

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

News-Screen

Krebs M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (4), 32-33*

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

News-Screen

M. Krebs

■ Hyperprolactinemia-Induced Ovarian Acyclicity Is Reversed by Kisspeptin Administration

Sonigo C, et al. *J Clin Invest* 2012; 122: 3791–5.

Abstract

Hyperprolactinemia is the most common cause of hypogonadotropic anovulation and is one of the leading causes of infertility in women aged 25–34. Hyperprolactinemia has been proposed to block ovulation through inhibition of GnRH release. Kisspeptin neurons, which express prolactin receptors, were recently identified as major regulators of GnRH neurons. To mimic the human pathology of anovulation, we continuously infused female mice with prolactin. Our studies demonstrated that hyperprolactinemia in mice induced anovulation, reduced GnRH and gonadotropin secretion, and diminished kisspeptin expression. Kisspeptin administration restored gonadotropin secretion and ovarian cyclicity, suggesting that kisspeptin neurons play a major role in hyperprolactinemic anovulation. Our studies indicate that administration of kisspeptin may serve as an alternative therapeutic approach to restore the fertility of hyperprolactinemic women who are resistant or intolerant to dopamine agonists.

Prolaktinproduzierende Adenome sind die häufigsten endokrin aktiven Hypophysenadenome. Bei prämenopausalen Frauen finden sich meist Mikroadenome (< 10 mm), die aufgrund der typischen Symptome (Amenorrhö, Galaktorrhö und Infertilität) entdeckt werden. Der Hypogonadismus ist die Folge einer Suppression der Gonadotropin- (LH- und FSH-) Sekretion und tritt auch bei Männern auf. Die am häufigsten verschriebene Therapie ist eine Behandlung mit Dopaminagonisten, die in > 90 % nicht nur zu einer Normalisierung der Prolaktinsekretion, sondern auch zu einer Verkleinerung des Tumors führt.

Der Mechanismus der prolaktinvermittelten Hemmung der hypophysären Gonadotropinfreisetzung ist bisher nicht völlig geklärt. Prolaktin könnte direkt auf „gonadotropin-releasing hormone-“ (GnRH-) produzierende Neurone im Hypothalamus wirken oder indirekt über andere afferente Neurone die GnRH-Freisetzung steuern.

In der hier vorgestellten Arbeit wurde dieser Mechanismus mithilfe eines Mausmodells untersucht. Eine kontinuierliche Prolaktininfusion führte wie erwartet zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus mit niedrigen FSH- und LH-Konzentrationen. Das Neuropeptid Kisspeptin ist seit einigen Jahren für seine potente Stimulation der GnRH-Sekretion bekannt und spielt sowohl bei der Pubertät als auch bei der Regulation des Zyklus eine wichtige Rolle. Kisspeptin wird im Nucleus arcuatus (der die negative Rückkoppelung von Östrogen und Testosteron auf die GnRH-Sekretion vermittelt) und im anteroventralen periventriculären Nucleus (der zur

Zeit der Ovulation die östrogenvermittelte Steigerung der GnRH-Freisetzung steuert) produziert.

Im Mausmodell führten erhöhte Prolaktinkonzentrationen im Blut zu einer Hemmung der Bildung von Kisspeptin im Hypothalamus, was eine wichtige Rolle von Kisspeptin in der Vermittlung der Hyperprolaktinämie-vermittelten Anovulation nahelegt. Eine Behandlung mittels täglicher Kisspeptin-Injektionen war ausreichend, um normale ovulatorische Zyklen wiederherzustellen.

Relevanz für die Praxis

Eine verminderte Bildung von Kisspeptin spielt eine zentrale Rolle bei der Vermittlung der prolaktininduzierten Amenorrhö, wobei die im Mausmodell nachgewiesene Wirksamkeit einer therapeutischen Verabreichung dieses Peptids in Zukunft neue therapeutische Optionen eröffnen könnte.

■ Adipocyte Iron Regulates Adiponectin and Insulin Sensitivity

Gabrielsen JS, et al. *J Clin Invest* 2012; 122: 3529–40.

Abstract

Iron overload is associated with increased diabetes risk. We therefore investigated the effect of iron on adiponectin, an insulin-sensitizing adipokine that is decreased in diabetic patients. In humans, normal-range serum ferritin levels were inversely associated with adiponectin, independent of inflammation. Ferritin was increased and adiponectin was decreased in type 2 diabetic and in obese diabetic subjects compared with those in equally obese individuals without metabolic syndrome. Mice fed a high-iron diet and cultured adipocytes treated with iron exhibited decreased adiponectin mRNA and protein. We found that iron negatively regulated adiponectin transcription via FOXO1-mediated repression. Further, loss of the adipocyte iron export channel, ferroportin, in mice resulted in adipocyte iron loading, decreased adiponectin, and insulin resistance. Conversely, organismal iron overload and increased adipocyte ferroportin expression because of hemochromatosis are associated with decreased adipocyte iron, increased adiponectin, improved glucose tolerance, and increased insulin sensitivity. Phlebotomy of humans with impaired glucose tolerance and ferritin values in the highest quartile of normal increased adiponectin and improved glucose tolerance. These findings demonstrate a causal role for iron as a risk factor for metabolic syndrome and a role for adipocytes in modulating metabolism through adiponectin in response to iron stores.

Eine Assoziation zwischen erhöhten Eisenspeichern und metabolischen Erkrankungen einschließlich Insulinresistenz,

Typ-2-Diabetes, Gestationsdiabetes, Prädiabetes, Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen ist schon seit > 10 Jahren mehrfach beschrieben worden. Die zugrunde liegenden Mechanismen waren bisher jedoch unklar. Die Ferritin-Konzentration im Serum ist der wesentliche Marker für die Eisenspeicher des Körpers. Da es sich um ein Akute-Phase-Protein handelt, könnten erhöhte Ferritinkonzentrationen auch ein Ausdruck der inflammatorischen Komponente des metabolischen Syndroms sein. Andererseits legen Berichte über eine Senkung der Blutglukosekonzentrationen durch Aderlässe eine direkte kausale Rolle vermehrter Eisenspeicher bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus nahe.

Die hier vorgestellte Arbeit hat umfassend die Hypothese untersucht, dass eine Eisenüberladung über eine Senkung der Adiponektin-Sekretion zu Insulinresistenz führt. Die schon zuvor beschriebene unabhängige Assoziation zwischen Adiponektin und dem Ausmaß der Eisenspeicherung konnte bestätigt werden. Dabei belegt die beobachtete Regulation der Adiponektin-Expression durch Eisen in Adipozyten einen direkten kausalen Zusammenhang. Es konnte gezeigt werden, dass Adipozyten über viele, für den Eisenstoffwechsel wichtige Proteine verfügen und somit für ihre Rolle als „Eisensensor“ gut gerüstet sind. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Situation bei hereditärer Hämochromatose nicht mit der Eisenüberladung bei Typ-2-Diabetes verglichen werden kann. Bei Hämochromatose findet sich eine pathologisch vermehrte Expression des Eisentransporters Ferroportin im Darm, was zu einer erhöhten Eisenaufnahme mit pathologisch vermehrter Speicherung in den Organen führt. Dies bedingt Organschäden einschließlich einer verminderten Beta-Zellfunktion. Der Insulinsekretionsdefekt führt zu einer erhöhten Diabetes-Inzidenz. Da die Ferroportinexpression bei

Hämochromatose auch in Adipozyten erhöht ist, können diese Zellen das Eisen ausschleusen und produzieren paradoxerweise trotz Eisenüberladung des restlichen Körpers viel Adiponektin. Mäuse mit adipozytenspezifischer Deletion von Ferroportin weisen hingegen hohe Eisenkonzentrationen in den Adipozyten mit niedrigen zirkulierenden Adiponektinkonzentrationen, Insulinresistenz und eine verminderte Glukosetoleranz auf.

Relevanz für die Praxis

Die Assoziation zwischen Serum-Ferritin und Adiponektin im Menschen ist unabhängig von Inflammation. Umfassende Untersuchungen in Zellkultur und Mausmodellen sowie therapeutische Aderlässe am Menschen legen nahe, dass die Eisenspeicher eine direkte kausale Rolle bei der Regulation der Adiponektinkonzentration im Serum und damit des Diabetes-Risikos spielen. Die Adipozyten wirken dabei als Sensor für den Eisenstoffwechsel. Eine Reduktion der Eisenspeicher beziehungsweise des Eisengebots an Adipozyten könnte ein zukünftiger Therapieansatz bei metabolischen Erkrankungen sein.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik f. Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
michael.krebs@meduniwien.ac.at



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](#)