

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

**Gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel und der Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels - 15. bis 17.**

**Mai 2008, St. Wolfgang - Abstracts**

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; 1 (Sonderheft  
1), 4-18*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://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

# Gemeinsame Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel und der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels



15. bis 17. Mai 2008, St. Wolfgang



## Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge nach Erstautoren)

### CYP21 Polymorphisms in Patients with Adrenocortical Insufficiency

S. M. Baumgartner-Parzer<sup>1</sup>, G. Fischer<sup>2</sup>, G. Heinze<sup>3</sup>, P. Nowotny<sup>1</sup>, H. Vierhapper<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Internal Medicine III, Division of Clinical Endocrinology and Metabolism; <sup>2</sup>Dept. of Blood Group Serology; <sup>3</sup>Core Unit of Medical Statistics, Medical University of Vienna, Austria

Adrenocortical insufficiency (Addison's disease; ACI) is predominantly of autoimmune origin and is associated with the HLA haplotype A1B8DRB10301DQA10501, which is known to lack the CYP21A1P and C4 gene pair. In order to evaluate such ACI-specific HLA and CYP21A2 genetic pattern, point mutations and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the functional CYP21A2 gene, and deletions and duplications of both, the CYP21A1P pseudogene and the functional CYP21A2 gene, were analyzed in 50 unrelated ACI patients (100 ACI alleles) and in 100 control subjects (200 control alleles). Written informed consent for CYP21 mutation analysis was obtained from all individuals studied. CYP21A2 genotyping detected heterozygous mutations in 5 ACI individuals (10 %) and in 9 control subjects (9 %,  $p = n. s.$ ). A significantly higher frequency (false discovery rate:  $p = 0.017937$ ) of heterozygous (46 %) and homozygous (6 %) deletions of the functionally inactive pseudogene was detected in ACI patients compared to the control group, the latter exhibiting heterozygosity in 27 % and homozygosity in 1 % of subjects. Duplications of the pseudogene were only detectable in the control group (5 %) but not in the ACI group. This study does not confirm that the Leu10 insertion in exon1, and the substitutions in codon 102 and 493 occur with a higher frequency in ACI patients than in healthy control subjects, as previously reported by other researchers. A significantly different frequency of the SNPs IVS3+38(rs6466), IVS3+65(rs 1079996) and of Ser/Thr 268(sr 6472) was observed between ACI and control group. Given that deletion of the pseudogene has been proposed to represent a premutation for a *de novo* deletion of CYP21A2 due to unequal crossover between a standard bimodular and a monomodular chromosome, one could speculate that there is a higher risk to harbour CYP21A2 *de novo* gene aberrations for the offspring of ACI patients.

### Assessment of Bone Turnover by an Innovative Bone-Marker Plot

C. Bieglmayer<sup>1</sup>, S. Kudlacek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klin. Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Wien, <sup>2</sup>KH Barmherzige Brüder, Wien

Biochemical markers of bone turnover have been shown to reflect the resorptive and reconstructive effects that act on the skeleton. While elevated markers are commonly interpreted as signs of an increased turnover rate, the balance between bone resorption and formation is mostly neglected. Our method of a graphic report assessment combines both complementary processes.

The marker-plot emerges from transformed concentrations of resorption and formation markers: (1) calculation of multiples of the median (MOM), the median is obtained from a reference population, (2) computation of slope and length of a vec-

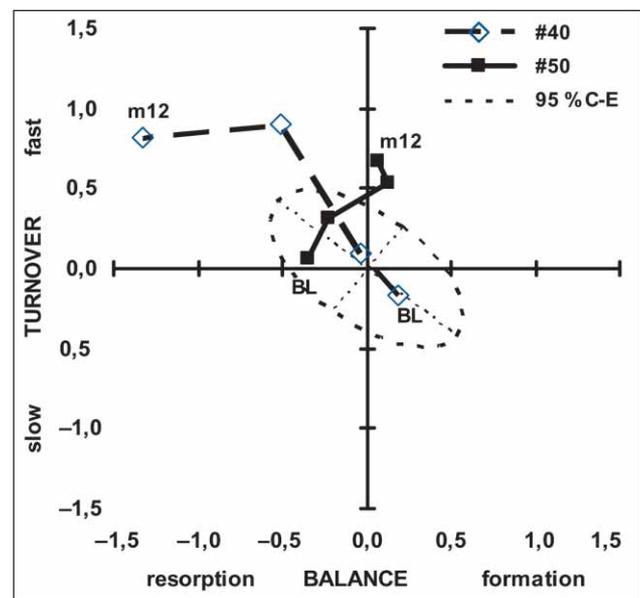


Figure 1: C. Bieglmayer et al. Two osteoporotic patients (#40, #50). BL: Baseline; m12: 12 months after Teriparatide; 95 % C-E: confidence ellipsis (range of reference group)

tor resulting from the MOMs, which mimic resorption and formation processes, (3) logarithmic transformation of vector's slope (representing the balance between bone resorption and formation) and vector's length (indicating the rate of turnover). Shift of the coordinate system exactly for the same amount as it was done to focus the data of the reference group, (4) calculation of a 95 % confidence ellipsis from reference data, (5) the resulting plot consists of four fields, which symbolize fast and slow resorptions as well as fast and slow formations (**Fig. 1**). The extent of these processes is represented by the distance from the focus. Usefulness of marker plots in a description of bone metabolism and other biologic conditions, which are based on complementary or counter-acting processes, are shown and discussed.

## Monocyte-Chemoattractant-Protein-1 in Women With and Without Gestational Diabetes Mellitus During and After Pregnancy

J. Brix<sup>1</sup>, K. Klein<sup>2</sup>, M. Satler<sup>3</sup>, M. Elhenicky<sup>3</sup>, K. Krzyzanowska<sup>1</sup>, G. Scherthauer<sup>1</sup>, P. W. Husslein<sup>2</sup>, G. H. Scherthauer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Internal Medicine I, Rudolfstiftung, Vienna; <sup>2</sup>Dept. of Obstetrics and Feto-maternal Medicine; <sup>3</sup>Dept. of Internal Medicine II, Division of Angiology, Medical University of Vienna, Vienna

**Background and Aims** Inflammatory alterations, being involved in "type 2 diabetic" atherosclerosis, might also be associated with gestational diabetes mellitus (GDM). Therefore, we investigated whether GDM is associated with monocyte-chemoattractant-protein-1 (MCP-1) and soluble CD40 ligand (sCD40L), functionally relevant proteins in the inflammatory process.

**Material and Methods** Patients with GDM (n = 32; age 33 ± 6 yrs, HbA<sub>1c</sub>: 5.6 ± 0.7 %), pregnant women without GDM (non-GDM, n = 18; age 31 ± 7 yrs, HbA<sub>1c</sub>: 5.1 ± 0.5 %) and non-pregnant controls (n = 40; age 30 ± 8 yrs; HbA<sub>1c</sub>: 5.1 ± 0.3 %) were included in a cross-sectional and longitudinal design. GDM was diagnosed using a 75 mg oral glucose tolerance test. Blood samples for MCP-1, sCD40L, HbA<sub>1c</sub> and Insulin levels were obtained at 25 ± 5 and 33 ± 4 weeks of gestation and 2 ± 1 months post partum. HOMA was calculated.

**Results** In controls, MCP-1 was 157 ± 63 pg/ml and sCD40L was 17.2 ± 8.2 ng/ml. Values of sCD40L did not differ between GDM, non-GDM at all time points investigated and controls. In contrast, MCP-1 was elevated in the third trimester in patients with GDM (300 ± 115 pg/ml) compared to the second trimester (227 ± 89 pg/ml; p = 0.003) and post partum (218 ± 111 pg/ml; p = 0.001) to non-GDM in the second trimester, in the third trimester (209 ± 72 pg/ml; p = 0.007) and post partum, and to controls (p < 0.001). We tried to identify predictors of MCP-1 in the third trimester of all participants with multivariate regression analysis: in the third trimester, only BMI was associated (β = 0.523; p < 0.001).

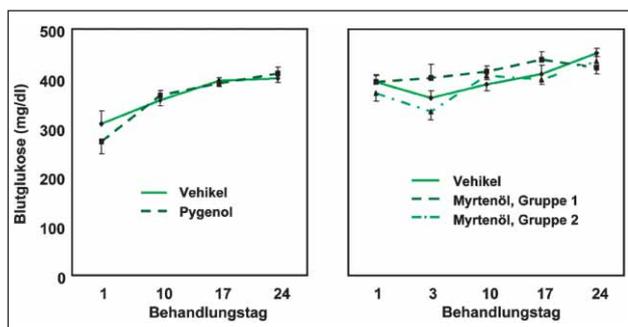
**Conclusion** The significant elevation of MCP-1 in the third trimester in GDM suggests an association between inflammation and GDM. Since MCP-1 was elevated in all pregnant women, inflammation could have a pathophysiological effect in GDM.

## Keine Wirkung von Pygenol® und Myrtenöl auf die Blutglukose hyperglykämischer Zucker Diabetic Fatty- (ZDF-) Ratten

B. Brunmair, Z. Szöcs, K. Stadlbauer, P. Nowotny, A. Luger, C. Fürnsinn

Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Zahlreichen Naturheilmitteln wird blutglukosesenkende Wirkung bei Diabetes mellitus Typ 2 zugeschrieben. Zu diesen zählen Pflanzenextrakte wie Pycnogenol®, ein wässriger Extrakt von *Pinus maritima*, und volatiles Öl aus den Blättern von *Myrtus communis*. Dies wurde durch 5-wöchige orale Behandlung von 10 Wochen alten hyperglykämischen ZDF-Ratten überprüft. Während Kontrolltiere nur das Vehikel erhielten (5 % Gummi arabicum; 2 ml/kg), wurden andere über 14 Tage Tagesdosen von 100 mg/kg/d Pygenol® (enthält Pycnogenol®) verabreicht und danach für 21 Tage auf 400 mg/kg/d gesteigert. Myrtenöl wurde an 2 Gruppen verabreicht, wobei Gruppe 1 117 µl/kg (11 Tage), gefolgt von 538 µl/kg (14 Tage) und 1749 µl/kg (10 Tage) erhielt, während für Gruppe 2 die Tagesdosis kontinuierlich bei 538 µl/kg blieb. Die dazugehörige Kontrollgruppe erhielt Maiskeimöl. Zu keinem Zeitpunkt hatten die Pflanzenextrakte irgendeinen Effekt auf Blutglukose (z. B. an Tag 24 [mg/dl]: Pygenol® 410 ± 13, Kontrolle 399 ± 8; Myrtenöl-Gruppe 1 421 ± 12, Myrtenöl-Gruppe 2 435 ± 9, Kontrolle 452 ± 10; alle nicht signifikant gegen dazugehörige Kontrolle) oder Körpergewicht (Tag 24 [g]: Pygenol® 387 ± 9, Kontrolle 381 ± 6; Myrtenöl-Gruppe 1 335 ± 5, Myrtenöl-Gruppe 2 356 ± 6, Kontrolle 553 ± 8; alle nicht signifikant gegen dazugehörige Kontrolle). Ebenso hatte Myrtenöl keinen Einfluss auf Plasmatriglyzeride (mg/dl: Gruppe 1 480 ± 89, Gruppe 2 403 ± 24, Kontrolle 475 ± 47; nicht signifikant gegen Kontrolle) oder Leberglykogengehalt (Glykosyleinheiten/g: Gruppe 1 209 ± 19, Gruppe 2 245 ± 16, Kontrolle 207 ± 18; nicht signifikant gegen Kontrolle). Nachdem Pygenol® und Myrtenöl in hyperglykämischen ZDF-Ratten keinerlei Effekte hatten (**Abb. 2**), unterstützen unsere Befunde die Berichte über antidiabetische Wirkungen dieser Naturprodukte nicht. Unterschiede der Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen sowie in Herkunft oder Extraktionsverfahren des Pflanzenmaterials können allerdings niemals ganz ausgeschlossen werden.



**Abbildung 2:** B. Brunmair et al. Keine Wirkung von Behandlung mit Pygenol® oder Myrtenöl auf die Blutglukose von ZDF-Ratten. Mittelwerte ± SEM; n = jeweils 8; keine signifikanten Unterschiede gegen Vehikel-behandelte Kontrollgruppe.

## Oxytozin vermindert die Zytokin-, ACTH- und Kortisolantwort nach LPS in gesunden Männern

M. Clodi<sup>1</sup>, G. Vila<sup>1</sup>, R. Geyeregger<sup>1</sup>, M. Riedl<sup>1</sup>, T. M. Stulnig<sup>1</sup>, J. Struck<sup>2</sup>, T. A. Luger<sup>3</sup>, A. Luger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; <sup>2</sup>Forschungsabteilung, BRAHMS AG; <sup>3</sup>Klinik und Poliklinik für Allgemeine Dermatologie und Venereologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Oxytozin ist ein Hormon und Neurotransmitter, das antiinflammatorische und auch neuroimmunomodulatorische Fähigkeiten besitzt. Physiologische Zustände mit gesteigerten Oxytozin-Plasmaspiegeln (z. B. Stillzeit) sind mit einer verminderten Antwort der hypothalamisch-hypophysären Achse auf verschiedenste Stressoren assoziiert.

Untersucht wurde die Wirkung von Oxytozin auf die durch LPS stimulierte, innate Immunantwort. Zehn gesunde Probanden bekamen in einer randomisierten, placebokontrollierten, Cross-over-Studie (1) Placebo, (2) Oxytozin [1 pmol/kg/min i.v. über 90 Minuten], (3) Lipopolysaccharid (LPS) [2 ng/kg i.v.] und (4) LPS + Oxytozin. Die Verabreichung von Oxytozin führte zu einer signifikanten Suppression der LPS-induzierten Freisetzung von ACTH, Kortisol, TNF-α, IL-1ra, MIP-1 α, MIP-1 β und IP-10. Der LPS-induzierte Anstieg von Procalcitonin (ein diagnostischer und prognostischer Marker für Sepsis), IL-4, IL-6, MCP-1 und VEGF wurde ebenfalls gehemmt. Oxytozin (in einer Konzentration von 10 pM–100 NM) beeinflusste in vitro die LPS-Effekte auf die Freisetzung von TNF-α, IL-6 und MCP-1 bei Monozyten und PBMCs von Gesunden. Zusammenfassend führt Oxytozin zu einer Verminderung der Anstiege von Zytokin, ACTH und Kortisol nach LPS-Verabreichung. Den Ergebnissen zufolge kann eine direkte Wirkung von Oxytozin auf periphere Monozyten und T-Lymphozyten als unwahrscheinlich betrachtet werden, eine pharmakologische Modulation des cholinergen antiinflammatorischen Signalweges aber möglich sein. Zur Untersuchung der Rolle von Oxytozin bei der Therapie inflammatorischer Erkrankungen, Sepsis und malignen Erkrankungen, welche mit hohen VEGF-Levels assoziiert sind, sind weitere Studien nötig.

## Thyrotoxic Hypokalemic Periodic Paralysis (THPP): Clinical Courses in Two Young Men

D. Diarra, M. Weissel

Klinik Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

THPP is a rare complication of hyperthyroidism, mostly seen in Asian males. The incidence of this phenomenon is increasing in Western countries because migration becomes more frequent. Diagnosis of thyrotoxicosis may be delayed since these patients frequently present with paralysis as the first symptom of thyrotoxicosis.

We report our clinical experience by describing the course of the disease of two patients with THPP: A 22-year-old male of Kurdish origin presented with an attack of flaccid paralysis of the lower extremities at our hospital the day after a transatlantic flight. Paralysis resolved rapidly after potassium substitution. The patient was dismissed from the emergency unit with the recommendation to visit the nephrology clinic for further evaluation of hypokalemia. Graves' disease was diagnosed 3 months later after the second attack of flaccid paralysis, this time occurring 12 hours after strenuous exercise. After potassium substitution and therapy of thyroid disease with methimazol (MMI) followed by ablation with  $^{131}\text{I}$ , the patient remained well for the next two years under well-controlled substitution with L-thyroxine even after resuming his regular boxing training. He was then lost to follow-up.

The second case is a 20-year-old Chinese cook, who suffered from tetraparesis that began 10 hours after strenuous physical exercise followed by ingestion of a carbohydrate-rich meal. In spite of the fact that hyperthyroidism had been retrospectively discovered 3 weeks earlier in another hospital this patient was sent to the department of neurology for evaluation of his paresis. Graves' disease was treated with MMI – this, however, was insufficient since another attack of hypokalemic paralysis occurred 4 weeks later. Therefore, high-dose treatment with MMI was started and total thyroidectomy was performed. No other attack has occurred so far, 3 weeks after the operation.

Our experience shows that measurement of thyroid hormones should be included in the differential diagnosis of any patient presenting with hypokalemic paralysis.

## Niedriges Serum 25-Hydroxyvitamin D bei Pflegeheimbewohnern ist assoziiert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko

C. Friedl, H. Dobnig, J. C. Pischwanger-Sölkner, B. M. Obermayer-Pietsch, S. Pilz, A. Fahrleitner-Pammer

Klin. Abt. für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Abt. für Innere Medizin, Medizin Universität Graz, Österreich

Ein Vitamin D-Mangel bei Alters- und Pflegeheimbewohnern ist ein weitverbreitetes Problem. Eine prospektive Studie, welche in 95 Alters- und Pflegeheimen in Österreich durchgeführt wurde, ergab einen ausgeprägten Vitamin D-Mangel ( $25[\text{OH}]\text{D} \leq 20 \text{ ng/ml}$ ) bei 93 % aller Bewohnerinnen. Ein Vitamin D-Mangel scheint neben den bekannten negativen Einflüssen auf die Muskelkraft, das Sturz- und Frakturrisiko auch metabolische Effekte und Einflüsse auf das kardiovaskuläre System sowie zumindest bei Dialysepatienten auch auf das Mortalitätsrisiko zu haben.

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Mortalität in Abhängigkeit vom individuellen Vitamin D-Spiegel in einem Kollektiv von Vitamin D-defizienten Seniorinnen.

Wir unterteilten die insgesamt 961 Frauen in Quartilen: Quartile 1:  $\leq 5,5 \text{ ng/ml}$  [ $n = 241$ ]; Quartile 2:  $5,51\text{--}7 \text{ ng/ml}$  [ $n = 241$ ]; Quartile 3:  $7,01\text{--}10,2 \text{ ng/ml}$  [ $n = 241$ ]; Quartile 4:  $> 10,2 \text{ ng/ml}$  [ $n = 238$ ] = Referenzgruppe).

Die Gesamtmortalität während des medianen Beobachtungszeitraumes von 2,6 Jahren betrug 28,7 % ( $n = 276$ ). Im Vergleich zur höchsten Quartile hatten die Frauen in der niedrigsten Quartile ein um 74 % höheres Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR]: 1,74 [95 %-CI: 1,23–2,45];  $p = 0,001$ ). Auch nach Normalisierung für Alter, Nierenfunktion (GFR) sowie den BMI blieb dieses Ergebnis signifikant (HR: 1,51 [95 %-CI: 1,05–2,16];  $p = 0,02$ ).

Neben bekannten negativen Einflüssen auf das muskuloskeletale System ist ein Vitamin D-Mangel auch mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Diese Daten liefern ein weiteres wichtiges Argument in der Diskussion um die Notwendigkeit einer Vitamin D-Substitution in Risikokollektiven.

## Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms: Erfahrungen mit dem intraarteriellen Kalziumstimulationstest

R. W. Gasser<sup>1</sup>, C. Ebenbichler<sup>1</sup>, R. Prommegger<sup>2</sup>, G. Finkenedt<sup>1</sup>, W. Jaschke<sup>3</sup>, J. R. Patsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Allgemein- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie; <sup>3</sup>Universitätsklinik für Radio-diagnostik, Medizinische Universität Innsbruck

**Einleitung** Die präoperative Lokalisation von Insulinomen kann schwierig sein, da diese Tumoren wegen geringer Größe mit bildgebenden Verfahren oft nicht sicher dargestellt werden können. Der intraarterielle Kalzium-Stimulationstest mit Blutentnahme aus der Lebervene ist geeignet, die Region im Pankreas zu lokalisieren, in der das vermutete Insulinom liegt.

**Methode** Bei 5 Patienten (4 Frauen, 1 Mann) mit organischem Hyperinsulinismus (Blutglukose  $\leq 45$  mg/dl, Insulin  $\geq 3$   $\mu$ U/ml, C-Peptid  $\geq 0,2$  nmol/L) wurde ein Kalziumstimulationstest durchgeführt. Dabei wird selektiv in die Aorta (A) mesenterica superior, A. gastroduodenalis, A. lienalis und A. hepatica Kalziumglukonat (0,015 meq Ca/kg KG) injiziert und jeweils vor der Kalziuminjektion sowie 30, 60, 90 und 120 Sekunden danach Blut aus der Lebervene zur Insulin- und C-Peptid-Bestimmung entnommen. Bei allen Patienten wurden bildgebende Untersuchungen des Pankreas durchgeführt: Sonographie, Endosonographie, CT, MRT, Angiographie und Octreotid-Szintigraphie bzw. F18-DOPA-PET.

**Ergebnisse** Bei allen 5 Patienten konnte durch Fasten eine Hypoglykämie ( $\leq 45$  mg/dl) mit inadäquat hohem Insulin ( $\geq 3$   $\mu$ U/ml) und C-Peptid ( $\geq 0,2$  nmol/L) nachgewiesen werden. Im Kalzium-Stimulationstest zeigte sich bei 4 Patienten eine Steigerung der Insulinsekretion um das 4- bis 14fache in einer der Pankreasregionen, korrelierend mit einem Tumor, der erfolgreich reseziert werden konnte. Bei Patient 5 konnte bildgebend kein eindeutiger Pankreastumor nachgewiesen werden, im Kalzium-Stimulationstest lag ein geringer Anstieg der Insulinkonzentration um das Zweifache aus mehreren Pankreasregionen vor; nach erweiterter Pankreaslinksresektion ergab sich histologisch der Verdacht auf eine Nesidioblastose, ein umschriebener Tumor war nicht nachweisbar.

**Schlussfolgerung** Der intraarterielle Kalziumstimulationstest in 3 Regionen des Pankreas (Kopf, Korpus und Schwanz) und in der Leber ermöglicht eine Lokalisation eines Insulinoms bzw. von Lebermetastasen, auch wenn durch Bildgebung kein eindeutiger Tumornachweis gelingt. Eine mäßige Stimulation der Insulinsekretion in mehreren Regionen ohne Insulin-Peak weist auf das mögliche Vorliegen einer Nesidioblastose hin.

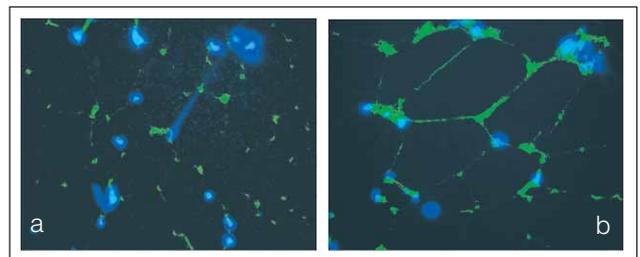
## Osteopontin fördert die Insulinresistenz bei Diät-induzierter Adipositas

F. W. Kiefer<sup>1</sup>, J. Todoric<sup>1</sup>, T. Weichhart<sup>2</sup>, R. Geyeregger<sup>1</sup>, M. Zeyda<sup>1</sup>, T. M. Stulnig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel; <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Adipositas ist mit einer chronischen Fettgewebsentzündung assoziiert, die einen prominenten Risikofaktor für Insulinresistenz und Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellt. Das Glykoprotein Osteopontin (OPN; Gen: Spp1) induziert die Expression einer Vielzahl von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen. In einer früheren Studie stellten wir fest, dass die Genexpression von OPN im weißen Fettgewebe bei Adipositas extrem hochreguliert ist. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen der OPN-Defizienz auf die Adipositas-induzierte Fettgewebsentzündung und die Stoffwechselregulation zu untersuchen. OPN-defiziente (Spp1<sup>-/-</sup>) und C57BL/6J Wildtyp- (WT-) Mäuse wurden für 20 Wochen mit einer fettreichen (HF) bzw. einer fettarmen Diät (LF) gefüttert (**Abb. 3 a, b**). Drei Wochen nach einem Insulintoleranztest (ITT) wurden die Tiere getötet und Blutplasma, subkutanes und gonadales (intraabdominelles) Fettgewebe gewonnen. Beide Mauslinien entwickelten unter HF eine Adipositas vergleichbaren Ausmaßes (Endgewicht  $51,0 \pm 0,6$  g bei WT,  $50,0 \pm 1,3$  g bei Spp1<sup>-/-</sup>). Im ITT zeigte sich eine signifikant verbesserte Insulinsensitivität in Spp1<sup>-/-</sup> Mäusen auf HF verglichen mit WT-Mäusen unter der gleichen Diät. Dieses Ergebnis wurde durch eine deutliche Verminderung der Plasmainsulinkonzentrationen sowie des HOMA-IR in HF gefütterten Spp1<sup>-/-</sup> Mäusen unterstrichen. Die Genexpression von MCP-1 und TNF- $\alpha$  waren in Spp1<sup>-/-</sup> verglichen mit WT, beide auf HF-Diät, um etwa 35 % reduziert ( $p = 0,06$  bzw.  $0,08$ ). Demnach verbessert die Ausschaltung von OPN signifikant die Insulinsensitivität bei Adipositas wahrscheinlich durch Beeinflussung der Fettgewebsentzündung. Diese Daten weisen auf eine wichtige Rolle von OPN bei der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz hin.

Die Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt (Projekt P18776-B11 und als Teil des CCHD Programms W1205-B09; beide an T. M. Stulnig).



**Abbildung 3:** F. W. Kiefer et al. Hochregulation der OPN-Expression im Fettgewebe bei Diät-induzierter Adipositas. WT-Mäuse wurden für 20 Wochen mit einer fettarmen (LF, **Abb. 3a**) oder einer fettreichen (HF, **Abb. 3b**) Diät gefüttert. OPN (grün) wurde mittels Immunofluoreszenz im gonadalen Fettgewebe nachgewiesen.

## Serum Concentrations of Retinol-Binding Protein 4 in Women With and Without Gestational Diabetes

K. Krzyzanowska<sup>1</sup>, L. Zemaný<sup>2</sup>, W. Krugluger<sup>3</sup>, G. H. Schemthaler<sup>4</sup>, F. Mittermayer<sup>5</sup>, C. Schnack<sup>1</sup>, R. Rahman<sup>1</sup>, J. Brix<sup>1</sup>, B. B. Kahn<sup>2</sup>, G. Schemthaler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine I, Rudolfstiftung, Vienna, Austria; <sup>2</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, USA; <sup>3</sup>Central Laboratory, Rudolfstiftung Hospital, Vienna, Austria; <sup>4</sup>Department of Internal Medicine II; <sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacology, Medical University Vienna, Vienna, Austria

**Background** Pregnancy is characterized by temporarily increased insulin resistance. Gestational diabetes mellitus (GDM) occurs when pancreatic beta cell function is unable to compensate for this insulin resistance. Retinol-binding protein 4 (RBP4) could be related to insulin resistance. We hypothesized that RBP4 is elevated in GDM.

**Methods** Serum RBP4, transthyretin (TTR) and retinol were cross-sectionally measured in 42 women with GDM and 45 pregnant controls. Twenty women with and 22 without GDM were included in an additional longitudinal study. RBP4 was determined by EIA (RBP4 EIA) and Western blot (RBP4 WB).

**Results** Women with GDM had lower RBP4 EIA and RBP4 WB than controls (median 6.8 [IQR: 3.9–14.3] vs 11.3 [7.8–19.9] µg/mL,  $p < 0.001$  and 25.1 [21.7–29.6] vs 26.6 [23.5–32.2] µg/mL,  $p = 0.026$ ). TTR and the RBP4/TTR molar ratio were comparable between the groups. Serum retinol was lower ( $p < 0.001$ ), and the RBP4 WB/retinol molar ratio was higher in GDM ( $p = 0.044$ ). RBP4 was not associated with glucose or HOMA but in GDM the RBP4/retinol molar ratio correlated with blood glucose and negatively with 2-hour post-load insulin. The RBP4/TTR ratio correlated with HOMA and fasting insulin in controls. In women with GDM, RBP4 EIA and RBP4 WB increased after delivery. Retinol increased in both groups while TTR and the RBP4/TTR ratio were not altered after parturition.

**Conclusions** RBP4 measured by 2 different techniques is not elevated but the RBP4/retinol molar ratio is higher and correlates with fasting blood glucose in GDM. Thus, the RBP4/retinol ratio and the RBP4/TTR ratio are more informative than RBP4 levels alone regarding insulin-glucose homeostasis during pregnancy.

## The Concentration of Cortisol Metabolites in Faeces is a Parameter for the Free (Non-Protein Bound) Hormone Fraction in Plasma

E. Möstl

Institute of Biochemistry, Department of Biomedical Sciences, University of Veterinary Medicine, Vienna, Austria

The concentration of glucocorticoids in plasma of animals can be used as a parameter of stress, but blood or urine collection causes an increase in glucocorticoid production itself (especially in wildlife animals).

Glucocorticoid metabolites are excreted via urine and faeces and the quantification of these steroid hormone metabolites in faeces is used as a surrogate parameter for the plasma concentration.

There are no data available on whether metabolites in faeces represent the “total” or the non-protein-bound fraction of the plasma hormones. Therefore, an artificial binding protein was raised in sheep by immunising 12 sheep against cortisol-21-hemisuccinate linked to carrier proteins. Booster injections were given in week 8 and 15. Heparinized blood samples and faeces were taken before immunisation and two weeks after each booster injection.

In plasma, the titer against cortisol was determined using tritium-labelled cortisol and the concentrations of cortisol (plasma) and the cortisol metabolites in faeces (immunoreactive 11-oxoetiocholanolone) were measured using enzyme immunoassays. Only steroid concentrations from animals with a titer  $> 10\%$  at a dilution of 1:500 of the plasma were considered in the analysis ( $n = 10$ ).

The plasma concentrations of cortisol increased with increasing titer (baseline values:  $14 \pm 7$ ,  $35 \pm 22$  and  $47 \pm 33$  ng/ml plasma) whereas in faeces the concentrations of the immunoreactive metabolites were not significantly elevated by the higher cortisol concentrations in plasma ( $285 \pm 144$ ,  $180 \pm 97$  and  $454 \pm 393$  ng/g faeces). This result indicates that the hormone metabolites excreted derive from the “free” (non-protein-bound) hormone fraction of the plasma.

## Körpergewicht beeinflusst bei Hypogonadismus die Knochendichte bei Männern: ein Langzeit-Follow-up

M. Meilinger<sup>1</sup>, M. Gugatschka<sup>2</sup>, E. Wehr<sup>1</sup>, N. Schweighofer<sup>1</sup>, A. Fahrleitner-Pammer<sup>1</sup>, H. Dobnig<sup>1</sup>, P. Pietschmann<sup>3</sup>, S. Kudlacek<sup>4</sup>, K. Kiesler<sup>2</sup>, G. Friedrich<sup>2</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Phoniatrie, Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen, Medizinische Universität Graz; <sup>3</sup>Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien; <sup>4</sup>Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien

**Hintergrund** Osteoporose bei Männern ist häufig sekundär, etwa durch verminderte gonadale Hormone bedingt. In Populationsuntersuchungen wie der Framingham-Studie waren etwa 20 % aller untersuchten Männer von einem Hypogonadismus betroffen. Wir untersuchten in einem Langzeit-Follow-up Einflussfaktoren auf die Knochendichte bei eu- und hypogonaden Männern.

**Methoden** Aus einer Querschnittstudie zu männlicher Osteoporose mit 278 Männern [publ. QJM 2005] mit einem Anteil von etwa 20 % hypogonader Probanden wurden 100 Personen nach den Ausgangskriterien eu- bzw. hypogonad zu einem Follow-up einschließlich klinischer Untersuchung, standardisierter Fragebögen zur subjektiven Einschätzung der Gonadenfunktion, Knochendichtemessung (DXA, WS und SH) und Labor (Knochenstoffwechsel, gonadale Hormone, Serumchemie) eingeladen. 64 von ihnen konnten nachuntersucht werden. Alle DXA-Messungen (initial Hologic 4500 plus, Lunar iDXA im Follow-up) wurden durch Vergleichsmessungen adäquat korrigiert, ebenso relevante Labortests.

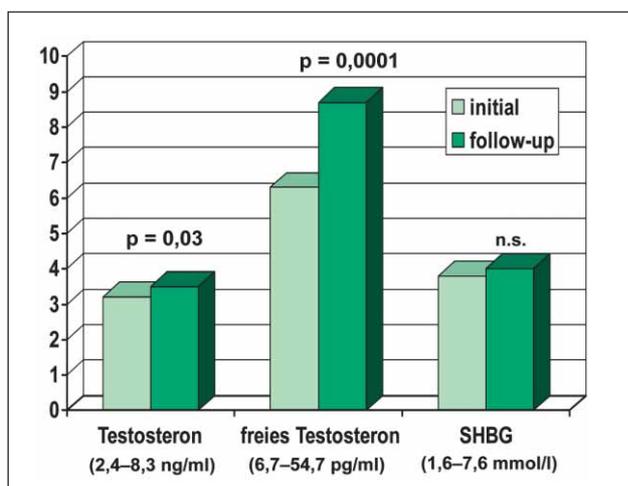
**Ergebnisse** Das Alter der Probanden betrug  $59 \pm 10$ , die mediane Nachbeobachtungszeit  $4 \pm 0,3$  Jahre. Alle waren ohne osteotrope Medikation. Hypogonade Probanden waren im Mittel bei gleicher Größe um 7 kg schwerer als eugonade ( $p = 0,03$ ).

In den Ausgangsbefunden fanden sich 17 % der hypogonaden Männer mit Osteoporose (WHO-Definition) im Vergleich zu 3 % bei Eugonaden. Die Knochendichte blieb an der Wirbelsäule überraschend stabil, eine Abnahme zeigte sich bei Hypogonaden am Schenkelhals.

Auch wenn anamnestisch keine Medikation wahrgenommen wurde, hatte Testosteron bei 53 % der Probanden unabhängig vom Ausgangswert bei gleicher Laborvalidierung zugenommen ( $p = 0,002$ ). Die klinischen Fragebögen korrelierten nicht mit den gemessenen Hormonspiegeln (**Abb. 4**).

Als signifikante Faktoren der Hüftknochendichte wurden in einer multivariaten Regressionsanalyse die Gewichtsveränderung ( $\beta = 0,58$ ,  $p = 0,004$ ) und die Kalziumzufuhr ( $\beta = 0,42$ ,  $p = 0,03$ ) bzw. für die WS-Knochendichte das Alter ( $\beta = 0,52$ ,  $p = 0,02$ ) identifiziert.

**Schlussfolgerungen** Hypogonadismus ist sehr häufig und kann Osteoporose fördern. Auf Fragebögen darf man sich ohne Hormonparameter nicht verlassen. Unabhängig davon sind Körpergewicht und Kalziumzufuhr klare Einflussfaktoren auf die Knochendichte insbesondere an der Hüfte und damit wichtig für das Frakturrisiko am Schenkelhals.



**Abbildung 4:** M. Meilinger et al. Gonadale Hormone im Follow-up initial und 4 Jahre später.

## Vitamin D Receptor- and Pregnane X Receptor-Dependent Gene Expression in Colonocytes – Impact of Nutritional Calcium in Tumourigenesis

T. Nittke, S. Selig, E. Kállay, H. S. Cross

Department of Pathophysiology, Medical University of Vienna, Austria

Epidemiological studies highlight the effect of low calcium consumption and vitamin D deficiency in colorectal cancer (CRC) development. Animal studies suggest that 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and calcium act as antagonists also for inflammatory bowel disease (IBD), a precursor for CRC. Dietary calcium may directly affect colonocytes and can bind and eliminate potentially mitogenic bile acids that are proposed as CRC promoters. Colon detoxification is primarily regulated by the pregnane X receptor (PXR), which interacts also with vitamin D receptor- (VDR-) dependent signalling. In IBD, PXR-dependent detoxification is repressed.

We studied in Caco-2 cells and in mice the impact of low calcium on markers of inflammation (cyclooxygenase-2/COX-2; 15-hydroxyprostaglandine dehydro-genase/15-PGDH) and on VDR and PXR target genes involved in detoxification and 1,25-[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> metabolism.

Proliferative Caco-2 cells have low 15-PGDH and high COX-2 mRNA levels which are reversed during differentiation. Low calcium enhances expression of COX-2, but decreases that of 15-PGDH. In vitro, expression of the PXR target gene CYP3A4 is decreased, whereas in vivo, the homolog CYP3A11 is induced in the proximal colon. This effect is stronger in female mice. At this site also the 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-catabolizing CYP24A1 expression is elevated in both genders. In contrast, the vitamin D-synthesizing CYP27B1 is increased with a parallel raise in apoptosis, however, only in females.

Our data suggest that low dietary calcium induces gene expression related to IBD and CRC progression, primarily in the proximal colon. A defence mechanism in vivo might be mediated via enhanced 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> synthesis and apoptosis. This defence is more effective in females.

## Vitamin D Deficiency is Associated With Heart Failure and Sudden Cardiac Death: Cross-Sectional and Mortality Data of 3299 Patients Referred to Coronary Angiography

S. Pilz<sup>1</sup>, W. März<sup>2</sup>, B. Wellnitz<sup>3</sup>, U. Seelhorst<sup>3</sup>, A. Fahrleitner-Pammer<sup>4</sup>, H. P. Dimai<sup>4</sup>, B. O. Boehm<sup>5</sup>, H. Dobnig<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health, Social and Preventive Medicine, Mannheim Medical Faculty, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; <sup>2</sup>Synlab Center of Laboratory Diagnostics, Heidelberg, Germany; <sup>3</sup>LURIC Study nonprofit LLC; <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Medical University of Graz, Austria; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine I, Division of Endocrinology and Diabetes, Ulm University, Germany

**Objectives** We aimed to elucidate whether insufficient vitamin D status is associated with heart failure and sudden cardiac death (SCD).

**Background** Vitamin D has been shown to influence cardiac contractility and myocardial calcium homeostasis.

**Methods** We measured 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels in 3299 Caucasian patients who were routinely referred to coronary angiography at baseline (1997–2000).

**Results** 25(OH)D was not associated with the prevalence of coronary artery disease (CAD) but was negatively correlated with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP), and was inversely associated with higher NYHA classes and impaired left ventricular function. During a median follow-up time of 7.7 years, 116 patients died due to heart failure, 90 due to myocardial infarction and 188 due to SCD. After adjustment for cardiovascular risk factors, the Cox proportional hazard ratios (with 95% confidence intervals) for death due to heart failure and for SCD were 2.84 (1.20–6.74) and 5.05 (2.13–11.97), respectively, when comparing patients with severe vitamin D deficiency [25(OH)D < 25 nmol/L] with persons in the reference range [25(OH)D ≥ 75 nmol/L]. 25(OH)D was not independently associated with the risk of fatal myocardial infarction. In all statistical analyses, we obtained similar results with 25(OH)D and with 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D].

**Conclusions** Low levels of 25(OH) and 1,25(OH)<sub>2</sub>D are independently associated with heart failure and SCD, but not with fatal myocardial infarction and prevalent CAD, suggesting that possible cardioprotective effects of vitamin D might affect the cardiomyocytes rather than coronary circulation.

## Ein ungewöhnlicher Suizidversuch

J. C. Piswanger-Sölkner<sup>1</sup>, J. Sailer<sup>2</sup>, V. Stepan<sup>1</sup>, A. Dunzinger<sup>1</sup>, R. W. Lipp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Graz; <sup>2</sup>Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz

Zur Therapie der Hyperthyreose ist eine der Behandlungsmöglichkeiten die medikamentöse Therapie mit Thiamazol. Da Nebenwirkungen wie eine Agranulozytose selten, aber zum Teil auch schwerwiegend sind, ist die Observanz des Blutbildes und der Leberwerte vor allem zu Beginn der Therapie notwendig. Wir berichten über die Einnahme einer extrem hohen Dosis und deren Auswirkung auf das Blutbild, die Leber- und Schilddrüsenfunktion. Eine 32-jährige Patientin, bei der 2006 eine Hyperthyreose diagnostiziert wurde, nahm in suizidaler Absicht 800 mg Thiamazol ein. In den Monaten vor dem Suizidversuch wurde die Medikation nur sehr unregelmäßig eingenommen und die Patientin hatte zu dieser Zeit auch alle Symptome einer Hyperthyreose wie Gewichtsverlust, Nervosität, Schlafstörungen und Herzrasen, wie sich im Nachhinein herausstellte. Am Tag der stationären Aufnahme und während der darauffolgenden Tage wurden Blutabnahmen zur Bestimmung des Blutbildes, der Leberwerte und Schilddrüsenwerte vorgenommen. Am Tag nach der Einnahme von 800 mg Thiamazol zeigte sich ein geringer TSH-Anstieg, blieb aber im Normalbereich 1,59 (0,1–4,0 µIU/ml), fT4 war hochnormal 22,8 (9,5–24,0 pmol/l), fT3 erhöht 7,2 (3,0–6,3 pmol/l). TSH wurde in den folgenden Tagen niedriger, blieb aber immer im Normalbereich, fT4 und fT3 stiegen in der hyperthyreoten Bereich. Die Leukozyten zeigten einen geringen Abfall (3,469 G/l) am ersten Tag, an den folgenden Tagen lagen sie wieder im Normalbereich. Die Leberwerte (AST, ALT) blieben unverändert minimal erhöht wie schon in den Vormonaten unter 10 mg Thiamazol. Dieser Fall zeigt, dass die einmalige extrem hohe Dosis von Thiamazol zu keinem signifikanten Abfall der Leukozyten führt sondern, wie in der Literatur beschrieben, dass die Dauer und letztlich kumulative Dosis eine Agranulozytose auslösen kann.

## Triple Combination of a Late-Night Salivary Cortisol Measurement and a Dexamethasone-Suppressed Serum and Saliva Cortisol Measurement to Determine Cushing's Syndrome

J. C. Piswanger-Sölkner, A. Dunzinger, R. W. Lipp, B. Obermayer-Pietsch, H. Dobnig, V. M. Stepan

Universitätsklinik für Innere Medizin / Endokrinologie & Nuklearmedizin, Medizinische Universität Graz

**Background** Endogenous Cushing's Syndrome is a rare disorder. The spectrum of clinical presentation can be very broad, especially in mild cases. Clinical signs and symptoms are very unspecific and are often seen in the general population (obesity, diabetes, hypertension, depression etc). Even persistent moderate hypercortisolism leads to a dramatic increase in mortality compared to a general population. So, a reliable and practicable method for the initial testing for Cushing's Syndrome is needed. We report first experiences of the use of a triple test combining late-night salivary cortisol and 1 mg overnight dexamethasone suppression test in a clinical outpatient setting.

**Methods** Patients suspected of Cushing's Syndrome or patients with adrenal incidentalomas were referred to our endocrinological outpatient clinic.

Salivary tubes and a dose of 1 mg dexamethasone were sent to the patients via mail. They were asked to collect two saliva tubes between 11 and 12 pm, then to swallow 1 mg of dexamethasone and to come to our clinic the next morning at 8 am. Two additional saliva tubes were collected at 8 am and blood was drawn to measure serum cortisol. Salivary cortisol was measured using a commercially available kit (normal range 4.5–40.7 nmol/l = 1.6–14.7 ng/ml). We used a cut-off value for late-night salivary cortisol and for Dexamethasone-suppressed salivary cortisol of < 4 nmol/l (1.5 ng/ml).

Serum cortisol was measured using a commercially available ELISA with a normal range of 118–607 nmol/l (43–220 ng/ml). The threshold to rule out Cushing's Syndrome for Dexamethasone-suppressed serum cortisol was set at 34 nmol/l (12.3 ng/ml).

**Results** Three out of 17 patients had a retrospectively proven Cushing's Syndrome. Nine patients showed a suppression of all 3 cortisol values. 12 patients showed a suppression of both salivary values, 10 patients showed a suppression of the serum cortisol value alone. On the other hand there was an insufficient suppression of serum cortisol values in 7 patients. On the other hand, the 3 patients with proven Cushing's Syndrome showed cortisol values above the mentioned threshold values in all 3 measurements.

**Conclusion** The triple combination of a late-night salivary cortisol measurement and a dexamethasone-suppressed serum and saliva cortisol measurement seems to be superior to either test alone to determine the existence of Cushing's Syndrome. In addition, this triple test also seems to be very convenient for use in an outpatient setting.

## Serum- und Glukokortikoid-induzierte Kinase 1 vermittelt basale und stimulierte POMC-Transkription in hypophysären kortikotrophen Zellen

M. H. Reiter, G. Vila, A. Luger

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Cushing-Tumore sind ACTH sezernierende Neoplasmen der Hypophyse. Ihre überhöhte ACTH-Ausschüttung ist autonom und reagiert daher nicht mehr auf die Hemmung des ebenfalls erhöhten Kortisols. Die derzeitige Forschung nach neuen pharmakologischen Angriffspunkten zur Behandlung von Morbus Cushing konzentriert sich hauptsächlich auf das Design von Substanzen, die direkt die ACTH-Ausschüttung aus dem Adenom hemmen. Die Serum- und Glukokortikoid-induzierte Kinase 1 (Sgk1) ist ein frühes Zielgen von Glukokortikoiden in allen bislang studierten Zellen. Sgk1 ist eine PKB/Akt-verwandte Kinase, die dem Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K) Signalweg nachgeschaltet ist. PI3K ist mit erhöhter Zellproliferation und erhöhter Hormonausschüttung in kortikotrophen Zellen verbunden. Sie ist daher ein Angriffspunkt neuer Substanzen, die ACTH-Überproduktion reduzieren.

Wir konnten demonstrieren, dass Sgk1 in hypophysären kortikotrophen Zellen exprimiert wird und, wie durch Immunohistochemie gezeigt wurde, im perinukleären Zytosol lokalisiert ist. Quantitative RT-PCR zeigte, dass die Stimulation der murinen Zelllinie AtT-20 mit Dexamethason einen rapiden Anstieg der Sgk1-Transkription bewirkt. Dieser Anstieg geht mit einer Reduktion der Pro-opiomelanocortin (POMC-) Transkription einher.

Gleichzeitig hat Dexamethason eine Translokation von Sgk1 in den Zellkern zur Folge, wie durch Western Blotting dargestellt wurde. SiRNA-vermitteltes Knockdown von Sgk1 bewirkt einen Anstieg der POMC mRNA. Darüber hinaus führt das Knockdown von Sgk1 zu einer Dämpfung der stimulierenden Wirkung von Dexamethason auf die Sgk1-Transkription.

Sgk1 ist also ein Ziel von Dexamethason in kortikotrophen Zellen. Es kontrolliert basale und stimulierte POMC-Expression und stellt ein potentielles pharmakologisches Ziel für die Behandlung von Morbus Cushing dar. Durch derzeitige laufende Forschung beabsichtigen wir eine vollständige Charakterisierung der Funktion von Sgk1 in kortikotrophen Zellen.

## Plasma-Osteopontin steigt nach bariatrischer Chirurgie und korreliert mit Biomarkern des Knochenstoffwechsels

M. Riedl<sup>1</sup>, G. Vila<sup>1</sup>, C. Maier<sup>1</sup>, A. Handisurya<sup>1</sup>, S. Shakeri-Manesch<sup>2</sup>, G. Prager<sup>2</sup>, O. Wagner<sup>3</sup>, A. Kautzky-Willer<sup>1</sup>, B. Ludvik<sup>1</sup>, M. Clodi<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinische Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie; <sup>3</sup>Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labor diagnostik, Medizinische Universität Wien

Osteopontin, ein multifunktionelles Protein, spielt im Knochenstoffwechsel, bei kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas eine bedeutende Rolle. Es induziert Inflammation und Insulinresistenz. OPN ist im Plasma und Fettgewebe bei adipösen Patienten erhöht und sinkt nach Diät-induziertem Gewichtsverlust ab. In dieser Studie wurde der Effekt vor bariatrischer Operation auf Plasma-OPN-Konzentrationen bei morbid adipösen Patienten untersucht. 40 adipöse Patienten (BMI:  $47,5 \pm 0,9$ ; mittleres Alter:  $43,1 \pm 1,8$  Jahre) wurden von unserer Ambulanz vor bariatrischem Eingriff rekrutiert. 30 Patienten erhielten einen Roux-en-Y-Bypass (RYGB), 10 Patienten ein Magenband (LAGB). Alle Patienten wurden vor und 1 Jahr (10,3–14,8 Monate) nach bariatrischem Eingriff untersucht. Beide chirurgische Verfahren reduzierten signifikant Körpergewicht, BMI, Insulin, Leptin und CRP nach einem Jahr. Plasma-OPN stieg signifikant von  $31,4 \pm 3,8$  bis  $52,8 \pm 3,7$  ng/ml nach RYGB ( $p < 0,001$ ) und von  $29,8 \pm 6,9$  bis  $46,4 \pm 10,6$  ng/ml nach LAGB ( $p = 0,042$ ). Präoperative Plasma-OPN-Werte korrelierten mit Alter, Insulin und HOMA-Index. Postoperative OPN-Werte korrelierten mit C-Telopeptid und Osteocalcin. Zusammenfassend stiegen die OPN-Spiegel signifikant nach bariatrischer Operation an und korrelierten mit Biomarkern der Knochen-Resorption und Absorption. Im Gegensatz zu anderen proinflammatorischen Zytokinen steigt OPN nach bariatrisch induzierter Gewichtsreduktion weiter an. Die Langzeiteffekte von Knochenverlust und OPN-Anstieg nach bariatrischer Chirurgie müssen in weiteren Studien untersucht werden.

## Increase of Osteopontin Plasma Levels in Morbidly Obese Patients after Bariatric Surgery

G. Schaller<sup>1</sup>, Y. Aso<sup>2</sup>, G. H. Schernthaner<sup>3</sup>, J. Brix<sup>1</sup>, A. Feder<sup>1</sup>, H. P. Kopp<sup>1</sup>, T. Inuka<sup>2</sup>, G. Schernthaner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine I, Rudolfstiftung Hospital, Vienna, Austria;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, Koshigaya, Japan; <sup>3</sup>Division of Angiology, Department of Internal Medicine II, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

**Background** Osteopontin (OPN) is a matrix glycoprotein secreted from various cell types in the bone, with a multifunctional role in inflammation, insulin resistance and atherosclerosis. Diet-induced weight loss decreases elevated OPN concentrations in obese patients. We investigated the role of OPN after bariatric surgery, for which improvements of inflammation and insulin sensitivity, but also altered bone metabolism have been reported.

**Methods** OPN plasma concentrations were determined in 31 morbidly obese patients (5 m, 26 f; BMI  $46.2 \pm 7.1$  kg/m<sup>2</sup>,  $41 \pm 11$  years; mean  $\pm$  SD) before and 18 months after bariatric surgery. Concentrations of glucose and insulin, C-reactive protein, monocyte-chemoattractant protein 1 (MCP-1) and interleukin 18 (IL-18), as well as calcium and phosphate, parathyroid hormone (PTH) and 25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub> (25-OH-VitD<sub>3</sub>) were measured at the same timepoints.

**Results** OPN increased by  $+20.3 \pm 26.6$  ng/mL (mean  $\pm$  SD;  $p < 0.01$ ; Fig. 5), concomitant to a weight loss of  $-38 \pm 22$  kg, and a decrease in BMI by  $-13.1 \pm 7.7$  kg/m<sup>2</sup> (both  $p < 0.01$ ). HOMA index improved from  $5.2 \pm 3.4$  to  $1.5 \pm 1.0$  ( $p < 0.01$ ). Calcium concentrations slightly decreased, and phosphate increased ( $-0.06 \pm 0.13$  mmol/L and  $+0.08 \pm 0.16$  mmol/L, respectively; both  $p < 0.05$ ), while 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> remained unchanged and PTH tended to increase ( $+5.1 \pm 14.0$  pg/mL,  $p = 0.054$ ). MCP-1 and IL-18 were significantly decreased and associated with HOMA both before and after surgery. In contrast, OPN was not related to metabolic or inflammatory markers, and  $\Delta$ OPN only correlated with  $\Delta$ PTH, but not with other parameters.

**Conclusions** OPN increase after weight loss is independent from insulin sensitivity and inflammation. Changes in OPN could be secondary to calcium deficiency or reduced weight-load after bariatric surgery.

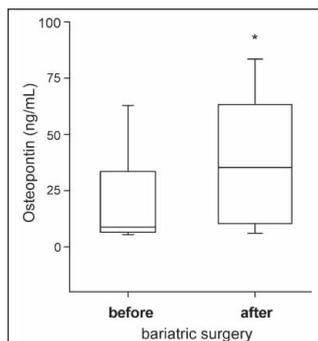


Figure 5: G. Schaller et al. Osteopontin levels before and after bariatric surgery.

## Zum Einfluss von Hyperglykämie, Körpergewicht und Adipositas auf die Plasmaadiponektin-Konzentration von Zucker Diabetic Fatty- (ZDF-) Ratten

K. Stadlbauer<sup>1</sup>, B. Brunmair<sup>1</sup>, Z. Szöcs<sup>1</sup>, P. Nowotny<sup>1</sup>, L. Bauer<sup>2</sup>, A. Luger<sup>1</sup>, C. Fürsinn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; <sup>2</sup>55pharma Drug Discovery & Development AG, Wien

Aufgrund seiner insulinsensitivierenden Wirkung wird dem Hormon Adiponektin eine ursächliche Rolle in der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz sowie in deren Behandlung durch Pioglitazon zugeschrieben. Wir haben die Plasmaadiponektin-Konzentration von adipös-hyperglykämischen ZDF-Ratten in verschiedenen Stadien ihres Typ-2-Diabetes-ähnlichen Syndroms gemessen und den Einfluss einer Behandlung mit Pioglitazon (12 mg/kg/d) untersucht. Eine Korrelationsanalyse an unbehandelten ZDF-Ratten zeigte, dass das Entgleisen der Glykämie in diesen Tieren mit relativem Verlust an Plasmainsulin, Körpergewicht und Gewicht des epididymalen Fettpolsters verbunden ist (Plasmaglukose gegen Plasmainsulin:  $r = -0,98$ ,  $p < 0,001$ ; Plasmaglukose gegen Körpergewicht:  $r = -0,88$ ,  $p < 0,001$ ; Plasmaglukose gegen Fettpolstergewicht:  $r = -0,90$ ,  $p < 0,001$ ), was dem katabolen Bild eines unbehandelten Typ 2 Diabetes entspricht. Ganz im Gegensatz zur bekannten Assoziation von Adipositas mit geringem Plasmaadiponektin war allerdings hohes Plasmaadiponektin mit hohem Körpergewicht und Fettpolstergewicht – und daher auch mit geringer Glykämie – assoziiert (Plasmaadiponektin gegen Körpergewicht:  $r = -0,74$ ,  $p < 0,05$ ; Plasmaadiponektin gegen Fettpolstergewicht:  $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ; Plasmaadiponektin gegen Plasmaglukose:  $r = -0,81$ ,  $p < 0,01$ ). Dies zeigt, dass die Plasmaadiponektin-Konzentration weitaus stärker vom Ausmaß der Stoffwechsellentgleisung (Hyperglykämie) beeinflusst wird als von Körpergewicht und Adipositas. Entsprechend solcher Abhängigkeit von der Glykämie war der Pioglitazon-induzierte Anstieg des Plasmaadiponektins in jungen ZDF-Ratten, in denen Pioglitazon starke antihyperglykämische Wirkung hatte, um das etwa 10-fache größer als in gealterten Tieren, in denen Pioglitazon keine Verbesserung der Glykämie bewirkte (Plasmaadiponektin in mg/l, Kontrolle gegen Pioglitazon: junge Ratten  $4,6 \pm 0,4$  vs.  $17,8 \pm 0,4$ ; alte Ratten  $3,6 \pm 0,2$  vs.  $5,0 \pm 0,3$ ; junge gegen alte Pioglitazon-behandelte Ratten:  $p < 10^{-9}$ ) (Abb. 6). Dies lässt den Schluss zu, dass der durch Pioglitazon verursachte Anstieg des Plasmaadiponektins – zumindest größtenteils – nicht Ursache, sondern Folge der antidiabetischen Wirkung ist.

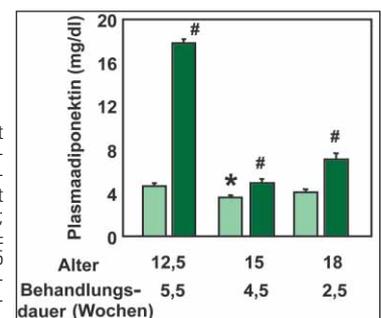


Abbildung 6: K. Stadlbauer et al. Plasmaadiponektin von ZDF-Ratten nach Behandlung mit Vehikel (hellgrüne Balken) oder mit Pioglitazon (12 mg  $\times$  kg<sup>-1</sup>  $\times$  d<sup>-1</sup>; grüne Balken). Mittelwerte  $\pm$  SEM; n = jeweils 6–10; # $p < 0,05$  gegen Vehikelgruppe gleichen Alters; \* $p < 0,05$  gegen jüngste Gruppe mit gleicher Behandlung.

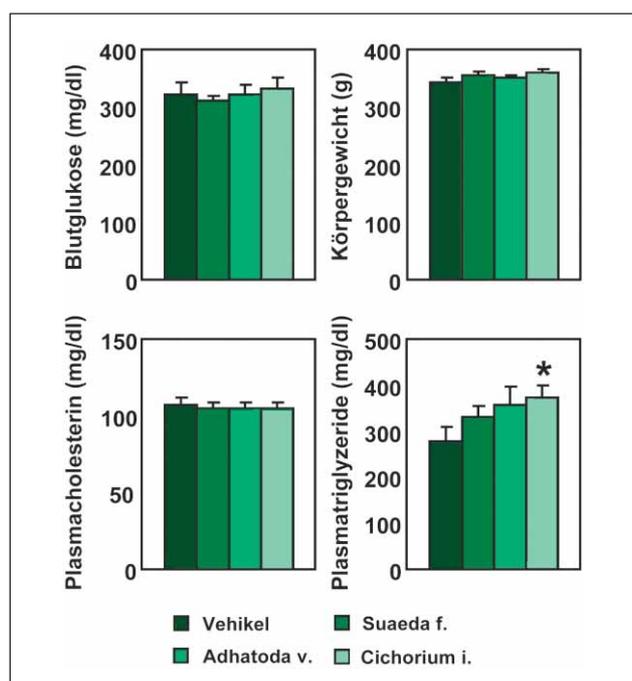
## Keine Senkung der Blutglukose von Zucker Diabetic Fatty- (ZDF-) Ratten durch Pflanzenextrakte von *Suaeda fruticosa*, *Adhatoda vasica* oder *Cichorium intybus*

Z. Szöcs, B. Brunmair, K. Stadlbauer, P. Nowotny, A. Luger, C. Fürsinn

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Viele Studien berichten über glukosesenkende Eigenschaften von Pflanzenextrakten bei Diabetes mellitus Typ 2. Beispiele dafür sind Extrakte von *Suaeda fruticosa*, *Adhatoda vasica* und *Cichorium intybus*, deren Wirksamkeit in der vorliegenden Studie an ZDF-Ratten getestet wurde. Herkunft und Extraktion des Pflanzenmaterials waren wie in jenen Studien beschrieben, in denen glukosesenkende Aktivität berichtet wurde. Etwa 8 Wochen alte männliche ZDF-Ratten wurde über 35 Tage mit oralen Tagesdosen der Extrakte von *Suaeda fruticosa* (300 mg/kg), *Adhatoda vasica* (1 g/kg) oder *Cichorium intybus* (1 g/kg) behandelt. Basalglukose und Körpergewicht wurden wöchentlich gemessen, am Ende der Behandlung die Plasmalipide bestimmt. Die Pflanzenextrakte konnten einem Anstieg der Blutglukose, wie er über den Behandlungszeitraum in Vehikel-behandelten Tieren auftrat, in keiner Weise entgegenwirken (mg/dl: Vehikel von  $101 \pm 4$  auf  $322 \pm 20$ ; *Suaeda* von  $100 \pm 4$  auf  $312 \pm 8$ ; *Adhatoda* von  $100 \pm 2$  auf  $322 \pm 17$ ; *Cichorium* von  $100 \pm 4$  auf  $333 \pm 18$ ; alle nicht signifikant gegen Vehikel). Auch das Körpergewicht wurde nicht beeinflusst (am Ende der Behandlung, g: Vehikel  $343 \pm 8$ ; *Suaeda*  $355 \pm 6$ ; *Adhatoda*  $351 \pm 4$ ; *Cichorium*  $360 \pm 6$ ;

nicht signifikant gegen Vehikel). Abgesehen von einem geringfügigen Anstieg der Triglyzeride durch *Cichorium* waren auch die Plasmalipide in allen Gruppen ähnlich (Gesamtcholesterin, mg/dl: Vehikel  $107 \pm 5$ ; *Suaeda*  $105 \pm 4$ ; *Adhatoda*  $105 \pm 4$ ; *Cichorium*  $105 \pm 4$ ; nicht signifikant gegen Vehikel; Triglyzeride, mg/dl: Vehikel  $279 \pm 31$ ; *Suaeda*  $332 \pm 23$ ; *Adhatoda*  $357 \pm 40$ ; *Cichorium*  $372 \pm 28$ ; *Cichorium* gegen Vehikel  $p = 0,045$ ) (Abb. 7). Die untersuchten Heilmittel konnten somit weder der Entwicklung einer Hyperglykämie entgegenwirken noch die Plasmalipide in ZDF-Ratten verbessern. Dies steht im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien und zeigt, dass antidiabetische Effekte solcher Pflanzenprodukte schwer reproduzierbar und/oder auf spezifische Syndrome und Studiendesigns beschränkt sind.



**Abbildung 7:** Z. Szöcs et al. Wirkung von 35-tägiger Behandlung von ZDF-Ratten mit Extrakten von *Suaeda fruticosa*, *Adhatoda vasica* oder *Cichorium intybus*. Mittelwerte  $\pm$  SEM; n = jeweils 8; \* $p < 0,05$  gegen Vehikel-behandelte Kontrollgruppe.

## How does Aldosterone Renin Ratio Impact Blood Pressure Levels? A Multiple Biomarker Approach in a Cross-Sectional Study of 3252 Normo- and Hypertensive Patients Referred to Coronary Angiography

A. Tomaschitz<sup>1</sup>, W. März<sup>2,3</sup>, S. Pilz<sup>4</sup>, H. Scharnagl<sup>5</sup>, W. Renner<sup>2</sup>, B. O. Böhm<sup>5</sup>, A. Fahrleitner-Pammer<sup>1</sup>, H. Dobnig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; <sup>2</sup>Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; <sup>3</sup>Synlab Center of Laboratory Diagnostics Heidelberg, Eppelheim, Germany; <sup>4</sup>Department of Public Health, Social and Preventive Medicine, Mannheim Medical Faculty, University of Heidelberg, Germany; <sup>5</sup>Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Internal Medicine, University of Ulm, Germany

**Background** The Renin-Angiotensin-Aldosterone system (RAAS) is a major regulator of blood pressure, however, there are no studies available addressing its characterization in a large clinical setting. Therefore, the aim of the present study was to describe the relationship between RAAS parameters and actual blood pressure results in a large cohort of patients with and without essential hypertension.

**Methods** We investigated 3253 patients (ages 63.2 ± 10 years) scheduled for coronary angiography in a single tertiary centre. We formed quartiles (QU) according to aldosterone/renin ra-

tio (ARR; pg/mL:pg/mL). Hypertension was defined as mean blood pressure of ≥ 140/90 mmHg (5 measurements). In addition, mean arterial pressure (MAP) and peripheral pulse pressure (PP) were calculated. Extensive baseline status as well as measurements of diverse biomarkers was performed.

**Results** 69 % of the patients were hypertensive and mean systolic (sBP) and diastolic (dBP) blood pressure was 141 ± 23 and 80 ± 11 mmHg in the entire cohort. Mean MAP was 101 ± 14 mmHg and mean PP 60.1 ± 18 mmHg. ARR in men was 10.1 ± 15.6 and in women 14.1 ± 19.7, respectively (p < 0.005).

In a multivariate model, adjusting for age, sex, BMI, diabetes mellitus, NT-pro-BNP, daily activity, smoking, PAI-1-activity, cystatin C, CRP and specific antihypertensive therapy, mean sBP of ARR in QU1 was 130.9 and increased to 147.2 mmHg in QU4. Diastolic BP increased significantly from 75.7 (QU1) to 85.1 mmHg (QU4), all p values < 0.001. MAP and PP increased significantly from 94.2 to 105.9 mmHg and 53.3 to 60.7 mmHg, respectively. The overall influence of antihypertensive medication on ARR was rather small: ACE inhibitors decreased ARR to 9.8 (without ACE: 13.3), as well as diuretics (ARR 9.5 versus 12.2), whereas beta blockers increased ARR to 12.7 (vs. 9.3) as did calcium channel blockers (13.9 vs 11.0).

In a multivariate stepwise regression model, overall predictable variance of sysBP was 28 % (R<sup>2</sup>), dBP 22.6 %, MAP 26.8 % and PP 23.9 % (Table 1, 2). Here, the ARR was the single and second most important predictor of systolic and diastolic BP values.

**Conclusions** ARR accounts for a large part of the variation in BP values and is also an important modulator of BP values in normotensive subjects.

**Table 1:** A. Tomaschitz et al. Stepwise multivariable regression analysis (backward) to identify predictors of systolic blood pressure for hypertensives and non-hypertensives (men and women, n = 3253).

Variables	β	(95 %-CI)	t	p
Age	+0.342	(0.002 to 0.003)	19.1	< 0.0001
<b>ARR</b>	<b>+0.287</b>	<b>(0.036 to 0.045)</b>	<b>16.8</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
ACE inhibitor use	+0.115	(0.012 to 0.022)	6.6	< 0.0001
Sex	-0.105	(-0.022 to -0.012)	-6.5	< 0.0001
DM type 2	+0.111	(0.016 to 0.028)	6.9	< 0.0001
MI	-0.101	(-0.020 to -0.010)	-5.9	< 0.0001
Mean heart rate	+0.097	(0.065 to 0.131)	5.9	< 0.0001
BMI	+0.089	(0.001 to 0.002)	5.1	< 0.0001
Ca chan bl use	+0.084	(0.011 to 0.023)	5.3	< 0.0001
Norepinephrine	+0.073	(0.012 to 0.033)	4.4	< 0.0001
MR rec bl use	-0.059	(-0.067 to -0.021)	-3.7	< 0.0001
Nitrate use	+0.058	(0.004 to 0.014)	3.6	< 0.0001
C-reactive protein	+0.054	(-0.008 to -0.002)	-3.2	< 0.001
PAI-1	+0.053	(0.003 to 0.015)	3.1	< 0.002
pBNP1	-0.048	(-0.010 to -0.001)	-2.5	< 0.012
Diuretic use	-0.046	(-0.013 to -0.002)	-2.6	< 0.009
AT-II rec bl use	+0.044	(0.005 to 0.027)	2.8	< 0.006

Log Mean Systolic BP (Model R<sup>2</sup>: 0.281); β indicates linear regression coefficient; variables are naturally log-transformed; Shown are the β-coefficients in models predicting log-mean systolic blood pressure, t-values, 95 %-CI, and p for all covariates significant at p < 0.05. Statistically excluded variables: pBNP, Cystatin C, betablocker, daily activity and AT-II receptor blocker.

ARR: aldosterone renin ratio; ACE: Angiotensin-Converting Enzyme; MI: Myocardial infarction; BMI: Body Mass Index; Ca chan bl use: Calcium channel blocker use; MR rec bl use: Mineralocorticoid receptor blocker use; PAI-1: Plasminogen-activator-Inhibitor-1; pBNP1: pro Brain Natriuretic Peptide 1; AT-II rec bl use: Angiotensin-II receptor blocker use; DM: Diabetes mellitus

**Table 2:** A. Tomaschitz et al. Stepwise multivariate regression analysis (backward) to identify predictors of diastolic blood pressure for hypertensives and non-hypertensives (men and women, n = 3253).

Variables	β	(95 %-CI)	t	p
<b>ARR</b>	<b>+0.324</b>	<b>(0.034 to 0.043)</b>	<b>18.3</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
Mean heart rate	+0.204	(0.144 to 0.202)	11.8	< 0.0001
Sex	-0.149	(-0.024 to -0.016)	-8.9	< 0.0001
BMI	+0.146	(0.002 to 0.003)	8.1	< 0.0001
Norepinephrine	+0.128	(0.024 to 0.042)	7.3	< 0.0001
ACE inhibitor use	+0.124	(0.011 to 0.020)	7.0	< 0.0001
Age	+0.109	(0 to 0.001)	5.9	< 0.0001
C-reactive protein	-0.107	(-0.011 to -0.005)	-6.1	< 0.0001
PAI-1	+0.068	(0.005 to 0.015)	3.9	< 0.0001
MI	-0.067	(-0.013 to -0.004)	-3.8	< 0.0001
Diuretic use	-0.058	(-0.013 to 0.003)	-3.1	< 0.002
pBNP1	-0.056	(-0.009 to -0.002)	-2.8	< 0.005
DM type 2	+0.038	(0.001 to 0.012)	2.2	< 0.025
MR rec bl use	-0.035	(-0.043 to -0.002)	-2.1	< 0.033
Daily activity	+0.034	(0 to 0.002)	2.0	< 0.049
Ca chan bl use	+0.031	(0 to 0.011)	1.9	< 0.062

Log Mean Diastolic BP (Model R<sup>2</sup>: 0.226); statistically excluded variables: Betablocker use, Cystatin C and Angiotensin-II-receptor blocker use.

ARR: aldosterone renin ratio; BMI: Body Mass Index; ACE: Angiotensin-Converting Enzyme; PAI-1: Plasminogen-activator-Inhibitor-1; MI: Myocardial infarction; pBNP1: pro Brain Natriuretic Peptide 1; DM: Diabetes mellitus; MR rec bl use: Mineralocorticoid receptor blocker use; Ca chan bl use: Calcium channel blocker use

## Is Second-Generation Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia Due to Biologically Active Prolactin or Biologically Inactive Macroprolactin? Results from a Prospective Study

A. Tschoner<sup>1</sup>, J. Engl<sup>1</sup>, M. Rettenbacher<sup>2</sup>, S. Kaser<sup>1</sup>, H. Ott<sup>3</sup>, A. Griesmacher<sup>3</sup>, W. W. Fleischhacker<sup>2</sup>, J. R. Patsch<sup>1</sup>, C. F. Ebenbichler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine; <sup>2</sup>Department of Biological Psychiatry; <sup>3</sup>Department of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University Innsbruck

**Introduction** Some second-generation antipsychotics (SGAs) have been associated with hyperprolactinemia, which is associated with sexual dysfunction and thus has a negative impact on the patient's adherence to treatment. Commonly used immunoassays for prolactin measurement fail to differentiate between biologically active monomeric prolactin and biologically inactive macroprolactin. This represents a potential diagnostic pitfall that might result in misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemia. In this study, we prospectively investigated the effect of SGA treatment on prolactin levels with regard to these two isoforms.

**Methods** Twenty-nine patients with schizophrenic disorder according to ICD-10 were assigned to monotherapy with olanzapine (n = 7), clozapine (n = 6), risperidone (n = 6), amisulpride (n = 7) or ziprasidone (n = 3). Serum levels of prolactin and macroprolactin were measured both before and 28 days after start of treatment. Prolactin levels were meas-

ured by a commercially available radioimmunoassay and macroprolactin content was determined by polyethylene glycol (PEG) precipitation.

**Results** The present findings confirm the high propensity of amisulpride and risperidone for causing hyperprolactinemia (Table 3). Olanzapine and clozapine had no substantial impact on serum prolactin levels. Hyperprolactinemic samples from patients treated with olanzapine, clozapine and amisulpride contained exclusively monomeric prolactin both at baseline and after 28 days (Table 4). Excess macroprolactin contributed to elevated prolactin levels in three patients taking ziprasidone and risperidone both at baseline and follow-up. Statistical analysis revealed no significant alterations in macroprolactin concentrations in any of the treatment groups.

**Conclusion** In this study, amisulpride and risperidone induced hyperprolactinemia. However, increased prolactin levels were not attributable to excess macroprolactin content.

**Table 3:** A. Tschoner et al. Measurements of prolactin and residual prolactin after PEG pre-treatment at baseline and endpoint.

Substance	Prolactin (µg/l)			Residual prolactin (µg/l)		
	Baseline	28 days	p <sup>†</sup>	Baseline	28 days	p <sup>†</sup>
Olanzapine (n = 7)	30.04 ± 28.28	22.94 ± 13.54	ns	31.18 ± 28.26	22.11 ± 12.75	ns
Clozapine (n = 6)	25.57 ± 16.10	13.67 ± 15.62	ns	26.10 ± 15.62	13.25 ± 6.51	ns
Ziprasidone (n = 3)	21.63 ± 9.92	18.37 ± 9.08	nc	19.93 ± 9.92	16.74 ± 10.01	ns
Risperidone (n = 6)	23.67 ± 13.53	63.07 ± 26.19	0.046	16.94 ± 5.28	59.95 ± 30.58	ns
Amisulpride (n = 7)	17.06 ± 21.97	63.99 ± 37.63	0.018	18.28 ± 23.27	69.90 ± 43.04	ns

Values are expressed as mean ± standard deviation; <sup>†</sup>p-values are given for the comparison of measures at baseline and endpoint by paired-samples ranks test; ns: not significant; nc: not calculated due to small n

**Table 4:** A. Tschoner et al. Change of prolactin status during 28 days of SGA treatment.

Substance	Normoprolactinemia		Hyperprolactinemia without excess macroprolactin		Hyperprolactinemia suggestive of macroprolactinemia		Hyperprolactinemia due to macroprolactinemia	
	Baseline	28 days	Baseline	28 days	Baseline	28 days	Baseline	28 days
Olanzapine (n = 7)	2	1	5	6	0	0	0	0
Clozapine (n = 6)	3	5	3	1	0	0	0	0
Ziprasidone (n = 3)	1	1	1	1	1	1	0	0
Risperidone (n = 6)	3	0	1	5	1	1	1	0
Amisulpride (n = 7)	6	1	1	6	0	0	0	0
<b>Total (n = 29)</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

## Polycystisches Ovar-Syndrom – klinische Bedeutung einer genetischen Prädisposition

E. Wehr<sup>1</sup>, A. Giulian<sup>2</sup>, D. Kopera<sup>3</sup>, N. Schweighofer<sup>1</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abteilung Endokrinologie/Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe; <sup>3</sup>Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Graz

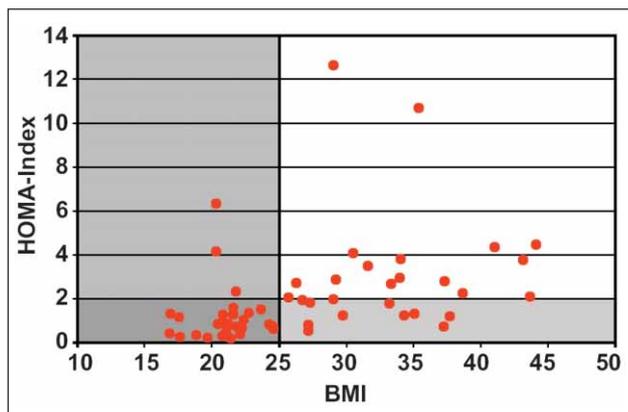
**Einleitung** Das Polycystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist mit einem Auftreten bei 10 % der weiblichen Bevölkerung sehr häufig und wird charakterisiert durch Hyperandrogenismus, Ovulationsstörungen und polyzystische Ovarien. Zusätzlich liegt häufig eine Insulinresistenz vor, weshalb Frauen mit PCOS ein erhebliches Risiko haben, metabolische und kardiovaskuläre Störungen zu entwickeln. Die genaue Ätiologie des PCOS ist nicht bekannt, ein genetischer Hintergrund wird vermutet.

**Methoden** 70 Probandinnen mit Verdacht auf PCOS wurden mittels Hormonstatus, metabolischer Parameter, oGTT, Hirsutismus-Score und Fragebögen phänotypisiert. Eine As-

soziation von Polymorphismen im HSD11B1-Gen (11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase-Gen) und dem Auftreten, der klinischen Symptomatik bzw. dem Ausprägungsgrad des PCOS wurde untersucht.

**Ergebnisse** 54 % der Frauen im Alter von 18–41 Jahren waren hirsut, wobei der Hirsutismus-Score mit den Plasmaspiegeln von Testosteron und C-Peptid korrelierte. Der T→G Polymorphismus im HSD11B1 Gen (rs12086634) war mit dem Ausmaß des Hirsutismus assoziiert. Ein pathologischer oGTT wurde bei 14 % aller Probandinnen gefunden, aber nur die Hälfte davon war adipös. Auffällig war ein normaler Nüchternblutzucker bei 88 % dieser Probandinnen, 37 % zeigten im HOMA-Index (**Abb. 8**) eine Insulinresistenz. Eine hormonelle Vortherapie senkte das Auftreten eines Hyperandrogenismus nur um etwa 10 %.

**Schlussfolgerung** Selbst normalgewichtige PCOS-Patientinnen entwickeln einen pathologischen oGTT bzw. eine Insulinresistenz. Ein oGTT als Screeningmethode ist daher unbedingt erforderlich, der Nüchternblutzucker allein ist hierfür ungeeignet. Genetische Varianten im HSD11B1-Gen sind mit dem Ausmaß des Hirsutismus assoziiert. Weitere genetische Untersuchungen sind im Laufen, um in Zukunft die Diagnosestellung zu erleichtern und zielgerichtete Therapien zu ermöglichen.



**Abbildung 8:** E. Wehr et al. HOMA-Index und BMI bei PCOS-Patientinnen. Normwerte von BMI (hellgrau) und HOMA-Index (mittelgrau) sind gekennzeichnet. 63 % der übergewichtigen und 14 % der normalgewichtigen Probandinnen zeigen eine Insulinresistenz.

### Autorenindex (nur Erstautoren)

Baumgartner-Parzer SM	4	Nittke T	11
Bieglmayer C	4 f.	Pilz S	11
Brix J	5	Piswanger-Sölkner	
Brunmair B	6	JC (2)	12
Clodi M	6	Reiter MH	13
Diarra D	7	Riedl M	13
Friedl C	7	Schaller G	14
Gasser RW	8	Stadlbauer K	14
Kiefer FW	8	Szöcs Z	15
Krzyzanowska K	9	Tomaschitz A	16
Meilinger M	10	Tschoner A	17
Möstl E	9	Wehr E	18

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)