

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

ABSTRACTS

www.oeges.at

OGES

ÖSTERREICHISCHE
GESELLSCHAFT FÜR
ENDOKRINOLOGIE UND
STOFFWECHSEL

18. Jahrestagung

18.–19. April 2013

Schlossmuseum

Linz

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

www.kup.at/klinendokrinologie

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Der neue
Insulinpen
von Lilly

So individuell
wie Ihre Patienten.



Bringt Leichtigkeit in das Leben!

- einfache Handhabung, exakte Dosierung¹
- klein und leicht
- in 6 Farben erhältlich

HumaPen[®]
savvio[™]

Editorial

Sehr geehrte Tagungsteilnehmerinnen und Tagungsteilnehmer,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Sie herzlich zur 18. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES) im Schlossmuseum Linz begrüßen zu dürfen.

Mit einem sehr spannenden Programm hoffen wir, den Bogen von Forschungsergebnissen bis zur medizinischen Praxis abzudecken. Dabei versuchen wir, sowohl endokrinologische Neueinsteiger als auch versierte Endokrinologen anzusprechen.

Programm-Highlights sind u. a. Gender-Unterschiede in der Endokrinologie; Herz, Fettgewebe und Knochen als „neue“ endokrine Organe; endokrine Hypertonie; eine kritische Evaluation der bariatrischen Chirurgie bei Diabetes; genetische Untersuchungen bei endokrinen Erkrankungen; neuroendokrine Pankreastumoren sowie Geriatrie und Endokrinologie.

Natürlich hoffen wir auch, speziell junge und endokrinologisch interessierte Kolleginnen und Kollegen für das spannende Thema Endokrinologie zu begeistern.

Jedes akzeptierte Abstract wird in Form eines Kurzvortrages (3 Minuten Vorstellung der Ergebnisse mit max. 5 Slides, 2 Minuten Diskussion) präsentiert.

Auch heuer werden wieder für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Young Investigator Awards (unter 35 Jahre) zu je € 250,- und ein Wissenschaftspreis (€ 1000,- ohne Altersbeschränkung) vergeben. Der Forschungsförderungspreis der ÖGES (€ 15.000,-) wird zum dritten Mal vergeben und soll ein ausgewähltes klinisch-wissenschaftliches Projekt fördern.

Damit möchten wir insbesondere die wissenschaftliche Entwicklung unserer jungen Kolleginnen und Kollegen unterstützen.

Am 18. April 2013 wird es ein gemütliches abendliches Get-Together im Schlossmuseum geben, das dankenswerterweise durch das Land Oberösterreich unterstützt wird. Neben den Preisverleihungen wird es auch die Möglichkeit einer Museumsführung und Zeit für angeregte Diskussionen geben. Das Schlossmuseum Linz stellt eine einzigartige und – so hoffen wir – sehr attraktive Lokalisation dar.

Wir hoffen, Ihnen mit der Tagung eine ausgezeichnete Gelegenheit zur endokrinologischen Weiterbildung und zum wissenschaftlichen, klinischen und kollegialen Austausch bieten zu können.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan
Präsident der ÖGES 2013/2014

Univ.-Prof. Dr. Alois Gessl
Sekretär der ÖGES 2013/2014



Prim. Univ.-Doz. Dr. Vinzenz Stepan



Univ.-Prof. Dr. Alois Gessl

Die neue Lösung?

KOMFORTABE

N
D
S
T
A
T
N
L
A

18. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel



18.–19. April 2013, Schlossmuseum Linz



Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge der Presenting Authors)

001

The Mechanism Behind the Antiproliferative Effect of Calcium in Colonocytes

A. Aggarwal¹, J. Höbaus¹, I. S. Fetahu¹, I. Mester², E. Kállay¹
Depts of ¹Pathophysiology and Allergy Research and ²Pathology, Medical University of Vienna, Austria

Introduction and Objectives Epidemiological studies suggest an inverse correlation between dietary calcium intake and colorectal cancer (CRC) risk. Our aim was to understand the mechanism behind the antiproliferative effect of calcium. We hypothesized that the Calcium-Sensing Receptor (CaSR) mediates the anti-proliferative effects of calcium in the colon.

Methods To study the effect of calcium on the proliferation of normal colonocytes, we fed C57BL/6 mice with diets containing high (0.9 %), medium (0.1 %), or low (0.04 %) levels of calcium for 8 months. We evaluated proliferation by immunohistochemical staining for PCNA in colon crypts and assessed expression of the replication-licensing genes CDT1, CDC6, MCM2-7, and CDC45 by qRT-PCR. Low dietary Ca²⁺ (0.04 %) enlarged the proliferative zone of the colonic crypts and significantly increased expression of licensing factors CDT1 ($p < 0.005$), CDC6 ($p < 0.05$), MCM2 ($p < 0.005$), MCM3 ($p < 0.005$), MCM4 ($p < 0.05$), and CDC45 ($p < 0.05$) when compared with the high dietary Ca²⁺ group (0.9 %).

Results We assessed the expression level of the licensing factors in a cohort of colorectal cancer patients ($n = 57$). They were significantly up-regulated ($p < 0.001$) compared to the adjacent mucosa. We had no information regarding calcium intake in these patients, therefore we measured CaSR expression. Interestingly, in the tumour samples CaSR mRNA levels correlated inversely with the expression of licensing factors CDC45 ($p < 0.05$; $\rho = -0.265$) and MCM6 ($p < 0.05$; $\rho = -0.262$).

Conclusion We conclude that CaSR might regulate calcium-dependent inhibition of proliferation in normal colonocytes. Our results suggest that the proliferation of colonocytes increases either when the main ligand of the CaSR is scarce or when expression CaSR is significantly decreased.

002

Hormonanalyse in Serum und Saliva bei PCOS-Frauen und männlichen Verwandten

V. Bubalo¹, E. Lerchbaum¹, S. Dorud², A. Stüber³, M. Czapp³, 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

Einleitung und Ziele Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist eine komplexe Stoffwechseleränderung, die bei Betroffenen (5–20 % aller Frauen) wenig bekannt ist. Hereditäre Häufung legt einen genetischen Hintergrund nahe, sodass hormonelle und metabolische Veränderungen auch Kinder und verwandte Männer betreffen. Wichtig für die Diagnostik des PCOS ist u. a. die Bestimmung von Androgenen, die auch im Speichel als ungebundene Hormone nachweisbar sind.

Methoden Im Rahmen des Projektes FEMBart (www.femtech.at) wurde eine Saliva-Datenbank aufgebaut und mit der Routine-Labor-diagnostik und Phänotypisierung verglichen. Freies Testosteron wurde in 322 Frauen ($n = 202$: 15–55 Jahre; $n = 120 > 55$ Jahre) und in 33 Männern ($n = 19$: 15–55 Jahre; $n = 12 > 55$ Jahre) mittels „Testosterone free in saliva“-ELISA (Demeditec; Normbereich: Männer 34,5–113,1 pg/ml und Frauen 11,00–44,9 pg/ml) und „Active free testosterone“-RIA (Dia-Chrom) in Serum (Normbereich: Männer 6,69–54,69 pg/ml; Frauen 0,29–3,80 pg/ml) gemessen.

Ergebnisse Der Wert für freies Testosteron im Speichel liegt bei Männern von 15–55 Jahren bei $121,3 \pm 49,17$ pg/ml und im Serum bei $11,15 \pm 3,38$ pg/ml. Männer > 55 Jahre weisen Werte für freies Testosteron von $96,77 \pm 17,74$ pg/ml im Speichel und $10,80 \pm 3,19$ pg/ml im Serum auf. Die Werte für freies Testosteron in Frauen liegen im Speichel bei $42,15 \pm 25,51$ pg/ml (15–55 Jahre) und bei $34,94 \pm 21,56$ pg/ml (> 55 Jahre) und im Serum bei $1,65 \pm 2,32$ pg/ml (15–55 Jahre) und bei $1,25 \pm 0,58$ pg/ml (> 55 Jahre).

Schlussfolgerungen Salivadiagnostik lässt sich im Alltag besonders unter nichtklinischen Bedingungen bestens einsetzen. Die Methode ist innovativ, non-invasiv und die Proben sind praktikabel versendbar. Daher kann der Nachweis der freien Hormone im Speichel künftig einen Paradigmenwechsel in der PCOS-Diagnostik auslösen.

003

Role of Epigenetic Alterations in Regulating the Expression of the Calcium-Sensing Receptor in Colorectal Cancer

I. S. Fetahu¹, J. Höbaus¹, D. M. Hummel¹, A. Aggarwal¹, I. Mester², S. Baumgartner-Parzer³, E. Kállay¹

Depts of ¹Pathophysiology and Allergy Research, ²Pathology, ³Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Introduction and Objectives Studies provide evidence that the anti-proliferative effects of calcium in the colon are partially mediated by the Calcium-Sensing Receptor (CaSR). In colorectal cancer, there is an inverse association between expression of CaSR and tumor progression. We hypothesized that DNA hypermethylation and imbalance of transcriptionally permissive/repressive histone alterations lead to loss of CaSR in colorectal tumors.

Methods We analyzed CaSR mRNA and protein expression by qRT-PCR and immunofluorescence. We determined a DNA methylation pattern in the CaSR promoter by pyro- and bisulfite sequencing, methylation of lysine 4 and 9 on histone 3 (H3K4/K9), and acetylation of H3K9 was measured by chromatin immunoprecipitation.

Results We observed significantly lower CaSR mRNA expression ($n = 57$; $p < 0.001$) in colorectal tumors compared with respective adjacent mucosa. Immunofluorescence staining confirmed down-regulation of CaSR protein in tumors. The CaSR promoter was more

strongly methylated in tumors compared with the adjacent mucosa. We observed an inverse correlation between extent of methylation and mRNA expression ($n = 42$; $p = -0.59$; $p < 0.001$). Treatment with 5-aza-2-deoxycytidine, a DNA methyltransferase inhibitor, and with 2 different histone deacetylase inhibitors (trichostatin A and suberoylanilide hydroxamic acid) in several colon cancer cell lines restored the expression of CaSR in a compound and cell line-dependent manner. Inhibition of lysine-specific demethylase 1 to prevent demethylation of mono- and dimethylated H3K4 caused only modest increase of expression of the CaSR.

Conclusion Our results suggest that in colorectal tumors, the CaSR is silenced partially by DNA hypermethylation and histone deacetylation.

This work was supported by the EU grant FP7-264663.

004

Deutliche Verbesserung der Glukosetoleranz durch die neue Verbindung 55P0110 in der Maus

Z. Lechner¹, C. Fürsinn¹, K. Stadlbauer¹, B. Brunmair¹, I. Adorjan², K. Frobel², A. Luger¹, L. Bauer²

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²55pharma Drug Discovery & Development AG, Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Ausgehend von einer in Pflanzen entdeckten Molekülstruktur haben wir über ein Derivatisierungsprogramm, das auf standardisierten Glukosetoleranztests an Mäusen basiert, eine Klasse von Substanzen mit antihyperglykämischer Wirkung entdeckt und entwickelt. Wir berichten hier die Effekte des Derivats 55P0110.

Methoden Zur Beurteilung der Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) wurde ein standardisierter oraler Glukosetoleranztest (OGTT; 3 g/kg) an gesunden männlichen C57BL/6J-Mäusen herangezogen, der 45 Min. nach oraler Verabreichung des jeweiligen Derivats gestartet wurde. Zur weitergehenden Charakterisierung von 55P0110 wurden auch OGTTs an diabetischen db/db-Mäusen (2 g/kg) sowie intraperitoneale Glukosetoleranztests (IPGTT; 2 g/kg) 15 Min. nach intraperitonealer Verabreichung der Substanz durchgeführt.

Ergebnisse 90 mg/kg 55P0110 hatten im standardisierten OGTT-Protokoll im Vergleich zum Vehikel keinen Effekt auf die basale Glykämie (45 Min. nach Verabreichung [mg/dl]: 55P0110 147 ± 24 vs. Vehikel 139 ± 13 ; n. s.), bewirkten jedoch im darauffolgenden OGTT eine dramatische Reduktion der Glukoseexkursion: Glukosewert bei 30 Min. (mg/dl; Glu30): 220 ± 20 vs. 364 ± 24 ; $p < 0,0001$; inkrementale Fläche unter der Kurve ($\text{min} \cdot \text{g/dl}$; AUC): $1,7 \pm 1,4$ vs. $11,8 \pm 1,2$; $p < 0,0001$. Die Dosis-Wirkungs-Kurve zeigte eine ED_{50} von etwa 50 mg/kg 55P0110. Eine ähnlich starke Wirkung wurde auch bei diabetischen db/db-Mäusen (OGTT; Glu30: 202 ± 25 vs. 421 ± 17 ; $p < 0,0001$; AUC: $-0,9 \pm 1,9$ vs. $14,6 \pm 1,3$; $p < 0,0001$) und nach intraperitonealer Verabreichung festgestellt (IPGTT; Glu30: 144 ± 13 vs. 302 ± 8 ; $p < 0,0001$; AUC: $-0,1 \pm 0,7$ vs. $7,4 \pm 0,9$; $p < 0,0001$). Durch diese und weitere Experimente konnten unter anderem Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption, DPP4-Hemmung und Senkung der Nierenschwelle als grundlegende Wirkmechanismen von 55P0110 ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerungen Ohne die basale Glykämie zu beeinflussen, bewirkt eine einmalige orale oder intraperitoneale Verabreichung von 55P0110 eine starke Verbesserung der Glukosetoleranz bei gesunden und bei diabetischen Mäusen.

005

Transmembrane Myocardial Glucose Transport in Hypertension and Ischemia

R. Gasser, M. Hadl, S. Gasser

Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Center for Medical Research, Medical University of Graz, Austria

SLC2A4 and its regulator gene SLC2A4RG are regulated in hypertension but not affected by experimental ischemia: myocardial

ischemia increases glucose uptake through translocation of GLUT1 and GLUT4 from an intracellular compartment to the sarcolemma. This appears to be beneficial during ischemia and possibly recovery. Earlier experiments of our group have shown that myocardial GLUT4 mRNA expression is in fact decreased in arterial hypertension compared to normal controls, indicating a genuine association of arterial hypertension with decreased GLUT4 expression. Both insulin and ischemia have additive effects to increase in vivo glucose utilisation and augment glucose transporter translocation. Delivery of glucose to the glycolytic pathway appears to be a major controlling site of glycolysis in low-flow ischemia. While many experimental studies suggest that an increase in glucose uptake and metabolism by the ischemic myocardium helps to protect myocardial cells from irreversible injury, little is known in this context about human cardiac transmembrane glucose transport, SLC2A4-expression, and its regulation.

In human cardiac tissue (right auricle), using microarray technique we first look at general changes in expression profiles during simulated myocardial ischemia, the behaviour of SLC2A4 (GLUT4, solute carrier family 2 [facilitated glucose transporter], member 4) as well as its regulator gene SLC2A4RG. Then, using Real-Time PCR (Light Cycler), we quantify GLUT4 mRNA expression changes in 8 single experiments under ischemic and control conditions.

Using the microarray technique, we find that both the expression of GLUT4 gene (SLC2A4) and its regulator gene remain practically unchanged. In Real-Time PCR (Light Cycler), the mean ratio for GLUT4 gene expression compared to the housekeeping gene G6PDH was under well-oxygenated conditions -0.0052 ± 0.0203 and under N_2 -simulated ischemia 0.0179 ± 0.0196 ($n = 8$; $\pm$ SEM). No statistically significant difference could be found between the 2 groups. Results show a trend towards a slight increase in expression, however, no statistical significance was evident.

No significant changes are seen in the expression of the GLUT4 gene as well as in its regulatory gene after 30 minutes of N_2 -mediated experimental ischemia. Similarly, biological processes (microarray) involved in glucose metabolism are not significantly de-regulated as are others. This, as well as a slight trend towards up-regulation, can be interpreted as an attempt of the myocyte to maintain energy metabolism also under hypoxic conditions.

006

FGF23 als Serummarker im Vergleich bei NTX-Patienten und klinisch nierengesunden Donatoren und deren histologischem Kalzifizierungsstatus

N. Hacker¹, N. Schweighofer¹, A. Aigelsreiter², H. Müller³, D. Kniepeiss³, P. Stiegler³, D. Wagner³, T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

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

²Zentrum für angewandte Biomedizin, Institut für Pathologie; ³Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Der Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), ein phosphaturisches Hormon, steuert wie andere FGFs die Proliferation, Migration und Angiogenese von Fibroblasten, Endothel- und Muskelzellen und u. a. die Gefäßneubildung. Die phosphaturische Wirkung wird durch die Hemmung des Natrium-/Phosphat-Cotransporters (IIa) in den proximalen Tubuluszellen der Niere gesteuert. Vermehrte Phosphatausscheidung führt zu erniedrigtem Serumphosphat und verminderter Calcitriolsynthese, was FGF23 u. a. als Biomarker-Kandidaten für die Gefäßverkalkung bei chronischen Nierenerkrankungen ausweist.

Methoden Aus 21 Serumproben von hirntoten Donatoren und 23 Nierentransplant- (NTX-) Rezipienten wurde FGF23 mittels ELISA (Immutopics, USA; Normbereich 0–125 IU/ml) analysiert. Die Atherosklerosestadien der Gewebeproben aus Gefäßen der Donatoren wurden histologisch in 3 Gruppen (keine Veränderung, Intimaverdickung und Intimaverkalkung) eingeteilt. Die statistische Auswertung erfolgte über SPSS Version 20.0.

Ergebnisse Die FGF23-Serumwerte betrugen in den Proben der Donatoren im Mittel $52,1 \pm 45,4$ IU/ml und in den Proben der NTX-

Rezipienten im Mittel $503,8 \pm 404,8$ IU/ml. Es wurde bei den Gefäßproben keine Assoziation von FGF23-Serumspiegeln mit den 3 vordefinierten Stadien der Atherosklerose gefunden ($p = 0,773$).

Schlussfolgerungen In der vorliegenden Gruppe hirntoter Donatoren konnte aus der Serumanalyse von FGF23 keine Zuordnung hinsichtlich der histologischen Verkalkungsart und -ausprägung der Gefäße getroffen werden. Bei aufrechter Nierenfunktion ist kein oder nur ein geringer Zusammenhang zwischen lokalen und systemischen Faktoren der Atherosklerose über FGF23 zu erwarten. Bei NTX-Rezipienten sind weitere Untersuchungen im Gange.

007

Klotho-Serumanalysen bei Nierentransplantation: Rezipienten und Donatoren mit Vergleich der histologischen Gefäßverkalkung

N. Hacker¹, N. Schweighofer¹, A. Aigelsreiter², H. Müller³, D. Kniepeiss³, P. Stiegler³, D. Wagner³, T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

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

²Zentrum für angewandte Biomedizin, Institut für Pathologie; ³Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Klotho ist ein Proteohormon, das in der Niere die Rückresorption von Phosphat durch direkte Bindung an den FGF-Rezeptor hemmt, zusätzlich hemmt es die 1α -Hydroxylase und damit die Aktivierung von 25(OH)Vitamin D zu $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D. Klotho spielt u. a. bei der Regulierung des Kalzium-Phosphat-Haushaltes eine Rolle und könnte somit auf die Gefäßverkalkung Einfluss haben.

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob der Serumspiegel von Klotho mit Verkalkungsart und -ausmaß von Gefäßen von hirntoten Nierendonatoren assoziiert ist.

Methoden Klotho wurde bei 21 Donatorenproben und 23 Nierentransplantations- (NTX-) Rezipienten mittels ELISA analysiert (Mybiosource, CA, USA; intraassay CV < 10 %).

Der Kalzifizierungsgrad des Gefäßgewebes bei Donatoren wurde mikroskopisch beurteilt und in 3 Stadien der Atherosklerose eingeteilt: 0: keine Veränderung, 1: Intimaverdickung und 2: Intimaverkalkung. Statistische Analysen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test (SPSS Version 20.0) durchgeführt.

Ergebnisse Bei der Analyse der Donatoren-Gefäßgewebeproben fanden sich 3 Personen ohne histologische Veränderung, 8 Personen befanden sich im Stadium 1 und 8 Personen im Stadium 2. Die Klotho-Serumspiegel waren bei den Donatoren im Stadium 1 (Verdickung) MW $5,5 \pm 2,7$ ng/ml und im Stadium 2 (Verkalkung) MW $4,0 \pm 1,3$ ng/ml tendenziell vermindert.

Schlussfolgerung Bei Donatoren zeigten sich keine Unterschiede im Klotho-Serumspiegel zwischen Patienten mit unterschiedlichen Atherosklerosestadien, allerdings fanden sich bei $\frac{1}{3}$ der Donatoren signifikante Kalzifizierungen in den Gefäßproben. Bei NTX-Rezipienten könnte Klotho ein potenzieller Biomarker für Gefäßverkalkung sein, weitere Studien sind im Gange.

008

Observations on the Plasticity of Molecular Networks Associated with Myocardial Metabolism During Ischemia

M. Hadl, G. Gasser, C. Ablasser

Dept of Cardiology, Medical University of Graz, Austria

The fetal myocardial phenotype predominantly uses glucose for its metabolism, whereas the adult individual mainly metabolises fatty acids. During special conditions, like hypoxia and exercise, the adult phenotype of myocardial metabolism converts to the fetal one, again preferably using glucose as a substrate. It has been shown that a preferentially glucose-oriented cardiac metabolism is beneficial in myocardial ischemia.

Our own microarray experiments confirm those data. We find that gene-expression of biological processes which are associated with glucose metabolism are up-regulated during hypoxia, whereas those associated with fatty acid and amino-acid metabolism are down-regulated. Testing the effects of beta-blockers (atenolol and nebivolol) we find a similar shift in well-oxygenized preparations, suggesting that the cardioprotective action of beta-blockers is brought about by a shift from the adult to the fetal phenotype of metabolism.

Myocardial ischemia thus increases glucose uptake through translocation of GLUT1 and GLUT4 from an intracellular compartment to the sarcolemma. This appears to be beneficial during ischemia and possibly recovery. We find that there is no significant regulation with and without the influence of beta-blockers during myocardial ischemia – there is, however, a significant difference between the expression of GLUT1 in well-oxygenized preparations with (0.087 ± 0.02) and without nebivolol (0.62 ± 0.02 ; $\pm$ SEM; $p \leq 0.05$). Similarly, atenolol led to an increase of GLUT1 expression in well-oxygenized preparations compared to controls: 1.18 ± 0.08 and 0.62 ± 0.02 , respectively ($\pm$ SEM; $p < 0.05$). While there is no significant regulation with and without the influence of beta-blockers during myocardial ischemia, there is, however, a significant difference between the expression of GLUT4 in well-oxygenized preparations with (0.52 ± 0.01) and without nebivolol (0.29 ± 0.02 ; $\pm$ SEM; $p \leq 0.05$). Similarly, atenolol led to an increase of GLUT4 expression in well-oxygenized preparations compared to controls: 0.92 ± 0.10 and 0.29 ± 0.02 , respectively ($\pm$ SEM; $p < 0.05$).

These results mirror the increased demand of glucose as a substrate in the presence of beta-blockers.

Shifting myocardial metabolism to the fetal phenotype has become a new target for anti-anginal treatment in the aging heart either by augmentation of glucose metabolism or by inhibiting fatty acid metabolism [Metha et al, 2005]. The latter has been successfully targeted by drugs like trimetazidine and ranolazine [Fragasso, Int J Clin Pract 2007; El-Kady, Am J Cardiovasc Drugs 2005]. In summary, it has been shown for the first time that some of the anti-anginal effects of beta-blockers may possibly be conveyed by their action on GLUT1/4 expression in myocardial cells by facilitating glucose metabolism and, in turn, causing a shift to the fetal phenotype of metabolism in the adult human heart.

009

Wirkung von Vitamin D in Hodenzellkulturen

D. Hofer¹, J. Münzker¹, K. Hutz², R. Zigeuner², H. Müller³, T. R. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

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

²Univ.-Klinik für Urologie; ³Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Vitamin D (VD) ist ein vielseitiges Hormon und spielt neben seiner Funktion bei der Kalzium-Homöostase u. a. in der Insulinsekretion und im Androgenstoffwechsel eine wichtige Rolle.

Ziel dieser Studie ist es, Auswirkungen einer VD-Supplementierung auf die Genexpression in humanen Hodenzellen zu zeigen.

Methoden Testeszellen werden aus humanem Hodengewebe mechanisch und enzymatisch isoliert und die gewonnenen Primärzellen für die Untersuchungen herangezogen. Eine testikuläre Keimbahnkrebszelllinie (NTERA 2/D1) soll unter anderem als Kontrollzelllinie fungieren. Auf genetischer Ebene wird vorerst die Expression von Genen untersucht, die sowohl in die VD- als auch in die Testosteronsynthese involviert sind. Nach erfolgter VD-Supplementierung werden mittels quantitativer RT-PCR Unterschiede in den exprimierten Genen analysiert.

Ergebnisse Unsere Genexpressionsstudien zeigen, dass in primären Hodenzellen und NTERA-2/D1-Zellen sowohl der VD- (VDR) und Androgenrezeptor (AR) als auch 25-Hydroxylase (CYP2R1), Choriogonadotropinrezeptor (LHR) sowie Steroid-17 α -Hydroxylase (CYP17A1), Aromatase (CYP19), 3 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase (3 β HSD) und der Rezeptor für das Follikelstimulierende Hormon (FSHR) exprimiert sind. Supplementierung mit VD führte zu

einem Anstieg der Genexpression des VDR sowie des AR, CYP17A1 und des CYP2R1.

Schlussfolgerungen Durch Binden von aktivem VD an den VDR ist dieser in der Lage, eine Reihe von Enzymen der Cytochrom-P450-Superfamilie zu verändern, welche essenziell für den VD-, aber auch den Androgenstoffwechsel sind. Über welchen Signalweg VD die Testosteronsynthese beeinflusst, bleibt zu klären – eine physiologische Konzentration von aktivem VD erhöhte in unseren Untersuchungen die Expression des AR sowohl in gesunden Hodenzellen als auch in testikulären Tumorzellen.

010

IGF-1 Serum Concentration Is a Predictor for Post-Load Hypoglycaemia One Year After Bariatric Surgery

B. K. Itariu^{1,2}, C. S. Göbbel, G. Prager⁴, T. M. Stulnig^{1,2}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine III; ²Christian Doppler-Laboratory for Cardio-Metabolic Immunotherapy; ³Division of Feto-Maternal Medicine, Dept of Gynecology and Obstetrics; ⁴Dept of Surgery, Medical University of Vienna, Austria

Introduction and Objectives Postprandial hypoglycaemia following bariatric surgery often remains undetected but severe hypoglycaemic episodes may pose patients at risk, eg, for syncope. Postgastric bypass nesidioblastosis with excessive beta-cell function is reported to provoke hypoglycaemia in these patients. Hypoglycaemia occurs as a frequent side effect to administration of recombinant insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and IGF-1 receptor α is over-expressed in pancreatic islets of nesidioblastosis patients. Therefore, we aimed to investigate whether IGF-1 is related to the occurrence of postprandial hypoglycaemia 1 year after bariatric surgery.

Methods 35 patients (28 f/7 m) underwent re-evaluation of metabolic parameters 1 year after bariatric surgery. Before and after surgery we performed 2-h oral glucose tolerance tests (OGTT) in order to calculate glycaemic indices and determined serum IGF-1 concentration. We used paired t-test, Spearman's rank correlation, and logistic regression for statistical analyses.

Results Post-load hypoglycaemia (2-h glucose < 60 mg/dl) was detected in 50 % of patients. Serum insulin concentrations during OGTT and HOMA-IR were similar in hypo- and normoglycaemic patients. Serum IGF-1 concentration before and after surgery was significantly higher in hypoglycaemic patients ($p = 0.01$ and $p = 0.007$, respectively). IGF-1 serum concentration before surgery correlated negatively with 2-h glucose concentration during the OGTT ($\rho = -0.58$; $p = 0.0003$). Higher IGF-1 serum concentrations before and after surgery were predictive for post-load hypoglycaemia (OR = 1.28; CI: 1.0–1.6; $p = 0.04$ and OR = 1.22; CI: 1.04–1.42; $p = 0.01$, respectively).

Conclusion Pre- and post-surgical IGF-1 concentrations could be valuable markers to identify patients at risk for postprandial hypoglycaemia following bariatric surgery independent of OGTT.

This work was supported by the Austrian National Bank (P12735) and the by the Federal Ministry of Economy, Family and Youth and the National Foundation for Research, Technology and Development (all to TMS).

011

Serum- und Glukokortikoid-regulierte Kinase 1 in Adipositas-assoziiierter Fettgewebs- und peripherer Inflammation

M. H. Reiter¹, E. Kiefer¹, M. Zeyda¹, C. Kopecký², T. Stulnig¹, A. Luger¹, G. Vilá¹

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

Einleitung und Ziele Die Serum- und Glukokortikoid-regulierte Kinase 1 (Sgk1) ist ein direktes transkriptionelles Ziel von Glukokortikoiden und wird post-translationell über den Insulin/IGF-1

Signalweg aktiviert. Polymorphismen im Sgk1-Gen sind mit erhöhtem Körpergewicht und Typ-2-Diabetes assoziiert. Wir untersuchen hier die Sgk1-Expression und -Regulation in humaner Adipositas.

Methoden Sgk1-mRNA in humanem Gewebe und Kulturzellen und Interleukin 6 (IL-6) wurden mittels RT-qPCR quantifiziert; die Sgk1-Lokalisation wurde mittels Immunfluoreszenz studiert. THP-1-Zellen wurden unter Standardbedingungen kultiviert und mit Phorbol-12-Myristat-13-Azetat (PMA) und/oder Lipopolysaccharid (LPS) stimuliert.

Ergebnisse Die Sgk1-Expression ist in omentalem und subkutanem humanem Fettgewebe von 20 adipösen Patienten signifikant erhöht gegenüber 20 Kontrollen. Das Sgk1-Protein ist hauptsächlich in Fettgewebsmakrophagen lokalisiert. Sgk1-Fettgewebsexpression korreliert mit Taillenumfang, Körpergewicht, Fettmasse, HOMA-Insulinresistenzindex, zirkulierendem CRP, Leptin, IL-6 und Makrophagen-inflammatorischem Protein-1 α (MIP-1 α). Eine multiple Regressionsanalyse zeigt, dass Taillenumfang, Gewicht, CRP und MIP-1 α unabhängige Prädiktoren für Sgk1-Expression im Fettgewebe sind.

In mononukleären Zellen des peripheren Blutes von 8 adipösen Patienten ist Sgk1-Expression signifikant erhöht gegenüber 8 Kontrollen. Monozyten-zu-Makrophagen-Differenzierung durch PMA induziert Sgk1-mRNA-Expression in der THP-1-monozytären Zelllinie. LPS steigert Sgk1-mRNA-Expression in THP-1-Monozyten, hat aber keinen zusätzlichen Effekt auf PMA-stimulierte Sgk1-Spiegel.

Schlussfolgerungen Zusammengefasst zeigen wir eine erste Verbindung zwischen Sgk1 und Adipositas-assoziiierter Inflammation durch erhöhte Sgk1-Expression in Fettgewebsmakrophagen und in zirkulierenden mononukleären Zellen von adipösen Patienten. Weiters identifizieren unsere Daten PMA und LPS als neue Regulatoren von Sgk1 in der Monozyten-zu-Makrophagen-Differenzierung. Weitere Studien über die Funktion von Sgk1 in diesem Zusammenhang könnten therapeutische Optionen der Adipositas-assoziierten Inflammation und der damit verbundenen Komorbiditäten eröffnen.

012

Homoarginine and Mortality in an Older Population: The Hoorn Study

K. Kienreich¹, A. Tomaschitz², A. Meinitzer³, W. März³, J. M. Dekker⁴, S. Pilz^{1,5}

¹Division of Endocrinology and Metabolism; ²Division of Cardiology, Dept of Internal Medicine; ³Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; ⁴Metabolic Laboratory, Dept of Clinical Chemistry and Institute for Cardiovascular Research (ICaR-VU); ⁵Dept of Epidemiology and Biostatistics, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Introduction and Objectives Homoarginine is an amino acid derivative that may be involved in nitric oxide and energy metabolism. Previous studies in patient populations showed that low homoarginine levels indicate an increased risk of mortality and cardiovascular disease.

We evaluated whether low plasma levels of homoarginine are associated with elevated overall and cause-specific mortality.

Methods The Hoorn study is a population-based study among older men and women. We calculated Cox proportional hazard ratios (HR) for overall and cause-specific mortality according to sex-specific homoarginine quartiles.

Results We included 606 study participants (51.3 % females; 70.0 $\pm$ 6.6 years). Homoarginine concentrations were higher in men (1.63 $\pm$ 0.51 μ mol/l) compared to women (1.30 $\pm$ 0.44 μ mol/l; $p < 0.001$). After a median follow-up time of 7.8 years, 112 study participants had died, including 31 deaths due to cardiovascular diseases and 30 due to cancer. Associations between homoarginine levels and mortality showed a threshold effect with a significant risk increase from the second to the first quartile. Compared to the upper 3 quartiles, the age-, sex- and BMI-adjusted HR (with 95-% CI) in the first quartile was 2.26 (1.52–3.32) for overall mortality, 4.20 (2.03–8.69) for cardiovascular mortality, and 1.25 (0.55–2.85) for cancer mortality. These associations remained materially unchanged after multivariate adjustments.

Conclusion Low plasma concentrations of homoarginine are a significant and independent risk factor for overall mortality and especially for cardiovascular mortality in the older general population. Further studies are warranted to elucidate the underlying pathophysiological mechanisms.

013

Knochendichte und Körperzusammensetzung bei chronischer Herzinsuffizienz und Vitamin-D-Mangel

C. Mikschofsky¹, A. Hausleitner², F. Fruhwald², A. Klemmer¹, C. Schnedl¹, T. Stojakovic³, T. R. Pieber¹, A. Fahrleitner-Pammer¹, K. Amrein¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel; ²Klin. Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin; ³Klinisches Institut für Medizinische & Chemische Labor-diagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Zu den häufigsten Erkrankungen in Industriestaaten zählen die chronische Herzinsuffizienz sowie die Osteoporose. Nicht selten treten die Krankheiten gemeinsam auf. Zu den bekannten gemeinsamen Risikofaktoren zählen unter anderem ein Vitamin-D-Mangel sowie die meist stark eingeschränkte körperliche Aktivität. Die frühe Erkennung einer Osteoporose ist zur Primärprävention essenziell, da es effektive Therapiemöglichkeiten wie Bisphosphonate oder Denosumab gibt. Aus diesem Grund war das Ziel unserer Untersuchung, die Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte bei Herzinsuffizienz und einem niedrigen Vitamin-D-Spiegel zu eruieren.

Methoden Die Studie wurde an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt, deren 25-Hydroxyvitamin-D-(25(OH)D-Spiegel < 30 ng/ml lag. Als Basisuntersuchungen führten wir eine Blut- und Harnanalyse verschiedener Laborparameter, eine Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkels sowie eine Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA; Lunar, GE) durch.

Ergebnisse 29 Patienten wurden analysiert, davon 26 Männer und 3 Frauen (Alter 59 ± 8 Jahre, BMI 27 ± 5). Der durchschnittliche 25(OH)D-Spiegel lag bei 16,6 ng/ml. Bei 16 von 27 verwertbaren DXA-Bestimmungen (66 %) lag eine Osteopenie (55 %), bei 2 Patienten (7 %) sogar eine Osteoporose vor. Zwei der densitometrisch osteopenischen Patienten hatten in den vorangegangenen 6 Monaten bereits eine Fraktur erlitten, also eine manifeste Osteoporose. Bei Männern war der Gesamtkörperfettanteil 31 ± 7 % und das androide Fett 41 ± 12 %.

Schlussfolgerungen Eine Osteopenie bzw. Osteoporose ist in der untersuchten Population sehr häufig, daher sollte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz früh eine Knochendichtemessung und gegebenenfalls eine osteoprotektive Therapie bzw. eine Vitamin-D-Substitution eingeleitet werden, um eine effektive Frakturprävention zu erzielen. Sowohl Gesamtkörperfettanteil als auch androides Fett waren für einen durchschnittlichen BMI von 27 hoch und sind gut mit der verminderten Muskelmasse bei insgesamt eingeschränkter Mobilität erklärbar.

014

Insulinresistenz mit erhaltener Beta-Zellfunktion bei Patienten mit Inzidentalom der Nebenniere

C. Anderwald¹⁻³, A. Gessl¹, A. Luger¹, M. Krebs¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²Medizinische Direktion, Reha-Klinik Agathenhof, Micheldorf, Österreich; ³Metabolische Abteilung, ISIB-CNR, Padua, Italien

Einleitung und Ziele Das Auftreten von zufällig entdeckten Adenomen der Nebenniere (Inzidentalom) kann als zusätzliche Facette des Metabolischen Syndroms angesehen werden [1], da die Stoffwechseleinstellung bei subklinischem Cushing-Syndrom durch die chirurgische Entfernung des Nebennierenknotens verbessert werden konnte [2].

Methoden Daher untersuchten wir retrospektiv nichtdiabetische Menschen mit Inzidentalomen (IP), welche sich in unserer Ambulanz sowohl einem oralen Glukosetoleranztest als auch einem 1-mg-

Tabelle 1: C. Anderwald et al. Zusammenfassung der Ergebnisse

	Inzidentalom-patienten	Kontrollen	p (T-Test)
n	263	25	–
Weiblich (%)	67	68	0,913
Alter (Jahre)	57 ± 1	56 ± 1	0,480
BMI (kg/m ²)	$27,5 \pm 0,3$	$26,7 \pm 0,8$	0,412
CLIX (mg/kg/Min.)	$4,9 \pm 0,2$	$6,7 \pm 0,4$	0,003
HOMA-IR	$3,0 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$	0,019
Insulinogenic Index	$0,478 \pm 0,011$	$0,452 \pm 0,037$	0,493
Serum-Kortisol basal (µg/dl)	$15,3 \pm 0,3$	–	–
Serum-Kortisol nach Dexamethason-Verabreichung (µg/dl)	$2,0 \pm 0,1$	–	–

CLIX: Clamp-Like Index; Fettdruck: signifikant ($p < 0,05$)

Dexamethason-Hemmtest unterzogen hatten, und verglichen diese mit gesunden Kontrollen ohne bekannten Nebennierenknoten (**Tab. 1**). Die Insulin-Empfindlichkeit wurde mittels CLIX und HOMA-IR berechnet, der Insulinogenic Index (IGI) diente zur Messung der Beta-Zellfunktion [3, 4].

Ergebnisse IP und Kontrollen zeigten keinen Unterschied hinsichtlich Geschlechterverteilung, Alter und Body-Mass-Index. Die Insulinempfindlichkeit bei IP war im gesamten Körper (CLIX) bzw. in der Leber (HOMA-IR) um 27 % bzw. 55 % niedriger (jedes $p < 0,02$). Im Gegensatz dazu zeigte die Beta-Zellfunktion keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Es fand sich auch keine Korrelation zwischen Insulinempfindlichkeit und Serum-Kortisolkonzentrationen (weder vor noch nach Dexamethason-Verabreichung), jedoch lediglich eine schwache positive Korrelation zwischen Beta-Zellfunktion (IGI) und Serum-Kortisolkonzentrationen nach Dexamethason-Gabe ($r = 0,15$; $p < 0,05$).

Schlussfolgerungen Das Vorliegen von Inzidentalomen ist mit einer herabgesetzten Insulinempfindlichkeit bei jedoch unveränderter Beta-Zellfunktion assoziiert, welche mit dem Ausmaß der Unterdrückbarkeit der Kortisolkonzentration durch Dexamethason korreliert.

Literatur:

- Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998–1003.
- Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2736–45.
- Anderwald CH, Tura A, Promintzer-Schifferl M, et al. Alterations in gastrointestinal, endocrine, and metabolic processes after bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care* 2012; 35: 2580–7.
- Anderwald C, Anderwald-Stadler M, Promintzer M, et al. The Clamp-Like Index: a novel and highly sensitive insulin sensitivity index to calculate hyperinsulinemic clamp glucose infusion rates from oral glucose tolerance tests in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 2374–80.

015

Genome-Wide Data Annotation Detects P2RY12 and MED12L Gene Variants in Association with Waist Circumference in LURIC Patients

U. Lam¹, B. Genser^{2,3}, T. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ²Mannheim Institute of Public Health, Social and Preventive Medicine, University of Heidelberg, Germany; ³Instituto de Saúde Coletiva, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

Introduction and Objectives Determination of promising candidate genes in polycystic ovary syndrome (PCOS) is important in detecting new genetic pathways in PCOS. Effective data analysis is based on a cleaned data set which contains clear hits and does not include so much noise.

The aim of this study was the detection of new candidate genes in a cleaned LURIC data set for a genetic study in PCOS patients.

Methods 2,351,974 autosomal markers of 3061 LURIC patients were analyzed for PCOS parameters (HOMA-IR, waist circumference, and testosterone). Genome-wide association (GWA) data were

adjusted for population stratification using principal-component analysis (PCA). Analyses were stratified by gender. The promising candidate gene variants were investigated based on the HapMap database and NCBI-SNP database. Potential mRNA transcripts of these genes were estimated with Ensembl genome browser 63.

Results Our final imputation revealed polymorphisms in the P2Y12 receptor and MED12L gene in association with waist circumference in LURIC patients. The P2Y12 gene SNP rs7633828, located in chromosome 3, was among the top hits. Expanding the investigated region around P2RY12 revealed the MED12L gene variant, rs9289837. P2RY12 haplotypes have been reported in association with an increased risk of arterial thrombosis and in the regulation of osteoclast function and pathologic bone remodeling, while MD12L is involved in the regulated transcription of RNA polymerase II-dependent genes nearby.

Conclusion P2Y12 and MED12L might be possible disease modifiers in PCOS. Functional studies will show whether these genes are risk factors for PCOS the replication and gene.

016

Role of GLI1 in Pituitary Tumor Formation and Pituitary Cell Survival

K. Lampichler¹, P. Ferrer¹, G. Vila¹, E. Knosp², A. Luger¹, L. Wagner³, S. Baumgartner-Parzer¹

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

Introduction and Objective Transcription factor GLI1 is the terminal mediator of the Hedgehog signaling pathway which is involved in developmental processes, stem cell maintenance, and cell proliferation. Although the pathway is mainly active during embryogenesis and tissue repair, it is frequently reactivated in several cancer types.

Methods Based on these findings we investigated the potential role of GLI1 in the pathogenesis of pituitary adenomas. GLI1 expression was studied in 30 human pituitary adenomas by qRT-PCR. Additionally, mRNA expression levels of stem cell marker SOX2, cell cycle regulator TP53, proliferation marker Ki67, and superoxide dismutase (SOD) 1 were determined. Furthermore, the murine pituitary adenoma cell line AtT-20 was treated with the GLI1 antagonist GANT61.

Results 19 out of 30 human pituitary adenomas (63 %) showed GLI1 over-expression of various extents. GLI1 expression correlated with the expression of SOX2 ($p < 0.001$; $r = 0.5813$), TP53 ($p < 0.001$; $r = 0.6111$), Ki67 ($p = 0.0385$, $r = 0.3798$), and SOD1 ($p < 0.001$; $r = 0.5889$). Expression levels of all the above mentioned genes exhibited also a significant correlation among each other. AtT-20 cell survival was reduced by 50 % (24 h) and 75 % (48 h), respectively, upon incubation with low concentrations (5 μ M) of GANT61 and could be further decreased at a concentration of 20 μ M resulting in complete cell death after 48 hours.

Conclusions In conclusion, our results suggest that GLI1 is potentially involved in the pathogenesis of pituitary adenomas by modulating adult stem cell fate or tumor-initiating stem cell function in the adult pituitary gland and its neoplasms.

017

Störungen des Glukosestoffwechsels bei Frauen mit Polyzystischem Ovarsyndrom: Orale Glukosetoleranztest versus Nüchternblutzucker und HbA_{1c} als Screeningmethode

E. Lerchbaum¹, V. Schwetz¹, A. Giuliani², B. Obermayer-Pietsch¹

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

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

Einleitung und Ziele Frauen mit Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) haben ein erhöhtes Risiko für Prädiabetes und Typ-2-Di-

abetes (T2DM). Da ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) aufwendig ist, wurde von der American Diabetes Association alternativ die Bestimmung von HbA_{1c} oder Nüchternblutzucker (FG) als Screeningmethode vorgeschlagen. Ziel dieser Studie ist der Vergleich von HbA_{1c}, FG und OGTT als Screeningmethode für Glukosetoleranzstörungen bei Frauen mit PCOS.

Methoden Bei 671 PCOS-Frauen (16–45 Jahre, BMI $26,5 \pm 7,0$ kg/m²) wurden ein 75-g 2-h oGTT sowie eine HbA_{1c}-Bestimmung durchgeführt. Als Maß der Übereinstimmung wurden der κ -Index ($\leq 0,40$ schlecht, $0,41$ – $0,60$ mäßig, $0,61$ – $0,80$ gut, $\geq 0,80$ sehr gut), Sensitivität und Spezifität berechnet.

Ergebnisse Ein Prädiabetes (FG 100–125 mg/dl und/oder 2-h-Glukose 140–199 mg/dl) wurde bei 11,9 % aller Frauen diagnostiziert, ein T2DM (NBZ ≥ 126 mg/dl und/oder 2-h-Glukose ≥ 200 mg/dl) bei 1,5 %. Die Verwendung von HbA_{1c} als Screeningmethode führte zur Diagnose eines Prädiabetes (HbA_{1c} 38–46 mmol/mol) bei 4,6 % aller Frauen ($\kappa = 0,21$, Sensitivität 16,2 %, Spezifität 98,5 %), die Diagnose T2DM (HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol) wurde bei 0,9 % gestellt ($\kappa = 0,80$, Sensitivität 66,7 %, Spezifität 100 %). Die Verwendung von FG führte zur Diagnose Prädiabetes (FG 100–125 mg/dl) bei 6,1 % der Frauen ($\kappa = 0,65$, Sensitivität 51,3 %, Spezifität 100 %) und T2DM (FG ≥ 126 mg/dl) bei 1 % ($\kappa = 0,82$, Sensitivität 70,0 %, Spezifität 100 %).

Schlussfolgerungen Bei PCOS-Frauen mit T2DM ist die Übereinstimmung zwischen oGTT, FG und HbA_{1c} gut, als Screeningmethode für Prädiabetes sind HbA_{1c} und FG jedoch ungeeignet. Da eine Lebensstilintervention bzw. medikamentöse Therapie bei diesen jungen Frauen möglichst früh und somit bereits bei Bestehen eines Prädiabetes eingeleitet werden sollte, ist die Durchführung eines oGTT bei allen Frauen mit PCOS erforderlich.

018

Untersuchung einer Inhibin-INHA-769G>A- (A257T-) Genvariante im Polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS)

J. Münzker, O. Trummer, D. Hofer, E. Lerchbaum, T. Pieber, B. Obermayer-Pietsch
Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Das Proteohormon Inhibin wird in den Granulosazellen im Ovar gebildet. Seine Hauptfunktion besteht in der Bindung und Inaktivierung von Aktivin, welches ein wichtiger Stimulator für die Freisetzung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) ist.

Das Polyzystische Ovarsyndrom ist eine der häufigsten endokrinen Erkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen mit PCOS weisen neben erhöhten Inhibin-Serumwerten auch häufig erhöhte Werte des Luteinisierenden Hormons (LH) und Anti-Müller-Hormons (AMH) auf.

Ziel der Studie ist die Untersuchung der Auswirkungen des INHA-Gen-Polymorphismus 769G > A innerhalb des Polyzystischen Ovarsyndroms, welcher zu einem Aminosäureaustausch von Alanin zu Threonin bei Codon 257 (A257T) führt.

Methoden In diese Studie wurden 504 Frauen mit diagnostiziertem Polyzystischem Ovarsyndrom eingeschlossen. Anthropometrische und biochemische Parameter wurden bestimmt und die Hormonwerte im Serum gemessen. Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie waren das Vorliegen einer Schwangerschaft, schwere Erkrankungen sowie die Einnahme von starken Medikamenten oder Hormonen.

Die Genotypisierung erfolgte mittels TaqMan Assays (Life Technologies). Bei der Korrelation von Genotyp mit klinischen Parametern wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant bezeichnet.

Ergebnisse Es wurden 16 heterozygote Patientinnen (3,17 %) gefunden. Die Korrelation mit klinischen Parametern ergab signifikant niedrigere Serumwerte für LH ($p = 0,045$) und AMH ($p = 0,020$). Auswirkungen des Polymorphismus auf den Serumwert von FSH, Insulinsensitivität oder Zyklusstörungen waren nicht nachweisbar.

Schlussfolgerungen In dieser Studie wurden zum ersten Mal die Auswirkungen einer genetischen Inhibinvariante bei Patientinnen

mit Polyzystischem Ovarsyndrom untersucht. Obwohl wenige Patientinnen betroffen sind, könnte eine unterschiedliche Bioaktivität des Inhibin-Gens zu phänotypischen und klinischen Konsequenzen führen.

019

Percutaneous Renal Denervation in Hypertension: Successful Re-Do in a 48-Year-Old Patient

E. Niederl, R. Gasser, H. Brussee

Division of Cardiology, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Interventional management of resistant hypertension has recently received growing attention. Percutaneous renal sympathetic denervation (PRDN) as a therapeutic option for such patients has shown mean reductions in blood pressure of about 30/15 mmHg within a period of 6 months. Data published so far reiterate this technique as a feasible, effective, well-tolerated, interventional, ground-breaking method for the management of resistant hypertension.

However, cases in which PRDN was less successful have been described time and again. A paper published in *Catheter Cardiovascular Intervention* in November 2012 describes a case of re-do of PRDN in a patient with recurrent, resistant hypertension after primary treatment success.

We report a case of a 48-year-old woman with metabolic syndrome and resistant hypertension. Under concomitant therapy with ARBs, amlodipine, hydrochlorothiazide, carvedilol, spironolactone, and moxonidine the patient still showed 220/120 mmHg. Thus, renal denervation (Simplicity, Medtronic) was performed in June 2011 (5 notches left, 6 notches right). In early September 2011, mean 24-h blood pressure was 149/104 mmHg. By the end of the same month, blood pressure again rose to 225/125 mmHg and a re-do of renal denervation was performed (5 notches left, 4 notches right). Control measurements 3 months later, in December 2011, showed a mean 24-h blood pressure of 143/99. Subsequent self-measurements thereafter never revealed values > 175 mmHg. Oral anti-hypertensive treatment, however, could neither be discontinued nor reduced after PRDN.

Our observation indicates that re-do of RDT may well be considered in severe cases of resistant hypertension when alternatives fail.

020

Hypoglykämie bei Glukagonom: Koinzidenz eines Glukagonoms und Insulinoms bei einer Patientin mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1

J. Plank¹, F. Ploner², U. Humer-Fuchs³, S. Lax³, P. Noggler⁴, G. Rosanelli⁴, V. Stepan¹

¹Abt. für Innere Medizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Graz; ²Klin. Abt. für Onkologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ³Institut für Pathologie, LKH Graz, West; ⁴Abt. für Chirurgie, Krankenhaus der Elisabethinen, Graz, Österreich

Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, bei der es typischerweise zum Auftreten von Tumoren in den Nebenschilddrüsen, der Hypophyse und im Pankreas kommt.

Wir berichten über eine 54-jährige Patientin mit MEN1, die klassische klinische Manifestationen eines primären Hyperparathyroidismus, eines Prolaktinoms der Hypophyse und einer Raumforderung im Pankreas zeigt. Anamnestisch beschreibt die Patientin im vergangenen Jahr zunehmende Schwächezustände und Schweißausbrüche, die sich nach Nahrungsaufnahme rasch bessern. In der laborchemischen Kontrolle zeigt die Patientin einen Nüchternblutzucker von 45 mg/dl (70–115 %) ohne wahrnehmbare hypoglykämische Symptomatik. Weiterführende Untersuchungen zeigen eine Raumforderung (MR-tomographisch) an der Corpus-Cauda-Grenze des Pankreas mit den typischen radiologischen Kriterien eines neuroendokrinen Pankreastumors (PNET). Im Verlauf der vergangenen 3 Jahre findet sich eine Größenzunahme von 22 auf 27 mm im Durchmesser.

Im Rahmen der aktuellen Laborkontrolle findet sich ein Glukagonspiegel von 942 pg/ml (–250), Insulin und C-Peptid liegen im unteren Normbereich.

Aufgrund der zunehmenden Klinik und Größenprogredienz der Raumforderung im Pankreas wird eine Pankreas-Linksresektion mit Splenektomie durchgeführt. In der histologischen und immunhistochemischen Aufarbeitung zeigt sich ein 2,9 cm im Durchmesser haltender, hochdifferenzierter, Insulin-positiver neuroendokriner Tumor (pT2, G1, pN0). Daneben findet sich ein weiterer neuroendokriner Tumor (4 mm), der keine immunhistochemische Reaktion mit Insulin, jedoch eine deutliche Reaktion mit Glukagon zeigt. Postoperativ zeigt die Patientin keine weitere Symptomatik im Sinne einer Hypoglykämie bei unauffälligen Nüchternblutzuckerwerten.

Bezüglich der Koinzidenz von Glukagonom und Insulinom bei Patienten mit MEN1 gibt es nur wenige Fallberichte. Bei unserer Patientin zeigt sich ungewöhnlicherweise eine funktionelle Dominanz des Insulinoms mit rezidivierenden symptomatischen Hypoglykämien trotz 4-fach erhöhter Glukagonwerte im Serum.

021

Thyroxinsubstitution bei manifester Hypothyreose reduziert die Herzlipide beim Menschen

T. Scherer¹, P. Wolf¹, Y. Winhofer¹, H. Duan², A. Gessl¹, A. Luger¹, S. Trattnig³, M. Hoffmann², M. Krssak¹, M. Krebs¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; ²Univ.-Klinik für Nuklearmedizin; ³Univ.-Klinik für Radiagnostik und MR Center of Excellence, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Die Hypothyreose ist eine verbreitete endokrinologische Erkrankung, die mit Störungen des Lipidstoffwechsels wie Hypercholesterinämie, häufig auch erhöhten zirkulierenden Triglyzeriden, assoziiert ist. Eine kombinierte Dyslipidämie erhöht das Risiko, eine nichtischämische Kardiomyopathie zu entwickeln. Tierstudien zeigen, dass ein Mangel an Schilddrüsenhormon durch Steigerung der Lipidaufnahme und Verringerung der Lipidoxidation in Kardiomyozyten den Herzlipidanteil erhöht und zu kardialer Dysfunktion führt. Daher ist unsere Hypothese, dass in hypothyreoten Patienten Herzlipide akkumulieren, was möglicherweise die Herzfunktion beeinträchtigt.

Methoden Hier haben wir mit EKG-gesteuerter Magnetresonanztomographie, einer validierten Methode zur nichtinvasiven Bestimmung der Herzlipide in vivo, bei 7 aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms thyroidektomierten Patienten (1) während postoperativ manifester Hypothyreose vor Radiojodtherapie und (2) 6–8 Wochen nach Thyroxinsubstitution die Auswirkungen einer Hypothyreose auf die Herzlipidkonzentration untersucht.

Ergebnisse Nach Thyroxinsubstitution nahm der Herzlipidgehalt bei allen 7 Patienten deutlich ab ($-46 \pm 6\%$; $p = 0,009$), wobei das Herzminutenvolumen stieg. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung des Leberfettgehaltes. Die Serum-Lipidparameter verbesserten sich bei Reduktion des gesamten Cholesterins, des LDL- und Non-HDL-Cholesterins sowie der zirkulierenden Triglyzeride.

Schlussfolgerungen In der vorliegenden Pilotstudie zeigen wir, dass eine Hypothyreose innerhalb kürzester Zeit zu Akkumulation von Lipiden im Herzmuskel führt, die durch Thyroxin reversibel ist. Dies könnte auch eine Mitursache der verminderten Kontraktilität bei Hypothyreose sein. Ob es während der wesentlich häufigeren Diagnose der latenten Hypothyreose zu ähnlichen Veränderungen im Herzmuskel kommt, ist derzeit noch unklar.

022

Regulatoren der Kalzifizierung: Änderungen der Genexpression in verschiedenen Atherosklerosestadien in Gefäßen und Knochen

N. Schweighofer¹, A. Aigelsreiter², M. Graf-Rechberger¹, N. Hacker¹, M. Schweiger³, O. Trummer¹, T. Pieber¹, M. Ulbing¹, H. Müller², B. Obermayer-Pietsch¹

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

²Institut für Pathologie, Zentrum für angewandte Biomedizin; ³Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Kalzifizierungsprozesse treten nicht nur physiologisch im Knochen, sondern auch pathophysiologisch im Gefäßsystem auf und führen zu kardiovaskulären Erkrankungen. Ziel dieser Arbeit war, Veränderungen in der Genexpression von Kalzifizierungsregulatoren (KR) während der Gefäßkalzifizierung in Knochen und Gefäßen zu untersuchen.

Methoden Wir bestimmten die Genexpressionslevels von OPG, RANKL, OPN, MGP, BSP-II und RUNX2 in Knochen, Aorta und Arteria iliaca externa von 22 Transplantationsspendern. Um die Genexpression in Gefäßen zu untersuchen, wurden diese in 3 histologische Stadien eingeteilt: (0) keine Veränderung, (1) Intimaverdickung oder (2) Intimaverkalkung. Um die Veränderung der Genexpression zwischen Knochen und Gefäßen zu vergleichen, wurden die Spender in gleicher Weise gruppiert.

Ergebnisse Der Vergleich der Genexpression von KR in Gefäßen zeigte, dass die Expression der KR sich schon bei Intimaverdickung ändert und danach stabil bleibt. Aus diesem Grund haben wir unveränderte und kalzifizierte Gefäße miteinander verglichen. Die Expression von BSP-II und OPN war signifikant (jeweils $p = 0,0034$) und die von RANKL tendenziell ($p = 0,085$) in kalzifizierten verglichen mit unveränderten Gefäßen erhöht. Vergleicht man Knochen und Gefäße, so zeigte sich, dass sich die Genexpression von KR bei Patienten ohne Atherosklerose in beiden Geweben nicht unterscheidet. Patienten der Gruppe 1 hatten eine signifikant erniedrigte Expression von MGP ($p = 0,002$) und OPG ($p = 0,001$) im Knochen. Bei Patienten der Gruppe 2 sank die Expression von OPG in beiden Gefäßtypen und erreichte den Level des vergleichbaren Knochens.

Schlussfolgerung Diese Arbeit zeigt, dass Veränderungen in der Expression von KR in der Gefäßwand und im Knochen bereits im Stadium der Intimaverdickung auftreten, also noch bevor die eigentliche Verkalkung stattfindet.

023

A Genetic Variant of Osteocalcin Is Associated with BMI in Women with Polycystic Ovary Syndrome

V. Schwetz, O. Trummer, A. Giuliani, T. Pieber, E. Lerchbaum, B. Obermayer-Pietsch

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

Introduction and Objectives Osteocalcin (OC) is known as a marker of bone formation but might also play a role in the regulation of glucose and energy metabolism. An association of Body Mass Index (BMI) with a haplotype composed of 3 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the gene for OC, located on chromosome 1q22, was recently observed in European pedigrees. We aimed to test the association of these 3 polymorphisms in the gene of OC with BMI in a cohort of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Moreover, as these women show an adverse metabolic profile, we evaluated a possible association with parameters of glucose and lipid metabolism: AUCinsulin, AUCglucose, Matsuda, QUICKI (indices for insulin sensitivity), HOMA-IR (index for insulin resistance), levels of triglycerides, total cholesterol, HDL, and LDL.

Methods Genotypes of SNPs in the OC gene were successfully determined in 680 PCOS women by 5'-exonuclease assay. Metabolic and anthropometric characterization and oral glucose tolerance tests were performed.

Results As for one G>C polymorphism, CC genotype carriers had a significantly higher BMI (25.2 kg/cm² [IQR 22.1–31.1]) compared to CG genotype carriers (23.5 kg/cm² [IQR 20.7–28.9]; $p = 0.007$), but not compared to women carrying the GG genotype (23.7 kg/cm² [IQR 20.7–28.0]; $p = 0.083$). None of the investigated genetic variants was associated with any of the parameters of glucose and lipid metabolism analyzed.

Conclusion We confirm the association of one G > C polymorphism with BMI in a cohort of PCOS women. However, OC SNPs did not show any association with parameters of glucose and lipid metabolism.

024

Mahlzeitentoleranztest zur Bestimmung der Betazellrestfunktion bei Diabetes Typ 1 – Verwendung des stimulierten C-Peptids nach 90 Minuten

G. Treiber¹, M. Tauschmann^{1,2}, C. Neuper¹, M. Fritsch³, E. Fröhlich-Reiterer², T. Pieber¹

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

²Abt. für Allgemeine Pädiatrie, Medizinische Universität Graz; ³Abt. für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Der Mahlzeitentoleranztest (MMTT) mit Bestimmung der Area under the curve des C-Peptids (AUC CP) gilt als der Goldstandard im Assessment der Beta-Zellrestfunktion bei Diabetes mellitus Typ 1 (DM 1). Kürzlich wurde das stimulierte C-Peptid nach 90 Minuten des MMTT als eine Alternative zum 2–3-Stunden-MMTT für Kinder vorgeschlagen.

Methoden C-Peptid wurde gemessen während eines 120-Min.-MMTT zu 6 Zeitpunkten (0, 15, 30, 60, 90, 120 Min.) bei 30 Patienten mit neu manifestiertem DM 1 (Diabeteslaufdauer < 3 Monate) im Alter von 15 ± 9 Jahren. Dabei wurden Nüchtern-C-Peptid (NCP) sowie 90-Min.-C-Peptid (90 CP) erfasst und AUC120min CP berechnet.

Ergebnisse Das mittlere NCP betrug $0,213 \pm 0,09$ nmol/l, wovon 27 % < 0,175, 57 % zwischen 0,175 und 0,280 und 17 % > 0,280 nmol/l lagen. 90 CP (min. 0,057; max. 1,419) zeigte eine gute Korrelation mit AUC CP ($r^2 = 0,966$), jedoch weniger gut mit FCP ($r^2 = 0,530$).

Schlussfolgerungen Das stimulierte C-Peptid nach 90 Minuten des MMTT zeigt auch in unserer Gruppe mit neu manifestiertem DM 1 eine gute Korrelation zu AUC CP und stellt damit eine praktische Alternative zum 2-stündigen MMTT dar.

025

Mikro-RNA als neuer Biomarker zur Beobachtung von vaskulärer Verkalkung nach Nierentransplantationen

M. Ulbing¹, N. Schweighofer¹, A. Rosenkranz², H. Müller², K. Eller², B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel; ²Klin. Abt. für Nephrologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin; ³Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz

Einleitung und Ziele Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD), insbesondere auch nach erfolgreicher Nierentransplantation. In diesem Projekt werden prä-, intra- und postoperativ Proben gesammelt und gleichzeitig klinisch der Grad der Gefäßverkalkung beschrieben, um die aktive Verkalkung von Gefäßen genauer zu beschreiben; besonders im Hinblick auf eine neue Gruppe von Biomarkern, MikroRNAs (miRNA), die wichtige Regulatoren der Genexpression sind.

Methoden Neben sonographischer und radiologischer Gefäßcharakterisierung werden systemische Biomarker analysiert. Mittels Microarray-Techniken und rt-PCR werden miRNA-Profile aus Blut und Geweben gewonnen.

Ergebnisse Donor- und Rezipientenproben von ESRD-Patienten wurden bereits in vorangegangenen Projekten auf neue Biomarker getestet. Aus Vollblut wurden erfolgreich smallRNAs isoliert, die für Identifizierung und Quantifizierung von miRNAs herangezogen werden.

Schlussfolgerung miRNAs sind potenzielle Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen und Arteriosklerose. Effekte von miRNAs auf vaskuläre Zellen (VSMCs), die wichtigsten Zellen bei der Gefäßverkalkung von ESRD-Patienten, konnten bereits gezeigt werden. miRNA-Profilvergleiche von ESRD-Patienten sind als eine frühe diagnostische und therapeutische Möglichkeit denkbar.

026

Einfluss der Lipolyse im Rahmen der Hypoglykämie-Gegenregulation auf den hepatozellulären und myokardialen Lipidgehalt sowie die linksventrikuläre Funktion

P. Wolf¹, M. Krssak^{1,2}, D. Jankovic¹, S. Baumgartner-Parzer¹, R. Marculescu¹, M. Wolzt¹, T. Stulnig¹, S. Trattnig², A. Luger¹, M. Krebs¹, Y. Winhofer¹

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

²Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Die catecholaminvermittelte Lipolyse im Rahmen der Hypoglykämie-Gegenregulation könnte zu Veränderungen des Herzstoffwechsels (Zunahme der myokardialen Lipidakkumulation) führen, mit Funktionseinschränkungen einhergehen und somit den fehlenden Benefit einer intensivierten Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erklären.

Ziel dieser Studie war, die Auswirkungen einer akuten Hypoglykämie auf den myokardialen (MYCL) und hepatozellulären Lipidgehalt (HCL) sowie die Herzfunktion $\pm$ Lipolysehemmung (Acipimox) zu untersuchen.

Methoden Dazu wurden 8 gesunde männliche Probanden ($24,7 \pm 2,3$ a, BMI $23,6 \pm 3,3$ kg/m²) an je 4 verschiedenen Studientagen (SD) untersucht: SD1: Placebo, SD2: Hypoglykämie plus Placebo, SD3: Hypoglykämie plus Acipimox 250 mg zum Zeitpunkt 0 und 180 Min., SD4: Acipimox. MYCL, HCL sowie die Auswurfraction (EF) wurden zum Zeitpunkt I (0–60 Min.), II (180–240 Min.), III (420–480 Min.) und IV (24 Stunden) mittels MR-Spektroskopie und -Tomographie erhoben; die Hypoglykämie ($\sim 36,6 \pm 4,7$ mg/dl) an SD2 und SD3 wurde zum Zeitpunkt 60 Min. durch Insulin Aspart 0,1 IE/kg KG i.v. provoziert.

Ergebnisse Im Rahmen der Hypoglykämie kam es parallel zum Anstieg der freien Fettsäuren zu einem signifikanten Anstieg der EF, der unter Gabe von Acipimox unterdrückt wurde. Am SD4 (Acipimox alleine) kam es – unter Normoglykämie – zu einem signifikanten Abfall der EF, begleitet von einem signifikanten Abfall des MYCL. HCL blieb durchwegs unverändert.

Schlussfolgerungen Die pharmakologische Hemmung der Lipolyse führt zu einer signifikanten Abnahme der Herzfette, was unter

Normoglykämie zu einem Abfall der EF führt und im Rahmen der Hypoglykämie den physiologischen Anstieg der EF verhindert. Somit scheint auch das Herz eines jungen gesunden Mannes eine metabolische Inflexibilität im Sinne einer Abhängigkeit von der ständigen Zufuhr freier Fettsäuren aufzuweisen.

027

Insulinome ohne Insulin? Evaluierung der Bedeutung von Proinsulin-Bestimmungen im Rahmen eines Hungerversuchs

P. Wolf¹, C. Anderwald¹, B. Niederle², A. Gessl¹, A. Luger¹, M. Krebs¹

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

²Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Insulinome sind eine mögliche Ursache für spontane Hypoglykämieepisodes. Eine symptomatische spontane Hypoglykämie (< 55 mg/dl) in Gegenwart inadäquat hoher Konzentrationen von Insulin ($> 3,0$ μ U/ml), C-Peptid ($> 0,6$ ng/ml) und/oder Proinsulin (> 5 pmol/l) während eines 72-h-Hungerversuchs weist auf einen insulinproduzierenden Tumor hin. Seit 2010 wird an unserer Abteilung standardmäßig die Konzentration von Proinsulin bei Hungerversuchen mitbestimmt.

Ziel dieser Studie war es, die Konzentrationen von Proinsulin während eines Hungerversuchs und deren Zusammenhang mit dem Blutglukosespiegel bei Verdacht auf ein Insulinom zu untersuchen.

Methoden Dazu wurden retrospektiv Daten der Hungerversuche (HV) von 28 Patienten ($45,5 \pm 14,9$ a, BMI: $27,9 \pm 6,3$ kg/m²) mit Verdacht auf spontane Hypoglykämien untersucht, die seit Februar 2010 durchgeführt wurden. Die geplante HV-Dauer war 72 h, alle 3 Stunden wurden Glukose, Insulin, C-Peptid und Proinsulin bestimmt.

Ergebnisse Bei 8 Patienten ($57,7 \pm 18,1$ a, BMI: $25,7 \pm 5,1$ kg/m²) kam es zu einem frühzeitigen Abbruch des HV aufgrund neuroglykopenischer Symptome (Glukose: $35,8 \pm 15,5$ mg/dl). Bei 6 dieser Patienten war die Konzentration von Insulin ($24,2 \pm 25,8$ μ U/ml), C-Peptid ($3,1 \pm 2,5$ ng/ml) und Proinsulin ($109,2 \pm 82,5$ pmol/l) bei Abbruch des HV im Vergleich zu den vorliegenden Glukosekonzentrationen inadäquat erhöht. Bei den restlichen 2 Patienten zeigte sich bei Abbruch zwar kein Anstieg von Insulin (unterhalb der Nachweisgrenze von 2 μ U/ml) bei nachweisbaren C-Peptid-Konzentrationen ($0,8 \pm 0,3$ ng/ml), allerdings waren die Konzentrationen von Proinsulin deutlich erhöht ($132,4 \pm 118,2$ pmol/l).

Schlussfolgerungen Die zusätzliche Mitbestimmung von Proinsulin im Rahmen eines Hungerversuchs bei anamnestischen Hypoglykämieepisodes führte zur Diagnose von 2 zusätzlichen hormonproduzierenden Tumoren, die bei alleiniger Bestimmung von Insulin möglicherweise übersehen worden wären. Folglich sollte die serielle Bestimmung von Proinsulin bei jedem Patienten mit Hypoglykämie im Hungerversuch erfolgen.

Sandostatin 0,1 mg/ml-Ampullen; Sandostatin 0,5 mg/ml-Ampullen; Sandostatin 0,05 mg/ml-Ampullen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle enthält 0,1 mg/0,5 mg/0,05 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Milchsäure, Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokriner aktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinoide mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glukagonome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrolytische, migratorische Erythem. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormone (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Somatoblock-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom (meistens in Kombination mit einem selektiven H₂-Antagonisten, mit oder ohne Antacidum). – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie. – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Ein Behandlungsversuch zur Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe ist ebenfalls gerechtfertigt. Notfallbehandlung von gastro-ösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose, um die aufgetretenen Blutungen zu stoppen und vor Nachblutungen zu schützen. Sandostatin soll in Kombination mit spezifischer Behandlung wie z. B. endoskopischer Sklerotherapie angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** Stand: 07/2012

Sandostatin LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Sandostatin LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Durchstechflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid. Sonstiger Bestandteil: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35 % des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17 %. 1 Fertigspritze (Suspendierungsmittel) zu 2,5 ml enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol und Wasser zu Injektionszwecken. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Akromegalie bei: – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen. – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Metastasierende Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glukagonome mit entzündlicher Hauterzörung durch das nekrolytische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom. – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungs-therapie. – GRFome. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Pharma GmbH, Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Stand: 07/2012

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz
A. Giuliani, Sterzing
G. Häusler, Wien
A. Jungwirth, Salzburg

E. Knosp, Wien
M. Krebs, Wien
P. Mikosch, Wien
P. Pietschmann, Wien

S. Schwarz, Innsbruck
G. Wolf, Graz

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie |
Osteoporose Institut Dobnig GmbH
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10
Tel. 0316/831 876
Fax 0316/831 876-13
E-Mail:
office@hormoninstitut-dobnig.at
Internet: www.hormoninstitut-dobnig.at

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4310
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

**Medieninhaber, Verleger, Produktion,
Anzeigen, Vertrieb:**
Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH
Mag. I. Schinnerl

Produktion:

Krause & Pachernegg GmbH
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck:

Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: EUR 40,-/Jahr, im Ausland zuzü-
glich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Infor-
mation und Weiterbildung. Veröffentlichung von wis-
senschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen
Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur
Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle
Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfäl-
tigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photome-
chanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift so-
wie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Ab-

bildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zu-
stimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikro-
verfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wie-
dergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen,
in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen,
Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung
nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei
zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt
werden dürfen. Für Angaben über Dosierungshinweise
und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom
jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Li-
teraturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Alle
namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht
unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Bei-
träge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich
des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine
Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichten Lesbarkeit
der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der
Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch
jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

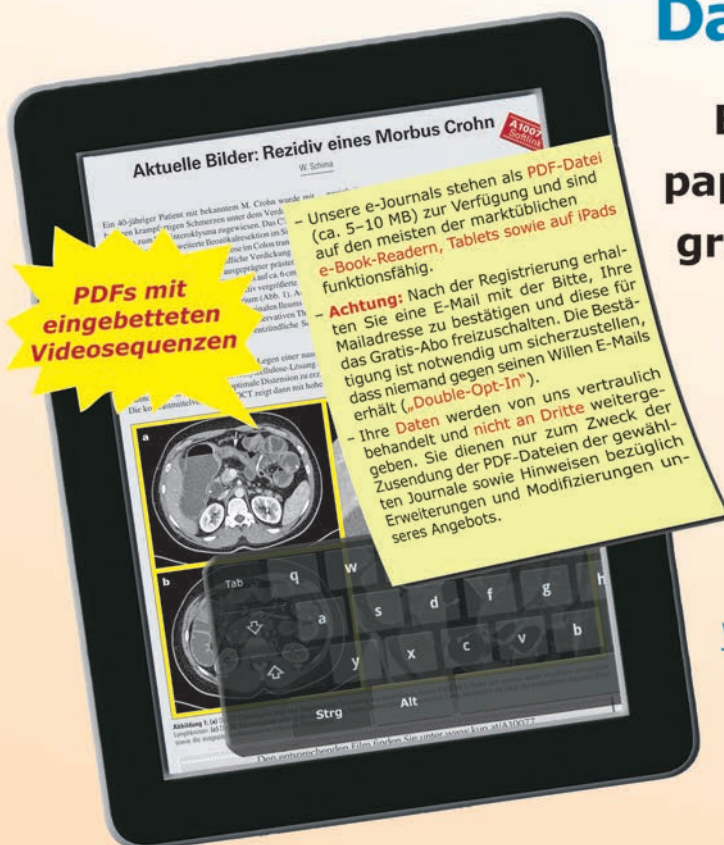
Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein
papierloses Abonnement –
gratis und unverbindlich!

Bestellen Sie Ihr
kostenloses Online-Abo
unter

www.kup.at/gratis-abo

Krause & Pachernegg
GmbH



Lebenslanges Engagement



25 Jahre Endokrinologie

Individuelle Behandlung –
Unser Schwerpunkt für die Zukunft