

Rudmans ursprungsstudie

New England Journal of Medicine, Volym 323, 5 juli 1990, Nummer 1

EFFEKTER AV HUMANT TILLVÄXTHORMON PÅ MÄN ÖVER 60 ÅR

Daniel Rudman, M.D., Axel G. Feller, M.D., Hoskote S. Nagraj, M.D., Gregory A. Gergans, M.D., Pardee Y. Lalitha, M.D., Allen F. Goldberg, D.D.S., Robert A. Schlenker, Ph.D., Lester Cohn, M.D., Inge W. Rudman, B.S. och Dale E. Mattson, Ph.D.

Abstrakt Bakgrund. Den sjunkande aktiviteten i hormonparet tillväxthormon-insulinlik tillväxtfaktor 1 (IGF-1) vid stigande ålder kan bidra till den minskning av fettfri kroppsmassa och den ökning av fettvävs massa som sker under åldrandet.

Metoder. I syfte att testa denna hypotes undersökte vi plasma-IGF-1 hos 21 friska män i åldrarna 61 till 81 år som hade plasmakoncentrationer av IGF-1 på mindre än 350 U per liter under en baslinjeperiod på sex månader och en efterföljande behandlingsperiod på sex månader. Under behandlingsperioden fick 12 män (grupp 1) ungefär 0,03 mg biosyntetiskt humant tillväxthormon per kilogram kroppsvikt tre gånger i veckan och 9 män (grupp 2) fick ingen behandling. Plasmanivåerna av IGF-1 mättes en gång i månaden. I slutet av varje period mätte vi fettfri kroppsmassa, fettvävs massa, hudtjocklek (epidermis och dermis) samt bentäthet vid nio skelettställen.

Resultat. I grupp 1 steg den genomsnittliga plasmanivån av IGF-1 till det ungdomliga området 500 till 1500 U per liter under behandling, medan den i grupp 2 stannade kvar under 350 U per liter. Administreringen av humant tillväxthormon under sex månader i grupp 1 åtföljdes av 8,8 procents ökning av fettfri kroppsmassa, 14,4 procents minskning av fettvävs massa och 1,6 procents ökning av genomsnittlig bentäthet i lumbalkotor ($P < 0,05$ för alla värden). Hudtjockleken ökade med 0,1 procent ($P = 0,0$). Ingen signifikant förändring av bentätheten i radius eller proximala femur förelåg. I grupp 2 förelåg ingen signifikant förändring av fettfri kroppsmassa, fettvävs massa, hudtjocklek eller bentäthet under behandling.

Slutsatser. Minskad utsöndring av tillväxthormon är delvis orsaken till den minskning av fettfri kroppsmassa, den ökning av fettvävs massa och den uttunning av huden som sker under ålderdomen. (New England Journal of Medicine, 1990; 323:1-6).

I medelåldern och under ålderdomen upplever alla människor en serie framskridande förändringar av kroppsstrukturen. Den fettfria kroppsmassan krymper och fettvävmassan ökas. Minskningen av den fettfria kroppsmassan återspeglar atrofiska processer i skelettmuskler, lever, njure, mjälte, hud och benvävnad.

Dessa strukturella förändringar har ansetts vara oundvikliga effekter av åldrandet. Nyligen har man dock föreslagit att minskad tillgång på tillväxthormon i övre medelåldern kan bidra till dessa förändringar. Detta förslag utgår från två evidenslinjer. För det första tenderar utsöndringen av tillväxthormon från hypofysen att minska efter ungefär 30 års ålder. Eftersom tillväxthormon utsöndras pulsvis, framför allt under de första sömntimmarna, är det svårt att mäta utsöndringen av ämnet under 24 timmar direkt. Utsöndring av tillväxthormon kan dock mätas indirekt, genom mätning av plasmakoncentrationen av insulinlik tillväxtfaktor I (IGF-I, även kallad somatomedin C), som tillverkas och frisätts av levern och kanske andra vävnader, som en respons på tillväxthormon. Dygnsvariationen i plasmakoncentrationen av IGF-I är liten och mätningar av det ämnet är därför en praktisk indikator på utsöndringen av tillväxthormon. Plasmakoncentrationer av IGF-I minskar med stigande ålder hos friska vuxna. Mindre än 5 procent av friska män mellan 20 och 40 år har plasmavärden av IGF-I på mindre än 350 U per liter, men värdena ligger under detta hos 30 procent av friska män över 60. På liknande sätt blir det nattliga pulserna av utsöndring av tillväxthormon mindre eller försvinner helt med stigande ålder. Om plasmakoncentrationen av IGF-I sjunker under 350 U per liter hos äldre vuxna kan inga spontana cirkulerande pulser av tillväxthormon registreras med de radioimmunanalysmetoder som för tillfället finns att tillgå. Den åtföljande minskningen av plasmakoncentrationerna av båda hormonerna stöder åsikten att minskningen av IGF-I är ett resultat av minskad utsöndring av tillväxthormon. För det andra åtföljs minskad utsöndring av tillväxthormon inte endast av en minskning av plasmakoncentrationen av IGF-I, utan även av atrofi av fettfri kroppsmassa och ökningen av fettvävmassa. Dessa förändringar i kroppsstrukturen som orsakas av brist på tillväxthormon kan fås att byta riktning genom ersättningsdoser av hormonet, vilket experiment på rodenter, barn och vuxna mellan 20 och 50 år har visat. Dessa fynd antyder att den atrofi av fettfri kroppsmassa och dess ingående organ samt den ökning av fettvävmassa som är typiska för äldre personer åtminstone delvis orsakas av minskad utsöndring av tillväxthormon. Om så är fallet bör åldersrelaterade förändringar i kroppsstrukturen delvis kunna åtgärdas genom tillförsel av humant tillväxthormon, vilket numer är lätt tillgängligt som biosyntetisk produkt.

I denna studie administrerade vi biosyntetiskt humant tillväxthormon under sex månader till 12 friska män mellan 61 och 81 års ålder, vars plasmakoncentration av IGF-I låg under 350 U per liter, och vi mätte effekterna på plasmakoncentrationen av IGF-I, fettfri kroppsmassa, fettvävmassa, hudtjocklek (dermis och epidermis), bentäthet på vissa ställen samt mandibelhöjdskvoten (alveolarutskottets höjd dividerad med mandibelns totala höjd). Dessutom undersöktes männen med avseende på biverkningar orsakade av hormonet; detta skedde genom intervjuer, fysiska undersökningar och laboratorietester av standardtyp. Nio män av motsvarande ålder och med liknande plasmakoncentration av IGF-I fungerade som kontroller.

Metoder

Försökspersoner. Friska män som var äldre än 61 år och bodde i området rekryterades med hjälp av tidningsannonser och en efterföljande intervju. Urvalsvillkor (kan på begäran erhållas från författarna) omfattade kroppsvikt på 90 till 120 procent av standardvikten för åldern,

förmågan att administrera tillväxthormon till sig själv subkutant samt frånvaro av tecken på allvarlig sjukdom. Nittiofem män som svarade på annonsen uppfyllde villkor som kunde fastställas genom intervju. Deras plasmakoncentrationer av IGF-I bestämdes sedan vid två tillfällen med ett mellanrum på fyra veckor. I linje med resultaten från en tidigare studie varierade värdena på plasma-IGF-I hos dessa män mellan 100 och 2400 U per liter, med ett genomsnitt på 500 U per liter. Trettiotre av männen hade värden på plasma-IGF-I som låg under 350 U per liter vid båda tillfällena. Dessa 33 män utvärderades sedan ytterligare genom anamnes, fysisk undersökning, differentialräkning av blodkroppar, urinanalys, blodkemitester, lungröntgen samt elektrokardiografi. Tjugosex försökspersoner (1 svart och 25 vita) uppfyllde alla urvalsvillkor och listades för det 12-månadersprotokoll som sammanfattas i tabell 1.

Studieperioder. Männen undersöktes regelbundet och testades enligt tabell 1 under den första veckan i den första, tredje och sjätte månaden under baslinjeperioden. Fem män avbröt studien under dessa sex månader (fyra av personliga skäl och en på grund av att prostatacancer upptäcktes).

Tabell 1. Testschema under baslinjeperioden och behandlingsperioden

SÖNDAG, JUNI 16, 1990 7:08:56 SÖNDAG, JUNI 16, 1990 7:08:56
SÖNDAG, JUNI 16, 1990 7:08:56

Test	Baslinjeperiod			Behandlingsperiod					
	Må	Må	Må	Må	Må	Må	Må	Må	Må
	1	3	6	7	8	9	10	11	12
Fysisk undersökning	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hematologi*	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Urinanalys*	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blodkemi*	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lungröntgen	x		x						x
Elektrokardiografi	x		x						x
Ekokardiografi	x		x						x
Kalium i kroppen, totalvärde†			x						x
Hudtjocklek‡			x						x
Bentäthet*§			x						x
Mandibelhöjdskvot*¶			x						x
Plasma-IGF1††	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biosyntetiskt tillväxthormon**				x	x	x	x	x	x

*†Totala nivån för kalium i kroppen (fettfri kroppsmassa och fettvävsmassa) mättes enligt metoden som beskrivs av Flynn et al. 15 ‡ Beräknat som summan av hudtjockleken på höger och vänster handrygg och palmart på vänster underarm mätt med harpendenpassare enligt den metod som beskrivs av Lawrence och Shuster.16 *§ Mätt enligt den metod som beskrivs av Nagraj et al.17 *p` Mätt enligt den metod som beskrivs av Goldberg et al.18 ††Mätt vid Nichols Laboratory, Los Angeles, enligt den metod som beskrivs av Furlanetto et al.19 ** Endast administrerat till grupp 1.*

I början av den sjunde månaden fördelades de 21 män som hade fullföljt baslinjeperioden på grupp 1 (gruppen med tillväxthormon) och grupp 2 (kontrollgruppen) i ett förhållande på 3 till 2. Randomiseringstabellen skapades av ett datorprogram så att ur varje grupp om fem män, tre hamnade i gruppen med tillväxthormon och två i kontrollgruppen. Alla 21 män (12 i grupp 1 och 9 i grupp 2) fullföljde behandlingsperioden och fortsätter i studiegruppen för denna rapport. Deras kliniska egenskaper sammanfattas i tabell 2. Under den första veckan i den sjunde månaden undervisades männen i grupp 1 om subkutan administrering av rekombinant biosyntetiskt tillväxthormon (2,6 IU per milligram hormon; Eli Lilly). Initialdosen var 0,03 mg per kilogram kroppsvikt och injicerades tre gånger per vecka klockan 8.00; tidsintervallet mellan injektionerna var antingen en eller två dagar. Ett prov med venöst blod för analys av plasma-IGF-I togs varje månad 24 timmar efter en injektion med tillväxthormon. Om IGF-I-nivån låg under 500 U per liter, ökades hormondosen med 25 procent; om IGF-I-nivån låg över 1500 U per liter, minskades dosen med 25 procent. Männen i grupp 2 fick inga injektioner. Testschemat för båda grupperna under behandlingsperioden visas i tabell 1.

I början av baslinjeperioden gav projektets dietist alla män instruktionen att hålla en diet som gav 25 till 30 kcal per kilogram. Fördelningen av kilokalorier mellan protein, kolhydrater och fett var ungefär 15 procent, 50 procent respektive 35 procent. Vid varje schemalagt besök i tabell 1 gick dietisten igenom varje mans diet med utgångspunkt från försökspersonens minne av de senaste 24 timmarnas diet och instruerade åter försökspersonerna om standarddieten. Männen ombads att inte förändra sin livsstil (inklusive sin användning av tobak eller alkohol och mängden fysisk aktivitet) under den tolv månader långa studieperioden.

Studieprotokollet genomfördes med alla försökspersoners informerade samtycke och med godkännande av etiska kommittéer vid Medical College of Wisconsin, the Chicago Medical School samt the Veterans Affairs Medical Centers in North Chicago and Milwaukee.

Tabell 2. Försökspersonernas kliniska egenskaper.

Egenskap	Grupp 1 (N=12)	Grupp 2 (N=9)
Medianålder (område)	67 (61-73)	68 (65-81)
Procent av idealkroppsvikt- -median (område)	103 (94-120)	105 (99-117)
Medicinska tillstånd (antal försökspersoner)		
Degenerativ ledsjukdom	5	2
Benign prostatahypertrofi	3	1
Glaukom	1	1
Katarakt	2	1
Arteriosklerotisk hjärtsjukdom*	3	1
Gallsten	0	1
Njursten	1	1
Hiatusbråck	0	1
Medicinering (antal försökspersoner)		
Antiinflammatoriskt läkemedel, icke-steroid	3	1
Ögondroppar, pilokarpin	1	1
Cimetidin	0	1

* Definierad som en historik med myokardinfarkt eller elektrografisk abnormitet som tillskrivs kransartärsjukdom.

Statistisk analys

De metoder som användes för att mäta responsvariablerna och de platser där testerna utfördes beskrivs i tabell 1. Variationskoefficienterna mellan analyserna för responsvariablerna var som följer: plasma-IGF-I, 7,2 procent; fettfri kroppsmassa, 3,6 procent; fettvävsmassa, 6,9 procent; hudtjocklek, 5,4 procent; samt bentäthet, 2,3 procent (genomsnitt av nio mätta ställen).

P-värden, grundade på tvåsidiga t-tester med matchade par, beräknades för jämförelserna mellan 6-månaders- och 12-månadersvärdena i grupp 1 och grupp 2. Dessutom subtraherades 6-månadersvärdet för varje responsvariabel från 12-månadersvärdet som ett mått på förändringen hos varje försöksperson. P-värden, grundade på tvåsidiga t-tester med olikstor varians och oberoende urval, beräknades sedan för jämförelsen av förändringar i responsvariabler mellan grupperna 1 och 2.

Resultat

Kliniska observationer. Alla män hölls sig friska och inga visade några förändringar i differentialräkning av blodkroppar, urinanalys, blodkemiprofil, lungröntgen, elektrokardiografi eller ekokardiografi under 12-månadersprotokollet. Ingen fick ödem, fastehyperglykemi ($>6,6$ mmol glukos per liter), ökat blodtryck till mer än 160/90 mm Hg, ventrikulär hypertrofi eller lokal reaktion på humant tillväxthormon; inte heller förändrades deras serumkoncentrationer av kolesterol eller triglycerider signifikant. I grupp 1 var dock både genomsnittligt ("SE) systoliskt blodtryck och koncentrationen plasmaglukos vid fasta signifikant högre ($P<0,05$ med t-test med matchade par) i slutet av försöksperioden än i slutet av baslinjeperioden ($127,2 \pm 5,2$ jämfört med $119,1 \pm 3,6$ mm Hg respektive $5,8 \pm 0,2$ jämfört med $5,4 \pm 0,2$ mmol per liter).

Tabell 3. Effekt av administrering av humant tillväxthormon på plasmakoncentrationen av IGF-1 hos friska äldre män*

	Plasma-IGF-1				
	Baslinjeperiod			Behandlingsperiod	
	Må 1	Må 3	Må 6	Må 7	Må 8
Grupp 1	240+-86	230+-97	230+-66	830+-339H	680+-180H
	Må 9	Må 10	Må 11	Må 12	
	720+-350H	810+-305H	810+-192H	910+-312H	
Grupp 2	Må 1	Må 3	Må 6	Må 7	Må 8
	240+-69	240+-126	240+-108	200+-126	220+-123
	Må 9	Må 10	Må 11	Må 12	
	240+-177	180+-126	240+-186	300+-201	

*Värden är genomsnitt $\pm$ SD H $P<0,05$ för jämförelse mellan grupperna

Plasmakoncentration av IGF-I

I grupp 1 varierade den genomsnittliga plasmakoncentrationen av IGF-I mellan 200 och 250 U per liter under baslinjeperioden (tabell 3). Inom en månad efter att administreringen av tillväxthormon hade påbörjats steg den genomsnittliga nivån av IGF-I till 830 U per liter ($P<0,05$) och blev kvar kring detta värde under de följande fem månaderna. Åtta av de tolv männen i grupp 1 behövde inte få sin initiala dos av tillväxthormon justerad. Två behövde en uppjustering på 25 procent och två behövde en nedjustering på 25 procent. Den genomsnittliga plasmakoncentrationen av IGF-I i grupp 2 blev kvar i området 180 till 300 U per liter under baslinjeperioden och behandlingsperioden.

Fettfri kroppsmassa, fettvävs massa, hudtjocklek, bentäthet och mandibelhöjds kvot

Tabell 4 visar de genomsnittliga värdena för andra responsvariabler i slutet av baslinjeperioden (6 månader) och i slutet av behandlingsperioden (12 månader). Det förekom inga signifikanta ändringar i vikt i någon grupp. I grupp 1 hade flera responsvariabler ändrats signifikant efter 12 månader. Fettfri kroppsmassa och genomsnittlig bentäthet i lumbalkotorna ökade med 8,8 procent ($P < 0,0005$) respektive 1,6 procent ($P < 0,04$), och fettvävsmassan ökade med 14,4 procent ($P < 0,005$). Summan av hudtjockleken på fyra ställen ökade med 0,1 procent ($P = 0,07$). Den lilla genomsnittliga förändringen av bentäthet i lumbalkotorna (endast 0,02 g per kvadratcentimeter) var statistiskt signifikant på grund av mycket liten variabilitet i individuella resultat. Bentätheten i radius och proximala femur och kvoten mellan alveolarutskottets höjd och total mandibelhöjd förändrades inte signifikant. I grupp 2 förändrades ingen av dessa variabler signifikant. Förändringen i fettfri kroppsmassa var signifikant större i grupp 1 än i grupp 2 ($P < 0,018$), men skillnaderna i förändringar i hudtjocklek och fettvävsmassa mellan grupperna nådde inte en statistiskt signifikant nivå i denna lilla serie ($P = 0,10$ respektive 0,13).

Tabell 4. Effekt av administrering av humant tillväxthormon på vikt, fettfri kroppsmassa, fettvävsmassa, hudtjocklek och bentäthet hos friska äldre män

Variabel	Grupp	Slutet av baslinjeperioden	Slutet av behandlingsperioden	P-värde H	Skillnad i förändringar I
Vikt (kg)	1 2	77,2 $\pm$ 11,4 83,3 $\pm$ 11,1	78,2 $\pm$ 12,1 83,3 $\pm$ 9,7	0,26 0,97	+1,0 (-1,4 till 3,4)
Fettfri kroppsmassa (kg)	1 2	53,0 $\pm$ 7,4 54,2 $\pm$ 7,1	57,7 $\pm$ 9,1 55,2 $\pm$ 7,3	0,05 0,17	+3,7 (+0,7 till +6,6)
Fettvävsmassa (kg)	1 2	24,1 $\pm$ 5,0 29,0 $\pm$ 6,4	20,6 $\pm$ 5,6 28,0 $\pm$ 4,0	0,05 0,43	+2,4 (-5,7 till +0,8)
Summa av hudtjocklek på fyra ställen (mm)	1 2	9,9 $\pm$ 1,2 9,3 $\pm$ 0,9	10,6 $\pm$ 1,5 9,23 $\pm$ 0,80	0,07 0,69	+0,8 (-0,1 till +1,7)
Bentäthet (g/cm ²) mitt på radius	1 2	0,74 $\pm$ 0,10 0,76 $\pm$ 0,10	0,74 $\pm$ 0,12 0,71 $\pm$ 0,07	0,85 0,09	+0,40 (-0,02 till +0,10)
Distala radius	1 2	0,37 $\pm$ 0,07 0,34 $\pm$ 0,04	0,36 $\pm$ 0,08 0,33 $\pm$ 0,05	0,12 0,26	-0,004 (-0,03 till +0,02)
Genomsnitt för lumbalkotor 1-4	1 2	1,23 $\pm$ 0,12 1,29 $\pm$ 0,25	1,25 $\pm$ 0,13 1,29 $\pm$ 0,26	0,04 0,64	+0,006 (-0,04 till +0,05)
Wards triangel	1 2	0,70 $\pm$ 0,14 0,70 $\pm$ 0,17	0,69 $\pm$ 0,13 0,70 $\pm$ 0,17	0,15 0,69	-0,018 (-0,08 till +0,05)
Trochanter major	1 2	0,85 $\pm$ 0,13 0,81 $\pm$ 0,15	0,85 $\pm$ 0,13 0,81 $\pm$ 0,13	0,72 0,55	+0,007 (-0,05 till +0,03)
Femurhalsen	1 2	0,92 $\pm$ 0,15 0,89 $\pm$ 0,14	0,91 $\pm$ 0,14 0,85 $\pm$ 0,14	0,53 0,14	-0,029 (-0,08 till +0,03)
Mandibelhöjdskvot	1 2	0,45 $\pm$ 0,15 0,47 $\pm$ 0,12	0,46 $\pm$ 0,11 0,47 $\pm$ 0,12	0,87 0,98	+0,003 (-0,07 till +0,06)

* Plus-minus-värden är genomsnitt $\pm$ SD

H P-värden är för förändringen från baslinjen, med 1-test med matchade par

I Skillnaden i förändringar (12-månadersvärde minus 6-månadersvärde) är genomsnitt för grupp 1 minus genomsnitt för grupp 2. Värden inom parentes är 95 procents konfidensintervall, beräknade med 1-test med oberoende urval och olikstor varians.

Diskussion

De 21 män som undersöktes var representativa för den ungefär tredjedel av alla män mellan 60 och 80 år som har plasmakoncentrationer av IGF-I på mindre än 350 U per liter (jämfört med ett område på 500 till 1500 U per liter hos friska män i ålder 20 till 40 år). Våra fynd kan inte generaliseras till de ungefär två tredjedelar av alla män över 60 år som har plasmakoncentrationer av IGF-I på mer än 350 U per liter eller till kvinnor i liknande ålder. Dessutom fokuserade våra urvalskriterier undersökningen på en ovanligt frisk undergrupp av äldre män.

I frånvaro av fetma, vikt under det normala eller leversjukdom betyder en plasmakoncentration av IGF-I på mindre än 350 U per liter hos äldre män i allmänhet att de utsöndrar ytterst litet tillväxthormon. För att bekräfta denna förklaring till den låga plasmakoncentrationen av IGF-I hos dessa män vore det nödvändigt att mäta serumnivåer av tillväxthormon med regelbundna intervall under 24 timmar eller bestämma utsöndringen av tillväxthormon i urin under 24 timmar. Vi gjorde inte detta, men Ho et al. fann att den integrerade serumhalten av tillväxthormon under 24 timmar var tydligt lägre hos män över 55 år ålder än hos män mellan 18 och 33 år. En alternativ förklaring till låg plasmakoncentration av IGF-I är minskad produktion av IGF-I-bindande proteiner i plasma. Det mesta av IGF-I i plasma är bundet till dessa proteiner, men koncentrationen av dem varierar inte mycket hos friska människor som äter normal kost.

Hos de 12 männen i grupp 1 höjdes de inledande låga plasmakoncentrationerna av IGF-I till det normala området för unga vuxna män med hjälp av den dos av tillväxthormon som administrerades, utan tecken på takyfylaxi eller hormonresistens. Dosen, ungefär 0,03 mg per kilogram tre gånger i veckan, grundade sig på publicerade uppskattningar av hastigheten på utsöndring av tillväxthormon hos unga män och var jämförbar med eller mindre än de doser som tidigare gavs till barn med brist på tillväxthormon och unga vuxna. Plasma-IGF-I-responsen på denna dos hos dessa äldre män var av liknande storleksordning som den hos yngre människor. Att "ersättningsdoser" snarare än farmakologiska doser administrerades bekräftades av mätningar av plasma-IGF-I, som blev kvar inom det område som är normalt för friska unga vuxna (500 till 1500 U per liter) under behandlingsperioden (tabell 3). Vi sluter oss till att hos åldrande män med låga plasmakoncentrationer av IGF-I hämmas inte leverns responsförmåga på humant tillväxthormon och minskningen av plasmakoncentrationer av IGF-1 hos dessa män orsakas av brist på tillväxthormon snarare än resistens mot tillväxthormon. Den ökning av plasmanivåer av IGF-1 som inträffar när tillväxthormon administreras till barn med brist på tillväxthormon återspeglar inte bara tilltagande leverproduktion av IGF-1, utan också ökad produktion av ett av de bindande proteiner som transporterar IGF-1. Inga studier har ännu gjorts på i vilken omfattning produktionen av IGF-1-bindande protein ökas genom administreringen av tillväxthormon.

I början av vår studie antogs att biverkningar av humant tillväxthormon skulle vara osannolikt eftersom fysiologiska doser användes. Dessutom har liknande eller högre doser inte gett upphov till biverkningar hos barn eller unga vuxna. Inte desto mindre är det fortfarande möjligt att denna dos, när den ges under sex månader till äldre försökspersoner, skulle kunna orsaka någon manifestation av hypersomatotropism, t.ex. ödem, hypertension, diabetes eller kardiomegali. Trots att inget av dessa tillstånd utvecklades förekom små ökningar av genomsnittligt systoliskt blodtryck och plasmakoncentrationen av glukos vid fasta i den grupp av män som fick tillväxthormon.

Storleksordningen på ökningarna av fettfri kroppsmassa och minskningarna av fettvävsmassa (8,8 och -14,2 procent över respektive under baslinjen) hos de åldrande männen som fick humant tillväxthormon under sex månader liknade den för denna respons hos barn och unga vuxna som behandlas med liknande eller lägre doser under tre till sex månader, en jämförelse som ger ytterligare evidens för att vävnadens responsförmåga på tillväxthormon och IGFK-I inte är förändrad hos äldre män. Fram till nu har evidensen för en sådan slutsats endast kommit från kortvariga kvävebalansexperiment.

Salomon et al. rapporterade att administreringen av humant tillväxthormon i en dos på 0,49 U per kilogram per vecka (0,19 mg per kilogram per vecka) under sex månader till vuxna mellan 20 och 50 år som hade brist på tillväxthormon signifikant minskade serumkoncentrationen av kolesterol. Serumkoncentrationer av kolesterol förändrades inte i vår studie, där dosen tillväxthormon var ungefär hälften så stor (0,9 mg per kilogram per vecka). De divergenta resultaten skulle kunna återspegla olikheter i försökspersonernas ålder, graden av brist på tillväxthormon, hormondos eller alla tre.

Hos rodenter orsakas ökningen av fettfri kroppsmassa som respons på tillväxthormon av ökning av volymen skelettmuskel, hud, lever, njure och mjälte. Hos unga försökspersoner har en förstoring av muskler och njure orsakad av tillväxthormon dokumenterats, andra organ har inte undersökts. Minskningen av fettvävsmassa då barn med brist på tillväxthormon behandlas med humant tillväxthormon koppas till en omfördelning av fettväv från buken till perifera områden. Det är dock inte känt om ökningen av fettfri kroppsmassa och minskningen av fettvävsmassa är kvalitativt såväl som kvantitativt liknande hos gamla och unga försökspersoner.

Biosyntetiskt humant tillväxthormon hade ingen mätbar effekt på bentäthet i radius eller proximala femur hos åldrande män men det ökade densiteten i lumbalkotorna med ungefär 1,6 procent. Trots att minskningen av bentäthet med stigande ålder delvis kan vara orsakad av minskad utsöndring av tillväxthormon krävs längre perioder av administrering av humant tillväxthormon innan någon slutgiltig slutsats kan dras gällande hur effektivt det motverkar den minskningen. En liknande tolkning gäller avsaknaden av ökning i mandibelhöjdskvoten.

Fynden i denna studie stämmer överens med hypotesen att minskningen av fettfri kroppsmassa, ökningen av fettvävsmassa och uttunnningen av huden som sker hos äldre män delvis orsakas av minskad aktivitet i hormonparet tillväxthormon - IGF-I, och delvis kan återställas genom administrering av humant tillväxthormon. Effekterna av sex månaders administrering av humant tillväxthormon på fettfri kroppsmassa och fettvävsmassa var av liknande storleksordning som de ändringar som sker under 10 till 20 års åldrande. Bland de frågor som återstår att svara på finns följande: Vilka blir fördelarna och vilken typ och frekvens av eventuella biverkningar kommer att påvisas

när ett större antal äldre försökspersoner och andra doser av humant tillväxthormon undersöks? I vilka organ sker ökningen av fettfri kroppsmassa och förändras deras funktionella kapacitet också? Endast när sådana frågor har besvarats kan de möjliga fördelarna med administrering av humant tillväxthormon till äldre undersökas. Eftersom atrofi av muskler och hud bidrar till äldre personers skörhet är de potentiella fördelarna med tillväxthormon skäl nog att fortsätta med uppmärksamheten och undersökningarna.

Översatt till svenska från engelskan av Sanna Simán 2012. Originalets titel: Original Rudman Study