

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

News-Screen

Maier C

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (4), 38-40*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

News-Screen

C. Maier

■ Weight Loss after Therapy of Hypothyroidism Is Mainly Caused by Excretion of Excess Body Water Associated with Myxoedema

Karmisholt J et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 [Epub ahead of print].

Abstract

Context: In hypothyroidism, resting energy expenditure (REE) is reduced and weight gain is common. Physical activity contributes to the total daily energy expenditure, and changes in physical activity might contribute to hypothyroid-associated weight changes.

Objective: The objective of the present study was to evaluate mechanisms involved in body weight changes associated with hypothyroidism.

Design, Setting, and Participants: We conducted a 1-yr controlled follow-up study on outpatients newly diagnosed with hypothyroidism ($n = 12$) and a euthyroid measurement control group ($n = 10$).

Main Outcome and Interventions: Changes in body mass and composition (dual-energy x-ray analysis scan), REE (indirect calorimetry), and spontaneous physical activity (pedometers and two different questionnaires) were studied before and after 12 months of L-T4 therapy or observation (control group).

Results: TSH changed from 102 (85) to 2.2 (2.1) mU/liter mean (SD) and free T4 from 4.5 (2.1) to 18 (3.3) pmol/liter after 1 yr of treatment. Body weight decreased from 83.7 (16.4) to 79.4 (16.0) kg ($P = 0.002$) due to change in the lean mass subcompartment only ($P = 0.001$) because fat and bone mass was virtually unchanged. Significant increase was observed in REE and in physical activity measured with questionnaires but not measured as daily steps. No significant changes were observed in the control group.

Conclusion: L-T4 therapy of hypothyroidism associated with significant decrease in body weight and increase in REE. Physical activity measured with questionnaires increased significantly, but not number of daily steps. Despite changes in REE and body weight, fat mass was unchanged during the study. We propose that total body energy equilibrium is maintained during treatment of hypothyroidism and that weight loss observed during such treatment is caused by excretion of excess body water associated with untreated myxoedema.

minderter spontaner Aktivität führen, weiters kommt es zu einer Akkumulation von wasserbindenden Glykosaminoglykanen im Rahmen des Myxödems. Jeder dieser Faktoren könnte für eine Gewichtsveränderung im Rahmen der Hypothyreose sowie ihrer Therapie verantwortlich sein.

Ziel dieser Studie war, die Mechanismen zu untersuchen, die unter Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie zur Gewichtsveränderung führen. Es wurden 12 Patienten (m:w 6:6) mit einer TPO-Ak-positiven manifesten Hypothyreose (TSH zu Studienbeginn: 102 ± 85 mU/l, fT4 4,5 [entspricht 0,35 ng/dl] $\pm 2,1$ pmol/l, angegeben sind Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) in die Studie eingeschlossen. Abgesehen von den Hormonwerten wurde Körperzusammensetzung mit „dual energy x-ray analysis“ (DEXA), „resting energy expenditure“ (REE) mittels indirekter Kalorimetrie, sowie Marker der körperlichen Aktivität (2 verschiedene Fragebögen, Schrittzähler) erhoben.

Nach einem Jahr fanden sich bei der Kontrolle

1. ein Gewichtsverlust von im Mittel 4,3 kg (das Ausmaß korrelierte mit der initialen Höhe des TSH),
2. keine signifikanten Änderungen der Fettmasse ($28,1 \pm 10$ kg vs. $27,8 \pm 8,82$ kg; $p = 0,7$),
3. eine signifikante Abnahme der „lean body mass“ ($52,5 \pm 11,6$ vs. $48,5 \pm 12$ kg; $p = 0,001$),
4. eine signifikante Änderung der „resting energy expenditure“ (REE) (von $1320 \pm 244,1$ auf $1460 \pm 256,2$ kcal/24 h; $p = 0,004$),
5. eine signifikante Änderung der in den Fragebögen angegebenen körperlichen Aktivität (Anstieg des Scores von $41,5 \pm 8,38$ auf $48,2 \pm 12,1$; $p = 0,025$ bzw. $43,9 \pm 9,29$ auf $48,8 \pm 8,65$; $p = 0,034$), aber nicht der mit dem Schrittzähler erhobenen täglichen Schrittzahl (6594 ± 2065 vs. 7399 ± 3138 Schritte/Tag; $p = 0,55$).

Die Autoren schließen, dass der wesentliche Mechanismus der Gewichtsabnahme bei diesen Patienten der Verlust von Wasser durch die Rückbildung des Myxödems gewesen sein müsste. Da die REE signifikant anstieg (der mittlere Anstieg betrug immerhin 215 kcal/24 h, was in 6 Monaten der Verbrennung von 4,4 kg Fettgewebe entspräche), gehen die Autoren davon aus, dass es zu einem kompensatorischen Anstieg der Energiezufuhr gekommen wäre. Insgesamt, so schlussfolgern sie, bleibt auch unter Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie das Gleichgewicht von Energiezufuhr und -verbrauch erhalten.

Eine manifeste Hypothyreose führt oft zu einer Gewichtszunahme, auch im Bereich der normalen Schilddrüsenfunktion gibt es eine Korrelation zwischen TSH und Body-Mass-Index (BMI). Schilddrüsenhormone sind wichtige Determinanten der basalen metabolischen Rate, Hypothyreose kann zu ver-

Relevanz für die Praxis

Schilddrüsenhormon scheint auch dann, wenn ein klinisch relevanter vorbestehender Mangel ausgeglichen wird, nicht zu einer Fettverbrennung zu führen.

■ Insulin Signaling to the Glomerular Podocyte Is Critical for Normal Kidney Function

Welsh GI et al. *Cell Metab* 2010; 12: 329–40.

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of renal failure in the world. It is characterized by albuminuria and abnormal glomerular function and is considered a hyperglycemic "microvascular" complication of diabetes, implying a primary defect in the endothelium. However, we have previously shown that human podocytes have robust responses to insulin. To determine whether insulin signaling in podocytes affects glomerular function in vivo, we generated mice with specific deletion of the insulin receptor from their podocytes. These animals develop significant albuminuria together with histological features that recapitulate DN, but in a normoglycemic environment. Examination of "normal" insulin-responsive podocytes in vivo and in vitro demonstrates that insulin signals through the MAPK and PI3K pathways via the insulin receptor and directly remodels the actin cytoskeleton of this cell. Collectively, this work reveals the critical importance of podocyte insulin sensitivity for kidney function.

Das erste Anzeichen für eine diabetische Nephropathie ist die Mikroalbuminurie als Zeichen einer Störung der glomerulären Permeabilitätsbarriere. Die gängige Hypothese besagt, dass dies in erster Linie eine Folge der Mikrovasculopathie im Rahmen der Hyperglykämie ist. Allerdings tritt Mikroalbuminurie auch bei normoglykämischen insulinresistenten Patienten auf. Weiters gibt es Hinweise, dass die Podozyten, nicht aber die Endothelzellen des Glomerulums, insulin sensitiv sind und Glukose via Translokation von GLUT1- und GLUT4-Transportern absorbieren können. Genug Anhaltspunkte für diese Arbeitsgruppe, Knock-out-Mäuse zu generieren, die spezifisch den Insulinrezeptor in den glomerulären Podozyten nicht exprimieren. Diese Mäuse erscheinen initial gesund und haben mit 8 Wochen gleiche Größe und Gewicht wie ihre Kontroll-Gefährten, sie waren zu diesem Zeitpunkt normoglykäm und normoinsulinäm. Auch die Nierengröße war nicht unterschiedlich von den Kontrollen. Die Albuminurie beginnt allerdings schon in einem Alter von 5 Wochen, zu diesem Zeitpunkt kann man als einzige Auffälligkeit einen Verlust der Struktur der Podozytenfüße nachweisen. Mit 8 Wochen findet sich bereits eine Podozytenapoptose. 13 Wochen alte Knock-out-Mäuse zeigen histologische Anzeichen einer diabetischen Nephropathie wie verdickte Basalmembranen, Glomerulosklerose, Typ-IV-Kollagen-Ablagerungen, also in Summe eine vermehrte glomeruläre Matrix. Die Zellen scheinen zu versuchen, den Verlust der Insulinrezeptoren zu kompensieren, indem vermehrt der IGF1-Rezeptor exprimiert wird.

Die Autoren konnten in weiterer Folge im murinen und auch humanen Zellkulturmodell zeigen, dass in glomerulären Zellen Insulin sowohl den PI3-Kinase- als auch den MAPK-Pathway aktiviert, und dass diese Aktivierung über den Insulin-

rezeptor erfolgt. Als Effekt kommt es zu einer Remodellierung des Aktin-Zytoskeletts der Podozyten, sodass die Beweglichkeit der Füße verändert wird.

Die Autoren spekulieren dass die physiologische Relevanz dieses Mechanismus darin bestehen könnte, den postprandial erhöhten Filtrationsbedarf abzudecken.

Relevanz für die Praxis

Direkte Zellschäden der Podozyten können histologische Veränderungen an der glomerulären Basalmembran hervorrufen, diese können durch defektes Insulin-Signalling entstehen, sodass anscheinend neben der Hyperglykämie und konsekutiven Mikroangiopathie auch die Insulinresistenz eine Rolle bei der Entstehung der diabetischen Nephropathie spielt. Therapeutisch stellt sich die Frage, ob eine Verbesserung der Insulinsensitivität systemisch bzw. spezifisch in den Podozyten mithelfen könnte, die Entstehung einer diabetischen Nephropathie zu vermeiden.

■ Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study

Vanky E et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 [Epub ahead of print].

Abstract

Context: *Metformin is widely prescribed to pregnant women with polycystic ovary syndrome (PCOS) in an attempt to reduce pregnancy complications. Metformin is not approved for this indication, and evidence for this practice is lacking.*

Objectives: *Our objective was to test the hypothesis that metformin, from first trimester to delivery, reduces pregnancy complications in women with PCOS.*

Design and Setting: *We conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study at 11 secondary care centers.*

Participants: *The participants were 257 women with PCOS, in the first trimester of pregnancy, aged 18–42 yr.*

Intervention: *We randomly assigned 274 singleton pregnancies (in 257 women) to receive metformin or placebo, from first trimester to delivery.*

Main Outcome Measures: *The prevalence of preeclampsia, gestational diabetes mellitus, preterm delivery, and a composite of these 3 outcomes is reported.*

Results: *Preeclampsia prevalence was 7.4 % in the metformin group and 3.7 % in the placebo group (3.7 %; 95 %-CI: -1.7–9.2) (P = 0.18). Preterm delivery prevalence was 3.7 % in the metformin group and 8.2 % in the placebo group (-4.4 %; 95 %-CI: -10.1–1.2) (P = 0.12). Gestational diabetes mellitus prevalence was 17.6 % in the metformin group and 16.9 % in the placebo group (0.8 %; 95 %-CI: -8.6–10.2) (P = 0.87). The composite primary endpoint prevalence was 25.9 and 24.4 %, respectively (1.5 %; 95 %-CI: -8.9–11.3) (P = 0.78). Women in the*

metformin group gained less weight during pregnancy compared with those in the placebo group. There was no difference in fetal birth weight between the groups.

Conclusions: Metformin treatment from first trimester to delivery did not reduce pregnancy complications in PCOS.

Metformin wird im Rahmen der Therapie des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) zur Verbesserung der Insulinresistenz und Hyperandrogenämie eingesetzt, letzteres auch im Kontext einer Kinderwunschbehandlung (oft in Kombination mit eisprungfördernder Behandlung z. B. mit Clomifen).

Diese Studie ging der Frage nach, ob eine Metformin-Therapie bei PCOS-Patientinnen über das erste Trimenon hinaus geeignet ist, Schwangerschaftskomplikationen (die bei PCOS vermehrt auftreten) zu vermindern bzw. Fehlgeburten zu vermeiden, wie das die Ergebnisse mehrerer retrospektiver Auswertungen und nicht-randomisierter Studien nahegelegt haben.

Es wurden insgesamt 274 Schwangerschaften (bei 258 Frauen mit PCOS) eingeschlossen, zum Zeitpunkt des Studienbeginns mindestens 7 Tage nach der letzten Metformin-Einnahme, in der 5.–12. Schwangerschaftswoche. Bei einer Patientin wurde ein 21-Hydroxylase-Mangel zu diesem Zeitpunkt neu diagnostiziert (sie wurde exkludiert). Metformin wurde zu einer Enddosis von 2000 mg/d auftitriert, 136 Patientinnen erhielten Metformin und 138 Placebo. Die Studie war kalkuliert, um in 2 Gruppen mit je 152 Patientinnen mit 90 % Power einen 25%igen Unterschied im Auftreten von insulinpflichtigem Gestationsdiabetes bzw. einer Frühgeburt zu entdecken, das Rekrutierungsziel wurde also nicht ganz erreicht.

In der Verumgruppe beendeten 4 Patientinnen die Studie nicht, in der Placebogruppe 8 (zu viele Kontrollen, lange Anfahrtswege); nur in der Placebogruppe kam es zu einem Früh- bzw. 2 Spätaborten. Keine Teilnehmerin beendete die Studie wegen einer Nebenwirkung vorzeitig.

- Präeklampsie entwickelten in der Metformin-Gruppe 10 und in der Placebogruppe 5 Patientinnen
- Frühgeburtslichkeit: 5 (Metformin), 11 (Placebo)
- Gestationsdiabetes 22 (Metformin), 21 (Placebo)

Alle diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

- Patientinnen in der Metformin-Gruppe nahmen im Schnitt um 2,2 kg weniger an Körpergewicht zu als die Kontrollgruppe ($p = 0,001$).
- Keine Unterschiede fanden sich hinsichtlich Blutdruck, Herzfrequenz, Geburtsdauer oder -art.
- Ebenso fanden sich keine Unterschiede in Länge oder Gewicht der Babies, im Apgar-Score, beim umbilikalen pH und Plazentagewicht.

Es wurde eine *Post-hoc*-Analyse durchgeführt, einerseits in den Subgruppen mit BMI < und > 30 kg/m² (hier fanden sich ebenfalls keine Unterschiede in einer der Subgruppen), und andererseits in der Subgruppe jener Frauen, die die NIH-Kriterien für PCOS erfüllten (chronische Anovulation plus Hyperandrogenismus anstatt 2 der 3 Kriterien Anovulation, Hyperandrogenismus, polyzystische Ovarien); in dieser Subgruppe fand sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich Frühgeburtslichkeit ($p = 0,04$).

Die Autoren schlussfolgern, dass – wenn überhaupt – nur manche Frauen mit PCOS von einer durch die Schwangerschaft fortgeführten Therapie profitieren und dass sich diese Therapie jedenfalls nicht eignet, um dem Auftreten von Gestationsdiabetes in dieser Patientinnengruppe vorzubeugen.

Relevanz für die Praxis

Die Verschreibung von Metformin während der gesamten Schwangerschaft für PCOS-Patientinnen ist nach diesen Daten nicht gerechtfertigt.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christina Maier
Klinische Abteilung für Endo-
krinologie und Stoffwechsel
Universitätsklinik für Innere
Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
christina.maier@meduniwien.ac.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



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



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)