

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel

Rufinatscha K, Ress C, Salzmann K, Staudacher G, Tilg H, Kaser S

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015; 8 (2), 50-51

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel

K. Rufinatscha, C. Ress, K. Salzmann, G. Staudacher, H. Tilg, S. Kaser

Kurzfassung: Untherapierter Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter (AGHD) ist mit viszeraler Adipositas, Dyslipidämie, Insulinresistenz und Fettleber verbunden. Interessanterweise finden sich viele der AGHD-Merkmale auch bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) gilt als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms. In einigen Studien wurden bei Patienten mit NAFLD verminderte Konzentrationen von zirkulierendem IGF-1, dessen Synthese zu einem großen Teil durch Wachstumshormon (GH) reguliert wird, beschrieben. Mäuse, welche eine hepatische Wachstumshormondefizienz aufweisen, zeigen zahlreiche phänotypische Charakteristika des metabolischen Syndroms, unter anderem auch eine Fettlebererkrankung. Dies legt einen Zusammenhang zwischen dem Wachstumshormon und der Entstehung einer NAFLD nahe.

Ziel unserer Studie ist es, in einem Zellkulturmodell die Effekte des Wachstumshormons auf den intrazellulären Glukosestoffwechsel näher zu untersuchen. Im Detail sollen Auswirkungen einer verminderten Wachstumshormonrezeptorexpression auf den Insulinsignaltransduktionsweg, den Glykogengehalt und auf Schlüsselenzyme der Glukoneogenese untersucht werden.

Präliminäre Daten zeigen, dass eine verminderte Wachstumshormonrezeptorexpression mit intrazellulären Veränderungen des hepatischen Glukosestoffwechsels verbunden ist. Die verminderte Insulinsensitivität könnte auf Alterationen im Insulinsignaltransduktionsweg und

Änderungen der Glukoneogenese zurückzuführen sein.

Diese präliminären Daten weisen darauf hin, dass Wachstumshormon einen direkten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel in der Leber hat. Zudem legen sie nahe, dass Veränderungen im Wachstumshormonstoffwechsel einen wichtigen pathophysiologischen Mechanismus in der Entstehung der Fettlebererkrankung bei Patienten mit metabolischem Syndrom darstellen könnten.

Der folgende Artikel soll einen kurzen Überblick über die Effekte von Wachstumshormon auf den hepatischen Glukosestoffwechsel und seine damit assoziierte mögliche Rolle bei der Entstehung der Fettleber geben.

Schlüsselwörter: Fettlebererkrankung, Wachstumshormonmangel, Insulinsensitivität

Abstract: Hepatic Effects of Growth Hormone on the Glucose Metabolism. Adult growth hormone deficiency (AGHD) is frequently associated with visceral obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and fatty liver disease. Remarkably, several clinical features of AGHD are also found in patients with the metabolic syndrome. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is thought to be the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. In some studies, reduced insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels, which are predominantly determined by growth hormone (GH) secretion, have been reported in patients with NAFLD. In a mouse model of hepatic growth

hormone receptor deficiency, mice displayed several features of the metabolic syndrome, including fatty liver disease, suggesting that growth hormone metabolism might crucially be involved in the development of NAFLD also.

The aim of our work is to establish a cell culture model of hepatic growth hormone receptor deficiency in order to study the cellular effects of GH deficiency on glucose metabolism. In detail, our studies include investigations of glycogen content, key steps of insulin signalling pathway, and key enzymes of gluconeogenesis in growth hormone receptor deficiency.

In preliminary experiments we found that human hepatoma cells with suppressed GHR expression display significant disturbances in cellular glucose metabolism. Reduced insulin sensitivity might occur due to alterations in the insulin signalling pathway and gluconeogenesis. Our preliminary data show that growth hormone metabolism directly affects hepatic glucose metabolism and thus suggest a pathophysiological role of growth hormone in fatty liver-associated insulin resistance in patients with the metabolic syndrome.

This article will give a short review on recent findings of growth hormone on metabolism in the liver and its role in pathophysiology of fatty liver disease. **J Klin Endokrinol Stoffw 2015; 8 (2): 50–1.**

Key words: fatty liver disease, growth hormone deficiency, insulin sensitivity

Liste der verwendeten Abkürzungen

AGHD	Adulter Wachstumshormonmangel	IGF-1	Insulin-Like Growth Factor 1
GHBP	Growth Hormone Binding Protein	IGFBP-3	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3
GHR	Wachstumshormonrezeptor	NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Hintergrund

Aufgrund der weltweit starken Zunahme von Übergewicht und Adipositas hat auch die Häufigkeit des metabolischen Syndroms in den letzten Jahren stark zugenommen. Damit verbunden ist auch eine stark steigende Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD), welche Schätzungen zufolge ein Drittel aller Erwachsenen und bis zu 80 % der adipösen Erwachsenen betrifft [1–3]. NAFLD und insbesondere die nichtalkoholische Steatohepatitis sind stark mit Insulinresistenz assoziiert [4]. Pathophysiologisch spielen ne-

ben endoplasmatischem Retikulum-Stress (ER-Stress), erhöhter Konzentration an zirkulierenden und in die Leber aufgenommenen Fettsäuren, oxidativem Stress, Inflammation und verändertem Adipozytokinmuster auch endokrine Veränderungen eine wichtige Rolle in der Entwicklung der NAFLD [5, 6].

Untherapierter Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter (AGHD) führt zu NAFLD-ähnlichen Triglyzeridakkumulationen in der Leber, weswegen schon länger ein Zusammenhang zwischen dem Wachstumshormonstoffwechsel und der NAFLD vermutet wurde [7]. Dazu passend führte bei einem Patienten mit AGHD und Fettleber eine Wachstumshormontherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Steatose und der Inflammation in der Leber. Die exakte Rolle von Wachstumshormon (GH) bei der Entstehung und den metabolischen Folgen der Fettlebererkrankung ist bisher jedoch noch nicht im Detail bekannt [8].

Eingelangt am 20. April 2015; angenommen am 21. April 2015

Aus dem Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Kerstin Rufinatscha, B.Sc., Department für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: kerstin.rufinatscha@i-med.ac.at

■ Mechanismen des Wachstumshormons

Fusco et al. konnten 2012 zeigen, dass adipöse Patienten mit NAFLD einen verringerten GH-Peak, eine erhöhte Konzentration an GHBP und verminderte Spiegel von IGF-1 und IFGBP-3 im Vergleich zu adipösen Patienten ohne Lebererkrankung aufweisen [9].

Eine leberspezifische Deletion des GHR in Mäusen führte zu einer 90%igen Reduktion des Serum-IGF-1-Spiegels. Diese Mäuse entwickelten eine Glukoseintoleranz, wiesen eine erhöhte Aufnahme von freien Fettsäuren in die Leber und eine vermehrte Akkumulation von Triglyzeriden in der Leber auf [10]. In einer Studie von Nishizawa et al. wurde gezeigt, dass eine verminderte Wachstumshormonausschüttung zur Entwicklung einer Steatohepatitis führt. Bemerkenswerterweise konnte deren Verlauf durch 2-wöchige Gabe von IGF-1 jedoch nicht positiv beeinflusst werden. Diese Daten lassen vermuten, dass GH die Entstehung und den Verlauf der NAFLD zumindest teilweise über IGF-1-unabhängige Mechanismen beeinflusst, und legen zudem nahe, dass verminderte IGF-1-Werte bei NAFLD eher als Folge einer verminderten GH-Ausschüttung und nicht primär als Ursache für die metabolischen Veränderungen in der Leber zu interpretieren sind [11].

Mechanistisch scheint ein direkter Einfluss von Wachstumshormon auf den zellulären Glukose- und damit verbunden auch auf den Fettsäurestoffwechsel als wahrscheinlich.

In einem Mausmodell für adulten Wachstumshormonmangel (AGHD) zeigte sich eine gesteigerte periphere Insulinsensitivität [12]. Eine Fütterung dieser Mäuse mit fettreicher Diät führte überraschenderweise zu einer Zunahme der Fettmasse, einem verminderten hepatischen Fettgehalt und einer reduzierten Glukose-Clearance. Diese Daten führten zu der Hypothese, dass Wachstumshormon einerseits gewebsspezifische Effekte auf den Stoffwechsel aufweist und andererseits die Folgen eines Wachstumshormonmangels auf den Stoffwechsel diätabhängig sind.

Dementsprechend konnten Cordoba-Chacon et al. in einem Mausmodell für adult auftretenden isolierten Wachstumshormonmangel vor Kurzem zeigen, dass GH mit der insulinmedierten Suppression der hepatischen Glukoseproduktion positiv assoziiert ist [13]. Während der hepatische Glukose-Output bei diesen Mäusen entsprechend erhöht war, zeigte sich im Bereich der Skelettmuskulatur eine im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen erhöhte Insulinsensitivität. Diese Daten unterstützen die Hypothese einer gewebsspezifischen Wirkung von GH auf den Glukosestoffwechsel.

■ Zielsetzung und präliminäre Daten

Ziel unserer Arbeit ist es, die Rolle von Wachstumshormon auf den hepatischen Glukosestoffwechsel exakt zu definieren. Um den Einfluss systemischer Faktoren auszuschließen, werden die Auswirkungen eines Wachstumshormonmangels in GHR-supprimierten HepG2-Zellen untersucht. Die Expression des GHR wird mittels Transfektion der Zellen mit spezifischer „small interfering (si) RNA“ durchgeführt. Erste präliminäre Daten zeigen, dass Wachstumshormonmangel direk-

te Auswirkung auf den Insulinsignaltransduktionsweg hat und dementsprechend mit einer Reduktion der zellulären Insulinwirkung einhergeht. Dazu passend zeigte sich in ersten Experimenten auch ein negativer Einfluss auf den Glykogengehalt der Zellen. In weiteren Versuchen gilt es, die Ebene der Interaktion von Wachstumshormon auf den Insulinsignaltransduktionsweg zu klären und zu untersuchen, ob die Effekte auf eine verminderte IGF-1-Produktion als Folge des Wachstumshormonmangels zurückzuführen sind.

■ Relevanz für die Praxis

Adulte Wachstumshormonmangel ist mit Veränderungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels sowie häufig mit Fettleber assoziiert. Studien weisen darauf hin, dass Wachstumshormon direkte Effekte auf den intrahepatischen Glukosestoffwechsel haben könnte. Dies hätte nicht nur für die Behandlung von Patienten mit adultem Wachstumshormonmangel klinische Relevanz, sondern könnte auch neue Erkenntnisse in der Entstehung der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung bringen.

■ Interessenkonflikt

Diese Arbeit wird durch einen „Pfizer Investigator-Initiated Research Grant“ unterstützt.

Literatur:

- Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1682–98.
- Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 193–8.
- Xu L, Xu C, Yu C, et al. Association between serum growth hormone levels and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2012; 7: e44136.
- Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, et al. Current pharmacological therapies for non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3777–85.
- Björnsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1023–30.
- Tarantino G, Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3375–84.
- Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency – benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 64.
- Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology* 2007; 132: 938–43.
- Fusco A, Miele L, D'Uonno A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased GHBP and reduced GH/IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 531–6.
- Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: R27–R37.
- Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, et al. GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 423: 295–300.
- Luque RM, Lin Q, Cordoba-Chacon J, et al. Metabolic impact of adult-onset, isolated, growth hormone deficiency (AOIGHD) due to destruction of pituitary somatotropes. *PLoS One* 2011; 6: e15767.
- Cordoba-Chacon J, Gahete MD, McGuinness OP, et al. Differential impact of selective GH deficiency and endogenous GH excess on insulin-mediated actions in muscle and liver of male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E928–E934.

Kerstin Rufinatscha, B.Sc.

Kerstin Rufinatscha, B.Sc., wurde 1991 geboren. Sie hat sich im Rahmen ihrer Masterarbeit im Stoffwechsellabor der Univ.-Klinik für Innere Medizin 1 mit zellulären Effekten von Wachstumshormon beschäftigt und ist nun im Christian-Doppler-Labor für Insulinresistenz an der Medizinischen Universität Innsbruck tätig.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung