

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

15. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel - 7.-8. Mai 2010, Billrothhaus, Wien - Abstracts

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (Sonderheft
1), 5-24*

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

15. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel 7.–8. Mai 2010, Billrothhaus, Wien



Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge der Presenting Authors)

001

Correction of Vitamin D Deficiency in Critically Ill Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study

K. Amrein¹, G. Wagner², H. Sourij³, A. Holl³, C. Schnedl¹, T. R. Pieber¹, T. Stojakovic⁴, H. Dobnig¹

¹Department of Internal Medicine; ²Department of Medical Informatics, Statistics and Documentation; ³Department of Neurology; ⁴Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria

Introduction Vitamin D deficiency is highly prevalent in critically ill patients. Because vitamin D is thought to exert pleiotropic effects including those on immune function, the metabolic as well as musculoskeletal systems, fast correction of a low vitamin D status is desirable in an ICU setting.

Objective Our objective was to evaluate the safety and efficacy of a single oral high dose of vitamin D₃ supplementation in an intensive care setting over a one-week observation period.

Methods In this pilot randomized controlled trial (RCT) 540.000 IU of cholecalciferol (VitD) or matched placebo (PBO) were given enterally to 26 ICU patients with 25-hydroxyvitamin D deficiency, defined as 25(OH)D < 20 ng/ml.

Results 20 patients (mean age 62 ± 16 y) reached the primary end point (25(OH)D on day 7). Mean serum 25(OH)D levels at baseline were 14 ± 4 ng/ml in both groups. In the VitD group, 25(OH)D levels increased to a mean of 38 ± 16 ng/ml on day 7. In the PBO group, 25(OH)D levels did not change. In 8/10 patients 25(OH)D levels increased to ≥ 30 ng/ml, while 2 patients showed a low (+7 ng/ml) or no response (+1 ng/ml). The mean difference in 25(OH)D levels between the 2 groups became significant on day 2. Serum calcium significantly increased by 0.11 (PBO) and 0.15 mmol/l (VitD), whereas parathyroid hormone (PTH) significantly decreased by 21 (PBO) and 23 pg/ml (VitD), respectively, compared to baseline. Hypercalcemia did not develop in any patient and the highest 25(OH)D level reached was 63 ng/ml.

Conclusions This pilot study suggests that a single oral ultra-high dose of 540.000 IU cholecalciferol is safe and is able to correct vitamin D deficiency within 2 days in most critically ill patients.

002

Exceptional Bone Mineral Density Gain Over 6 Years Attributable to Permanent Hypoparathyroidism After Thyroidectomy in a 36-Year-Old Woman

K. Amrein, C. Schnedl, H. Dobnig, A. Fahrleitner-Pammer

Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

A 36-year-old woman with intermittent paresthesias and muscle weakness presented at the endocrinology outpatient clinic in 2004. She had undergone total thyroidectomy with cervical lymphadenectomy due to papillary cancer earlier. At the time of first presentation, lab analysis revealed hypocalcaemia and hyperphosphatemia (**Tab. 1**) attributable to severe hypoparathyroidism (PTH 4.2 pg/ml [10–65]). Over the years, the patient was treated with calcium 1500–2500 mg, 1200 IU cholecalciferol and 0,50 µg calcitriol daily with dose adjustments according clinical symptoms.

DXA scans were part of the routine aftercare. Bone mineral density (BMD) at the lumbar spine increased over the years from 1.037 g/cm² (T –0.1) in 2004 to 1.291 g/cm² (T +0.8) in 2009, reflecting an absolute increase in bone mass of 25 %, while at the femoral neck BMD was 0.889 g/cm² (T +0.4) at baseline and 1.120 g/cm² (T +1.2) in 2009, corresponding to an increase of 26 %. Bone turnover markers were always exceptionally low (**Tab. 1**).

Conclusions Permanent hypoparathyroidism is a rare complication of thyroid surgery. Treatment usually aims to normalize serum calcium levels attenuating clinical symptoms.

Reduced parathyroid hormone levels lead to low bone turnover, increasing trabecular bone [1] resulting in impressive BMD gains over time, as shown for our patient.

Reference:

1. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 718–22.

Table 1: Amrein et al. (002). Mineral metabolism and bone turnover

	Normal range	3/2004	4/2005	6/2006	8/2008	12/2009
Serum calcium	2.2–2.65 mmol/l	1.80	2.24	2.11	2.18	2.06
Ionized calcium	1.15–1.35 mmol/l	0.84	0.89	0.98	0.99	0.93
Serum phosphate	2.6–4.5 mg/dl	5.3	5.1	5.15	4.56	4.33
Osteocalcin	1.0–35.0 ng/ml	12.3	13.2	14.8	10.2	9.8
β-Crosslaps	0.03–0.44 ng/ml	0.12	0.1	0.17	0.09	0.06

Table 2: Amrein et al. (003). Results

	Q1	Q2	Q3	Q4
Kcal spent weekly during exercise (median)	0*	814*	1495*	2816
Kg	85.3*	83.3*	81.8	77.1
BMI	27.5*	27.0*	26.5	25.0
LBM (%)	65.8*	66.6*	68.5*	72.2
Body fat (%)	31.8*	30.7*	28.8*	24.7
Android fat (%)	40.8*	40.5*	38.2*	31.2
Gynoid fat (%)	36.9*	35.2*	33.7*	29.6
BMD, lumbar spine, g/cm ²	1.099*	1.210	1.254	1.252

* p < 0.05 compared to Q4

003

Increased Physical Activity Is Associated With Favourable Body Composition and Higher Bone DensityK. Amrein¹, S. Amrein², K. Pfeifer³, H. Dobnig¹¹Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Austria; ³Institute of Sports Science and Sports, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Introduction The prevalence of overweight and obesity is constantly increasing worldwide. Abdominal adiposity is associated with increased mortality independent of the Body Mass Index (BMI) which is not an ideal measure for body composition.

Objective To test the correlation between physical activity, body composition, and bone density.

Methods Body composition including lean body mass (LBM) and bone mineral density (BMD) were measured by DEXA cross-sectionally and studied in 163 participants. Results were correlated to obtained information on various aspects of physical activity. The Metabolic Equivalent of Task (MET) was used to compare the energy cost of specific physical activities. It is defined as the ratio of energy consumption compared to the metabolic rate at rest. Type, frequency, and intensity of the participants' physical activity were recorded in detail and calculated in MET hours and kcal per week. Quartiles (Q) were then formed based on MET hours per week, Q1 being the least and Q4 being the most physically active quartile.

Results Compared to Q1, individuals of Q4 had a lower BMI, lower body weight and less total body fat but a higher LBM and BMD. Details are given in Table 2. Predictors of LBM were age, sex, BMI, MET hours per week, serum testosterone, and 25(OH)-vitamin D.

Conclusion More physically active participants demonstrated a more favourable body composition with lower body weight, BMI, fat mass, and percentage of smokers but also higher LBM and BMD.

004

Das endogene Thrombinpotenzial: Eine mögliche Assoziation zwischen Albuminurie und makrovaskulärer Manifestation bei Typ-2-Diabetes mellitus?L. Ay¹, F. Hoellerl¹, C. Ay², J. M. Brixl¹, S. Koder², G. H. Schemthaner³, I. Pabinger², G. Schemthaner¹¹1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung der Stadt Wien; ²Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien; ³Abteilung für Angiologie, Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Es ist allgemein bekannt, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und Albuminurie ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse haben. Der Zusammenhang zwischen der Thrombingenerierung (TG), einem neuen Parameter, der das individuelle Gerinnungspotenzial und somit einen prokoagulatorischen Zustand anzeigt, und einem erhöhten makrovaskulären Risiko bei T2DM mit Albuminurie ist bisher nicht untersucht. Die gegenwärtige Studie

wurde durchgeführt, um die TG bei T2DM in den verschiedenen Stadien der Albuminurie mit und ohne makrovaskuläre Manifestation zu identifizieren.

Insgesamt wurden 161 Patienten mit T2DM (Durchschnittsalter 67 ± 11 Jahre, 61 Frauen) mit Normo-, Mikro- oder Makroalbuminurie untersucht. 117 dieser Patienten hatten eine makrovaskuläre Manifestation. Die Messung der In-vitro-TG wurde mit einem kommerziell erhältlichen Assay (Technothrombin-TGA, Technoclone, Österreich) durchgeführt und als TG-Kurve aufgezeichnet, aus der folgende Parameter abgeleitet werden können, die die Thrombinaktivität beschreiben: die „Lag phase“ (Zeit bis zum Beginn der TG), das „Peak thrombin“ (höchste Thrombinkonzentration) und die „AUC“ (entspricht dem endogenen Thrombinpotenzial).

Die AUC (Einheit: nM thrombin) der TG-Kurve zwischen Patienten mit Normo- (n = 90; 3273 ± 810), Mikro- (n = 40; 2889 ± 1108) und Makroalbuminurie (n = 31; 3821 ± 792) war statistisch signifikant unterschiedlich (p = 0,001). Patienten mit makrovaskulären Manifestationen hatten im Vergleich zu jenen ohne makrovaskuläre Ereignisse eine signifikant verkürzte Lag phase (12 [9–17] vs. 20 [16–25] min; p < 0,001) und ein signifikant höheres Peak thrombin (233 [127–338] vs. 110 [82–150] nM; p < 0,001).

T2DM-Patienten mit Makroalbuminurie und makrovaskulärer Manifestation haben ein erhöhtes Gerinnungspotenzial. Unsere Ergebnisse lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen der erhöhten TG bei T2DM vor allem mit makrovaskulärer Manifestation vermuten.

005

Signifikante Reduktion der Thrombingenerierung bei morbid adipösen Patienten nach GewichtsabnahmeL. Cekic¹, H.-P. Kopp¹, J. M. Brixl¹, S. Koder², C. Ay², G. H. Schemthaner³, I. Pabinger², G. Schemthaner¹¹1. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung der Stadt Wien;²Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Innere Medizin I; ³Abteilung für Angiologie, Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Österreich

Patienten mit morbidem Adipositas (MA; BMI > 40 kg/m²) haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und eine erhöhte Mortalität, welche durch Gewichtsreduktion verbessert werden. Ob die Thrombingenerierung (TG), ein Parameter, der das individuelle Gerinnungspotenzial und somit einen prokoagulatorischen Zustand anzeigt, in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, ist bisher unklar.

In unserer Studie wurde die TG bei 36 Patienten mit MA (Durchschnittsalter 42 ± 13 Jahre) vor und 2 Jahre nach bariatrischer Chirurgie sowie bei gematchten Gesunden (n = 71; BMI: 24 ± 4 kg/m²) mit einem kommerziell erhältlichen TG-Assay (Technothrombin-TGA, Technoclone, Österreich) gemessen. Aus einer aufgezeichneten TG-Kurve können folgende Parameter abgeleitet werden, die die Thrombinaktivität beschreiben: die „Lag phase“ (Zeit bis zum Beginn der TG), das „Peak thrombin“ (höchste Thrombinkonzentration) und die „AUC“ (Thrombingesamtmenge).

Erwartungsgemäß waren präoperative TG-Werte zwischen MA-Patienten und Kontrollen unterschiedlich (Median [25.–75. Perzentil]; Lag phase: 7 (4–12) vs. 14 (12–17) min; p < 0,001; Peak thrombin: 345 (232–455) vs. 175 (143–261) nM; p < 0,001, AUC: 3962 (3432–5023) vs. 3413 (3045–3750) nM Thrombin; p = 0,001. Nach einer Gewichtsreduktion von 42 ± 19 kg durch die bariatrische Operation kam es sowohl zu einer signifikanten Reduktion des Peak thrombins (345 [232–455] vs. 282 [111–388] nM; p = 0,015) als auch der AUC (3962 [3432–5032] vs. 3227 [2202–4030] nM Thrombin; p < 0,001) und einer Verlängerung der Lag phase (7 [4–12] vs. 12 [7–19] min; p = 0,005). Postoperative TG-Werte bei MA-Patienten erreichten annähernd jene bei gesunden Normalgewichtigen.

Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass MA-Patienten im Vergleich zu Gesunden ein deutlich erhöhtes Gerinnungspotenzial haben und Gewichtsreduktion dieses signifikant reduziert. Dies könnte einen Erklärungsansatz hinsichtlich des verbesserten Gesamtüberlebens nach Gewichtsreduktion anbieten.

006

Association Between Bone Mineral Density and Coronary Atherosclerosis in Patients with Type-2 Diabetes

S. Beer

Innere Medizin, Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich

The association between low bone mass and angiographically determined coronary atherosclerosis in patients with type-2 diabetes (T2DM) is unclear.

We therefore enrolled 254 consecutive patients with T2DM who were undergoing coronary angiography for the evaluation of established or suspected stable coronary artery disease (CAD). Bone mass density (BMD) was assessed by dual X-ray absorptiometry. Significant CAD was diagnosed in the presence of coronary stenoses with lumen narrowing $\geq 50\%$.

Of the total study cohort (mean age 67 ± 9 years) 36.2 % ($n = 92$) had osteopenia and 11.4 % ($n = 29$) had osteoporosis. Significant CAD was present in 65.4 % ($n = 166$) of our patients. The prevalence of significant CAD did not differ between patients with normal BMD, osteopenia or osteoporosis (70.7 %, 59.8 %; and 58.6 %; $p_{\text{trend}} = 0.173$). This result did not change after multivariate adjustment for LDL cholesterol, HDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure, smoking, BMI, age and gender: neither osteopenia (adjusted OR = 2.03 [95 %-CI 0.83–4.95]; $p = 0.118$) nor osteoporosis (OR = 1.23 [0.50–3.00]; $p = 0.653$) were associated with the presence of significant CAD. Also as a continuous variable, BMD neither of the lumbar spine (standardized adjusted OR = 1.30 [0.89–1.90]) nor of the femoral region (OR = 1.41 [0.80–2.26]) was associated with significant CAD.

We conclude that BMD is not associated with angiographically determined coronary atherosclerosis in patients with T2DM.

007

Neuroendokrine Tumormarker: Einflüsse von Synthese, Krankheiten und Medikamenten

C. Bieglmayer

Klinisches Institut für Labormedizin, Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich

Der postulierte Zusammenhang zwischen Masse bzw. Ausdehnung neuroendokriner Tumoren (NET) und ihren labordiagnostischen Markern kann durch verschiedene Faktoren erheblich gestört sein. Falsche Markerbefunde können durch atypische tumorspezifische Markerformen, Begleiterkrankungen (u. a. Erkrankungen der Leber oder Nieren), Medikamente und sogar Nahrungs- und Genussmittel verursacht werden.

Bei Verdacht auf ein Insulinom ist der Hungerversuch Goldstandard: Episodische Insulin- (INS) Anstiege und Hypoglykämie sind charakteristisch. Manche Insulinome sezernieren jedoch hauptsächlich Pro-INS, zu dem die modernen Immunoassays für INS kaum eine Kreuzreaktivität aufweisen. Daher wird zusätzlich eine Pro-INS-Bestimmung empfohlen [1]; die klinische Sensitivität beträgt damit 90–100 %.

Gastrin (GAST) als Leitmarker des Gastrinoms [2] muss in Kombination mit einer Magensäurebestimmung beurteilt werden. GAST > 200 – 1000 pg/ml und Säure-pH < 2 sind beweisend, wenn Erkrankungen, die zu ähnlichen Befunden führen, auszuschließen sind (antrale Helicobacter-pylori-Gastritis, Pylorusstenose, Nierenversagen, Urämie nach Magenresektion). Eine Hypergasträmie bei geringerem Säuregehalt (pH > 2) tritt u. a. bei Achlorhydrie und Therapien mit Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptorantagonisten auf. Zur endgültigen Diagnose sind Funktionstests nötig (Sekretintest, Kalzium-Stimulationstest, Octreotid-Hemmtest), Antacida sollen Wochen vorher abgesetzt werden.

Beim Karzinoid ist die Bestimmung von 5-Hydroxyindolessigsäure (HIAA) [3] im 24-h-Harn dem zirkulierenden Serotonin vorzuziehen. Vor und während der Harnsammung dürfen Serotonin enthaltende Nahrungsmittel und Medikamente, die den Serotoninspiegel beeinflussen, nicht verwendet werden. HIAA kann falsch erhöht sein durch Avocados, Paradeiser, Kiwi, Zwetschen, Auberginen,

Ananas, Bananen, Walnüsse bzw. die Medikamente Paracetamol, Cumarine, Mephesisin, Phenobarbital, Acetanilid, Ephedrin, Methamphetamin, Phentolamin, Methocarbamol, Fluorouracil, Naproxen, Koffein und Nikotin. HIAA ist falsch niedrig unter Levo- bzw. Methyltyrosin, Aspirin, Phenothiazinen, Isoniazid, Hexamethylentetramin, Streptozotocin, Chlorpromazin.

Praktikable Marker für das Phäochromozytom [4] sind die Katecholamine (KAT) Adrenalin und Noradrenalin im 24-h-Harn. Wegen ihrer Wirkungsweise bzw. analytischer Interferenzen sind KAT falsch erhöht unter Nitroglycerin, Natriumnitroprussid, Kalziumantagonisten (akut), Theophyllin, Methyltyrosin, L-Dopa, trizyklischen Antidepressiva, $\alpha 1$ - β -Blockern, MAO-Hemmern, Metoclopramid (kontraindiziert beim Phäochromozytom!), Acetaminophen, Tetrazyklinen und Phenothiazinen. KAT sind falsch niedrig unter $\alpha 2$ -Agonisten, Kalziumantagonisten (chronisch), ACE-Hemmern, Methyltyrosin, Reserpin, Guanethidin. Daneben sind Alkohol, Kaffee/Cola und körperliche Anstrengungen während der Harnsammung zu meiden.

Bei vielen funktionalen und nichtfunktionalen NET ist Chromogranin A3 [5] (CGA) ein empfindlicher Marker, der oft mit der Tumormasse korreliert. Kommerzielle Tests (Dako, CIS, LDN, EuRia) sind hinsichtlich Eichung, Einheit, analytischem Verfahren und Ergebnis nicht vergleichbar, sie korrelieren aber gut ($r \sim 0,98$). CGA ist bei Hypergastrinämie, Hypoglykämie und Nierenerkrankungen mäßig, bei Nierenversagen aber massiv erhöht. Dagegen beeinflussen Lebererkrankungen CGA bloß wenig. Gering erhöhte Konzentrationen kann man bei Hypertonie, starken Rauchern und unter Glukokortikoid-Therapie finden.

Literatur:

1. Kao PC, Taylor RL, Service FJ. Proinsulin by immunochemiluminometric assay for the diagnosis of insulinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 1048–51.
2. Murugesan SV, Varro A, Pritchard DM. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 1055–68.
3. de Herder W. Biochemistry of neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 33–41.
4. Plöckinger U, Wiedenmann B. Das Phäochromozytom. Onkologie 2000; 6: 643–50.
5. Takiyuddin MA, Cervenka JH, Hsiao RJ, Barbosa JA, Parmer RJ, O'Connor DT. Chromogranin A. Storage and release in hypertension. Hypertension 1990; 15: 237–46.

008

Assessment of Fatty Liver Index (FLI) in Relation to Insulin Sensitivity in Women with Prior Gestational Diabetes

L. Bozkurt¹, C. Göbl¹, A. Tura², L. Kosil¹, A. Luger¹, G. Pacin², A. Gastaldello³, A. Kautzky-Willer¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; ²Metabolic Unit, Institute of Biomedical Engineering, Padova, Italy; ³Department of Biochemistry & Clinical Physiology, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Pisa, Italy

Important risk determinants of the metabolic syndrome are present in women with prior gestational diabetes (pGDM) and indicate their high risk for type-2 diabetes and cardiovascular disease (CVD). Fatty liver (FL) is also associated with insulin resistance, in particular in the liver, and with CVD. The aim was to evaluate the relationship between pGDM, presence of FL, and insulin resistance.

A cross-sectional analysis was performed in 62 pGDM women and 28 women with normal glucose tolerance during pregnancy (NGT) until 3 months after delivery. According to ivGTT insulin sensitivity index (SI), pGDM were divided into insulin-resistant (IR; $SI < 2.8 \times 10^{-4} \times \text{min}^{-1}/(\mu\text{U/ml})$) or insulin-sensitive (IS). The fatty liver index (FLI) > 60 = likelihood $> 78\%$ presence FL; FLI < 20 = likelihood $> 91\%$ absence of FL) was calculated for each group and was correlated with metabolic parameters (Tab. 3).

Women with pGDM presented significantly higher FLI levels than women with NGT (30.0 ± 3.6 [SEM] vs 20.6 ± 5.6 [SEM]; $p = 0.008$).

Tabelle 3: Bozkurt et al. Parameters included in FLI

	PGDM	NGT	p
BMI (kg/m ²)	27.4 ± 0.7	25.4 ± 1.2	0.113
Triglycerides (mg/dl)	111.7 ± 7.9	90.1 ± 8.6	0.102
γGT (U/l)	8.6 ± 0.6	11.5 ± 2.0	0.083
Waist (cm)	92.4 ± 1.8	80.8 ± 3.1	0.001

In particular, IR women showed higher FLI values compared to IS (45.9 ± 6.5 vs 19.2 ± 3.3; $p = 0.002$). 16.1 % of pGDM vs 10.7 % of NGT had FLI values > 60. In the whole sample FLI was negatively correlated with OGIS ($r_s = -0.58$; $p < 0.001$) and HDL-cholesterol ($r_s = -0.45$; $p < 0.001$). In addition, FLI was positively correlated with systolic and diastolic blood pressure, CRP, usCRP and liver enzymes. Further, we found a negative association with adiponectin as well as a positive association with leptin.

Results suggest that women with pGDM are at a higher risk for fatty liver disease. In particular insulin resistance is associated with significantly high FLI values indicating that fatty liver could be another early marker for progression of the disease.

009

Erhöhte Fetuin-A-Spiegel bei morbid adipösen Patienten fallen nach deutlichem Gewichtsverlust ab

J. M. Brix¹, H. Stingl¹, F. Höller², H.-P. Kopp¹, G. H. Schernthaner², G. Schernthaner¹

¹Abteilung für Innere Medizin I, Krankenhaus Rudolfstiftung Wien; ²Abteilung für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Österreich

Fragestellung Zahlreiche Studien bei Patienten mit morbidem Adipositas (MO) zeigten, dass die effektivste Methode zum Gewichtsverlust und damit zur Absenkung des hohen kardiovaskulären Risikos die bariatrische Chirurgie ist. Aktuelle Studien zeigten, dass Fetuin-A ein unabhängiger Prädiktor für Typ-2-Diabetes ist und mit Arteriosklerose assoziiert ist. Daher haben wir Fetuin-A-Spiegel bei Patienten mit morbidem Adipositas im Vergleich zu Kontrollpersonen untersucht sowie longitudinal vor und nach Magenbypass.

Material und Methoden In unsere Studie wurden 47 MO-Patienten (40 Frauen, BMI 46,1 ± 5,8 kg/m²) und 28 gesunde Kontrollen (13 Frauen, BMI 26,0 ± 5,5 kg/m²) in eine Querschnittstudie eingeschlossen. In einer longitudinalen Untersuchung wurden 28 vor und 16 Monate nach Magenbypass untersucht. Abgesehen von Gewicht und Blutdruck wurden Routinelaborparameter bestimmt sowie ein 75g-oGTT. Insulinresistenz wurde mittels HOMA berechnet. Fetuin-A-Spiegel wurden durch einen kommerziellen ELISA ermittelt.

Ergebnisse Fetuin-A-Spiegel waren signifikant höher in MO (795 ± 192 µg/ml) als in CO (295 ± 61 µg/ml; $p < 0,001$) und waren mit HOMA-IR ($r = -0,464$; $p = 0,034$) assoziiert. Nach dem Gewichtsverlust (BMI: 46,6 ± 7,3 vs. 31,6 ± 6,8 kg/m²; $p < 0,001$) fielen HOMA (6,6 ± 6,3 vs. 2,0 ± 1,2; $p < 0,001$) und Fetuin-A (745 ± 187 vs. 698 ± 213 µg/ml; $p = 0,034$) ab. Delta- (Δ-) Fetuin-A-Konzentrationen korrelierten mit ΔInsulin nüchtern ($r = 0,687$; $p = 0,001$), Δ2h Insulin ($r = 0,661$; $p = 0,005$) und HOMA-IR ($r = 0,624$; $p = 0,003$).

Schlussfolgerungen Fetuin-A-Spiegel sind deutlich erhöht bei Patienten mit morbidem Adipositas verglichen mit normalgewichtigen Kontrollen. Da Fetuin-A auch mit einer zukünftigen Entwicklung von Typ-2-Diabetes und Arteriosklerose assoziiert ist, könnte der beobachtete signifikante Abfall in Fetuin-A nach Magenbypass von Bedeutung sein.

010

Type-2 Diabetes Mellitus is a Common Complication Following Cardiac Transplantation: Does Developing Glycemia Prevent Catch-Up in Bone Mineral Density?

A. Fahrleitner-Pammer¹, T. R. Pieber¹, J. C. Piswanger-Soelkner¹, B. M. Obermayer-Pietsch¹, D. Wagner², K. Tscheliessnigg², H. Dobnig¹

¹Endocrinology and Nuclearmedicine; ²Division of Transplantation Surgery, Department of Surgery, Medical University of Graz, Austria

Background and Aims Cardiac transplantation (CTX) has emerged as an established treatment option for end-stage heart failure. Due to improved survival late complications such as diabetes mellitus (DM) and osteoporosis (OPO) are of growing importance. Recent studies report on an elevated fracture risk in type 2 DM despite an increase in bone mineral density (BMD).

Materials and Methods The aim of the current analysis was to determine the prevalence of DM and characterize its potential influence on bone metabolism, BMD, and fracture status in a cohort of 63 male CTX patients (56 ± 9 years) with a median follow up of 59 ± 39 months. All patients received triple immunosuppressive therapy (steroids, cyclosporine A, azathioprine). Bone status was assessed by measuring BMD at the hip and performing standardized X-rays of the spine.

Results The prevalence of DM reached a remarkably high percentage of 67. There were no differences in age, BMI, median survival time, current or cumulative glucocorticoid dosage, serum calcium as well as kidney and liver function tests between patients with and without DM. Moreover, most bone-relevant parameters (serum CrossLaps, intact parathyroid hormone, and 25-hydroxyvitamin D levels) were comparable, however, osteocalcin as a marker reflecting bone formation was lower ($p < 0.0001$) and HbA_{1c} levels significantly higher in DM patients. HbA_{1c} levels were strongly correlated to osteocalcin concentrations ($r = -0.66$; $p < 0.0001$) as well as to femoral Z-score values (total femur: $r = -0.66$; $p < 0.0001$; trochanteric region: $r = -0.58$; $p < 0.0001$; total hip: $r = -0.63$; $p < 0.0001$). In non-diabetic patients no such correlations existed. Regarding prevalent vertebral fractures there were no significant differences between the diabetic and non-diabetic patient cohort.

Conclusion Contrary to published reports a negative correlation between HbA_{1c} and BMD measurements could be demonstrated in CTX patients. We hypothesize that the development of DM and the resulting suppression of bone formation prevents the recovery of BMD seen in many patients following the first year post CTX.

011

Eine 55-jährige Patientin mit bekannter Osteoporose und unklarer Gewichtszunahme: Morbus Cushing oder doch nicht? Ein Fallbericht aus der endokrinologischen Ambulanz

C. Friedl, H. Dobnig, J. C. Piswanger-Sölkner, E. M. Sampl, A. Fahrleitner-Pammer
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Eine 55-jährige Patientin mit bekannter Osteoporose unter laufender Risedronat-, Kalzium- und Vitamin-D-Therapie wurde aufgrund einer ungewollten Gewichtszunahme von 10 kg (aktuell 74 kg/165 cm) und atypischer Fettablagerungen während der vergangenen 10 Wochen zum Ausschluss eines Morbus Cushing an der endokrinologischen Ambulanz vorgestellt.

Die physikalische Untersuchung zeigte prallelastische druckindolente Weichteilschwellungen im Bereich des Nackens, des Unterkiefers, Kinns, der oberen Rückenpartie und beider Oberarme, welche mit einem schmerzhaften Spannungsgefühl verbunden waren.

Das Routinelabor zeigte eine Hypercholesterinämie, ein unauffälliges Blutbild mit erhöhtem MCV und erhöhte Leberenzyme: Die Enzymkonstellation (erhöhte AP, GGT, AST und ALT [AST > ALT]) ohne weitere Hinweise auf andere Lebererkrankungen und ein hoch-

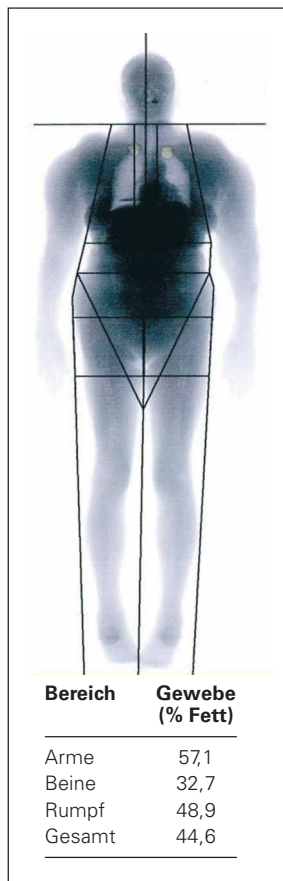


Abbildung 1: Friedl et al. DEXA-Ganzkörpermessung mit Analyse der Body Composition

normales „Carbohydrate-Deficient Transferrin“ sprachen in erster Linie für das Vorliegen einer alkoholischen Hepatopathie.

Ein Mb. Cushing wurde durch normale ACTH und Cortisolwerte ausgeschlossen, die weitere endokrinologische Untersuchung ergab eine Hyperprolaktinämie (Prolaktin 52,2 ng/ml) und eine latente Hypothyreose (TSH 6,21 μ U/ml, fT4 14,0 und fT3 4,5 pmol/l). Das Sonogramm zeigte eine kleine echoarme Schilddrüse.

Der pseudoathletische Habitus der Patientin veranlasste uns zu einer DXA-Ganzkörpermessung mit Analyse der Body Composition (**Abb. 1**). Das darin beschriebene typische Verteilungsmuster des Körperfetts mit einem Anteil von 44,6 % verbunden mit der Klinik der Patientin führte letztendlich zur Diagnose der Madelung-Krankheit, die neben der atypischen Fettgewebsvermehrung durch einen vorliegenden Alkoholabus und Auftreten von metabolischen Störungen charakterisiert ist. Die unmittelbare Konsequenz für unsere Patientin war in erster Linie die psychische Erleichterung durch Erstellung einer Diagnose. Neben dem Beibehalten der osteoprotektiven Therapie und der Einleitung einer Schilddrüsensubstitution wurde bis zur nächsten Kontrolle eine strikte Alkoholkarenz empfohlen.

012

Thyroid Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Adenoma: A Rare, Diagnostically Challenging, and Potentially Curable Disease

U. Gehmacher¹, K. Rössler², C. Hefel³, G. Höfle¹

¹Department of Medicine, LKH Hohenems; ²Department of Neurosurgery;

³Department of Radiology, LKH Feldkirch, Austria

Thyroid stimulating hormone- (TSH-) secreting pituitary adenoma is a rare endocrine disorder requiring exact diagnostic procedures including ruling out thyroid hormone receptor resistance.

A 55-year-old male presented with hypertension, sinus tachycardia, osteoporosis with high bone turnover and hypercalciuria. Endocrine investigation revealed elevated free T3 and T4 levels without suppression of TSH (2.76; 0.1–4.5 μ U/ml). Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a weak 5 × 5 × 2 mm pituitary signal alteration yielding no conclusive proof of a pituitary microadenoma.

A T3 suppression test (75 μ g triiodothyronin daily for 8 days) showed a significant decrease of free T4 level (29.5 vs 19.9; reference range 5.9–19.7 pg/ml), however, no change of the TSH level. Thyroid hormone receptor resistance was excluded by PCR and DNA sequence analysis of the thyroid hormone receptor beta gene.

Because the patient was reluctant to undergo pituitary surgery, treatment with octreotide (Sandostatin 30 mg LAR[®]) im monthly was initiated. The patient improved, however, free thyroid hormone levels still remained slightly elevated. Diarrhoea following the application of octreotide prompted the patient to agree to pituitary surgery. Endoscopic-assisted transsphenoidal adenomectomy was performed without complications. Immunohistochemistry showed a pituitary adenoma with expression of TSH, FSH and alpha-subunit. The patient remained asymptomatic and the free thyroid hormone levels normalised.

TSH-secreting pituitary adenoma is a rare entity presenting with clinical symptoms of hyperthyroidism. If MRI does not definitely prove an adenoma the diagnostic challenge is to rule out thyroid hormone receptor resistance. Octreotide is an effective but expensive therapy and may be associated with adverse effects. Definite cure may be achieved by transsphenoidal pituitary surgery.

013

Genotypen der 5 α -Reduktase beim polyzystischen Ovarsyndrom

M. Graupp, E. Wehr, N. Schweighofer, T. R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund Das polyzystische Ovarsyndrom ist eine verbreitete Endokrinopathie mit einer Prävalenz zwischen 6 und 22 % aller Frauen. Zur Diagnose müssen nach Ausschluss anderer Ursachen 2 der folgenden Kriterien zutreffen: (1) Hyperandrogenismus, (2) Oligo-Anovulation oder (3) polyzystische Ovarien.

Wichtig in der Pathophysiologie dieses Syndroms dürfte die 5 α -Reduktase sein, die unter anderem Testosteron zu Dihydrotestosteron metabolisiert. Eine Aktivitätserhöhung dieses Enzyms in Ovarien und der Peripherie bei Betroffenen ist bekannt, wofür genetische Veränderungen verantwortlich sein könnten.

Das Ziel dieser Studie war die Analyse repräsentativer genetischer Varianten beider Isoformen der 5 α -Reduktase hinsichtlich PCOS-Parametern.

Methoden Hierfür wurden von der Isoform 1 ein Haplotyp, bestehend aus den beiden SNPs rs39848 und rs3797179, und von der Isoform 2 der SNP rs523349 von 294 Probandinnen mit PCOS und 233 gesunden Kontrollpersonen mittels eines 5'-Exonuclease-Assays untersucht. Eine genaue Phänotypisierung mit anthropometrischen, klinischen sowie funktionellen Daten und Labor wurde vorgenommen.

Ergebnisse Die Variante „TA“ im untersuchten Haplotyp der Isoform 1 war bei normalgewichtigen Probandinnen mit einer signifikant höheren Frequenz für PCOS und einem signifikant höheren Ferriman-Gallwey-Score (Hirsutismus) verbunden. Weiters zeigte sich eine signifikant niedrigere Häufigkeit dieses Syndroms bei normalgewichtigen Frauen bei Vorliegen des G-Allels am untersuchten Genlocus der Isoform 2.

Schlussfolgerungen Ein Schlüsselement in der Entstehung des PCOS ist der Hyperandrogenismus, wobei dieser durch die erhöhte Aktivität der 5 α -Reduktase zustande kommen könnte. Es ist bekannt, dass Adipositas eine solche Aktivitätserhöhung bewirken kann. Bei normalgewichtigen Frauen scheinen jedoch genetische Faktoren eine entscheidende Rolle zu spielen.

014

Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen bei hereditären endokrinen Tumorprädispositionssyndromen in Österreich

O. A. Haas¹, P. Zeitlhofer¹, B. Niederle² für die „Studiengruppe Endokrine Neoplasien Austria“ (SMENA)

¹medgen.at GmbH; ²Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

In enger Zusammenarbeit mit der „Studiengruppe Multiple Endokrine Neoplasien Austria“ (SMENA) führen wir molekulargenetische Untersuchungen bei Patienten mit endokrinen Tumoren durch, um sporadische von genetisch bedingten Formen abzugrenzen. Im Falle einer entsprechenden genetischen Prädisposition bieten wir dann allen blutsverwandten Familienangehörigen – unabhängig davon, ob sie bereits erkrankt sind oder nicht – sowohl eine Abklärung ihres Trägerstatus als auch eine entsprechende genetische Beratung und den tatsächlich Betroffenen auch eine weitere adäquate klinische Betreuung an. Wir haben in den vergangenen 15 Jahren ein Mutationsscreening für die 7 am häufigsten für endokrine Neopla-

sien verantwortlichen Gene (MEN1 für MEN1, RET für MEN2, VHL für von Hippel-Lindau, PRKAR1 für Carney-Syndrom sowie SDHB, SDHC und SDHD für Paragangliom- und Phäochromozytom-assoziierte Syndrome) etabliert und in der Zwischenzeit bereits auch bei insgesamt weit > 3000 Patienten und deren Familienangehörigen durchgeführt. Eine entsprechende Keimbahnmutation wurde bei insgesamt 195 von 2409 Indexpatienten (8,1 %; Bereich abhängig von der jeweiligen Tumorart 3,2–42,9 %) sowie bei 270 von 756 (35,7 %) untersuchten Familienangehörigen nachgewiesen. Da die Wahrscheinlichkeit, eine Keimbahnmutation zu identifizieren, sowohl von der jeweiligen Tumorart als auch von weiteren spezifischen Symptomen und diversen klinischen Parameter abhängt, wurden entsprechende Untersuchungsalgorithmen etabliert. Eine entsprechende Abklärung mittels Mutationsscreening stellt aber heute bereits einen unabdingbaren Bestandteil der Versorgung solcher Patienten dar. Als Beispiel seien hier Träger einer RET-Keimbahnmutation angeführt, da diese schon in sehr jungen Jahren ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickeln können, sodass abhängig von der jeweiligen Mutation nach entsprechender Beratung und Aufklärung bereits bei Kindern eine prophylaktische Thyreoid-ektomie indiziert ist.

015

Effects of Breastfeeding on Maternal Appetite-Regulating Hormones

J. Hopfgartner¹, G. Vila¹, G. Grimm², M. Riedl¹, S. Baumgartner-Parzer¹, C. Bieglmayer², A. Kautzky-Willer¹, M. Clodi¹, A. Luger¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism; ²Department of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Vienna, Austria

Gestational weight gain has been linked to obesity in women of childbearing age. Mothers who breastfeed present less postpartum weight retention. The underlying pathophysiological mechanisms are unknown. This study aimed at investigating the impact of breastfeeding on maternal appetite-regulating hormones and recruited 29 women divided in 3 age- and BMI-matched groups: (1) 10 fully breastfeeding mothers of 3–6-month-old babies, (2) 9 non-breastfeeding mothers of 3–6-month-old babies, and (3) 10 healthy women. The mothers of the lactating group breastfed their babies during the study period lasting 1.5 hours. Primary outcome parameters were ghrelin and PYY. Secondary outcome parameters were leptin, adiponectin, prolactin, osteocalcin, and lipid values.

Lactating mothers presented significantly increased circulating concentrations of the anorectic hormone PYY as compared to the 2 other groups ($p = 0.008$ compared to non-lactating mothers and $p = 0.02$ compared to the control group). We found no significant differences in ghrelin, leptin, and adiponectin values. Circulating prolactin levels were over 4-fold higher in lactating mothers ($p < 0.001$) and further augmented during breastfeeding ($p < 0.001$). In addition, lactating women presented a lower waist circumference, reduced triglyceride levels, a lower total cholesterol/HDL ratio as well as significantly increased osteocalcin levels when compared to the 2 other groups.

In summary, breastfeeding mothers present significantly elevated circulating PYY concentrations, increased bone turnover and a better lipid profile. Differences in appetite regulation and the increase in the anorectic PYY might count among the factors underlying the higher rate of *postpartum* weight reduction in women who breastfeed.

016

The Influence of Carbohydrate Exchange on Pregnancy and Labour

Y. V. Koroleva, E. N. Smirnova, K. S. Stein
Perm State Medical Academy, Perm, Russia

Aim Studying the influence of carbohydrate exchange compensation on pregnancy and labor.

Methods and Materials 15 women suffering from diabetes (age 23–36 years) were examined. Diabetes mellitus type 1 was revealed

in 10 patients, and gestational diabetes was revealed in 5 patients. Diabetes lasting from 1–5 years was revealed in 6 women, and diabetes lasting > 10 years was revealed in 9 patients. All women were divided into 3 groups depending on their respective diabetes compensation. As a result, compensated diabetes was revealed in 6 patients, subcompensated diabetes was revealed in 3 women, and decompensated diabetes was revealed in 6 patients.

Results The following data were received from lab analyses: in compensated diabetes, the pre-labor sugar rate was 5.8 mmol/l, during labor 5.4 mmol/l, after labor 7.45 mmol/l, and after 24 hours it was 5.5 mmol/l. HbA_{1c} made up 6.2 %. In subcompensated diabetes, the pre-labor sugar rate was 6.9 mmol/l, during labor 6.5 mmol/l, after labor 8.3 mmol/l, and after 24 hours 7.0 mmol/l. HbA_{1c} in patients with subcompensated diabetes was 7.5 %. In decompensated diabetes, the pre-labor sugar rate was 7.6 mmol/l, during labor 8.2 mmol/l, after labor 8.6 mmol/l, and after 24 hours 9.55 mmol/l, and HbA_{1c} was 8.45 %. Urine analyses of all patients revealed protein. On estimating the data of the fetus ultrasound examination it was revealed that in decompensated diabetes a pathology such as excessive waters is more frequent (revealed in 4 patients, while in compensated and subcompensated diabetes only in 1 patient per group), and placentitis and diabetic fetopathy were revealed in 2 women. It should be mentioned that on birth diabetic fetopathy was revealed in 100 % of cases in all forms of diabetes. Delivery: 2 women went through physiological labor, 13 women went through Caesarean section at the lower segment. Besides, in women with compensated and subcompensated diabetes the state of the child according to Apgar's Scale was 7 points at the 1st minute and 8 points at the 5th minute. Morphofunctional immaturity of the fetus and perinatal damage of the CNS of hypoxic genesis were revealed in 2 cases in the group of compensated diabetes, in another 2 cases the possibility of CNS damage was revealed. In the group of subcompensated diabetes, morphofunctional immaturity of the fetus and physiological hyperbilirubinemia were revealed in 2 cases and perinatal damage of the CNS was revealed in 1 case. In the group of patients with decompensated diabetes, the state of the child according to Apgar's Scale was 6 points at the 1st minute and 7 points at the 5th minute. Perinatal damage of the CNS of mixed genesis was revealed in 2 cases. And even in 1 case a child was born with interfetal pneumonia.

Conclusions Thus, women with diabetes make up a high-risk group concerning complicated pregnancy and unfavorable perinatal outcome. Even in compensated diabetes severe complications may be revealed in for both mother and child.

017

Evaluierung eines standardisierten Therapieregimes für Akromegalie: Eine multizentrische Interventionsstudie

C. Schnack¹, F. Mittermayer², K. Krzyzanowska-Mittermayer¹, D. Ralis¹, G. Finkenstedt³, G. Scherthaner¹, H. Dobnig³; Österreichisches Akromegalieregister
¹1. Medizinische Abteilung, KA Rudolfstiftung; ²5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien; ³Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck; ⁴Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hypothese Trotz neuer medikamentöser Therapieansätze werden die Therapieziele bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten mit Akromegalie nicht erreicht. Dies könnte mit einer unzureichenden Medikamentendosierung zusammenhängen oder damit, dass neuere Medikamente und Kombinationstherapien nicht ausreichend eingesetzt werden.

Fragestellung Es soll der Anteil akromegaler Patienten quantifiziert werden, der bei maximaler Ausschöpfung der vorhandenen Therapieformen (unabhängig von einer chirurgischen Ersttherapie), erfolgreich konservativ behandelt werden kann. Dabei wird ein standardisiertes Therapieregime mit einheitlicher Dosisesskalation, basierend auf Somatostatinanaloga (SSA), Dopaminagonisten und Pegvisomant verwendet, wobei am Studienende eine Hochdosis-therapie von Octreotid (LAR) in Kombination mit Pegvisomant vorgesehen ist.

Methodik In einer unkontrollierten multizentrischen Interventionsstudie wird primär eine IGF-1-Konzentration im alters- und geschlechtsabhängigen Normbereich angestrebt. Weiters soll eine basale Wachstumshormonkonzentration von $< 1 \mu\text{g/l}$ bzw. eine Wachstumshormonsuppression $< 1 \mu\text{g/l}$ im OGTT erreicht werden. Mögliche Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel werden anhand von OGTT (Glukose/Insulin) sowie HbA_{1c} -Konzentrationen untersucht. Inkludiert werden Akromegaliepatienten mit unzureichender oder fehlender Behandlung: Die Indikation zum Therapiebeginn bzw. zur Therapiemodifikation besteht bei erhöhter IGF-1-Konzentration, oder – bei entsprechender Symptomatik – bei erhöhtem basalen Wachstumshormon mit unzureichender Suppression im OGTT.

Patienten erhalten für 8 Wochen Octreotid LAR (10–20–30 mg) oder Lanreotid Autogel (60–90–120 mg), bei ungenügendem Ansprechen auf SSA zusätzlich Cabergolin in steigender Dosis über 8 Wochen. Bei weiterem Behandlungsbedarf zusätzliche Therapie mit Pegvisomant (30 mg/Woche bis 30 mg/Tag). Bei erhöhter IGF-1-Konzentration in der Folge Octreotid-LAR-Hochdosistherapie (60 mg/Monat) über 8 Wochen und schließlich (je nach IGF-1-Konzentration) Dosiserhöhung von Pegvisomant auf 40 mg täglich. Nach kombinierter Hochdosistherapie erneute IGF-1-Bestimmung, OGTT und klinische Patientenevaluation.

Von den Studiendaten sind wertvolle Rückschlüsse auf die konservativen Behandlungsmöglichkeiten bei Akromegalie zu erwarten.

018

R171Q – More Than Just a Polymorphism?

K. Lampichler¹, A. Ilhan¹, R. Lang¹, H. Vierhapper¹, L. Wagner¹, E. Knosp², B. Niederle³, S. Baumgartner-Parzer¹

¹Dept. of Internal Medicine III, Division of Clinical Endocrinology and Metabolism;

²Dept. of Neurosurgery; ³Dept. of Surgery, Medical University of Vienna, Austria

So far, approximately 500 different germline mutations that cause loss of the tumor suppressor function of the Menin-gene, resulting in Multiple Endocrine Neoplasia I (MEN1), have been identified. Tumor formation is assumed to occur after loss of the remaining wild-type allele (“two-hit”-model).

It has been recently suggested that the change of arginine to glutamine at position 171 (R171Q) in exon 3 of the Menin-gene represents a point mutation with low-penetrance MEN1-phenotype and not a polymorphism, although no tumor samples have been tested for the presence of R171Q so far.

Since such differentiation is of pivotal importance for MEN1-diagnosis, the type of surgery recommended and for genetic counselling, we tested 400 subjects (98 of them suspected for MEN1, 128 for MEN2 and 174 controls) at germline level and 100 tumors (MEN1/MEN2-associated versus non-typical MEN-tumors) for the presence of R171Q using RFLP, RT-PCR and Menin-sequencing of exons 2–10.

The R171Q variant, present in heterozygous form in ~ 3 % of the 400 individuals and 100 tumor samples, was not linked to a specific disease in either samples. Loss of heterozygosity (tested by MLPA) was identified in 2 out of 100 tumors and – most important – both alleles were alternatively undergoing LOH with complete loss of the respective MEN1-gene allele. No other disease-causing mutations could be detected in those samples.

Such data suggest that the R171Q alteration has no major effect on tumor formation in MEN1, although we cannot rule out that it could have a role in combination with other, yet unidentified, factors.

019

Wirkung von Extrakten der Pflanzen *Bridelia ndellensis* und *Ceiba pentandra* in der diabetischen db/db-Maus

Z. Lehner¹, B. Brunmair¹, K. Stadlbauer¹, I. Adorjan², K. Frobe¹, L. Bauer², C. Fürsinn¹

¹Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²55pharma Drug Discovery & Development AG, Wien, Österreich

Extrakte von *Bridelia ndellensis* und *Ceiba pentandra* zählen zu den zahlreichen Naturheilstoffen, denen blutglukosesenkende Wirkung bei Diabetes mellitus Typ 2 zugeschrieben wird. Die vorliegende Studie untersuchte die antidiabetische Aktivität solcher Pflanzenextrakte an adipös-hyperglykämischen Mäusen. Ursprung, Verarbeitung und Dosierung des Pflanzenmaterials folgten Beschreibungen, die zu blutglukosesenkender Wirkung geführt haben sollen. Männliche db/db-Mäuse wurden ab der achten Lebenswoche über 4 Wochen täglich p.o. mit Vehikellösung, Extrakt der Stammrinde von *Bridelia* (500 mg/kg) oder Extrakt der Wurzelrinde von *Ceiba* (40 mg/kg) behandelt. Futteraufnahme, Glykämie und Körpergewicht wurden wöchentlich dokumentiert. Eine über den Behandlungszeitraum zunehmende Hyperglykämie, wie sie bei den Kontrolltieren zu beobachten war (von 274 ± 32 auf 431 ± 29 mg/dl), wurde durch *Bridelia*-Extrakt hintangehalten (272 ± 30 auf 254 ± 44 mg/dl; $p < 0,01$ gegen Kontrolle), *Ceiba*-Extrakt bewirkte hingegen nur einen nichtsignifikanten Trend (275 ± 27 auf 372 ± 33 mg/dl; n. s. gegen Kontrolle). Diese Ergebnisse wurden durch einen oralen Glukosetoleranztest untermauert (inkrementale Fläche unter der Glukosekurve: Kontrolle $18,1 \pm 1,4$ min $\times$ g/dl; *Bridelia* $10,2 \pm 1,5$ min $\times$ g/dl; $p = 0,002$; *Ceiba* $18,2 \pm 1,6$ min $\times$ g/dl; n. s.). Beide Extrakte reduzierten allerdings die Gewichtszunahme (über die ersten 3 Wochen: Kontrolle $+7,3 \pm 0,5$ g; *Bridelia* $+4,2 \pm 0,8$ g; $p = 0,007$; *Ceiba* $+5,2 \pm 0,8$ g; $p = 0,04$), was offenbar zumindest teilweise durch geringeren Appetit bedingt war (kumulative Futteraufnahme: Kontrolle, 149 g/Maus; *Bridelia* 112 g/Maus; *Ceiba* 138 g/Maus). Antihyperglykämische Wirkung an db/db-Mäusen konnte somit nur für den Extrakt von *Bridelia ndellensis* eindeutig nachgewiesen werden. Ein gleichzeitiger Verlust an Appetit und Körpergewicht macht jedoch einen unspezifischen und klinisch nicht verwertbaren „Wirkmechanismus“ wie Übelkeit und/oder andere gesundheitliche Beeinträchtigungen wahrscheinlich. Die Ergebnisse zeigen, dass Berichte über beeindruckende Wirkungen von Naturheilmitteln einer kritischen Überprüfung bedürfen.

020

Year-Long Survival with Untreated Panhypopituitarism Following Surgery for Acromegaly: A Case Report

A. Lind, H. Dobnig, A. Fahrleitner-Pammer

Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

In 2009, a 42-year-old Caucasian male was referred to the Endocrinology outpatient Department with suspected symptoms of clinical hypopituitarism. In 1990 the patient was diagnosed with a growth-hormone producing macroadenoma of the pituitary gland. Frontolateral craniotomy the same year was followed by transnasal endoscopic surgery in 1991 and gamma-knife radiation treatment in 1993. Until the year 2000 the patient participated in a routine after-care program at the Departments of Endocrinology and Neurosurgery and received hormone replacement therapy consisting of hydrocortisone, thyroxine and testosterone. However, compliance was poor and due to acne, pruritus and vulnerable skin he finally stopped medication and did not return for any follow-up visit.

At his recent presentation he complained of impaired vigilance and physical performance, increased sleep demand, a weight loss of 5 kilograms over the past 4 months, as well as loss of sexual function and desire. Remarkably, the patient presented with a body temperature of 35.7°C , however a normal blood pressure of 138/96 mmHg and a heart rate of 62. Laboratory analysis revealed secondary hypo-

Table 4: Lind et al. Laboratory analysis

Cortisol (43.0–220.0 ng/ml)	14.2/–
ACTH (10.0–51.0 pg/ml)	19.6
TSH (0.10–4.00 µU/ml)	2.83
FT4 (9.5–24.0 pmol/l)	4.9/–
FT3 (3.0–6.3 pmol/l)	3.0
HGH (0.0–7.0 ng/ml)	0.4
IGF-1 (80.0–200.0 ng/ml)	115
Prolactin (2.1–17.7 ng/ml)	1.5/–
Testosterone (2.41–8.30 ng/ml)	0.09/–
FSH (1.30–12.00 mIE/ml)	0.55/–
LH (0.80–8.50 mIE/ml)	0.25/–
Estradiol (9.50–36.70 pg/ml)	5.00/–
Total bilirubin (0.10–1.20 mg/dl)	2.29
GGT (–55 U/l)	152
AST (–35 U/l)	89
ALT (–45 U/l)	136
CK (–170 U/l)	628
Triglycerides (–150 mg/dl)	590

cortisolism, hypothyroidism and hypogonadism, confirming pan-hypopituitarism (Tab. 4).

After initiation of low-dose hydrocortisone and thyroxine therapy he reported a remarkable increase in quality of life as early as 2 months later, and following some further dose adjustments and additional testosterone treatment the patient's full mental and physical capability were restored.

This case demonstrates vividly that life as such seems to be compatible with almost no residual secretion of pituitary hormones. Likely the process of long-term adaptation to this dormant state of hormone withdrawal is an important prerequisite for survival as well as young age and an otherwise good health status. Remarkably, this patient never experienced an acute Addisonian crisis, was never hospitalised and had a full-time employment in a government office.

021

Jod im Harn von Frauen mit bestehender oder geplanter Schwangerschaft

H. Lindorfer¹, M. Krebs¹, A. Kautzky-Willer¹, M. Sager², A. Gessl¹

¹Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²Kompetenzzentrum Elemente, Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit Wien, Österreich

Hintergrund Jod ist für die Fetalentwicklung essenziell, besonders des Gehirns. Für Schwangere wird eine tägliche Einnahme von 230 µg Jod empfohlen. Generell gilt die Jodversorgung in Österreich als ausreichend, allerdings ist sie in der Schwangerschaft, in der der Jodbedarf höher ist als normal, unklar.

Die renale Ausscheidung von Jod korreliert mit der oralen Aufnahme, weshalb die Jodversorgung durch eine Harnuntersuchung überprüft werden kann. Laut WHO weisen 150–249 µg/l Harn auf eine optimale Jodversorgung von Schwangeren hin.

Methoden Der Harn Schwangerer, die die Diabetesambulanz des AKH aufsuchen, wird zunächst mittels einer Salpetersäure-Kaliumchlorat-Lösung in Mikrowellen-Druckbomben aufgeschlossen. Anschließend wird mit induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektroskopie der Gesamt-Jodgehalt bestimmt. Zur Quantifizierung wird dem Harn eine bestimmte Jodmenge zugesetzt. Zusätzlich erfolgt bei jeder Frau eine Ernährungsanamnese mit einem standardisierten Fragebogen zur Jodaufnahme.

Erste Resultate Bei 48 von 60 bisher untersuchten Patientinnen liegt der Jodharnwert < 150 µg/l (80 %), davon bei 16 Frauen < 100 µg/l bzw. bei 14 < 50 µg/l.

Von 13 Frauen, die 100 µg Jod pro Tag in Form einer Vitamin-Spuren-element-Kombination bzw. als Jodtabletten einnehmen, weisen nur 6 einen Jodharngehalt > 150 µg/l auf (46 %).

Zusammenfassung Diese ersten Daten weisen darauf hin, dass ein Großteil der Schwangeren, die die Diabetesambulanz des AKH aufsuchen, mit Jod unterversorgt sind. Auch eine tägliche Substitution von 100 µg Jod kann dieses Problem nur teilweise beheben. Bei Bestätigung dieser präliminären Ergebnisse muss eine generelle Jodprophylaxe für Schwangere mit > 100 µg pro Tag empfohlen werden. Es ist unwahrscheinlich, daß dieses Phänomen auf eine diabetische Population beschränkt ist.

022

Der Einfluss des Body-Mass-Index auf die Signalqualität von kontinuierlichem subkutanen Glukosemonitoring bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

J. K. Mader¹, G. Köhler¹, G. Bock¹, K. Amrein¹, J. Plank¹, M. Ellmerer¹, T. R. Pieber¹
Klin. Abt. für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund Das subkutane Fettgewebe ist ein gut untersuchter alternativer Messort für kontinuierliches Glukosemonitoring bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob der Body-Mass-Index (BMI) einen Einfluss auf die Ergebnisse von kontinuierlichem subkutanen Glukosemonitoring unter Verwendung verschiedener subkutaner Glukosemessmethoden hat.

Material und Methoden Bei 7 Patienten mit Typ-1-Diabetes (Alter: 32,7 ± 8,1 Jahre; Diabeteslaufzeit: 14,6 ± 7,0 Jahre) wurde ein subkutanes Glukosemonitoring über einen Zeitraum von 26 Stunden durchgeführt. Dazu wurden das Guardian-RT-System (subkutaner Glukosesensor; GRT), das GlucoDay-S-System (auf Mikrodialyse basierender extrakorporaler Glukosesensor; GDS) und Standard-Mikrodialyse (MD, CMA Microdialysis, Schweden) mit Laborbestimmung der Glukosekonzentration durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden ja nach BMI in Gruppen aufgeteilt (BMI < 25 kg/m² und BMI ≥ 25 kg/m²).

Ergebnisse Die mediane absolute relative Differenz (MARD) [IQR] betrug 17,0 [8,2; 25,0] (BMI < 25) bzw. 7,4 [2,6; 16,9] (BMI ≥ 25) für GRT, 25,2 [10,6; 41,5] (BMI < 25) bzw. 9,4 [4,0; 23,5] (BMI ≥ 25) für GDS sowie 13,3 [7,1; 22,8] (BMI < 25) bzw. 5,6 [2,2; 10,9] (BMI ≥ 25) für MD.

Schlussfolgerung Bei allen 3 verwendeten Technologien zeigte sich bei einem BMI > 25 kg/m² eine bessere Übereinstimmung zwischen dem subkutanen Glukosesignal mit Referenzglukosemessungen aus Blut. Möglicherweise sind diese beobachteten Unterschiede durch eine veränderte Zusammensetzung sowie andere Kapillarisierung des subkutanen Fettgewebes bei höherem BMI bedingt.

023

Reverse Hybridization Test Strips for Detection of Common CYP21A2 Mutations in Dried Blood Spots from Newborns with Elevated 17-OH Progesterone

S. Nemeth¹, G. Kriegshäuser¹, S. Baumgartner-Parzer², S. Riedl³, W. M. Strobl⁴, C. Oberkanins¹

¹ViennaLab Diagnostics GmbH; ²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III; ³Department of Pediatrics; ⁴Department of Medical Chemistry, Medical University of Vienna, Austria

The average incidence of classical CAH is about 1 in 15,000 births worldwide, > 90 % are caused by mutations in the CYP21A2 gene encoding steroid 21-hydroxylase. In the majority, low/abolished residual enzymatic activity leads to a severe clinical phenotype (salt-wasting CAH) due to aldosterone deficiency. Newborn screening programs based on 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) levels have been introduced in various countries to identify affected babies prior to developing a life-threatening salt-wasting crisis. Since neonatal 17-OHP screening has a considerable false positive recall rate causing a substantial economic burden and emotional stress for parents, concurrent genetic testing for CYP21A2 defects to corroborate or exclude CAH diagnosis would be desirable.

We therefore developed a reverse hybridization assay for rapid and simultaneous analysis of common CYP21A2 mutations from dried blood spots. The entire CYP21A2 gene is amplified in 2 overlapping fragments using PCR primers that will not co-amplify the highly homologous pseudogene. Biotinylated amplicons are hybridized under exactly defined stringency to a test strip presenting a parallel array of allele-specific oligonucleotide probes for the following 11 mutations: P30L, IVS-2 A/C>G, 8 bp del (exon 3), I172N, I236N/V237E/M239K („cluster“), V281L, F306 insT, Q318X, R356W, P453S and R483P. Specifically bound PCR products are detected using enzymatic colour reaction.

The new CAH StripAssay is currently being validated in a series of DNA samples from known CYP21A2 genotypes. Automated instrumentation and use of a scanner-based software tool (StripAssay Evaluator) for recording and interpreting results may further contribute to making the StripAssay a useful tool in CAH newborn screening programs.

024

Testosterone Replacement in Cardiac Transplant Patients on Top of Bisphosphonate Therapy Exerts Multiple Benefits on Bone Mass, Libido and Sexual Activity: A 5-Year Prospective Study

A. Fahrleitner-Pammer¹, B. Obermayer-Pietsch¹, D. Wagner², K. H. Tscheliessnigg², D. Kniepeiss², F. Iberer², T. Pieber¹, J.C. Piswanger-Sölkner¹, H. Dobnig¹

¹Department of Internal Medicine; ²Department of Transplantation Surgery, Medical University of Graz, Austria

Background Hypogonadism is frequently encountered in cardiac transplant patients (CTX) with immunosuppressive treatment regimens and exerts negative effects on bone mass, libido and quality of sex life. The aim of the study was to investigate whether testosterone replacement therapy (TRT) of hypogonadal CTX recipients on top of intravenous bisphosphonate treatment confers positive effects on bone mass and quality of sex life compared to untreated hypogonadal and eugonadal CTX patients.

Patients and Methods 52 male CTX recipients (mean age 56 ± 9 years) who were at least 12 months past surgery (mean 58 ± 39 months) were evaluated with respect to bone mass, bone turnover and prevalence of vertebral fractures as well as gonadal function. Based on a cut-off of level of free testosterone < 6.69 pg/ml (the lower limit of normal indicated by the manufacturer) patients with low serum testosterone levels were assigned to the hypogonadal group ($n = 31$), those with normal levels to the eugonadal group ($n = 21$). All patients received parenteral ibandronate (IBN; 2 mg every 3 months) as well as 1200 mg of calcium and 880 IU of vitamin D₃. 14 out of 31 hypogonadal patients (45 %) additionally received testosterone enanthate (250 mg intramuscularly every 3–5 weeks) or 50 mg transcutaneous testosterone gel daily.

Results At baseline, 77 % of the hypogonadal patients admitted loss of libido (compared to 27 % of eugonadal men; $p = 0.005$) and reported an average 7 ± 6 annual sexual activities (as compared to 15 ± 14 of eugonadal men; $p = 0.005$). Hypogonadal men at baseline had also markedly lower Z-score values at the femoral neck (-1.54 vs 0.15), and total hip (-1.34 vs 0.01) (all $p = 0.0001$) as well as a higher percentage of prevalent vertebral fractures (63.3 % vs 13.6 %; $p = 0.0003$). After 1 and 5 years of treatment BMD had significantly increased in hypogonadal patients with TRT (neck 12.4 and 16.4 %, total hip 9.2 and 12.4 %, respectively; all $p < 0.001$) as compared to eugonadal patients (neck 2.9 and 3.4 %, total hip 3.7 and 4.4 %). A similarly low BMD increase was found in unreplaced hypogonadal patients (neck 2.3 and 3 %, total hip 3.2 and 4.2 %). Compared to baseline, annual sexual activities had increased in patients with TRT after 1 year (29 ± 8 ; $p < 0.0001$) and 5 years (25 ± 9 ; $p < 0.0005$) and had remained unchanged in unreplaced hypogonadal (5 ± 4 after 5 years) as well as eugonadal patients (16 ± 9 and 14 ± 8). At 1 and 5 years the number of annual sexual activities in replaced hypogonadal patients was also higher when compared to eugonadal CTX patients.

Conclusions Hypogonadism is a common condition in long-term survivors following CTX. Testosterone levels are independent of

age, Body Mass Index, time elapsed since transplantation and cyclosporin therapy. Patients with normal serum testosterone levels not only had a lower vertebral fracture prevalence and higher bone mass but also reported a more fulfilling sex life. These results should draw attention towards the awareness of compromised gonadal status in CTX patients, as many of them may profit from hormone replacement therapy.

025

Vitamin D Deficiency, Hyperparathyroidism and Bone Turnover in Patients Listed for Liver Transplantation (LTX): Results of a Cross-Sectional Study

D. Wagner¹, D. Kniepeiss¹, F. Iberer¹, K. H. Tscheliessnigg¹, T. R. Pieber², H. Dobnig², B. Obermayer-Pietsch², A. Fahrleitner-Pammer²

¹Department of Transplantation Surgery; ²Department of Endocrinology and Nuclearmedicine, Medical University of Graz, Austria

Background Although transplantation bone disease is a common complication following liver transplantation (LTX), screening and preventive measures during the pre-transplant period are not part of routine patient care. Aim of the current analysis was to evaluate bone metabolism of liver transplant candidates.

Methods Currently, 60 patients (mean age 59 ± 7) with end-stage liver disease (mean MELD 13 ± 4) currently under evaluation for LTX were included in the present study. Blood sampling was performed in the morning following an overnight fast. Aside of routine parameters 25-hydroxyvitamin D [vitD], parathyroid hormone [iPTH], bone-specific alkaline phosphatase [bALP], osteocalcin [OC], tartrate-resistant alkaline phosphatase 5b [TRAP5b] and serum cross-laps [sCTX] levels were analyzed.

Results Mean vitD serum level of the patient cohort was 17.8 ± 11 ng/ml. Only 14 % of the patients had levels within the normal range (30–65 ng/ml). Nearly two thirds (64.3 %) of the patients had levels < 20 ng/ml, indicative of vitamin D deficiency. Serum VitD levels were negatively correlated to iPTH values ($r = -0.58$; $p = 0.001$), and 54 % of the patients had secondary hyperparathyroidism (sHPT). Patients with sHPT had comparable kidney function and bone formation markers (OC, bALP) when compared to those without sHPT, but significantly higher sCTX ($p = 0.01$) and TRAP5b ($p = 0.005$) levels, indicating a negative balance of bone turnover.

Conclusion Vitamin D deficiency and sHPT are common in patients with end-stage liver disease who would very likely benefit from vitamin D supplementation. Evaluation of bone metabolism and eventually DXA measurements should routinely be performed in patients evaluated for LTX.

026

Stress Hyperglycemia Correction Issue in Patients with Acute Surgical Pathology during Intensive Therapy

I. N. Prelous, I. N. Leiderman, A. V. Nickolenko, K. S. Stein
Perm State Medical Academy, Perm, Russia

The issue of stress hyperglycemia correction is urgent in modern intensive therapy.

Aim To assess stress hyperglycemia-intensive insulinotherapy in patients with different ways of insulin effect.

Materials and Methods The study was carried out in a double central, randomized, open fashion. It was controlled with a converted method. Intensive insulinotherapy effectiveness (giving injection of an ultrashort-effect insulin) and the standard method assessment (giving injection of a short-type effect) were performed with the aim of stress hyperglycemia correction. Laboratory findings of a daily blood sugar level dynamics, general insulin consumption, systemic inflammatory reaction, the length of staying in the intensive care unit were taken into consideration. The study had 5 stages (measurements on days 1, 2, 5, 7, and 10) of staying in the intensive care unit.

The study included 50 patients with an acute surgical pathology of the abdominal cavity organs.

Results In the first group the daily amount of insulin used for hyperglycemia correction decreased to the third stage. In the first group hyperglycemia level on a short-effect insulin correction background decreased to the third stage ($p < 0.01$). Systemic inflammatory answer manifestations also decreased consecutively in both the groups from the first to the fifth stage ($p > 0.1$). Both the groups of patients had nutritive insufficiency, in the second group it was more clearly marked ($p < 0.05$). In the second group more frequent hyperglycemia episodes were noted ($p < 0.01$). The time of staying at the ALV and intensive care unit was less 2 ± 1.5 days on average in the first group.

Conclusion The use of ultra-short effect insulin during stress hyperglycemia correction in patients with an acute surgical abnormality is more efficient in comparison with a traditional method.

027

Zusammenhang zwischen Adipositas, Insulin (-resistenz) und VEGF-A

M. Promintzer-Schiffer¹, C. Anderwald¹, A. Hofer¹, G. Prager², B. Ludvik¹, A. Luger¹, M. Krebs¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III; ²Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Übergewicht und Adipositas sind für bis zu 20 % aller Todesfälle an malignen Erkrankungen verantwortlich und gehen mit einer schlechteren Prognose sowie höheren Metastasierungsraten einher. Auch Diabetes ist mit einem erhöhten Risiko für Kolon-, Mamma- und Pankreaskarzinome assoziiert. Weiters wurde die Insulintherapie bei Diabetespatienten mit einem höheren Tumorrisiko in Zusammenhang gebracht.

Die für Tumorentstehung und -metastasierung entscheidende Angiogenese wird maßgeblich über den „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) gesteuert, der auch das molekulare Ziel von modernen Krebstherapien ist. In-vitro-Studien legen nahe, dass Insulin die VEGF-Freisetzung aus dem Fettgewebe stimulieren könnte.

Die vorliegende Studie untersucht daher potenzielle Zusammenhänge zwischen VEGF-Plasmakonzentrationen, Adipositas (Body-Mass-Index [BMI]), Insulin-Serumkonzentrationen und Insulinresistenz.

Methoden 111 morbid adipöse Patienten (ADIP; BMI $47,2 \pm 6,9$ kg/m²; $36,9 \pm 1,2$ Jahre) und 55 Kontrollpersonen (KON; BMI $25,9 \pm 4,8$ kg/m²; $48,8 \pm 1,0$ Jahre) wurden verglichen. Bei allen Personen wurde ein oraler Glukosetoleranztest zur Berechnung der Insulinsensitivität mittels des Clamp-Like-Index (CLIX) durchgeführt.

Ergebnisse ADIP wiesen fast 7x höhere VEGF-A-Konzentrationen auf als KON (VEGF ADIP: $140,1 \pm 9,7$; KON: $21,7 \pm 3,7$ pg/ml; $p < 0,001$). Die Korrelationsanalysen ergaben einen jeweils positiven Zusammenhang zwischen VEGF-A und Insulin ($r = 0,34$; $p < 0,001$), BMI ($r = 0,46$; $p < 0,001$) und Bauchumfang ($r = 0,39$; $p < 0,001$) sowie eine negative Assoziation zwischen VEGF-A und Insulinsensitivität ($r = -0,36$; $p < 0,001$).

In der Regressionsanalyse zeigte VEGF-A eine signifikante, negative Abhängigkeit von der Insulinsensitivität (Regressionskoeffizient $-6,5$; $p < 0,05$).

Schlussfolgerungen Unsere Daten sprechen dafür, dass die bei den adipösen Personen beobachteten hohen VEGF-A-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Insulinresistenz stehen, nicht jedoch primär durch die Insulinkonzentration bedingt sind.

028

Die Sgk1-Wirkung auf POMC-Transkription und ACTH-Ausschüttung ist dem Effekt von Glukokortikoiden entgegengesetzt

M. H. Reiter¹, G. Vila¹, E. Knosp², S. M. Baumgartner-Parzer¹, L. Wagner¹, G. K. Stalla², A. Luger¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III; ²Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich; ³Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Deutschland

Glukokortikoid-Feedback in hypophysären Kortikotrophen unterdrückt die POMC-Transkription und ACTH-Ausschüttung. Die Serum- und Glukokortikoid-regulierte Kinase 1 (Sgk1) ist in vielen Geweben ein unmittelbares frühes Ziel-Gen von Glukokortikoiden; ihre Expression und Funktion in Kortikotrophen ist jedoch unbekannt.

Wir zeigen hier, dass Sgk1 in humanem Hypophysenvorderlappen exprimiert wird und dort mit ACTH ko-lokalisiert. In der AtT-20-kortikotrophen Zelllinie findet sich Sgk1 im Zytosol, dem membranösen/granulären Kompartiment und dem Zellkern.

100 nM Dexamethason steigern die Sgk1-Transkriptionsrate rapide innerhalb von 30 Minuten und erhöhen die Sgk1-Proteinmenge in allen subzellulären Kompartimenten nach 24 Stunden. Diese Dexamethason-induzierten Veränderungen in der Sgk1-Proteinmenge wurden durch den Glukokortikoidrezeptor-Antagonisten RU 486 aufgehoben und durch den PI3K-Hemmer LY-294002 reduziert. Glukokortikoid-unabhängig steigerte die Sgk1-Überexpression die CREB- und AP-1-abhängige Transkription, c-jun-Phosphorylierung, POMC-Luciferase-Reporter-Werte und die ACTH-Ausschüttung. Sgk1 siRNA senkte die c-jun-Phosphorylierung und die POMC-Reporteraktivität ohne ACTH signifikant zu beeinflussen.

Zusammenfassend wird Sgk1 in hypophysären Kortikotrophen stark durch Glukokortikoide stimuliert, allerdings sind die Sgk1-Wirkungen auf die POMC-Transkription antagonistisch zur klassischen Glukokortikoid-vermittelten Hemmung. Dies deutet darauf hin, dass Sgk1 die Zellen vor einer potenziell schädlichen Glukokortikoidwirkung schützen könnte.

029

Vitamin D Deficiency Following Billroth II Surgery – How Much Vitamin D Is Enough? A Case Report

E. Sampl¹, D. Wagner², C. Friedl¹, H. Dobnig¹, A. Fahrleitner-Pammer¹

¹Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine; ²Department of Surgery, Division of Transplantation Surgery, Medical University of Graz, Austria

Background Vitamin D deficiency is defined as 25-hydroxyvitamin D serum levels < 20 ng/ml; levels ≥ 20 and < 30 ng/ml indicate an inadequate vitamin D status.

Case Presentation We report a 62-year-old Caucasian woman with alcohol-related liver cirrhosis and a medical history of Billroth II surgery. The patient was admitted to our endocrinology outpatient clinic for evaluation of osteoporosis.

A fasting blood sample taken the morning after admission produced low 25-hydroxyvitamin D (20 ng/ml [$30,0$ – $60,0$]) with normal serum PTH, but elevated levels of bone-specific alkaline phosphatase ($74,3$ µg/l [$7,1$ – $21,3$]) and β -crosslaps ($0,53$ ng/ml [$0,09$ – $0,44$]). The patient was advised to take an oral dose of $16,000$ IU of vitamin D₃ per week combined with a daily supplement of 1000 mg calcium and 800 IU vitamin D₃. At 6 weeks' follow-up, she reported that she had taken 40 drops of vitamin D₃ daily, resulting in a cumulative intake of $705,600$ IU in that period. Blood analysis then showed 35 ng/ml 25-hydroxyvitamin D.

Discussion The increase of only 15 ng/ml came as a surprise. The history of Billroth II may, however, have had a negative impact on absorption, although the enteral absorption of the fat-soluble vitamin D takes place in the duodenum and the proximal jejunum, sections of the gut that are not removed as part of a Billroth-II-resection.

Conclusion High-dose oral or parenteral vitamin D therapy is necessary to achieve sufficient 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients following gastric surgery.

030

Dysregulation of Redox Homeostasis in BPH and Prostate Cancer Microenvironments Drives Pathogenic Stromal Remodeling and Can Be Reversed by Selenium Supplementation

N. Sampson¹, C. Zenzmaier¹, L. Bubendorf², E. Plas³, P. Berger¹

¹Institute of Biomedical Aging Research, Austrian Academy of Sciences, Innsbruck, Austria; ²Institute of Pathology, University Hospital Basel, Switzerland; ³Ludwig-Boltzmann-Institute for Andrology and Urology, Vienna, Austria

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa) are 2 of the most common diseases affecting aging males. Whilst distinct diseases, both BPH and PCa-associated stromal compartments undergo extensive remodeling, particularly fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation (FMT), which actively promotes disease development/progression. Elevated local production of transforming growth factor β (TGF β 1) is considered the inducing stimulus. Using Affymetrix profiling, we demonstrate that TGF β 1-mediated FMT is associated with changes in local androgen metabolism in favor of dihydrotestosterone production. Given that TGF β 1 secretion increases following androgen ablation treatment, such a pro-androgenic stromal response may facilitate tumor progression to castration-resistant PCa.

Furthermore, we show that FMT is driven via elevated NADPH oxidase 4 (NOX4) whose increased production of reactive oxygen species (ROS) defines the spatiotemporal activity of mitogen-activated protein kinases (MAPKs), which subsequently initiates downstream FMT transcriptional programs. Consistently, NOX4 correlates specifically with the myofibroblast phenotype in vivo. During FMT, elevated NOX4/ROS signaling is supported by the concomitant downregulation of selenium-containing antioxidant enzymes and the selenium transporter Selenoprotein P plasma 1 (SEPP1). Supportively, loss of SEPP1 was observed in PCa-associated stroma in human biopsies. Selenium supplementation inhibited TGF β -induced FMT by enhancing the expression of ROS scavenging selenoenzymes. Moreover, selenium completely reversed FMT even in the continued presence of the TGF β 1-inducing stimulus. Collectively, this work demonstrates that dysregulation of redox homeostasis underlies FMT in the diseased prostatic stroma and indicates the potential clinical value of selenium and/or NOX4 inhibitors in preventing the pathogenic changes of stromal cells in BPH and PCa.

031

Insulin and Pituitary Function in PCOS Patients and Genetic Variants of the F13A1 Gene

N. Schweighofer, U. Lam, O. Trummer, E. Wehr, T. R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch
Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, Austria

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is frequently associated with adverse metabolic effects often presenting with obesity and insulin resistance, thus predisposing to the development of type-2 diabetes mellitus.

We investigated the effect of an intronic SNP (A/G) in the F13A1 gene in 371 PCOS patients and 133 non-PCOS controls. Metabolic and hormonal measurements, oral glucose tolerance tests (oGTT) and a specialised hirsutism score based on the modified Ferriman-Gallwey method were determined.

The genotype distribution of the F13A1 SNP in PCOS patients and non-PCOS controls was equivalent. Lean women (BMI < 25) carrying the A allele of the F13A1 SNP showed significantly more pathological responses to an oral glucose load. Insulin levels after 60 and 120 minutes were significantly higher in these patients. In a pituitary test using LHRH, A allele carriers showed significantly higher basal

LH levels, as well as higher LH increases 30 and 60 minutes from baseline, leading to a significantly raised LH delta in overweight/obese patients (BMI $\geq$ 25). Genetic variants of F13A1 also seem to influence skin abnormalities like acne, acanthosis nigricans or skin type in PCOS patients.

In conclusion, the A allele of F13A1 showed a significant association with parameters of insulin metabolism, especially with the dynamics of insulin increase during oGTT. The effects of these genotypes on pituitary gland release were less distinct but might open new insights into PCOS pathophysiology and treatment.

032

An Adiposity-Related SNP in TFAP2B and Its Associations with PCOS

N. Schweighofer, U. Lam, O. Trummer, E. Wehr, T. R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch
Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, Austria

Background Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common hormonal disorder among women of reproductive age affecting about 6–15 % of all women. Associated clinical problems are infertility, obesity, and insulin resistance. The role of genetic variants for obesity in PCOS patients is still far from being completely understood.

Methods We investigated the effect of a genetic variant (A/G) in TFAP2 β (Transcriptional factor-activating enhancer-binding protein-2 β), an adipocyte-expressed transcription factor involved in the regulation of adiponectin expression and the development of insulin sensitivity, on clinical and metabolic parameters in 371 PCOS patients and 133 non-PCOS controls. We performed metabolic and hormonal measurements, lipometry, and oral glucose tolerance tests.

Results The genotype distribution of the TFAP2 β SNP in PCOS patients and non-PCOS controls was equivalent. In all PCOS patients and overweight/obese patients (BMI $\geq$ 25), the G allele of TFAP2 β was associated with a significantly higher BMI and changes in body fat composition (lean mass, visceral adipose tissue mass). The A/G + G/G genotypes additionally showed an influence on weight-associated parameters and a significantly higher systolic blood pressure (in all PCOS patients and overweight/obese patients) as well as a trend towards increased CRP levels.

Conclusion We demonstrate that variants in the TFAP2 β gene influence anthropometric as well as adiposity related parameters in women with PCOS. This might be of high importance for diagnostic and therapeutic aspects in PCOS patients.

033

„Endothelial Colony-Forming Cell“-Wachstum korreliert mit der Intima-media-Dicke und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

H. Sourij¹, N. Hofmann², N. Tripolt¹, A. Reinisch², M. Eder¹, T. R. Pieber¹, D. Strunk²
¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin; ²Klinische Abteilung für Hämatologie, Stem Cell Research Unit, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund und Ziel „Endothelial colony-forming cells“ (ECFC) repräsentieren in erster Linie aus der Gefäßwand stammende endotheliale Vorläuferzellen mit einem starken Proliferationspotenzial. Diese Zellen bilden einen verheißungsvollen Ansatzpunkt für zukünftige Therapien ischämischer Erkrankungen. Daten zu diesen Zellen sind insbesondere für Diabetes-Patienten noch sehr rar. Das Ziel der gegenwärtigen Studie war die Untersuchung der Auswirkung kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie der Carotis-intima-media-Dicke auf das Wachstum der ECFCs bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Methoden Wir untersuchten 31 Patienten mit Typ-2-Diabetes, welche mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Die Intima-media-Dicke wurde mittels Ultraschall gemessen. ECFCs wurden direkt aus dem Vollblut durch Einsatz eines neu publizierten Kultivierungsassays kultiviert.

Ergebnisse Wir untersuchten 31 (16 Männer/15 Frauen) Patienten mit einem mittleren Alter von 60 ± 7 Jahren. Die beobachtete Koloniewachstumsrate betrug 32 %, wobei die Kohorte ohne Koloniewachstum einen signifikant höheren Nüchternblutzuckerwert (188 ± 51 vs. 141 ± 56 mg/dl; $p = 0,028$) sowie einen signifikant niedrigeren Seruminsulinspiegel ($7,5 \pm 7,1$ vs. $17,8 \pm 19$ μ U/ml; $p = 0,04$) aufwies. Bei Patienten mit Koloniewachstum war die Zeit bis zur Ausbildung der Kolonieförmigkeit direkt assoziiert mit dem systolischen Blutdruck ($r = 0,794$; $p = 0,01$) und der Intima-media-Dicke ($r = 0,952$; $p < 0,001$) und indirekt mit dem HDL-Cholesterin ($r = -0,803$; $p = 0,009$).

Zusammenfassung Bei Typ-2-Diabetikern beeinflussen sowohl der Nüchtern-Blutzuckerspiegel als auch ein niedriger Nüchtern-Insulinspiegel signifikant das ECFC-Wachstum. Weiters waren in der Gruppe der Patienten mit Koloniewachstum bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie der systolische Blutdruck, HDL-Cholesterin oder die erhöhte Intima-media-Dicke signifikant assoziiert mit der Zeit bis zur Ausbildung der Kolonie.

034

Erhöhte Sauerstoffsättigung im Kapillarblut des Mäuseschwanzes als Surrogatparameter für vasodilatatorische Wirkung?

K. Stadlbauer¹, B. Brunmair¹, Z. Lehner¹, I. Adorjan², P. Siengalewicz², K. Frobel², L. Bauer², C. Fürsinn¹

¹Abteilung für Endokrinologie & Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²55pharma Drug Discovery & Development AG, Wien, Österreich

Die Bestimmung von Blutdruck und peripherer Durchblutung ist bei kleinen Labornagetieren problematisch, da Narkose oder Immobilisierung durch Stress und Katecholaminausschüttung die Ergebnisse beeinflussen. Wir haben uns daher der Frage gewidmet, ob erhöhter Sauerstoffgehalt im Kapillarblut des Mäuseschwanzes ein rasch und unkompliziert verfügbarer Surrogatparameter zur orientierenden Abbildung vasodilatatorischer und/oder hypotoner Wirkungen sein könnte. Hierzu wurde bei männlichen C57BL/6J-Mäusen, die 75 min. zuvor p.o. mit verschiedenen Substanzen behandelt worden waren, die Schwanzspitze mit einer Injektionskanüle angestochen, eine kleine Menge Blut direkt in eine Kapillare gesammelt und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins gemessen. Die Wirkung klassischer Vasodilatoren konnte schon bei geringer Fallzahl dosisabhängig und trennscharf abgebildet werden: % Sauerstoffsättigung: Vehikel $51,1 \pm 0,8$ %; Carvedilol 1 mg/kg $55,6 \pm 0,8$ %, 10 mg/kg $84,2 \pm 1,9$ %, 30 mg/kg $93,1 \pm 0,9$ %; Molsidomin 10 mg/kg $61,7 \pm 3,3$ %, 50 mg/kg $89,6 \pm 1,6$ %, 200 mg/kg $90,1 \pm 1,7$ % ($n = 6$ pro Dosierung; p gegen Vehikel jeweils $< 0,05$). Das Sympathomimetikum Etilefrin (16 mg/kg) konnte dem adrenergen Antagonisten Carvedilol (5 mg/kg), jedoch nicht dem NO-Donor Molsidomin (25 mg/kg) entgegenwirken (Carvedilol $84,6 \pm 3,4$ % vs. Carvedilol + Etilefrin $68,1 \pm 3,2$ %; $p = 0,005$; Molsidomin $76,5 \pm 1,2$ % vs. Molsidomin + Etilefrin $75,3 \pm 2,7$ %; $n. s.$; $n =$ jeweils 6). Substanzen, die primär durch Effekte am Herzen und nicht an der Gefäßwand hypotensiv wirken, blieben hingegen ohne Wirkung auf die Sauerstoffsättigung: Vehikel $56,6 \pm 3,9$ %; Atenolol (Betablocker) 2 mg/kg $50,0 \pm 2,1$ %, 5 mg/kg $57,4 \pm 5,8$ %; Nitrendipin (Kalziumkanalblocker) 15 mg/kg $51,8 \pm 1,3$ %, 45 mg/kg $49,3 \pm 1,0$ % ($n = 6$ pro Dosierung; jeweils $n. s.$ gegen Vehikel). Auch insulinotrope Substanzen hatten keinen Einfluss auf die Sauerstoffsättigung (Gliklazid, Repaglinid, Exenatid), die vasodilatatorische Wirkung von Insulin konnte also nicht abgebildet werden. Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins aus der Mäuseschwanzspitze dürfte somit ein gut zugänglicher und sensibler Surrogatparameter für periphere vasodilatatorische Wirkung, jedoch nicht generell für hypotone Effekte sein.

035

The Liver-Selective Thyromimetic T-0681 Influences Reverse Cholesterol Transport and Atherosclerosis Development in Mice

I. Tancevski¹, E. Demetz¹, P. Eller¹, K. Duwensee¹, J. Hofer¹, C. Heim¹, U. Stanzl¹, A. Wehinger¹, K. Auer¹, R. Karer¹, J. Huber¹, W. Schgoer¹, M. Van Eck², J. Vanhoutte³, C. Fievet⁴, F. Stellaard⁵, M. Rudling⁶, J. R. Patsch¹, A. Ritsch¹

¹Department of Internal Medicine, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ²Division of Biopharmaceutics, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Gorlaeus Laboratories, Leiden University, Leiden, The Netherlands; ³Département d'Athérosclérose, Institut Pasteur de Lille, Lille Cedex, France; ⁴Laboratory of Pediatrics, Center for Liver, Digestive and Metabolic Diseases, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁵Karolinska Institute at Center for Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, and Molecular Nutrition Unit, Departments of Medicine and Biosciences, and Nutrition, Stockholm, Sweden

Background Liver-selective thyromimetics have been reported to efficiently reduce plasma cholesterol through the hepatic induction of both, the low-density lipoprotein receptor (LDLr) and the high-density lipoprotein (HDL) receptor; the scavenger receptor class-B type I (SR-BI). Here, we investigated the effect of the thyromimetic T-0681 on reverse cholesterol transport (RCT) and atherosclerosis, and studied the underlying mechanisms using different mouse models, including mice lacking LDLr, SR-BI, and apoE, as well as CETP-transgenic mice.

Results T-0681 treatment promoted the bile acid machinery consistent in the majority of the studied mouse models (Tab. 5), which was associated with a marked reduction of plasma cholesterol. Using an assay of macrophage RCT in mice, we found T-0681 to significantly increase fecal excretion of macrophage-derived neutral and acidic sterols. No positive effect on RCT was found in CETP transgenic

Table 5: Tancevski et al. (035). Hepatic regulation of SR-BI, LDLr, ABCG5/G8, CYP7A1 by T-0681. The table summarizes the relative hepatic expression of the analyzed proteins derived from all the experiments presented in this study.

Mouse model	SR-BI	LDLr	ABCG5/G8	CYP7A1
WT	+		+	+
SR-BI KO	KO	+	+	+++
LDLr KO	–	KO	++	++
CETP Tg	+	+		
apoE KO 4-wk				
apoE KO 8-wk			++	++

WT: wild-type mice; KO: knock-out mice; 4-wk: 4 weeks study; 8-wk: 8 weeks study; +: 1.5–2-fold of control; ++: more than 2-fold of control; +++: more than 4-fold of control

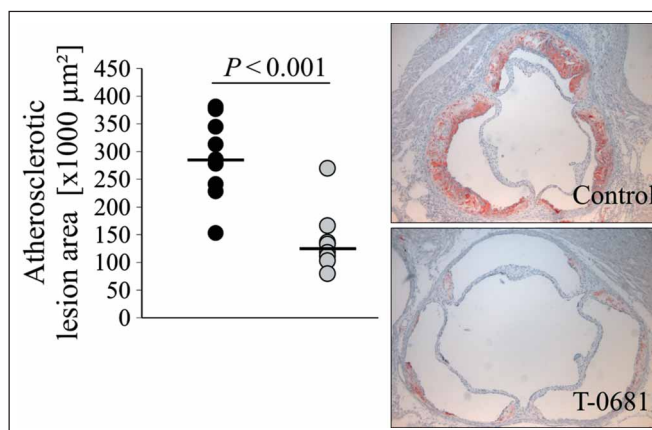


Figure 2: Tancevski et al. Influence of T-0681 on atherosclerosis development in apoE KO mice. Western type diet-fed apoE KOs were treated with T-0681 (36 nmol/kg/d) or PBS for 8 weeks ($N = 10$). Statistical comparison of the atherosclerotic lesion size in histological sections from the aortic root.

mice, most likely due to the observed decrease in plasma CETP mass. Studies in SR-BI KO and LDLr KO mice suggested hepatic LDLr to be necessary for the action of T-0681 on lipid metabolism, as the compound did not have any influence on plasma cholesterol levels in mice lacking this receptor. Finally, prolonged treatment with T-0681 reduced the development of atherosclerosis by 60 % in apoE KO mice on Western type diet (**Fig. 2**).

Conclusions The present results show that liver-selective thyromimetics can promote RCT and that such compounds may protect from atherosclerosis partly through induction of bile acid metabolism. On-going clinical trials will show whether selective thyromimetics do prevent atherosclerosis also in humans.

036

Homocystein reguliert die Expression von Genen des Cholesterin- und Fettstoffwechsels sowie der Osteoblastendifferenzierung

R. Thaler, N. Hassler, S. Spitzer, K. Klaushofer, E. Paschalis, F. Varga
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie am Hanusch-Krankenhaus der WGKK
und dem Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 4. Medizinische Abteilung,
Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Hyperhomocysteinämie wird mit verschiedenen Pathologien wie Knochenbrüchigkeit, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus in Zusammenhang gebracht. Jüngst konnten wir zeigen, dass Homocystein (Hcys) nicht nur eine stabile Ausbildung der Knochenmatrix stört, sondern auch die Differenzierung von Osteoblasten beeinflusst. Diese Arbeit untersucht die Wirkung von Hcys auf die Expression von differenzierungsspezifischen Genen des Adipozyten und Osteoblasten in der Präosteoblastenzelllinie MC3T3-E1. Weiters wurde auch die Expression von Genen des Fett- und Cholesterinmetabolismus, insbesondere des Serum-Amyloid-A3-Gens (Saa3) untersucht. In der Maus wurde Saa3 als inflammatorisches Adipozyten-sezerniertes „Acute-phase reactant“ charakterisiert, wobei eine Überexpression mit einer Insulinresistenz bei Adipositas assoziiert ist. Im Kaninchen wurde eine Überexpression nach einer Ag-induzierten Arthritis festgestellt.

MC3T3-E1-Zellen wurden mit steigenden Hcys-Konzentrationen inkubiert und nach 6, 10, 14 und 21 Tagen RNA-isoliert. Mittels qRT-PCR wurde die Expression Saa3, Acetyl-Coenzyme A carboxylase alpha (Acaca), isopentenyl-diphosphat delta isomerase (Idi1), sterol-C4-methyl oxidase-like (Sc4Mol), chemokine (C-C motif) ligand 5 (Ccl5) und Osteocalcin (OCN) untersucht.

Im Gegensatz zur Adipozytendifferenzierung sank während der Osteoblastendifferenzierung die Expression des Saa3-Gens. Hcys kann diesen Prozess umkehren. Ebenso stieg erwartungsgemäß die Expression von Runx2 und OCN. Hcys stimulierte aber die OCN-Expression auf das 130-Fache, während Runx2 vergleichsweise nur gering stimuliert wurde. Weiters wurde die mRNA-Expression von Acaca, Idi1, Sc4Mol und Ccl5 stimuliert, was auf eine Aktivierung des Fettstoffwechsels schließen lässt. In diesem Zusammenhang ist die starke Stimulierung der OCN-Expression besonders interessant; von diesem osteoblastischen Protein wurde kürzlich gezeigt, dass es als humoraler Faktor an der Regulation der β -Zellproliferation beteiligt ist und auch im Fettstoffwechsel eine Rolle spielen dürfte.

Aus unseren Daten kann geschlossen werden, dass Hcys den Fettstoffwechsel des Osteoblasten stimuliert und möglicherweise über Saa3 und Osteocalcin den Energiestoffwechsel des Organismus beeinflusst.

037

Störungen der Kollagenquervernetzung durch Homocystein beeinflusst die Differenzierung von Osteoblasten

R. Thaler, S. Spitzer, M. Rumpler, N. Fratzl-Zelman, K. Klaushofer, E. P. Paschalis, F. Varga
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie am Hanusch-Krankenhaus der WGKK
und dem Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 4. Medizinische Abteilung,
Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Homocysteinämie ist eine Stoffwechselstörung, welche mit einem erhöhten Risiko für arteriosklerotische und thromboembolische Erkrankungen, aber auch mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko in Verbindung gebracht wird. Homocystein (Hcys) hemmt die Lysyl-oxidase (Lox), ein Enzym, welches die Quervernetzung von Kollagen und Elastin katalysiert, und dadurch für die Bildung einer stabilen extrazellulären Matrix (ECM) verantwortlich ist. Die ECM, die von Osteoblasten synthetisiert wird, bewirkt aber auch eine korrekte Differenzierung dieser knochenbildenden Zellen. Ziel des Projekts ist es, Rückkoppelungsmechanismen zwischen der ECM und den Osteoblasten und deren Beeinflussung durch Hcys zu untersuchen.

MC3T3-E1-Präosteoblasten wurden kultiviert und mit unterschiedlichen Hcys-Konzentrationen behandelt. mRNA wurde isoliert und die Expression mittels RT-PCR sowie Gene Array untersucht. Einfluss von Hcys auf die Kollagenquervernetzung wurde mittels FTIR bestimmt.

Hcys verminderte bei höheren Konzentrationen die Zellteilung und erhöhte die metabolische Aktivität der Osteoblasten; auch die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurde stimuliert. Weiters erhöhte Hcys das Verhältnis von Pyridinolin zu divalenten Kollagenquerverbindungen.

Die mRNA-Expression von Lysylhydroxylase und Lox, beides Gene notwendig für eine stabile Knochenmatrix, wurde durch Hcys verringert. Die genomweite Expressionsanalyse zeigte, dass Hcys die Expression zahlreicher osteoblastischer Regulatorgene (Runx2, Osterix) stimuliert, aber auch Modulatoren dieser Transkriptionsfaktoren (Stat1, Tle2, Satb2) reguliert.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Hcys nicht nur die Enzyme für die posttranslationäre Kollagenmodifizierung sondern auch deren mRNA-Expression hemmt. Weiters hat Hcys einen bedeutenden Einfluss auf die Expression von Genen, welche die Differenzierung von Osteoblasten regulieren, moduliert aber auch deren Aktivität positiv und negativ. Aus unseren Daten können wir schließen, dass Hcys abhängig vom Differenzierungszustand die Osteoblastenaktivität unterschiedlich beeinflusst.

038

Serum Cortisol Predicts Increased Cardiovascular Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study

A. Tomaschitz¹, E. Ritz², S. Pilz¹, T. Grammer³, C. Drechsler⁴, B. O. Böhm⁵, W. März^{6,7}
¹Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Division of Nephrology, Nierenzentrum, Rupertus-Carola-University Heidelberg; ³Synlab Center of Laboratory Diagnostics, Heidelberg; ⁴Division of Nephrology, Department of Internal Medicine 1, University of Würzburg; ⁵Division of Endocrinology, Department of Medicine, University Hospital, Ulm, Germany; ⁶Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; ⁷Institute of Public Health, Medical Faculty Mannheim, Rupertus-Carola-University, Heidelberg, Germany

Introduction Over the past several years, growing evidence has suggested that serum cortisol is associated with increased cardiovascular (CVD) mortality in patients with chronic heart failure. The prognostic significance of serum cortisol concentration (SCC) in patients with acute coronary syndrome (ACS), however, is unknown.

Methods and Results In the prospective „Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health“ (LURIC) study, 3316 patients (median age:

63.5 [56.3–70.6] years; 30.2 % women) were referred for coronary angiography. Of these, 1036 participants revealed an acute coronary syndrome and were followed-up for almost 8 years. Mean SCC (22.5 ± 10.5 vs 22.2 ± 8.3 $\mu\text{g/dl}$; $p = 0.386$ [normal range: $9.4\text{--}23.9$ $\mu\text{g/dl}$]) as well as norepinephrine levels ($p = 0.378$), frequency of severe heart failure (NYHA III/IV; $p = 0.156$) and left ventricular dysfunction ($p = 0.062$) did not differ significantly between patients with and without ACS, respectively. During a median follow-up of 7.75 years 146 (14.1 %) patients with ACS at baseline died due to cardiovascular causes. Multivariate adjusted Cox proportional hazard analysis was performed to assess the risk for death from CVD as a function of SCC quartiles. The hazard ratio for highest versus lowest quartile of SCC was 1.89 (1.12–3.19; $p = 0.018$). The addition of plasma aldosterone and norepinephrine levels to the fully adjusted model only marginally impacted this association (1.85 [1.04–3.27; $p = 0.035$]).

Conclusions To the best of our knowledge, this is the first prospective study that found a specific and independent association between SCC and incident fatal CVD events in patients with ACS.

039

Multifaktorielle Risikofaktorintervention bei Typ-2-Diabetikern verbessert signifikant die „Global Arginin Bioavailability Ratio“

N. Tripolt¹, A. Meinitzer², M. Eder¹, T. C. Wascher³, T. R. Pieber¹, H. Sourij¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin; ²Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz;

³1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus Wien, Österreich

Hintergrund und Ziele Arginin ist als Ausgangssubstanz für die NO-Synthese von besonderer Bedeutung und Ornithin und Citrullin sind metabolische Produkte des Argininstoffwechsels. Die „Global Arginin Bioavailability Ratio“ (GABR) ist definiert durch Arginin/(Ornithin + Citrullin) und rezente Daten zeigten eine inverse Assoziation der GABR mit den kardiovaskulären Ereignissen bei Risikopatienten. Ziel unserer Untersuchung war es, die Auswirkungen einer multifaktoriellen Risikofaktorintervention bei Typ-2-Diabetikern auf die GABR zu untersuchen.

Methoden Es wurden Typ-2-Diabetiker untersucht, die mindestens 2 inadäquat therapierte kardiovaskuläre Risikofaktoren (über den von der Österreichischen Diabetesgesellschaft definierten Zielwerten liegende HbA_{1c}-, LDL-Cholesterin- oder Blutdruckwerte) aufwiesen. GABR wurde zu Baseline und nach 3 Monaten bestimmt. Während dieser Zeit erfolgte eine Therapieintensivierung entsprechend den aktuellen Guidelines, um die empfohlenen Zielwerte zu erreichen. Die Bestimmung von Arginin, Ornithin und Citrullin im EDTA-Plasma wurde chromatographisch mittels Vorsäulenderivatisierung und anschließender Fluoreszenzdetektion durchgeführt.

Ergebnisse Wir untersuchten 41 Patienten (25 Männer/16 Frauen) mit einem mittleren Alter von 60 ± 10 Jahren. **Tabelle 6** zeigt die Baseline-Charakteristika und den Therapieerfolg nach 3 Monaten. Die GABR verbesserte sich signifikant durch die Risikofaktoroptimierung von $0,33 \pm 0,14$ auf $0,38 \pm 0,12$ ($p = 0,018$). In einem linearen Modell zur Prädiktion der Änderung der GABR zeigte sich nur die Diabetesdauer als signifikant prädiktiver Parameter.

Tabelle 6: Tripolt et al. Baseline-Charakteristika und Therapieerfolg nach 3 Monaten der 41 untersuchten Patienten

	Baseline	3 Monate	p-Wert
Geschlecht (männlich/weiblich)	25/16		
Alter (Jahre)	60 ± 10		
Diabetesdauer (Jahre)	8 ± 7		
LDL-Cholesterin (mg/dl)	108 ± 52	79 ± 48	$< 0,001$
HDL-Cholesterin (mg/dl)	46 ± 13	50 ± 16	$< 0,001$
HbA _{1c} (%)	$8,5 \pm 1,2$	$6,9 \pm 1,4$	$< 0,001$
RR systolisch (mmHg)	151 ± 17	131 ± 23	$< 0,001$
RR diastolisch (mmHg)	89 ± 9	77 ± 13	$< 0,001$

Zusammenfassung Bei Typ-2-Diabetes-Patienten verbessert eine multifaktorielle Risikofaktorintervention signifikant die „Global Arginin Bioavailability Ratio“. Die Diabetesdauer scheint ein entscheidender prädiktiver Faktor für die Verbesserung der GABR zu sein, was in Einklang mit den rezent publizierten Endpunktdaten bei Typ-2-Diabetikern ist.

040

Polycystic Ovary Syndrome and Sex Determination Genes

O. Trummer, N. Schweighofer, U. Lam, E. Wehr, T. Pieber, B. Obermayer Pietsch
Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common complex genetic disorder. Its inherited basis was established by studies demonstrating an increased prevalence of PCOS and hyperandrogenemia, insulin resistance, and disorders of insulin secretion in relatives of women with PCOS. Human homologs of sex determination genes in the nematode *Caenorhabditis elegans* (FEM1A, FEM1B) were proposed as candidate genes for PCOS [1] but this finding has not been replicated.

To investigate the potential role of FEM polymorphisms in PCOS, several FEM1A and FEM1B single nucleotide polymorphisms have been successfully genotyped in 370 PCOS women and 134 healthy controls with extensive hormonal, metabolic and anthropometric phenotyping. Genotype frequencies did not deviate from the Hardy Weinberg equilibrium and were not different between PCOS and control women.

Interestingly, FEM1B variants were significantly associated with higher CRP levels, even within the normal range. There was a trend in allele-dependent body fat distribution in FEM1A and a significant association with acanthosis nigricans in FEM1B gene variants. Metabolic parameters were not found to be significantly associated with these FEM polymorphisms. To confirm these findings, further investigations will be performed.

We conclude that PCOS women with certain FEM1B alleles might be predisposed for higher CRP levels and therefore be at a higher risk for cardiovascular events than PCOS women without these alleles.

Reference:

1. Goodarzi MO, Maher JF, Cui J, Guo X, Taylor KD, Azziz R. FEM1A and FEM1B: novel candidate genes for polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008; 23: 2842–9.

041

Polycystic Ovary Syndrome in a Genome-Wide Association Study

D. P. Uyen Lam¹, E. Wehr¹, N. Schweighofer¹, O. Trummer¹, B. Gense², B. O. Böhm³, B. R. Winkelmann⁴, W. März^{5,6}, T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz; ²BG Statistical Consulting, Graz, Austria; ³Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Internal Medicine, Ulm University;

⁴Department of Cardiology, Heart Center, Ludwigshafen; ⁵Department of Public Health, Social and Preventive Medicine, Mannheim Medical Faculty, University of Heidelberg, Mannheim; ⁶Synlab Center of Laboratory Diagnostics, Heidelberg, Germany

The polycystic ovary syndrome (PCOS) causes hormonal imbalances that can affect fertility, quality of life and metabolic diseases like obesity, type-2 diabetes, cardiovascular and other metabolic problems. At the moment, PCOS studies focus on candidate genes that reflect the background of the heterogeneous PCOS phenotypes and may contribute to disease susceptibility. Our approach is the first large-scale genome-wide association study (GWAS), focusing on genetic alterations across the human genome. Out of the LURIC cohort with 3316 individuals with a special PCOS phenotype definition, 492,555 and 908,398 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were generated as GWA raw data by different methods at the Uni-

versities of Graz and Heidelberg. Quality control and data cleaning processes were performed to remove samples from the distant subjects and adjusted for any systematic differences within the cohort. In total, 48,000 SNPs were further analyzed using the Genome-wide Association Viewer (GWAViewer) Software. The results revealed that 246 SNPs out of the Graz and 500 SNPs out of the Heidelberg analyses had significant associations with PCOS. Out of these, 151 SNPs were selected for further investigation. By identifying and fine-mapping these SNPs in our PCOS cohort, we expect to identify genetic variants contributing to PCOS diagnosis and to new therapeutic targets for PCOS prevention and treatment.

042

Perspective of New Candidate Genes in Polycystic Ovary Syndrome

D. P. Uyen Lam¹, E. Wehr¹, N. Schweighofer¹, O. Trummer¹, B. Genser², T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz; ²BG Statistical Consulting, Graz, Austria

New candidate genes that are supposed to be involved in the cascade of steroid metabolism might be the basis of different manifestations of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Genome-wide association studies (GWAS) focus on common genetic variations to identify genetic associations with PCOS phenotypes. From our GWA analyses, 61 and 90 genes, respectively, were identified by different methods to have significant associations with PCOS. Based on the existing literature and the HapMap database, the Meprin A (MEP1A) and Syndecan-3 (SDC3) gene variants were chosen for further replication in a cohort of 354 PCOS women and 261 controls. These variants were compared to metabolic and endocrine parameters. As a result, SNP assays for MEP1A and SDC3 gene variants have been validated. The G allele (MEP1A) and C allele (SDC3) were significantly associated with PCOS manifestation with frequencies of 0.593, χ^2 $p < 0.003$ (MEP1A) and 0.786, χ^2 $p < 0.012$ (SDC3), respectively, depending on the Body Mass Index (BMI). According to clinical parameters, MEP1A genotypes were significantly associated with insulin levels ($p = 0.034$) and HOMA index ($p = 0.029$). SDC3 genotypes were significantly associated with triglyceride levels ($p = 0.048$) and some metabolic parameters. These results suggested that MEP1A and SDC3 might be new genes for diagnosis and risk prediction in PCOS.

043

The Cardiovascular Biomarker GDF-15 in Relation to Glucose Metabolism in Obese Patients

G. Vila¹, M. Riedl¹, C. Anderwald¹, M. Resl¹, M. Promintzer¹, M. Clodi¹, B. Ludvik¹, G. Prager², M. Krebs³, A. Luger⁴

¹Division of Endocrinology and Metabolism; ²Department of Surgery, Medical University of Vienna, Austria

Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a stress-responsive cytokine linked to obesity comorbidities such as cardiovascular disease, inflammation, and cancer. Recently, GDF-15 was found to be secreted by adipocytes and emerged as a prognostic biomarker for cardiovascular events.

We evaluate plasma GDF-15 concentrations in a cohort of 120 morbidly obese patients (37.4 ± 12 years, 90 females, 30 males) as compared to 30 age- and sex-matched healthy lean subjects, as well as in 28 patients before and one year following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) surgery. An OGTT was performed to evaluate the glucose tolerance status. GDF-15 levels were increased in obese patients when compared to lean subjects, and were higher in obese patients with diabetes when compared to obese patients with normal glucose tolerance (all $p < 0.001$). Interestingly, GDF-15 levels increased by 20 % 3 hours after glucose administration and correlated with age, waist, systolic blood pressure, glucose, insulin, C-peptide, HbA_{1c} and creatinine. Independent predictors of GDF-15 concentrations were: age, insulin and creatinine. RYGB led to a significant reduc-

tion in weight, leptin, insulin and HOMA-IR, but further increased GDF-15 levels ($p > 0.001$). The RYGB-induced increase in GDF-15 was positively associated to the decrease in HOMA-IR ($p = 0.017$).

In summary, we show that GDF-15 is increased in obesity and even more in obese patients with diabetes. GDF-15 levels are best predicted by age, insulin, and creatinine and increase further following glucose administration. These data suggest the importance of evaluating the cardiovascular predictor value of GDF-15 in patients with obesity/diabetes in comparison to already established biomarkers.

044

Role of Vitamin D Treatment on Metabolic and Endocrine Parameters in PCOS Women

E. Wehr, S. Pilz, T. R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch

Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Background Women affected by the polycystic ovary syndrome (PCOS) frequently suffer from obesity, insulin resistance and impaired glucose tolerance. There is evidence showing an association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in PCOS women. We aimed to investigate the influence of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS women.

Design 48 women with PCOS were included in the study. Cholecalciferol was administered orally 20,000 IU weekly for 12 weeks. 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], 1,25-dihydroxyvitamin D₃, PTH, endocrine and metabolic parameters were determined and oral glucose tolerance tests were performed at baseline and after 12 weeks of vitamin D treatment. Insulin resistance was determined using the HOMA index (homeostasis model assessment).

Results PCOS women were aged 26 ± 6 years. Mean BMI was 25.5 ± 6.5 at baseline. Mean 25(OH)D levels increased from 25.6 ± 11.8 ng/ml to 51.6 ± 18.1 ng/ml and mean PTH levels decreased from 39.0 ± 21.0 pg/ml to 30.1 ± 12.4 pg/ml after vitamin D treatment ($p < 0.001$ for all). Vitamin D treatment significantly lowered levels of total testosterone, free testosterone, and triglycerides and increased LDL levels (all $p < 0.05$). BMI, HOMA index, fasting and stimulated glucose and insulin levels remained unchanged.

Conclusion Vitamin D treatment in PCOS women results in decreased androgen levels after 12 weeks, whereas obesity and parameters of glucose homeostasis remained unchanged. Large placebo-controlled intervention trials are warranted to confirm our findings and to evaluate whether vitamin D supplementation is beneficial for PCOS women.

045

Association of Vitamin D Status with Serum Androgen Levels in Men

E. Wehr¹, S. Pilz², B. O. Böhm², W. März^{3,4}, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Department of Internal Medicine, Medical University Graz, Austria; ²Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Internal Medicine, Ulm University; ³Department of Public Health, Social and Preventive Medicine, Mannheim Medical Faculty, University of Heidelberg, Mannheim; ⁴Synlab Center of Laboratory Diagnostics, Heidelberg, Germany

Objective Studies in rodents indicate a role of vitamin D in male reproduction but the relationship between vitamin D and androgen levels in men is largely unexplored. We aimed to investigate the association of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels with testosterone, FAI (free androgen index), and SHBG. Moreover, we examined whether androgen levels show a similar seasonal variation to 25(OH)D.

Design In this cross-sectional study, 25(OH)D, testosterone, and SHBG levels were assessed by immunoassay in 2299 men who were routinely referred for coronary angiography (1997–2000).

Measurements Main outcome measures were associations of 25(OH)D levels with testosterone, SHBG, and FAI. FAI was calculated as testosterone (nmol/l)/SHBG (nmol/l) $\times 100$.

Results Men with sufficient 25(OH)D levels ($\geq 30 \mu\text{g/l}$) had significantly higher levels of testosterone and FAI and significantly lower levels of SHBG when compared to 25(OH)D-insufficient ($20\text{--}29.9 \mu\text{g/l}$) and 25(OH)D-deficient ($< 20 \mu\text{g/l}$) men ($p < 0,05$ for all). In linear regression analyses adjusted for possible confounders, we found significant associations of 25(OH)D levels with testosterone, FAI, and SHBG levels ($p < 0,05$ for all). 25(OH)D, testosterone, and FAI levels followed a similar seasonal pattern with a nadir in March ($12.2 \mu\text{g/l}$, 15.9 nmol/l , and 40.8 , respectively) and peak levels in August ($23.4 \mu\text{g/l}$, 18.7 nmol/l , and 49.7 , respectively) ($p < 0,05$ for all).

Conclusion Androgen levels and 25(OH)D levels are associated in men and reveal a concordant seasonal variation. Randomized controlled trials are warranted to evaluate the effect of vitamin D supplementation on androgen levels.

046

Fataler Krankheitsverlauf bei einem Patienten mit langjährig unterbehandeltem wachstumshormonproduzierenden Hypophysenmakroadenom

J. Wimmer¹, R. Deinsberger², I. Decristoforo², W. Maschek³, R. Pichler⁴, K. Dam¹
¹2. Medizinische Abteilung mit Nuklearmedizin; ²Abteilung für Neurochirurgie, Landeskrankenhaus St. Pölten; ³Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, AKH Linz; ⁴Institut für Nuklearmedizin, Wagner-Jauregg KH, Linz, Österreich

Im September 2009 wurde ein 56-jähriger männlicher Patient mit ausgeprägt akromegalem Erscheinungsbild akut bei zunehmender Somnolenz an der Neurochirurgischen Abteilung im LKH St. Pölten aufgenommen. In den vergangenen beiden Wochen war es zu vermehrten Kopfschmerzattacken und Vertigo gekommen. Die radiologische Bildgebung zeigte ein anamnestisch bekanntes 3 cm großes Hypophysenmakroadenom mit supra- und infrasellären Ausläufern sowie ein Hirnödem mit drohender Hirnstamm Einklemmung. In der Folge wurde in mehreren neurochirurgischen Eingriffen beidseits eine Ventrikeldrainage sowie eine Tumorverkleinerung durchgeführt. Komplizierend kam es zu beidseitigen Pulmonalembolien und Pleuraergüssen sowie Krampfanfällen. Trotz intensiver Therapie verstarb der Patient nach 2 Wochen an der Hirndrucksymptomatik.

Retrospektiv lässt sich feststellen, dass der Verdacht auf die Grundkrankheit bereits ab dem 18. Lebensjahr des 198 cm großen Patienten vorlag. Gesichtsfeldausfälle waren zumindest seit 1990 bestehend. Im Jahr 2000 erklärte sich der Patient auf Veranlassung seines Augenarztes zu einer umfassenden endokrinologischen Abklärung in Linz bereit. Vom äußeren Aspekt her präsentierte er sich mit vergrößerten Händen und Füßen, Stirnwülsten und Makroglossie. Ein subjektiver Leidensdruck bestand nicht. In der endokrinologischen Testung fand sich eine nicht suppressible Erhöhung des Wachstumshormons auf den 5-fachen oberen Normbereich sowie ein hypogonadotroper Testosteronmangel. Ein chirurgischer Eingriff sowie eine konsequente konservative Therapie wurden vom Patienten trotz dringlicher Empfehlung abgelehnt bzw. nicht weiter verfolgt. Diese Haltung änderte sich auch nach Beratung an anderen medizinischen Zentren nicht.

Der Fall zeigt auch im 21. Jahrhundert den natürlichen Verlauf der Erkrankung Gigantismus/Akromegalie. Zusätzlich zu dem bekannten Umstand, dass die Erkrankung meist erst viele Jahre nach ihrem Beginn diagnostiziert wird, wird hier das Problem kenntlich, dass es Patienten gegebenenfalls nicht vermittelbar ist, wie notwendig eine effiziente Behandlung dieser Erkrankung ist. Zudem konnte beim stationären Letzttaufenthalt noch ein laborchemisches Ansprechen auf die – freilich zu spät begonnene – Therapie mit Somatostatinanaloga dokumentiert werden, die dem Patienten auch ein Jahrzehnt zuvor zur Verfügung gestanden wären.

047

Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion, BMI und Insulinsensitivität bei morbid adipösen Patienten

P. Wolf¹, Y. Winhofer¹, C. Anderwald¹, A. Hofer¹, G. Prager¹, F. Langer¹, B. Ludvik¹, A. Gessl¹, A. Luger¹, M. Krebs¹
 Abteilung Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; Medizinische Universität Wien, Österreich

Thema Studien zeigen ein gehäuftes Vorkommen einer latenten Hypothyreose bei Patienten mit morbid Adipositas und einen Zusammenhang zwischen Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) und Body-Mass-Index (BMI). Die Ursache könnte eine adipositas-induzierte Resistenz gegenüber der Schilddrüsenhormonwirkung, vergleichbar der Insulinresistenz, sein. Ziel der Studie ist festzustellen, ob (i) sich die TSH zwischen morbid adipösen Patienten und Kontrollpersonen unterscheidet, (ii) sich TSH im Verlauf nach der bariatrischen Operation ändert und (iii) ob eine Assoziation zwischen TSH und Insulinsensitivität besteht.

Methodik 212 morbid adipöse Patienten (ADIP; BMI $46,3 \pm 7 \text{ kg/m}^2$; $40,8 \pm 13$ Jahre) und 44 alters- und geschlechtsgemachte Kontrollpersonen (KON; BMI $25,1 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$; $43,4 \pm 9$ Jahre) wurden verglichen. Bei 103 ADIP und allen 44 KON wurde mittels oralem Glukosetoleranztest die Insulinsensitivität mittels des Clamp-Like-Index (CLIX) berechnet. Derzeit stehen von 132 und 74 ADIP postoperative Verlaufsbeobachtungen nach 6 beziehungsweise 12 Monaten zur Verfügung.

Ergebnisse ADIP wiesen um $\sim 50 \%$ höhere TSH-Werte als KON auf ($2,37 \pm 1,25$ vs. $1,59 \pm 0,75 \mu\text{U/ml}$; $p < 0,0001$). Weiters zeigten sich Korrelationen zwischen TSH und BMI ($R = 0,25$; $p < 0,0001$) sowie Insulinsensitivität ($R = -0,24$; $p < 0,034$). Sechs und 12 Monate postoperativ (Gewichtsverlust $-33,7 \pm 12,6 \text{ kg}$ bzw. $-45,6 \pm 13,5 \text{ kg}$) zeigte sich bei einer Abnahme des TSH um $-0,61 \pm 1,0 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,0001$) und $-0,56 \pm 0,9 \mu\text{U/ml}$ ($p < 0,0001$) im Vergleich zum Ausgangswert kein Unterschied zu den Kontrollen. Gewichtsabnahme und HbA_{1c} -Änderung korrelierten nicht mit der TSH-Konzentration.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion, Body-Mass-Index und Insulinsensitivität. Die postoperative Normalisierung der TSH-Konzentration legt nahe, dass die „latente Hypothyreose“ nicht die Ursache, sondern die Folge der morbid Adipositas ist.

048

Subpopulationen von T-Lymphozyten im Fettgewebe und deren Korrelation mit Entzündungsparametern bei Adipositas

M. Zeyda¹, J. Huber¹, G. Prager², T. M. Stulnig¹
¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III; ²Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

In Tierversuchen wurde kürzlich eine Anreicherung von zytotoxischen und inflammatorischen (Th1) T-Zellen im Fettgewebe bei Adipositas beobachtet. Diese Anreicherung ist zusammen mit einer Reduktion von protektiven regulatorischen T- und Th2-Zellen an der Entstehung der mit Adipositas assoziierten Fettgewebsentzündung und der daraus resultierenden Insulinresistenz beteiligt. Bisher sind nur wenige Daten zu T-Zellen und deren Subpopulationen im humanen Fettgewebe vorhanden. Wir haben in viszeralem und subkutanem Fettgewebe von hochgradig adipösen Patienten ($n = 20$) und alters- und geschlechtsangepassten schlanken und übergewichtigen Kontrollen die Expression von Markergenen, die für T-Zellen bzw. deren Subpopulationen spezifisch sind, ermittelt. Zur Untersuchung einer möglichen Beteiligung der T-Zellen an mit Adipositas assoziierten inflammatorischen Prozessen haben wir die Ergebnisse mit Parametern der systemischen und der Fettgewebsentzündung innerhalb der adipösen Gruppe korreliert. Die Ergebnisse zeigen, dass alle T-Zell-Markergene bei Adipositas signifikant erhöht waren und mit der Fettgewebsentzündung korrelierten. Die relativen Anteile der

zytotoxischen und Th1-Zellen an der Gesamtpopulation waren unverändert, die der regulatorischen und der Th2-T-Zellen in der adipösen Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe waren erhöht. Sowohl die Fettgewebs- als auch die systemische Entzündung korrelierten positiv mit dem Anteil zytotoxischer und Th1-Zellen, aber auch regulatorischer T-Zellen innerhalb der adipösen Patientenpopulation. Diese Resultate weisen auf eine Rolle von T-Zellen und deren Subpopulationen bei der adipositasassoziierten Entzündung hin. Ein Mangel an regulatorischen T-Zellen, wie in Tierversuchen gezeigt, konnte bei der humanen Adipositas aber nicht gefunden werden.

Unterstützt von der Österreichischen Nationalbank (Projekt Nr. 12735) und dem 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission (FP7/2007-2013) unter Vertrag Nr. 201608 (an T. M. S.).

049

Testosteronstatus von Männern mit Hüftgelenksnaher Fraktur und Überleben

E. Zwettler¹, H. Eichbauer¹, E. Lehner¹, J. Varga², D. Kritsch¹, M. Kara¹, P. Plasenzotti¹, W. Scharf¹, K. Klaushofer¹

¹4. Med.Abt. u. Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie Hanusch-Krankenhaus und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA; ²Unfallchirurgische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Hintergrund Männer mit Hüftgelenksnahen Frakturen weisen im ersten Jahr nach Fraktur eine mehr als doppelt so hohe Mortalität wie Frauen auf, obwohl sie im Durchschnitt 4 Jahre jünger sind. Weder die Art der Fraktur noch Komorbiditäten oder Medikamenteneinnahme können diesen Unterschied erklären.

Zweck Beschreibung des Ernährungs- und Testosteronstatus von Männern mit Hüftgelenksnaher Fraktur und Überlebenszeit nach Fraktur.

Methode 2006 wurden im Hanusch-Krankenhaus im Zuge des interdisziplinären Modellprojekts „Sekundärprävention osteoporotischer Frakturen“ Daten von Männern, welche wegen Hüftgelenksnaher Fraktur stationär aufgenommen waren, erhoben und diese 12 Monate nachbeobachtet. Der Ernährungsstatus wurde mit dem AKE-Screening erhoben und mit Anamnese und Laborwerten in eine Datenbank eingegeben.

Ergebnisse 70 Männer mit Hüftgelenksnaher Fraktur, Durchschnittsalter 80,5 Jahre (44,5–97,9). Bei 23 Männern waren Testosteronwerte vorhanden (Durchschnittsalter 84,3 [61–97,2]). Testosteronmangel (< 1,81 ng/ml) bestand bei 16 dieser 23 Männer (70 %). Im untersten Normbereich fanden sich weitere 6 (26,1 %). Nur 1 Mann war in zufriedenstellendem Ernährungszustand, 6 wiesen eine manifeste Mangelernährung, 16 das Risiko für Fehlernährung auf. Bei 16 Männern lag der Gesamteiweißwert < 6 g/dl. Der Durchschnittsbmi betrug 24,3 (19,4–34). Nach 11 Monaten waren 81,2 % der Männer mit Testosteronmangel verstorben, die mittlere Überlebensdauer nach Fraktur betrug 3,5 Monate. Die Gesamtmortalität aller Männer im Modellprojekt lag bei 40 %.

Diskussion Männer mit Testosteronmangel wiesen im Vergleich zur Gesamtsterblichkeit eine mehr als doppelt so hohe Mortalität auf. Fast alle Männer mit Testosteronmangel wiesen das Risiko für bzw. eine manifeste Mangelernährung auf. Es bleibt in prospektiven Studien zu prüfen, ob Testosteronmangel allein oder in Kombination mit Mangelernährung den deutlichen Geschlechtsunterschied in der Sterblichkeit nach Hüftgelenksnahen Frakturen erklärt.

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](#)