wachstumshormontherapie bei Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom beschrieben vielmehr einen deutlichen Anstieg der Insulinausschüttung im OGTT. Dennoch zeigten sich auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv (Kw2) ab dem 4. Therapiejahr Zeichen einer veränderten Kinetik der Insulinausschüttung. Die Nüchternblutzuckerwerte lagen in beiden Untersuchungsgruppen unter der Therapie im Median höher als vor der Therapie. Im Unterschied zur Kleinwuchsgruppe 2 (Therapieende) erwies sich die in der Kleinwuchsgruppe 1 zu beobachtende Erhöhung der medianen Nüchternblutzuckerwerte unter und nach Abschluß der Therapie zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant unterschiedlich zu dem vor Beginn der Therapie ermittelten Wert. Bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom veränderte sich die Fläche unter der Blutzuckerkurve im 4. Therapiejahr signifikant von der vor Therapie ermittelten Kurve. Auch nach Therapieende lagen sowohl die Nüchtern- als auch die AUC- Blutzuckerwerte signifikant höher als vor Beginn der Therapie. In Übereinstimmung mit der Literatur hatten die Ullrich-Turner-Patienten bereits vor Wachstumshormongabe prozentual gesehen 4x häufiger pathologisch erhöhte Glukosetoleranztestwerte als die Patienten der Kleinwuchsgruppe 1. Unter Therapie entwickelten 58% der Kleinwuchs1 Patienten eine vorübergehende gestörte Glukosetoleranz. Bei den Patientinnen mit UTS lag die ermittelte

prozentuale Häufigkeit mit 41,17% vergleichsweise niedriger. Nach Abschluß der Therapie ließ sich hingegen bei den UTS-Mädchen prozentual häufiger eine Glukoseintoleranz beobachten als bei den Patienten der Gruppe Kw1 (Kw2: 55,5% versus Kw1: 30%). Die HbA1c-Werte wiesen in keiner der beiden Gruppen unter Therapie Veränderungen auf. Zwischen den Variablen IGF-1 und AUC-Blutzucker, BMI und AUC-Blutzucker, sowie IGF1 und BMI konnten keine eindeutigen linearen Abhängigkeiten gefunden werden. Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß supraphysiologische Dosen rekombinanten Wachstumshormons deutliche Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel hervorrufen. Die Ergebnisse zeigen folglich die Notwendigkeit, Kinder, die langfristig mit Wachstumshormon behandelt werden, regelmäßig auf mögliche Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel zu untersuchen bzw. langfristige Auswirkungen in geplanten Nachsorgestudien zu eruieren.