

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

16. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel - 12.-13. Mai 2011, Billrothhaus, Wien Abstracts

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (Sonderheft
1), 5-23*

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

16. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel 12.–13. Mai 2011, Billrothhaus, Wien



Abstracts



(in alphabetischer Reihenfolge der Presenting Authors)

001

Women in Academic Medicine

K. Amrein¹, C. Putz-Bankuti¹, A. Amegah-Sakotnik², T. Urbanic³, J. K. Mader¹, D. Wagner⁴, T. R. Pieber¹, I. Zollner-Schwetz¹, A. Fahrleitner-Pammer¹
Depts of ¹Internal Medicine, ²Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, ³Neurology, ⁴Surgery, Medical University of Graz, Austria

Background Although today in many countries > 50 % of all medical students and residents are female, most women prefer clinical careers and part-time occupation to time-consuming careers in research. Still only few women reach high academic positions, such as full professors or editorial board members [1, 2], a phenomenon described as „the leaky pipeline“, the „glass ceiling“, or the „sticky floor“ [3, 4]. In 2009, the highest percentage of women was found in rehabilitation medicine (53.3 %) and the lowest in trauma surgery (10.4 %) [5], however, little is known about their academic input broken down into different specialties.

Methods We identified gender by evaluating first names, aiming to determine the proportion of women contributing to major medical journals in different functions: as chief editors, members of the editorial board, first and senior authors. We chose top-rank journals in different ISI Web of Knowledge Journal Citation Reports categories.

Results 33 % of all first authors were female, compared to 18 % of all senior authors. Seven of 46 editors-in-chief (15 %), and 19 % of all editorial board members were women. There were significant differences between the evaluated categories, with the lowest percentage of female editors in the category „critical care“ (7.4 %), followed by „orthopedics“ (7.6 %). In „endocrinology and metabolism“, we found 39 % female first authors and 22 % female senior authors. The lowest percentage of female authors (first and last) was evident in the category „surgery“ (21 % and 13 %, respectively), followed by „emergency medicine“ (22 % and 15 %, respectively) and „critical care medicine“ (26 % and 14 %, respectively). Female researchers were better represented in „medicine, general & internal“ (30 % and 20 %, respectively), „radiology“ (35 % and 17 %, respectively), „clinical neurology“ (39 % and 17 %, respectively), and „anaesthesiology“ (39 % and 24 %, respectively).

Conclusions Women contribute less to major medical journals, although there is a great variety between the journals and categories analysed. Further research should investigate the underlying causes contributing to this disparity and assess possible strategies to encourage women in their academic advancement.

References:

1. Keiser J, Utzinger J, Singer BH. Gender composition of editorial boards of general medical journals. *Lancet* 2003; 362: 1336.
2. Heckenberg A, Druml C. Gender aspects in medical publication – the Wiener Klinische Wochenschrift. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 141–5.
3. Tesch BJ, Wood HM, Helwig AL, et al. Promotion of women physicians in academic medicine. Glass ceiling or sticky floor? *JAMA* 1995; 273: 1022–5.
4. Kautzky-Willer A. Science & gender: vision and mission. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 123–5.
5. Oswald B. Frauen in der Medizin – Karriere ohne Knick? *Österreichische Ärztezeitung* 10.11.2010. <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-21-10112010/frauen-in-der-medizin-karriere-ohne-knick.html> [gesehen 04.04.2011].

002

Moxibustion Warning for Diabetic Patients

K. Amrein, H. Worm, G. Köhler, J. K. Mader, T. Pieber, A. Fahrleitner-Pammer
Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Background Moxibustion is a Traditional Chinese therapy akin to acupuncture. It involves heating acupuncture points by burning mugwort (*Artemisia vulgaris*), a small, spongy herb in order to stimulate circulation. A recognized adverse effect of moxibustion is burn injury [1]. Diabetic patients carry a greater risk because of their often reduced heat and pain sensation as well as an increased susceptibility to infections.

Case Report A 48-year-old man without preexisting conditions presented to our emergency department with fever (39.3 °C) and pain in the left hand clinically attributed to erysipelas (**Fig. 1**). In addition, peculiar plantar burn injuries approximately the size of a 2-Euro coin were noted (**Fig. 2a, b**). These lesions were obviously caused by moxibustion therapy he had recently undergone to cure his fatigue. The skin lesions needed repetitive plastic surgical treatment. A full medical examination led to the diagnosis of preexisting diabetes mellitus (DM) with advanced complications including polyneuropathy, retinopathy, and nephropathy.

Discussion Polyneuropathy, especially distal symmetric polyneuropathy, is well recognised as a late sequel of diabetes mellitus and may cause abnormal thermal thresholds [2]. As a consequence, the feedback of patients to heat applications such as moxibustion may be abnormal, thus causing burns. DM also predestines to skin infections [3]. Moxibustion may decrease the barrier function of the skin and thus facilitate invasion of bacteria or fungi. Our case suggests that moxibustion may cause severe complications in diabetic patients and should therefore be avoided.



Figure 1: Amrein et al. (002). Erysipelas of the left hand.



Figure 2a, 2b: Amrein et al. (002). Burns caused by moxibustion of classic acupuncture points.

References:

1. Park JE, Lee SS, Lee MS, et al. Adverse events of moxibustion: a systematic review. *Complement Ther Med* 2010; 18: 215–23.
2. Obrosova IG. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 638–47.
3. Wang YR, Margolis D. The prevalence of diagnosed cutaneous manifestations during ambulatory diabetes visits in the United States, 1998–2002. *Dermatology* 2006; 212: 229–234.

003

Messung des Elastizitätsmodulus der Knochenmatrix: Kombination von Ultraschall- und Rückstreuungselektronen-Rasterelektronenmikroskopie

S. Blouin¹, S. Puchegger², K. Klaushofer¹, P. Roschger¹

¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien; ²Dynamik Kondensierter Systeme, Fakultät für Physik, Universität Wien, Österreich

Die Bestimmung des Elastizitäts- (E-) Modulus von Knochen auf der Materialebene ist von hohem klinischem Interesse, besonders um das Frakturrisiko von Patienten besser abschätzen zu können. Bis jetzt war das nur mit zeitaufwendigen Nanoindentierungsexperimenten möglich. Die akustische Rasterelektronenmikroskopie („scanning acoustic microscopy“ [SAM]) benutzte bisher nur die Amplitude der reflektierten Schallwelle, die Informationen über die akustische Impedanz des Knochens lieferte. Eine Extrahierung des E-Modulus dieser Daten erwies sich aber als schwierig und problematisch.

In dieser Arbeit zeigen wir, dass mithilfe von Wegzeitmessungen der Schallimpulse, die von der Oberfläche und Unterseite der Proben kommen, die lokale Schallgeschwindigkeit im Knochenmaterial bestimmt werden kann. Aus diesen Daten lässt sich dann mit der Formel:

$$E = \frac{V_l^2 \times \rho \times 2(1+\nu)^2}{(\nu^2 - 1)}$$

V_l : Longitudinalgeschwindigkeit, ρ : Dichte,
 ν : Poisson's Zahl (Annahme 0,3)

der E-Modulus einfach berechnen, wenn zusätzlich noch die Materialdichte bekannt ist. Diese wird mit Rückstreuungselektronen-Methode im Rasterelektronenmikroskop ermittelt.

Osteonaler Knochen wurde in Methylmethacrylat eingebettet. Ein 30 µm dicker Knochenschliff wurde poliert. Die Probe wurde mit einem SAM (SASAM, kibero-GmbH, Saarbrücken, Deutschland) mit einer 400-MHz-Linse in „pulse mode“ untersucht. Die Signale wurden mit einer Zeitauflösung von 125 ps aufgenommen. Bilder von Schallwellengeschwindigkeiten mit einer Auflösung von 22 µm wurden aufgezeichnet und mit denen der Materialdichte kombiniert. In der analysierten Probe konnten wir den E-Modulus für Osteoid (11,929 GPa, V_l : 3349 m/s, ρ : 1432 kg/m³), für ein Osteon (25,305 GPa, V_l : 4255 m/s, ρ : 1882 kg/m³) und für interstitiellen Knochen (41,175 GPa, V_l : 5099 m/s, ρ : 2132 kg/m³) messen.

004

Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Randomised Controlled Trial in Healthy Humans

G. Bock, J. K. Mader, B. Prietl, C. Neuper, S. Pilz, B. Obermayer-Pietsch, T. R. Pieber
Dept for Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Austria

Background Vitamin D (vitD) deficiency is a serious public health issue that affects the whole population. Establishing the optimal vitD requirements is vital in order to prevent vitD deficiency. However, the safety of high-dose vitD supplementation is still a matter of concern in discussions regarding vitD dose recommendations.

Design/Methods Healthy non-diabetic subjects were randomized to 3 monthly applications of 140,000 IU vitD₃ or placebo in a double-blind setting. Subjects were evaluated for safety, efficacy, and

effectiveness with 25(OH)D, PTH, serum calcium, creatinine, phosphor, and urine calcium, all measured using standardized methodology.

Results Of the 60 subjects enrolled in the study, 57 volunteers completed 4 visits. 71 % had insufficient and deficient 25(OH) D levels with no group differences at baseline for 25(OH)D (25.6 ± 10.8 ng/ml). The mean 25(OH)D levels after 3 months increased significantly in the treatment group (55.1 ± 18.1 ng/ml) ($p < 0.001$) and were higher ($p < 0.001$) in comparison to placebo (21.1 ± 9.8 ng/ml). Throughout the study, there were no differences between the 2 groups on any safety measures. Not a single adverse event was attributed to vitD supplementation.

Conclusions A short-time high-dose vitD supplementation of 140,000 IU 25(OH)D/month for healthy subjects was safe and effective in achieving vitD sufficiency without any vitD-related side effects.

005

Auswirkungen des mütterlichen Stoffwechsels auf den kindlichen Glukose- und Lipidmetabolismus 4–9 Jahre nach Schwangerschaft mit Gestations-Diabetes mellitus

L. Bozkurt¹, C. S. Göbl², B. Ram³, Y. Winhofer¹, G. Pacini², E. Schober², A. Kautzky-Willer¹

¹Unit für Gender Medicine, Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; ²Univ.-Klinik für Frauenheilkunde; ³Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; ⁴Metabolic Unit, Institute of Biomedical Engineering, National Research Council, Padova, Italy

Einleitung Für Nachkommen aus Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes konnte eine erhöhte Prävalenz von Übergewicht und Glukosetoleranzstörungen gezeigt werden. Eine direkte metabolische Assoziation maternalen und kindlicher Werte wurde bislang nur unzureichend untersucht und ist daher Ziel dieser Studie.

Methodik In einer prospektiven Studie wurden 28 Frauen 3–6 Monate nach vorausgegangener Schwangerschaft mit Gestations-Diabetes mellitus (GDM) rekrutiert und einer detaillierten metabolischen Charakterisierung mit Routinelaboruntersuchungen und oralem Glukosetoleranztest (OGTT) unterzogen. An den Kindern dieser Mütter ($n = 28$, ♂:♀: 14:14) wurden 4–9 Jahre nach Entbindung laborchemische und biometrische Daten erhoben. Zusätzlich wurde ein 2-h-OGTT bei allen Kindern durchgeführt und Plasmakonzentrationen von Adiponektin gemessen.

Ergebnisse Eine Korrelationsanalyse zeigte signifikante Assoziationen im Lipidprofil zwischen GDM-Müttern und deren Kindern (Gesamt-Cholesterin: $r_s = 0,53$; $p = 0,006$; LDL-Cholesterin: $r_s = 0,52$; $p = 0,007$; Non-HDL-Cholesterin: $r_s = 0,63$; $p = 0,001$; HDL-Cholesterin: $r_s = 0,41$; $p = 0,043$). Mit Ausnahme von γ -GT ($r_s = 0,27$; $p = 0,202$) wurden in Bezug auf Leberparameter ähnlich starke Korrelationen beobachtet (AST: $r_s = 0,53$; $p = 0,008$; ALT: $r_s = 0,44$; $p = 0,009$). Keine signifikanten Assoziationen fanden sich indes bei Parametern des Glukosestoffwechsels (HbA_{1c}, Nüchterninsulin, Nüch-

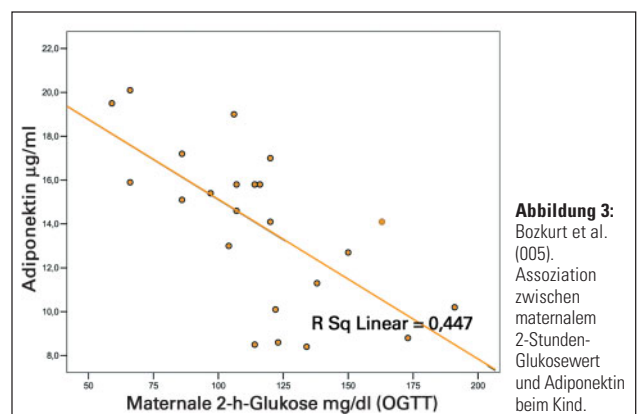


Abbildung 3: Bozkurt et al. (005). Assoziation zwischen maternalem 2-Stunden-Glukosewert und Adiponektin beim Kind.

ternglukose, 2-Stunden-Glukose während OGTT). Hingegen zeigte sich der maternale 2-Stunden-Glukosewert aus dem OGTT als bester linearer Prädiktor für niedriges Adiponektin beim Kind ($\beta = -0,073$, $R^2 = 0,447$; $p < 0,001$, **Abb. 3**). Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Adjustierung für Geschlecht und Alter des Kindes signifikant.

Zusammenfassung Unsere Daten bestärken die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen maternalem und kindlichem Stoffwechsel über epigenetische Faktoren. Maternale Glukosestoffwechselstörungen spiegeln sich am stärksten in niedrigeren Adiponektinwerten des Kindes. Dies könnte auf eine erhöhte Suszeptibilität dieser Kinder für spätere metabolische Störungen deuten.

006

Das polyzystische Ovar-Syndrom: Ein „Frauenproblem“ über Generationen

V. Bubala¹, E. Wehr¹, V. Schwetz¹, O. Trummer¹, S. Hiessberger², S. Petritsch², A. Stüber³, W. Ziemann³, N. Hacker¹, T. R. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²BSM Diagnostica Ges.m.b.H, Wien, Österreich; ³DEMEDITEC Diagnostics Ges.m.b.H, Kiel, Deutschland

Das polyzystische Ovar-Syndrom (PCOS) ist die häufigste hormonelle Störung von Frauen und betrifft mindestens 10 % aller Frauen in Österreich, auch außerhalb des fertilen Alters. Es geht mit erhöhten männlichen Hormonspiegeln und vermehrter Behaarung („Damenbart“), Zyklusstörungen, Eierstockbläschen, unerfülltem Kinderwunsch und Übergewicht einher. Das Risiko für Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und die daraus resultierende Mortalität sind deutlich erhöht. Das Suizidrisiko von PCOS-Frauen ist als bis zu 7-fach erhöht beschrieben worden. Die psychologischen und gesellschaftlich-sozialen Auswirkungen für Betroffene und ihre Umgebung sind beträchtlich.

Mit diesem Projekt unter dem Kurztitel „FEMBar“ wird erstmals untersucht, wie sich über mehrere Generationen PCOS-bedingte Stoffwechselveränderungen sowohl sex- als auch genderspezifisch auswirken und ob weibliche und männliche Verwandte von den genannten Veränderungen betroffen sind.

Über mehrere Generationen werden innovative Speicheltests und hormonelle, metabolische und genetische Untersuchungen, klinische Funktionstests und spezifische Erhebungen mit Fragebögen durchgeführt. Teil der Untersuchung ist auch eine dezentrale Erfassung von Risiken und Steroidmessungen, um eine breitere Untersuchungsmöglichkeit für Betroffene auch abseits der medizinischen Zentren zu ermöglichen.

Aus den laufenden Untersuchungen werden sowohl neue diagnostische Tests für PCOS in verschiedenen Generationen und Altersgruppen, sowie für Männer und Frauen aus PCOS-Familien, als auch neue Aspekte für gezielte neue Therapiestrategien im Sinne einer personalisierten Medizin entwickelt. Für Betroffene und Mediziner aller beteiligten Fachdisziplinen soll so eine verbesserte Wahrnehmung dieses unterschätzten Problems gefördert werden.

007

Die Wirkung von Teriparatid (PTH[1–34]) hinsichtlich der Mineral- und Matrix-Eigenschaften in knochenanbauenden Trabekeln im Anschluss an eine Therapie mit Bisphosphonaten

B. Buchinger¹, S. Gamsjäger¹, H. Dobnig², J. Stepan³, D. Burr⁴, R. Phipps⁵, K. Klaushofer¹, E. P. Paschalis¹

¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch Krankenhaus der WGKK und Unfallklinik Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien; ²Klin. Abt. für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³Institute of Rheumatology, Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ⁴Anatomy and Cell Biology and Dept of Orthopaedic Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana; ⁵Husson University, Bangor, Maine, USA

Die medikamentöse Behandlung von Osteoporose besteht hauptsächlich in der Anwendung von Bisphosphonaten, jedoch gibt es

Bedenken, ob eine längere Suppression der Osteoklasten auch negative Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus hat. Teriparatid (humanes Parathormon [1–34]) konnte in Studien das Frakturrisiko senken und die Anwendung nach einer zuvor erfolgten Gabe von Bisphosphonaten stellt eine therapeutische Option dar. In dieser Arbeit wurden gepaarte Beckenkammbiopsien von 2 Studien mittels Raman-Mikrospektroskopie untersucht. In die Analyse einbezogen wurden aktive knochenanbauende Trabekel (tetrazyklinmarkiert), um zu überprüfen, ob ein vorangegangener Einsatz von Bisphosphonaten den Effekt einer Teriparatid-Therapie hinsichtlich des Mineral-Matrix-Verhältnisses, des relativen Proteoglykangehaltes und der Mineralreife/Kristallinität abschwächt, und zwar unabhängig vom Knochenumbau.

Die erste Studie bestand aus 16 osteoporotischen, postmenopausalen Frauen, die Alendronat (ALN; $n = 8$; 10 mg/Tag oder 70 mg/Woche) oder Risedronat (RIS; $n = 8$; 5 mg/Tag oder 30–35 mg/Woche) für mindestens 24 Monate erhielten und anschließend mit Teriparatid (20 mg/Tag subkutan) für weitere 12 Monate behandelt wurden. In der zweiten Studie erhielten 18 Patientinnen zunächst ALN (10 mg/Tag oder 70 mg/Woche) für durchschnittlich 63,6 Monate, 15 Patientinnen wurden nicht behandelt. Alle Patientinnen erhielten anschließend 20 mg Teriparatid für 24 Monate. Die Ergebnisse zeigen, dass die Teriparatid-Behandlung günstige Veränderungen der Matrix hinsichtlich des Beginns der Mineralisation bewirkt, die Mineralisation erhöht bzw. beschleunigt und die Bildung von weniger reifen Kristallen begünstigt. Weder nach einem noch nach 2 Jahren Teriparatid konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Materialeigenschaften zwischen den Gruppen beobachtet werden, was vermuten lässt, dass eine vorangegangene Bisphosphonat-Therapie den Effekt von Teriparatid auf die Mineral- und Matrix-Eigenschaften nicht negativ beeinflusst.

008

Die 3-jährige Behandlung mit 1× jährlich Zoledronat beeinflusst die Kinetik der Matrixreifung im Knochen bei Patienten mit Osteoporose unabhängig von der Knochenumbaurate

S. Gamsjäger¹, B. Buchinger¹, J. Gasser², E. F. Eriksen³, K. Klaushofer¹, E. P. Paschalis¹

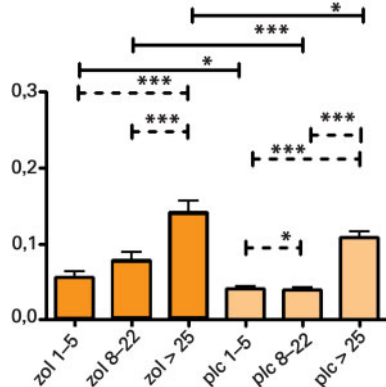
¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallklinik Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich; ²Novartis-Institut für BioMedical Research, Novartis, Basel, Schweiz; ³Hormonlaboratoriet, AUS Aker Universitetssykehus Trondheimsveien, Oslo, Norway

In dieser Arbeit werden Knochenbiopsien aus der klinischen Phase-III-Studie („Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivotal Fracture Trial“ [HORIZON PFT]) und die Auswirkung von Zoledronat (5 mg Zoledronat [ZOL] als Infusion über einen Zeitraum von 3 Jahren) auf die Kinetik der Matrixproduktion im osteoporotischen trabekulären Knochen untersucht. Mittels Raman-Mikrospektroskopie (Sentera, Bruker Optik GmbH, Laser 785 nm, 50× Objektiv) ist es möglich, bestimmte Knochenparameter (Verhältnis Mineral/Matrix, relativer Proteoglykangehalt in Bezug auf das Mineral oder die Matrix und die Mineralreife/Kristallinität) mit einer örtlichen Auflösung von 0,6–1 μm zu analysieren. Tetrazyklinmarkierte Knochenbiopsien (ZOL = 23, Placebo [PLC] = 47) ermöglichen es, an topographischen Lokalisationen vergleichbare Knochenalter zu messen, sodass die Ergebnisse nicht von der Knochenumbaurate beeinflusst werden.

Vergleicht man die ZOL- mit der PLC-Gruppe, steigt das Verhältnis Mineral/Matrix im aktiven trabekulären Knochen signifikant an (**Abb. 4**). Normalisiert man die relativen Proteoglykangehalte mit dem Mineral, findet man einen Unterschied im Zeitraum zwischen 8 und 22 Tagen, während die Normalisierung mit der Matrix keine Unterschiede aufzeigt. Wenn die Mineralreife/Kristallinität in den beiden Gruppen verglichen wird, zeigen beide Gruppen den gleichen Trend. Vergleicht man Knochen ähnlichen Alters beider untersuchter Gruppen (ZOL und PLC), findet man einen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Knochen bei 8–22 Tagen.

Abbildung 4:
Gamsjäger et al. (008).
Verhältnis von Mineral/
Matrix in den beiden
Gruppen (Zoledronsäure-
behandelt [ZOL]; unbehan-
delte Gruppe [PLC]) in den
Anbauzonen des trabeku-
lären Knochens.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$;
**** $p < 0,0001$.



Abschließend kann man festhalten, dass die Behandlung mit Zoledronat eine Auswirkung auf die Kinetik der Matrixproduktion in trabekulärem Knochen, unabhängig von der Knochenumbaurate, aufweist.

009

Frühe Risikofaktoren für Diabetes-Manifestation bei Frauen nach Gestationsdiabetes

C. S. Göbl¹, L. Bozkurt², T. Prikoszovich³, C. Winzer³, G. Pacini⁴, A. Kautzky-Willer²

¹Univ.-Klinik für Frauenheilkunde; ²Unit für Gender Medicine, Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; ³Klin. Abt. für Nephrologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich; ⁴Metabolic Unit, Institute of Biomedical Engineering, National Research Council, Padova, Italy

Einleitung Gestationsdiabetes (GDM) gilt als Vorstufe für manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (DM2), welchem durch rechtzeitige Intervention in Form von regelmäßigen Kontrollen und Änderungen im Lebensstil zuvorgekommen werden kann. Diese Studie soll Unterschiede in metabolischen Parametern bei Frauen nach GDM analysieren sowie prädiktive Marker für die Entwicklung eines späteren DM2 herausarbeiten.

Methodik 110 Frauen mit GDM wurden 3–6 Monate nach ihrer Schwangerschaft rekrutiert und über einen Zeitraum von 10 Jahren nachverfolgt. Zu den jeweiligen Besuchen erfolgte eine umfassende metabolische Charakterisierung. Grenzwerte für das metabolische Syndrom (MS) sowie demographische Parameter wurden im Vergleich mit der Inzidenz von DM2 verglichen.

Ergebnisse Metabolische Parameter, die das MS umschreiben, waren unmittelbar nach erfolgter Index-Schwangerschaft eng mit einer späteren Diabetes-Manifestation assoziiert. Dabei zeigte sich der nach NCEP-ATP-III-Richtlinien empfohlene Grenzwert im Bauchumfang (88 cm) jenem der IDF (80 cm) überlegen. Gestörte Glukosetoleranz im oGTT (IGT, HR: 6,77, 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 2,96–15,45; $p < 0,001$) sowie HDL-Cholesterin < 50 mg/dl (HR: 2,88, 95 %-CI: 1,24–6,67; $p = 0,010$) und Alter > 35 Jahre (HR: 3,06, 95 %-CI: 1,32–7,12; $p = 0,006$) wurden als beste unabhängige Prädiktoren für eine spätere Diabetes-Manifestation identifiziert. Frauen mit zumindest 2 dieser 3 Risikomarker zeigten ein signifikant höheres Risiko für eine spätere Diabetes-Manifestation als solche mit nur einem Risikofaktor (HR: 3,2, 95 %-CI: 1,4–7,7; $p = 0,008$).

Zusammenfassung Diese Studie zeigt einen starken Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern des MS und einer späteren Diabetes-Manifestation bei Frauen unmittelbar nach erfolgter Schwangerschaft mit GDM. Besonders IGT, Dyslipidämie (HDL-Cholesterin < 50 mg/dl) und höheres Alter der Schwangeren (> 35 Jahre) charakterisieren das Patientenkollektiv mit dem höchsten Risiko, welches besonders engmaschig nachkontrolliert werden sollte.

010

Vitamin D und Samenqualität bei Männern

M. Graupp¹, A. Giuliani², T. R. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹, E. Wehr¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin;

²Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund Zusätzlich zu den klassischen Regulatoren reproduktiver Prozesse, den Sexualhormonen, könnte auch Vitamin D eine Rolle in der menschlichen Fortpflanzung spielen. Der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) wurde in Sertoli-Zellen, Leydig-Zellen und Spermatozyten gefunden, was auf einen Einfluss von Vitamin D auf die Spermatogenese schließen lässt. Ziel der Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs von Serum-Vitamin-D-Spiegeln und Samenqualität bei Männern.

Methoden Wir bestimmten Serum-25-Hydroxyvitamin D (25[OH]D), anthropometrische und endokrine Parameter bei 70 Männern. Weiters wurde die Samenqualität hinsichtlich Samenzelldichte, Motilität und Morphologie untersucht.

Ergebnisse Bei 27,9 % der Männer fand sich ein Vitamin-D-Mangel (25[OH]D < 20 ng/ml), 42,6 % hatten eine Vitamin-D-Insuffizienz (25[OH]D 20–29,9 ng/ml) und nur 29,5 % der Männer hatten einen suffizienten Vitamin-D-Status (25[OH]D > 30 ng/ml). Wir fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Samenzelldichte, Motilität und Morphologie bei Männern mit Vitamin-D-Mangel, -Insuffizienz und -Suffizienz. Eine pathologische Samenqualität wurde bei 53,6 % aller Männer festgestellt. Männer mit auffälligem Spermogramm hatten etwas niedrigere 25(OH)D-Spiegel als Männer mit normalen Spermogramm (25,9 ng/ml vs. 28,6 ng/ml; n. s.).

Conclusio Sowohl der Vitamin-D-Mangel als auch eine schlechte Samenqualität sind häufige Befunde bei österreichischen Männern. Studien mit größeren Fallzahlen zur Klärung des Zusammenhangs von Vitamin D und Samenqualität sind in Planung.

011

Untersuchung der unterschiedlichen Wirkung von Homocystein und β -Aminopropionitril auf die Bildung extrazellulärer Matrix der osteoblastenähnlichen Zelllinie MC3T3-E1 mittels abgeschwächter Totalreflexions- (ATR-) Spektroskopie

N. Hassler, M. Rumpler, R. Thaler, F. Varga, K. Klaushofer, E. P. Paschalis

Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und im Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Extrazelluläre Matrix (ECM) wird von Osteoblasten bevorzugt an die Oberfläche abgegeben, auf der sich die Zellen niedergelassen haben. ECM besteht zu einem großen Teil aus Kollagen, dessen posttranslationale Modifikationen den Beginn der Mineralisierung und die Knochenentwicklung beeinflussen.

Abgeschwächte Totalreflexions- (ATR-) Spektroskopie als eine eigenständige Anwendung der Infrarotspektroskopie wird vermehrt für Untersuchungen oberflächennaher Prozesse angewendet. Die Verwendung einer speziell konstruierten Durchflusskammer mit jeweils unabhängig zugänglicher Referenz- und Probenkammer ermöglichte die Echtzeitbestimmung der Matrixbildungs-kinetik unter dynamischen Kulturbedingungen.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir Zellen der osteoblastenähnlichen Zelllinie MC3T3-E1, die in Gegenwart von Homocystein (Hcys) und Beta-Aminopropionitril (bAPN) im Kulturmedium wuchsen, in Hinblick auf Qualität und Kinetik der produzierten ECM. Absorptionsbanden der gemessenen Spektren, die den Protein- und Proteoglykananteil charakterisierten, wurden ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit Experimenten verglichen, die unter Kontrollbedingungen (ohne Hcys und bAPN) durchgeführt wurden. Während die Profile der Proteinablagerungskinetik ähnlich den Ergebnissen unter Kontrollbedingungen waren, zeigte die Wirkung von bAPN eine verstärkte Inhibierung der Proteinbildung. Die Ge-

samtproteinmenge war nach 12 Tagen bei Hcys um 20 % und bei bAPN um 30 % reduziert.

Abschließend können wir sagen, dass wir den unterschiedlichen Einfluss von Hcys und bAPN auf den Zeitverlauf der ECM-Bildung unter dynamischen Kulturbedingungen zeigen konnten.

Diese Arbeit wurde durch das FWF-Projekt P20646-B11 unterstützt.

012

Relationship of Thyroid Hormones with the Circulating Renin-Angiotensin-Aldosterone System

N. Haucinger¹, A. Tomaschitz¹, S. Pilz^{1,2}, E. Ritz², T. Grammer⁴, K. Amrein¹, A. Meinitzer⁵, B. O. Böhm⁶, W. März^{4,5,7}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Dept of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Dept of Nephrology, University of Heidelberg; ⁴Mannheim Institute of Public Health, Medical Faculty Mannheim, Rupertus Carola University Heidelberg, Germany; ⁵Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; ⁶Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Graduate School of Molecular Diabetology and Endocrinology, Ulm University; ⁷Synlab Centre of Laboratory Diagnostics, Heidelberg, Germany

Background Experimental studies point to a complex cross-talk between thyroid hormones and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). However, evidence for an interaction between thyroid hormones and the RAAS in humans is sparse. We therefore aimed to evaluate the association between thyroid hormones, plasma renin concentration (PRC), and plasma aldosterone concentration (PAC) in a large cohort of patients.

Methods and Results PAC (mean: 99.6 ± 90.2 pg/ml), PRC (mean: 35.1 ± 144.7 pg/ml), thyroid-stimulating hormone (TSH; mean: 1.7 ± 4.1 mU/l), free triiodothyronine (fT3; mean: 4.8 ± 1.4 pmol/l), and free tetraiodothyronine (fT4; mean: 17.6 ± 3.8 pmol/l) levels were determined in 2789 Caucasian patients (31.9 % women; mean age: 62.5 ± 11 years) scheduled for coronary angiography.

We found a positive correlation between PRC and both fT3 ($r = 0.07$; $p < 0.001$) and fT4 ($r = 0.17$; $p < 0.001$) levels, respectively. Similarly, PAC was associated with both fT3 ($r = 0.15$; $p < 0.001$) and fT4 ($r = 0.10$; $p < 0.001$) levels, respectively. Only modest associations were seen between TSH levels and the circulating RAAS.

In multivariate adjusted analyses of covariance, mean PRC and PAC levels increased significantly from fT3 quartile 1 (20.8 and 70.3 pg/ml; $p < 0.001$ for both) to fT3 quartile 4 (27.7 and 88.9 pg/ml; $p < 0.001$ for both), respectively. Multivariate linear regression analyses confirmed fT3 levels as an independent predictor for both PRC and PAC levels, respectively ($p < 0.001$ for both).

Conclusions Our multivariate adjusted analyses demonstrate a consistent association between thyroid hormones and circulating PAC and PRC levels, respectively. Further studies in humans are warranted to elucidate mechanistic pathways for thyroid-induced functional disorders of the RAAS and the development of subsequent cardiovascular damage.

013

Epigenetic Regulation of the Vitamin-D-Degrading Proto-Oncogen 1,25-Hydroxyvitamin D₃ 24-Hydroxylase in Vitro

J. Höbaus, T. Nittke, M. Khorchide, E. Kallay
Institute of Pathology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria

Epidemiological studies suggest an inverse association between colorectal cancer and pre-diagnostic Vitamin D levels. The proto-oncogen 1,25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase (CYP24A1) rapidly degrades the most active Vitamin D metabolite 1,25-dihydroxyvitamin D₃, thereby restricting its pro-apoptotic, anti-tumorigenic, and anti-proliferative effects. Different studies showed an overexpression and gene amplification of CYP24A1 in colorectal tumors.

Methylation of CpG islands in the promoter region can lead to a heritable transcriptional inactivation of a gene. In vitro treatment with methyltransferase inhibitors can circumvent maintenance methylation during mitosis and thereby lead to a consecutive demethylation of the genome. The CYP24A1 promoter region represents a large CpG island, containing both Vitamin-D-responsive elements regulating Vitamin-D-mediated transcription and SP1 elements regulating basal transcription.

Using bisulfite-sequencing, a method developed to assess the presence of methylated cytosines in CpG islands, we found strong differences in methylation patterns of 4 colon cancer cell lines. Treatment with the methyltransferase inhibitor 5-Aza-2'-Deoxycytidine resulted in an up-regulation of CYP24A1 transcription. However, the degree of promoter region methylation did not correlate with basal or Vitamin-D-induced transcription of CYP24A1. The colon cancer cell line Coga1 showed no methylation of the upstream promoter region of CYP24A1, albeit methyltransferase-inhibitor treatment resulted in a strong increase of CYP24A1 transcription.

In summary, the methyltransferase inhibitor-induced up-regulation of CYP24A1 expression in colon cancer cell lines seems to be independent of the methylation status of the upstream promoter region. Recently, at least 4 additional enhancers were reported downstream of the human CYP24A1. The methylation status of these regions remains to be investigated.

014

Langkettige Omega-3-Fettsäuren modulieren Lipidstoffwechsel- und Entzündungsparameter bei hochgradig adipösen Patienten

B. K. Itariu, E. Hochbrugger, M. Zeyda, A. Neuhofer, T. M. Stulnig
Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Adipositas geht mit chronischen Entzündungsprozessen einher, die an der Entstehung von Folgeerkrankungen wie Dyslipidämien, koronarer Herzkrankung (KHK) oder Diabetes mellitus Typ 2 beteiligt sind. Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Ω -3-Familie (hier n-3-PUFA genannt) wirken entzündungshemmend, verbessern in Tierversuchen die Insulinsensitivität und vermindern die Serum-Triglyzeridkonzentration. Eine Behandlung mit n-3-PUFA wirkt sich positiv auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel aus und verringert die systemische Entzündung.

In unserer klinischen Studie wurden 54 hochgradig adipöse Patienten ohne Diabetes randomisiert über 8 Wochen mit 3,6 g/d n-3-PUFA (EPA, DHA) oder mit derselben Menge an Butterfett als Kontrolle behandelt. Serumlipidparameter sowie Entzündungsmarker wurden am Anfang und am Ende der Behandlung untersucht. Analog wurden oGTTs durchgeführt, um Indices der Insulinsensitivität bzw. -resistenz wie HOMA-IR, CLIX, OGIS zu berechnen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels „repeated measures ANOVA“.

Die Interleukin-6-Serumkonzentration sank durch n-3-PUFA-Behandlung signifikant ($-1,3 \pm 0,59$ pg/ml vs. $0,03 \pm 0,33$ pg/ml; $p = 0,04$), jedoch blieb die hsCRP-Konzentration unverändert. Erwartungsgemäß sank die Serumtriglyzeridkonzentration ($-24,12 \pm 5,4$ mg/dl vs. $+10 \pm 13,2$ mg/dl; $p = 0,02$) signifikant, was auf eine akzeptable Compliance hinweist. Keine Unterschiede wurden bezüglich Serum-Cholesterinkonzentration und dessen Subfraktionen nach der Behandlung festgestellt. Bei keinem der untersuchten oGTT-Indices zeigten sich signifikante behandlungsinduzierte Unterschiede zwischen den Gruppen.

Unsere Daten zeigen, dass n-3-PUFA den Lipidstoffwechsel von hochgradig adipösen Patienten verbessern und die systemische Entzündung verringern können. Mögliche günstige Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel waren in dieser Studie nicht nachweisbar, könnten aber eventuell erst nach einer längeren Behandlungsdauer zutage treten.

Unterstützt von der ÖNB (Projekt Nr. 12735) und der Europäischen Kommission (FP7/2007-2013; Grant n° 201608; beide an T.M.S.).

015

Kurzzeitiger Effekt einer Insulintherapie auf Herzfunktion und kardialen Lipidmetabolismus bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Eine Magnetresonanztomographie- (MRT-) und -Spektroskopie- (MRS-) Studie

D. Janković¹, Y. Winhofer¹, M. Krššák², M. Promintzer-Schifferl¹, E. Wohlschläger-Krenn¹, C. H. Anderwald¹, A. Luger¹, M. Krebs¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel; ²Exzellenzzentrum, Hochfeld-MR, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) ist mit einer spezifischen Herzerkrankung, der „diabetischen Kardiomyopathie“, assoziiert, deren Pathophysiologie nicht vollständig aufgeklärt ist. Rezente Studien legen nahe, dass ein vermehrter myokardialer Lipidgehalt eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Erkrankung spielen könnte. Ziel unserer Studie war, zu untersuchen, ob eine Insulintherapie die Herzlipidkonzentration und/oder die Linksventrikelfunktion bei Personen mit DM2 kurzfristig beeinflusst.

Methoden 7 Personen (5 Männer, 2 Frauen; Alter: $56,4 \pm 9,3$ Jahre; BMI: $28,8 \pm 6,5$ kg/m²) mit DM2 wurden im Rahmen eines stationären Settings aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} : $10,5 \pm 1,3$ %) insulinisiert. Alle Teilnehmer unterzogen sich 2× MRT/MRS-Untersuchungen, die jeweils vor und 10 Tage nach Therapiebeginn durchgeführt wurden. Der myokardiale Lipidgehalt wurde mittels Elektrokardiographie- (EKG-) getriggert lokalisierter ¹H-Single-Voxel-MRS in kurzzeitiger Apnoe (15 s) mit interven-trikulärem Septum gemessen. Die linksventrikuläre Funktion wurde mittels dynamischer MR-Bildgebung bestimmt. Auch der intrahepatale Fettgehalt wurde mittels MRS gemessen.

Resultate Nach der 10-tägigen Insulintherapie war die kardiale Lipidkonzentration um das 2,2-Fache des Ausgangswertes angestiegen ($p = 0,03$). Die linksventrikuläre Herzfunktion (Ejektionsfraktion [$+9,5$ %; $p = 0,47$]) und das endsystolische Volumen ($-7,5$ %; $p = 0,55$) blieben unverändert. Weiters konnten wir keine Änderung der intrahepatalen Lipidkonzentration nach der kurzzeitigen Insulingabe feststellen ($-7,7$ % zum Basalwert; $p = 0,37$).

Conclusio Unsere Studie konnte zeigen, dass eine kurzzeitige Insulintherapie zu einem Anstieg der Herzlipide führt. Daher vermuten wir, dass die exogene Insulinzufuhr – zumindest kurzfristig – die Entstehung einer kardialen Steatose begünstigt und somit an dem pathogenen Mechanismus beteiligt sein könnte, der zur diabetischen Kardiomyopathie führt.

016

Prävalenz des Cushing-Syndroms bei morbid adipösen Personen

D. Janković¹, P. Wolf¹, Y. Winhofer¹, M. Promintzer-Schifferl¹, A. Hofer¹, C. H. Anderwald¹, F. Langer², G. Prager², B. Ludvik¹, A. Gessl¹, A. Luger¹, M. Krebs¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel; ²cand. med.; ³Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Rezente Studien über die Prävalenzrate des Cushing-Syndroms (CS) haben gezeigt, dass das CS in manchen Patientengruppen (z. B. bis zu 3,3 % der Personen mit Diabetes mellitus) sehr häufig ist. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Prävalenz des Cushing-Syndroms bei morbid adipösen Personen zu erfassen.

Methoden 446 morbid adipöse Patienten wurden in der Zeit von 07/2007–09/2010 wegen einer geplanten bariatrischen Operation zugewiesen. Bei 353 Patienten (Mittelwert $\pm$ SD; Alter: $39,5 \pm 11,8$ Jahre; BMI: $46,5 \pm 6,4$ kg/m²; Frauen: 80,2 %) wurde ein 1-mg-Dexamethason-Suppressionstest (1-mg-DST) durchgeführt. Bei fehlender Suppressibilität des Serum-Kortisols ($\geq 1,8$ µg/dl) wurde eine leitliniengerechte weitere Abklärung veranlasst.

Resultate Bei 15 Patienten (4,2 %) lieferte der 1-mg-DST auffällige Ergebnisse ($\geq 1,8$ µg/dl). Fünf der 15 Patienten folgten der erneuten Einladung zur Nachkontrolle nicht. Bei den verbleibenden 10 Patienten bestätigte die weitere Abklärung den Verdacht auf ein

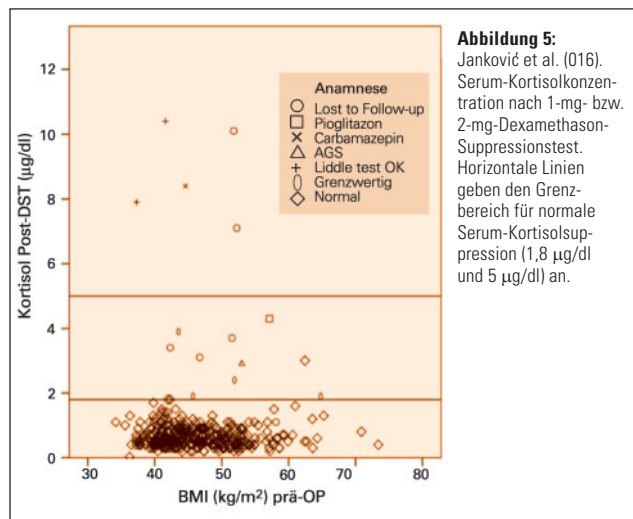


Abbildung 5: Janković et al. (016). Serum-Kortisolkonzentration nach 1-mg- bzw. 2-mg-Dexamethason-Suppressionstest. Horizontale Linien geben den Grenzbereich für normale Serum-Kortisol-suppression (1,8 µg/dl und 5 µg/dl) an.

CS nicht. Die Abbildung zeigt die Serum-Kortisolkonzentrationen nach Verabreichung von 1 mg Dexamethason. Weiters sind die Ergebnisse der weiteren Abklärung bzw. Ursachen für erhöhte Werte wie Medikamenteninteraktionen dargestellt (Abb. 5).

Conclusio Das CS ist bei morbid adipösen Personen sehr selten.

017

Zusammenhang zwischen metabolischem Syndrom und Serum-Kortisolkonzentration bei morbid adipösen Patienten vor und nach bariatrischer Operation

D. Janković¹, P. Wolf¹, Y. Winhofer¹, M. Promintzer-Schifferl¹, A. Hofer¹, C. H. Anderwald¹, F. Langer², G. Prager², B. Ludvik¹, A. Gessl¹, A. Luger¹, M. Krebs¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel; ²cand. med.; ³Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Es gibt Hinweise, dass Patienten mit metabolischem Syndrom (MetS) einen relativen Hyperkortisolismus aufweisen. Aus diesem Grund haben wir den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms (MetS) und der Serum-Kortisolkonzentration bei morbid adipösen Personen untersucht, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben. Zusätzlich konnten wir im Rahmen der 6- und 12-monatigen postoperativen Nachkontrolle die Auswirkungen einer radikalen Gewichtsreduktion auf die morgendliche Serum-Kortisolkonzentration analysieren.

Methoden 446 morbid adipöse Patienten wurden in der Zeit von 07/2007–09/2010 wegen einer geplanten bariatrischen Operation zugewiesen und endokrinologisch evaluiert, um adipositasassoziierte Komorbiditäten auszuschließen. Anhand der „NCEP Adult Treatment Panel-III“-Kriterien wurde das MetS diagnostiziert. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus (DM) wurde mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) bzw. bei einem Cut-off für HbA_{1c} von $\geq 6,5$ % festgestellt.

Resultate Patienten mit MetS (MetS⁺) zeigten im Vergleich zu Patienten ohne MetS (MetS⁻) höhere Serumkortisolwerte (15,2 µg/dl vs. 13,63 µg/dl; $p = 0,02$). Neben den Kriterien für ein MetS unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich des Alters (MetS⁻ 37 Jahre vs. MetS⁺ 41 Jahre; $p = 0,01$) und des Geschlechts (MetS⁻-Frauen 89,9 % vs. MetS⁺-Frauen: 71,1 %; $p < 0,00$). Im postoperativen Follow-up (12 Monate) erreichten die Patienten eine deutliche Gewichtsreduktion (BMI: 46,4 vs. 35,1 vs. 29,8 kg/m²; $p < 0,00$), die mit einem Absinken der Serum-Kortisolkonzentration assoziiert war (14,2 µg/dl vs. 13,1 µg/dl vs. 12,5 µg/dl; $p = 0,03$).

Conclusio Das MetS ist mit einer erhöhten Serum-Kortisolkonzentration vergesellschaftet. Eine radikale Gewichtsreduktion könnte zu einer Verminderung der Serum-Kortisolkonzentration in morbid adipösen Personen führen.

018

Standardized High Throughput LC-MS/MS Steroid Hormone Quantification for Clinical Metabolomics

T. Koal¹, M. Rauh²¹BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Österreich; ²Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

Mass spectrometry-based clinical metabolomics needs standardization of analytical assays to improve future inter-laboratory comparability and has become a successful established technology in clinical-routine laboratories such as for therapeutic drug monitoring (TDM) over the past 10 years. Today, steroid hormones are highly interesting endogenous metabolites in clinical metabolomics. Standardized determination of concentrations of steroid hormones in serum may aid in improvements in the clinical environment, e. g., in vitro fertilisation, diagnosis, and treatment of steroid-related diseases in children and adults. We will present a newly developed high-throughput and standardized steroid LC-MS/MS-based assay intending the quantitative determination of 16 steroids in human serum samples for clinical application.

The steroid metabolites are testosterone, progesterone, cortisol, estradiol (E2), DHEAS androstenedione, 17-OH progesterone, corticosterone, 11-deoxycortisol, estrone (E1), DHEA, 11-deoxycorticosterone, aldosterone, cortisone, etiocholanolone, and androsterone. The assay includes standardized sample preparation and LC-MS/MS analysis in a 96-well plate format. The sample preparation needed to clean up and pre-concentrate the sample is performed by a solid-phase extraction (SPE) procedure in 96-well plate format. 500 µl serum sample volume is needed. Two different elution steps are necessary (first fraction: all steroids except DHEAS, second fraction: DHEAS) for highly pure extraction fractions resulting in minimal matrix effects and improved accuracy. As a result there are 2 subsequent LC-MS/MS runs with a total run time of 22 minutes. Validation data of the assay for human serum will be presented including inter-laboratory comparisons demonstrating the precision, accuracy, stability, and reproducibility of the newly developed standardized assay.

019

Impact of a DPP4 Inhibitor on Liver and Heart Lipid Content and Cardiovascular Risk in Type-2 Diabetic Patients

L. Kosj¹, M. Chmelik², A. Kautzky-Willer¹¹Gender Unit, Dept of Endocrinology and Metabolism; ²Dept of Radiology and Radiodiagnostics, Medical University of Vienna, Austria

Background Increased liver and cardiac fat are common in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2) and associated with an increased risk for liver fibrosis and cardiovascular events. The effect of a DPP-4 inhibitor on the fat contents of the liver and heart has not been evaluated so far.

Methods 40 Patients, ♂:♀ = 20:20, treated at our diabetes metabolic unit at the Medical University of Vienna with gliptins, underwent magnetic resonance spectroscopy before and 6 months after start of therapy with a gliptin. MRT was performed with 3 Tesla Siemens MRT.

Results 40 patients were included, 10 patients completed the study (♂:♀ = 5:5). The mean age was 55.9 ± 7.2 , weight 88.3 ± 17 , BMI 31.6 ± 5.1 kg/m², and duration of diabetes 6 ± 4 years. After 6 months, mean weight loss was 5.1 ± 2.3 kg and -7 ± 3 cm in waist circumference. Systolic and diastolic RR improved significantly: $151.3 \pm 2.6/94.2 \pm 10$ mmHg to $122 \pm 14.4/80.1 \pm 8.9$ mmHg ($p = 0.04$; $p = 0.05$), respectively. HbA_{1c} lowered significantly (8.3 ± 1.5 % to 6.5 ± 0.4 %; $p = 0.004$). Before therapy, patients had increased liver fat 15.3 ± 9.1 %, women significantly higher than men (30.2 ± 2.5 vs 15.3 ± 3.5 ; $p < 0.05$) which significantly decreased in the 10 finished patients to 8.8 ± 4.1 ; $p = 0.0004$, followed by a decrease of cardiac fat of 1.4 ± 0.4 %. The cardiac ejection fraction greatly improved (51.4 ± 2.3 % to 67.1 ± 0.5 %; $p < 0.0001$) as well as the myocardial mass decreased by 10.1 ± 2.4 g.

Conclusion Gliptins are very well-tolerated and lead already after 6 months of therapy to a significant decrease of liver and cardiac fats, improve the heart function, blood pressure, and lead to weight loss where most other oral antidiabetics fail. These preliminary data could indicate gliptins as a first-line therapy of fatty liver with a special focus on cardiovascular function improvement.

020

Genome-Wide Association Study of the Polycystic Ovary Syndrome: Distribution of Promising Gene Variants Associated with Testosterone in the LURIC Cohort

U. Lam¹, E. Wehr¹, N. Schweighofer¹, O. Trummer¹, B. Genser², B. O. Böhm³, B. R. Winkelmann⁴, W. März^{5,6}, T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz; ²BG Statistical Consulting, Graz, Austria; ³Dept of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Diabetes, Ulm University; ⁴Dept of Cardiology, Heart Center, Ludwigshafen; ⁵Dept of Public Health, Social and Preventive Medicine, Mannheim Medical Faculty, University of Heidelberg, Mannheim; ⁶Synlab Center of Laboratory Diagnostics, Heidelberg, Germany

Polycystic ovary syndrome (PCOS) causes hormonal imbalances affecting fertility and metabolic diseases like obesity, type-2 diabetes, cardiovascular problems, and quality of life. A genetic background of the PCOS is supported by affected families. Aim of the study is the detection of new genetic pathways for potential diagnostic and therapeutic targets in PCOS.

The PCOS phenotype definition was based on hormonal and metabolic variables in women in comparison to men. Our genome-wide association study (GWAS) focuses on genetic alterations of a special PCOS phenotype regarding high testosterone levels in female and male Ludwigshafen Risk and Cardiovascular (LURIC) patients.

In total, 908,398 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were generated as GWAS raw data. Those SNPs were analyzed following multiple steps and were annotated with different criteria for autosomal and X chromosome-linked genes, separately, using the WGAViewer software. The significant associations between SNPs at 17 loci in LURIC female and 9 loci in the whole cohort with high levels of testosterone were identified.

With the replication results of these candidate SNPs in our 669 carefully phenotyped PCOS and 410 control subjects, we expect to identify genetic variants contributing to diagnosis and new therapeutic aspects for PCOS prevention and treatment.

021

The Association of Potential Genetic Variants with Polycystic Ovary Syndrome – from Genome Wide Association Study to Clinical Assessment

U. Lam¹, E. Wehr¹, N. Schweighofer¹, O. Trummer¹, B. Genser², A. Griesbacher³, A. Groselj-Strele³, T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹¹Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz; ²BG Statistical Consulting, Graz; ³Center for Medical Research, Medical University of Graz, Austria

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women. It often presents with obesity and insulin resistance, thus predisposing to the development of type-2 diabetes and cardiovascular problems. Family studies in PCOS confirm the importance of genetic factors in PCOS women. This study aims to identify potential roles of novel candidate genes for new diagnostic and therapeutic aspects in PCOS women.

We used the first results of our genome-wide association study (GWAS) for PCOS to replicate potential genetic variants with a possible association to PCOS phenotypes.

Out of our GWAS analyses, existing literature, HapMap database, and selection criteria, we chose for further replication gene variants of disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 12 (ADAM12), which have been implicated in adipogenesis, fertility,

and spermatogenesis; further candidates were the antigen identified by monoclonal antibody Ki-67 (MKI67) involved in β -cell function; and the gene for 40S ribosomal protein S4, X isoform (RPS4X), with roles in gonadal function and autoimmunity of type-2 diabetes.

The effects of intronic variants of the ADAM12 and MKI67 genes and a synonymous coding SNP in the RPS4X gene were investigated in our cohort of 669 examined PCOS and 410 control women. Metabolic and hormonal measurements, special functional, and anthropometric parameters were determined. The overall genotype distribution of these gene variants in PCOS patients and controls was significantly different. In an ANCOVA model, gene variants were seen with some relation to anthropometric parameters. These variants might contribute to PCOS risk in women.

022

Expression Level of the Putative Steroid Receptor NR2E1 in Neuroendocrine Tumors

K. Lampichler¹, A. Ilhan¹, E. Knosp², B. Niederle³, G. Vila¹, L. Wagner¹, A. Luger¹, S. Baumgartner-Parzer¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III; Depts of ²Neurosurgery, ³Endocrine Surgery, Medical University of Vienna, Austria

The anterior pituitary gland is a key regulator of the endocrine system undergoing extensive remodeling in response to metabolic changes (eg, hormone signalling) during lifespan. Multipotent adult stem cells in the mature anterior pituitary serve to generate subsets of all 6 terminally differentiated endocrine cell types of the pituitary gland. Due to their occurrence inside of pituitary tumors a small fraction of those cells could represent tumor stem cells.

The nuclear receptor NR2E1 (also named TLX) is crucial for the stem cells' self-renewing potential and transgenic TLX overexpression causes expansion of neuronal stem cells and initiation of brain tumor formation. In contrast, inhibition of the cascade activated by TLX overexpression prevents the stem cells' exaggerated proliferation.

Since TLX is present in different parts of the human brain, we investigated expression of the TLX receptor in the human pituitary gland and adenomas by qRT-PCR. Of note, out of 16 tumors (GH-secreting n = 3, prolactin-secreting n = 2, non-functioning n = 7, ACTH-secreting n = 4) studied, 7 macroadenomas revealed TLX expression. In contrast, TLX does not seem to play an important role in the formation of neuroendocrine tumors located at other endocrine glands, since only 2 (MTC, parathyroid adenoma) out of 14 tested tumors expressed TLX.

In order to characterize the potential role of TLX in pituitary adenoma formation, further analyses include evaluation of methylation of the TLX gene promoter and immunohistochemical co-staining of TLX with proliferation and stem cell markers in pituitary adenoma sections.

023

Mechanismen und Enantiomerspezifität der insulinotropen Wirkung von Efaroxan: Untersuchungen an perifundierten Langerhans'schen Inseln der Maus

Z. Lehner¹, K. Stadlbauer¹, I. Rustenbeck², V. de Cillia¹, D. Gruber¹, A. Fenzl¹, A. Luger¹, C. Fürsinn¹

¹Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Inst. für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Technische Universität Braunschweig, Deutschland

Efaroxan ist ein Imidazolin mit insulinotroper Wirkung auf pankreatische β -Zellen. Den Enantiomeren des Efaroxan wurde die Stimulation der Insulinfreisetzung über unterschiedliche Wirkmechanismen zugeschrieben: dem (+)-Efaroxan über Antagonismus adrenerger α_2 -Rezeptoren, dem (–)-Efaroxan hingegen über Schließen von K_{ATP} -Kanälen. Um die Wirkungskomponenten von Efaroxan zu differenzieren, haben wir die Effekte gereinigter Enantiomere auf die glukosestimulierte Insulinsekretion der isolierten Langer-

hans'schen Inseln von Mäusen verglichen. Bei Perfusion mit herkömmlichem Krebs-Ringer-Puffer amplifizierten hohe Konzentrationen von Efaroxan die glukosestimulierte Insulinfreisetzung, wobei die beiden gereinigten Enantiomere nicht unterschiedlich wirkten (durch 10 mM Glukose induzierte Insulinfreisetzung, $\text{pg} \times \text{Insel}^{-1} \times 30 \text{ min}^{-1}$; p jeweils vs. Kontrolle: Kontrolle 73 ± 8 ; 250 μM (+)-Efaroxan 348 ± 62 ; $p = 0,02$; 250 μM (–)-Efaroxan 469 ± 48 ; $p = 0,001$; Enantiomerunterschied n. s.). Deutlich geringere Konzentrationen des (+)-Efaroxan wirkten einer Hemmung der Insulinfreisetzung durch einen α_2 -adrenergen Agonisten entgegen, während das (–)-Enantiomer unter den gleichen Bedingungen keinen Effekt hatte (durch 20 mM Glukose induzierte Insulinfreisetzung unter 1 μM UK14,304, $\text{pg} \times \text{Insel}^{-1} \times 30 \text{ min}^{-1}$; p jeweils vs. Kontrolle: Kontrolle 20 ± 24 ; 25 μM (–)-Efaroxan 34 ± 16 ; n. s.; 2,5 μM (+)-Efaroxan 294 ± 22 ; $p < 0,05$; 25 μM (+)-Efaroxan 475 ± 92 ; $p < 0,02$). Dies bestätigt das (+)-Enantiomer als Träger der α_2 -antagonistischen Wirkung. Einer Hemmung der Insulinfreisetzung durch einen K_{ATP} -Kanalöffner konnten beide Enantiomere gleichermaßen, jedoch nur in hohen Konzentrationen entgegenwirken (durch 20 mM Glukose induzierte Insulinfreisetzung unter 250 μM Diazoxid, $\text{pg} \times \text{Insel}^{-1} \times 30 \text{ min}^{-1}$; Kontrolle 14 ± 6 ; 100 μM (+)-Efaroxan 170 ± 6 ; 100 μM (–)-Efaroxan 155 ± 32 ; 250 μM (+)-Efaroxan 828 ± 96 ; 250 μM (–)-Efaroxan 759 ± 143 ; vs Kontrolle jeweils $p < 0,05$, Enantiomerunterschied jeweils n. s.). Die insulinotrope Wirkung von Efaroxan dürfte somit einerseits auf einem α_2 -Antagonismus des (+)-Enantiomers beruhen sowie andererseits auf einem enantiomerunspezifischen Schließen von K_{ATP} -Kanälen. Eine überlegene Wirkung des (–)-Enantiomers wurde im Widerspruch zu Literaturberichten unter keiner experimentellen Bedingung gefunden.

024

Identification of a Novel Gene Essential for Spermatogenesis: CDK16

P. Mikolcevic¹, R. Sigl¹, B. Sohm¹, K. Pfaller², M. Hess², S. Geley¹

¹Division of Molecular Pathophysiology, Biocenter, ²Dept of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University of Innsbruck, Austria

CDK16 (PCTK1) is a member of the cyclin-dependent kinase family but its mode of activation, its substrates and functions are largely unknown. We discovered that cyclin Y (CCNY) can bind to and activate CDK16. Unlike known cyclin-CDK interactions, the binding of CCNY to CDK16 was highly dynamic and involved serine 119 and 153, 2 known phosphorylation sites in the N-terminal extension of CDK16. Murine CCNY and CDK16 were highly co-expressed and interacted with each other in the brain and testis. To investigate the function of CDK16, we generated a mouse strain for conditional deletion of exons encoding the kinase domain of CDK16. Mice lacking CDK16 activity developed normally but male mice were found to be infertile due to a defect in terminal spermatogenesis. Spermatozoa isolated from the epididymis displayed thinning and elongation of the annulus region, which connects the mid- with the main piece of the flagellum. This defect displaced the septin ring distally and caused spermatozoa to become bent, which impaired forward motility. In addition, spermatozoa showed malformation of the head and excess cytoplasm, suggesting that CDK16 activity is required for spermiation. Genetic analysis of infertile men with asthenozoospermia revealed a rare missense mutation in the C-terminal extension, Arg477Pro, which could be associated with human male infertility. In summary, our data suggest that Cdk16 is activated by a cyclin and is essential for the differentiation of spermatozoa.

025

Terminale Niereninsuffizienz bei Kindern verursacht höher mineralisierte Knochenmatrix

K. Nawrot-Wawrzyniak¹, N. Fratzl-Zelman¹, B. Misof¹, P. Roschger¹, P. Messmer¹, M. Pańczyk-Tomaszewska², H. Ziolkowska², K. Klaushofer¹

¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich; ²Dept für Pädiatrie und Nephrologie, Medizinische Universität Warschau, Polen

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) entwickeln renale Osteodystrophie (ROD). Die neue Klassifikation der ROD basiert jetzt auf histomorphometrischen Parametern, die auch Mineralisation mit einschließen (Turnover/Mineralisation/Volumen, TMV-System). 20 Kinder (4–16 a) mit CKD-Stadium 1–4 (n = 2) und terminaler Niereninsuffizienz (n = 18) wurden untersucht. Beckenkammibiopsien (mit schriftlichem Einverständnis der Eltern) wurden histomorphometrisch sowie materialmäßig auf Kalziumgehalt (Knochenmineraldichteverteilung [BMDD]) mittels Rückstreuetelektro-nenabbildung (qBEI) im Rasterelektronenmikroskop analysiert. Folgende Parameter der BMDD-Kurve (häufigste Kalziumkonzentration [Ca_{PEAK}], mittlere Kalziumkonzentration [Ca_{MEAN}], Mineralisationsheterogenität [Ca_{WIDTH}] und Anteil der Hoch- [Ca_{HIGH}] und Niederminalisierung [Ca_{LOW}]) wurden bestimmt und mit Kontrollwerten von gesunden Kindern verglichen.

Basierend auf dem TMV-System wurden folgende ROD-Typen gefunden: adynamische Knochenerkrankung (ABD, n = 5); Osteomalazie (OM, n = 2), normaler Knochen (NB, n = 4), gemischte Knochenläsion (MUO, n = 9) und keine Osteitis fibrosa (OF). Der Knochenumbau (MS/BS) war im Vergleich mit der Kontrollgruppe eher reduziert oder normal. Interessanterweise gab es eine starke Korrelation zwischen MS/BS und allen BMDD-Parametern: Ca_{MEAN}, Ca_{PEAK} und Ca_{HIGH} waren negativ, während Ca_{WIDTH} und Ca_{LOW} positiv korrelierten. Die ABD-Gruppe zeigte die stärkste BMDD-Abweichung verglichen zur Kontrolle: Ca_{MEAN} (+7,4 %; p < 0,001), Ca_{PEAK} (+8,3 %; p < 0,001) und Ca_{HIGH} (+941 %; p < 0,001) waren erhöht, während Ca_{WIDTH} und Ca_{LOW} normal waren. In der MUO-Gruppe war die Abweichung weniger ausgeprägt: Ca_{PEAK} (+4,2 %; p < 0,05), Ca_{LOW} (+41 %; p < 0,05) und Ca_{HIGH} (+444 %; p < 0,01) waren erhöht und Ca_{WIDTH} und Ca_{MEAN} im Normbereich.

Der erhöhte Knochenmineralgehalt in der ABD-Gruppe stimmt gut mit einem reduzierten Knochenumbau und der daraus resultierenden Verlängerung der sekundären Mineralisation überein. Die allgemein starke Korrelation mit Parametern des Knochenumbaus weist darauf hin, dass die BMDD-Abweichungen bei CKD-Patienten primär eher durch ein erhöhtes mittleres Alter des Knochengewebes als durch eine Störung einer Mineralisierung hervorgerufen werden.

026

Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren verringern die Fettgewebekonzentration von inflammatorischen M1-Makrophagen und verbessern die Insulinsensitivität in adipösen Mäusen

A. Neuhofer¹, M. Zeyda¹, B. Legerer¹, B. Itariu¹, B. Wernly¹, T. M. Stulnig¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik f. Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Adipositasinduzierte Fettgewebsentzündung stellt einen wichtigen Link zwischen Körpergewicht und Insulinresistenz dar. Ein wichtiges Charakteristikum für die Fettgewebsentzündung ist die gesteigerte Infiltration von Makrophagen sowie deren Shift von einem antiinflammatorischen M2- zu einem inflammatorischen M1-Phänotyp, welcher eine Vielzahl von inflammatorischen Zytokinen sezerniert. Die Behandlung mit mehrfach ungesättigten langkettigen Ω -3-Fettsäuren (EPA, DHA; hier als n-3-PUFA bezeichnet) führte in einigen Studien zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen zum Teil noch unklar sind. Ziel unserer Studie war es zu analysieren, ob eine Behandlung adipöser Mäuse mit n-3-PUFA die Ratio von M1- und M2-Makro-

phagen im Fettgewebe verändert und dadurch die Fettgewebsentzündung verringert sowie die Insulinsensitivität verbessert.

Genetisch adipöse Mäuse (db/db) und schlanke Kontrollen (db/+) erhielten für 6 Wochen entweder eine fettarme Kontrolldiät oder fettreiche Diäten mit oder ohne n-3-PUFA. Die Insulinsensitivität wurde mittels Insulintoleranztest bestimmt und die Fettgewebsentzündung mittels quantitativer PCR und Durchflusszytometrie (verwendete Makrophagen-Marker: CD11c und CD206) analysiert.

Im Fettgewebe von n-3-PUFA-behandelten adipösen Tieren kam es zu einer signifikanten Verringerung der inflammatorischen M1-Makrophagen (CD11c; p = 0,004), sowie einer Vermehrung von antiinflammatorischen M2-Makrophagen (CD206; p = 0,07), was zu einer signifikanten Verringerung der M1/M2-Ratio führte (p = 0,001). Darüber hinaus war die Genexpression von inflammatorischen Markern (z. B. M α p-1, F4/80) im Fettgewebe signifikant erniedrigt (p $\leq$ 0,002) und die Insulinsensitivität im Insulintoleranztest signifikant verbessert (p = 0,03).

Die Veränderung des vorherrschenden Makrophagentyps im Fettgewebe hin zu antiinflammatorischen M2-Makrophagen könnte wesentlich zur Reduktion der adipositasinduzierten Fettgewebsentzündung und zur Verbesserung der Insulinsensitivität durch n-3-PUFA beitragen.

Unterstützt von der Europäischen Kommission (FP7/2007-2013; Grant-Nr. 201608; T.M.S.)

027

Vitamin D Status and Mortality in Chronic Kidney Disease

S. Pilz^{1,2}, A. Tomaschitz¹, C. Friedl³, K. Amrein¹, C. Drechsler⁴, E. Ritz⁵, B. O. Böhm⁶, T. B. Grammer^{7,8,9}, W. März^{7,8,9}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Dept of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Division of Nephrology, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ⁴Division of Nephrology, Dept of Medicine, University of Würzburg; ⁵Dept of Nephrology, University of Heidelberg; ⁶Division of Endocrinology and Diabetes, Center for Internal Medicine, University Medical Center Ulm; ⁷Mannheim Institute of Public Health, Social and Preventive Medicine, Rupertus Carola University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim; ⁸Synlab Center of Laboratory Diagnostics, Heidelberg, Germany; ⁹Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria

Background Vitamin D deficiency is found in the majority of patients with chronic kidney disease (CKD) and may contribute to various chronic diseases. Current guidelines suggest to correct reduced 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) concentrations in CKD patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m². Whether 25(OH)D levels in these patients are associated with a higher mortality is unclear. This issue was addressed in the present work.

Methods We examined 444 patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. This prospective cohort study includes Caucasian patients without primary kidney disease who were routinely referred to coronary angiography at baseline (1997–2000).

Results During a median follow-up time of 9.4 years, 227 patients died, including 159 deaths from cardiovascular causes. Multivariate adjusted hazard ratios (HR) (with 95 %-CI) in severely vitamin-D-deficient (25[OH]D < 10 ng/ml) compared to vitamin-D-sufficient patients (25[OH]D $\geq$ 30 ng/ml) were 3.79 (1.71–8.43) for all-cause and 5.61 (1.89–16.6) for cardiovascular mortality. Adjusted HR per 10 ng/ml increase in 25(OH)D levels were 0.63 (0.50–0.79) for all-cause and 0.59 (0.45–0.79) for cardiovascular mortality. There was no significant interaction with parathyroid hormone concentrations.

Conclusions Low 25(OH)D levels are associated with increased all-cause and cardiovascular mortalities in CKD patients. These findings support suggestions to correct vitamin D deficiency but whether vitamin D supplementation improves survival remains to be proven in randomized controlled trials.

028

Low Homoarginine Levels Are a Novel Risk Factor for Heart Diseases

S. Pilz^{1,2}, A. Meinertzer³, A. Tomaschitz¹, C. Drechsler⁴, E. Ritz⁵, V. Krane⁴, C. Wanner⁴, B. O. Böhm⁶, W. März^{2,7,8}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Dept of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; ⁴Division of Nephrology, Dept of Medicine, University of Würzburg; ⁵Dept of Nephrology, University of Heidelberg; ⁶Graduate School Molecular Endocrinology and Diabetes, Ulm University; ⁷Synlab Center of Laboratory Diagnostics, Heidelberg; ⁸Mannheim Institute of Public Health, Rupertus Carola University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, Germany

Background Homoarginine is an amino acid which may play a role in nitric oxide and energy metabolism. Low homoarginine concentrations have previously been linked to increased mortality but the underlying mechanisms remain unknown.

Objectives We aimed to investigate whether serum homoarginine levels are associated with myocardial function, energy metabolism, and fatal events.

Design and Patients Homoarginine serum levels were measured in 3305 Caucasian patients referred to coronary angiography at a tertiary care centre in Germany. After baseline examinations (1997–2000), patients were followed up with respect to specific causes of death.

Results Homoarginine correlated positively with angiographic ejection fraction and was inversely associated with N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide and semiquantitative angiographic and echocardiographic measures of left ventricular dysfunction ($p < 0.001$ for all). Parameters of energy metabolism (guanidinoacetate and creatine) were significantly associated with homoarginine ($p < 0.001$ for both). During a median follow-up time of 9.9 years, 991 patients died, including 258 sudden cardiac deaths (SCD), 148 heart failure deaths and 105 fatal myocardial infarctions (MI). Multivariable adjusted Cox proportional hazard ratios (with 95 %-CI) for the first versus the fourth homoarginine quartile were 2.44 (1.60–3.73) for SCD, 3.44 (1.89–6.24) for heart failure deaths, and 3.78 (1.77–8.06) for fatal MI.

Conclusions Homoarginine deficiency is associated with myocardial dysfunction, poor energy metabolism, and a significantly increased risk of fatal cardiovascular events. Further studies are warranted to explore the significance of homoarginine metabolism for risk stratification and treatment of heart diseases.

029

Vitamin D Status and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease: a Meta-Analysis of Prospective Studies

S. Pilz^{1,2}, S. Iodice³, A. Zittermann⁴, W. B. Grant⁵, S. Gandini⁶

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Dept of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ⁴Clinic for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart Centre North Rhine-Westphalia, Ruhr University Bochum, Bad Oeynhausen, Germany; ⁵Sunlight, Nutrition, and Health Research Center (SUNARC), San Francisco, CA, USA

Background Vitamin D deficiency, assessed by low 25-hydroxy-vitamin D (25[OH]D), is highly prevalent among patients with chronic kidney disease (CKD) and is associated with various adverse health outcomes. Whether low 25(OH)D levels in CKD are an independent risk factor for mortality remains to be studied in detail and this was the objective of our work.

Study Design A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.

Setting and Population Patients with CKD.

Selection Criteria for Studies We performed a systematic literature search in MEDLINE, ISI, and EMBASE to identify prospective studies reporting on 25(OH)D levels and mortality.

Predictor 25(OH)D serum concentrations.

Outcome All-cause mortality.

Results Ten studies with an overall sample of 6853 CKD patients were included. Relative risk (with 95 %-CI) of mortality per 10 ng/ml (25 nmol/l) increase in 25(OH)D levels was 0.86 (0.82–0.91) with no indication of publication bias or significant heterogeneity ($I^2 = 15\%$; $p = 0.3$). Summary estimates for CKD cohorts with and without dialysis treatment revealed homogeneous results ($p = 0.9$).

Limitations Results may be limited by heterogeneity, unconsidered confounders, and the observational design of the studies.

Conclusions In conclusion, we found that higher 25(OH)D levels are associated with significantly improved survival in patients with CKD. Whether treatment of low 25(OH)D levels by natural vitamin D supplementation improves survival in CKD remains to be elucidated in randomized controlled trials.

030

Strong Association of Serum- and Glucocorticoid-Regulated Kinase 1 with Peripheral and Adipose Tissue Inflammation in Obesity

M. H. Reiter, G. Vila, F. Kiefer, M. Zeyda, T. M. Stulnig, A. Luger

Clinical Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

The serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 (Sgk1) is an early response target of glucocorticoids that is activated *via* insulin and IGF-1. Sgk1 stimulates GLUT1 and GLUT4 cell surface expression and accelerates intestinal glucose absorption *via* SGLT1. Here we investigate the expression of Sgk1 in human obesity and in diet-induced murine obesity.

Diet-induced obesity in mice is associated with a significant up-regulation of Sgk1 in gonadal adipose tissue. qPCR and immunohistochemistry experiments revealed that Sgk1 expression is highest in the macrophage-rich stromal vascular fraction and lower in adipocytes.

In humans, Sgk1 expression was significantly higher in both omental and subcutaneous adipose tissue of 20 obese patients compared to 20 age- and gender-matched controls. Sgk1 mRNA expression in the subcutaneous adipose tissue correlated with weight, waist circumference, fat mass, CRP, HOMA insulin resistance index, as well as with circulating levels of leptin, IL-6, and MIP-1 α . Multiple regression analysis revealed that weight, waist, CRP, and MIP-1 α levels were independent predictors of Sgk1 expression in adipose tissue.

We further investigated the expression of Sgk1 in peripheral blood mononuclear cells of 8 obese patients versus 8 age- and gender-matched control subjects, finding strongly increased Sgk1 mRNA levels in the PBMCs of obese patients.

In summary, Sgk1 is significantly up-regulated in adipose tissue macrophages and circulating mononuclear cells of obese patients. These data present the first link between Sgk1 and obesity-associated inflammation. The better characterisation of Sgk1 functions in obesity and immunity will help identify potential therapeutical targets in the treatment of obesity.

031

Zusammenhang zwischen Mikrorissen und Osteoklasten-Resorption

M. Rumppler¹, T. Würger¹, P. Roschger¹, E. Zwettler¹, H. Peterlik², P. Fratz³, K. Klaushofer¹

¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus der WGKK und AUVA Unfallkrankenhaus Meidling, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien;

²Fakultät für Physik, Universität Wien, Österreich; ³Abt. für Biomaterialien, Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam, Deutschland

Im Skelettsystem entstehen Mikrorisse im Rahmen von mechanischen Belastungen (Bagateltraumen). Diese werden durch osteoklastäre Resorption entfernt, da ihre Anhäufung zu einer erhöhten Fragilität führen kann. Den Osteozyten wird eine entscheidende Rolle in der Navigation von Zellaktivitäten zugesprochen, aber es stellt sich die Frage, ob Osteoklasten selbst imstande sind, solche Schäden zu erkennen und gezielt darauf zu reagieren – besitzen Osteoklasten eine Toposensitivität?

Um diese Fragestellung zu beantworten, haben wir reine Osteoklasten (isoliert aus humanem peripherem Blut) auf 3 verschiedene mineralisierte Substrate gesetzt: Knochen, gebleichten Knochen und Dentin. Die quantitative Auswertung der Resorption ergab die geringste Resorptionsrate auf Knochen, eine signifikant höhere Resorption auf gebleichtem Knochen und die höchste Resorption auf Dentin. Der Grund für die unterschiedliche Resorption auf diesen 3 mineralisierten Substraten könnte in der Anwesenheit der osteozytären Proteine liegen, die im Knochen zu 100 % vorhanden, im gebleichten Knochen teilweise entfernt sind und im Dentin völlig fehlen.

Deshalb wurden Dentinplättchen für die Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen Osteoklastenaktivität und Mikrorissen verwendet. Die Bildauswertungen und statistischen Berechnungen haben ergeben, dass Mikrorisse nicht die Fähigkeit besitzen, Osteoklasten auf sich zu lenken. Die Osteoklasten zeigten keine gezielte Resorption entlang der Mikrorisse oder anderer feinen Schädigungen, um diese zu entfernen, lassen sich aber durch grobe Rillen in der Knochenstruktur ablenken.

Unsere Daten zeigen, dass Osteoklasten *per se* keine Toposensitivität besitzen und im Falle von gezielter Resorption auf Informationen von anderen Zellpopulationen angewiesen sind.

032

Auswirkungen von Vorfrakturen auf Therapie und Vitamin-D-Status bei Patienten mit osteoporotischer Folgefraktur

E. Sampl¹, H. Dobnig¹, B. Obermayer-Pietsch¹, H. P. Dimai¹, T. Pieber¹, A. Fahrleitner-Pammer¹

Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund Weltweit sind große Defizite in der Therapie der Osteoporose vorhanden. Anhand dieser Untersuchung soll die Auswirkung prävalenter Fragilitätsfrakturen auf Therapieeinleitung und Vitamin-D-Status festgestellt werden.

Methoden Im Rahmen des Osteoporoseprojektes „Fracture Liaison Dienst in der Steiermark“ wurden von Oktober 2009 bis November 2010 744 Patienten (606 Frauen, 138 Männer) mit einer osteoporosetypischen Fraktur erfasst. Bei diesen Patienten wurde das Auftreten von Vorfrakturen und das Vorliegen einer Osteoporosetherapie erhoben, sowie eine Blutabnahme zur Bestimmung osteologischer Parameter durchgeführt.

Ergebnisse Das mittlere Patientenalter betrug $79 \pm 9,6$ Jahre. 439 Patienten (56 %) hatten zumindest eine Vorfraktur in der Anamnese. 191 Patienten (26 %) erhielten zum Evaluierungszeitpunkt eine Kalzium/Vitamin-D-Basistherapie und 123 Patienten (17 %) waren zusätzlich antiresorptiv therapiert. In der Patientengruppe mit Vorfraktur war der Anteil an therapierten Patienten (32 %) im Vergleich zu den Patienten ohne Vorfraktur (16 %) signifikant höher ($p < 0,0001$). Patienten mit einer prävalenten Wirbelkörperfraktur waren

häufiger vortherapiert als Patienten mit Vorfrakturen anderer osteoporosetypischer Lokalisation (47 % vs. 25 %; $p < 0,0001$). Insgesamt lag der 25-Hydroxyvitamin-D- (25[OH]D-) Serumspegel bei 82 % < 30 ng/ml und 64 % hatten 25(OH)D-Serumspegel < 20 ng/ml. Es zeigte sich kein Unterschied im Vitamin-D-Serumspegel zwischen Patienten mit und ohne Vorfraktur. Von den insgesamt 123 antiresorptiv therapierten Patienten zeigten 18 % 25(OH)D-Serumspegel < 20 ng/ml, 36 % 25(OH)D-Serumspegel zwischen 20 und 29,9 ng/ml und nur 46 % 25(OH)D-Serumspegel ≥ 30 ng/ml.

Schlussfolgerung Trotz der hohen Rate an prävalenten Frakturen liegt der Anteil der therapierten Patienten < 20 %. Erschreckend ist der eklatante Vitamin-D-Mangel, sogar im Segment derer, die eine antiresorptive Therapie erhalten, welche laut Indikation eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung voraussetzt.

033

Genetic Variants of the F13A1 Gene Influence Androgen Levels and Insulin Function in PCOS Patients

N. Schweighofer¹, U. Lam¹, O. Trummer¹, E. Wehr¹, T. R. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹
Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

The polycystic ovary syndrome (PCOS) affects about 6–15 % of all women and is the most common hormonal disorder among women of reproductive age. PCOS is associated with a variety of clinical problems like infertility, obesity, and insulin resistance.

We investigated the effect of an intronic SNP (A/G) in the F13A1 gene – a blood coagulation gene – in 371 PCOS patients and 133 non-PCOS controls.

Metabolic and hormonal measurements as well as oral glucose tolerance tests (oGTT) were determined. The genotype distribution of the F13A1 SNP in PCOS patients and non-PCOS controls was equivalent. In the dominant genotype model, in all PCOS patients and especially in overweight/obese patients ($\text{BMI} \geq 25$), the G allele of F13A1 was associated with significantly higher levels of free testosterone and DHEAS and decreased levels of SHBG in the overweight/obese group, which was only seen as a trend in all patients.

Lean women ($\text{BMI} < 25$) carrying the G allele of the F13A1 SNP showed significantly less pathological responses to an oral glucose load. The AUC for insulin was significantly lower in these patients.

In conclusion, the G allele of F13A1 showed a significant association with androgen levels in overweight/obese patients as well as with parameters of insulin metabolism, especially with the dynamics of insulin increase during oGTT in the lean PCOS patient group. These findings might open new insights in the function of F13A1 as yet only known as blood coagulation parameter, and in the complex pathophysiology of PCOS.

034

Predictors of Bone Mineral Density and 25(OH)D Levels in 99 Mothers and Daughters

V. Schwetz¹, D. Walter-Finell¹, V. Bubalo¹, E. Wehr¹, T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹
Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction Osteoporosis is a multifactorial disease with a strong hereditary component. The bone mineral densities (BMD) of mothers and daughters resemble in 50–80 %, depending on the measuring site. In a prospective study of 350 mother-daughter pairs, phenotypic parameters were compared between 1998 and 2010 to determine predictors of BMD.

Methods In this longitudinal study, 4 dependent variables – vitamin D levels (25[OH]D), T-scores of BMD L1–L4 (LXT), femoral neck (HNT), and total hip (HXT) – were tested with Fisher's General Linear Model. The influence of the independent variables mother/daughter, calcium intake, vitamin D intake, medication for osteoporosis, and the covariates age, weight, and previous BMD from 1998 were analyzed.

Results BMD and vitamin D levels of 36 mothers and 63 daughters ($n = 99$; mean age 57 ± 14 [29–90]) were evaluated. Of the tested independent variables and covariates, calcium intake was significant for HXT. Age had a significant influence on all parameters of BMD (LXT, HNT, HXT); as for 25(OH)D levels a tendency towards significance was shown. Weight had no significant influence on BMD. BMD measures from 1998 showed a significant influence on BMD measured in 2010 (Table 1).

Conclusion The data suggests that calcium intake has a strong influence on BMD at the hip. Age and previous measurements of BMD are important predictors of BMD at all sites. 25(OH)D levels show age dependency. Further studies and higher patient numbers to evaluate more predictors of BMD and 25(OH)D levels in mothers and daughters are on the way.

035

Untersuchungen zur Enantiomerspezifität der antihyperglykämischen Wirkung von Efaroxan in der Maus

K. Stadlbauer¹, Z. Lehner¹, D. Gruber¹, V. de Cillia¹, A. Fenzl¹, I. Rustenbeck², A. Luger¹, C. Fürsinn¹

¹Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Technische Universität Braunschweig, Deutschland

Die blutglukosesenkende Wirkung der Imidazolinverbindung Efaroxan wird 2 insulinotropen Wirkmechanismen zugeschrieben: Einerseits Antagonismus an adrenergen α_2 -Rezeptoren, andererseits dem Schließen von K_{ATP} -Kanälen. Wir fanden in vitro, dass das (+)-Enantiomer des Efaroxan alleine die α_2 -antagonistische Wirkung trägt, während die zweite Wirkkomponente offenbar von beiden Enantiomeren gleichermaßen angesprochen wird. Um die Bedeutung der beiden Mechanismen für antidiabetische Effekte in vivo zu differenzieren, wurden C57BL-Mäuse oral mit verschiedenen Präparationen von Efaroxan behandelt. Durch pharmakologische Hemmer der Insulinsekretion oder einen oralen Glukosetoleranztest (3 g/kg) wurden ein Anstieg der Glykämie induziert und sodann totale Flächen unter den Glukosekurven berechnet. Im Glukosetoleranztest blieb bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg das (–)-Enantiomer von Efaroxan wirkungslos, während Razemat und (+)-Enantiomer eine starke antihyperglykämische Wirkung zeigten (Vehikel $32,1 \pm 0,6$; Razemat $25,8 \pm 0,8$; $p < 0,001$; [+]-Enantiomer $23,6 \pm 0,7$; $p < 0,001$; [–]-Enantiomer $33,8 \pm 1,3$, n. s.). Die blutglukosesenkende Wirkung moderater Efaroxan-Dosen dürfte somit alleine durch den α_2 -Antagonismus des (+)-Enantiomers erklärbar sein. Bei wesentlich höheren Dosierungen war auch eine Wirkung von (–)-Efaroxan nachweisbar (Vehikel $32,6 \pm 1,2$; 10 mg/kg [–]-Enantiomer $23,9 \pm 0,8$; $p < 0,001$). 1 mg/kg (–)-Efaroxan verbesserte weder die Glukosetoleranz (Vehikel $27,3 \pm 1,4$; [–]-Enantiomer $27,0 \pm 0,8$; n. s.), noch konnte es einer durch den α_2 -Agonisten UK14,304 (0,1 mg/kg) induzierten Hyperglykämie entgegenwirken (Vehikel $43,4 \pm 2,7$; [–]-Enantiomer $41,3 \pm 2,1$; n. s.). Wurde die Hyperglykämie allerdings durch 250 μ M Diazoxid induziert, so war ein deutlicher Effekt von 1 mg/kg (–)-Efaroxan zu erkennen (Vehikel $63,4 \pm 1,5$; [–]-Enan-

tiomer $48,4 \pm 2,1$; $p < 0,001$). Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die blutglukosesenkende Wirkung hoher Dosierungen von (–)-Efaroxan tatsächlich nicht durch α_2 -Antagonismus, sondern durch Schließen des K_{ATP} -Kanals zu erklären ist. Die antihyperglykämische Potenz des (–)-Enantiomers bleibt jedoch weit hinter jener des α_2 -antagonistischen (+)-Enantiomers zurück.

036

Verbindet Saa3 eine Hyperhomozysteinämie mit der Entstehung degenerativer Skeletterkrankungen?

R. Thaler, M. Rumpler, S. Spitzer, S. Gamsjäger, E. P. Paschalis, K. Klaushofer, F. Varga

Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie am Hanusch-Krankenhaus der WGKK und dem Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Hyperhomozysteinämie ist eine Stoffwechselstörung, welche mit arteriosklerotischen und thromboembolischen Erkrankungen sowie mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko in Verbindung gebracht wird; dabei dürfte eine verminderte Qualität der extrazellulären Matrix, verursacht durch eine verringerte Kollagenquervernetzung, von Bedeutung sein. Neben der bekannten direkten Inhibierung des Kollagenquervernetzers Lysyloxidase (Lox) durch Homozystein (Hcys) zeigten wir auch eine verringerte Lox-Expression durch Hcys-induzierte epigenetische Mechanismen [1].

In der Maus wurde das noch wenig erforschte Gen Serum-Amyloid A3 (Saa3) als „acute phase protein“ charakterisiert [2], welches im Zuge einer Ag-induzierten Arthritis im Kaninchen verstärkt exprimiert wird [3].

ST2 sowie MC3T3-E1-Mauspräosteoblasten, 3T3-L1-Adipozyten und C2C12-Myoblasten wurden mit Hcys kultiviert. Zusätzlich wurden diese Zellen auf eine durch Hcys geschädigte MC3T3-E1-extrazelluläre Matrix (ECM) ausgestreut („reseeding“). Mithilfe von „gene arrays“, RT-qPCR und „immunoblots“ sowie Reporter-Transfektionsanalysen wurden, unterstützt durch spezifische Inhibitoren, die Hcys-modulierten Genexpressionen und deren Signalwege untersucht. Veränderungen der Kollagenquervernetzung wurde durch FTIR gemessen.

Während Hcys in den Mauspräosteoblasten die Expression von Saa3 stark stimulierte, war dies in Adipozyten und Myoblasten nicht beobachtbar. „Reseeding“-Experimente zeigten, dass die geschädigte ECM die verstärkte Saa3-Expression verursacht. Lysyloxidase-Antikörper bewirkten, ähnlich dem Hcys, eine veränderte ECM und vermehrte Expression von Saa3. Die Hcys-induzierte Expression von Saa3 wird somit durch die geschädigte ECM unter Beteiligung von „focal adhesion kinase“, Paxillin, β -Catenin und NF-kappB verursacht. Letzteres stimuliert direkt die Saa3-Transkription. Weitere Ergebnisse zeigten, dass Saa3 direkt die Expression von MMP13, einen bedeutenden Faktor für die Degeneration der Knorpelmatrix bei Arthrose, über MAP-Kinasen stimuliert. Saa3 bietet sich daher als Verbindungsglied zwischen Hyperhomozysteinämie und der Entstehung degenerativer Erkrankungen des Skeletts an.

Table 1: Schwetz et al. (034). P-values (p-values < 0.05 are considered significant) and Eta² values of independent variables and covariates

Dependent variables	Independent variable I	Independent variable II	Independent variable III	Independent variable IV	Covariate I	Covariate II	Covariate III	R2
	Mother/daughter	Vitamin D intake	Calcium intake	Medication for osteoporosis	Age	Weight	Corresponding measures of BMD and 25(OH)D levels of 1998	
25(OH)D	p = 0.029 Eta ² = 0.077	p = 0.015 Eta ² = 0.095	—	—	p = 0.076 Eta ² = 0.051	—	p = 0.26 Eta ² = 0.021	0.27
LXT	p = 0.563 Eta ² = 0.004	p = 0.688 Eta ² = 0.002	p = 0.853 Eta ² = 0.010	p = 0.729 Eta ² = 0.002	p = 0.037 Eta ² = 0.054	p = 0.749 Eta ² = 0.001	p = 0.000 Eta ² = 0.515	0.67
HNT	p = 0.453 Eta ² = 0.007	p = 0.709 Eta ² = 0.002	p = 0.796 Eta ² = 0.13	p = 0.483 Eta ² = 0.006	p = 0.036 Eta ² = 0.054	p = 0.109 Eta ² = 0.032	p = 0.000 Eta ² = 0.483	0.65
HXT	p = 0.483 Eta ² = 0.006	p = 0.181 Eta ² = 0.022	p = 0.012 Eta ² = 0.127	p = 0.961 Eta ² = 0.000	p = 0.004 Eta ² = 0.098	p = 0.401 Eta ² = 0.009	p = 0.000 Eta ² = 0.617	0.73

Literatur:

1. Thaler R, Agsten M, Spitzer S, et al. Homocysteine suppresses the expression of the collagen cross-linker lysyl oxidase involving IL-6, Fli1 and epigenetic DNA-methylation. *J Biol Chem* 2011; 286: 5578–88.
2. Scheja L, Heese B, Zitzer H, et al. Acute-phase serum amyloid A as a marker of insulin resistance in mice. *Exp Diabetes Res* 2008; 2008: 230837.
3. Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. *J Immunol* 2001; 166: 2801–7.

037

Influence of High-Dose Vitamin D₃ Therapy on Calcitriol Levels in Vitamin-D-Deficient Kidney Transplant Recipients: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial

U. Thiem¹, A. Gessl², G. Heinze³, U. Gössler⁴, T. Perkmann⁵, F. Kainberger⁶, F. Mühlbacher⁷, W. Hörl¹, K. Borchhardt¹

¹Division of Nephrology and Dialysis; ²Division of Endocrinology and Metabolism;

³Core Unit of Medical Statistics and Informatics, Medical University of Vienna;

⁴Hospital Pharmacy, Vienna General Hospital; ⁵Dept of Laboratory Medicine;

⁶Dept of Diagnostic Radiology; ⁷Division of Transplantation, Medical University of Vienna, Austria

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder frequently persists despite successful kidney transplantation. In this interim report, we address the question if high-dose vitamin D₃ therapy influences the production of calcitriol in vitamin-D-deficient kidney transplant recipients.

We are currently conducting a randomized controlled trial to investigate the immunomodulatory effects of high-dose vitamin D₃ therapy in the transplant setting. A total of 200 kidney transplant recipients found to have vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D < 50 nmol/l) at the time of transplantation are randomized to receive either placebo or oral vitamin D₃ at a dose of 6800 IU/day for one year. This interim analysis did not unblind the study.

So far, we have included 83 kidney transplant recipients. At baseline, median 25-hydroxyvitamin D levels were comparable between the verum and the placebo groups. 25-hydroxyvitamin D levels significantly increased in the verum group at 4 and 12 months after transplantation (Table 2) while they remained low or decreased even further in the placebo group. Calcitriol levels recovered in both treatment groups, however, earlier in the verum group. Our preliminary results suggest that after kidney transplantation the ability of the kidney to produce calcitriol is restored in the majority of transplant recipients despite persistent vitamin D deficiency.

038

Relationship Between Plasma Aldosterone Concentration and Soluble Cellular Adhesion Molecules in Patients Referred to Coronary Angiography

A. Tomaschitz¹, S. Pilz^{1,2}, E. Ritz³, T. Grammer⁴, K. Amrein¹, A. Meinitzer⁵, B. O. Böhm⁶, W. März^{4,5,7}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Dept of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Dept of Nephrology, University of Heidelberg; ⁴Synlab Centre of Laboratory Diagnostics, Heidelberg, Germany; ⁵Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; ⁶Division

of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Graduate School of Molecular Diabetology and Endocrinology, Ulm University; ⁷Mannheim Institute of Public Health, Rupertus Carola University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, Germany

Objective An increasing notion suggests that aldosterone contributes to the development and progression of atherosclerosis and cardiovascular disease. Experimental studies documented an up-regulation of cellular adhesion molecules, which are involved in the pathogenesis of atherosclerosis, after administration of aldosterone. However, evidence for an association between circulating aldosterone levels and soluble cellular adhesion molecules in humans is sparse.

Methods We investigated the relationship between plasma aldosterone concentration (PAC; median: 82.0 [51.0–129.0] pg/ml) and soluble cellular adhesion molecules in a large cohort of patients referred to coronary angiography. After exclusion of patients with ongoing oral contraceptive or hormone replacement therapy, 1752 patients (mean age: 62.5 ± 10.8 years; 26.4 % women) remained eligible for analysis.

Results Age- and gender-adjusted partial correlation analyses revealed a positive association between PAC and soluble (s) selectin levels but not with sICAM-1 and sVCAM-1, respectively. In multivariate-adjusted analyses of covariance (ANCOVA) sE- (p = 0.003), sL- (p = 0.027) and sP-selectin (p < 0.001) levels increased steadily from the first (reference) to the third gender-specific tertile of PAC. No significant variation across PAC tertiles was found for sICAM-1 and sVCAM1 levels, respectively. Finally, multivariate regression analyses revealed circulating aldosterone as an important predictor for soluble selectin levels.

Conclusion Our findings in a large cohort of patients indicate that the up-regulation of selectins might represent a novel mechanism of aldosterone-mediated development of atherosclerosis. In view of aldosterone as a novel cardiovascular risk factor, our findings warrant further interventional studies which should evaluate anti-atherosclerotic effects of aldosterone-blocking treatment strategies in humans.

039

Variants of the Cryptochrome-2 Clock Gene Are Related to Higher Circulating Aldosterone Levels and Cardiovascular Mortality. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular (LURIC) Study

A. Tomaschitz¹, S. Pilz^{1,2}, F. Edelmann³, K. Amrein¹, B. Genser⁴, M. Kleber⁵, M. M. Hoffmann⁶, B. O. Böhm⁷, B. R. Winkelmann⁸, W. März^{4,5,9}

*Equally contributing authors; ¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Dept of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³Dept of Cardiology and Pneumology, University of Göttingen; ⁴Mannheim Institute of Public Health, Rupertus Carola University Heidelberg, Medical Faculty Mannheim; ⁵Synlab Centre of Laboratory Diagnostics, Heidelberg; ⁶Dept of Clinical Chemistry, University of Freiburg; ⁷Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Graduate School of Molecular Diabetology and Endocrinology, Ulm University; ⁸Cardiology Group Sachsenhausen, Frankfurt, Germany; ⁹Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria

Purpose Mice lacking the core clock component Cryptochrome-2 (Cry-2) show abnormally high adrenal aldosterone synthesis, which is related to higher cardiovascular risk. We therefore hypothesized that allelic variants of the Cry-2 gene are associated with both

Table 2: Thiem et al. (037). 25-Hydroxyvitamin D and calcitriol levels at baseline, 4, and 12 months post-transplant (medians, range)

	25-Hydroxyvitamin D (nmol/l)		Calcitriol (pg/ml)	
	Verum	Placebo	Verum	Placebo
Baseline	31.5 (10–47) [n = 38]	32 (10–49) [n = 32]	14 (4–47) [n = 36]	15 (5–52) [n = 31]
4 months	70 (10–132) [n = 30]	17 (10–45) [n = 24]	40 (11–109) [n = 26]	27 (5–93) [n = 23]
12 months	60 (13–104) [n = 10]	19 (11–38) [n = 10]	39 (19–83) [n = 10]	31 (17–79) [n = 10]

plasma aldosterone levels (PAC) and subsequent cardiovascular mortality in a large cohort of patients.

Methods To address the potential role of allelic variants of the Cry-2 gene in mediating aldosterone synthesis we analyzed the relationship of single-nucleotide polymorphisms (SNPs; rs7945565) across the Cry-2 gene to PAC levels and subsequent risk of cardiovascular mortality.

Results PAC (median: 79.0 [48.0–124.0] pg/ml) levels were determined in 3153 Caucasian patients (30.1 % women; median age: 63.5 [56.3–70.6] years). The genotype distribution for the Cry-2 SNP rs7945565 was GG 26.8 %, GA 50.3 %, and AA 22.9 %. In multivariate analyses of covariance (ANCOVA), homozygosity for the G-allele at the rs7945565 SNP was related to significantly higher PAC levels (79.8; 95 %-CI: 76.4–83.4 pg/ml; $p < 0.040$) compared to PAC levels seen with homozygosity for the A-allele (74.61; 95 %-CI: 70.6–77.6 pg/ml).

After a median follow-up of 9.9 years, 526 participants (16.7 %) with PAC measurement at baseline had died due to fatal cardiovascular (CVD) events. Multivariate adjusted Cox proportional hazard analysis showed that the GG allelic variant compared to the GA and AA allelic variants was related to potentially higher CVD mortality: HR 1.28, 95 %-CI: 1.04–1.58; $p < 0.020$.

Conclusions Our study demonstrates that a genetic variant of the Cry-2 gene is associated with higher PAC levels and may affect susceptibility for cardiovascular disease.

040

Replication Study of 3 Genetic Determinants for Vitamin D Insufficiency

O. Trummer¹, N. Schweighofer¹, U. Lam¹, E. Wehr¹, V. Schwetz¹, H. Dobnig¹, M. Gugatschka², T. Pieber¹, W. Renner³, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine; ²ENT University Hospital, Dept of Phoniatrics; ³Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria

Vitamin D is known to play an important role in many areas of health and disease and has been associated with mortality outcomes. Vitamin D insufficiency affects a big proportion of otherwise healthy adults in developed countries. The musculoskeletal consequences are well-known, including eg, osteomalacia and osteoporosis. A genome-wide association study identified 3 genetic determinants for vitamin D insufficiency: GC, DHCR7, and CYP2R1 [1]. To replicate the potential role of these 3 loci on vitamin D, these loci were successfully determined in a healthy elderly cohort of 238 men and 303 women as well as in 1119 female and male nursing home patients.

Mean vitamin D levels were in the lower normal range in the healthy elderly cohort (32.8 ± 13.2 ng/ml) and very low in the nursing home patients (9.3 ± 6.8 ng/ml). Genotype frequencies were in Hardy Weinberg equilibrium. The GC genotype was associated with lower vitamin D values in the healthy cohort ($p = 0.001$), but only borderline in the elderly nursing home patients ($p = 0.056$). In both cohorts together, DHCR7 showed an association with lower vitamin D concentrations as well. CYP2R1 variants were not associated with lower vitamin D status in our 2 cohorts.

We suggest that the GC and DHCR7 polymorphisms are associated with vitamin D levels, but maybe less visible in patients with very low vitamin D levels. To investigate clinical significance, further studies with the GC and DHCR7 polymorphisms and vitamin D sufficiency-related outcomes will be investigated.

Literatur:

1. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010; 376: 180–8.

041

Behandlung mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren reduziert die Genexpression von Entzündungsmarkern im Fettgewebe bei hochgradig adipösen Patienten

S. Vangala¹, B. K. Itariu¹, M. Zeyda¹, E. Hochbrugger¹, A. Neuhofer¹, G. Prager², T. M. Stulnig¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Chirurgie für Innere Medizin III; ²Klin. Abt. für Chirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Adipositas ist mit einer chronischen Fettgewebsentzündung assoziiert, welche sich durch eine starke Ansammlung von Makrophagen und erhöhte Expression von Entzündungsmediatoren im Fettgewebe auszeichnet. Diese Entzündung spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung adipositasassoziierter Komplikationen wie Typ-2-Diabetes. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren der n-3-Familie (Ω-3-Fettsäuren) reduzieren die Fettgewebsentzündung im Tierversuch und haben günstige Einflüsse auf den Stoffwechsel.

In dieser klinischen Studie untersuchten wir den Effekt von Ω-3-Fettsäuren auf die Genexpression von Entzündungsmediatoren in viszeralem und subkutanem Fettgewebe bei Adipositas. Dazu behandelten wir in einer randomisierten, kontrollierten offenen Studie 49 morbid adipöse Patienten (40 davon weiblich) ohne Diabetes, die vor einem bariatrischen Eingriff standen, über 8 Wochen mit 3,6 g langkettigen Ω-3-Fettsäuren (EPA, DHA) täglich oder der gleichen Menge Butterfett. Viszerale und subkutane Fettgewebeproben wurden während des Eingriffs entnommen. Wir analysierten die Genexpression von MCP-1, CCL-3, IL-6, TNF-α, HIF1-α und CD68 mittels quantitativer Real-time-PCR. Zur statistischen Auswertung verwendeten wir den ungepaarten Student's T-Test.

Die Behandlung mit Ω-3-Fettsäuren führte zu einer signifikant erniedrigten Genexpression der Chemokine MCP-1 und CCL-3 im subkutanen Fettgewebe (jeweils $p \leq 0,05$). Auch die Expression des mit Entzündung in Verbindung stehenden Transkriptionsfaktors HIF1-α zeigte eine signifikante Verringerung im subkutanen Fettgewebe ($p \leq 0,05$). Die Genexpression der Zytokine IL-6 und TNF-α im subkutanen Fettgewebe war grenzwertig signifikant reduziert ($p < 0,09$).

Diese Daten zeigen, dass eine Behandlung adipöser Patienten mit langkettigen Ω-3-Fettsäuren die entzündungsbezogene Genexpression in humanem Fettgewebe vermindert. Inwieweit die Reduktion der Fettgewebsentzündung sich auf das Diabetes-Risiko auswirkt, bleibt zu untersuchen.

Unterstützt von der ÖNB (Projekt Nr. 12735) und der Europäischen Kommission (FP7/2007-2013; Grant # 201608; beide an T.M.S.).

042

Vitamin D unterstützt die Wirkung von Decitabin durch einen epigenetisch basierten Synergismus

F. Varga¹, S. Spitzer¹, R. Thaler¹, R. Reitermaier^{2,3}, J. Varga^{2,3}, H. Karlic^{2,3}, K. Klaushofer¹

¹Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Med. Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien; ²Ludwig-Boltzmann-Institut für Cluster Oncology, Wien; ³Ludwig-Boltzmann-Institut für Leukämieforschung, Wien, Österreich

Der adjuvante Einsatz von Vitamin D (VD) hat sich in der Prävention und Therapie von verschiedensten metabolischen und malignen Erkrankungen bewährt.

VD, als epigenetisch wirksames Hormon, stimuliert direkt via VD-Rezeptoren (VDR), durch Bindung an ein „Response“-Element (VDRE) im Promotor des Zielgens, die Genexpression. HL-60-promyeloische Leukämiezellen, welche aberrant Osteokalzin (BGLAP) exprimieren, ein Gen, welches im Energiemetabolismus eine Rolle spielt, können mittels des epigenetisch wirksamen Decitabin (DAC) und VD zur Differenzierung gebracht werden. Ziel dieser Studie ist, die regulatorischen Wechselwirkungen zwischen epigenetisch wirksamen Hormonen und Medikamenten zu untersuchen.

Die myeloisch-leukämische Mastzelllinie HMC1.1 wurde entweder mit 10 nM Calcitriol oder 10 μM DAC oder mit beiden Substanzen

für 72 Stunden behandelt. RNA und DNA wurden isoliert, um die Genexpression mittels RT-qPCR oder GeneChip bzw. die Promotor-DNA-Methylierung von FAS und BGLAP zu untersuchen.

Wie bereits für HL-60 gezeigt, wurden auch in HMC1.1-Zellen RUNX2 und BGLAP aberrant exprimiert. VD hatte kaum einen Einfluss auf die Expression der beiden Gene, aber auch nicht auf das hämatopoietische RUNX1. DAC stimulierte die Expression von RUNX2 und BGLAP signifikant, aber nicht von RUNX1. Gemeinsame Behandlung mit DAC und VD verminderte die Expression von RUNX2, stimulierte die Expression von RUNX1 ca. 2-fach, erhöhte aber die Transkription von BGLAP > 100-fach. BGLAP konnte mittels ELISA auch im Kulturüberstand nachgewiesen werden. Eine verminderte Methylierung der VDR-Bindungsstelle an der DNA des BGLAP-Promotors ist eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass VD die Wirkung von epigenetisch wirksamen Medikamenten, welche für die Tumorbehandlung eingesetzt werden, deutlich fördern und unterstützen kann.

043

The Cardiovascular Biomarker GDF-15 Increases in Response to Systemic Inflammation and is Up-Regulated in PBMCs of Obese Patients

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

Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Growth differentiation factor 15 (GDF15) is a stress-responsive cytokine and cardiovascular biomarker linked to obesity comorbidities such as diabetes, cardiovascular disease, and cancer. We recently showed that GDF-15 circulating concentrations are increased in obese patients and strongly correlate with insulin resistance. To date, little is known about the pathways regulating the expression and secretion of GDF-15 in humans in vivo.

We investigated the effect of experimental bacterial endotoxemia on circulating GDF-15 levels in a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy men. The subjects received 20 IU/kg body weight *E. coli* lipopolysaccharide or placebo and were monitored for the following 6 hours. LPS significantly increased GDF-15 plasma levels starting from time point 3 hours ($p < 0.001$). In vitro, GDF-15 mRNA expression was higher in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of obese patients when compared to a healthy age- and gender-matched control group. In addition, GDF-15 expression was up-regulated in human PBMCs in primary culture after the administration of dexamethasone, but not after insulin, TNF- α , or LPS.

In summary, circulating GDF-15 concentrations increase in a human model of systemic infection and inflammation. The effect of endotoxin on GDF-15 expression is not direct, but mediated via the LPS-induced neuroendocrine activation. Obesity-associated mild systemic inflammation accounts, at least in part, for the increased levels of GDF-15 in plasma and PBMCs of obese patients. The relation to peripheral inflammation and neuroendocrine activation might underlie the well-established increased cardiovascular predictive value of GDF-15 when compared to traditional risk factors.

044

Laktoseintoleranz und Kalziumkonsum beim polyzystischen Ovar-Syndrom

E. Wehr¹, A. Giuliani², H. J. Gruber², T. R. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin;

²Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe; ³Klin. Inst. für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung Die primär-adulte Laktoseintoleranz (LI) ist mit einem niedrigen Milch- und Kalziumkonsum verbunden, was möglicherweise mit Adipositas und metabolischen Problemen assoziiert ist. Frauen mit polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) leiden häufig an metabolischen Störungen sowie Adipositas. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen LI und Kalzium-

konsum mit anthropometrischen, metabolischen und endokrinen Parametern bei PCOS-Frauen.

Methoden Wir bestimmten anthropometrische, metabolische und endokrine Parameter und führten orale Glukosetoleranztests bei 581 Frauen mit PCOS und 366 Frauen ohne PCOS durch. Weiters erfolgte die Genotypisierung der -13910-Variante des Laktase-Hydrolase-Gens zur Bestimmung der LI. Der Kalziumkonsum wurde mittels Fragebögen ermittelt.

Ergebnisse Die LI (CC-Genotyp) war signifikant häufiger bei Frauen mit PCOS (29,8 %) verglichen mit den Kontrollpersonen (23,5 %) ($p = 0,024$). PCOS-Frauen mit LI hatten eine höhere WHR 0,80 (0,75–0,87) vs. 0,77 (0,72–0,83; $p = 0,010$), HbA_{1c}-Spiegel 5,2 [5,0–5,3] % vs. 5,1 [4,9–5,3] %; $p = 0,014$, und Ferriman-Gallwey-Scores (FG-Scores) (7 [3–13] vs. 4 [1–10]; $p = 0,005$) und niedrigere 25(OH)D-Spiegel 22,9 [15,3–32,1] ng/ml vs. 26,9 [19,5–35,5] ng/ml; $p = 0,002$ als PCOS-Frauen ohne LI. Die Assoziation zwischen LI und 25(OH)D-Spiegeln bzw. FG-Scores blieb in einer multivariaten Analyse, in der Alter, BMI und WHR berücksichtigt wurden, signifikant. Frauen mit hohem Kalziumkonsum (Quartile 4) hatten niedrigere Testosteron- ($p = 0,017$) und Androstendionspiegel ($p = 0,046$) und höhere HDL-Spiegel ($p = 0,012$) im Vergleich zu Frauen mit niedrigerem Kalziumkonsum (Quartile 1–3).

Conclusio Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen LI und dem PCOS. Weiters ist die LI mit größerer WHR, höherem HbA_{1c} und FG-Scores und niedrigeren 25(OH)D-Spiegeln assoziiert. Ein hoher Kalziumkonsum steht in Zusammenhang mit niedrigeren Androgen- und höheren HDL-Spiegeln.

045

Zusammenhang von Vitamin-D-assoziierten Polymorphismen mit Insulinresistenz und Vitamin-D-Mangel bei Frauen mit polyzystischem Ovar-Syndrom

E. Wehr¹, O. Trummer¹, N. Schweighofer¹, A. Giuliani², H. J. Gruber², T. R. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin;

²Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe; ³Klin. Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung Frauen mit polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) sind häufig von metabolischen Problemen, vor allem von Insulinresistenz, betroffen, was in Zusammenhang mit einem Vitamin-D-Mangel stehen könnte. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs von Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor-(VDR-) Gen sowie von Vitamin-D-Spiegel-assoziierten Varianten mit metabolischen und endokrinen Parametern bei Frauen mit PCOS. Weiters wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen Varianten und dem PCOS gibt.

Methoden Wir bestimmten metabolische und endokrine Parameter und führten orale Glukosetoleranztests durch. Außerdem erfolgte eine Genotypisierung von VDR (Cdx-2, Bsm-I, Fok-I, Apa-I und Taq-I), GC, DHCR7 und CYP2R1-Polymorphismen bei 545 Frauen mit PCOS und 145 Frauen ohne PCOS.

Ergebnisse Der VDR-Cdx-2-, AA“-Genotyp war mit signifikant niedrigeren Nüchtern-Insulin- ($p = 0,039$) und HOMA-IR- ($p = 0,041$) und höherem QUICKI- ($p = 0,012$) und MATSUDA-Index ($p = 0,003$) bei Frauen mit PCOS assoziiert. Der VDR-Apa-I-, AA“-Genotyp war mit signifikant niedrigeren Testosteronspiegeln ($p = 0,028$) assoziiert. Von 545 PCOS-Frauen hatten 170 (31,2 %) 25(OH)D-Spiegel < 20 ng/ml. In einer multivariaten Analyse hatten PCOS-Frauen mit dem GC-, GG“-Genotyp und dem DHCR7-, GG“-Genotyp ein signifikant höheres Risiko für 25(OH)D-Spiegel < 20 ng/ml (OR 2,53 [1,27–5,06]; $p = 0,009$; OR 2,66 [1,08–6,55]; $p = 0,033$) im Vergleich zu PCOS-Frauen mit dem GC-, TT“-Genotyp und dem DHCR-, TT“-Genotyp. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und dem Auftreten des PCOS.

Conclusio Es besteht ein Zusammenhang von VDR und Vitamin-D-assoziierten Polymorphismen mit metabolischen und endokrinen Parametern einschließlich 25(OH)D-Spiegel bei Frauen mit PCOS.

046

Endothelzellen sind die Quelle und möglicherweise auch das Ziel von Interleukin-33, einem neuen adipositasassoziierten Adipokinin

B. Wernly¹, S. Demyanets², C. Kaur², M. Hämmerle³, B. Hantusch³, M. Zeyda¹, T. M. Stulnig¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III;

²Klin. Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II; ³Klin. Inst. für Pathologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Fettleibigkeit (Adipositas) ist mit einer chronischen stillen Entzündung des Fettgewebes assoziiert, welche die mit der Adipositas einhergehenden Komplikationen wie Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen mitverursacht. Interleukin- (IL-) 33 ist ein neues Mitglied der IL-1-Familie und an der entzündlichen Pathogenese der Arteriosklerose beteiligt. IL-33 fördert einerseits entzündliche Reaktionen von Endothelzellen, hat aber auch anti-inflammatorische Wirkungen, indem es die Differenzierung von T-Zellen in Richtung Th2 und von Makrophagen in Richtung M2-Typ fördert. Sowohl IL-33 als auch sein Rezeptor ST2 wurden kürzlich im Fettgewebe gefunden. Die relative Expression in den verschiedenen Zellen dieses Gewebes und der Einfluss von Adipositas auf deren Expression sind aber unbekannt und wurden daher in dieser Studie untersucht. Wir konnten zeigen, dass die Gen- und Proteinexpression von IL-33 und auch ST2 im Fettgewebe adipöser Patienten (♂/♀) deutlich erhöht ist. Als Hauptquelle von IL-33 im Fettgewebe konnten wir Endothelzellen identifizieren. Auch der Rezeptor ST2 fand sich primär auf Endothelzellen. Interessanterweise korrelierte die Expression von IL-33 im viszeralen Fettgewebe adipöser Patienten sehr eng und ausschließlich mit der Expression von Leptin, einem wichtigen fettgewebsspezifischen Botenstoff, von dem bekannt ist, dass er entzündliche Reaktionen in Endothelzellen auslöst. Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass die IL-33-Expression im Fettgewebe durch Adipositas reguliert wird, und zwar möglicherweise über die mit Adipositas einhergehende Leptinausschüttung. Weiters könnte IL-33 über einen autokrinen Mechanismus die Beteiligung von Endothelzellen an der adipositasassoziierten Fettgewebsentzündung kontrollieren.

047

The Role of Islet1 During Formation of Zebrafish Endocrine and Exocrine Pancreas

A. Wilfinger, V. Arkhipova, D. Meyer

Institute for Molecular Biology, CMBI, Medical University of Innsbruck, Austria

The pancreas is a vertebrate-specific organ of the digestive system and is built of endocrine and exocrine tissues. Studies in different vertebrate model systems suggest that formation of the different pancreatic tissues and cell types, including the insulin-producing beta-cells, is regulated by a conserved set of signaling pathways and transcription factors. Among them, the LIM homeobox transcription factor islet1 (insulin gene enhancer protein ISL1) was shown in the mouse to be required within the pancreatic endoderm and pancreatic mesenchyme for the formation of all endocrine cells and exocrine tissue, respectively. However, complete analyses on embryonic function were not possible in the isl1 mouse mutants due to early lethality before embryonic day 10. A recent study in the mouse using conditional knock-out of pancreatic isl1 on embryonic day 13 revealed additional functions in endocrine maturation, survival, and proliferation. Here, we report the characterization of a zebrafish islet1 mutation. These fish die at the end of embryogenesis displaying defects in all tissues that are also affected in isl1 knock-out mice. The similar phenotypes demonstrate the highly conserved function of this gene. We find that isl1 in zebrafish is not essential for endocrine cell differentiation. Our data rather suggest that isl1 has different and cell-type-specific functions in the early and late forming endocrine cells, with only the latter giving rise to mature hormone-producing cells of the adult organism. In addition, we show that isl1 has overlapping functions with its paralogous isl2a in pancreatic mesenchyme on the formation of exocrine tissue.

048

Selenspiegel bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis Hashimoto in Niederösterreich

J. Wimmer, T. Hartmann, D. Myskiw, D. Maslic, R. Brustbauer, K. Dam Med. Abt. mit Nuklearmedizin, Landeskrankenhaus St. Pölten, Österreich

Einleitung Ein Zusammenhang zwischen Selenmangel und pathogenetischen Faktoren, die zur Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis führen, wird von verschiedenen Autoren postuliert. Mitteleuropa gilt als Selenmangelgebiet, wenngleich nicht in schwerer Ausprägung. Untersuchungsziel ist eine Analyse der Selenversorgung bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis (AT) Hashimoto im Einzugsbereich unseres Krankenhauses in der Zentralregion Niederösterreichs.

Material und Methoden Wir untersuchten den Selenspiegel im Blut bei 50 Patienten (darunter 2 Männer) im Alter von 34 ± 14 a mit AT Hashimoto im Zeitraum von 2008–2010. Elf Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt noch ohne Medikation mit Schilddrüsenhormon, bei den anderen erfolgte eine Substitution von 25–125 µg Levothyroxin/d. Der mediane Wert des TSHs betrug $3,1 \mu\text{U/ml}$, wobei bei 34 % der TSH-Spiegel (noch) oberhalb von $4,0 \mu\text{U/ml}$ lag. Die Sonographie der Schilddrüse ergab bei allen Patienten das typische Bild einer Autoimmunthyreopathie, der Befund einer atrophischen Schilddrüse lag jedoch bei diesem Kollektiv nicht vor. TPO und/oder Tg-Ak waren bei allen Patienten erhöht bei einem Median von 475 U/ml bzw. 55 U/ml. Die Bestimmung der Selenspiegel erfolgte mittels Absorptionsspektroskopie (Fa. Biosyn, Feldbach, Deutschland) aus Vollblutproben.

Ergebnisse Die Selenspiegel im Blut betrugen bei unseren Patienten mit AT Hashimoto $98 \pm 16 \mu\text{g/l}$ bei einem Normbereich von 120–160 µg/l und waren somit erniedrigt. 12 % der Patienten hatten Selenspiegel im Normbereich, was für eine suffiziente Selenversorgung sprechen sollte. 74 % hatten leicht erniedrigte Selenspiegel zwischen 80 und 120 µg/l und nur 14 % deutlich erniedrigte Werte < 80 µg/l.

Schlussfolgerung Die große Mehrzahl unserer Patienten mit AT Hashimoto weist einen – wenngleich eher leicht ausgeprägten – Mangel der Selenversorgung auf. Vergleichsdaten mit einem regionalen Normkollektiv liegen uns nicht vor, die Erfassung dieser Daten sollte aber angestrebt werden. Auch bleibt unklar, ob – zumindest bei Personen mit ausgeprägtem Selenmangel – eine Substitution einen günstigen Einfluss auf den weiteren Krankheitsprozess haben könnte.

049

Die Auswirkungen subakuter Hyperglykämie auf die linksventrikuläre Funktion und den intramyozellulären Lipidgehalt: eine Magnetresonanztomographie- und MR-Spektroskopie-Studie

Y. Winhofer, M. Krssak, D. Jankovic, C. Anderwald, B. Schneider, S. Trattnig, G. Pacini, A. Luger, M. Krebs

Klin. Abt. f. Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik f. Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Eine Herzinsuffizienz bei Diabetikern dürfte neben der koronaren Herzkrankheit und arteriellen Hypertonie zudem durch metabolische Alterationen verursacht sein, die unter dem Begriff der diabetischen Kardiomyopathie zusammengefasst werden. Rezent wurde bekannt, dass vor allem eine vermehrte intramyokardiale Lipidakkumulation (kardiale Steatose) hierbei eine wesentliche Rolle spielen dürfte. Im Gegensatz zur Steatose der Leber und Skelettmuskulatur besteht diese jedoch noch nicht bereits im Stadium der Insulinresistenz, wie eine unserer rezenten Untersuchungen zeigen konnte, weshalb vermutet wird, dass die kardiale Steatose eine direkte Folge der Hyperglykämie ist.

Das Ziel dieser Studie war deshalb, den Einfluss akuter Hyperglykämie und Hyperinsulinämie auf den intrazellulären Lipidgehalt sowie die linksventrikuläre Funktion zu untersuchen.

Der myokardiale Lipidgehalt (mittels MR-Spektroskopie) und die linksventrikuläre Funktion (mittels MR-Tomographie) wurden bei 18 gesunden Probanden (♀:♂ = 8:10; Alter: 28 ± 5 Jahre, Body-Mass-Index: $22,3 \pm 2,4$ kg/m²) basal sowie nach einem 6-stündigen hyperglykämischen-hyperinsulinämischen Clamp gemessen.

Kombinierte Hyperglykämie (mittlere Blutglukose: 202 ± 11 mg/dl) und Hyperinsulinämie (110 ± 59 µU/ml) führten zur Unterdrückung zirkulierender freier Fettsäuren (-89 %; $p < 0,0001$) und waren mit einem signifikanten Anstieg des intramyokardialen Lipidgehaltes ($+34,4$ %; $p = 0,0009$), der Auswurfraction ($+5,6$ %; $p = 0,0008$) sowie einer signifikanten Abnahme des endsystolischen Volumens ($-14,1$ %; $p = 0,0015$) assoziiert. Die Zunahme der Auswurfraction war signifikant mit der Zunahme der Insulinkonzentration ($R = 0,7$; $p = 0,002$), nicht jedoch mit dem infundierten Volumen, korreliert. Die Veränderungen der Herzfunktionsparameter waren bei weiblichen Teilnehmern deutlicher ausgeprägt.

Aufgrund unserer Beobachtungen bei gesunden Probanden kommen wir zur Schlussfolgerung, dass chronische Hyperglykämie und assoziierte Hyperinsulinämie bei Patienten mit Diabetes sowohl zur Entwicklung einer myokardialen Steatose als auch zu funktionellen Alterationen führen, und somit in der Entstehung der diabetischen Kardiomyopathie eine wesentliche Rolle spielen dürften.

050

Die Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ 2 ist mit- ten unter uns, wird aber oft nicht diagnostiziert: Der klinische Verlauf unserer Patienten aus dem Jahr 2010

G. Zettinig¹, K. Rudolph¹, G. Kaukal¹, G. Prager^{1,2}, W. Buchinger³, M. Krebs^{1,4}

¹Schilddrüsenpraxis Josefstadt, Wien; ²Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien; ³Schilddrüsenambulanz, Interne Abt., KH Barmherzige Brüder Graz-Eggenberg; ⁴Klin. Abt. f. Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich

Die Amiodaron-induzierte Thyreoiditis Typ 2 (AIT2) ist inzwischen als klar definierte Erkrankung anerkannt, die nach korrekter Diagnosestellung entsprechend therapiert wird. Der klinische Verlauf unserer letzten 3 Patienten zeigt, dass die Erkrankung allerdings oft nicht diagnostiziert und auch keiner adäquaten Therapie zugeführt wird.

Im Jahr 2010 wurden in der Schilddrüsenpraxis Josefstadt bei 3 von 1500 Erstpazienten eine AIT2 diagnostiziert. Alle 3 Patienten wurden aufgrund höhergradiger kardiovaskulärer Erkrankungen seit 3 Jahren mit Amiodaron behandelt. Bei der Erstvorstellung in unserer Spezialpraxis zeigte sich bei allen eine manifest hyperthyreote Funktion. Bei 2 wurde zuvor auswärts eine hochdosierte Thiamazol-Therapie eingeleitet. Trotz Steigerung der Thiamazol-Dosis auf bis zu 120 mg tgl. kam es bei diesen Patienten zu einem weiteren Anstieg von fT4 und fT3. Bei Erstvorstellung bei uns zeigten sich folgende Schilddrüsenhormonwerte: fT4 $3,1-7,8$ ng/dl (normal bis 1,85), fT3 $7,8-9,5$ pg/ml (normal bis 4,2), Thiamazol seit 3 bzw. 4 Wochen.

Alle 3 Patienten zeigten die typischen Charakteristika einer AIT2 (Sonogramm ohne Herdbefunde, nahezu echonormales Parenchym, dopplersonographisch verminderte Perfusion, fast vollständig blockierter Tc99m-Uptake im Szintigramm). Bereits eine Woche nach Einleiten einer Kortisontherapie (initial 50 mg Prednisolon) kam es bei allen 3 Patienten zu einer Normalisierung der freien Schilddrüsenhormone, dokumentiert durch einen fT3-Wert im Normbereich. Bei 2 der 3 Patienten entwickelte sich 3 Monate später eine therapiepflichtige Hypothyreose.

Diese Fallserie zeigt, dass die AIT2 ein klinisch relevantes Krankheitsbild ist, das außerhalb von spezialisierten Zentren oft nicht erkannt und daher nicht adäquat behandelt wird. Diesbezüglich ist vermehrt Aufklärungsarbeit zu leisten.

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