

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL

19. Jahrestagung
3.–4. April 2014
Billrothhaus, Wien

ABSTRACTS



Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

P.b.b. 08Z037833 M, Verlagsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

NEU

KwikPen™ auch
für Basalinsulin!



**KwikPen™ –
von Anfang an mein
verlässlicher Weggefährte!**

Jede Form der Insulin-
therapie im Fertigpen!

Humalog KwikPen™
insulin lispro (rDNA origin) injection

Humalog mix 50 KwikPen™
50% insulin lispro (rDNA origin) injection
50% insulin lispro protamine suspension

Humalog mix 25 KwikPen™
25% insulin lispro (rDNA origin) injection
75% insulin lispro protamine suspension

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

Editorial

Sehr geehrte Tagungsteilnehmerinnen und Tagungsteilnehmer,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Sie herzlich zur 19. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES) im Billrothhaus in Wien begrüßen zu dürfen.

Mit einem sehr spannenden Programm hoffen wir, den Bogen von aktuellen Forschungsergebnissen bis zur medizinischen Praxis abzudecken. Dabei versuchen wir, sowohl endokrinologische Neueinsteiger als auch versierte Profis anzusprechen. Speziell junge, endokrinologisch interessierte Kolleginnen und Kollegen möchten wir gerne für das spannende Thema Endokrinologie begeistern.

Programm-Highlights sind u. a.: • Molekulare Diagnostik bei Schilddrüsenknoten • artifizielles Pankreas • Neues in der Therapie des Morbus Cushing und der Akromegalie • Medikamentöse Therapie von neuroendokrinen Tumoren • Nebennieren-Bildgebung • Androgendeprivation beim Prostatakarzinom • Evolution der Insulinresistenz • Evolution des endokrinen Systems sowie • Gastrointestinale Autoimmunerkrankungen und Endokrinologie.

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

Auch heuer werden wieder für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Young Investigator Awards (je € 250,- für Bewerber unter 35 Jahren) und ein Wissenschaftspreis (€ 1000,-, ohne Altersbeschränkung) vergeben. Damit möchten wir insbesondere die wissenschaftliche Entwicklung unserer jungen Kolleginnen und Kollegen unterstützen.

Am 3. April 2014 wird es nach dem wissenschaftlichen Programm die Möglichkeit einer Führung durch die Sammlungen der Medizinischen Universität Wien im Josephinum geben. Bei einem gemütlichen abendlichen Get-Together im Billrothhaus wird es anschließend neben den Preisverleihungen auch Zeit für angeregte Diskussionen geben.

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, MBA
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

Titelbild:

Rechteinhaber: Rene Steyer

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Billrothhaus_Frankgasse8.jpg

Das hier gezeigte Bild wurde von Siegfried Schwarz geringfügig modifiziert entsprechend Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Austria

19. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel



3.–4. April 2014, Billrothhaus, Wien



Abstracts (in alphabetischer Reihenfolge der Presenting Authors)

001

The Calcium-Sensing Receptor is a Tumor Suppressor in Colon-Regulating Proliferation and Promoting Differentiation

A. Aggarwal¹, M. Wohlgenannt¹, S. Tennakoon¹, C. Boudot², R. Mentaverr², S. Baumgartner-Parzer³, E. Kállay¹

¹Dept of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria; ²Inserm Unit 1088, University of Picardie Jules Verne, Amiens, France;

³Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

There is increasing evidence highlighting an inverse correlation between high dietary calcium intake and reduced risk of colorectal cancer. The classical role of the calcium-sensing receptor (CaSR), a G protein-coupled receptor, is regulation of calcium homeostasis in the parathyroid and kidney. In other tissue types, CaSR regulates different cellular processes like proliferation, differentiation, and apoptosis. We have demonstrated that CaSR expression is down-regulated in colorectal cancer (CRC), leading us to hypothesize that loss of CaSR might provide a growth advantage to transformed cells, conferring them resistance to calcium-mediated growth inhibition.

In vitro, HT29 (moderately differentiated) and Caco-2/15 (well-differentiated) colon cancer cells were stably transfected with constructs to overexpress either the wild-type CaSR (CaSRWT) or a dominantly negative CaSR mutant (CaSRDN). The cells transfected with the CaSRWT construct grew significantly slower than the cells overexpressing the CaSRDN (Caco2-15: 40 % slower; HT29: 50 % slower; $p < 0.001$) as assessed by cell counting. This effect was much more pronounced when cells were treated with the calcimimetic NPS R568, an allosteric modulator of the CaSR. Treating the cells with the calcilytic NPS 2143, a negative allosteric modulator of the receptor, we could reverse the antiproliferative effect. Furthermore, CaSRWT cells were more differentiated than CaSRDN cells, as shown by the high alkaline phosphatase activity in culture (3-fold higher in Caco2-15; $p < 0.001$). We also evaluated tumor formation ability of these cells in a multicellular tumor spheroid formation assay. Indeed, CaSRDN formed large spheroids whereas CaSRWT cells formed irregularly shaped aggregates, demonstrating a possible role of the CaSR in inhibiting tumor formation (in HT29 cells, CaSRDN spheroids had a 10-fold increased volume compared with control cells; $p < 0.001$).

To translate these findings *in vivo*, we investigated the effects of global knock-down of CaSR. Global ablation of CaSR in mice led to lethality within 1–2 weeks; therefore, we analyzed the colon of CaSR^{-/-} PTH^{-/-} double knockout mice and compared them to colons of CaSR^{+/+} PTH^{-/-} mice. CaSR^{-/-} PTH^{-/-} mice had increased expression of proliferation-related markers (for instance, 1.5-fold cell cycle division 6 [Cdc6] expression; $p < 0.01$). Histological examination revealed the presence of aberrant crypt foci in the colon of the double knockout mice (MacLeod, 2013). This suggests that loss of CaSR expression gives colon cancer cells a growth advantage during tumorigenesis.

These data further our understanding of the molecular mechanism by which the CaSR protects colon epithelial cells from malignant trans-

formation. These mechanisms, in part, account for the anti-neoplastic effects of calcium in the colon.

002

25-Hydroxy-Vitamin D Measurements: A Comparison of 3 Immunoassays Among and With the Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method

D. Enko¹, D. Rinner², E. Worf¹, N. Dirsch³, E. Rezanka¹, R. Stolba¹, G. Baumann¹

¹Dept of Laboratory Medicine, Central Hospital Steyr; ²Bachelor Program Biomedical Science, University of Applied Sciences for Health Professions Upper Austria, Steyr, Austria; ³RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Munich, Germany

Introduction Over the past years, methodological differences and a lack of standardization have led to significant inter-assay variabilities between 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) assays. Therefore, the IDS-iSYS 25(OH)D (Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, UK) chemiluminescence immunoassay (CLIA), the recently released follow-up IDS-iSYS 25(OH)DS (Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, UK) CLIA and the new ORGENTEC 25(OH)D3/D2 (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) were compared among and with the ClinMass[®]LC-MS/MS Complete Kit (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, Munich, Germany).

Methods Blood samples from 198 patients with routine serum 25(OH)D determination were parallel measured on the IDS iSYS Multi-Discipline Automated Analyzer (IDS-iSYS 25[OH]D and IDS-iSYS 25[OH]DS assay) and the Alegria[®] (ORGENTEC 25[OH]D3/D2 assay) at the Department of Laboratory Medicine of the Central Hospital Steyr (Austria). The ClinMass[®]LC-MS/MS Complete Kit was performed on a Xevo TQ-S linked to an ACQUITY UPLC (Waters, Massachusetts, USA) at the laboratory of RECIPE Chemicals + Instruments GmbH in Munich (Germany). Pearson correlation coefficients, Bland-Altman plots, and Deming regression analysis were calculated.

Results The results of the correlation analysis graded from the highest to the lowest Pearson correlation coefficients were 0.89 (IDS-iSYS 25[OH]D vs IDS-iSYS 25[OH]DS assay), 0.82 (IDS-iSYS 25[OH]DS assay vs ClinMass[®]LC-MS/MS Complete Kit), 0.81 (IDS-iSYS 25[OH]D assay vs ClinMass[®]LC-MS/MS Complete Kit), 0.78 (ORGENTC 25[OH]D3/D2 assay vs ClinMass[®]LC-MS/MS Complete Kit), 0.75 (IDS-iSYS 25[OH]DS vs ORGENTC 25[OH]D3/D2 assay), and 0.72 (IDS-iSYS 25[OH]D vs ORGENTC 25[OH]D3/D2 assay; $p < 0.001$ for all comparisons). Modest systematic bias was observed ranging from a positive mean bias of 6.63 ng/ml (ORGENTC 25[OH]D3/D2 assay vs ClinMass[®]LC-MS/MS Complete Kit) to a negative mean bias of 5.77 ng/ml (IDS-iSYS 25[OH]D vs ORGENTC 25[OH]D3/D2 assay).

Conclusions All tested immunoassays demonstrated a highly positive correlation and a low or moderate systematic bias compared among respectively to the LC-MS/MS method. The Vitamin D

Standardization Program will further improve inter-assay variabilities of different 25(OH)D assays used in daily clinical routine.

003

Hypoxie verbessert die Glukosetoleranz von Mäusen

C. Fürsinn¹, T. Scherer¹, S. Abu Eid¹, M. P. Winter², S. Hussain¹, S. Friedrich¹, A. Luger¹

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

Einleitung und Ziele Wir verfolgen die Hypothese, dass wiederholte oder chronische Reduktion der zellulären Energieverfügbarkeit (d. h. ein verringerter ATP/AMP-Quotient) langfristig zur Insulinsensitivierung führt („the energy charge hypothesis of insulin sensitization“). Wenn dem so ist, könnte Hemmung der Zellatmung, wie sie zumindest *in vitro* für Metformin und Thiazolidindione typisch ist, ein antidiabetisches Wirkprinzip sein. Um diese Ideen zu prüfen, haben wir den Einfluss von Hypoxieexposition auf die Glukosetoleranz von adipösen Mäusen untersucht.

Methoden In Protokoll 1 wurden männliche C57BL/6J-Mäuse auf fettreiche Diät (60 % Fett) gesetzt und ab diesem Zeitpunkt täglich für 90 Min. sauerstoffarmer Atemluft ausgesetzt (Sauerstoffgehalt 8 %; Sauerstoffpartialdruck etwa entsprechend einer Seehöhe von 7500 m). In Protokoll 2 wurden solche Mäuse nach 3 Monaten Fettfütterung ganztägig unter hypoxischen Bedingungen gehalten (Sauerstoffgehalt 10 %; etwa 5500 m entsprechend). Hypoxiebedingter Appetitverlust wurde durch entsprechend limitierte Fütterung der Kontrolltiere (Raumluft) ausgeglichen und somit als Wirkmechanismus ausgeschlossen. In intraperitonealen Glukosetoleranztests wurde über 120 Min. die Blutglukoseexkursion beobachtet.

Ergebnisse In Protokoll 1 war nach 6 Wochen zwar die Basalglykämie in der hypoxiebehandelten Gruppe und der Kontrollgruppe gleich (Kontrolle 131 ± 4 mg/dl; Hypoxie 131 ± 3 mg/dl; n. s.), die Glukosetoleranz war jedoch verbessert (Fläche unter der Glukosekurve [g/dl/min]; Kontrolle $47,3 \pm 1,0$; Hypoxie $41,2 \pm 1,1$; $p < 0,0005$). In Protokoll 2 bewirkte die Haltung unter hypoxischen Bedingungen nach 2 Monaten eine eindrucksvolle Verbesserung gegenüber den Kontrolltieren (Basalglykämie: Kontrolle 180 ± 10 ; Hypoxie 109 ± 6 ; $p < 0,0001$; Fläche unter der Kurve: Kontrolle $39,7 \pm 1,5$; Hypoxie $29,5 \pm 0,8$; $p < 0,0001$).

Schlussfolgerungen Die Ergebnisse zeigen eine antidiabetische Wirkung von Hypoxieexposition, was die Hypothese bestärkt, dass Hemmung der Zellatmung über eine Reduktion der zellulären Energieverfügbarkeit eine Insulinsensitivierung herbeiführen kann.

004

The Impact of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on the Wnt Pathway in Colorectal Adenoma Cells

C. Gröschel¹, A. Aggarwal¹, M. Wohlgenannt¹, T. Manhardt¹, B. Marian², E. Kállay¹

¹Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Center of Pathophysiology, Infectiology and Immunology; ²Institute of Cancer Research, Medical University of Vienna, Austria

Epidemiological studies suggest a correlation between vitamin D deficiency and colorectal cancer (CRC) incidence. The majority of sporadic CRC develops from premalignant lesions with aberrantly activated Wnt/ β -catenin signaling. In CRC cell lines, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25-D₃), the active form of vitamin D, counteracts β -catenin/TCF- (T-cell-factor-) mediated gene transcription. The effect of 1,25-D₃ is limited by its catabolizing enzyme, 1,25-D₃ 24-hydroxylase (CYP24A1), which is up-regulated during tumorigenesis. The adenoma cell line LT97 harbors a subpopulation expressing the Wnt target gene CD44. These cells show enhanced growth and survival capacity due to an active Wnt pathway. We hypothesize that 1,25-D₃ promotes differentiation and reduces growth and size of the CD44-positive (CD44⁺) subpopulation of LT97 by modulating β -catenin/TCF-mediated gene transcription.

To verify functionality of the vitamin D system, we assessed expression of the vitamin D receptor (VDR) and CYP24A1 mRNA by real-time qRT-PCR. We examined the effect of 1,25-D₃ on differentiation by measuring alkaline phosphatase activity and its anti-proliferative potential by cell counting. Furthermore, we analyzed the impact of 1,25-D₃ on mRNA expression of Wnt target genes and on β -catenin protein expression by Western blot.

1,25-D₃ increased cell differentiation after 10 days, while it reduced IGF-induced proliferation after 12 days. Further, it decreased mRNA expression of the Wnt target genes cyclin D1, surviving, and CD44. 1,25-D₃ decreased β -catenin protein levels both in nuclear extracts and in cytoplasmic fractions.

In conclusion, 1,25-D₃ induces differentiation, reduces IGF-induced proliferation, and inhibits Wnt signaling in the adenoma cell line LT97, which suggests a protective role against tumor progression.

This project is funded by Herzfelder'sche Familienstiftung and WWTF.

005

Ein Knochenhormon stimuliert die männliche Androgenese

D. Hofer¹, J. Münzker¹, V. Zachhuber¹, P. Stiegler², K. Hutz², R. Zigeuner³, T. R. Pieber¹, H. Müller², B. Obermayer-Pietsch¹

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

Einleitung und Ziele Einen Zusammenhang von Androgen- und Knochenstoffwechsel bei Männern zeigen u. a. Studien von vermehrt an Osteoporose erkrankten hypogonaden Männern. Die männliche Testosteronsynthese wird neben anderen Faktoren von dem in der Hirnanhangsdrüse sezernierten luteotropen Hormon (LH) stimuliert, wobei auch Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Vitamin D (VitD) und Osteocalcin (OC), ein von Osteoblasten im Knochen sezerniertes Peptid, jüngst im Mausmodell eine Rolle im männlichen Androgenstoffwechsel zugeschrieben wird. In einem humanen Hodenzellmodell soll die Wirkung von LH, IGF-1, 1,25(OH)₂D und OC auf den Androgen-Metabolismus gezeigt werden.

Methoden Humane Hodenzellen werden aus Testes von hirntoten Spendern isoliert und die Expression einer Auswahl von Genen des Androgenstoffwechsels (Androgenrezeptor [AR], Cholesterin-desmolase [CYP11A1], 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase [CYP17A1], 3- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase [HSD3B2], 17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase [HSD17B1], Aromatase [CYP19A1], luteotropes Hormon/Choriogonadotropin-Rezeptor [LHCGR], Zytochrom-P₄₅₀-3A4 [CYP3A4]), basal und nach Zusatz der o. g. Hormone mittels quantitativer RT-PCR (TaqMan-Assays) analysiert. Gleichzeitig wird sezerniertes Testosteron in den Zellkulturüberständen mittels ELISA gemessen.

Ergebnisse Der Zusatz von OC führte zu einem zu einem signifikanten Anstieg der Genexpression von Enzymen des Androgenstoffwechsels, zum anderen wurden vermehrte Testosteronwerte in den testikulären Zellkulturüberständen gemessen. Der Zusatz von LH alleine, das *per se* die männliche Testosteronsynthese in Testes stimulierten sollte, zeigte vergleichsweise keine signifikanten Wirkungen.

Schlussfolgerungen Unsere Ergebnisse unterstreichen eine Beteiligung von OC an der Androgensynthese im untersuchten humanen Testes-Zellmodell und unterstützen so neueste Forschungsansätze, wonach der Knochen als endokrines Organ und OC selbst ein wichtiger Faktor der männlichen Androgenproduktion sein könnte.

006

Sex-Specific Differences in Lifestyle Factors and Lipid-Lowering Medication of Non-Diabetic Patients with Hyperlipidemia

E. Howorka¹, C. Göbl², A. Wielandner¹, M. Prünner¹, K. Leitner¹, L. Bozkurt¹, A. Kautzky-Willer¹

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

²Division of Obstetrics and Fetomaternal Medicine, Dept of Gynecology, Medical University of Vienna, Austria

Background Previous studies in subjects with type-2 diabetes suggested a more adverse lipoprotein profile in women; however, information on sex-specific aspects in a non-diabetic population with hyperlipidemia is insufficient at the moment.

Methods In a cross-sectional study, we prospectively assessed data on metabolic parameters in 65 male and 35 female subjects with hyperlipidemia in the setting of the endocrinology outpatient department of the Medical University of Vienna. Subjects with diabetes were excluded.

Results Descriptive comparisons suggested higher serum concentrations of HDL-cholesterol, lipoprotein (a), and apolipoprotein A1 in females, whereas higher triglyceride levels were observed in male patients. Macronutrient composition, as assessed from 5-day food diaries using nut.s[®] nutritional software, was similar between the sexes with a tendency to a diet with relatively high fat intake (32.3 ± 6.0 %; carbohydrate intake 44.7 ± 7.1 % of total energy) and excessive saturated fatty acids (42.4 ± 5.0 % of total fat). Dietary cholesterol intake was higher in men (m vs f: 302 ± 124 mg/d vs 228 ± 82 mg/d; n = 50 vs 30; p = 0.002), while sugar intake (defined as intake of all mono- and disaccharides) was higher in women (15.7 ± 6.9 % vs 19.3 ± 6.3 % of total energy; p = 0.018). Women tended to be less physically active. This effect could not fully be explained by the age gap (50 ± 9 y vs 58 ± 11 y; p < 0.001). 94.5 % of men vs 66.7 % of women (p = 0.001) received lipid-lowering medication.

Conclusion Dietary composition seems to be partly influenced by sex. While women did not display better lifestyle habits, despite being older, they were less likely to receive lipid-lowering medication than men.

007

Genexpression entzündlicher und metabolischer Gene ein Jahr nach bariatrischem Eingriff: Prospektive Daten

B. Itariu¹, A. Jürets^{1,2}, M. Keindl^{1,2}, L. Leitner^{1,2}, M. Zeyda^{1,2}, G. Prager³, T. M. Stulnig^{1,2}

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

III; ²Christian-Doppler-Labor für Kardiometabolische Immuntherapie; ³Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Die ungünstigen Effekte der Adipositas, wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2, sind wesentlich durch eine chronische geringgradige Fettgewebsentzündung mitbedingt. Das Risiko kardiovaskulärer oder stoffwechselbedingter Erkrankungen sinkt signifikant nach einem bariatrischen Eingriff. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen eines bariatrischen Eingriffs auf die Expression entzündungs- und stoffwechselrelevanter Gene im subkutanen Fettgewebe zu untersuchen.

Methoden Bei 36 nichtdiabetischen Patienten verglichen wir die Fettgewebsexpression entzündungsrelevanter Gene vor bariatrischen Eingriffen (hauptsächlich Roux-en-Y-Magen-Bypass) mit jener etwa ein Jahr (360 ± 57 d) danach. Subkutane Fettgewebeproben wurden während des bariatrischen Eingriffs und im Verlauf durch eine Stanzbiopsie entnommen. Die mRNA-Expression von Genen mit Relevanz für Entzündungsvorgänge (TNF, CD68, IL1B, CCL3, SPP1) und Stoffwechselregulation (PPARG, SCL2A4, ADIPOQ, IRS2) wurde mittels qRT-PCR analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit gepaartem T-Test.

Ergebnisse Durchschnittlich sank der BMI nach dem Eingriff um 15,2 ± 4,8 kg/m². 39 % aller Patienten waren nach dem Eingriff nor-

mal- bis übergewichtig und die Lipidwerte und Entzündungsparameter im Serum lagen bei 89 % der Patienten im Normbereich. Die Genexpression der entzündlichen Gene CD68, CCL3, SPP1 und IL1B war signifikant reduziert (p < 0,001), während die Expression von TNF deutlich erhöht war (p < 0,001). Alle untersuchten stoffwechselrelevanten Gene zeigten eine verminderte Expression. Die Expression des Apoptose-Markers CASP3 war nach dem Eingriff ebenfalls erhöht (p < 0,001).

Schlussfolgerungen Zusammenfassend zeigten sich ein Jahr nach einem bariatrischen Eingriff deutlich verbesserte Entzündungsprofile im subkutanen Fettgewebe. Die erhöhte Expression von TNF und CASP3 weist überraschend auf eine vermehrte Apoptose im Fettgewebe nach bariatrischer Operation hin, die Gegenstand weiterer Untersuchungen ist.

Die Arbeit wurde vom Bundesministerium für Wirtschaft, Familie und Jugend und der Nationalstiftung für Forschung, Technologie und Entwicklung unterstützt (an TMS).

008

Basal Insulin Therapy Reduces Hepatic Fat But Increases Circulating GDF-15 Plasma Concentrations

L. Kosi¹, J. Harreiter¹, A. Thomas¹, M. Leitner¹, I. Just Kukurova², M. Chmelik², S. Trattnig², A. Kautzky-Willer¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine; ²Centre of Excellence, High-Field MR, Department of Radiodiagnostics, Medical University of Vienna, Austria

Increased liver fat is strongly associated with type-2 diabetes (T2DM) and cardiovascular risk. Insulin therapy increases body weight, whereas the effect on ectopic liver fat content is less clear. The aim of this study was to investigate the effect of basal insulin therapy addition in patients receiving oral antidiabetic agents on hepatic fat content and adipokine levels.

21 patients (11 male, 10 female) with T2DM and HbA_{1c} > 7 % treated at the outpatient clinic of the Medical University of Vienna were included in the study. All underwent magnetic resonance spectroscopy which was performed with 3 Tesla Siemens MRT. Adiponectin and leptin were measured by RIA kits, GDF-15 by ELISA.

Mean age of the 21 patients was 55.9 ± 7.2 years, weight 88.3 ± 17 kg, BMI 31.6 ± 5.1 kg/m², and duration of diabetes 6.1 ± 3.2 years. After 6 months of therapy, HbA_{1c} decreased significantly (8.7 ± 0.2 % to 7.5 ± 0.3 %; p < 0.0001) at a mean insulin dose of 30 ± 4 units, followed by a weight increase of 2.3 ± 1.1 kg (no significant sex differences). Liver fat decreased from 15.1 ± 4.2 % to 8.12 ± 3.46 % (p = 0.04) and correlated negatively with adiponectin and GDF-15 (p = 0.04 and p = 0.01, respectively) and positively with leptin (p = 0.04).

Independent of weight, basal insulin therapy reduces hepatic fat content as early as 6 months after therapy onset. However, the increase of GDF-15 concentrations could be of prognostic value regarding cardiovascular risk. Larger studies focusing on the effect of insulin therapy on cardiovascular risk and myocardial function are needed to be able to explain these preliminary findings.

009

The Role of Proto-Oncogene GLI1 in Pituitary Adenoma Formation and Cell Survival Regulation

K. Lampichler¹, P. Ferrer¹, F. Wolf², E. Knosp³, L. Wagner⁴, A. Luger¹, S. Baumgartner-Parzer¹

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

²Division of Interventional Radiology, Dept of Radiodiagnostics and Nuclear

Medicine; ³Dept of Neurosurgery; ⁴Division of Nephrology, Dept of Internal

Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

Context The Hedgehog family of proteins are not only required for pituitary development and organogenesis but might also be relevant in cancer stem cells and have been found to be activated in numerous types of cancer. The identification of adult stem cells in the pituitary

raised the question if tumor-initiating cells and Hedgehog-signaling are involved in pituitary adenoma formation.

Objectives Evaluation of Hedgehog (Hh) signaling in 30 human pituitary adenomas and cultured murine adenoma cells.

Design, Setting, and Patients Expression levels of components of the Hedgehog pathway, stem cell marker SOX2 (sex-determining region Y-box 2), cell cycle regulator TP53, proliferation marker MKI67, and superoxide dismutase 1 (SOD1), were evaluated in 30 human pituitary adenomas in comparison to control tissue. Modulation of cell function and target gene expression by inhibition and activation of the Hedgehog pathway were studied in murine adenoma (AtT20) cells.

Results Transcription factor GLI1 (glioma-associated oncogene 1) was found to be over-expressed in 87 % of all pituitary adenomas and significantly correlated with SOX2, TP53, MKI67, and SOD1. In AtT20 cells, inhibition of GLI1 resulted in significant cell death and down-regulation of the above genes. Expression of Sonic hedgehog (a Hedgehog pathway ligand) did not correlate with any other tested gene. Antagonizing GLI1 led to a more significant reduction of cell viability than inhibition of the Hh-receptor Smoothened.

Conclusion Our findings indicate activation of the Hh pathway in human pituitary adenomas and suggest a Smoothened-independent Hedgehog pathway activation of GLI1 to play a major role in cell survival of pituitary adenoma cells.

010

Somatuline Autogel Treatment in Acromegaly – 1-Year Data from the SOPRANO Study

A. Luger¹, J. Schopoh², J. Flitsch³, G. Stalla⁴, R. Fink⁵, M. Christ-Crain⁶, B. Naschold⁷, A. Raspe⁸, S. Petersenn⁹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; ²Ludwig Maximilians University, Munich; ³University Clinic Eppendorf, Hamburg; ⁴Max Planck Institute, Munich; ⁵Kaisereiche, Berlin, Germany; ⁶University Hospital, Basel, Switzerland; ⁷Ipsen Pharma, Ettlingen; ⁸ENDOC, Hamburg, Germany

Introduction Somatuline autogel (ATG) is an injectable, extended-release formulation of the synthetic somatostatin analog (SSA) lanreotide. It is used for the treatment of acromegaly and neuroendocrine tumors (NET). Predictive markers for the use of SSA in these indications become more and more important with regard to patient-oriented treatment.

Methods SOPRANO is a non-interventional, multi-center trial recruiting patients in Germany, Austria, and Switzerland. The aim is to evaluate the efficacy and safety of ATG with special focus on predictive markers for long-term treatment success. Patients are eligible for the trial if they have a diagnosis of acromegaly and NET, indication for ATG treatment, and signed written informed consent. We report the baseline data of 31 patients with acromegaly enrolled in the first year of the trial.

Results 31 patients with acromegaly at an age average of 52.0 (± 13.1) years, 16 male. Mean duration of acromegaly was 3.2 years (± 7.8), 73 % presented with a macroadenoma. Most common comorbidities were hypertension (48 %), diabetes (32 %), and pituitary dysfunction (52 %). 61 % had been pre-treated by means of surgery (41 % and 6 % of those also by other medical treatment and radiation, respectively), whereas 39 % received ATG as primary therapy. The initial dose of ATG was 60 mg in 48 %, 90 mg in 45 %, and 120 mg in 7 % of patients. GH levels at baseline were 34.5 (mean, ± 72.9 ; ng/ml; median 5.2) and IGF-I levels were normal in 11 %. 47 % of patients had an abnormal IGF-I $\leq 3 \times$ upper limit of normal (ULN), and 42 % of patients with $> 3 \times$ ULN. Global AcroQoL score was 63 (± 14 %) at baseline.

Conclusion SOPRANO represents the first database evaluating the application of lanreotide ATG treatment in acromegalic (and NET) patients from Germany, Austria, and Switzerland. The presented baseline data are in line with the commonly known profile of acromegalic patients. Future analyses will present patient outcomes in relation to a combination of predictive markers.

011

Evaluierung der Blutzuckereinstellung mittels eines Algorithmus für Basis-Bolus-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Krankenhaus

J. K. Mader¹, K. M. Neubauer¹, L. Schaupp¹, F. Aberer¹, T. Augustin², S. Spat², B. Höfl¹, P. Beck², J. Plank¹, T. R. Pieber^{1,2}

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH, Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Aktuelle Guidelines empfehlen das Erreichen von präprandialen Blutzucker- (BZ-) Werten < 140 mg/dl bei hospitalisierten Patienten. Ziel der vorliegenden Studie war es, die BZ-Einstellung und Anwendbarkeit eines in den Arbeitsablauf integrierten Algorithmus zur Basis-Bolus-Insulintherapie (REACTION-Algorithmus) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) auf der Normalstation zu untersuchen.

Methoden Bei 30 Patienten mit DM2 (11 weiblich, Alter 71 ± 10 Jahre, HbA_{1c} 69 ± 25 mmol/mol, BMI 30 ± 6 kg/m²) wurde das Glukosemanagement mittels REACTION-Algorithmus, der auf einem Tablet-PC installiert war, durchgeführt. BZ-Messungen wurden 4x täglich (vor den Hauptmahlzeiten und vor dem Schlafengehen) durchgeführt, die Insulininjektionen wurden laut Algorithmusvorschlag verabreicht. Die Tagesdosis (50 % Basalinsulin, 50 % Bolusinsulin zu den 3 Hauptmahlzeiten mit Korrektur im Bedarfsfall) wurde 1x täglich durch den Algorithmus berechnet. Bei Sicherheitsbedenken konnte der Insulindosisvorschlag durch das medizinische Personal abgeändert werden.

Ergebnisse Der mittlere präprandiale BZ lag bei 155 ± 32 mg/dl. 15/913 Werte (1,6 %) lagen < 70 mg/dl. Die mittlere Gesamtinsulintagesdosis betrug 47 ± 27 IE (Basis: 21 ± 12 IE, Bolus: 26 ± 15 IE). Der Algorithmusvorschlag wurde bei 223/226 Berechnungen (98,7 %) der Tagesdosis, 205/213 Berechnungen (96,2 %) der Basalinsulindosis und 643/672 Berechnungen (95,7 %) der Bolusinsulindosis berücksichtigt.

Schlussfolgerungen Der REACTION-Algorithmus konnte eine gute sichere Blutzuckereinstellung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko erzielen. Der durch den Algorithmus generierte Insulindosisvorschlag wurde in hohem Maße akzeptiert. Durch den REACTION-Algorithmus kann das Blutzuckermanagement im Krankenhaus verbessert werden.

Danksagung Die Studie wurde von der Europäischen Kommission, Projekt REACTION (FP7 248590), unterstützt.

012

Assoziation des Fatty Liver Index mit Parametern des Glukosestoffwechsels bei Frauen mit PCOS

V. Rehmann¹, C. Göbl^{1,2}, J. Ott², L. Bozkurt¹, L. Kern¹, N. Howorka¹, K. Leitner¹, C. Kurz², H. C. Egarter², A. Kautzky-Willer¹

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

Einleitung und Ziele Für Frauen mit PCOS wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer nichtalkoholischen Fettleber (NAFLD) diskutiert. Im Rahmen dieser Studie sollen Assoziationen von Leberfett mit glukometabolischen Parametern (Insulinresistenz und -sekretion) bei Frauen mit PCOS untersucht werden.

Methoden Frauen mit unbehandeltem PCOS ($n = 19$) und gesunde Kontrollen ($n = 19$) erhielten neben einer Nüchternblutabnahme (zur Bestimmung des Fatty Liver Index [FLI]) einen OGTT (Messung von Glukose, Insulin und C-Peptid nüchtern, sowie nach 30, 60, 90 und 120 Min.). Das Ausmaß der Insulinsensitivität wurde dabei mit QUICKI (Leber) sowie unter Einbeziehung der Werte nach Glukosebelastung mittels Matsuda-Index (als Surrogat für Insulinsensitivität des gesamten Körpers) gemessen. Die Bestimmung des Ausmaßes der Insulinsekretion erfolgte mittels Insulinogener Index ($\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}$).

Ergebnisse Während des OGTT wurden signifikant erhöhte Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen gemessen, wobei der FLI (PCO vs. Kontrollen: 12,5 [IQR 210] vs. 8,0 [IQR 11,8]; $p = 0,183$) signifikant mit Nüchterninsulin und 120-Min.-Insulin ($r = 0,39$; $p = 0,011$ bzw. $r = 0,32$; $p = 0,039$) und C-Peptid-Werten ($r = 0,46$; $p = 0,02$ vs. $r = 0,42$; $p = 0,006$) korreliert. Sowohl Nüchterninsulin und QUICKI als auch dynamische Parameter für Insulinsensitivität (Matsuda-Index) waren bei Frauen mit PCOS signifikant niedriger, wohingegen die Insulinsekretion während des OGTT höher als in der Kontrollgruppe war (unabhängig vom BMI). Auch für die Parameter für Insulinsensitivität wurde eine signifikante Korrelation mit dem FLI (QUICKI: $r = -0,42$; $p = 0,005$; Matsuda-Index: $r = -0,39$; $p = 0,012$) festgestellt.

Schlussfolgerung FLI ist ein guter Parameter für Insulinresistenz und damit ein potenzieller Risikoparameter. Um noch bessere Aussagen über die Unterschiede von Insulinresistenz treffen zu können, sollen weitere Untersuchungen in einem größeren Kollektiv erfolgen.

013

Serum Prolactin in Advanced Chronic Liver Disease

C. Ress¹, P. A. Maeser¹, A. Tschoner¹, A. Melmer¹, L. Loacker², W. Vogel³, A. Griesmacher², H. Tilg¹, I. Graziadei⁴, S. Kaser¹

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin I; ²Zentralinstitut für Med. und Chem. Labor-diagnostik; ³Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck; ⁴Interne Abteilung, Landeskrankenhaus Hall, Österreich

Introduction Hyperprolactinemia is a frequent endocrine disorder with well-known harmful effects on the reproductive system and bone metabolism. Besides prolactinomas several drugs and disorders such as renal failure and hypothyroidism have been shown to cause hyperprolactinemia. Based on former studies, liver cirrhosis has also been suggested to cause hyperprolactinemia while its mechanisms have not been identified so far. In this study, we set out to investigate the prevalence and predictors of hyperprolactinemia in 178 patients with liver cirrhosis of different etiologies.

Results Out of 178 patients, 18 (7 female, 11 male) displayed elevated serum prolactin levels. When patients who took medication or suffered from comorbidities that are known to potentially cause hyperprolactinemia were excluded, only 3 males out of 55 patients without confounding factors had increased serum prolactin levels. Prolactin levels were similar in patients with liver cirrhosis of different etiologies.

Conclusion Our data suggest that hyperprolactinemia is not commonly found in patients with liver cirrhosis but is mostly associated with intake of drugs or presence of comorbidities which are known to potentially cause hyperprolactinemia. We thus hypothesize that, in contrast to former studies, liver cirrhosis is not a common cause of hyperprolactinemia and that in the absence of comorbidities or drugs that are known to potentially increase prolactin levels marked hyperprolactinemia needs further investigation in patients with liver cirrhosis.

014

Genetische Ursachen des Kallmann-Syndroms

W. Schlegel¹, A. Raimann¹, S. Brandau², F. Laccone^{2,3}, S. Riedl^{1,4}

¹Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde; ²Institut für Medizinische Genetik; ³Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien; ⁴St.-Anna-Kinderspital, Wien, Österreich

Einleitung Das Kallmann-Syndrom ist eine entwicklungsbiologische Erkrankung, die durch hypogonadotropen Hypogonadismus und Anosmie/Hyposmie charakterisiert ist. Von genetischer Seite sind diese Entwicklungsstörungen vielfältig und erst zu etwa 30 % aufgeklärt.

Methodik Bei Patienten mit Verdacht auf Kallmann-Syndrom werden eine sorgfältige Erhebung der Familienanamnese, eine körperliche Untersuchung, ein Riechtest, bildgebende Verfahren und die Erhebung assoziierter Erkrankungen durchgeführt. Um möglichst rasch

und kosteneffektiv die molekulare Ursache der Erkrankung zu identifizieren, wird die sequenzielle Analyse (FiSH, MLPA, Sequenzierung) der infrage kommenden Gene gemäß einem Stufenplan durchgeführt.

Ergebnisse Patient 1 (9 Jahre) präsentierte sich mit Agenesie des Bulbus olfactorius, Mikropenis, Maldescensus testes, konsekutiver Hodennekrose trotz Orchidopexie ins Skrotum und familiär aufgetretener Agenesie aller ersten Prämolaren. Wir identifizierten molekularbiologisch eine bislang in der Literatur nicht beschriebene Loss-of-function-Mutation im Bereich der Tyrosinkinasedomäne des FGF1-Rezeptors.

Die Patienten 2 und 3 (17 bzw. 14 Jahre) wiesen fehlenden Pubertätsbeginn und eine Anosmie mit sehr schmalen Bulbus olfactorius ohne weitere Fehlbildungen auf. Eine *In-situ*-Hybridisierung des KAL1-Gens erwies sich als unauffällig, daher wurde eine MLPA-Analyse (multiplex ligation-dependent probe amplification) angeschlossen. Dabei fanden wir bei beiden Patienten eine Deletion der Exons 5–14, die mithilfe der *In-situ*-Hybridisierung nicht erfasst werden konnte.

Schlussfolgerungen Entwicklungsbiologische Störungen im Bereich der Wanderungswege der GnRH-Neuronen führen zum Kallmann-Syndrom mit hypogonadotropem Hypogonadismus, ausbleibender Pubertät, eingeschränkter Fertilität/Fertilitätsproblemen/Infertilität und häufig Anosmie/Hyposmie. Ein ursächlicher Nachweis ist wesentlich für das adäquate zeitgerechte Management der Pubertätsinduktion und die Indikation zusätzlicher Therapien.

015

Genexpression bei vaskulärer Kalzifizierung: Gibt es Unterschiede zwischen Atherosklerose und Mediasklerose?

N. Schweighofer¹, A. Aigelsreiter², D. Kniepeiss³, D. Wagner³, P. Stiegler³, J. Gutsch³, O. Trummer¹, T. R. Pieber^{1,4}, H. Müller³, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; ²Institut für Pathologie, Zentrum für angewandte Biomedizin; ³Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz; ⁴Joanneum Research Forschungsgesellschaft mbH, Graz, Österreich

Kalzifizierung im Gefäßsystem ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, die mit die häufigste Todesursache von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (CKD) darstellen und entscheidend für den Langzeiterfolg von Nierentransplantationen (NTX) sind.

Ziel ist die Identifikation von Unterschieden in Muster und zeitlicher Genexpression von Regulatoren der Kalzifizierung (RK) bei Atherosklerose (AS) und Mediasklerose (MS) anhand eines AS/MS-Modells bei CKD-Patienten und nierengesunden Organspendern.

Die Genexpression von RK in der Arteria iliaca externa von 26 NTX-Spendern (S) und 25 NTX-Empfängern (E) wurde mit TaqMan-Genexpression-Assays mittels LC480-System untersucht. Die Bestimmung des Kalzifizierungstyps erfolgte bei AS (S) histologisch (0: unverändertes Gefäß, 1: Intimaverdickung, 2: Intimalkalzifizierung) und bei MS (E) mittels Computertomographie (CT), wobei Scores von 0–3 (0,5-Intervalle) definiert wurden (0: unverändertes Gefäß; 1: CT-Score 0,5; 2: CT-Scores 1–3).

Die Genexpression von OPG, OPN, RANKL, SMAD6, RunX2 und BSP war höher in S als in E ($p = 0,004$; $p = 0,001$; $p = 0,004$; $p = 0,026$; $p = 0,027$; $p = 0,068$).

Die Genexpression von RK in Stadium 0 unterschied sich nicht in S (AS) und in E (MS). In Stadium 1 stieg die Expression von OPG bei AS, blieb jedoch bei MS unverändert. Bei fortschreitender Kalzifizierung (Stadium 2) war die Expression von OPG, OPN und SMAD6 höher ($p = 0,048$; $p = 0,024$; $p = 0,048$) bei AS als bei MS; die Expression von RANKL und RunX2 ($p = 0,089$; $p = 0,085$) war nur leicht erhöht.

AS und MS weisen Unterschiede in Muster und zeitlichem Ablauf der Genexpression von RK auf. Diese Daten können zu einem besseren Verständnis der Mechanismen von Gefäßkalzifizierung und Kalziumstoffwechsel beitragen.

016

Downstream Signaling Mediated by the Calcium-Sensing Receptor in the Colon

S. Tennakoon¹, A. Aggarwal¹, L. Hegedüs², M. Wohlgenannt¹, E. Kállay¹

¹Dept of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria; ²Institute of Molecular Pharmacology, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

Background The calcium-sensing receptor (CaSR), a G protein-coupled receptor, is one of the main molecules that sense changes of extracellular calcium levels. As a result, various cellular functions such as cell proliferation and survival are affected. The signaling pathways regulated by the CaSR seem to be tissue- and ligand-dependent. This study aims to investigate kinase regulation and activation of phospholipase C (PLC) in colon cells mediated by CaSR.

Methods Transfected colon cancer cell lines overexpressing either the wild-type CaSR (CaSRWT) or a functionally inactive, dominantly negative mutant (CaSRDN) were used. The empty vector CaSR (CaSREmp) was used as control. Phosphorylation of downstream kinases was screened using a phosphokinase array and validated by western blotting. Involvement of CaSR was confirmed with CaSR-specific modulators (CaSR agonist NPSR-568 and antagonist NPS2143). Live cell intracellular calcium imaging with Fluo-4 AM fluorescent dye was performed to determine the activation of PLC in transfected cells.

Results Treatment with calcium for 10 minutes demonstrated a significant down-regulation of Erk ($p < 0.001$), p38 ($p < 0.01$), and CREB ($p < 0.05$) phosphorylation in CaSRWT cells compared with CaSREmp cells. Time course studies performed for these kinases demonstrated similar effects over time. Moreover, the involvement of CaSR was confirmed with the allosteric modulator NPSR-568 and the antagonist NPS2143. Live cell imaging results show significant intracellular calcium oscillations in the CaSRWT system upon treatment with calcium compared with the CaSREmp cells.

Conclusions Taken together, our data suggest that CaSR regulates phosphorylation of the Erk/p38 MAPK cascade and CREB phosphorylation in the colon. Furthermore, the increased level of intracellular calcium in CaSRWT cells suggests the involvement of the CaSR-mediated activation of the Gq/PLC pathway.

017

Prädiktoren für das Auftreten von Glukosetoleranzstörungen bei Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom

C. Trummer, V. Schwetz, T. R. Pieber, B. Obermayer-Pietsch, E. Lerchbaum

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

Einleitung und Ziele Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Glukosetoleranzstörungen auf. Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz von Glukosetoleranzstörungen bei PCOS-Patientinnen im Rahmen von Follow-up-Untersuchungen zu evaluieren. Außerdem sollten mögliche Prädiktoren für das Auftreten von Glukosetoleranzstörungen untersucht werden.

Methoden Eingeschlossen wurden 148 PCOS-Patientinnen, bei welchen beim Erstbesuch HbA_{1c} und Nüchternblutzucker (NBZ) bestimmt sowie ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt wurde; außerdem erschienen diese Patientinnen zu zumindest einer Folgevisite.

Ergebnisse Die durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug 20,1 ± 16,2 Monate bei einem durchschnittlichen Alter von 26,9 ± 5,9 Jahren. Von 148 Patientinnen wiesen 121 (81,8 %) beim Erstbesuch keine Glukosetoleranzstörung auf, bei 25 (16,9 %) konnte ein Prädiabetes festgestellt werden, 2 (1,3 %) hatten einen Diabetes mellitus Typ 2 (DM2). Von den zu Beginn gesunden Frauen entwickelten während der Folgeuntersuchungen 11 (9,1 %) einen Prädiabetes sowie 1 (0,8 %) einen DM2. Patientinnen, die eine Glukosetoleranz-

störung entwickelten, zeigten schon in der Basisvisite einen signifikant erhöhten BMI, Hüft- und Bauchumfang, systolischen und diastolischen Blutdruck, erhöhte AUC_{gluc}, AUC_{ins}, Triglyzeride sowie signifikant verminderte SHBG-Spiegel im Vergleich zu gesund gebliebenen Patientinnen. In einer univariaten Analyse waren außerdem NBZ (HR 1,13), BMI (HR 1,10), Hüft- und Bauchumfang (HR 1,07 bzw. 1,05) sowie der systolische und diastolische Blutdruck (HR 1,05 bzw. 1,07) signifikant mit dem Auftreten einer Glukosetoleranzstörung assoziiert.

Schlussfolgerungen Patientinnen mit PCOS zeigen bereits nach relativ kurzer Follow-up-Dauer eine hohe Inzidenz an Glukosetoleranzstörungen. PCOS-Patientinnen mit (zentraler) Adipositas und hohem NBZ sollten daher eine intensivierte Beratung hinsichtlich Lebensstilintervention und gegebenenfalls eine medikamentöse Therapie erhalten sowie im Rahmen kurzfristiger Follow-up-Untersuchungen kontrolliert werden.

018

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

M. Ulbing¹, N. Schweighofer¹, A. Rosenkranz², H. Müller³, 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, Österreich

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, microRNAs (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 analysiert.

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 (VSMC), die wichtigsten Zellen bei der Gefäßverkalkung von ESRD-Patientinnen, konnten bereits gezeigt werden. miRNA-Profilvergleiche von ESRD-Patienten sind als eine frühe diagnostische und therapeutische Möglichkeit denkbar.

019

Kardio-metabolische Phänotypisierung von Patienten mit familiärer hypokalzurischer Hyperkalzämie

P. Wolf¹, M. Krššák^{1,2}, Y. Winhofer¹, C. H. Anderwald^{1,3}, E. Zwettler⁴, A. Gessl¹, S. Trattnig², A. Luger¹, S. Baumgartner-Parzer¹, M. Krebs¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; ²Univ.-Klinik für Radiologie, Exzellenzzentrum, Hochfeld-Magnetresonanz, Medizinische Universität Wien, Österreich; ³Metabolic Unit, Institute of Biomedical Engineering, National Research Council, Padova, Italy; ⁴Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus der WGKK und AUA-Trauma-Zentrum, Wien Österreich

Hintergrund Heterozygote inaktivierende Mutationen des Kalzium-sensitiven Rezeptors (CaSR) führen zu einer Beeinträchtigung des Kalziumstoffwechsels, der familiären hypokalzurischen Hyperkalzämie (FHH). In rezenten experimentellen Untersuchungen wur-

de der CaSR auch im Pankreas, dem Fettgewebe sowie dem Herzmuskel nachgewiesen.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von heterozygoten inaktivierenden CaSR-Mutationen *in vivo* zu untersuchen.

Methodik Acht Patienten mit durch Genanalyse bestätigter FHH und 9 gematchte Kontrollen (Frau/Mann 7/1 vs. 8/1; 45 ± 6 Jahre; BMI 29,5 ± 2 kg/m²) wurden mittels Magnetresonanztomographie und -tomographie untersucht. Die β-Zellfunktion während eines Kalziumstimulationstests und oralen Glukosetoleranztests sowie die Insulinsensitivität wurden bestimmt.

Ergebnisse Sowohl hinsichtlich der Insulinsensitivität (CLIX 4,5 ± 0,6 vs. 4,3 ± 0,4 mg/kg/Min.) als auch der basalen (Insulinsekretionsrate 266 ± 33 vs. 218 ± 25 pmol/Min.) und postprandialen (Adap-

tation-Index 180,2 ± 12,2 vs. 176,2 ± 17,4) β-Zellfunktion als auch unter direkter Kalziumstimulation konnten keine Unterschiede zwischen den FHH-Patienten und Kontrollen gefunden werden. Auch die ektope Fettspeicherung in Leber (13,7 ± 15,4 vs. 8,3 ± 9,1 %) und Herzmuskel (0,39 ± 0,3 vs. 0,32 ± 0,1 %) war vergleichbar. Die systolische (EF 71,5 ± 8 vs. 72,8 ± 8 %) und diastolische (E/A-Ratio 1,4 ± 0,6 vs. 1,3 ± 0,7) Herzfunktion unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerungen Trotz umfassender kardio-metabolischer Phänotypisierung konnten keine klinisch relevanten Auffälligkeiten gefunden werden. Patienten mit FHH kann versichert werden, dass ihre Diagnose eher eine Laborabnormalität widerspiegelt als eine relevante Erkrankung.

Index

A	I	Ress C. 8
Aggarwal A. 4	Itariu B. 6	S
E	K	Schlegel W. 8
Enko D. 4	Kosi L. 6	Schweighofer N. 8
F	L	T
Fürsinn C. 5	Lampichler K. 6	Tennakoon S. 9
G	Luger A. 7	Trummer C. 9
Gröschel C. 5	M	U
H	Mader J. K. 7	Ulbing M. 9
Hofer D. 5	R	W
Howorka E. 6	Rehmann V. 7	Wolf P. 9

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Schilddrüsen | Endokrinologie |
Osteoporose Institut Dobnig GmbH
A-8010 Graz, Jakob-Redtenbachergasse 10
Tel. 0316/831876
Fax 0316/831876-13
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, Anzeigen,

Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Irene Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Bernsteiner Print Company GmbH
A-1220 Wien, Rautenweg 10

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-

sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift 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 Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) (Mix50) 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patronen/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) (Mix50) ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogen mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) (Mix50): Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), ([2,20 mg/ml]), Phenol ([0,80 mg/ml]), ([1,00 mg/ml]), Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand:** April 2011

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMINSULIN® „Lilly“ Normal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Basal 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen), HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen (Patronen / KwikPen). **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: 1 ml Lösung enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinlösung entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertipen enthält 3 ml Insulinlösung entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertipen enthält 3 ml Insulinsuspension entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: 1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in E. coli über rekombinante DNA-Technologie hergestellt). Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertipen enthält 3 ml zweiphasige Insulinsuspension – 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 300 I.E.) Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen. **4.3 Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gegen Huminsulin oder einen der sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms. Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** HUMINSULIN® „Lilly“ Normal: m-Cresol, Glycerol, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Basal: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. HUMINSULIN® „Lilly“ Profil III: m-Cresol, Glycerol, Phenol, Protaminsulfat, Natriummonohydrogenphosphat 7H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden: Salzsäure und / oder Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H., 1030 Wien, Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Huminsulin Normal, ATC-Code: A10A B01, Huminsulin Basal, ATC-Code: A10A C01, Huminsulin Profil III, ATC-Code: A10A D01. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. **Stand der Information:** Juni 2012

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

1. Bezeichnung Des Arzneimittels HUMATROPE 6 (12; 24) mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten.

Somatotropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natriumfrei“. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** Kinder HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/ oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < - 2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). *Erwachsene* HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kraneller Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (<2SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Somatotropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorentstehung abgebrochen werden. HUMATROPE darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Cresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** Zylinderampullen: Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. **Lösungsmittelspritze:** Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Ges.m.b.H., Wien Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Kurzfachinformation: April 2013.

Kinderleicht und einfach groß!

Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie
und Ihre Patienten.



HumatroPen 6, 12, 24 mg

- Patientengerecht
- Sanfte Injektion
- Sehr flexibel
- 60 feinste Dosierschritte / Pen



Humatrope®
somatropin