amedes
integrated diagnostics

endokrinologikum
integrated medicine

Update internistische Endokrinologie für Gynäkologen

Prof. Dr. med. Onno E. Janßen

Mittwoch 26. April 2017 – Marl

Themen

kompliziert ? – AGS

kontrovers ? – Metformin

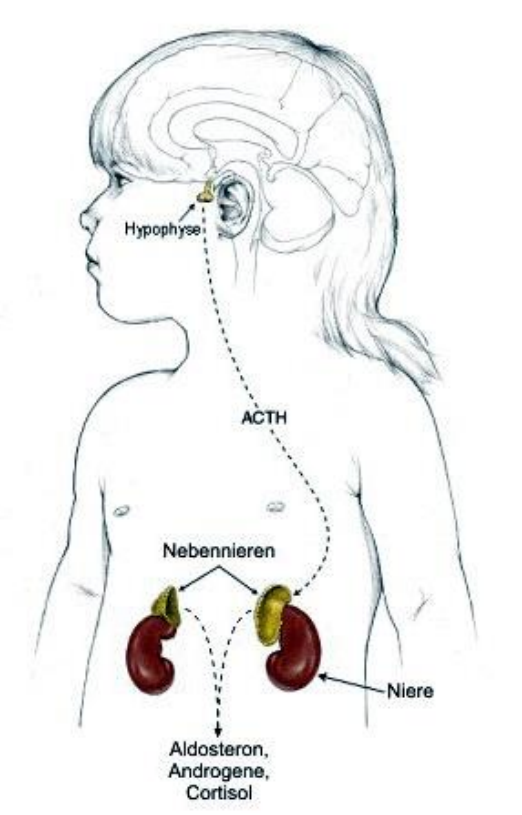
immer aktuell – SD bei KiWu & SS

häufig: Hypo- & Hyperthyreose

kurios: SD beim Hund

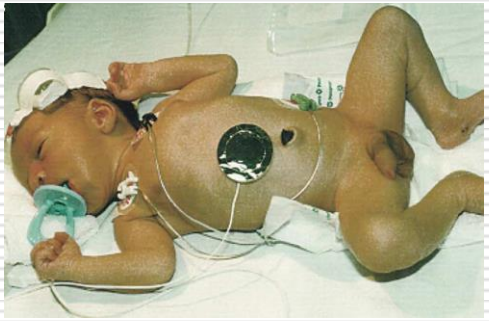
AGS - Adrenogenitales Syndrom (AGS)

- Gruppe von Erkrankungen mit Störung der Cortisol-Synthese
- Autosomal-rezessive Vererbung
- <u>Klassisches AGS: 2 Varianten</u>
  Salzverlust-Variante
  einfach virilisierende Variante
- <u>nicht-klassisches (late onset) AGS:</u>
  moderate Überproduktion von Sexual-Hormon-Vorläufern
- Wann genetische Diagnostik ?
- Wann pränatale Therapie ?
- Genotyp-Phänotyp-Korrelation ?



Klassisches AGS → Kinderarzt

- Klassisches AGS: „häufige" genetische Erkrankung
- Inzidenz 1:9.800-15.000 in Europa
  Yupic-Inuit (Alaska) 1:280
  Afro-Amerikaner (USA) 1: 42.000
- Träger-Frequenz in Deutschland ca. 1:50-60
- meist Mutationen im Steroid 21-Hydroxylase-Gen
  = CYP21A2 (>90%)
- 80-100%iger Verlust der Enzymfunktion
- in über 2/3 Salzverlust-Variante: Aldosteron ↓↓
  → Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Volumen ↓, Renin ↑
- Virilisierung bei Mädchen, beschleunigtes präpubertäres Wachstum, Pubertas praecox, Kleinwuchs
- Infertilität: 20-40% bei Frauen, häufig PCOS, selten bei Männern (TART = testikuläre adrenale Resttumore)
- Diagnose: Neugeborenen-Screening, Klinik, Hormonwerte, genetische Diagnostik
- Therapie: (ggf. lebenslange) Corticoid-Gabe



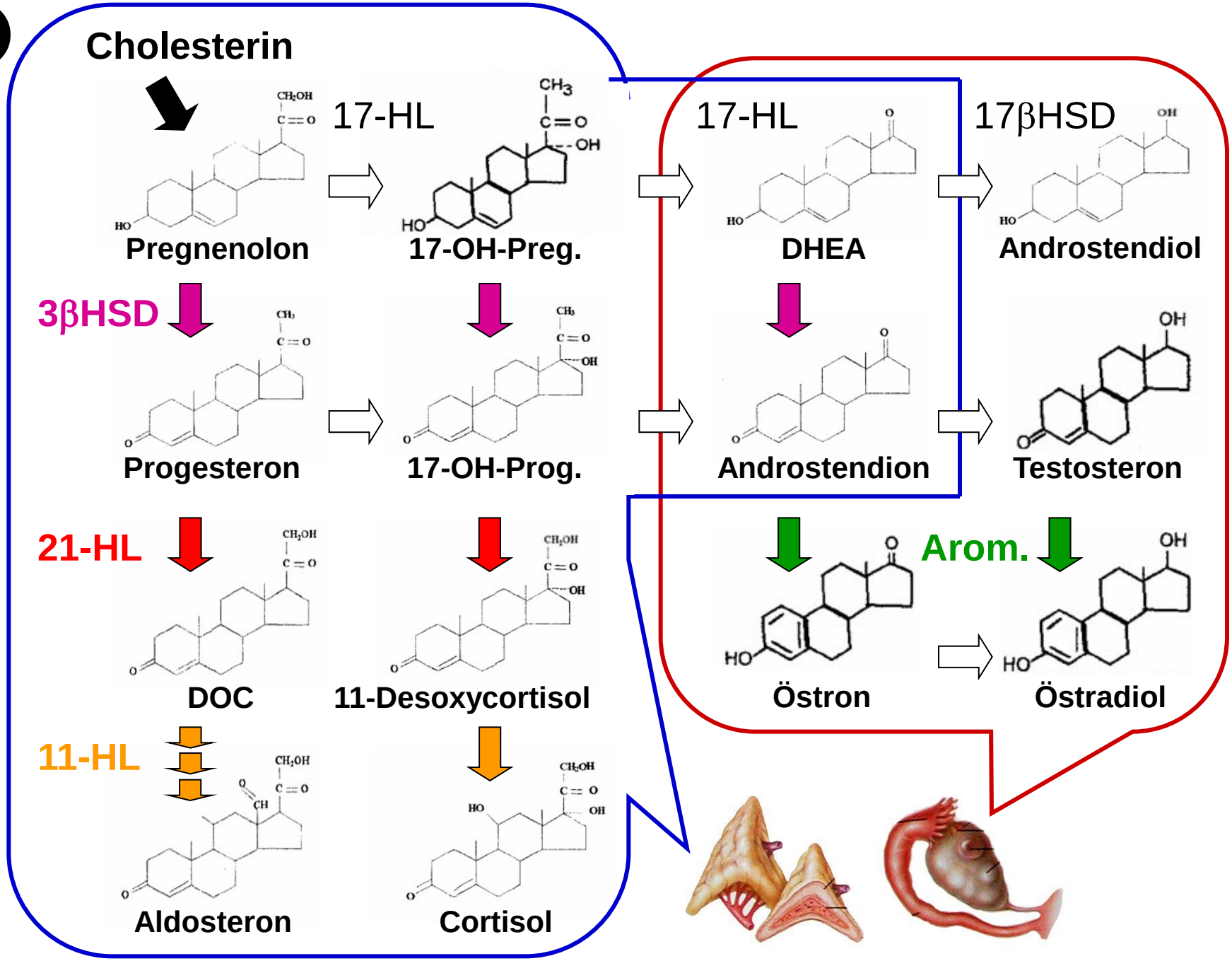
Bilder aus: Merke & Bornstein, Lancet, 2005

Late onset AGS → Frauenarzt

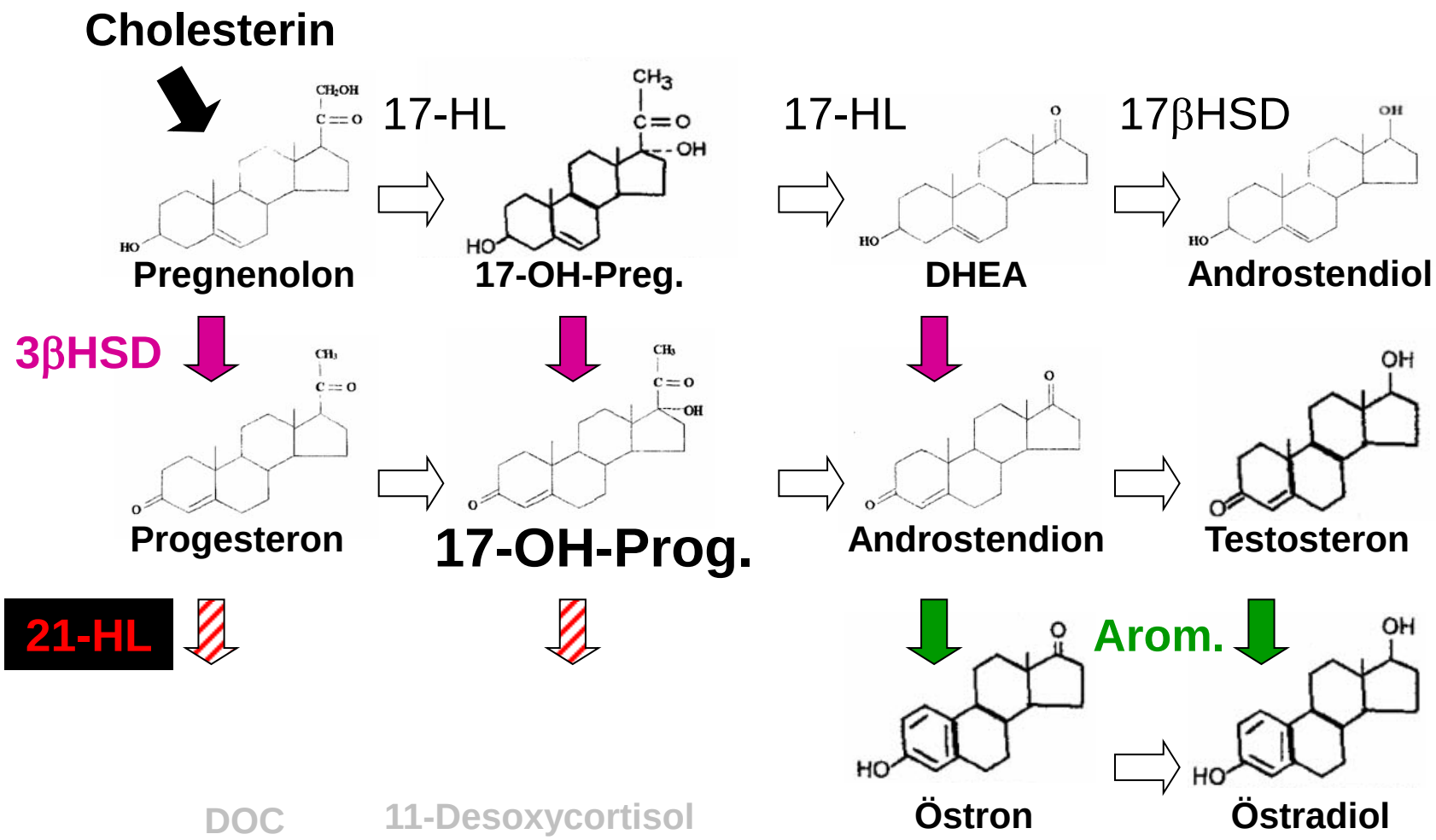
- Inzidenz 1:500-1.000 in Europa
- normale Cortisol/Aldosteron-Werte
- aber: Hyperandrogenismus
- 50-80%iger Verlust der Enzymfunktion
- Vor der Pubertät:
  prämature Pubarche
  Großwuchs
  akzeleriertes Knochenalter
  leichte Klitorishypertrophie
- Postpubertär:
  Hirsutismus (60%)
  Oligomenorrhoe (54%) mit PCO
  Akne (33%)
  Infertilität (13%)
  Haarausfall
- Ca. 1/3 der Betroffenen hat keine Symptome

Speiser & White, NEJM 2003 New, J Clin Endocrinol & Metab 2006

❷


Cholesterin
17-HL
Pregnenolon
17-OH-Preg.
17-HL
17βHSD
DHEA
Androstendiol
3βHSD
Progesteron
17-OH-Prog.
Androstendion
Testosteron
21-HL
DOC
11-Desoxycortisol
Arom.
Östron
Östradiol
11-HL
Aldosteron
Cortisol

4

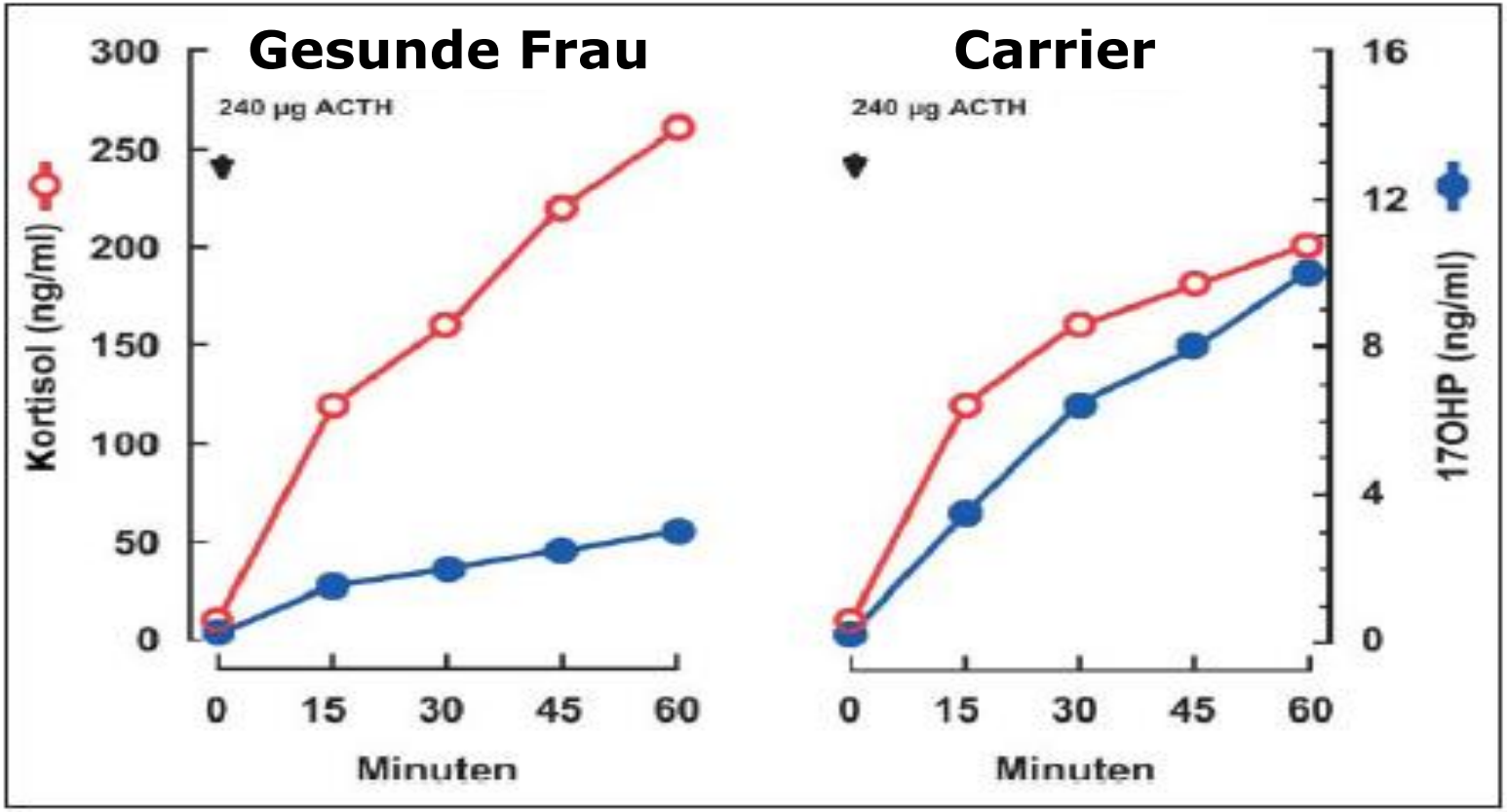

Cholesterin
17-HL
17-HL
17βHSD
Pregnenolon
17-OH-Preg.
DHEA
Androstendiol
3βHSD
Progesteron
17-OH-Prog.
Androstendion
Testosteron
21-HL
Arom.
Östron
Östradiol
DOC
11-Desoxycortisol
Aldosteron
Cortisol

Diagnostik

Für die häufigste Form: 21-Hydroxylase-Gen

ACTH-Test erkennt 90% der relevanten Mutationen

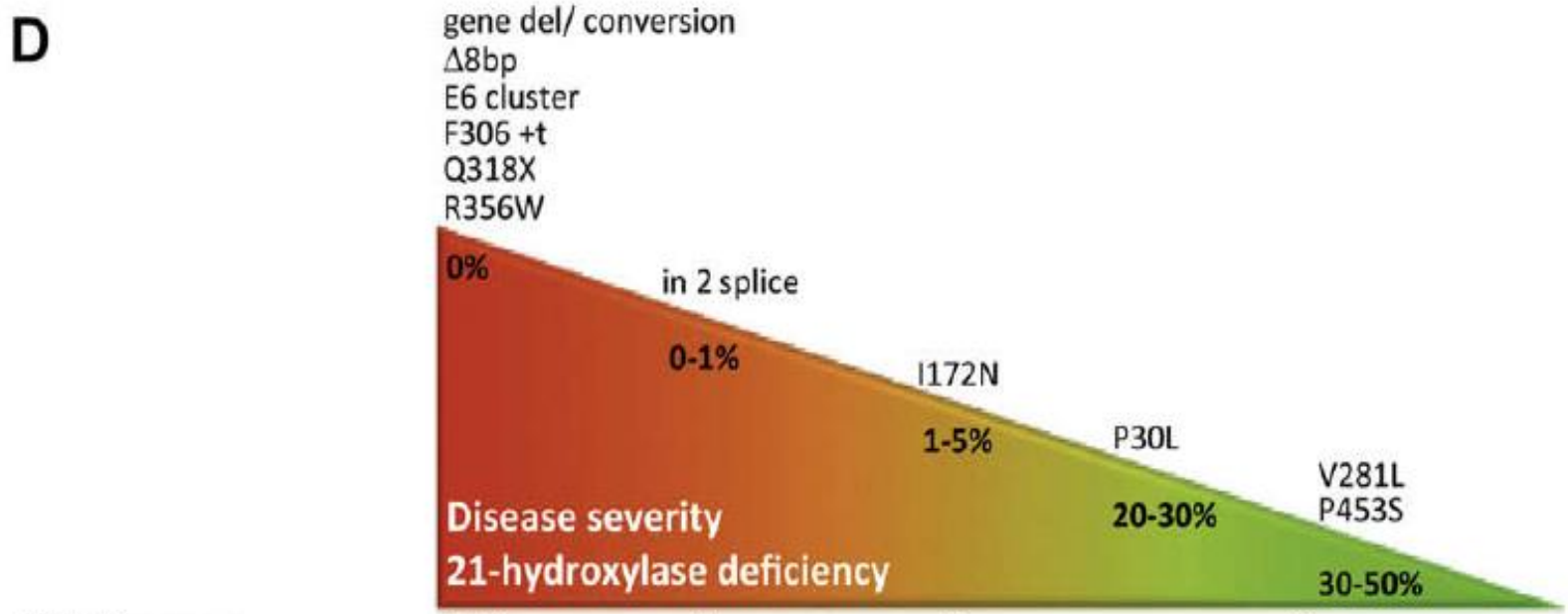
Molekularbiologie erkennt > 99% der Mutationen



Mutationen im CYP21A2-Gen

- Häufig sind 10 verschiedene Mutationen:
  Häufig Deletion eines kompletten Allels
  Weitere 9 häufige Mutation durch Gen-Konversion mit „Pseudogen"
- In ca. 5% seltene, „familiäre" Mutationen
- Für eine vollständige Diagnostik müssen also alle 10 Exons sequenziert werden und auch die CYP21A2-Kopienzahl bestimmt werden
- Oft hat ein Betroffener unterschiedliche Mutationen auf den beiden CYP21A2-Allelen („compound heterozygot")
- Restfunktion abhängig von der Art der Mutation
- Der Phänotyp richtet sich in der Regel nach der Restfunktion des milder betroffenen Allels

Genotyp-Phänotyp Korrelation



Mutation group	Null	A	B	C
CAH form	Salt wasting		Simple virilising	Nonclassic
Positive predictive values				
Speiser et *al.*, 1992	96%	85%	73%	63%
Krone et *al.*, 2000	100%	90%	74%	65%
Stikkelbroeck et *al.*, 2003	97%	96%	53%	100%
Prader genital stages				
Speiser et *al.*, 1992	II - IV (IV)	III - V (IV)	I - IV (III)	0 - IV (0)
Wedell et *al.*, 1994	III - IV	II - V	I - IV	
Jääskeläinen et *al.*, 1997	II - V	0 - V	II - V	0
Krone et *al.*, 2000	III - V (IV)	II - V (IV)	II - V (III)	0 - IV (0)

Indikationen zur molekulargenetischen Testung

- Patienten mit klinischem V. a. ein AGS (intersexuelles Genitale, positives Neugeborenenscreening...)
- Patientinnen mit Hyperandrogenämie und auffälligem ACTH-Test
- Familienmitglieder von AGS-Patienten oder Carriern (bes. Geschwister, Eltern)
- Partner(innen) von Patienten mit AGS und Kinderwunsch
- Partner(innen) eines AGS-Carrier (mit klassischer Mutation) und Kinderwunsch

AGS: Zusammenfassung

- Häufige Erkrankung, late onset AGS 1:500-1.000
- Hohe Heterozygotenfrequenz in der Bevölkerung
- Sichere Detektion auch von heterozygoten Carriern mittels molekulargentischer Testung
- Genetische Diagnostik nur noch mit schriftlicher Einwilligung
- Genotyp-/Phänotyp-Korrelation mit Einschränkungen möglich
- Bei Carriern mit Kinderwunsch auch Testung des Partners
- Beide Partner Carrier -> 25% Risiko für ein betroffenes Kind
- Kenntnis der Mutationen beider Partner Vorausstetzung für Beratung und ggf. pränatale Therapie/Diagnostik
- -> pränatale Therapie nach bisheriger Studienlage gut verträglich, sicher und effektiv

Metformin

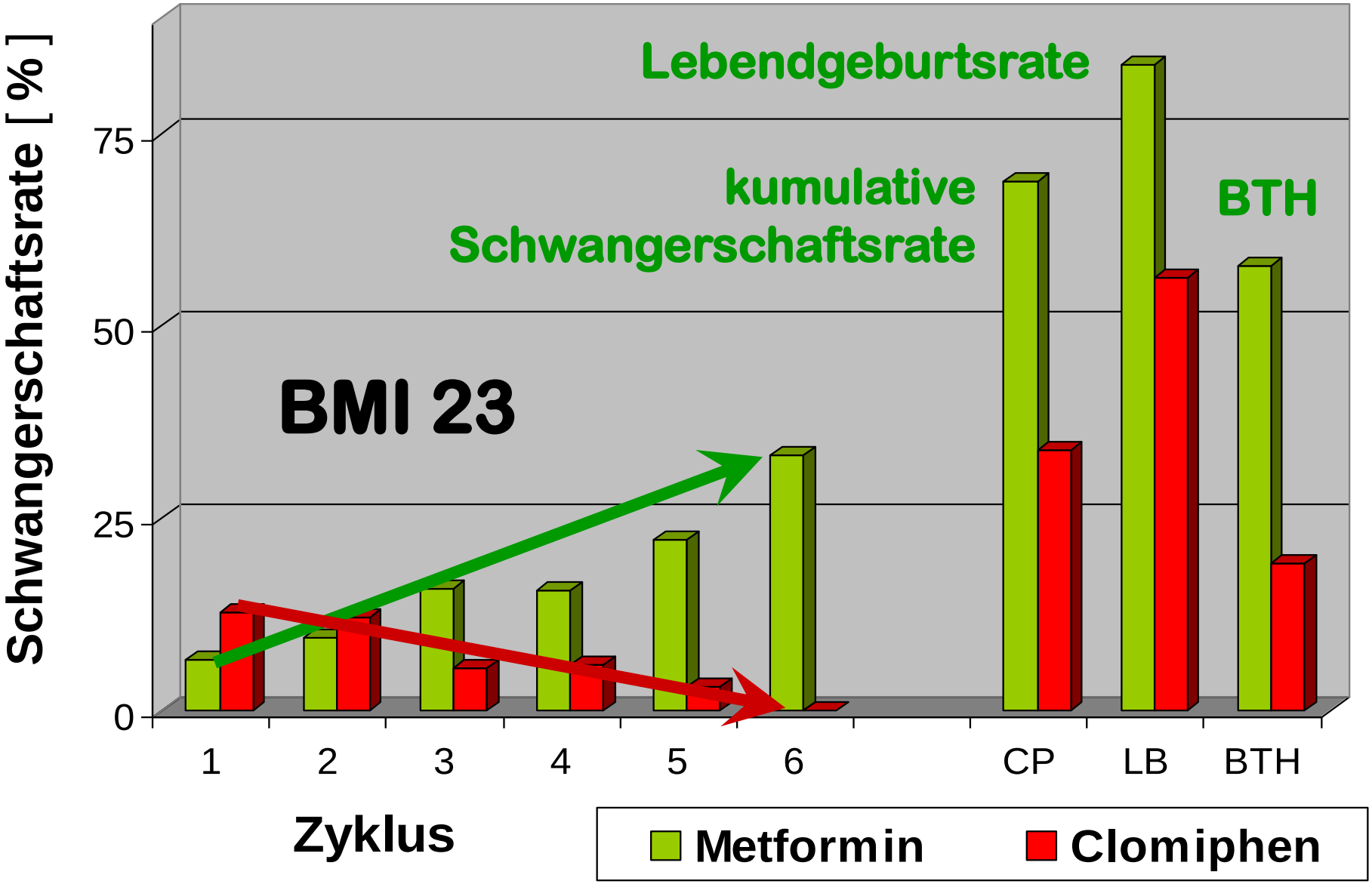
Wirkungsweise:

- Hemmung der hepatischen Gluconeogenese
- Reduktion der intestinalen Glukoseresorption
- Steigerung der Glucoseaufnahme in Fett und Muskel
- Erhöhung der Insulinsensitivität
- ➢ **Reduktion der Nüchtern-Plasma-Glukose um 30%**
- ➢ **Reduktion der freien Fettsäuren um 20%**

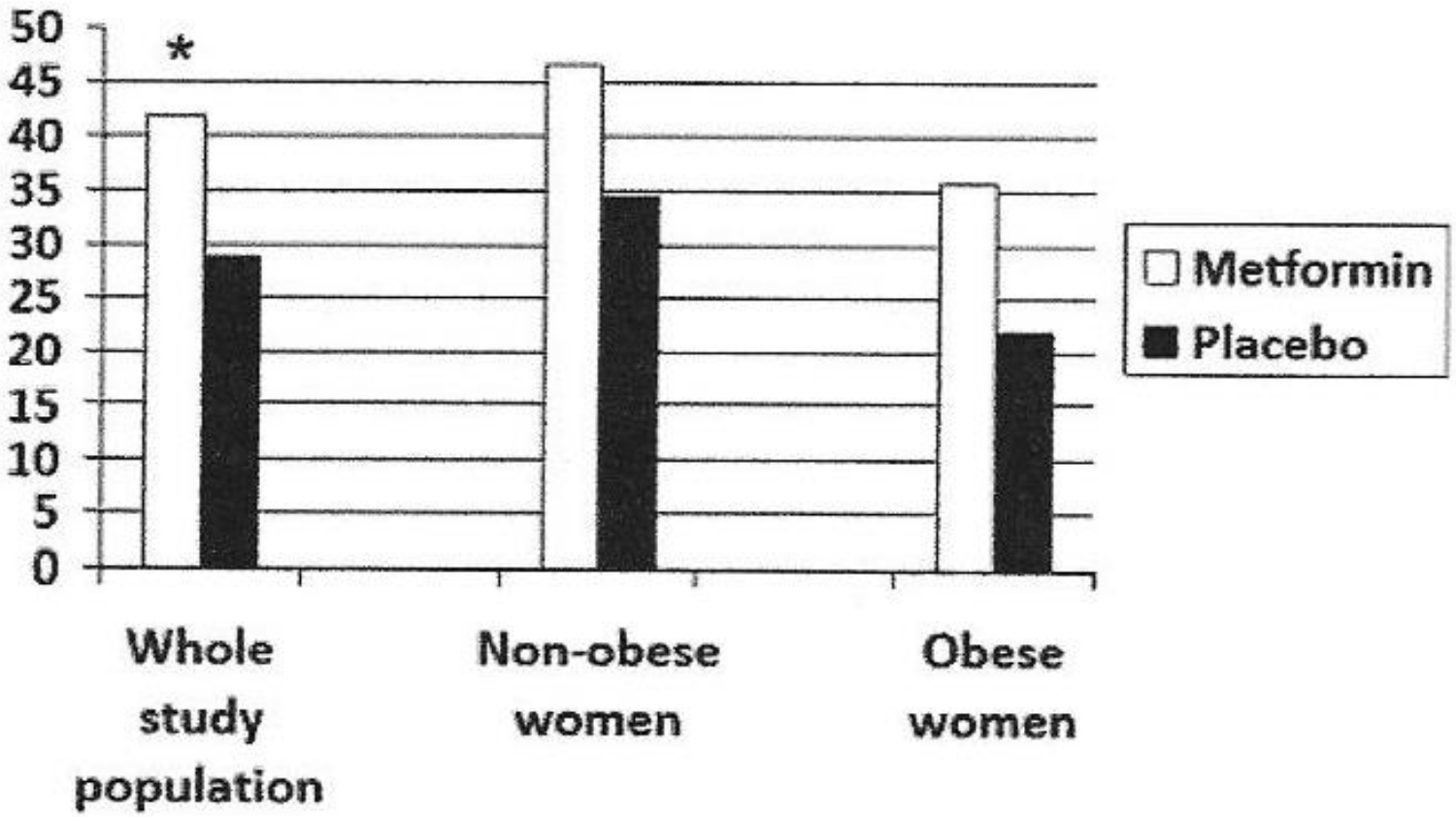
Nebenwirkungen:

- **gastrointestinale Symptome**
- **Vitamin B12-Mangel**
- **Laktatazidose (3 Fälle/100.000 Patientenjahre)**

MF oder CC : Schwangerschaft Palomba et al. 2005 JCEM



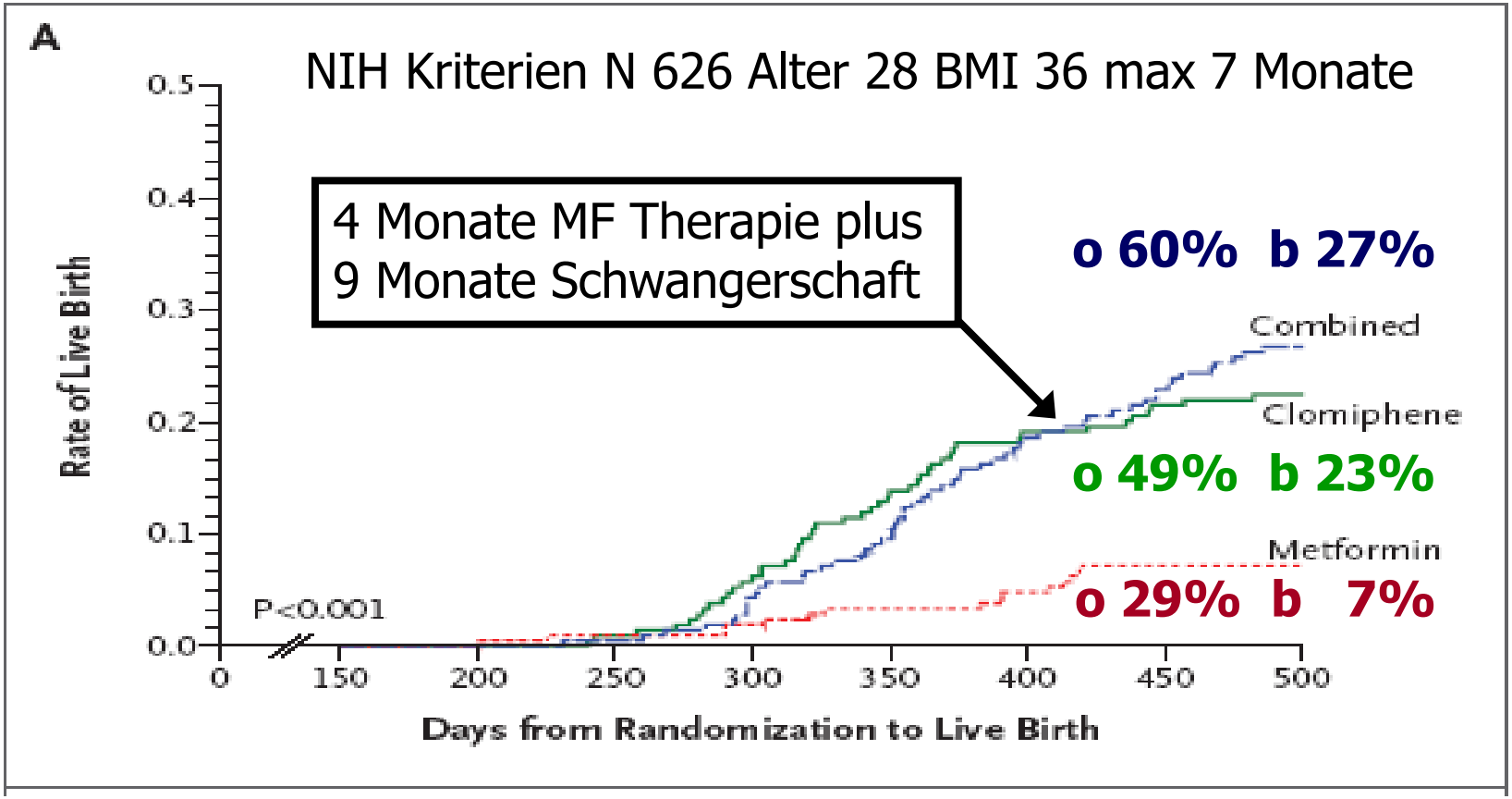
Morin-Papunen L et al. JCEM 97(5) 2012



*P= 0.014 between the metformin and the placebo groups

FIG. 3. Live birth rates in the metformin and placebo groups in the whole population and in the nonobese and obese subjects.

Legro RS et al. MF versus CC (NEJM 2007)



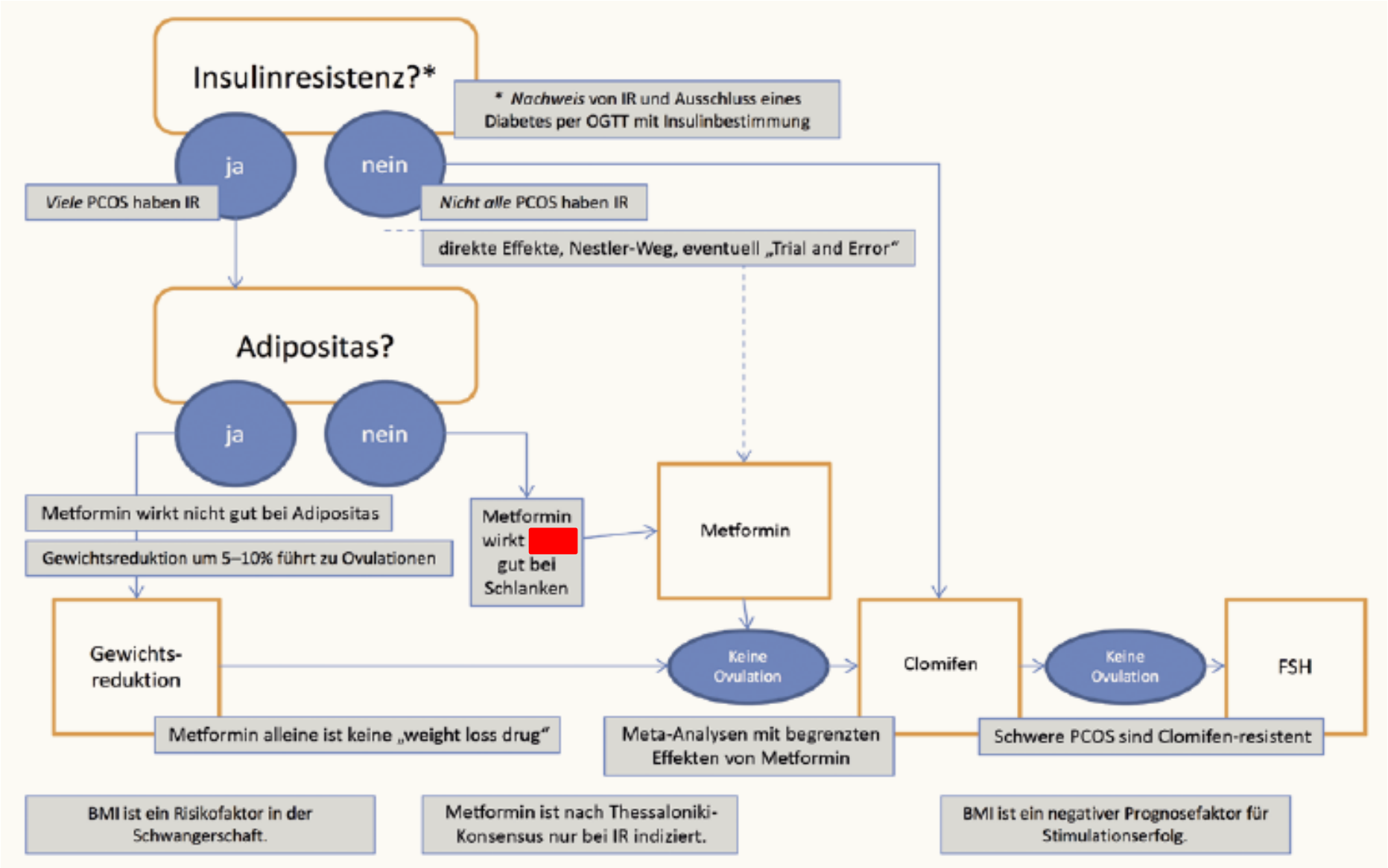
Moll 2006: PCO+A/O-Ovulation (50% HA) N 225 Alter 28 BMI 28
6 Monate Therapie: Schwangerschaftsrate CC 40,9% - CC/MF 35,2%

Zain 2008: PCO+A/Oligomenorrhoe (3% HA) N 115 Alter 29 BMI 33
6 Monate Therapie: Schwangerschaften MF 8% CC 15% CC/MF 18%

Metformin vor und in der Schwangerschaft bei PCOS und Kinderwunsch

U. Schäfer-Graf, S. Hahn, M. Ludwig, A. Schüring, S. Tan

Frauenarzt (2015) 56:1074-1083



Insulinresistenz testen ?

NEIN

- wenn IR offensichtlich ist: Adipositas, Acanthosis nigricans, pGT, T2D, GDM
- keine Hilfe bei der Entscheidung für oder gegen Metformin

JA

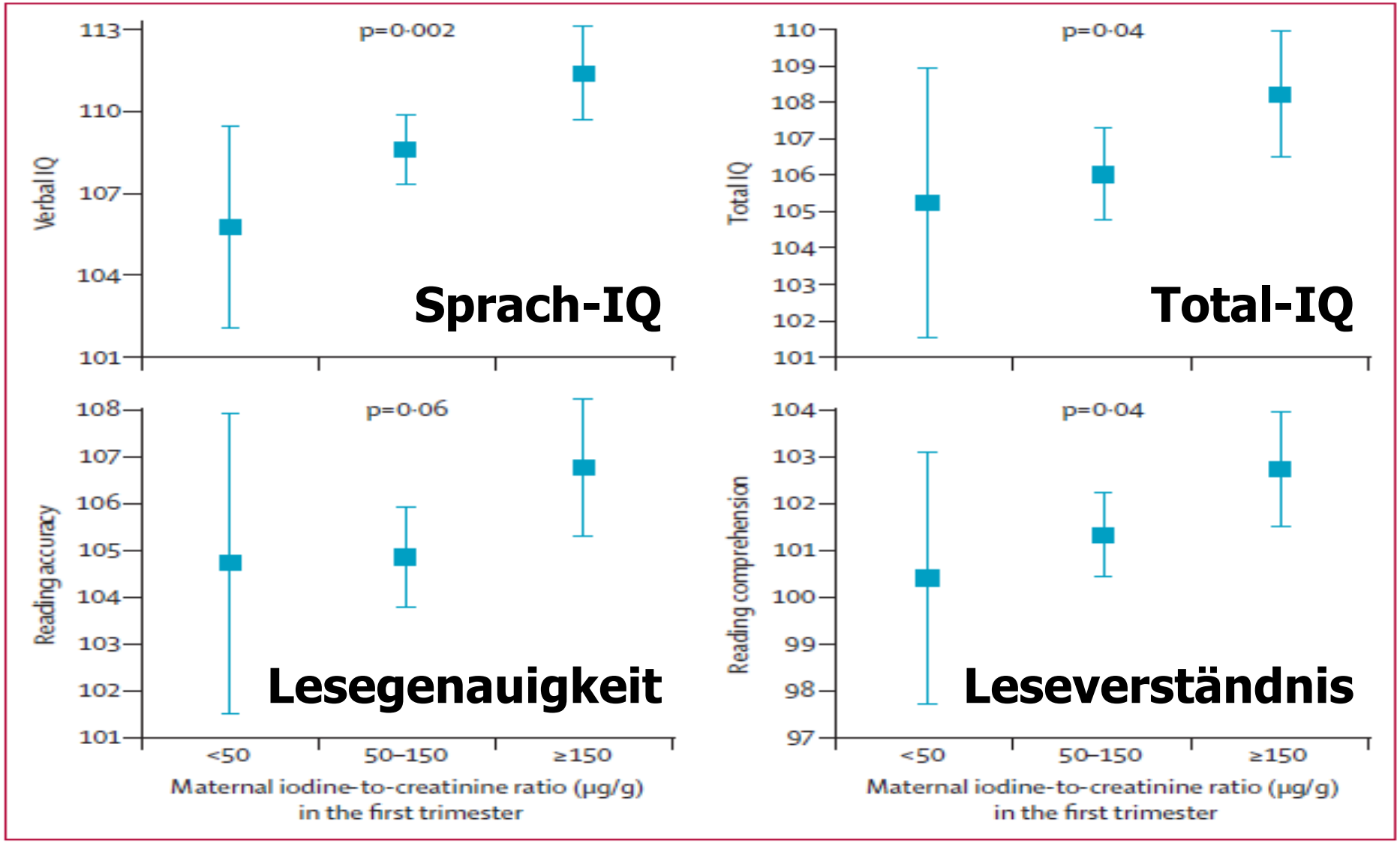
- ggf. zur Abschätzung des Diabetes-Risikos schlanker PCOS-Patientinnen

Zwei Probleme bei Kinderwunsch und Schwangerschaft :

Bedarf an Jodid von 250 ug / Tag nicht gedeckt

Mehrbedarf an L-Thyroxin von etwa 1/3: also zB Anpassung von 75 auf 100 ug / Tag

Jodgabe macht Kinder schlauer



Bath SC et al. Lancet S0140-6736(13)60436-5, 2013

Unterfunktion der Mutter macht dumme Kinder

	Mutter mit Hypothyreose (TSH > 6 mU/l) n=62	Kontrollen n=124
Alle	103	107
Unbehandelt	100*	
Behandelt	111	
		*p=0,004
Häufigkeit		
IQ < 2SD	13%	4%

Haddow NEJM 341:549, 1999

IQ – Optimierung des Kindes

- Ziel TSH bei KiWu & SS:
  0-2,5 mU/L (2.T 3,0; 3.T 3,5)
  bei normalem fT4 (+ fT3)
- Neustart mit 50 ug L-T4
- bestehende Therapie + 25 ug
- Kontrolle alle 4-6 Wochen

Hashimoto → Hypothyreose

Lymphozytäre Infiltration

Hypothyreose

TAI

pos. TPO-AK

pos. TG-AK

echoarme Binnenstruktur

Hashimoto ist viermal häufiger bei PCOS

Study or Subgroup	PCOS Mean	PCOS SD	PCOS Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Anaforoglu 2011	2.2	1.2	84	2.2	1	81	24.3%	0.00 [-0.34, 0.34]
Janssen2004	2	1	175	1.4	0.6	168	27.7%	0.60 [0.43, 0.77]
Kachuei2012	2.77	3.8	78	2.29	1.5	350	12.6%	0.48 [-0.38, 1.34]
Ott 2010	2.5	2.3	196	1.8	1	100	23.3%	0.70 [0.32, 1.08]
Sinha 2013	4.547	2.66	80	2.67	3.11	80	12.0%	1.88 [0.98, 2.77]
Total (95% CI)			**613**			**779**	**100.0%**	**0.62 [0.21, 1.02]**

Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 19.60, df = 4 (P = 0.0006); I² = 80%
Test for overall effect: Z = 2.98 (P = 0.003)

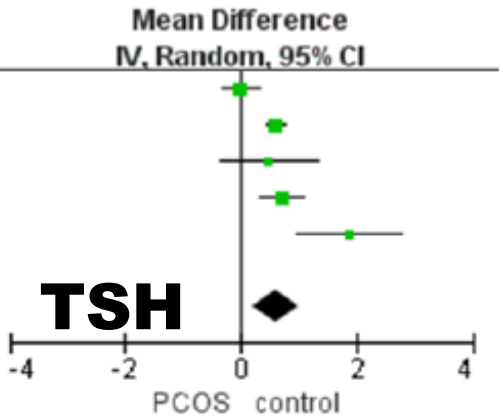


Figure 1. Forest plot of TSH in PCOS patients vs non-PCOS patients.

Study or Subgroup	PCOS Events	PCOS Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Garelli2013	30	113	8	100	39.2%	4.16 [1.80, 9.57]
Janssen2004	36	175	11	168	56.0%	3.70 [1.81, 7.54]
Sinha 2013	18	80	1	80	4.9%	22.94 [2.98, 176.55]
Total (95% CI)		**368**		**348**	**100.0%**	**4.81 [2.88, 8.04]**
Total events	84		20			

Heterogeneity: Chi² = 2.89, df = 2 (P = 0.24); I² = 31%
Test for overall effect: Z = 6.00 (P < 0.00001)

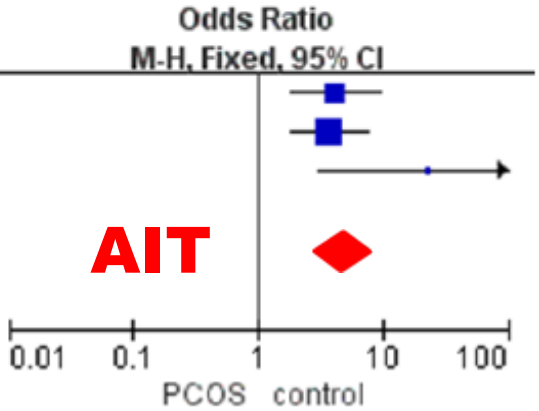


Figure 2. Forest plot of prevalence of AIT in PCOS patients vs non-PCOS patients.

Du und Li 2013 Int J Clin Exp Med 6:880

Schilddrüsenfunktion

3 Fragen

- Sind Sie müde oder nervös?
  - oder keins oder beides?
- Frieren Sie oder Schwitzen Sie?
  - oder keins oder beides?
- Haben Sie zu- oder abgenommen?
  - oder ist das Gewicht stabil?

Therapie der Hypothyreose

Substitution mit L-Thyroxin (T_4)

♀ : (25) **50-100** (150) ug/Tag

♂ : (50) **75-125** (250) ug/Tag

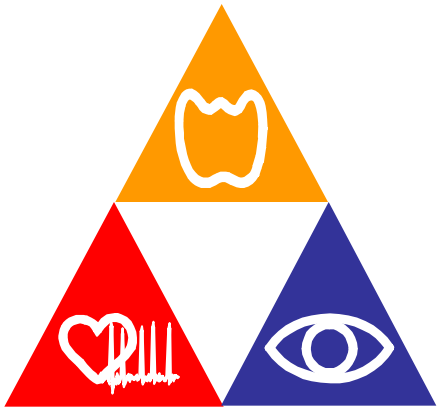
Nur im Ausnahmefall Trijodthyronin (T_3)

Halbwertszeit T_4 zehn Tage T_3 eine Stunde

M. Basedow → Überfunktion

Merseburger Trias

- endokrine Orbitopathie
- Tachykardie
- Struma

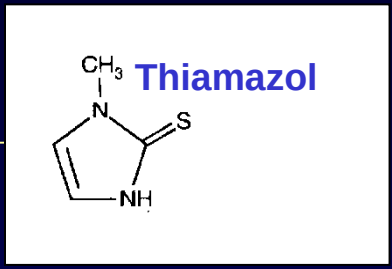


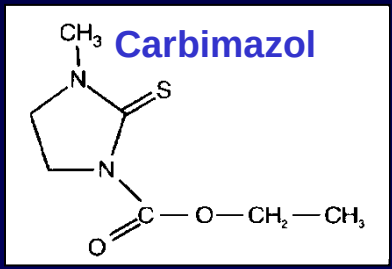
konsequente thyreostatische Therapie über ein Jahr hat 80% Erfolgsaussicht

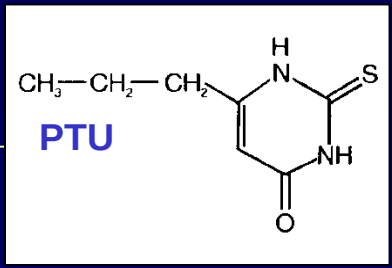
bei Rezidiv: OP (oder RJT)

Therapie Hyperthyreose

Substanz	Initialtherapie	Erhaltungstherapie	
Thiamazol	10-40 mg	2.5-10 mg	(1 x tgl.)
Carbimazol	15-60 mg	5-15 mg	(1 x tgl.)
PTU	100-400 mg	25-150 mg	(3 x tgl.)
Perchlorat	400-1200 mg	100-300 mg	(3 x tgl)







adjuvante Therapie (ß-Blocker) : Propanolol 3 x 10 - 40 mg

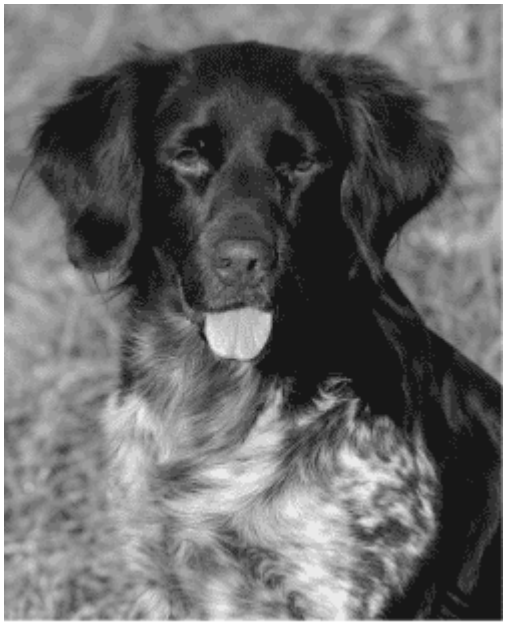
Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2016

Sensitivität von SD-Ak

	Morbus Basedow	Hashimoto Thyreoiditis
TRAK	>95%	<5%
TPOAK	70%	90%
TGAK	30%	70%

Hypothyreose beim Hund

	kongenital	**erworben**
Primär verringerte T_4/T_3-Produktion	Schilddrüsenagenesie, -aplasie, -dysplasie	**lymphozytäre Thyreoiditis = atrophischer Hashimoto**
Sekundär verringerte TSH-Produktion	Panhypopituitarismus	hypophysäre Neoplasie, andere Hypophysen schädigungen (z.B. Trauma)



Hunde

- können L-Thyroxin schlecht speichern
- und scheiden es außerdem aktiv mit einem spezifischen Transporter in den Darm aus

Standardtherapie der Hypothyreose beim Hund:

500 bis 1500 ug L-Thyroxin pro Tag !

endokrinologikum
integrated medicine

Internistische Endokrinologie

Prof. Dr. Martin Merkel
Prof. Dr. Onno E. Janßen

Dr. K. Albaum, Dr. J. Dominick,
Dr. S. Junginger, Dr. K. Kamphausen,
Fr. Y. Kaya, Fr. K. Kosti, Fr. W. Bode,
Dr. L. Lücke, Dr. G. Papadopoulos,
Dr. E. Prager, Dr. K. Müller

ENDOKRINOLOGIKUM
Hamburg
Lornsenstraße 4-6
22767 Hamburg

Telefon 040 - 30628-200
Telefon 0800 - 834 32 30
info@endokrinologikum.com
www.endokrinologikum.com