

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

## 19. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel, 3.–4. April 2014, Billrothhaus Wien, Abstracts

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 7 (Sonderheft  
1), 4-10*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

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

# 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. Aggarwal<sup>1</sup>, M. Wohlgenannt<sup>1</sup>, S. Tennakoon<sup>1</sup>, C. Boudot<sup>2</sup>, R. Mentaverri<sup>2</sup>, S. Baumgartner-Parzer<sup>3</sup>, E. Kállay<sup>1</sup>

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

<sup>3</sup>Division 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<sup>-</sup>/PTH<sup>-</sup> double knockout mice and compared them to colons of CaSR<sup>+</sup>/PTH<sup>-</sup> mice. CaSR<sup>-</sup>/PTH<sup>-</sup> 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. Enko<sup>1</sup>, D. Rinner<sup>2</sup>, E. Worf<sup>1</sup>, N. Dirsch<sup>3</sup>, E. Rezanka<sup>1</sup>, R. Stolba<sup>1</sup>, G. Baumann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept of Laboratory Medicine, Central Hospital Steyr; <sup>2</sup>Bachelor Program Biomedical Science, University of Applied Sciences for Health Professions Upper Austria, Steyr, Austria; <sup>3</sup>RECIPE 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<sup>®</sup>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<sup>®</sup> (ORGENTEC 25[OH]D3/D2 assay) at the Department of Laboratory Medicine of the Central Hospital Steyr (Austria). The ClinMass<sup>®</sup>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<sup>®</sup>LC-MS/MS Complete Kit), 0.81 (IDS-iSYS 25[OH]D assay vs ClinMass<sup>®</sup>LC-MS/MS Complete Kit), 0.78 (ORGENTEC 25[OH]D3/D2 assay vs ClinMass<sup>®</sup>LC-MS/MS Complete Kit), 0.75 (IDS-iSYS 25[OH]DS vs ORGENTEC 25[OH]D3/D2 assay), and 0.72 (IDS-iSYS 25[OH]D vs ORGENTEC 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 (ORGENTEC 25[OH]D3/D2 assay vs ClinMass<sup>®</sup>LC-MS/MS Complete Kit) to a negative mean bias of 5.77 ng/ml (IDS-iSYS 25[OH]D vs ORGENTEC 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. Fürnsinn<sup>1</sup>, T. Scherer<sup>1</sup>, S. Abu Eid<sup>1</sup>, M. P. Winter<sup>2</sup>, S. Hussain<sup>1</sup>, S. Friedrich<sup>1</sup>, A. Luger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Klin. 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  $131 \pm 4$  mg/dl; Hypoxie  $131 \pm 3$  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  $180 \pm 10$ ; Hypoxie  $109 \pm 6$ ;  $p < 0,0001$ ; 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 D<sub>3</sub> on the Wnt Pathway in Colorectal Adenoma Cells

C. Gröschel<sup>1</sup>, A. Aggarwal<sup>1</sup>, M. Wohlgenannt<sup>1</sup>, T. Manhardt<sup>1</sup>, B. Marian<sup>2</sup>, E. Kállay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathophysiology and Allergy Research, Center of Pathophysiology, Infectiology and Immunology; <sup>2</sup>Institute 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/ $\beta$ -catenin signaling. In CRC cell lines, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25-D<sub>3</sub>), the active form of vitamin D, counteracts  $\beta$ -catenin/TCF- (T-cell-factor-) mediated gene transcription. The effect of 1,25-D<sub>3</sub> is limited by its catabolizing enzyme, 1,25-D<sub>3</sub> 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-D<sub>3</sub> promotes differentiation and reduces growth and size of the CD44-positive (CD44<sup>+</sup>) subpopulation of LT97 by modulating  $\beta$ -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-D<sub>3</sub> on differentiation by measuring alkaline phosphatase activity and its anti-proliferative potential by cell counting. Furthermore, we analyzed the impact of 1,25-D<sub>3</sub> on mRNA expression of Wnt target genes and on  $\beta$ -catenin protein expression by Western blot.

1,25-D<sub>3</sub> 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-D<sub>3</sub> decreased  $\beta$ -catenin protein levels both in nuclear extracts and in cytoplasmic fractions.

In conclusion, 1,25-D<sub>3</sub> 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. Hofer<sup>1</sup>, J. Münzker<sup>1</sup>, V. Zachhuber<sup>1</sup>, P. Stiegler<sup>2</sup>, K. Hutz<sup>3</sup>, R. Zigeuner<sup>3</sup>, T. R. Pieber<sup>1</sup>, H. Müller<sup>2</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin; <sup>2</sup>Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie; <sup>3</sup>Univ.-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)<sub>2</sub>D und OC auf den Androgen-Metabolismus gezeigt werden.

**Methoden** Humane Hodenzellen werden aus Testes von himtorten Spendern isoliert und die Expression einer Auswahl von Genen des Androgenstoffwechsels (Androgenrezeptor [AR], Cholesterin-desmolase [CYP11A1], 17 $\alpha$ -Hydroxylase/17,20-Lyase [CYP17A1], 3- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase [HSD3B2], 17- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase [HSD17B1], Aromatase [CYP19A1], luteotropes Hormon/Choriongonadotropin-Rezeptor [LHCGR], Zytochrom-P<sub>450</sub>-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 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. Howorka<sup>1</sup>, C. Göbl<sup>2</sup>, A. Wielandner<sup>1</sup>, M. Prünner<sup>1</sup>, K. Leitner<sup>1</sup>, L. Bozkurt<sup>1</sup>, A. Kautzky-Willer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III;

<sup>2</sup>Division 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<sup>®</sup> 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. Itariu<sup>1</sup>, A. Jürets<sup>1,2</sup>, M. Keindl<sup>1,2</sup>, L. Leitner<sup>1,2</sup>, M. Zeyda<sup>1,2</sup>, G. Prager<sup>3</sup>, T. M. Stulnig<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Christian-Doppler-Labor für Kardiometabolische Immuntherapie; <sup>3</sup>Univ.-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/m<sup>2</sup>. 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. Kosi<sup>1</sup>, J. Harreiter<sup>1</sup>, A. Thomas<sup>1</sup>, M. Leitner<sup>1</sup>, I. Just Kukurova<sup>2</sup>, M. Chmelik<sup>2</sup>, S. Trattinig<sup>2</sup>, A. Kautzky-Willer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine; <sup>2</sup>Centre 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<sub>1c</sub> > 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/m<sup>2</sup>, and duration of diabetes 6.1 ± 3.2 years. After 6 months of therapy, HbA<sub>1c</sub> 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. Lampichler<sup>1</sup>, P. Ferrer<sup>1</sup>, F. Wolf<sup>2</sup>, E. Knosp<sup>3</sup>, L. Wagner<sup>4</sup>, A. Luger<sup>1</sup>, S. Baumgartner-Parzer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III; <sup>2</sup>Division of Interventional Radiology, Dept of Radiodiagnostics and Nuclear Medicine; <sup>3</sup>Dept of Neurosurgery; <sup>4</sup>Division 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. Luger<sup>1</sup>, J. Schopoh<sup>2</sup>, J. Flitsch<sup>3</sup>, G. Stalla<sup>4</sup>, R. Finke<sup>5</sup>, M. Christ-Crain<sup>6</sup>, B. Naschold<sup>7</sup>, A. Raspe<sup>8</sup>, S. Petersenn<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Dept of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; <sup>2</sup>Ludwig Maximilians University, Munich; <sup>3</sup>University Clinic Eppendorf, Hamburg; <sup>4</sup>Max Planck Institute, Munich; <sup>5</sup>Kaisereiche, Berlin, Germany; <sup>6</sup>University Hospital, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>Ipsen Pharma, Ettlingen; <sup>8</sup>ENDOC, 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 ( $\pm 13.1$ ) years, 16 male. Mean duration of acromegaly was 3.2 years ( $\pm 7.8$ ), 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,  $\pm 72.9$ ; 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 ( $\pm 14$  %) 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. Mader<sup>1</sup>, K. M. Neubauer<sup>1</sup>, L. Schaupp<sup>1</sup>, F. Aberer<sup>1</sup>, T. Augustin<sup>2</sup>, S. Spa<sup>2</sup>, B. Höll<sup>2</sup>, P. Beck<sup>2</sup>, J. Plank<sup>1</sup>, T. R. Pieber<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; <sup>2</sup>Joanneum 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 integrieren 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  $71 \pm 10$  Jahre,  $HbA_{1c}$   $69 \pm 25$  mmol/mol, BMI  $30 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>) 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  $155 \pm 32$  mg/dl. 15/913 Werte (1,6 %) lagen  $< 70$  mg/dl. Die mittlere Gesamtinsulintagesdosis betrug  $47 \pm 27$  IE (Basis:  $21 \pm 12$  IE, Bolus:  $26 \pm 15$  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. Rehmann<sup>1</sup>, C. Göbl<sup>1,2</sup>, J. Ott<sup>2</sup>, L. Bozkurt<sup>1</sup>, L. Kern<sup>1</sup>, N. Howorka<sup>1</sup>, K. Leitner<sup>1</sup>, C. Kurz<sup>2</sup>, H. C. Egarter<sup>2</sup>, A. Kautzky-Willer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Klin. 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 Insulinogenic 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. Ress<sup>1</sup>, P. A. Maeser<sup>1</sup>, A. Tschoner<sup>1</sup>, A. Melmer<sup>1</sup>, L. Loacker<sup>2</sup>, W. Vogel<sup>3</sup>, A. Griesmacher<sup>2</sup>, H. Tilg<sup>1</sup>, I. Graziadei<sup>4</sup>, S. Kaser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin I; <sup>2</sup>Zentralinstitut für Med. und Chem. Labor-diagnostik; <sup>3</sup>Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck; <sup>4</sup>Interne 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. Schlegel<sup>1</sup>, A. Raimann<sup>1</sup>, S. Brandau<sup>2</sup>, F. Laccone<sup>2,3</sup>, S. Riedl<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde; <sup>2</sup>Institut für Medizinische Genetik; <sup>3</sup>Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien; <sup>4</sup>St.-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, Malescensus 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 Media-sklerose?

N. Schweighofer<sup>1</sup>, A. Aigelsreiter<sup>2</sup>, D. Kniepeiss<sup>3</sup>, D. Wagner<sup>3</sup>, P. Stiegler<sup>3</sup>, J. Gutsch<sup>3</sup>, O. Trummer<sup>3</sup>, T. R. Pieber<sup>1,4</sup>, H. Müller<sup>3</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Institut für Pathologie, Zentrum für angewandte Biomedizin; <sup>3</sup>Klin. Abt. für Transplantationschirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz; <sup>4</sup>Joanneum 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 Media-sklerose (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: Intimakalzifizierung) 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. Tennakoon<sup>1</sup>, A. Aggarwal<sup>1</sup>, L. Hegedüs<sup>2</sup>, M. Wohlgenannt<sup>1</sup>, E. Kállay<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dept of Pathophysiology and Allergy Research, Medical University of Vienna, Austria; <sup>2</sup>Institute 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  $G\alpha_q$ /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  $20,1 \pm 16,2$  Monate bei einem durchschnittlichen Alter von  $26,9 \pm 5,9$  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<sub>gluc</sub>, AUC<sub>ins</sub>, Triglyzeride sowie signifikant verminderte SHBG-Spiegel im Vergleich zu gesunden 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. Ulbing<sup>1</sup>, N. Schweighofer<sup>1</sup>, A. Rosenkranz<sup>2</sup>, H. Müller<sup>3</sup>, K. Eller<sup>2</sup>, B. Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel; <sup>2</sup>Klin. Abt. für Nephrologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin; <sup>3</sup>Klin. 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. Wolf<sup>1</sup>, M. Krššák<sup>1,2</sup>, Y. Winhofer<sup>1</sup>, C. H. Anderwald<sup>1,3</sup>, E. Zwettler<sup>4</sup>, A. Gessl<sup>1</sup>, S. Trattnig<sup>2</sup>, A. Luger<sup>1</sup>, S. Baumgartner-Parzer<sup>1</sup>, M. Krebs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klin. Abt. für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III; <sup>2</sup>Univ.-Klinik für Radiologie, Exzellenzzentrum, Hochfeld-Magnetresonanztomographie, Medizinische Universität Wien, Österreich; <sup>3</sup>Metabolic Unit, Institute of Biomedical Engineering, National Research Council, Padova, Italy; <sup>4</sup>Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus der WGKK und AUVA-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/m<sup>2</sup>) 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

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



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)