

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

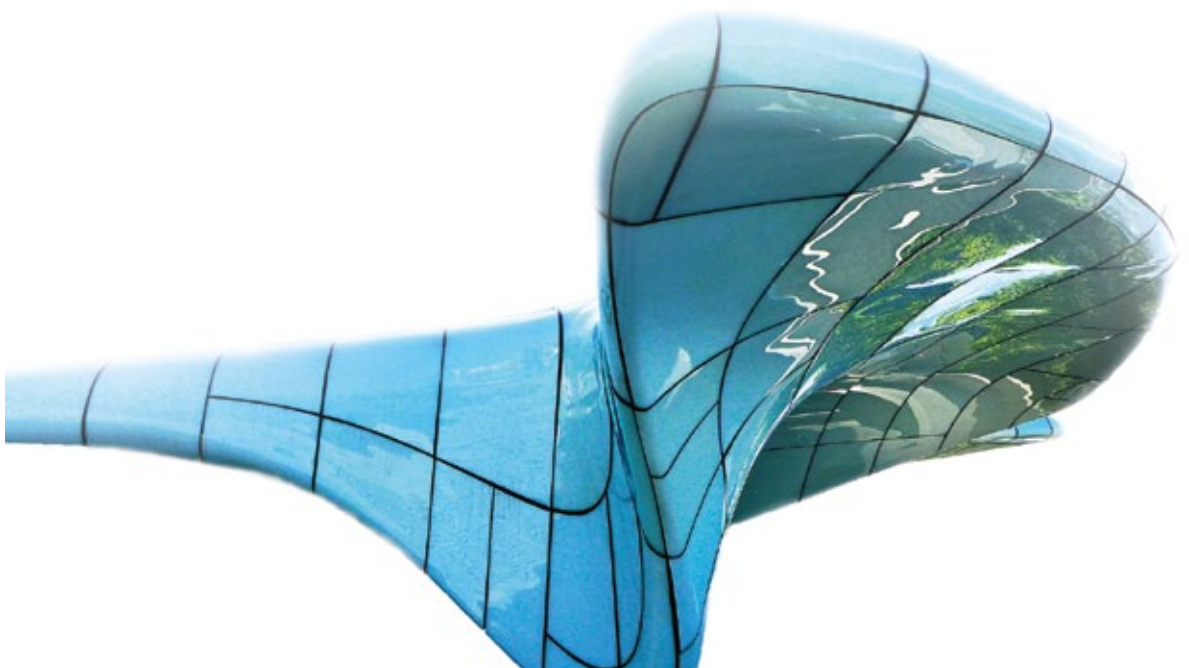
ABSTRACTS

Gemeinsame Jahrestagung

mit der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft

18.–20. März 2015

Medizin Zentrum Anichstraße, Innsbruck



Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

Mit Zuversicht
dem Diabetes
begegnen.



Mein verlässlicher Weggefährte
der Insulintherapie!

**Huminsulin® Basal (NPH)
KwikPen™**

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

Editorial

*Sehr geehrte Tagungsteilnehmerinnen und Tagungsteilnehmer,
liebe Kolleginnen und Kollegen,*

wir möchten Sie sehr herzlich zur 20. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES) in Innsbruck begrüßen.

Erstmals wird die Jahrestagung der ÖGES gemeinsam mit der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft (OSDG) ausgerichtet. Dies soll die Vielfalt des Fachbereichs der Endokrinologie unterstreichen.

Neben Schilddrüsenerkrankungen sind endokrinologische Erkrankungen im Bereich der Intensivmedizin ein weiterer thematischer Schwerpunkt dieser Jahrestagung. Sitzungen zu Themen aus dem Bereich der Hypophysen- oder Nebennierenerkrankungen, der Osteologie, der neuroendokrinen Tumoren und des Stoffwechsels sollen einen aktuellen Überblick über das breite Spektrum der Endokrinologie geben.

Ein Novum dieser Jahrestagung ist eine an Ärzte und Pflegepersonal gleichermaßen gerichtete Sitzung, in der die wichtigsten endokrinologischen Tests von der korrekten Durchführung bis hin zur Interpretation besprochen werden.

Die Jahrestagung wird erstmals in den Hörsälen der Medizinischen Universität Innsbruck stattfinden. Der Veranstaltungsort soll das gleichberechtigte Nebeneinander von Grundlagenforschung und Klinik in der Endokrinologie unterstreichen. Dem wurde im Programm auch entsprechend Rechnung getragen: Neben Übersichtsreferaten zu aktuellen Forschungsthemen werden auch nationale Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre Arbeiten in freien Vorträgen und Posterpräsentationen vorstellen. Die besten Arbeiten der von jungen Kolleginnen und Kollegen eingereichten Arbeiten werden mit Young Investigator Awards im Rahmen des Gesellschaftsabends am 19.3.2015 ausgezeichnet.

Wir wünschen Ihnen eine interessante und informative Jahrestagung in Innsbruck und hoffen, Sie auch beim Gesellschaftsabend begrüßen zu dürfen!

*Prim. Priv.-Doz. Dr. Günter Höfle
Präsident der ÖGES*

*Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Susanne Kaser
Sekretärin der ÖGES*



Prim. Doz. Dr. Günter Höfle



*Assoz. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Susanne Kaser*

Titelbild: Bergstation der neuen Hungerburgbahn, Innsbruck © Siegfried Schwarz. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Siegfried Schwarz.

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Eisenmenger, Bruck/Leitha
C. Fürnsinn, Wien
A. Giuliani, Sterzing
K. Kapelari, Innsbruck

P. Pietschmann, Wien
S. Pilz, Graz
C. Scheuba, Wien
S. Schwarz, Innsbruck

M. Weissel, Wien
S. Wolfsberger, Wien

Wachstumshormontherapie:

Der neue easypod™

So „easy“ geht Adhärenz heute!



Saizen® und der neue easypod™ mit Sendestation:

- Drahtloser Datentransfer
- Verbesserte Adhärenzbeobachtung
- Kompatibel mit 29G, 30G und 31G Nadeln
- Persönliche Schulung und Weiterbetreuung zu Hause mit dem Einfach-wachsen-Patientenservice

saizen®

Merck Serono | Die Therapie im Blick

20. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel gemeinsam mit der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft

18.–20. März 2015,



Medizin Zentrum Anichstraße, Innsbruck



Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge der Presenting Authors)

001

Kardiologische Fehldiagnosen bei Patienten mit Immunhyperthyreose – ein Fallbericht

F. Aberer¹, V. Schwetz¹, K. Amrein¹, T. Pieber¹

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

Einleitung Bei Patienten mit Hyperthyreose liegt aufgrund von gesteigertem peripherem Sauerstoffverbrauch und erhöhter Herzkontraktilität ein erhöhter kardialer Auswurf vor. Folglich entstehen Tachykardien, Hypertonie und ein verminderter peripherer Gefäßwiderstand. Außerdem besteht selbst bei subklinischer Hyperthyreose ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Vorhofflimmerarrhythmie.

Ziel Wir präsentieren den Fall eines 61-jährigen Patienten mit langjähriger ausgeprägter kardialer Symptomatik und einer tachykarden Vorhofflimmerarrhythmie, welche umfangreich kardiologisch abgeklärt wurde, die Untersuchungen blieben jedoch ohne organisches Korrelat.

Methoden Fallbericht eines Patienten, der über die kardiologische Bettenstation in unserer endokrinologischen Ambulanz vorstellig wurde.

Beim Patienten war aufgrund einer seit einigen Jahren bestehenden intermittierenden tachykarden Vorhofflimmerarrhythmie, positiven Ergometrie (pathologische Tachykardien) und zunehmenden Belastungsdyspnoe die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung geplant. Zudem bestand in den letzten Wochen ein Gewichtsverlust von ca. 10 kg.

Präinterventionell zeigte sich ein deutlich supprimiertes TSH (0,01 μ U/ml). Eine daraufhin durchgeführte umfangreiche SD-Labordiagnostik erbrachte ein fT4 von 63,3 pmol/l (9,5–24 pmol/l) und ein fT3 im nicht mehr messbar hohen Bereich. Zudem waren die TSH-Rezeptor-Antikörper mit 77,3 U/l um das 6-Fache über der Norm erhöht.

Die Koronarangiographie wurde aufgrund des hohen Risikos einer Thyreotoxikose durch Kontrastmittelapplikation vorerst nicht durchgeführt. Eine Suppressionstherapie mit Thiamazol und Propanolol zur Behandlung der symptomatischen Tachykardien wurde eingeleitet.

Zwei Wochen nach Therapieeinleitung konnte laborchemisch bereits eine periphere Euthyreose gemessen werden. Zudem war der Patient klinisch vollkommen beschwerdefrei, das EKG zeigte zwar nach wie vor eine Vorhofflimmerarrhythmie, allerdings zu diesem Zeitpunkt eine Normokardie (72 bpm). Vier Wochen nach Thiamazol-Einleitung ergab eine Kontrolle beim Kardiologen eine unauffällige Ergometrie. Die geplante Koronarangiographie konnte abgesagt, die frequenzbremsende Therapie abgesetzt werden.

Schlussfolgerung Bei Herzrhythmusstörungen sollte differenzialdiagnostisch eine thyreogene Ursache stets in Betracht gezogen werden.

002

Negative Wirkung von Emodin auf die Glukosetoleranz von Nagern

S. Abu Eid¹, M. Adams^{2,3}, T. Scherer¹, M. Torres-Gómez², R. Riedl², A. Luger¹, C. Fürnsinn¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Fachstelle Organische Chemie und Medizinalchemie, Institut für Chemie und Biologische Chemie, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Wädenswil; ³Bacoba AG, Wädenswil, Schweiz

Einleitung und Ziele Emodin ist ein mutmaßlicher Wirkstoff von Pflanzenheilmitteln der Traditionellen Chinesischen Medizin. Nachdem blutglukosesenkende Effekte von Emodin in Labornagern schon den unterschiedlichsten molekularen Wirkmechanismen zugeschrieben wurden, haben wir nun untersucht, ob sie schlichtweg Folge von reduziertem Appetit und Körpergewicht sein könnten.

Methoden Emodin wurde dem fettreichen Futter adipöser Mäuse zugemischt. Neben einer Kontrollgruppe mit freiem Zugang zu Futter wurde eine Vergleichsgruppe geführt, die durch eingeschränkte Fütterung eine den Emodin-behandelten Mäusen vergleichbare Gewichtskurve zeigte. Weiters wurden akute Wirkungen 1-maliger Emodindosierung in Mäusen und Ratten untersucht.

Ergebnisse Die tägliche Aufnahme von etwa 230 mg/kg Emodin reduzierte Appetit und Gewichtszunahme der adipösen Mäuse (Gewichtszunahme nach 3 Wochen, g: Kontrolle $+5,5 \pm 0,5$; Emodin $-2,0 \pm 0,6$; $p < 0,0001$). Der Gewichtsverlust war zwar mit verbesserter Glukosetoleranz verbunden, der Vergleich mit Mäusen, die durch eingeschränkte Fütterung eine vergleichbare Gewichtsreduktion aufwiesen ($-2,2 \pm 0,5$ g), zeigte allerdings eine relative Beeinträchtigung der Glukosetoleranz durch Emodin (Fläche unter der Glukosekurve, mg/l*min: frei fressende Kontrolle $37,1 \pm 1,5$; gewichtsgleiche Kontrolle $29,3 \pm 0,9$; Emodin $32,7 \pm 1,2$; jeweils $p < 0,05$ gegen Emodin). Die 1-malige orale Emodinbehandlung hatte keinen Effekt auf die Glukosetoleranz adipöser Mäuse, während eine intravenöse Emodindosis das Plasmainsulin gesunder Ratten reduzierte, was mit verschlechterter Glukoseclearance verbunden war.

Schlussfolgerungen Unsere Ergebnisse werfen ein neues Licht auf die blutglukosesenkenden Effekte von Emodin, die letztendlich nur Folge eines Appetitverlustes sein dürften. Unabhängig von indirekten Effekten über Appetit und Körpergewicht hat Emodin sogar negative Wirkung auf die Glukosehomöostase. Die Ergebnisse unterstreichen, dass eine relevante mechanistische Interpretation metabolischer Befunde von Versuchstieren oft nur mit appetit- und/oder gewichtsneutralen Kontrollgruppen möglich ist.

003

The Calcium-Sensing Receptor: A Novel Target in Colorectal Cancer Prevention

A. Aggarwal¹, M. Prinz-Wohlgenannt¹, S. Tennakoon¹, E. M. Brown², D. Mechtcheriakova¹, S. Baumgartner-Parzer³, E. Kállay¹

¹Dept of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria; ²Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Harvard University, Boston, USA; ³Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Inner Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

The calcium-sensing receptor (CaSR) is expressed also in tissues not directly involved in calcium homeostasis like the colon. During colorectal tumorigenesis we found that CaSR expression is down-regulated, leading to the hypothesis that loss of CaSR provides growth advantage to transformed cells. Therefore, we tested whether re-introducing the CaSR would reduce its carcinogenic potential. We stably transfected HT29 colorectal cancer (CRC) cells with the full length CaSR (HT29^{CaSR}) or an empty vector (HT29^{EMP}). Proliferation of HT29^{CaSR} cells significantly decreased whereas differentiation and apoptotic potential was significantly increased compared with HT29^{EMP} cells. These effects were more pronounced when the cells were treated with the calcimimetic NPS R568. Treatment with the calcilytic NPS 2143 could reverse these anti-neoplastic effects. Furthermore, HT29^{CaSR} cells had a more epithelial phenotype, reduced nuclear β -catenin levels, and decreased invasive behavior compared with HT29^{EMP} cells. Therefore, we investigated expression of markers involved in epithelial to mesenchymal transition (EMT). Expression of EMT markers was significantly lower in HT29^{CaSR} cells, and the presence of the CaSR was able to further block upregulation of these factors in an EMT-inducing environment. Furthermore, we found that the presence of CaSR was able to down-regulate the cancer stem cell-like phenotype of these cells.

To translate these findings *in vivo* we analyzed the colon of global CaSR knockout (CaSR/PTH double KO) and the intestine-specific CaSR KO. Animals lacking CaSR had significantly lower expression of differentiation and apoptosis markers whereas higher levels of proliferation and EMT-associated markers. *Ex vivo*, in a cohort of CRC patients, we found significant inverse correlations between CaSR expression and markers of proliferation and EMT, and positive correlations with differentiation/apoptosis markers.

The major finding of this study is that the CaSR is a *bona fide* tumor suppressor in the colon. Loss of CaSR sensitivity leads to progression of this neoplastic disease. Our data support the rationale to develop pharmaceutical agents to restore colonic CaSR expression/function during CRC.

004

Metformin hemmt den Appetit, verbessert aber nicht die Glukosetoleranz in fettreich gefütterten Mäusen

C. Fürsinn¹, S. Abu Eid, A. Luger, T. Scherer

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

Einleitung und Ziele Viele Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Metformin wurden an Nagern durchgeführt, wobei die blutglukosesenkende Wirkung regelmäßiger Metformineinnahme, die den klinischen Nutzen der Substanz ausmacht, oftmals nicht gefunden wurde. Angesichts der Vielfältigkeit diesbezüglicher Literaturberichte haben wir eigene Untersuchungen durchgeführt.

Methoden Männliche C57BL/6J-Mäuse erhielten fettreiche Diät (60 % Fett), die zu Adipositas, Insulinresistenz und Glukoseintoleranz führt. In 2 Versuchsreihen wurden solche Mäuse mit täglichen intraperitonealen Injektionen von 50 mg/kg Metformin bzw. durch Trinkwasserbeimischung von 4,1 g/l Metformin behandelt. Effekte auf Glukosetoleranz und Körpergewicht wurden dokumentiert.

Ergebnisse Im Gegensatz zu publizierten Ergebnissen war nach 7 Wochen täglicher Metformininjektionen (50 mg/kg) bestenfalls ein leichter Trend zu besserer Glukosetoleranz zu erkennen (Fläche unter der Glukosekurve, mg/l*min: Kontrolle 38,9 $\pm$ 2,5; gegen Metfor-

min 36,6 $\pm$ 1,1; p = 0,4; n.s.). Eine Korrelationsanalyse zeigte, dass selbst dies alleine durch Appetitreduktion und verringerte Gewichtszunahme erklärbar war (kumulative Gewichtszunahme, g: Kontrolle +6,7 $\pm$ 1,0; gegen Metformin +3,1 $\pm$ 0,5; p = 0,005). Bei Korrektur für die Gewichtszunahme zeichnete sich sogar ein negativer Effekt von Metformin ab. Im folgenden Versuch wurde Metformin im Trinkwasser angeboten und höher dosiert (Aufnahme täglich ca. 300 mg/kg). Nachdem in diesem Experiment die appetithemmende Wirkung von Metformin durch reduzierte Fütterung der Kontrolltiere kompensiert wurde, war nach 5 Wochen die Glukosetoleranz unter Metformin deutlich beeinträchtigt (Fläche unter der Glukosekurve, mg/l*min: Kontrolle 31,7 $\pm$ 0,9; gegen Metformin 38,5 $\pm$ 1,2; p = 0,0001).

Schlussfolgerungen Regelmäßige Metforminbehandlung beeinträchtigt die Glukosetoleranz von adipösen Mäusen, wobei gleichzeitige Appetithemmung allerdings eine indirekte, gegenläufige Wirkung hat. Untersuchungen zum Mechanismus der Metforminwirkung an Labornagern sind daher mit großer Vorsicht auf den Menschen bzw. auf die klinische Situation zu extrapolieren.

005

Osteopontin erhöht Aromataseproduktion und Östrogensynthese in adipösem Fettgewebe

L. Leitner^{1,2}, M. Zeyda^{1,2}, A. Jürets^{1,2}, K. B. Itariu^{1,2}, M. Keck³, C. O. Aszmann³, G. Prager³, F. Langer³, T. M. Stulnig^{1,2}

¹Christian Doppler Labor für Kardiometabolische Immuntherapie; ²Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; ³Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Adipositas erhöht die Inzidenz von hormonabhängigen postmenopausalen Krebsformen wie Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinom. Osteopontin (OPN), ein inflammatorisches Zytokin, wird bei adipositasinduzierter Fettgewebsentzündung vermehrt durch Makrophagen produziert. Die Wirkung von OPN kann durch die Spaltung mit Matrix-Metalloproteasen (MMP), die ebenfalls vermehrt bei Adipositas und malignen Prozessen vorhanden sind, verstärkt werden. Entzündliche Reize (TNF, IL-1 β) führen zu erhöhter Aromatase- und damit Östrogenproduktion in Adipozyten. Ob OPN einen ähnlichen Effekt auf Adipozyten hat, wurde noch nicht gezeigt.

Methoden Omentale (om.) sowie subkutane (s.c.) Fettgewebsproben von adipösen und schlanken Patienten wurden hinsichtlich ihrer Genexpression analysiert. Aus s.c. Fett wurden Stammzellen isoliert und zu Adipozyten differenziert, welche in weiterer Folge mit MMP-gespaltenem OPN (cOPN) stimuliert wurden. Danach wurden die Aromataseexpression, nach Zugabe von Testosteron das konditionierte Medium bzgl. Östradiolproduktion und die Wirkung auf MCF-7-Mammakarzinomzellen analysiert.

Ergebnisse Die Aromataseexpression in adipösem om. Fettgewebe korrelierte mit der OPN-Expression und mit der Expression von MMP-Formen in s.c. und om. adipösem Fettgewebe. Die cOPN-stimulierte Aromataseexpression in Adipozyten erhöhte die Östrogenproduktion. Nach der cOPN-Stimulation verstärkte das konditionierte Medium das Wachstum von MCF-7-Karzinomzellen.

Schlussfolgerungen MMP-gespaltenes OPN könnte über die Induktion von Aromatase in Adipozyten zur Assoziation von Adipositas und östrogenabhängigen Krebsformen beitragen.

Förderung Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Wirtschaft, Kinder und Jugend und der Nationalstiftung für Forschung, Technik und Entwicklung (an T.M.S.) unterstützt.

006

Klinische und metabolische Charakteristika bei Hyperlipidämie-Patienten mit einer subklinischen Hyperglykämie

M. Leutner¹, C. Göbl², A. Wielandner¹, L. Bozkurt¹, A. Luger¹, N. Howorka¹, S. Charwat-Respl¹, A. Kautzky-Willer¹

¹Gender Medicine Unit, Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; ²Abteilung für Geburtshilfe und Feto-Maternale Medizin, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde; ³Abt. für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Österreich

Hintergrund Patienten mit Hyperlipidämie haben ein gesteigertes Risiko für eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT). Diese führt in weiterer Folge zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wobei auch bekannt ist, dass eine herabgesetzte Glukoseregulation zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führt. Das Ziel dieser Studie war es, metabolische Parameter und die IMT zwischen Hyperlipidämie-Patienten mit einer subklinischen Hyperglykämie (HL-IGR) und Hyperlipidämie-Patienten in Kombination mit einem normalen Glukosestoffwechsel (HL-NGR) zu vergleichen.

Methoden In diese Studie wurden 102 Patienten mit einer behandelten Hyperlipidämie im Alter zwischen 35 und 75 Jahren eingeschlossen. Es wurden 2 Gruppen definiert, wobei die erste Gruppe aus HL-IGR-Patienten ($HbA_{1c} \geq 5,7\%$ oder eine erhöhte Nüchtern-glukose von ≥ 100 mg/dl) und die zweite aus HL-NGR-Patienten bestand. Im Anschluss wurden diese 2 Gruppen in Hinsicht auf metabolische Charakteristika und die Karotis-IMT verglichen.

Ergebnisse HL-IGR-Patienten sind signifikant älter als HL-NGR-Patienten ($57,4 \pm 10,4$ vs. $49,1 \pm 8,7$; $p < 0,001$), haben einen signifikant höheren Hüftumfang ($101,0 \pm 10,2$ vs. $91,6 \pm 13,3$; $p < 0,001$) und zeigen eine signifikant höhere Nüchtern-Plasma-Glukose ($100,7 \pm 11,4$ vs. $88,1 \pm 6,6$; $p < 0,001$). Weiters haben HL-IGR-Patienten einen signifikant höheren HbA_{1c} -Wert ($5,8 \pm 0,33$ vs. $5,3 \pm 0,24$; $p < 0,001$) sowie signifikant höhere Karotis-IMT-Werte verglichen mit HL-NGR-Patienten. Die IMT nimmt mit steigendem Alter ($r = 0,53$; $p < 0,001$) und steigender Nüchtern-Plasma-Glukose ($r = 0,23$; $p = 0,033$) zu. HL-IGR-Patienten zeigen häufiger einen Cut-off-Wert der Karotis-IMT von $\geq 0,8$ mm, auch nichtsignifikante Stenose genannt (OR: 3,4; 95%-CI: 1,2–10,4 „for the combined endpoint“).

Schlussfolgerung Unsere Studie zeigt, dass HL-IGR-Patienten verglichen mit HL-NGR-Patienten ein höheres Alter haben und eine signifikant höhere IMT vorweisen. Weitere Studien sind notwendig, um zu sehen, ob HL-IGR-Patienten von einer strikten Blutzuckereinstellung profitieren können.

007

Das Speichelmikrobiom bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS)

L. Lindheim¹, M. Bashir¹, D. Hofer¹, J. Münzker¹, N. Schweighofer¹, C. Trummer¹, M. Ulbing¹, V. Zachhuber¹, G. Gorkiewicz², T. R. Pieber¹, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin; ²Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziele Das polyzystische Ovarialsyndrom betrifft 4–18 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter und äußert sich als Hyperandrogenämie, Oligo- und Anovulation sowie als Ovarialzysten. Die Ätiologie des PCOS ist multifaktoriell und noch nicht endgültig geklärt. Im vergangenen Jahrzehnt konnte das Mikrobiom, die Gesamtheit der Mikroorganismen, welche unsere Körper besiedeln (hauptsächlich Bakterien), als wichtiger Faktor in der Entstehung und dem Verlauf verschiedener Krankheiten identifiziert werden. Zu diesen zählen unter anderem Typ-2-Diabetes, Adipositas und Depression, welche bei PCOS-Patientinnen gehäuft beobachtet werden. In dieser Pilotstudie wurde erstmals das Speichelmikrobiom von PCOS-Patientinnen und gesunden Frauen verglichen, um eine mögliche Rolle der kommensalen Flora bei dieser Erkrankung zu untersuchen.

Methoden Speichelproben von 5 adipösen Frauen mit PCOS und 4 normalgewichtigen Kontrollen wurden gewonnen. Nach Isolierung

der DNA aus dem Speichel wurde die Region V1–V3 des bakteriellen 16S-rRNA-Gens (spezifisch für Bakterien, enthält variable Regionen, welche Auskunft über die Bakteriengattung geben) mittels PCR amplifiziert und mit dem MiSeq®-System von Illumina sequenziert. Die erhaltenen Nukleotidsequenzen wurden mit der Software MOTHUR bearbeitet und qualitätsgefiltert. Die Analyse der Mikrobiomzusammensetzung und die statistischen Berechnungen erfolgten mit der Software QIIME. Sequenzen mit einer Ähnlichkeit von 97 % oder mehr wurden als „operational taxonomic units“ (OTUs) zusammengefasst.

Ergebnisse Es wurden 380.839 DNA-Sequenzen, welche sich in 1569 OTUs gliederten, in die Auswertung miteinbezogen. Im Vergleich der 2 Gruppen mittels 3D-UniFrac-Analyse fand sich ein deutlicher Unterschied in den Mikrobiomprofilen, welcher sich in der gewichteten UniFrac-Analyse signifikant zeigte ($p > 0,05$; statistische Methode: Anosim, Adonis). Proben der PCOS-Patientinnen enthielten signifikant mehr OTUs als Kontrollen, was auf eine höhere Artenvielfalt in diesen Patientinnen hindeutet. Im Vergleich einzelner Bakterientaxa konnte jedoch aufgrund der geringen Probenzahl kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Es fand sich eine tendenzielle Vermehrung der Phyla Spirochaetes, Tenericutes und Firmicutes sowie eine tendenzielle Verminderung der Klasse Epsilonproteobacteria in den PCOS-Proben.

Schlussfolgerungen Diese Pilotstudie liefert erste Hinweise, dass adipöse Frauen mit PCOS ein verändertes orales Mikrobiom mit erhöhter Artenvielfalt vorweisen. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Probenzahl, die auch normalgewichtige Frauen mit PCOS einschließen und Speichel- sowie Stuhlproben beinhalten, sind notwendig und derzeit in Durchführung. Im Rahmen dieser Studie werden auch die Assoziationen von Mikrobiomparametern mit hormonellen und metabolischen Markern untersucht.

008

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

A. Luger¹, J. Schopohl², K. Bullmann³, C. Terkamp⁴, J. Flitsch⁵, G. Stalla⁶, R. Finke⁷, M. Christ-Crain⁸, M. Droste⁹, I. Kreitschmann¹⁰, B. Naschold¹¹, S. Petersenn¹²

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Medical Clinic IV, Ludwig Maximilians University, Munich; ³Amedes MVZ, Hamburg; ⁴Dept of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Centre for Internal Medicine, Hannover Medical School, Hannover; ⁵Dept of Neurological Surgery, Center for Clinical Neurosciences, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg; ⁶Max Planck Institute of Psychiatry, Munich; ⁷Practice Kaisereiche, Berlin, Germany; ⁸Dept of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; ⁹Practice for Endocrinology and Diabetes, Oldenburg; ¹⁰Dept of Neurosurgery, Essen University Hospital, Essen; ¹¹Ipsen Pharma, Ettlingen; ¹²Practice ENDOC, Hamburg, Germany

Introduction and Objectives Somatuline autogel (ATG) is an injectable, extended-release formulation of the synthetic somatostatin analog (SSA) lanreotide, used for treatment of acromegaly and NET. Predictive markers for the use of SSA are important to optimize treatment.

Methods SOPRANO is a non-interventional trial recruiting patients in Germany, Austria, and Switzerland. The aim is to evaluate 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 diagnosis of acromegaly and indication for ATG treatment. We report data of an interim analysis of a 6-month observation period of 45 patients enrolled since June 2012.

Results 45 patients with acromegaly at an age average of 52.0 (± 13.1), 22 of these were male. Mean duration of acromegaly was 6 years (± 10), 86 % presented a macroadenoma. Most common comorbidities were hypertension (76 %), diabetes (40 %), and pituitary dysfunction (62 %). 93 % had been pre-treated by surgery, 48 % received prior medical treatment. After 6 months of ATG treatment, GH values decreased from (median; 25 %/75 %) 2.4 ng/ml (0.9/16.7) to 0.8 ng/ml (0.3/2.6) and IGF-1 level from 251 % ULN (129/372)

to 124 % ULN (78/149). Somatostatin receptor expression was analysed in a subset of 7 patients with a mean expression of g2. Epworth Sleepiness Scale did not change from baseline to 6 months. Ring size decreased by 4 sizes. HbA_{1c} and glucose levels remained stable.

Conclusion Baseline data are in line with the commonly known profile of acromegalic patients. Future analyses will present patients' outcomes in relation to predictive markers.

009

Accuracy and Performance of Continuous Glucose Monitoring During 3 Closed-Loop Home Studies under Free-Living Conditions

J. K. Mader¹, H. Thabit¹, L. Leelarathna¹, M. E. Wilinska¹, D. Elleri¹, J. M. Allen¹, A. Lubina-Solomon², E. Walkinshaw², M. Stadler³, P. Choudhary³, S. Dellweg³, C. Benesch⁴, T. R. Pieber⁴, S. Arnolds⁵, S. R. Heller², S. A. Amiel⁶, D. Dunger¹, M. L. Evans¹, R. Hovorka¹

¹Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge;

²Academic Unit of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Dept of Human Metabolism, University of Sheffield; ³Diabetes Research Group, Kings College London, UK; ⁴Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; ⁵Profil Institute for Clinical Research, Neuss, Germany

Background and Aims Closed-loop systems modulate insulin delivery based on glucose levels measured by continuous glucose monitor (CGM). We evaluated the accuracy of the FreeStyle Navigator II CGM during 3 unsupervised randomised open-label crossover home closed-loop studies.

Methods Paired CGM and capillary glucose values (10,597 pairs) were collected from 57 participants with type-1 diabetes (41 adults [age 39 ± 12 years, HbA_{1c} 7.9 ± 0.8 %; mean ± SD] recruited at 5 centres; 16 adolescents [age 15.6 ± 3.6 years, HbA_{1c} 8.1 ± 0.8 %] recruited at 2 centres). Numerical accuracy was assessed by absolute relative difference (ARD) and ISO 15197:2013 standard, and clinical accuracy by the Clarke error grid analysis.

Results Total duration of sensor use was 2002 days (48,052 hours). Overall, sensor accuracy for the capillary glucose range (1.1–27.8 mmol/l) was good with mean ± SD and median (IQR) ARD of 14.2 ± 15.5 % and 10.0 (4.5, 18.4) %, respectively. Lowest mean ARD was observed in the hyperglycaemic range (9.8 ± 8.8 %). Over 95 % of pairs were in combined Clarke error grid zones A and B (A 80.1 %, B 16.2 %). In total, 70.0 % of the sensor readings satisfied ISO criteria. Mean ARD was comparable between participants (p = 0.06) within the euglycaemic and hyperglycaemic range when closed loop is actively modulating insulin delivery.

Conclusion Consistent accuracy of FreeStyle Navigator II CGM was observed. Our results support the use of FreeStyle Navigator II in home closed-loop studies and may contribute towards establishing CGM performance criteria for unsupervised home use of closed-loop systems.

010

The Effects of Moringa Oleifera Supplements on High-Specificity C-Reactive Protein (hsCRP) and Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) Levels of Diabetic Patients in Ospital ng Maynila Medical Center Diabetic Clinic: A Prospective Cohort Study

B. N. Mozo, I. Caole-Ang

Dept of Internal Medicine, Ospital ng Maynila Medical Center, Manila, Philippines

Introduction Current evidence supports a central role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and diabetes. DM type 2 is an inflammatory atherothrombotic condition associated with high prevalence of thrombotic cardiovascular disease. In patients with DM, this inflammation is reflected by elevated plasma C-reactive protein (CRP) levels. HsCRP is considered as a strong predictor of

cardiovascular risks and death. Some evidence showed that CRP may represent an active participant in atherogenesis.

Among the DM risk factors (like hypertension, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, impaired fibrinolysis, inflammatory profile), definitely, inflammation is the neglected one.

Moringa oleifera has been suggested to exert anti-inflammatory and hypoglycemic property.

Objective To determine the effect of Moringa oleifera leaves supplementation on the hsCRP and HbA_{1c} levels of diabetics of OMMC DM clinic.

Methods We performed a prospective cohort study of 56 adult diabetics who were given 12-week supplementation of Moringa oleifera. Plasma hsCRP and serum HbA_{1c} were compared before and after treatment with Moringa oleifera.

Results The overall population mean prehsCRP is 3.38 mg/dl (95-% CI 2.77–3.99). Supplementation of Moringa oleifera decreased significantly (p < 0.0001) the posthsCRP to 1.69 mg/dl (95-% CI 1.28–2.09). The mean preHbA_{1c} is 6.96 % (95-% CI 6.64–7.09) was reduced postHbA_{1c} to 6.06 % (95-% CI 5.88–6.24). The mean reduction of 0.6 % in HbA_{1c} was significant (p-value < 0.0001).

Conclusion Our study confirms that diabetics may have additional benefit from intake of Moringa oleifera leaves by reducing hsCRP and improving blood sugar control as evidenced by the reduction of HbA_{1c}.

011

Erhöhte „Steroidogenic acute regulatory protein“-(StAR-) Genexpression in Leukozyten von Patienten mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS)

J. Muenzner, C. Trummer, D. Hofer, V. Zachhuber, E. Lerchbaum, T. Pieber, B. Obermayer-Pietsch

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

Einleitung Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist die häufigste endokrine Erkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter. Charakteristisch sind biochemische und/oder klinische Hyperandrogenämie, Zyklusstörungen und polyzystischen Ovarien.

Das „steroidogenic acute regulatory protein“ (StAR) ist für den Cholesterintransport von der äußeren in die innere Mitochondrienmembran verantwortlich und bestimmt dadurch die Geschwindigkeit der nachfolgenden Steroidhormon-Biosynthese in Gonaden und Nebennieren.

Ziel Ziel der Studie war es, die Genaktivität von StAR in Leukozyten von PCOS-Patientinnen und gesunden Kontrollen zu quantifizieren und vergleichen.

Material und Methoden Isolierung von mRNA aus „PAXgene RNA Blood Tubes“ (BD) und anschließende Analyse der Genexpressionsaktivität von StAR mittels qRT-PCR in Leukozyten von PCOS-Patientinnen (n = 10) und alters- sowie BMI-gematchten, gesunden Frauen (n = 9).

Ergebnisse PCOS-Patientinnen weisen eine signifikant erhöhte StAR-Genaktivität in Leukozyten (p = 0,002) im Vergleich zu gesunden Frauen auf (MW ± SD: 7,73 ± 2,9 vs. 2,47 ± 3,37).

Schlussfolgerungen Eine erhöhte StAR-Genaktivität könnte zu Störungen der Steroidhormon-Biosynthese und in weiterer Folge zur Entstehung des polyzystischen Ovarialsyndroms beitragen. Weitere Untersuchungen sind in Arbeit.

012

Die manifeste Hypothyreose ist assoziiert mit dem Vorliegen von Uterusmyomen – eine retrospektive Analyse

J. Ott, C. Kurz, R. Braun, E. Vytiska-Binstorfer, K. Walch

Klin. Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung und Ziele Eine mögliche Korrelation zwischen Schilddrüsensyndrom und Uterusmyomen wurde vor > 2 Jahrzehnten berichtet. Studienziel war es, mögliche Assoziationen zwischen dem Vorliegen von Uterusmyomen und (i) dem Vorliegen einer manifesten Hypothyreose und (ii) den Werten von Antikörpern gegen Thyreoperoxidase (AntiTPO) und Thyreoglobulin (TG-AK) zu evaluieren.

Methoden In eine retrospektive Kohortenstudie wurden 215 infertile Frauen eingeschlossen, die sich von Jänner 2007 bis Jänner 2011 einem fertilitätschirurgischen Eingriff mit Hysteroskopie und Laparoskopie/Laparotomie unterzogen. Alle im präoperativen Ultraschall suszeptierten Myome wurden intraoperativ verifiziert. Als Risikofaktoren für Myome wurden die Schilddrüsenparameter TSH, AntiTPO, TG-AK und das Vorliegen einer manifesten Hypothyreose sowie afrikanische Abstammung, Alter bei Menarche und Body-Mass-Index herangezogen.

Ergebnisse Ein oder mehr Myome wurden in 51 Patientinnen (23,7 %) gefunden. In der multivariaten Analyse zeigten 3 Parameter eine signifikante Assoziation mit dem Vorliegen von Myomen: afrikanische Abstammung als wichtigster (Odds-Ratio [OR] 27,80), gefolgt von manifester Hypothyreose (OR 3,10) und Alter der Patientin (OR 1,23). Frauen mit manifester Hypothyreose wiesen größere Myome auf als solche ohne (Median 70 mm; Range 5–88 vs. Median 30 mm; Range 2–93; $p = 0,007$).

Schlussfolgerung Die manifeste Hypothyreose, aber nicht AntiTPO und TG-AK waren assoziiert mit dem Vorliegen von uterinen Myomen.

013

Update on Antitumor Activity of Lanreotide Autogel (LAN) Treatment for Enteropancreatic Neuroendocrine Tumours (NET): The CLARINET Open-Label Extension (OLE) Study

M. Raderer¹, M. Caplin², M. Pavel³, J. B. Ćwikła⁴, A. Phan⁵, E. Sedláčková⁶, G. Cadiot⁷, E. Wolin⁸, J. Capdevila⁹, L. Wall¹⁰, G. Rindi¹¹, A. Langley¹², E. Gomez-Panaza¹², P. Ruszniewski¹³, on behalf of the CLARINET study group

¹Dept of Internal Medicine I, Medical University Vienna, Austria; ²Royal Free Hospital, London, UK; ³Charité University Medicine Berlin, Germany; ⁴University of Warmia and Masuria, Olsztyn, Poland; ⁵Houston Methodist Hospital Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁶First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prague, Czech Republic; ⁷Robert-Debré Hospital, Reims, France; ⁸Markey Cancer Center, Lexington, KY, USA; ⁹Vall d'Hebron University Hospital and Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; ¹⁰Western General Hospital, Edinburgh, UK; ¹¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ¹²Ipsen Pharma, Les Ulis, France; ¹³Beaujon Hospital, Clichy, France

Introduction and Objectives CLARINET core-study data showed antitumor activity of LAN against metastatic enteropancreatic NETs. Here, we present an update from the OLE (NCT00842348).

Methods In the core study, patients with metastatic well/moderately differentiated non-functioning enteropancreatic NETs, Ki-67 < 10 %, and no prior medical therapy within 6 months were randomized to LAN 120 mg (n = 101) or placebo (n = 103) for 96 weeks or until progressive disease (PD)/death. In the OLE, patients with stable disease (SD) at core-study end or PD on core-study placebo entered OLE on LAN 120 mg. Longer-term safety and PFS or time to further PD were evaluated.

Results 88 core-study patients (LAN, n = 41; placebo, n = 7) entered the OLE. At core-study enrolment, 96 % of OLE patients had SD, 38 % had pancreatic and 39 % midgut primary tumours. For patients continuing on LAN, median PFS of 32.8 months [95-% CI, 30.9–68.0] was reached during the OLE. For patients switching to LAN, after PD on placebo in the core study, median time to further PD with LAN was 14.0 months in the OLE. During the OLE, 66 % who continued LAN vs 81 % who switched to LAN experienced adverse events; most frequent events were diarrhoea. No new safety concerns were identified during the OLE.

Conclusion CLARINET OLE data further demonstrate the safety/tolerability and antitumor effects in EP-NET patients.

014

Chemerin bei diätinduzierter Adipositas

C. Rössl^{1,2}, T. Sonnweber³, M. Nairz³, I. Theurl³, G. Weiss³, H. Tilg², S. Kaser^{1,2}
¹Christian Doppler Laboratory for Metabolic Crosstalk, ²Univ.-Klinik für Innere Medizin I und ³Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Einleitung und Fragestellung Chemerin ist ein chemotaktisch wirkendes Zytokin, welches hauptsächlich in der Leber und im Fettgewebe produziert wird. In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass es sowohl die Adipozytendifferenzierung beeinflusst als auch eine wichtige Rolle bei inflammatorischen Reaktionen spielt. Zudem konnten einige Studien eine Assoziation zwischen Chemerin und Glukosetoleranz zeigen. Um nähere Einblicke in mögliche zugrundeliegende Veränderungen im Expressionsmuster von Chemerin zu gewinnen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss einer fettreichen Diät auf Plasmaspiegel und Expressionsmuster von Chemerin in der Maus untersucht.

Material und Methoden Hierzu wurden im Rahmen einer Fütterungsstudie C57BL/6-Mäuse für 10 Wochen entweder mit Standarddiät (12 % kcal Fett) oder mit fettreicher Diät (60 % kcal Fett) gefüttert und anschließend zirkulierendes Chemerin mittels kommerziell erhältlichen ELISA gemessen. Zusätzlich wurde die mRNA-Expression in Leber, viszeralem und subkutanem Fettgewebe mittels fluoreszenzbasierter Real-Time-PCR bestimmt.

Ergebnisse Parallel zum signifikant erhöhten Gewicht der mit fettreicher Diät gefütterten Mäuse zeigte sich eine signifikant erhöhte Chemerinkonzentration im Plasma der fettreich ernährten Mäuse (fettreiche Nahrung: $109,4 \pm 14,1$ ng/ml; normale Nahrung: $88,1 \pm 10,9$ ng/ml; $p = 0,03$). Bemerkenswerterweise kam es aber weder im subkutanen noch im viszeralen Fettgewebe zu einem signifikanten Anstieg der Chemerin-mRNA-Expression. In der Leber hingegen zeigte sich eine tendenzielle, aber nicht signifikante Zunahme der Chemerin-mRNA-Expression um durchschnittlich 29 %.

Schlussfolgerungen Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass fettreiche Diät über vermutlich posttranslationale Mechanismen zu einer signifikanten Zunahme von systemischem Chemerin führt, was zu einer weiteren Verschlechterung des Glukosestoffwechsels in diesen Mäusen beitragen könnte.

015

Rolle von Wachstumshormon bei diätinduzierter Fettleber

K. Ruffinatscha^{1*}, C. Rössl^{1*}, M. Nairz², T. Sonnweber², H. Tilg¹, G. Weiss², S. Kaser¹

¹Univ.-Klinik für Innere Medizin I und ²Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; *Ko-Erstautoren

Einleitung und Ziele Patienten mit unbehandeltem Wachstumshormonmangel (hGH) im Erwachsenenalter (AGHD) weisen häufig Veränderungen wie bei einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“ [NAFLD]) auf. Ziel dieser Studie ist es, eine mögliche Rolle von GH bei der Entstehung von diätinduzierter Fettleber zu untersuchen.

Methoden C57BL/6-Mäuse wurden für 10 Wochen mit fettreicher (HFD) bzw. Standarddiät (SD) gefüttert. Zur Induktion einer NASH wurde einem Teil der Mäuse zudem LPS injiziert. GH- und „Insulin-like growth factor 1“- (IGF-1-) Serumkonzentrationen wurden mittels kommerzieller Tests bestimmt, die Expression von GHR und IGF-1 in der Leber mittels fluoreszenzmarkierter Real-Time-PCR.

Ergebnisse Die GH-Konzentrationen waren in den HFD-gefütterten Mäusen (n = 5) tendenziell geringer als in den SD-gefütterten Mäusen (n = 5; $5,5 \pm 1,1$ ng/ml vs. $15,1 \pm 6,27$ ng/ml; $p > 0,05$), während die IGF-1-Serumkonzentrationen der HFD-gefütterten Mäuse tendenziell höher waren ($462,7 \pm 6,13$ ng/ml vs. $384,9 \pm 31,25$; $p > 0,05$).

In den SD-gefütterten Mäusen führte eine LPS-Injektion zu keiner Änderung der GH- oder IGF-1-Serumspiegel. In den HFD-gefütter-

ten Mäusen führte die LPS-Injektion zu einer tendenziellen Erhöhung der GH-Serumspiegel ($5,5 \pm 1,1$ ng/ml vs. $17,8 \pm 8,6$ ng/ml). Auf zellulärer Ebene bewirkte die LPS-Injektion eine signifikante Abnahme der GHR-Expression in allen Mäusen (SD: $1,56 \pm 0,12$ vs. $0,71 \pm 0,06$; $p < 0,01$; HFD: $1,66 \pm 0,41$ vs. $0,65 \pm 0,10$; $p < 0,05$), die IGF-1-Expression blieb hingegen unverändert.

Schlussfolgerungen Unsere Daten lassen vermuten, dass der Verzehr von fettreicher Diät zu Veränderungen des GH-Stoffwechsels führt. Eine verminderte GH-Wirkung könnte eine wesentliche Rolle bei den metabolischen Folgen von hepatischer Inflammation spielen.

Danksagung Diese Arbeit wurde durch einen Pfizer Investigator-Initiated Research Grant unterstützt.

016

Hepatische Effekte von Wachstumshormon auf den Glukosestoffwechsel

K. Rufinatscha, C. Röss, K. Salzmann, G. Staudacher, H. Tilg, S. Kaser
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Hintergrund Untherapierter Wachstumshormonmangel (hGH) im Erwachsenenalter (AGHD) ist mit Charakteristika des metabolischen Syndroms und insbesondere der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“ [NAFLD]) assoziiert. Ziel dieser Studie ist es, die molekularen Effekte eines Wachstumshormonmangels auf den Glukosestoffwechsel in der Leber zu untersuchen. Dafür wurden Untersuchungen an humanen Hepatomzellen (HepG2) mit supprimierter hGH-Rezeptor- (hGHR-) Expression durchgeführt.

Methoden Humane Hepatomzellen (HepG2) wurden mittels spezifischer „hGHR small interfering RNA“ (siRNA) zwecks GHR-Knockdown transfiziert. Die Effizienz des Knockdowns wurde mittels Western-Blot-Analyse bestimmt. Als Marker für die hepatische Insulinsensitivität bzw. das Insulinsignaling wurden der intrazelluläre Glykogengehalt sowie die Phosphorylierung von Akt (Thr308, Ser473) bestimmt. Zudem wurde Glukose-6-Phosphat als Downstream-Komponente von Akt mittels fluoreszenzbasierter Real-Time-PCR gemessen.

Ergebnisse Eine Transfektion von HepG2-Zellen mit 100 nM spezifischer siRNA führte im Vergleich zu mit „non-silencing siRNA“ transfizierten Zellen zu einer durchschnittlichen hGHR-Suppression um $75 \% \pm 0,27$ (Mittelwert $\pm$ SD, $n = 3$). Der hGHR-Knockdown führte zu einer Reduktion des Glykogengehalts um $29 \% \pm 0,05$. Gleichzeitig zeigte sich eine verminderte Phosphorylierung von Akt (Threonin: $85 \% \pm 0,1$; Serin: $77 \% \pm 0,052$). Die Glukose-6-Phosphatase-Expression war in den hGHR-supprimierten Zellen um durchschnittlich $38 \% \pm 0,08$ erhöht.

Schlussfolgerungen Mittels GHR-Knockdown-Versuchen konnten wir eine direkte Wirkung von hGH auf die hepatische Insulinsensitivität und das Insulinsignaling zeigen. Dies erklärt mitunter die häufige Assoziation zwischen Wachstumshormonmangel und Komponenten des metabolischen Syndroms. Weitere Versuche werden darüber Aufschluss geben, inwieweit diese Effekte durch IGF-1 mediiert sind.

Danksagung Diese Arbeit wurde durch einen Pfizer Investigator-Initiated Research Grant unterstützt.

017

Die Wirkung von Aldosteron im Knochenstoffwechsel

A. Russo, V. Zachhuber, J. Münzker, L. Lindheim, N. Schweighofer, O. Trummer, M. Ulbing, B. Obermayer-Pietsch, D. Hofer
Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung und Ziel Klinische Studien dokumentieren eine bedeutende Rolle der Steroidhormone in der Knochenentwicklung und im Knochenstoffwechsel. Aldosteron, ein Steroidhormon, das in der Nebennierenrinde produziert wird, wird in physiologischen Serumkonzentrationen mit einer gesteigerten Osteoblastenproliferation in Ver-

bindung gebracht. Supraphysiologische Konzentrationen, z. B. aufgrund eines Hyperaldosteronismus, wirken sich klinisch negativ auf den Knochen aus.

Das Ziel unserer Studie ist es, einen direkten molekularbiologischen Zusammenhang zwischen Aldosteron und dem Knochenstoffwechsel zu untersuchen.

Methoden Für unsere Versuche wurden humane Osteosarkomzelllinien, MG-63 und U2-OS, mit unterschiedlichen Aldosteronkonzentrationen behandelt. Die Zellproliferation wurde mittels WST-1-Test gemessen und die Genexpression relevanter Knochenstoffwechselgene mit qRT-PCR analysiert. Osteocalcin wurde im Zellkulturüberstand mittels „Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay“ (ELISA) gemessen.

Ergebnisse Die Zugabe von Aldosteron führte zu einer dosisabhängigen Verminderung der Zellproliferation in U2-OS nach 24 Stunden, die bei MG-63 nicht zu beobachten war. U2-OS und MG-63 zeigten eine erhöhte Genexpression des Östrogenrezeptors (ESR1). Die Genexpression von Knochenstoffwechselgenen wie Osteocalcin (BGLAP), Osteoprotegerin (OPG), Osteopontin (OPN) und Osteonectin (SPARC) wurde durch die Zugabe von Aldosteron im Zellkulturversuch nicht signifikant beeinflusst, ebenso nicht die Osteocalcinsekretion.

Schlussfolgerungen Wir konnten erstmals eine antiproliferative Wirkung von supraphysiologischen Aldosteronkonzentrationen in Knochenzellen zeigen. Eine direkte Wirkung von Aldosteron könnte durch die Beeinflussung des Steroidstoffwechsels auftreten. Andererseits ist dabei aber auch an eine primäre PTH-Wirkung zu denken. Weitere experimentelle Studien sind notwendig, um klinisch relevante Effekte des Aldosterons auf den Knochenstoffwechsel zu detektieren.

018

Enzyme des Vitamin-K-Zyklus und Progression von vaskulärer Kalzifizierung

N. Schweighofer¹, A. Aigelsreiter², O. Trummer¹, M. Graf-Rechberger², N. Hacker¹, F. Iberer³, D. Kniepeiss³, D. Wagner³, P. Stiegler³, T. Pieber¹, H. Müller³, 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

Vaskuläre Kalzifizierung ist ein Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Vitamin-K-Metaboliten, speziell K1 und MK-4, sind mit einer geringeren Gefäßverkalkung, besonders bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, assoziiert. Ziel dieser Studie war es, Änderungen des Expressionsmusters in verschiedenen Atherosklerosestadien in Aorta und Knochen zu identifizieren und die Genexpression in beiden Geweben zu vergleichen.

Die Genexpression von Komponenten des Vitamin-K-Zyklus (VKZ) und der MK-4-Synthese (MKS) wurde in Aorta und Knochen von 26 Transplantationspendern mit TaqMan®-Assays mittels LC480-System untersucht. Die Bestimmung des Kalzifizierungstyps erfolgte histologisch. Folgende Stadien wurden vergeben: 0: unverändertes Gefäß; 1: Intimaverdickung; 2: Intimakalzifizierung.

Die VKZ-Enzyme VKOR, VKORL1, GGCX und das Chaperon Calu sowie die Enzyme NQO1 und UBIAD1 der MKS werden in Aorta und Knochen exprimiert.

In der Aorta unterscheidet sich die Genexpression von VKOR, VKORL1 und Calu signifikant ($p = 0,040$; $p = 0,023$ und $p = 0,038$), die von GGCX tendenziell ($p = 0,060$) in den 3 Atherosklerosestadien. Im Knochen gibt es keine Unterschiede in der Genexpression in allen 3 Stadien. Im Vergleich der Gewebe unterscheidet sich die Genexpression von Calu, GGCX und NQO1 nur bei Intimaverkalkung signifikant.

Wir konnten zeigen, dass Knochen und Aorta die Komponenten des VKZ und der MK-4-Synthese exprimieren und dass sich deren Expressionsmuster in der Aorta, aber nicht im Knochen bei Fortschreiten von Atherosklerose verändert. Die Genexpressionsunterschiede zwischen Knochen und Aorta treten erst bei Gefäßverkalkung auf.

Diese Daten können helfen, die Rolle von Vitamin-K-metabolisierenden Enzymen in vaskulärer Kalzifizierung besser zu verstehen.

019

Manifeste Osteoporose und Hypogonadismus bei Hämochromatose

V. Schwetz, F. Aberer, T. R. Pieber, K. Amrein

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

Einleitung Osteoporose betrifft 29–34 % der Patienten mit Hämochromatose. Eisen supprimiert die Knochenneubildung durch Osteoblasten und führt zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus, der die Knochenresorption stimuliert. Das Risiko für vertebrale Frakturen bei Patienten mit Hämochromatose liegt bei ca. 20 %.

Ziel Wir präsentieren den Fall eines 46-jährigen Patienten mit Erst diagnose einer manifesten Osteoporose mit multiplen Wirbelfrakturen und ausgeprägtem hypogonadotropem Hypogonadismus bei Hämochromatose unter regelmäßiger Aderlasstherapie, um die Auswirkungen einer Hämochromatose auf das endokrine System darzustellen.

Methoden Fallbericht-Beschreibung der Klinik, der laborchemischen und osteodensitometrischen Daten des Patienten.

Ergebnisse Infolge eines inadäquaten Traumas (Heben einer Tür) kam es bei einem 46-jährigen Patienten zu multiplen vertebrealen Frakturen (Keilwirbel des 7.–11. Brustwirbelkörpers, Deckplattenimpressionen des 2. und 5. Lendwirbelkörpers). In der Vorgeschichte bekannt war eine Hämochromatose, die seit > 10 Jahren mittels regelmäßiger Aderlässe therapiert wurde. Seit 4–5 Jahren bestanden eine eingeschränkte Libido und Potenz. Ein Diabetes mellitus lag nicht vor. In der Osteodensitometrie zeigte sich an der Lendenwirbelsäule ein T-Wert von –3,6, am linken Femurhals –1,6, Hüfte gesamt –2,2. Laborchemisch fiel neben einem schweren Vitamin-D-Mangel (10 ng/ml) auch ein ausgeprägter hypogonadotroper Hypogonadismus auf (LH 1,1 mIE/ml [1,0–14,0], FSH 1,74 mIE/ml [0,7–7,4], Testosteron gesamt 0,0 ng/ml [2,41–8,30], Testosteron frei 2,27 pg/ml [6,69–54,69]) bei ansonsten unauffälliger Hypophysenfunktion. Eine Vitamin-D- sowie Testosteron-Supplementation wurden eingeleitet.

Schlussfolgerung Die Hämochromatose kann über verschiedene Mechanismen – Beeinflussung der Osteoblasten sowie durch Hervorrufung eines hypogonadotropen Hypogonadismus – zur vorzeitigen Osteoporose führen. Die Knochendichte scheint vor allem im Bereich der Lendenwirbelsäule beeinträchtigt zu sein – der vorliegende Fall unterstützt diese Annahme und verdeutlicht die Wichtigkeit der Hypogonadismusabklärung und der Knochendichtemessung bei Patienten mit Hämochromatose.

020

Lipidwerte bei Hyperprolaktinämie vor und nach Cabergolin-Therapie

V. Schwetz, R. Librizzi, C. Trummer, K. Amrein, C. Stiegler, T. Pieber

B. Obermayer-Pietsch

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

Hintergrund Eine Hyperprolaktinämie kann negative Effekte auf metabolische Parameter haben. Patienten mit Prolaktinom haben höhere Gesamtcholesterin-, LDL-, Apolipoprotein-B- und Triglycerid-Spiegel im Vergleich zu Gesunden. 12 Monate nach Beginn der Cabergolin-Therapie hatten 43 Prolaktinompatienten signifikant niedrigere Werte von Bauchumfang, LDL, Triglyceriden, Nüchterninsulin, HbA_{1c} und „homeostatic model assessment insulin resistance“ (HOMA-IR) als vor der Therapie.

Ziel Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Lipidstatus und Nüchternblutglukose bei Patienten mit Mikro- und Makroprolaktinom vor Beginn der Cabergolin-Therapie und nach Normalisierung der Prolaktinwerte zu vergleichen.

Methoden Retrospektive Studie.

Resultate 62 Patienten (26 Frauen, 36 Männer) wurden eingeschlossen. Patienten mit Bromocriptin-Therapie oder Z.n. Hypophysenoperation wurden ausgeschlossen. 28 hatten ein Mikro-, 34 ein Makroprolaktinom. Nach durchschnittlich 7 Monaten (Median, Interquartilbereich [IQR] 4–11) sank das Prolaktin von 189,5 ng/ml (Median, IQR 63,6–734,5) auf 10,1 ng/ml (IQR 3,1–17,9). Das Gesamtcholesterin sank von 191 mg/dl (167,8–339,3) auf 182 mg/dl (IQR 163,8–215,8; $p < 0,001$). Das LDL sank von 116 mg/dl (88–144) auf 107 mg/dl (84–135,5; $p = 0,014$). HDL, Triglyceride und Nüchternblutglukose blieben unverändert. Östradiol stieg bei Frauen signifikant an, Testosteron bei Männern.

Schlussfolgerung Nach Normalisierung der Prolaktinspiegel bei Patienten mit Mikro- und Makroprolaktinom waren Gesamtcholesterin und LDL signifikant niedriger als vor Beginn der Cabergolin-Therapie. Eine länger unbehandelte Hyperprolaktinämie scheint somit negative Effekte auf die Lipidspiegel zu haben und das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen, wobei eine medikamentöse Therapie einen Benefit haben könnte.

021

Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, NAFLD und Anthropometrie bei gesunden Männern und Frauen

S. Smajis, P. Wolf, S. Guangyu, N. Brandstötter, Y. Winhofer, A. Gessl,

A. Luger, C.-H. Anderwald, M. Krebs

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

Einleitung Insulinresistenz ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen. In dieser Studie soll untersucht werden, welche anthropometrischen Merkmale mehr Einfluss auf gestörte Ganzkörper- und hepatische Insulinsensitivität haben.

Patienten und Methoden 49 Probanden, 20 Männer/29 Frauen (BMI: ♀ $26,2 \pm 0,9$ kg/m², ♂ $26,3 \pm 0,8$ kg/m²; Alter: ♀ $58 \pm 1,5$ Jahre, ♂ $54,1 \pm 1,5$ Jahre), wurden mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) untersucht. Die Körperzusammensetzung der Probanden wurde mit bioelektrischer Impedanzanalyse gemessen. Die Ganzkörper-Insulinsensitivität (Glukose-Clearance) wurde mittels „Oral Glucose Insulin Sensitivity Index“ (OGIS) berechnet, die hepatische Insulinsensitivität mittels „Homeostasis Model Assessment“ (HOMA). Das Risiko, an einer nichtalkoholischen Fettleber zu erkranken, wurde mittels „Fatty Liver Index“ (FLI) dargestellt.

Ergebnisse Ganzkörper-Insulinsensitivität (OGIS: ♀ $425,9 \pm 13,89$, ♂ $425,9 \pm 13,7$; $p = 1,0$) und hepatische Insulinsensitivität (HOMA: ♀ $2,19 \pm 1,6$, ♂ $1,85 \pm 1,2$; $p = 0,4$) haben sich bei Männern und Frauen nicht unterschieden. Eine multiple lineare Regressionsanalyse zeigte, dass das Taille-Hüft-Verhältnis einen stärkeren Einfluss auf hepatische ($p < 0,001$) als auf Ganzkörper-Insulinsensitivität ($p = 0,003$) hat. Im Gegensatz dazu wird Ganzkörper-Insulinsensitivität mehr durch Körpergewicht, BMI und Fettmasse (jeweils $p < 0,001$) beeinflusst. Obwohl es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Körperfettanteils zwischen Männern und Frauen gab ($p = 0,3$), hatten Frauen signifikant weniger fettfreie Masse als Männer ($p < 0,001$). Es wurde außerdem gezeigt, dass niedriges HDL-Cholesterin im Blut mit Ganzkörper- ($p = 0,017$) und hepatischer Insulinsensitivität ($p = 0,03$) assoziiert ist. In einer linearen Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass der FLI sowohl mit der Ganzkörper- (OGIS: $p < 0,001$) als auch der hepatischen Insulinsensitivität (HOMA: $p = 0,001$) negativ korreliert.

Schlussfolgerung Die Körperzusammensetzung spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung von Insulinresistenz. Hepatische Insulinsensitivität hängt mehr von abdominalen Fettleibigkeit ab. Dagegen sind das Körpergewicht und die Körperfettmasse enger mit der Ganzkörper-Insulinresistenz assoziiert. Gute Surrogatparameter für die Insulinsensitivität sind die HDL-Konzentration und der Fatty-Liver-Index.

022

Über das Auftreten des kardiometabolischen Syndroms bei Patienten mit Nebenniereninzidentalomen

S. Smajis, M. Krebs, P. Wolf, Y. Winhofer, A. Gessl, A. Luger, C.-H. Anderwald

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

Einleitung Rezente Studien zeigen, dass die Inzidenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit zufällig entdeckten Nebennierenraumforderungen, so genannten Inzidentalomen, erhöht ist, was ein Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Diese retrospektive Datenanalyse befasst sich mit der Fragestellung, ob Nebenniereninzidentalome mit einem erhöhten Risiko, am metabolischen Syndrom zu erkranken, einhergehen.

Patienten und Methoden Unsere Studienpopulation setzte sich aus 233 Patienten mit Nebenniereninzidentalomen und 25 nach Alter, Geschlecht und BMI gematchten, gesunden Kontrollpersonen zusammen. Daten eines 1-mg-Dexamethason-Hemmtests und eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) stehen zur Verfügung. Die Insulinsensitivität wurde mittels Clamp-Like-Index (CLIX) berechnet.

Ergebnisse Nach den Kriterien der American Association of Clinical Endocrinology von 2003 hatten 22 (9,4 %) von insgesamt 233 Patienten ein metabolisches Syndrom. Anthropometrische Daten waren zwischen beiden Personengruppen vergleichbar. Eine erhöhte Tendenz, am metabolischen Syndrom zu erkranken, zeigte sich durch folgende Parameter: 30,5 % höhere Triglyceridwerte ($p = 0,035$), 10,2 % niedrigeres HDL-Cholesterin, 10,1 % höherer systolischer ($p = 0,008$) und 8,8 % höherer diastolischer Blutdruck ($p = 0,006$) sowie reduzierte Insulinsensitivität (CLIX: $p = 0,002$).

Schlussfolgerung Patienten mit Inzidentalomen haben einen erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck, höhere Triglyceride und ein niedrigeres HDL-Cholesterin und somit ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

023

G-Protein Activity and the Downstream Signalling of the CaSR in the Colon

S. Tennakoon, R. Wade, L. Hegedus, A. Aggarwal, I. Karpat and E. Kallay
Dept of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Intestine-specific calcium-sensing receptor (CaSR) knockout has shown the importance of the CaSR in the colon. Therefore, we investigated the CaSR-mediated signals in Caco-2/15 cells, which express CaSR endogenously. We assessed the impact of CaSR-mediated signalling on activation of adenylate cyclase (AC), kinase/transcription factors, and intracellular calcium ($[Ca^{2+}]_i$) level. Regulation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) expression and $[Ca^{2+}]_i$ responses were determined using Alpha Screen assay and live-cell imaging, respectively. Phosphorylation was determined by traditional western blot, in-cell western, or immunofluorescence. Targeting the CaSR with extracellular calcium (Ca^{2+}) led to AC activation. Interestingly, Ca^{2+} inhibited CREB phosphorylation in Caco-2/15 cells while increasing phosphorylation of ERK1/2 and NFkB. Ca^{2+} was unable to evoke any $[Ca^{2+}]_i$ response in Caco-2/15 cells suggesting that the up-regulation of the ERK1/2 phosphorylation is not via Gαq. In order to test whether the effect of Ca^{2+} is CaSR-mediated, we treated the cells with specific allosteric modulators of the CaSR (agonist NPS R568 and antagonist NPS 2143). We further confirmed the role of the CaSR by overexpressing the wild-type CaSR in Caco-2/15 cells whereas the empty vector was used as controls. NPS R568 as well as the overexpression of the CaSR further enhanced the effect of calcium, whereas the NPS-2143 reduced these. Using G-protein-specific inhibitors, we assessed which G-protein subunits are mediating these signalling events. In conclusion, we show that Ca^{2+} induces CaSR-mediated activation of adenylate cyclase, ERK1/2 and NFkB, and inhibits CREB phosphorylation in colon cancer cells. Identification of

these intracellular pathways will enhance our understanding of the role of CaSR in the colon.

024

Untersuchung eines genetischen Prädiktors für Vitamin D und Prostatakarzinom

Q. Trummer¹, E.-M. Thurner², T. Langsenlehner², U. Langsenlehner³, S. Krenn-Pilko², W. März^{4,5,6}, T. R. Pieber¹, W. Renner⁴, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin; ²Univ.-Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz; ³Ambulatorien Steiermärkische Gebietskrankenkasse Graz; ⁴Klin. Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich; ⁵Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg; ⁶Synlab Medizinisches Versorgungszentrum Leinfelden-Echterdingen GmbH, Leinfelden-Echterdingen, Deutschland

Einleitung und Ziele Vitamin-D-Defizienz wird als Risikofaktor für die Pathogenese und Progression von Prostatakarzinomen diskutiert. Lokal generiertes 1,25-Dihydroxy- (1,25-OH-) Vitamin D soll die Zellproliferation und Angiogenese inhibieren sowie die Apoptose und Zelldifferenzierung in Prostatakarzinompatienten induzieren. Basierend auf den Daten von genomweiten Assoziationstudien untersuchten wir einen T > G „single nucleotide polymorphism“ (SNP) im „Group-specific component“- (GC-) Gen, der als Prädiktor für Hydroxyvitamin-D- (25-OH-Vitamin-D-) Spiegel herangezogen wird, auf eine Assoziation mit 1,25-OH-Vitamin-D-Werten und überprüften weiters den möglichen Zusammenhang mit dem Vorkommen von Metastasen und Mortalität in Prostatakarzinompatienten.

Methoden Die Analyse der GC-Varianten im Zusammenhang mit den Vitamin-D-Spiegeln (25-OH-Vitamin D und 1,25-OH-Vitamin D) erfolgte in 2310 männlichen Teilnehmern einer Querschnittsstudie (LURIC-Studie).

Der Einfluss der GC-Varianten auf das Prostatakarzinom wurde in der prospektiven PROCAGENE-Studie an 702 Teilnehmern mit einer medianen Beobachtungszeit von 82 Monaten untersucht.

Ergebnisse In der LURIC-Studie war das G-Allel des GC-Polymorphismus mit niedrigeren 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln (TT-Genotyp: 18,6 ng/ml; TG: 17,9 ng/ml; GG: 15,1 ng/ml; $p \leq 0,001$) und niedrigeren 1,25-OH-Vitamin-D-Werten (TT: 36,4 pmol/l; TG: 35,5 pmol/l; GG: 3,7 pmol/l; $p = 0,004$) assoziiert.

In der PROCAGENE-Studie waren GC-Genotypen nicht mit einem biochemischen Rezidiv (HR 0,89; 95%-CI 0,70–1,13; $p = 0,32$), der Entstehung von Metastasen (HR 1,20; 95%-CI 0,88–1,63; $p = 0,25$) oder dem Überleben eines Prostatakarzinoms (HR 1,10; 95%-CI 0,84–1,43; $p = 0,50$) assoziiert.

Schlussfolgerungen Wir schließen daraus, dass eine kausale Rolle dieses Vitamin-D-Prädiktors für das Fortschreiten und/oder Überleben von Prostatakarzinomen unwahrscheinlich ist.

025

Spezifische microRNAs als Biomarker in CKD-Patienten mit hohem Risiko für Kalzifizierung und ROD?

M. Ulbing¹, A. Kirsch², N. Schweighofer¹, B. A. Leber³, S. Lemesch⁴, A. Rosenkranz⁵, H. Müller³, K. Eller², V. Stadlbauer⁴, B. Obermayer-Pietsch¹

¹Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel; ²Klin. Abt. für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin; ³Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie; ⁴Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

Einleitung Gefäßkalzifizierungen, vor allem jene der Tunica media, mit gleichzeitiger Demineralisierung des Knochens sind typische Erscheinungen bei chronischer Nierenerkrankung (CKD). Wir analysieren Proben von CKD-Patienten mit Fokus auf microRNAs (miRNAs) als neue Biomarker für Gefäßkalzifizierung. Unser Ziel ist es, ein miRNA-Muster zu finden, das als Indikator für Gefäßkalzifizierung und/oder Veränderungen im Mineralisierungsstatus im Verlauf der Erkrankung dient.

Methoden Serum- und Plasmaproben von 73 Patienten der CKD-Stufen 3–5, 67 Post-NTX- (Nierentransplantations-) Patienten sowie 36 gesunde Kontrollen werden analysiert. Zusätzlich werden 25 Patienten prospektiv vor, während und nach der NTX verfolgt. Bekannte Biomarker für Kalzifizierung wurden mittels ELISA gemessen. Ein miRNA-Profil der CKD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurde mit dem nCounter® miRNA Expression Assay erstellt. Deregulierte miRNAs wurden mit qPCR weiterführend analysiert.

Ergebnisse PTH, FGF-23 und Osteocalcin waren in späten CKD-Stadien signifikant erhöht. In der Analyse von > 800 miRNAs konnte ein signifikanter Unterschied bei 37 miRNAs beim Vergleich von CKD-Stufe 5 mit gesunden Kontrollen gefunden werden. Jene miRNAs mit Verbindung zu „Vascular smooth muscle cell“- (VSMC-) Biologie und Knochenmetabolismus, darunter miR-146a, miR-145 oder miR-233, zeigten einen bis zu 13-fachen Expressionsunterschied in qPCR-Experimenten.

Schlussfolgerung miRNAs mit einer Assoziation zu Gefäßkalzifizierung, Knochenmetabolismus oder Differenzierung von VSMCs zu Osteoblasten-ähnlichen Zellen sind in CKD-Patienten in einem beträchtlichen Ausmaß dereguliert. Diese Pathways könnten während der Entwicklung von kalzifizierten Gefäßen im Zuge der CKD-Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. miRNA-Profile könnten frühe diagnostischen Marker, die einen Hinweis auf das Risiko von Gefäßkalzifizierung und Knochendemineralisierung geben, darstellen.

026

Suppression of Plasma-Free Fatty Acid Concentrations Similarly Reduces Myocardial Lipid Content and Left Ventricular Systolic Function in Type-2 Diabetic Patients and Healthy Controls

P. Wolf¹, Y. Winhofer¹, M. Krssak^{1,2}, S. Smajis¹, A. Catic¹, J. Harreiter¹, L. Kosi-Trebotic¹, S. Trattnig², S. Baumgartner-Parzer¹, A. Luger¹, M. Krebs¹
¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, ²High Field MR, Centre of Excellence, Dept of Radiology, Medical University of Vienna, Austria

Background Metabolic inflexibility in type-2 diabetes mellitus (T2DM) might result in reliance on free fatty acids (FFA) as substrates to maintain myocardial energy metabolism compared to lean and healthy controls. Thus, we investigated the effects of an acute suppression of circulating FFA on myocardial lipid content and left ventricular function in extreme phenotypes.

Methods Eight T2DM patients (age 56 ± 11 years; BMI 28 ± 3.5 kg/m²; HbA_{1c} 7.29 ± 0.88 %) and 9 healthy young controls (age 24 ± 3 years; BMI 24 ± 3.5 kg/m²) were investigated on 2 study days in random order. At baseline and at 180 min, placebo or acipimox was administered to inhibit adipose tissue lipolysis. Myocardial lipid content (MYCL) and LV systolic function were measured by 1H-magnetic resonance-spectroscopy and tomography at timepoints I (0–60 min), II (180–240 min), and III (420–480 min).

Results In T2DM and controls, acipimox similarly reduced MYCL significantly (T2DM -0.39 ± 0.07 vs CON -0.39 ± 0.41 % compared to baseline), accompanied by a distinct decrease in parameters of LV systolic function without any difference between both groups (EF -13 ± 8 vs -9 ± 7 % compared to baseline; Cardiac Index -16 ± 15 vs -11 ± 13 % compared to baseline; T2DM vs CON).

Baseline MYCL and EF were higher in T2DM compared to controls (MYCL 0.48 ± 0.12 % vs 0.18 ± 0.01 %; $p < 0.001$; EF 77 ± 1.7 % vs 61 ± 1.2 %; $p < 0.001$; T2DM vs CON). At baseline, a strong correlation of MYCL and EF ($r = 0.537$; $p < 0.001$) was observed.

Discussion Pharmacological inhibition of adipose tissue lipolysis reduces MYCL to a similar extent in T2DM and healthy controls. Thus, cardiac lipid stores might be essential for maintaining systolic heart function. These results are of clinical interest, since lipolysis-inhibiting drugs are frequently used in routine care in T2DM (insulin, nicotinic acids).

027

No Evidence of Impaired Oral Hormone Substitution after Gastric Bypass Surgery in Patients with Morbid Hypothalamic Obesity and Hypopituitarism Secondary to Craniopharyngioma

P. Wolf¹, Y. Winhofer¹, S. Smajis¹, R. Kruschitz¹, K. Schindler¹, A. Gessl¹, G. Vila¹, W. Raber¹, F. Langer², G. Prager², A. Luger¹, M. Krebs¹

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

Background Craniopharyngiomas (CP) are benign brain tumors presenting in childhood treated by tumor resection together with radiotherapy. In about half of the cured patients hypothalamic damage, leading to eating disorders and obesity, as well as to hypopituitarism, necessitating consequent hormone substitution therapy, is observed. Bariatric surgery is an efficient treatment strategy for morbid obesity. However, so far it is unknown, whether oral hormone substitution is hampered by impaired intestinal absorption, leading to severe hypopituitarism or adrenal insufficiency.

Methods Four CP patients with hypopituitarism and morbid obesity treated by gastric bypass surgery were included in this retrospective analysis. Dosage of hormone substitution, hormonal blood concentrations, adverse effects of impaired drug absorption, and anthropometric characteristics were investigated pre- and 3–12 months postoperatively.

Results In all CP patients (3 females/1 male; BMI_{basal} 49 ± 7 kg/m²) gastric bypass resulted in distinct weight loss (-3.5 ± 2.7 kg). In follow-up examinations mean concentration of fT4 increased (fT4_{basal} 0.9 ± 0.31 ng/dl vs fT4_{FollowUp} 1.28 ± 0.29 ng/dl). No patient developed any signs of adrenal insufficiency postoperatively. Mean daily dosage of oral thyroid hormone substitution (levothyroxine_{basal} 156 ± 44 µg/d vs levothyroxine_{FollowUp} 150 ± 30 µg/d) and hydrocortisone (hydrocortisone_{basal} 29 ± 12 mg/d vs hydrocortisone_{FollowUp} 26 ± 2 mg/d) was unchanged. Mean insulin-like growth factor-1 concentration decreased after weight loss (IGF-1_{basal} 217 ± 93 ng/ml vs IGF-1_{FollowUp} 111 ± 36 ng/ml) whereas daily growth hormone substitution was slightly increased (somatotropin_{basal} 0.9 ± 0.5 mg/d vs somatotropin_{FollowUp} 1.0 ± 0.4 mg/d). Minirin dosage and daily fluid intake remained unchanged.

Discussion Our results in CP patients suffering from hypopituitarism ($n = 4$) indicate that oral hormone substitution therapy is not impaired following gastric bypass operation, probably making it a safe and considerable treatment strategy in patients suffering from hypothalamic obesity.

028

Clinical Presentation in Insulinoma Predicts Histopathological Tumor Characteristics and Outcome

P. Wolf¹, Y. Winhofer¹, S. Smajis¹, C.-H. Anderwald¹, C. Scheuba², B. Niederle², A. Gessl¹, A. Luger¹, M. Krebs¹, O. Koperek³

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, ²Dept of Surgery and ³Dept of Pathology, Medical University of Vienna, Austria

Background Insulinomas are rare neuroendocrine tumors (NETs) of the pancreas, clinically characterized by neuroglycopenic symptoms during periods of substrate deficiency. The gold standard test for diagnosing an insulinoma is a 72-hour fast. However, the prognostic value of parameters of the standardized 72-hour fast on histopathological tumor criteria and clinical presentation has not yet been examined.

Methods In 31 patients diagnosed with an insulinoma patients' records and data were investigated retrospectively. Histopathological tumor characteristics, including staging, grading, and tumor size, were reviewed. Grading was performed using Ki-67 index. Cut-off values for classical grading (G_{clas}) were set at $G1_{\text{clas}} \leq 2$ %, $G2_{\text{clas}} 3\text{--}20$ %, $G3_{\text{clas}} > 20$ % and for modified grading (G_{mod}) at $G1_{\text{mod}} < 5$ %, $G2_{\text{mod}} 5\text{--}20$ %, $G3_{\text{mod}} > 20$ %.

Results When G_{mod} criteria were applied, initial blood glucose was lower in GII/III_{mod} patients compared to GI_{mod} (46 ± 14 vs 70 ± 23 mg/dl; $p = 0.045$). Basal and end-of-fast levels of insulin (basal insulin 82 ± 64 vs 21 ± 16 μ U/ml; $p < 0.001$; end-of-fast insulin 79 ± 58 vs 21 ± 20 μ U/ml; $p < 0.001$) and C-peptide (basal C-peptide 5.2 ± 2.4 vs 2.8 ± 1.6 ng/ml; $p = 0.022$; end-of-fast C-peptide 5 ± 2.4 vs 2.5 ± 1.4 ng/ml; $p = 0.008$) were significantly higher in GII/III_{mod} than in GI_{mod}. No differences between the groups were observed when G_{clas} criteria were applied. Additionally, there were close correlations between insulin concentration, Ki-67 index, and tumor size.

Conclusion This study shows an impact of histopathological tumor characteristics in patients suffering from an insulinoma on hormonal concentrations and clinical presentation during a standardized 72-hour fast. Lower initial blood glucose levels and higher concentrations of insulin and C-peptide are associated with worse tumor grading and larger tumor size, which might be of clinical significance for the initial assessment of long-term outcome and survival in affected patients.

AUTORENINDEX

A	M	S
Aberer F..... 4	Mader J. K..... 7	Schweighofer N. 9
Abu Eid S..... 4	Mozo R. N..... 7	Schwetz V..... 10
Aggarwal A..... 5	Muenzker J..... 7	Smajis S. 10, 11
F	O	T
Fürsinn C..... 5	Ott J..... 7	Tennakoon S..... 11
		Trummer O..... 11
L	R	U
Leitner L..... 5	Raderer M. 8	Ulbing M. 11
Leutner M..... 6	Ress C. 8	
Lindheim L..... 6	Rufinatscha K..... 8, 9	W
Luger A. 6	Russo A. 9	Wolf P..... 12

Mit freundlicher Unterstützung von



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. Annemarie Hengl, **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 Versandspesen), Einzelheft 10,-

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS** Signifor 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 40 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension Signifor 60 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** Eine Durchstechflasche enthält 20 mg/40 mg/60 mg Pasireotid (als Pasireotidmonat) **Liste der sonstigen Bestandteile** Pulver: Polyglactin (50:60:40:50), Polyglactin (50:50) **Lösungsmittel:** Carmellose Natrium, Mannitol, Poloxamer (188), Wasser für Injektionszwecke **DARREICHUNGSFORM** Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. Pulver: Leicht gelbliches bis gelbliches Pulver. Lösungsmittel: Klare, farblose bis leicht gelbe oder leicht braune Lösung. **KLINISCHE ANGABEN Anwendungsgebiete** Signifor ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff keine Option ist oder nicht kurativ war und die unter der Behandlung mit einem anderen Somatostatin Analogon unzureichend kontrolliert sind. **Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child Pugh C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC Code: H01CB05 **INHABER DER ZULASSUNG** Novartis Europharm Limited Wimblesbury Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Vereinigtes Königreich **ABGABE:** NR, apothekenpflichtig **Stand der Information:** 11/2014

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-Analogon 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, NL-3991 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 Insulinsuspension entsprechend 1000 I.E. (Eine Patrone / ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml Insulinsuspension 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 Fertigpen 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 Fertigpen 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:** Juli 2014

Bezeichnung des Arzneimittels: Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 1,33 mg enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon) *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Nach der Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält jede Durchstechflasche 1,33 mg Saizen/ml. Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung: Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,03 ml Lösung (6 mg (Somatropin*)) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saizen 8 mg/ml Injektionslösung. Eine Patrone enthält 1,50 ml Lösung (12 mg Somatropin*) oder 2,50 ml Lösung (20 mg Somatropin*) *rekombinantes humanes Wachstumshormon produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Eine Durchstechflasche Saizen 8 mg click.easy enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon). *produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA – Technologie in Säugetierzellen. Durch Auflösen mit bakteriostatischem Lösungsmittel, das sich in einer Patrone befindet, erhält man eine Konzentration von 5,83 mg / ml. **Sonstige Bestandteile:** Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Mannitol, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriumchlorid. Lösungsmittel: Natriumchloridlösung in Wasser für Injektionszwecke 0,9% (w/v) Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung und Saizen 8 mg/ml Injektionslösung: Saccharose, Poloxamer 188, Phenol, Citronensäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Saccharose, Phosphorsäure (zur pH-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung). Lösungsmittel: Metacresol (als Konservierungsmittel 0,3 % (m/v) – Lösung in Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Saizen wird verwendet bei der Behandlung von: *Kinder* (Saizen 1,33 mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung) *Kinder und Jugendliche* (Saizen 5,83 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg/ml Injektionslösung, Saizen 8 mg click.easy – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.): Minderwuchs bei Kindern aufgrund verminderter oder fehlender Sekretion von endogenem Wachstumshormon. Minderwuchs bei Mädchen mit durch Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenese (Turner Syndrom). Minderwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischen Nierenversagens (CRF). Minderwuchs (aktuelle Körpergröße SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei der Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betrug und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (SDS der Wachstumsgeschwindigkeit < 0 im letzten Jahr). *Erwachsene:* Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel, der durch einen einzelnen dynamischen Test auf Wachstumshormonmangel diagnostiziert wurde. Die Patienten müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen: Beginn im Kindesalter: Patienten mit im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel müssen erneut getestet werden. Ihr Wachstumshormonmangel muss vor Beginn der Behandlung mit Saizen erneut bestätigt sein. Beginn im Erwachsenenalter: Patienten müssen infolge einer Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse an Wachstumshormonmangel leiden, und es muss zumindest ein weiterer Hormonmangel (außer Prolaktin) diagnostiziert und eine angemessene Substitutionstherapie eingeleitet worden sein, bevor die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon beginnen darf. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Saizen darf nicht bei Kindern angewendet werden, deren Epiphysenfugen bereits geschlossen sind. Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumorentstehung angewendet werden. Bevor eine GH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines Tumorwachstums muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die an Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, nach Bauchoperationen, nach mehrfachen unfallbedingten Traumata, nach akutem Atemversagen oder ähnlichen Zuständen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden. Bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung wird die Behandlung mit Somatropin zum Zeitpunkt der Nierentransplantation abgebrochen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01AC01 **Inhaber der Zulassung:** Merck GesmbH, Zimbargasse 5, A-1147 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2013. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

NEU
bei Akromegalie
Signifor® 40 mg / 60 mg
alle 28 Tage!

Akromegalie

Signifor® wirksamer* an der Ursache

- IGF-1 Normalisierung
- GH <2,5µg/L
- Tumolvolumenreduktion
- Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität

* Gadelha MR et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2 (11) :875-884