

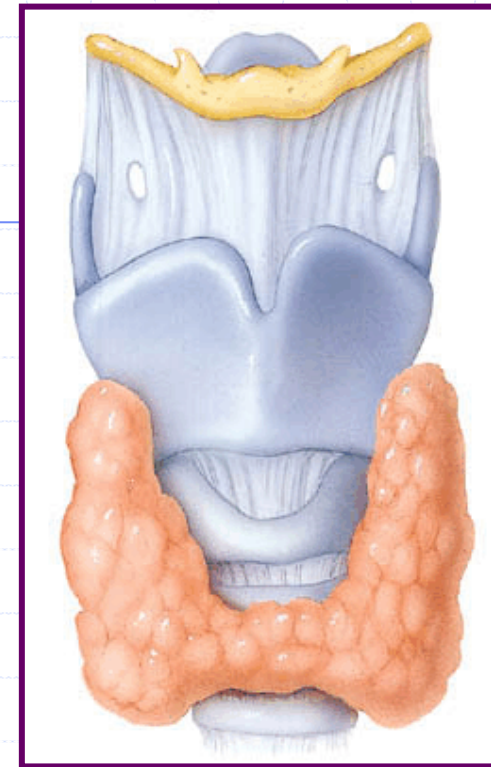
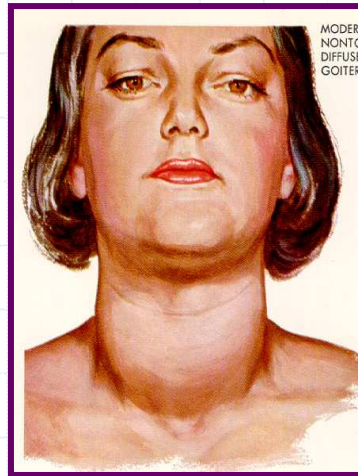
Praatje Endo I

- Algemene inleiding
- Schildklier
- Vitamine D
- ..

Praatjes Endo I, II & III

- Fertiliteit, zwangerschap & semen
- Groeihormonen
- Diabetes
- Tumormerkers (PsA, vrij-PsA, CA125,..)
- Bijniere
- Bij schildklier

SCHILDKLIER



Kleine quiz vooraf:



Hoeveel weegt een “normale” schildklier ?

10 – 20 gram

Welke hormonen maakt de schildklier ?

T4

T3

calcitonine

Waarop hebben de SK-hormonen effect?

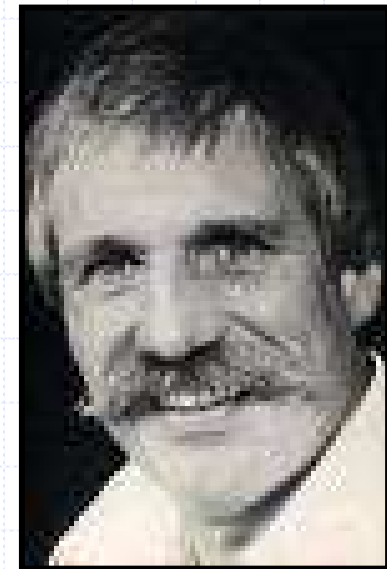
- foetale ontwikkeling
- O₂-verbruik
- cardiovasculair
- longen
- hematopoëtisch
- darmen
- skelet
- neuromusculair
- vet/koolhydraatstofwisseling
- ...



Vervolg v.d. quiz:

Noem een paar “schildklier”-testen ?

TSH
FT4
FT3
T4
T3
TPO
Tg
TBG
TBII
TSI
TSBI
TRH test
LOMWIOM



Vervolg v.d. quiz:

Hoeveel testen doen we per jaar ?

TSH	90.000
FT4	37.000
FT3	1.300



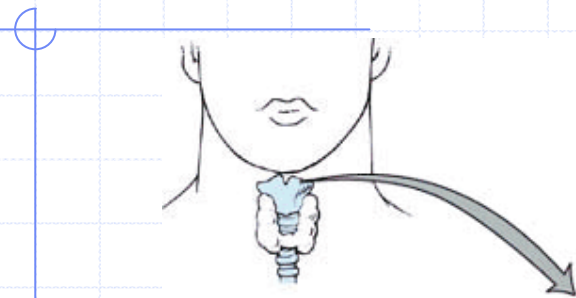
Inhoud praatje:

- anatomie
- regulatie
- testen
- pathologie:

te veel schildklierhormoon

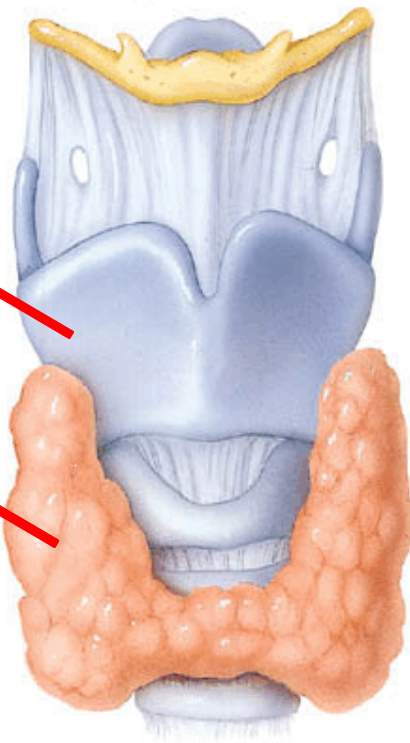
te weinig schildklierhormoon

Anatomie (1)



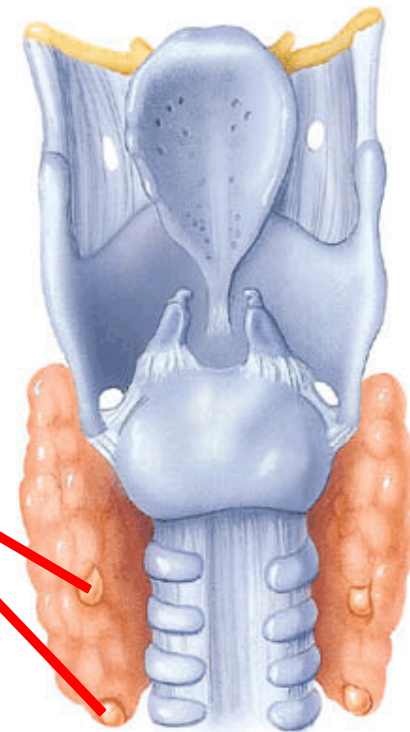
strottenhoofd

schildklier

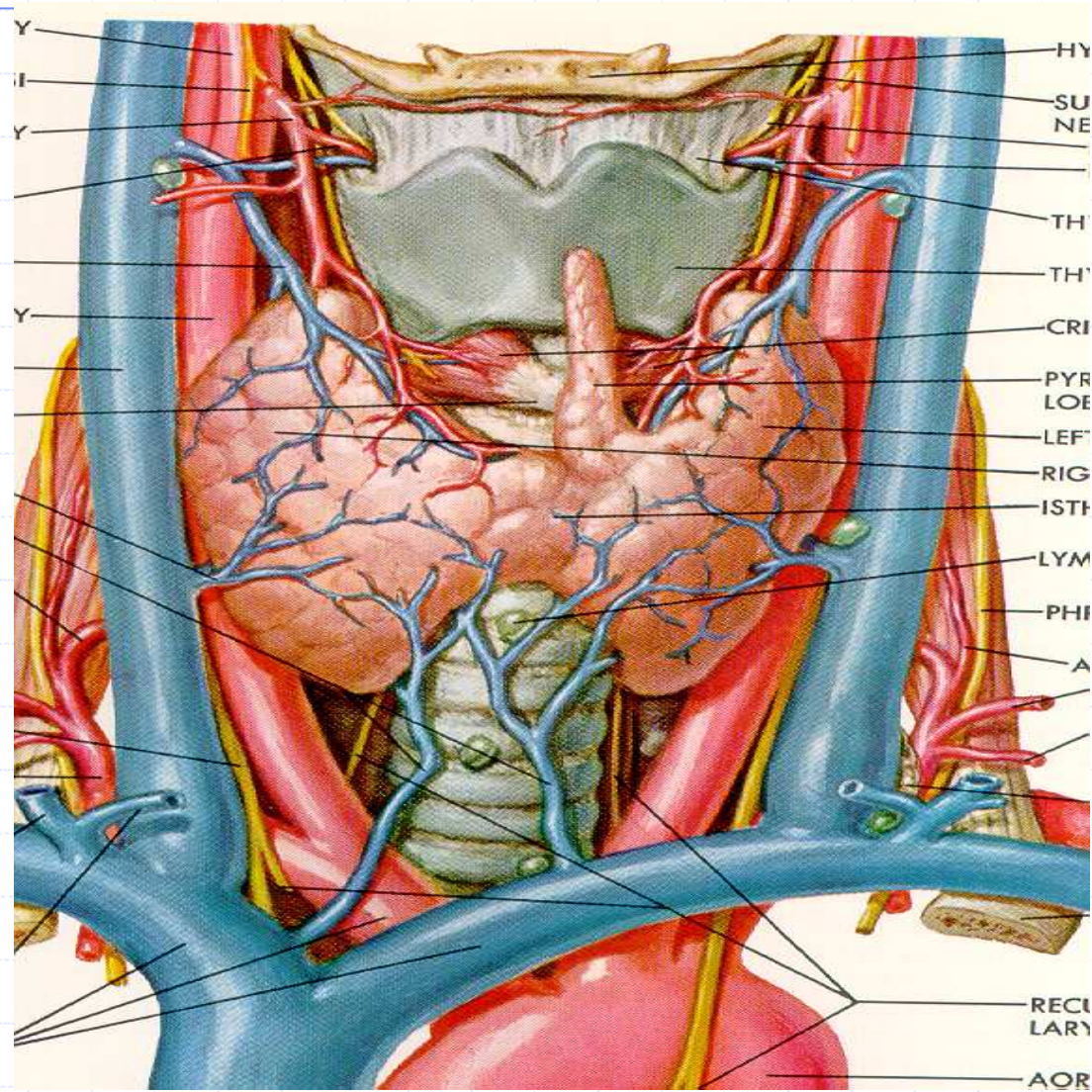


bijschild
klieren

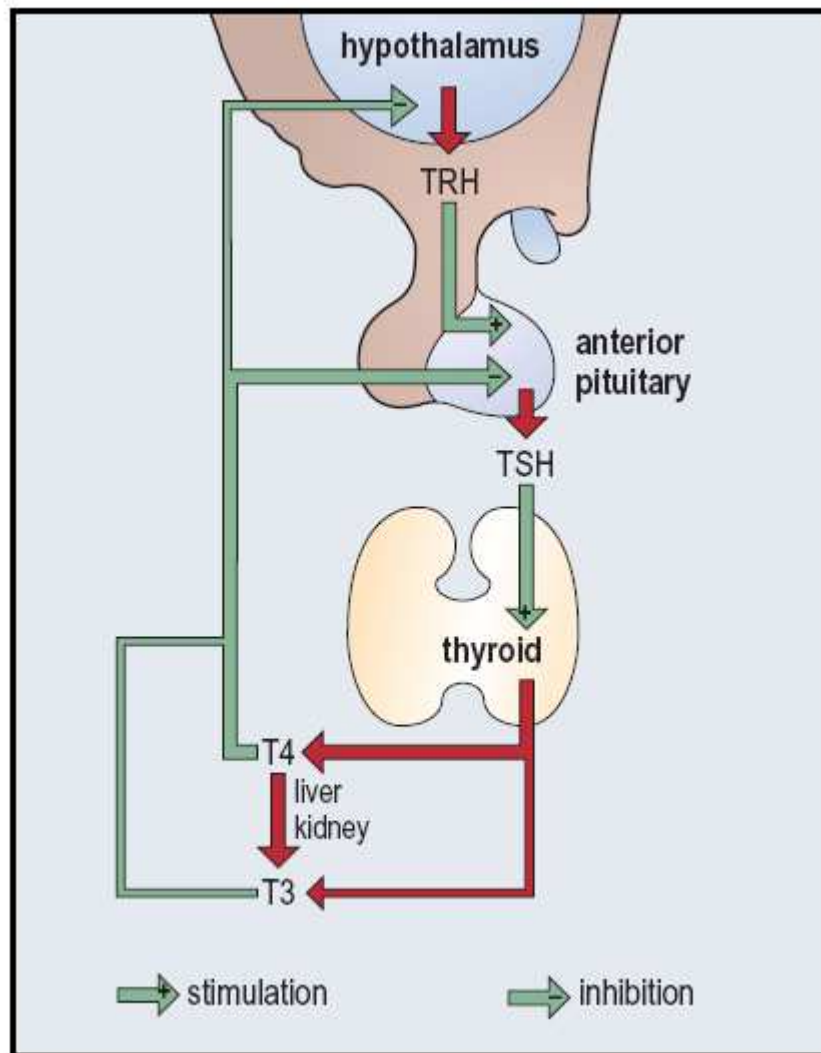
PTH



Anatomie (2)



Regulatie (1)



hypofyse voorkwab

schildklier

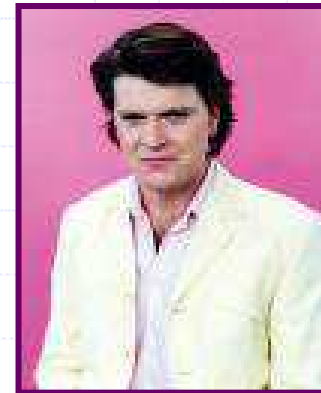
Quiz deel drie:

Welk hormoon maakt de schildklier het meest ?

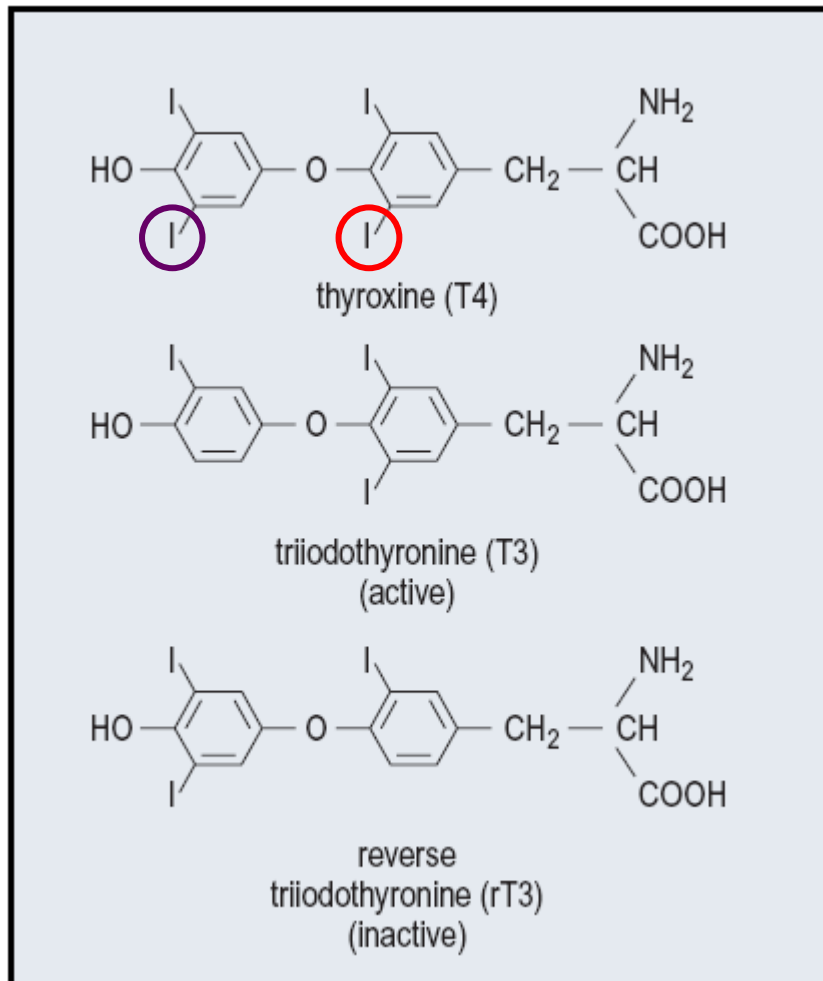
T4 (10x meer dan T3)

Welk hormoon is het meest biologisch actief ?

T3 (3 - 4x sterker dan T4)



Regulatie (2)



dejoderen T4:

T3 (actief)

rT3 (inactief)

Regulatie (3)

T4 en T3 worden gebonden door eiwitten:

TBG (thyroxine bindend eiwit)
pre-albumine
albumine

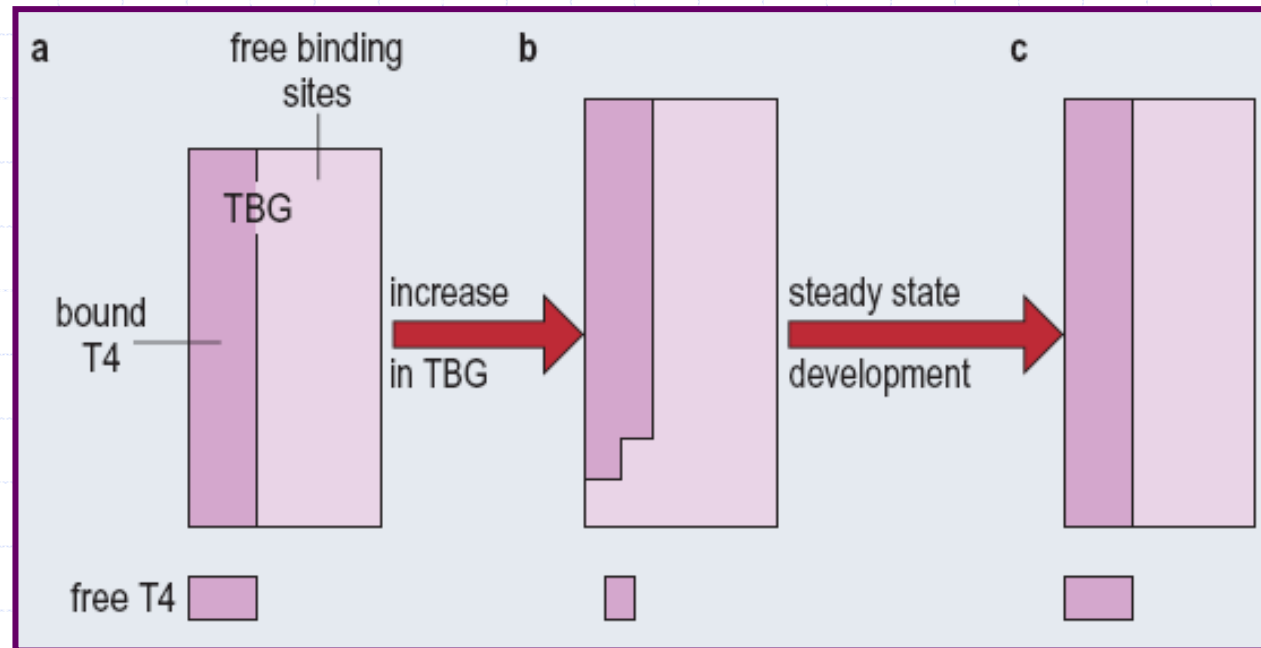
....

T4 circa 99.98% eiwit-gebonden

T3 circa 99.66% eiwit-gebonden

Regulatie (4)

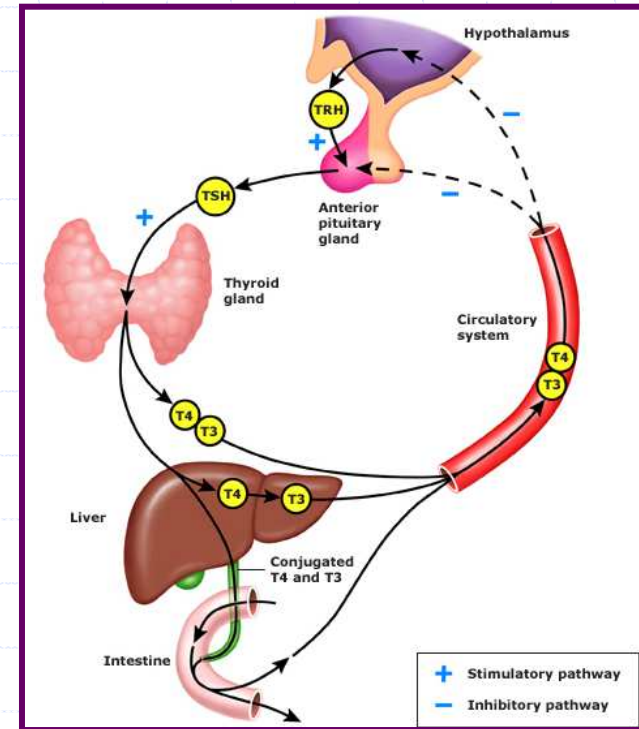
Invloed van concentratie TBG op T4:



Resultaat: meer totaal T4 en gelijk vrij-T4 (FT4)

Regulatie (5)

Samenvatting tot nu toe:



schildklier maakt T4 en T3 o.i.v. TSH

T4 en T3 zijn eiwit-gebonden; kleine fractie is vrij (FT4, FT3)

FT4 en FT3 zijn biologisch actief

TT4 en TT3 is afhankelijk van concentratie eiwitten

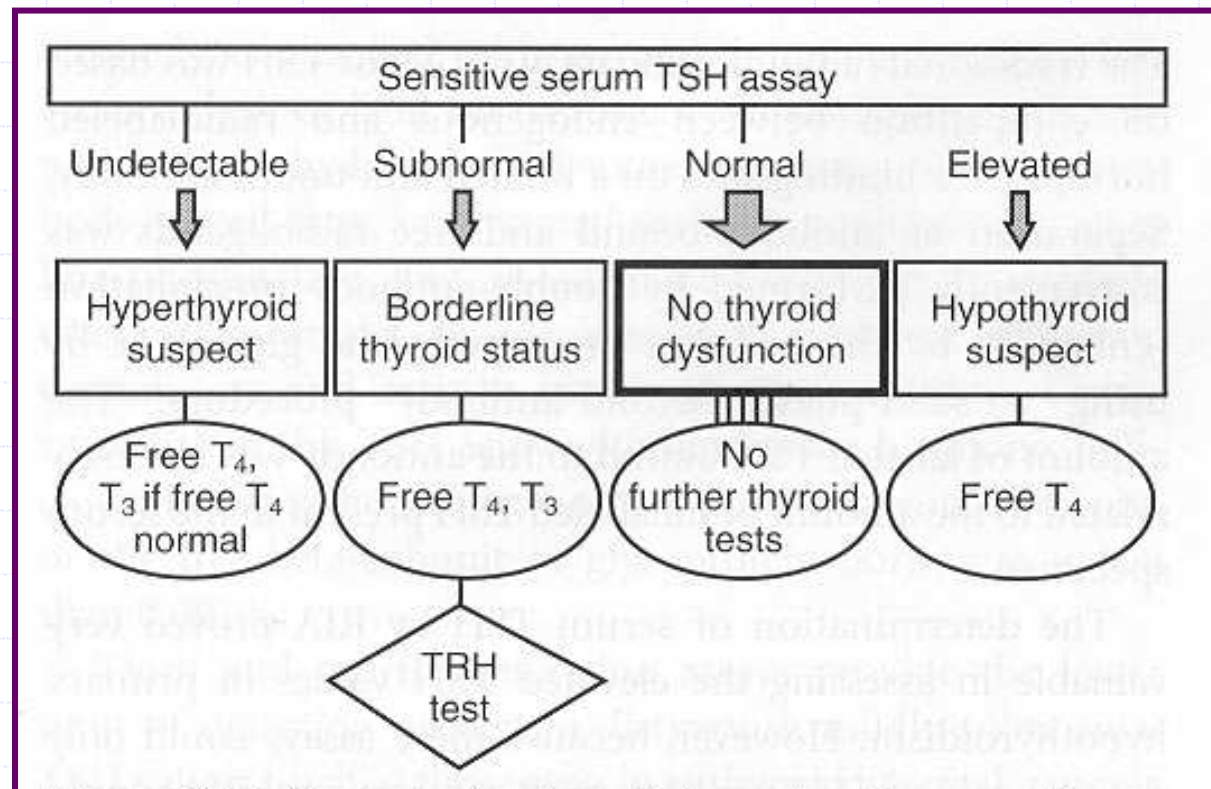
Testen

Welke test gebruiken we en waarom ?



	ref.waarden	sens.	spec.	PPV	NPV
TSH	0.4 – 4.0 mE/L	99%	94%	84%	>99%
FT4	10 – 22 pmol/L	72%	81%	54%	91%

Testen (2)



Testen (3)

TSH normaal

geen schildklierafwijkingen (m.u.v. centraal)

TSH ↓; FT4 ↑

hyperthyreoidie

TSH ↓; FT4 N

subklinisch hyper / T3 toxicose / NTI

TSH ↓; FT4 ↓

NTI / centraal hypo

TSH ↑; FT4 ↓

hypothyreoidie

TSH ↑; FT4 N

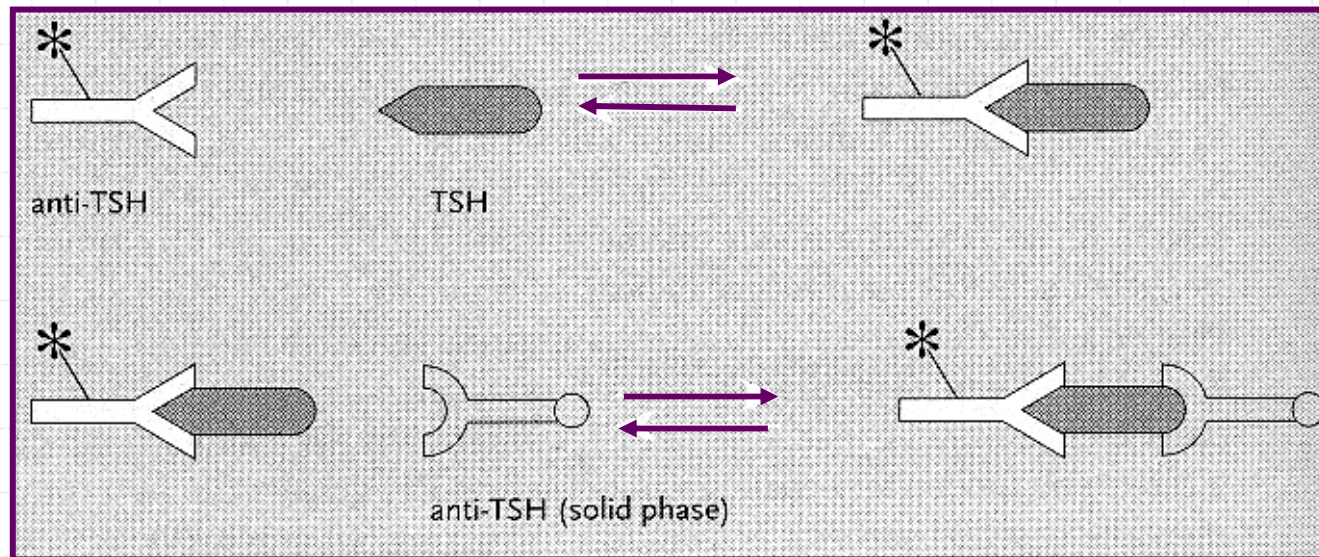
subklinisch hypothyreoidie

TSH ↑; FT4 ↑

zeldzaam TSH-adenoom / perifere resistentie

Testen (4)

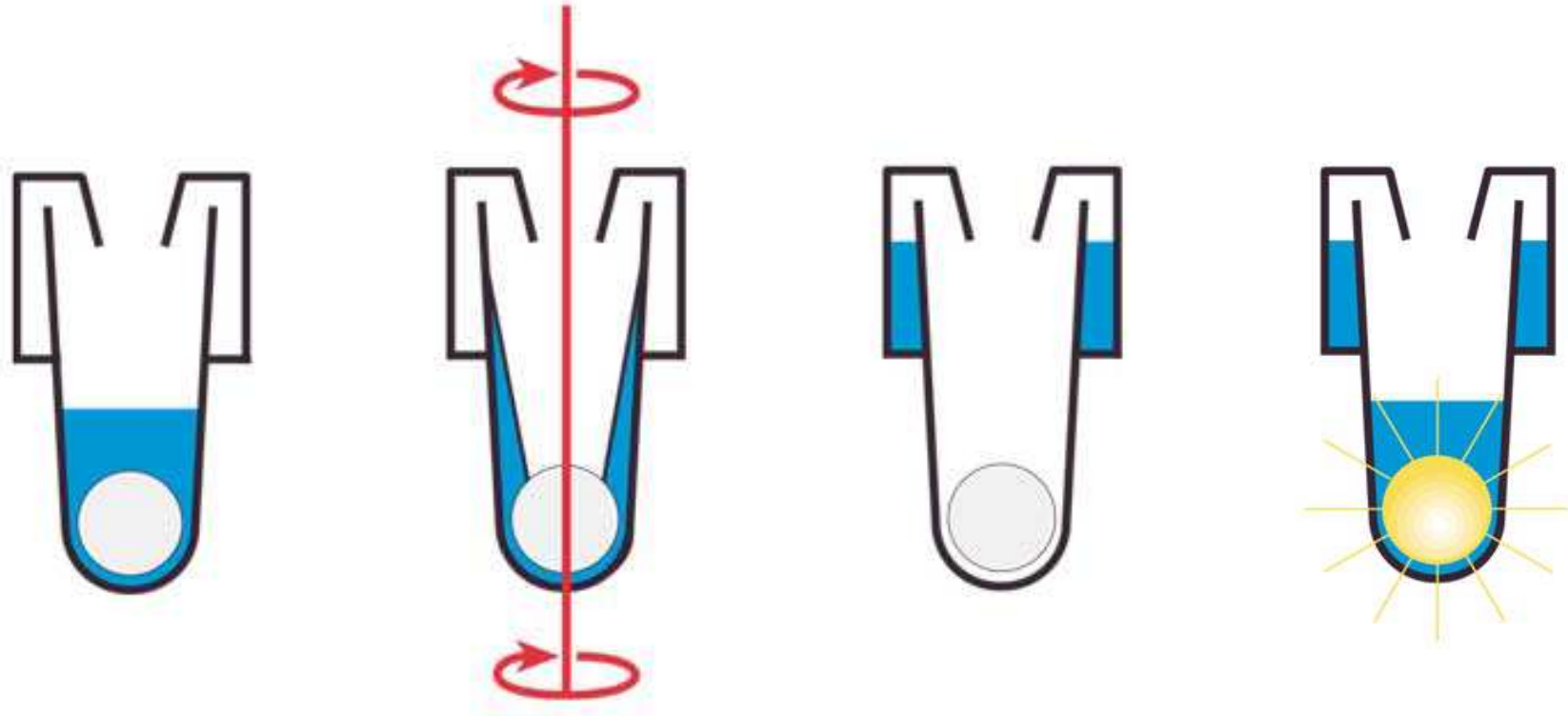
TSH-test (immunometrisch)



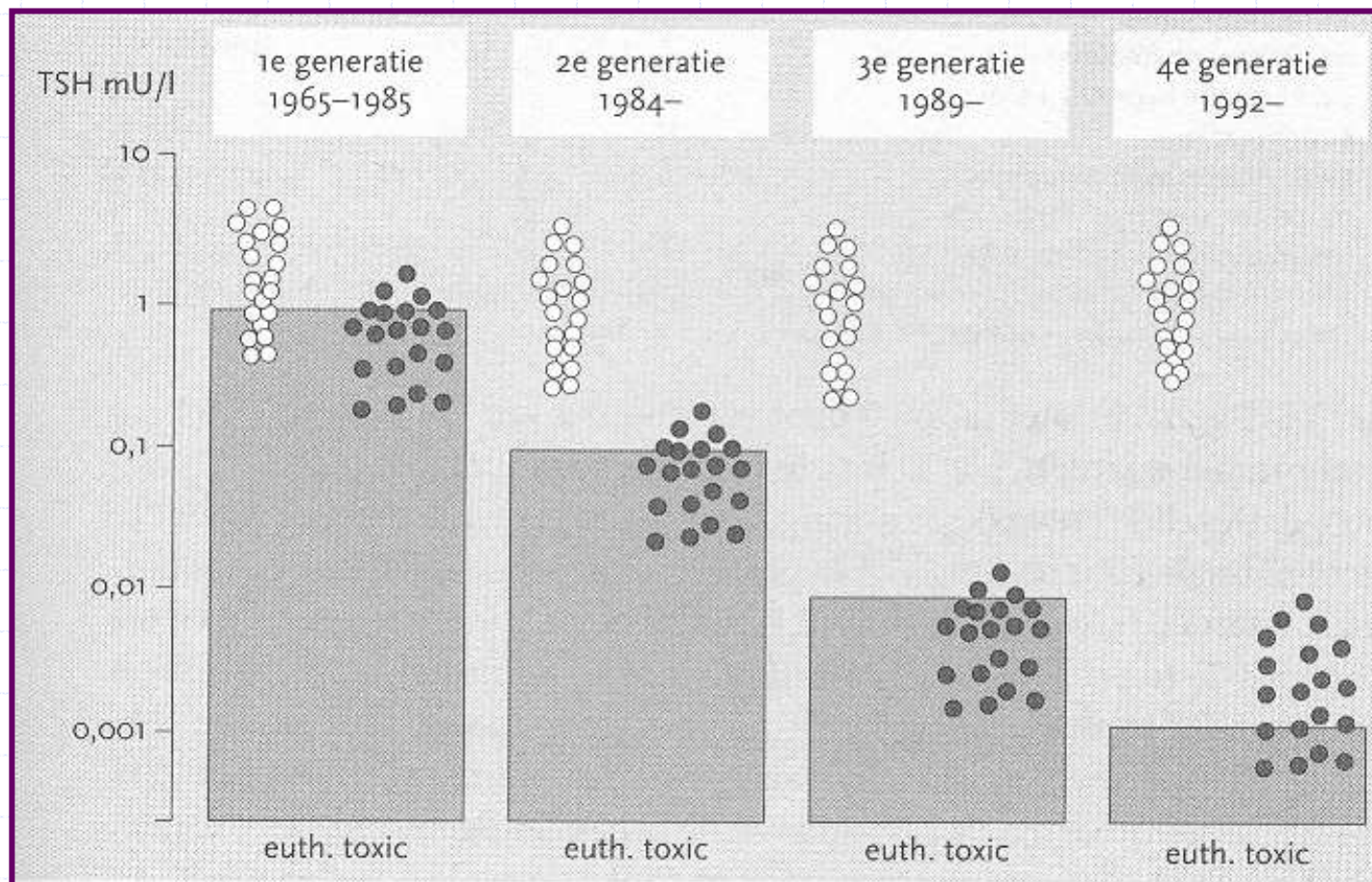
Testen (5)

Assay via 2 antilichamen gericht tegen cTnI

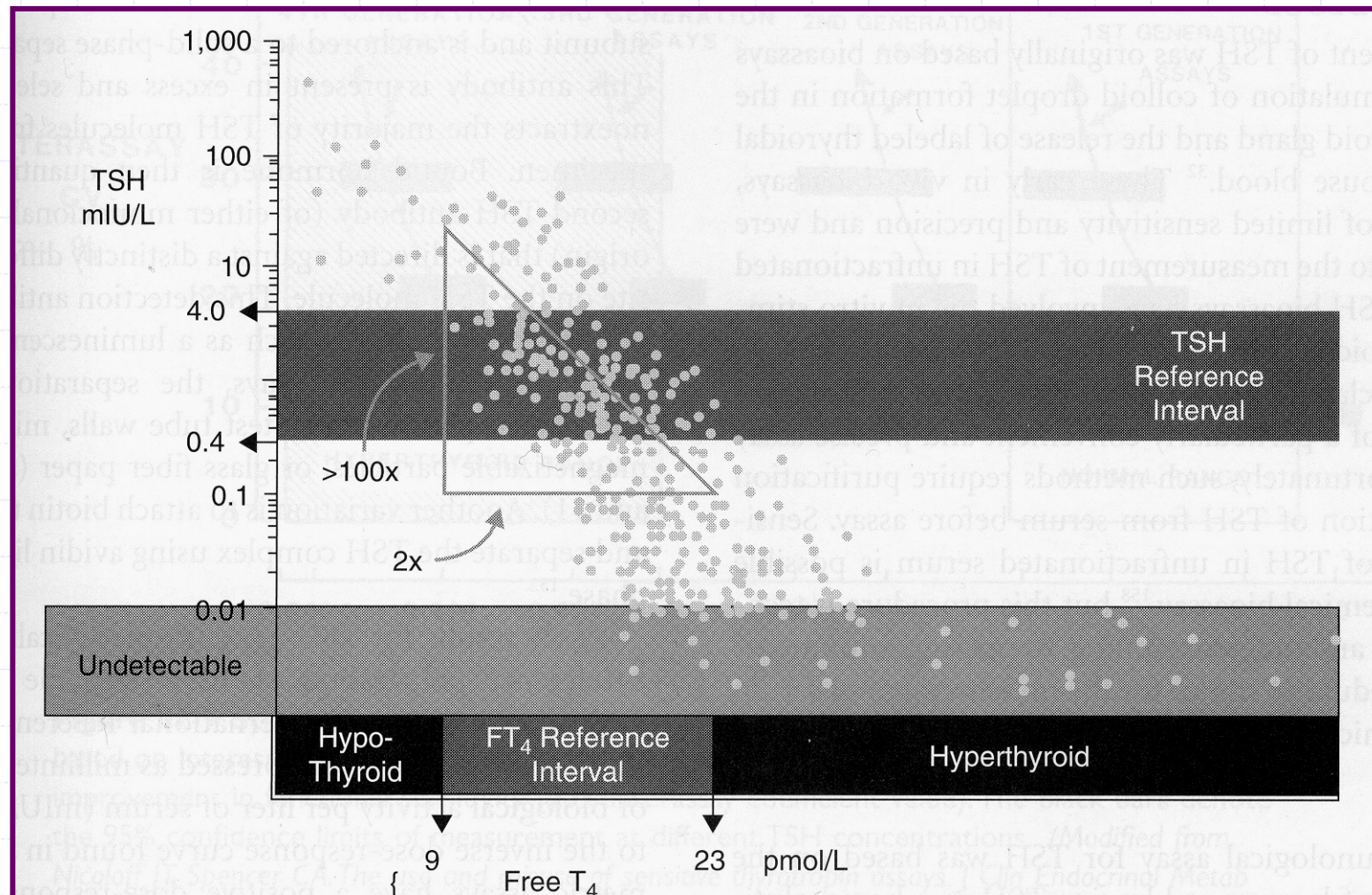
1^e Ab op bead; 2^e bij reagens (met enzym !!)



Testen (6)



Testen (7)



Testen ⁽⁸⁾

Vrij T4-bepaling:

lastige bepaling door lage concentratie (20 pM vs TT4 100 nM)

geen verstoring evenwicht vrij en gebonden T4 tijdens assay !!

gouden standaard:

evenwichtsdialyse
ultrafiltratie

evenwichtsdialyse:

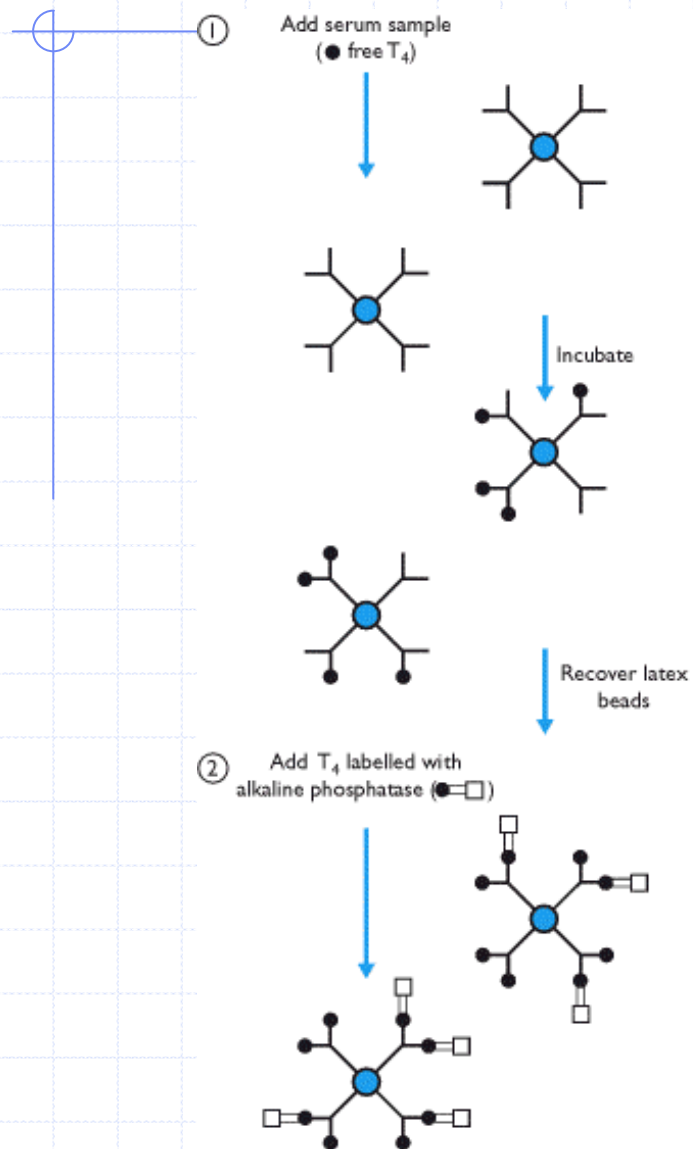
onverdund serum, 16-18 uur bij 37°C dialyseren

dialysaat via RIA T4 meten

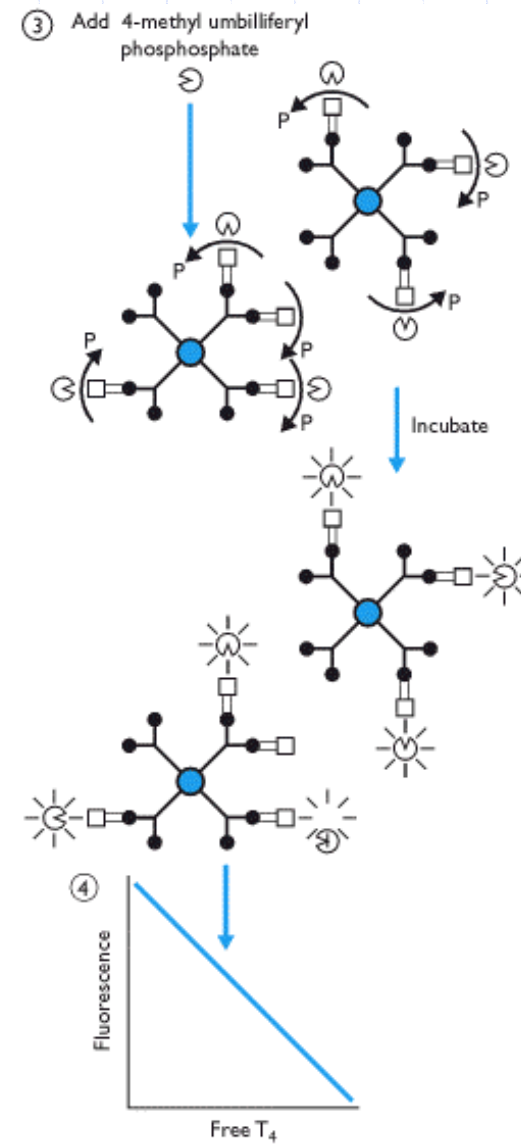
langzaam & duur !!

nuttig bij congenitale TBG-afwijkingen, dysalbuminemie

Testen (9)



2-staps
methode



Testen (10)

analoge-methode:

- blokkerende reagentia zonder verstoring FT4
- gelabeld T4-analogon toevoegen
- competitie met FT4 met anti-FT4 Ab's
- FT4-ab's geen competitie met albumine-T4

Toch vaak verstoring natieve evenwicht !

Testen ⁽¹¹⁾

TT4-test (immunometrisch):

- competitieve assay, gelabeld T4
- meet zowel vrij (0.03%) als gebonden T4
- T4 vrijmaken van bindende eiwitten (TBG, Albumine):
 - 8-anilino-1-naphtalene-sulfonic acid
 - salicylate

Interpretatie is lastig door invloed eiwitten !

Patiënt A ⁽¹⁾

- vrouw 32 jaar; moe
- bezoek huisarts
- screening algehele malaise:
- TSH : 12.5 mE/L (0.4 - 4.0)
- FT4: 12.5 pmol/L (10 - 22)

Patiënt A ⁽²⁾

- TSH : 11.8 mE/L (0.4 - 4.0)
- FT4: 13.0 pmol/L (10 - 22)
- subklinische hypothyreoïdie
- suppletie (thyrox)

Patiënt A ⁽³⁾

- na drie maanden therapie opnieuw lab:

- TSH : 8.7 mE/L (0.4 - 4.0)

- FT4: 16.2 pmol/L (10 - 22)

- suppletie staken en lab herhalen na 1 maand:

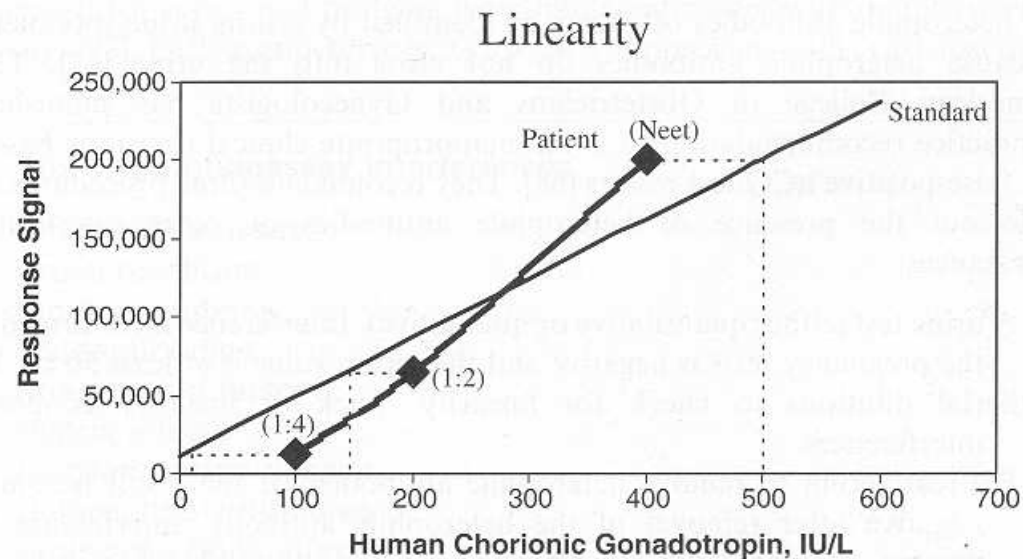
- TSH: 10.2 mE/L (0.4 – 4.0)

- FT4: 13.2 pmol/L (10 – 22)

- wat nu ??

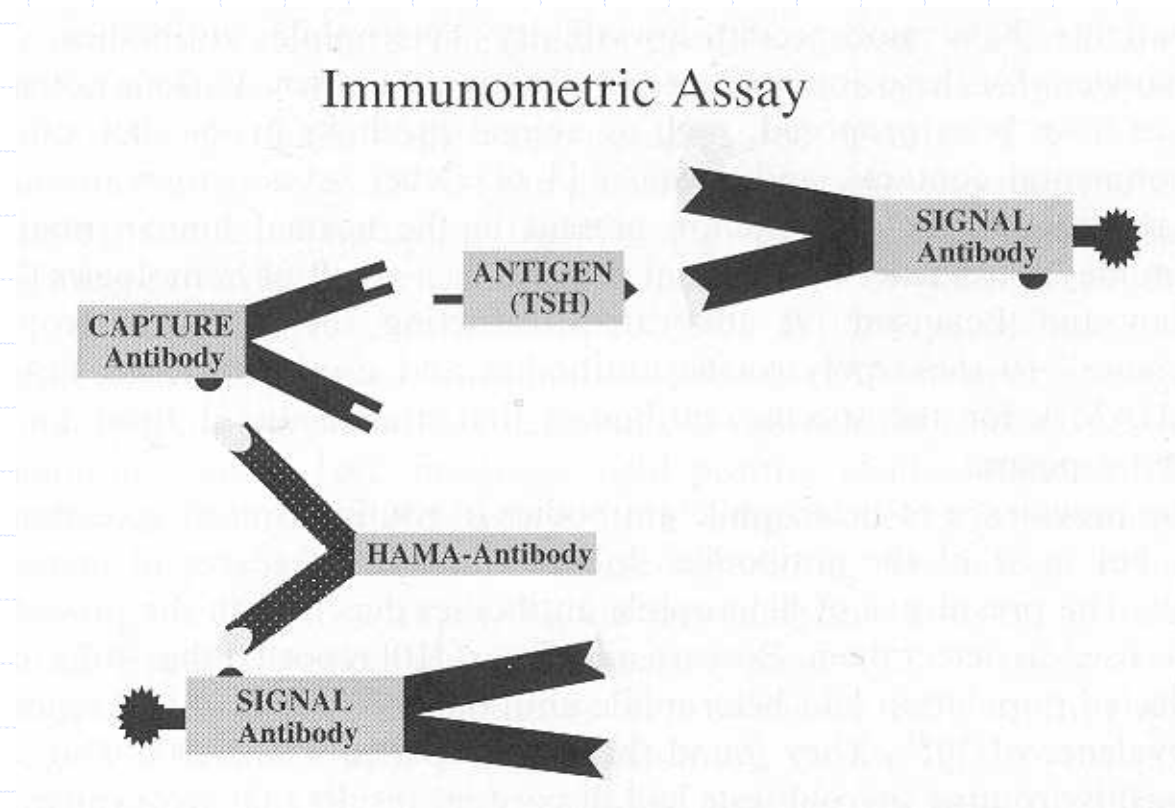
Patiënt A ⁽⁴⁾

- TSH-meten in verdunningsreeks
- geen parallelisme !!
- storing in TSH-bepaling



Patiënt A ⁽⁵⁾

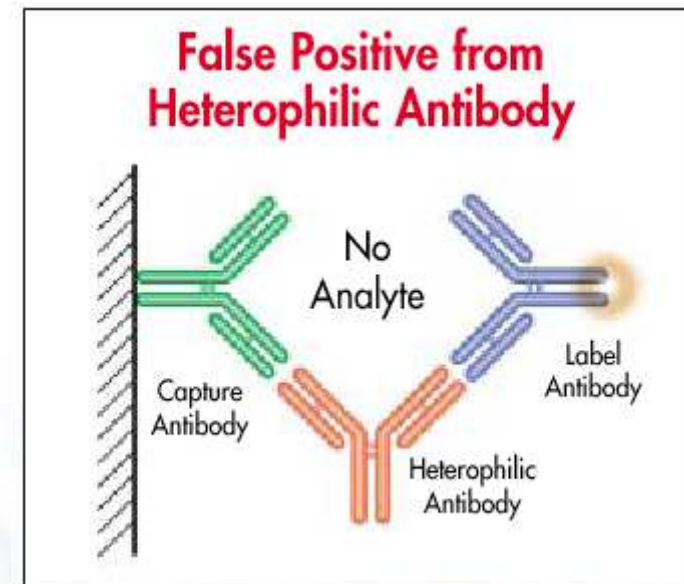
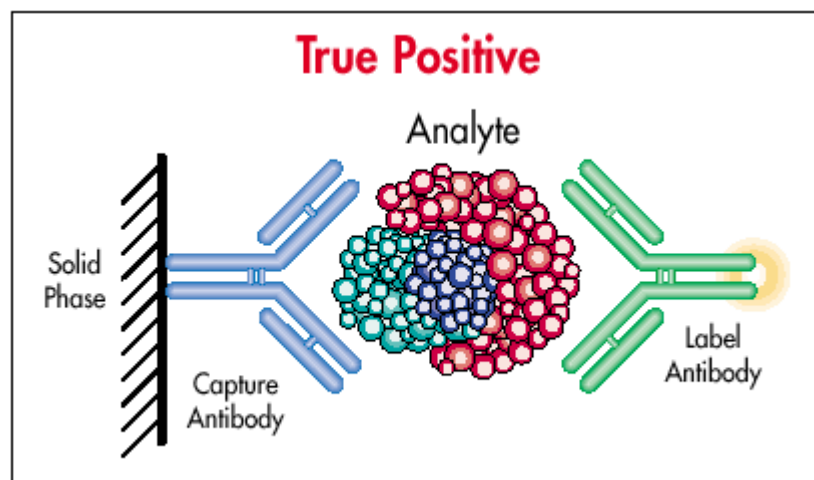
heterofiele anti-muis antistoffen (HAMA's)



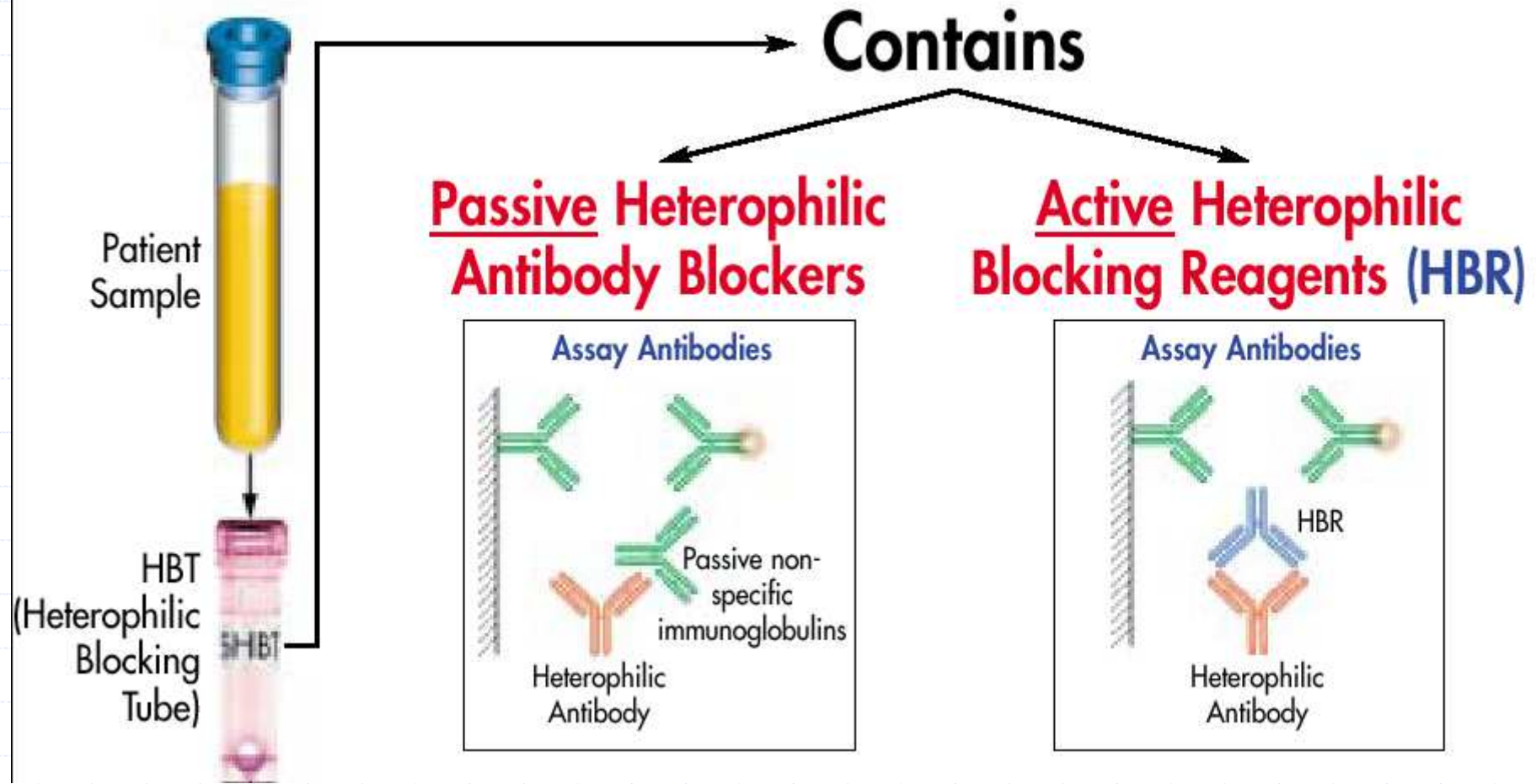
Patiënt A ₍₆₎

HAMA's:

- muizenserum toevoegen (pre-incubatie)
- blocking tubes (Scantibodies)
- PEG-precipitatie



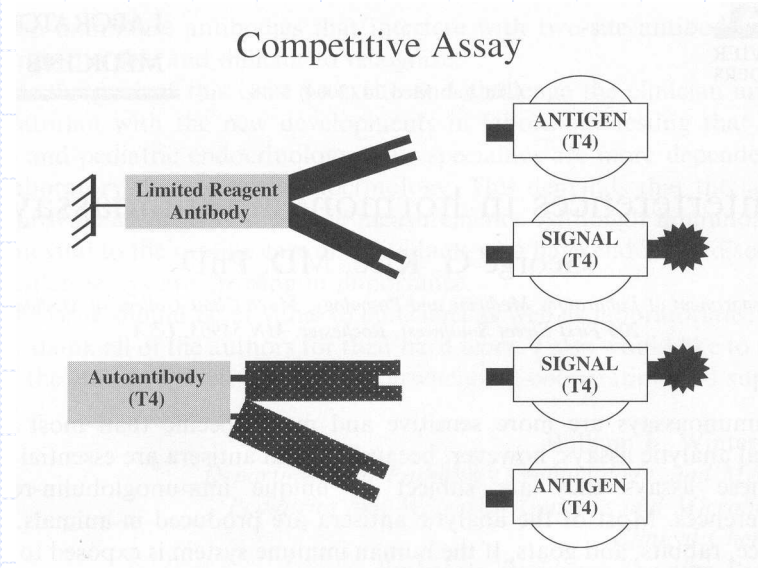
Heterophile blocking tubes



Interferenties (1)

INTERFERENTIES:

- heterofiele antilichamen (HAMA's; RF)
- autoantilichamen (anti-T4, anti-T3, anti-Tg)
- hormoon-bindende eiwitten
- kruis-reactiviteit
- matrix effecten
- afnamemateriaal (buistype, ..)
- high dose hook effect



Interferenties (2)

AANPAK:

- opnieuw testen monster
- nieuw monster afnemen
- andere analysemethode
- verdunningsreeks (parallelisme)
- heterofiele blocking tubes
- recovery experimenten

Pathologie:

Te veel (hyperthyreoïdie)

Te weinig (hypothyreoïdie)

- Engeland:
8 per 1000 hypothyreoïdie
11 per 1000 hyperthyreoïdie
- 9 keer meer vrouwen

Hyperthyreoïdie

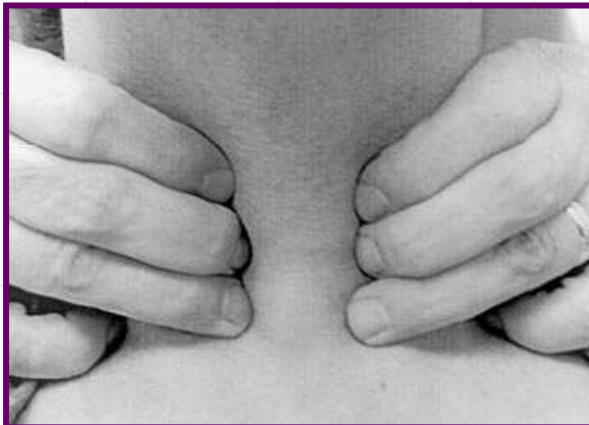
- Te snel werkend
- FT4 spiegel verhoogd
- TSH spiegel verlaagd

Oorzaken hyperthyreoïdie

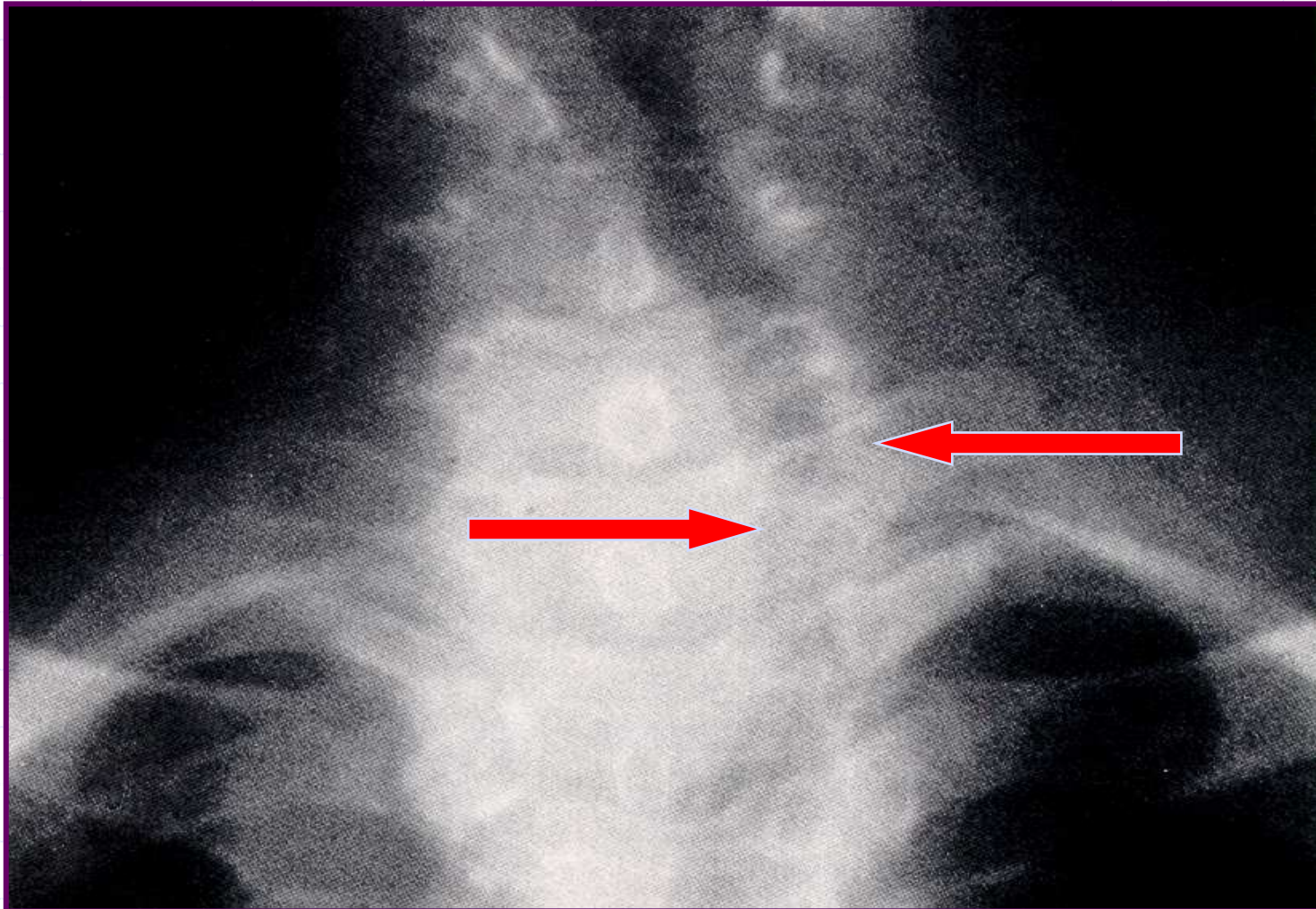
- Ziekte van Graves
- Multinodulair struma
- Ziekte van De Quervain/thyreoïditis
- Toxisch adenoom
- Medicijnen

Struma/krop

- Vergroting schildklier
 - egaal = diffuus
 - nodulair = knobbelig
- Euthyreoot = normale functie
- Hyperthyreoot
- Hypothyreoot



Struma/krop (2)



Ziekte van Graves

- Auto-immuunziekte
- Schildklierstimulerende antistof:
 - TSH-receptor antistoffen (TBII)
 - Stimuleren de schildklier tot T4 & T3-productie
- Klein, diffuus, snelgroeïend struma

Ziekte van Graves (2)

TSH-R-antistoffen:

M. Graves (prevalentie 70 - 99%)

indicatie: zwangeren M. Graves (passage placenta)

Thyrotrophin Binding Inhibiting Immunoglobulins (TBII):

schildklierweefsel + ^{125}I -TSH + serum

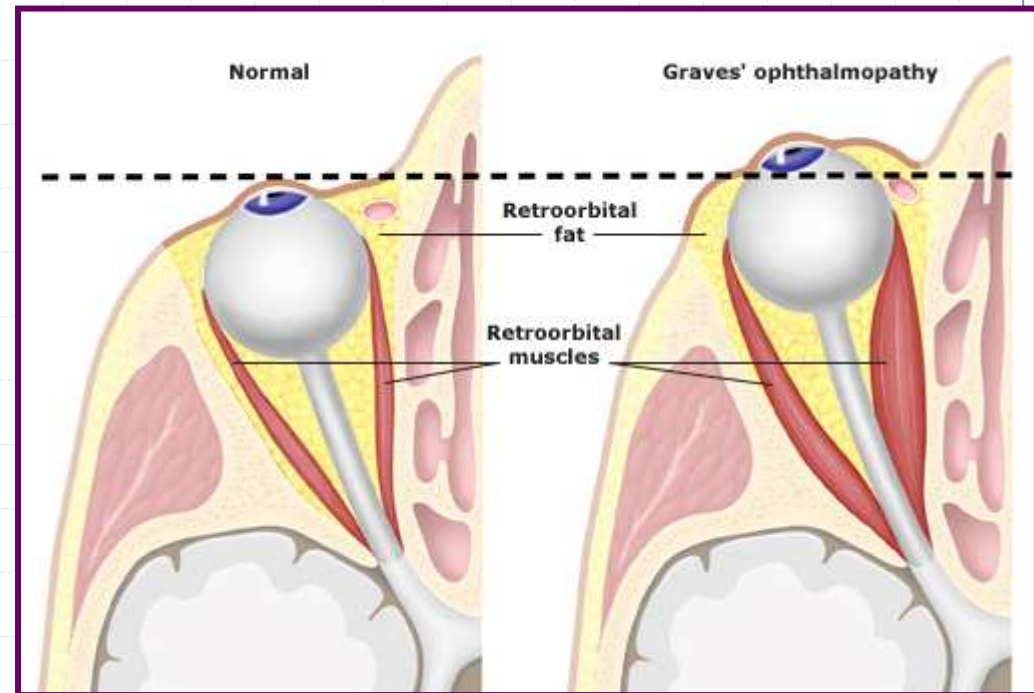
geen verschil meetbaar tussen stimulerend en inhiberend

schildklier stimulerende antistoffen (TSI)

schildklier blokkerende antistoffen (TSBI)

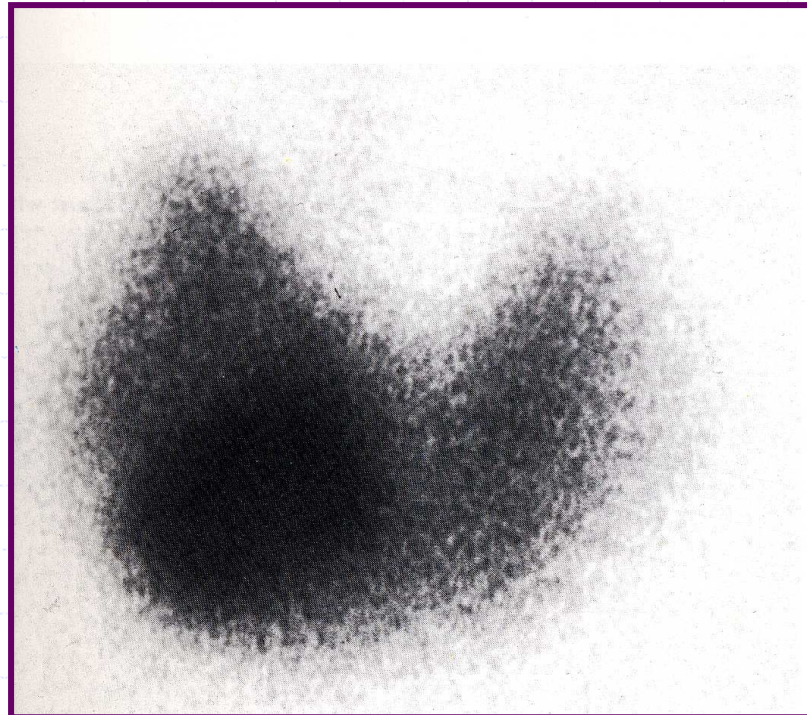
meting via bioassay (schildkliercelgroei/ cAMP productie)

Ziekte van Graves (3)



Toxisch adenoom

- Goedaardige zwelling
- 1 te hard werkende knobbel



Ziekte van De Quervain

- Virale ontsteking vaak met struma
- Griepachtig, cellen kapot
- T4 en T3 verhoogd, TSH verlaagd
- Geneest vanzelf

Symptomen hyperthyreoïdie

- Hartkloppingen (tachycardie)
- Gewichtsverlies ondanks toegenomen eetlust
- Vermoeidheid
- Struma
- Trillende handen/ vingers
- Zenuwachtig, nervositeit, gejaagdheid
- Spaarzame menstruatie
- Darmklachten, diarree/ vaker ontlasting
- Instabiliteit, geïrriteerdheid, angst, andere psychische klachten

Diagnose hyperthyreoïdie

- Bloedonderzoek FT4 en TSH
- Evt. TSH-R antistoffen bepalen
- Oorzaak zoeken met radioactief jodium

Behandeling hyperthyreoïdie

- Medicijnen: schildklier tot rust/gestopt
- Radioactief jodium
- Operatie
- Thyreoïditis niet behandelen

Samenvatting hyperthyreoïdie:

- Hyperthyreoïdie:
- Versneld werkende schildklier
- Graves, struma, De Quervain, toxisch adenoom
- Medicijnen, radioactief jodium, operatie

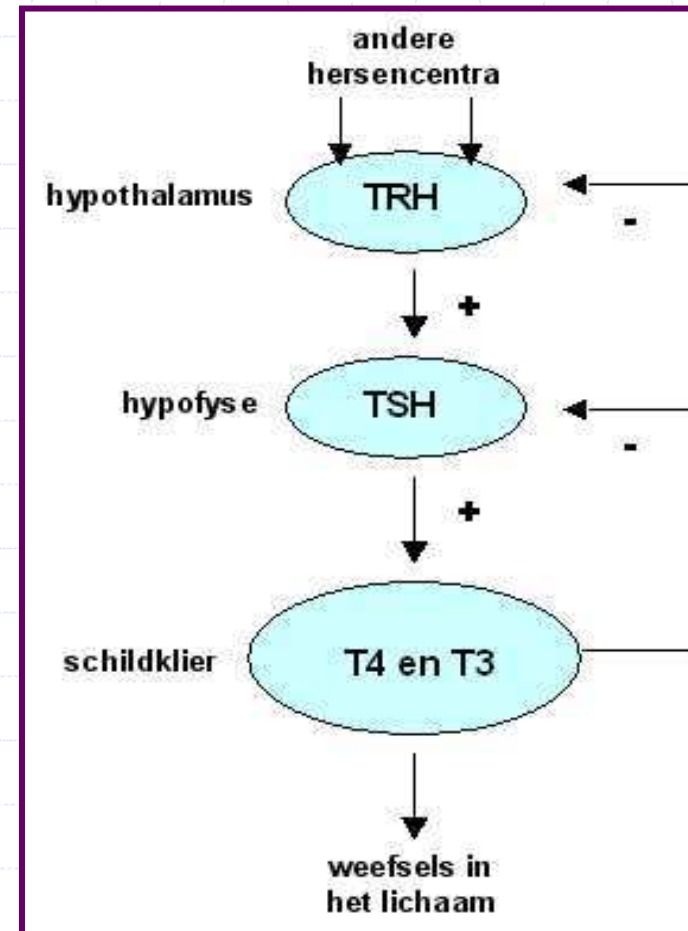
Pathologie:

Conclusie praatje

Te weinig (hypothyreoïdie)

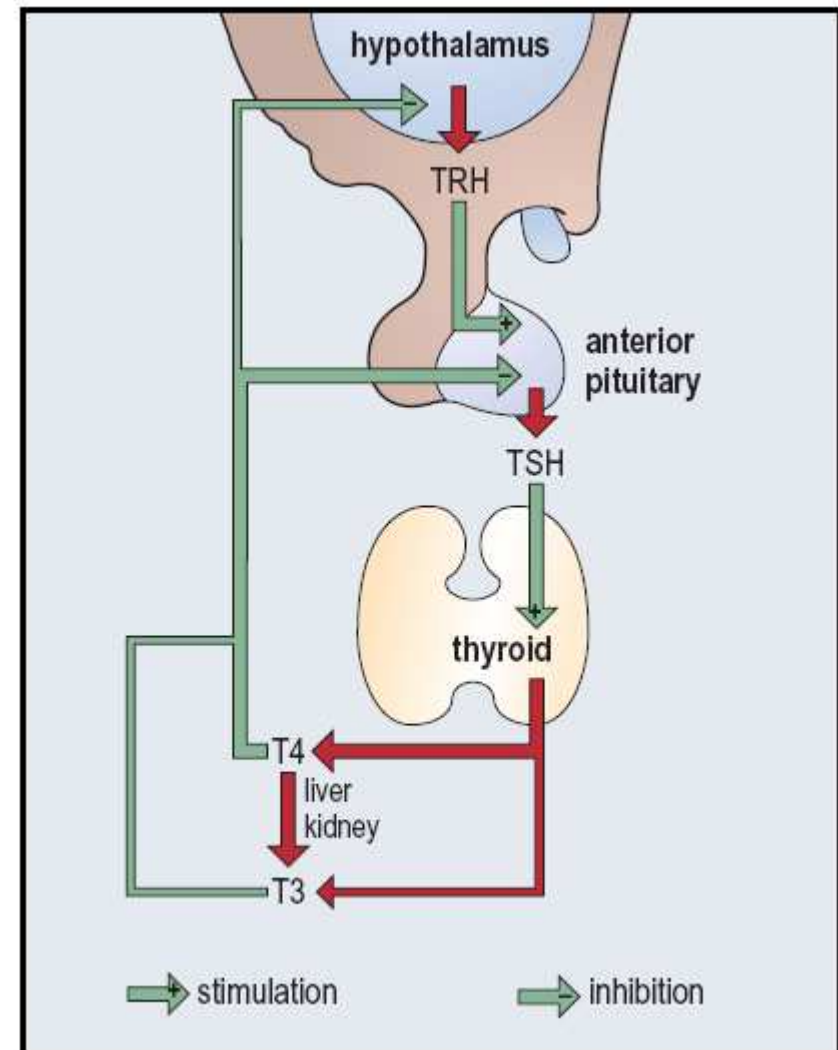
Hypothyreoïdie

- Verminderde/geen schildklierwerking
- Vrije T4 spiegel verlaagd
- TSH spiegel verhoogd



Categorieën

- Aangeboren
- Primair: schildklier zelf
- Centraal
 - secundair: hypofyse
 - tertiair: hypothalamus



Oorzaken hypothyreoïdie

- Aangeboren
- Ziekte van Hashimoto
- Post partum thyreoïditis
- Operatie, radioactief jodium
- Bestraling hals
- Hypofyse/hypothalamus
- Jodium tekort

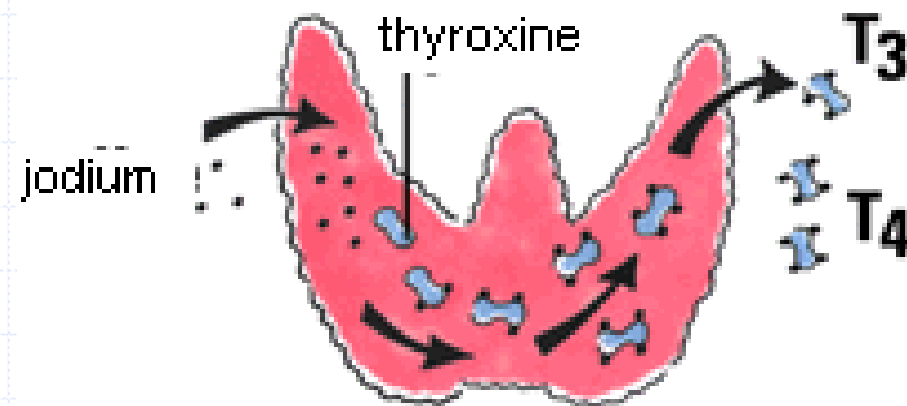
Ziekte van Hashimoto

- Ontsteking v.d schildklier
- Auto-immuunziekte
 - TPO-antistoffen

Tabel 1: Prevalentie van TG-, TPO- en TSH-R-antistoffen bij schildklierautoimmunitet en andere schildklieraandoeningen^{1,2,3}

Populatie	type antistof	TPO antistoffen		TG antistoffen		TSH-R antistoffen	
	titer	hoog	laag	hoog	laag	blokkerend	stimulerend
Gezonde mannen			8%		7%		
Gezonde vrouwen			10%		15-20%	0,3%	
Hashimoto thyroïditis		95%		4%	50-90%	20%	
Primair myxoedeem		90%		40%		30-40%	
Ziekte van Graves		18%	50%	8%	46%		
Niet-toxisch struma			20-30%		20-30%		
M de Quervain			40-40%		40-60%		

Jodiumtekort



Symptomen hypothyreoïdie

- Langzame hartslag
- Verhoogde bloeddruk
- Sloom, moe en koud
- Gewichtstoename
- Pufferig gezicht, zwelling vooral onder de ogen
- Krakende of hese stem
- Droge huid
- Obstipatie
- Hevige menstruatie
- Struma

Diagnose hypothyreoïdie

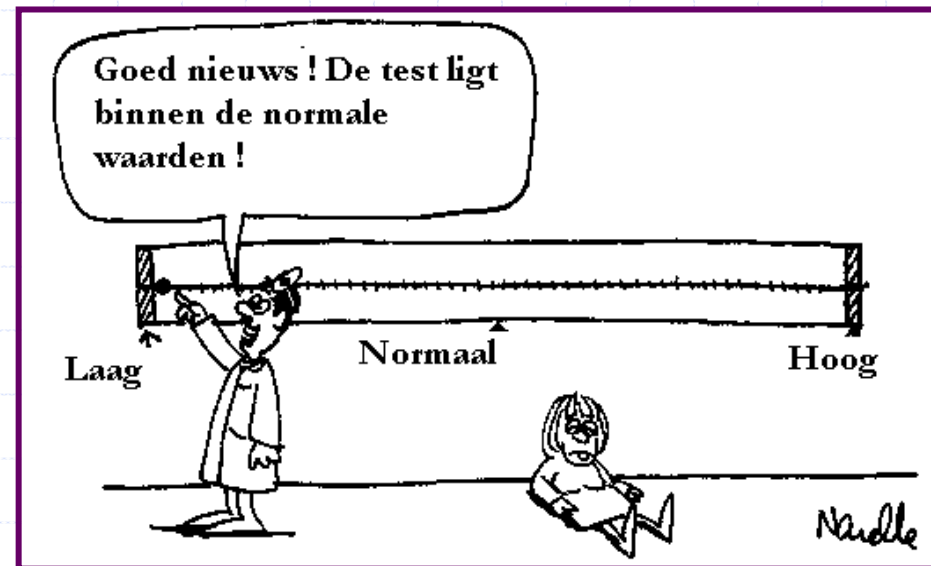
- Klachten, uiterlijke verschijning
- Schildklierhormoon, TSH en antistoffen in bloed

Behandeling hypothyreoïdie

- Synthetisch schildklierhormoon, meestal T4, soms combi met T3
- 1 keer in 6 mnd bloed controleren
- Thyreoïditis niet behandelen

Onderbehandeld

- TSH waarden per persoon erg verschillend
- T4 alleen niet genoeg, ook T3



Samenvatting hypothyreoïdie:

- Hypothyreoïdie:
- Verminderde schildklierwerking
- Aangeboren, primair, secundair, tertiair
- Hashimoto, operatie, bestraling, radioactief jodium
- Synthetisch schildklierhormoon

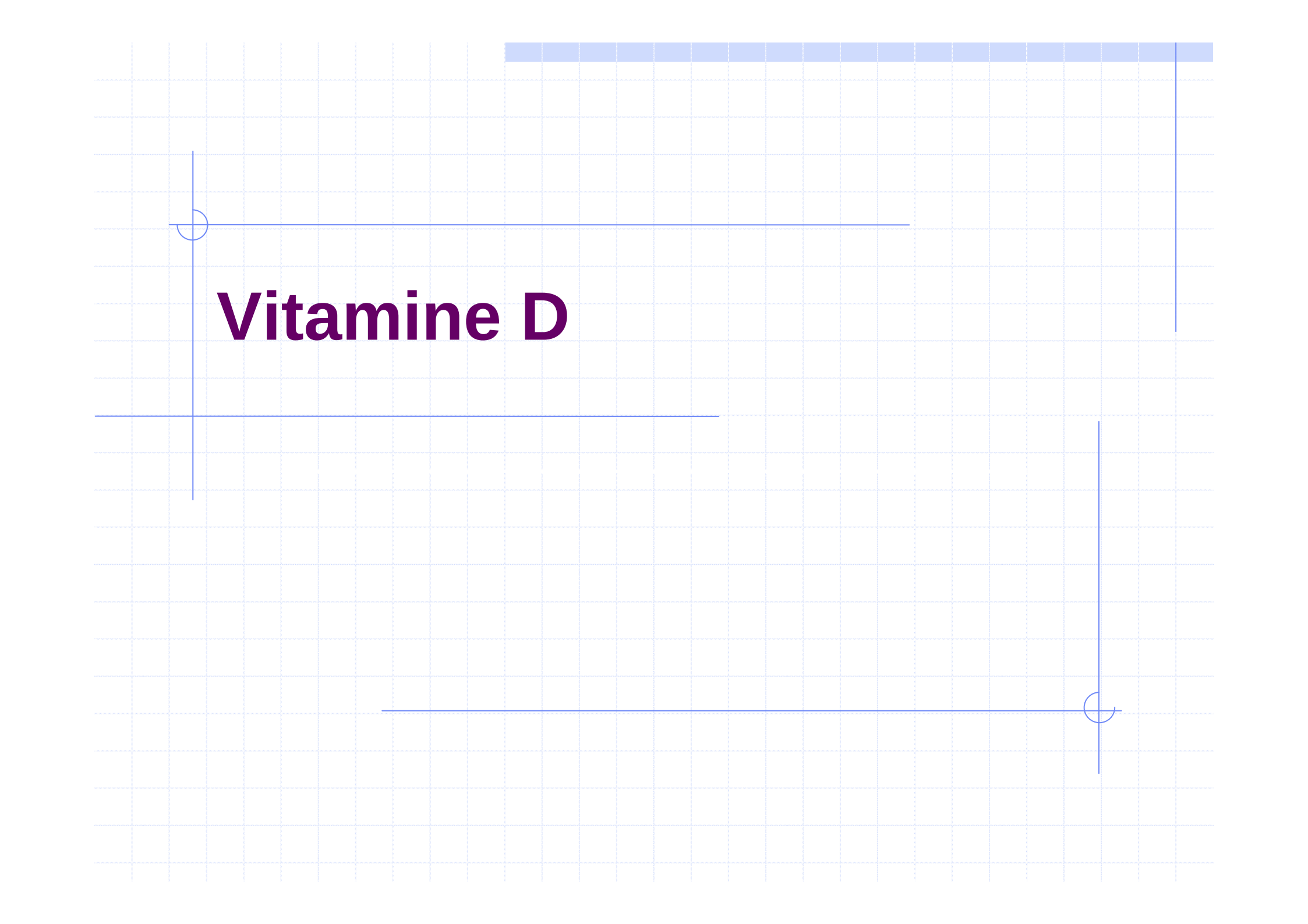
Pathologie:

Conclusie praatje

Te veel (hyperthyreoïdie)

Conclusie:

- Schildklier speelt belangrijke rol bij metabolisme
- Schildklierstoring geeft dus veel soorten symptomen
- Screenen via TSH, evt. FT4 en evt. evt. FT3
- FT4 test gevoelig voor interferenties
- Bij hypothyreoïdie (laag FT4) ook anti-TPO bepalen
- Bij hyperthyreoïdie (hoog FT4) evt. anti-TSH-R



Vitamine D

Vitamine D

Inhoud

- ◆ Casus-je
- ◆ Vitamine D-aanvragen GKCL
- ◆ Klinische informatie en andere zaken

Casus-je

Gesluierde jonge vrouw, 28 jaar, komt op uw spreekuur met klachten van moeheid en spierpijn. Ze heeft moeite met traplopen.

Lichamelijk onderzoek: g.b.

Algemeen bloedonderzoek: g.b.

Hoe nu verder?

Casus-je

Lastig probleem, niet te tackelen via standaard labformulier

Tip van collega: calciumstatus checken, PTH?, andere factoren?

Albumine:	42 g/L	(35-50)
Totaal calcium:	1.8 mmol/L	(2.20-2.65)
PTH:	8 pmol/L	(< 6)
25-OH Vitamine D:	13 nmol/L	(50-200)

Casus-je

Besparen met vitamine D

Na Gezondheidsraad wil ook de PVV meer aandacht voor preventieve en goedkope 'wonderdrug' voor risicogroepen: allochtonen, ouderen, jongeren

Wlerd Duk

Nederlanders zijn zich veel te weinig bewust van de gezondheidsrisico's die een gebrek aan vitamine D meebrengt. Vooral ouderen, jonge kinderen, allochtonen en mensen die weinig buiten komen, hebben baat bij voedingssupplementen met vitamine D. Vitamine D wordt internationaal gezien als 'wonderdrug', die werkt als een soort groeihormoon en behalve bij de vorming van sterke botten mogelijk een rol speelt bij de preventie van auto-immuunziekten, diabetes, borst- darm- en prostaatkanker en schizofrenie.

De Partij voor de Vrijheid wil dat het kabinet een landelijke voorlichtingscampagne begint om het publiek te wijzen op de positieve effecten van vitamine D. In de zorg kunnen miljoenen euro's worden bespaard als risicogroepen voldoende vitamine D krijgen. De Gezondheidsraad adviseerde recent dat deze groepen meer vitamine D moeten slikken.



Allochtone schoolkinderen zouden ook veel baat hebben bij vitamine D

Zeker de helft van de bejaarden en driekwart van de allochtonen hebben een gebrek aan vitamine D. Bij allochtonen komt dit vooral doordat zij de zon minder en weinig vette vis en zuivel gebruiken. Behandeling van het tekort heeft vaak spectaculaire resultaten, zegt dr.ir. Jos Wielders van het Meander Medisch Centrum in Amersfoort. Wielders

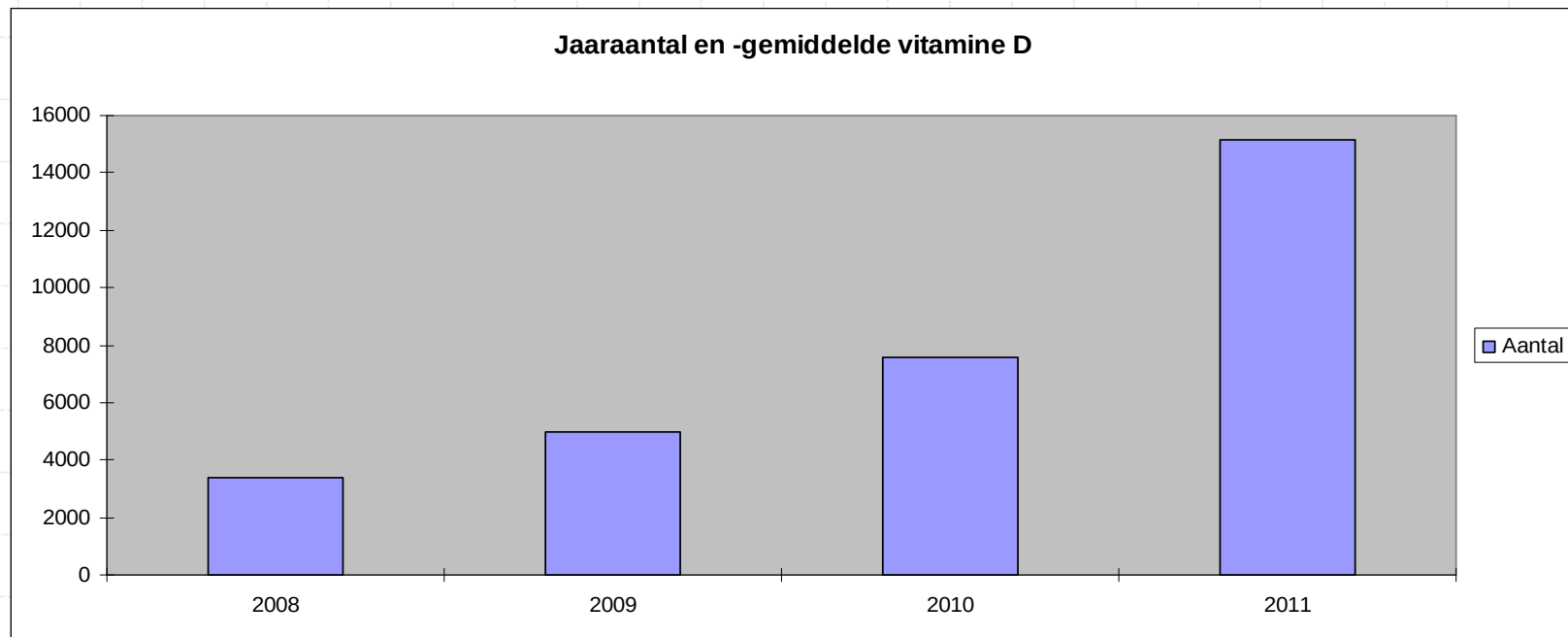
begrijpt niet dat veel huisartsen nog altijd sceptisch zijn. 'Hoeveel bewijzen hebben zij nog nodig?'

Een test om vitamine D-gebrek op te sporen kost 'een paar tientjes' en vitamine D-preparaten zijn goedkoop. Wielders: 'Als huisartsen de risicogroepen sneller testen, kun je uiteindelijk erg veel geld besparen.'

Een test om vitamine D-gebrek op te sporen kost 'een paar tientjes' en vitamine D-preparaten zijn goedkoop. Wielders: 'Als huisartsen de risicogroepen sneller testen, kun je uiteindelijk erg veel geld besparen.'

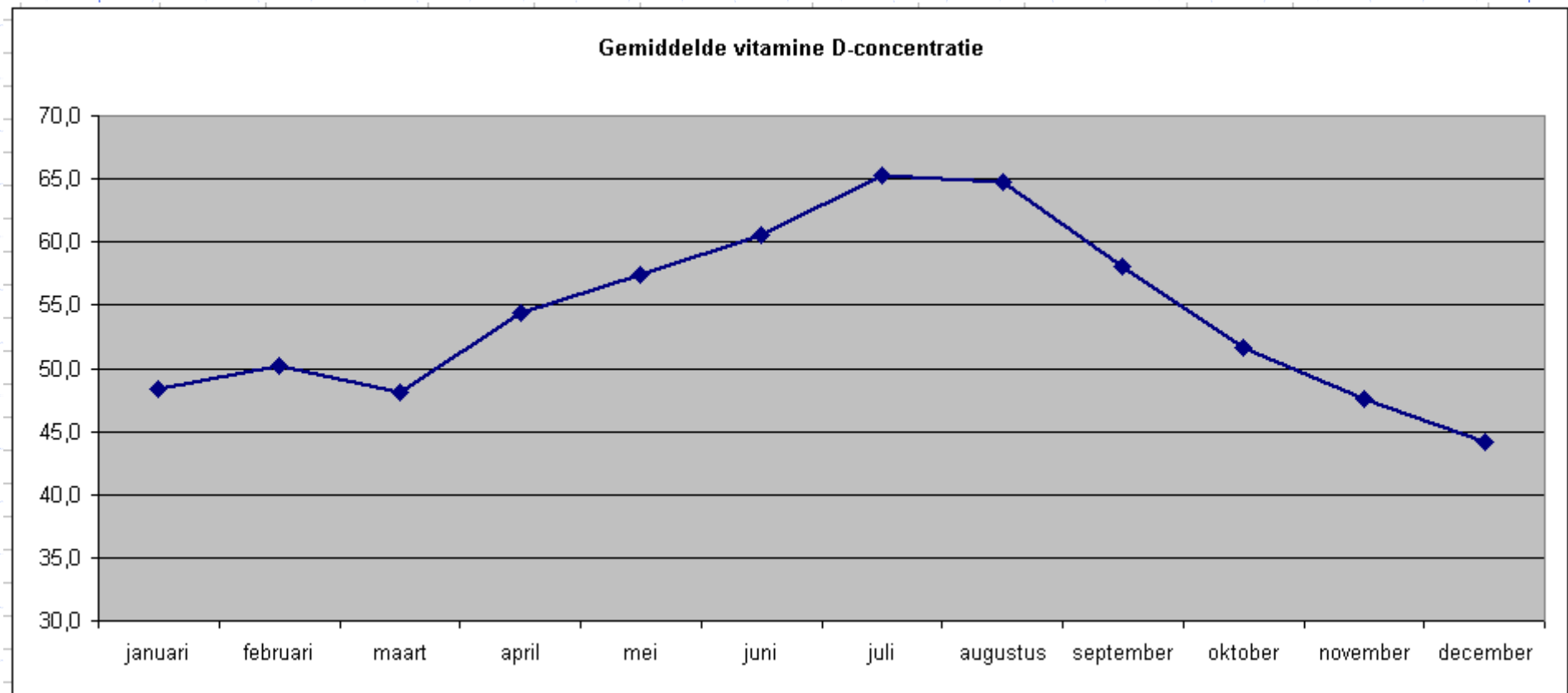
Elsevier, december 2008

Vitamine D-aanvragen



2011: jan-sept: 11000 aanvragen (extrapolatie 2011: 15000 vitamine D's)

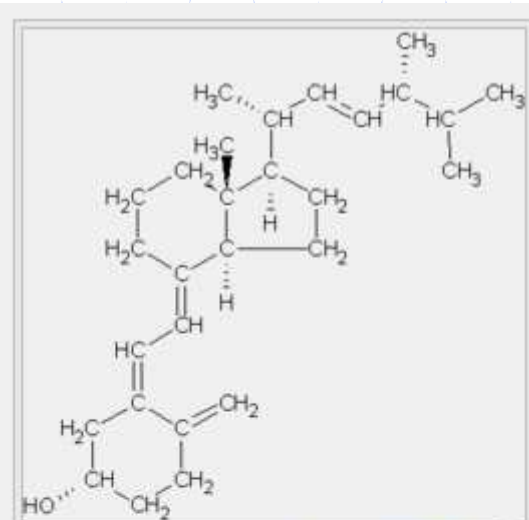
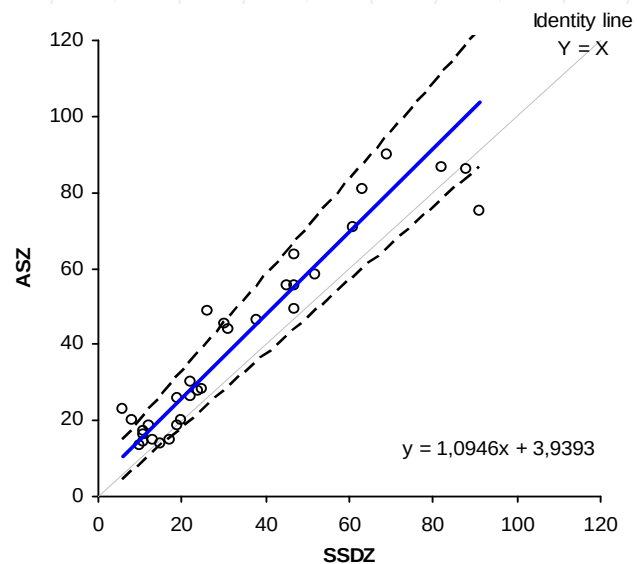
Vitamine D-aanvragen



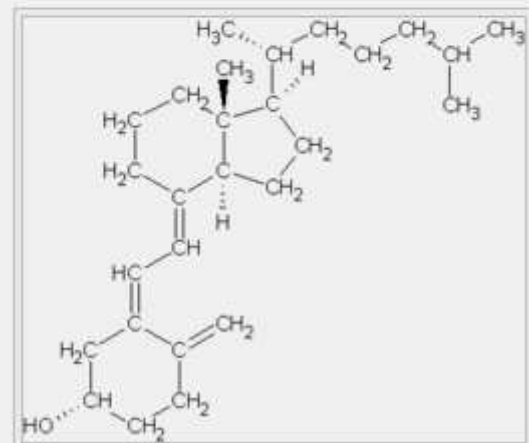
Methode GKCL

Historie:

SSDZ – HPLC - Liaison

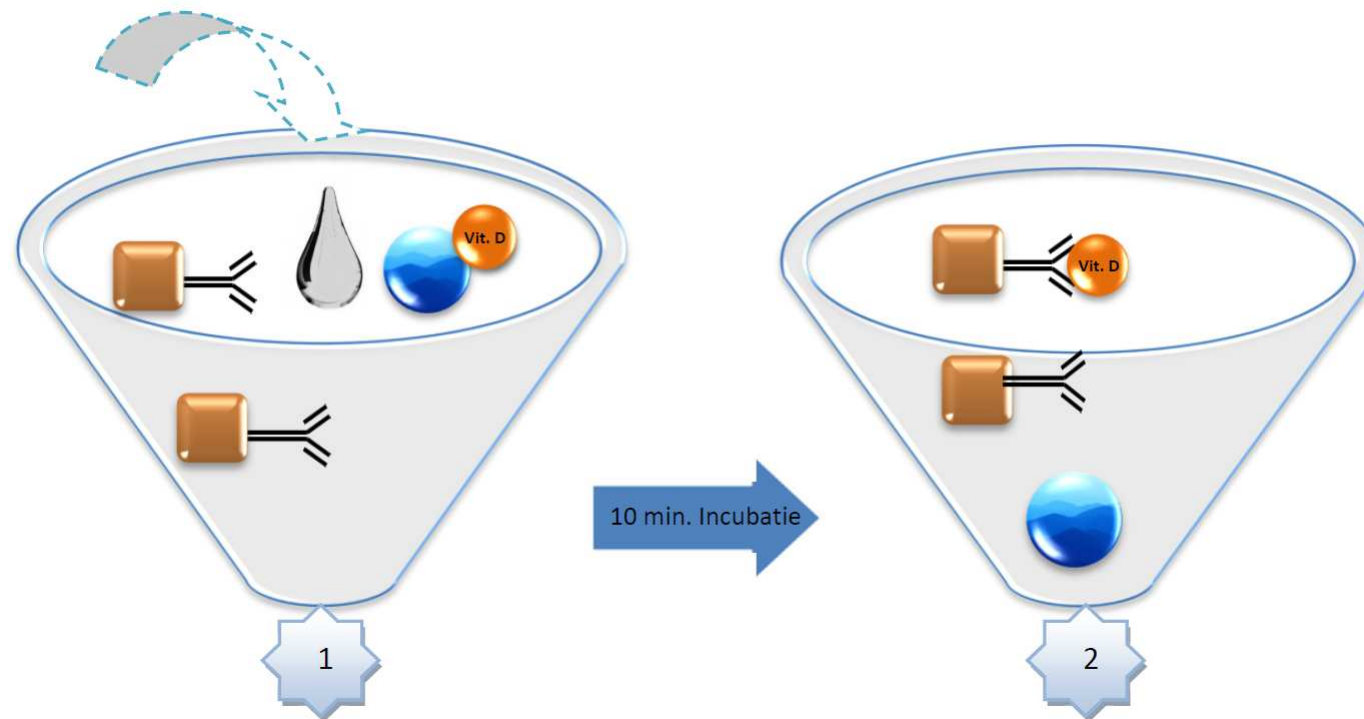


Vitamine D₂ (ergocalciferol) let op de **dubbele binding** en de extra methylgroep (in vergelijking met vitamine D₃)

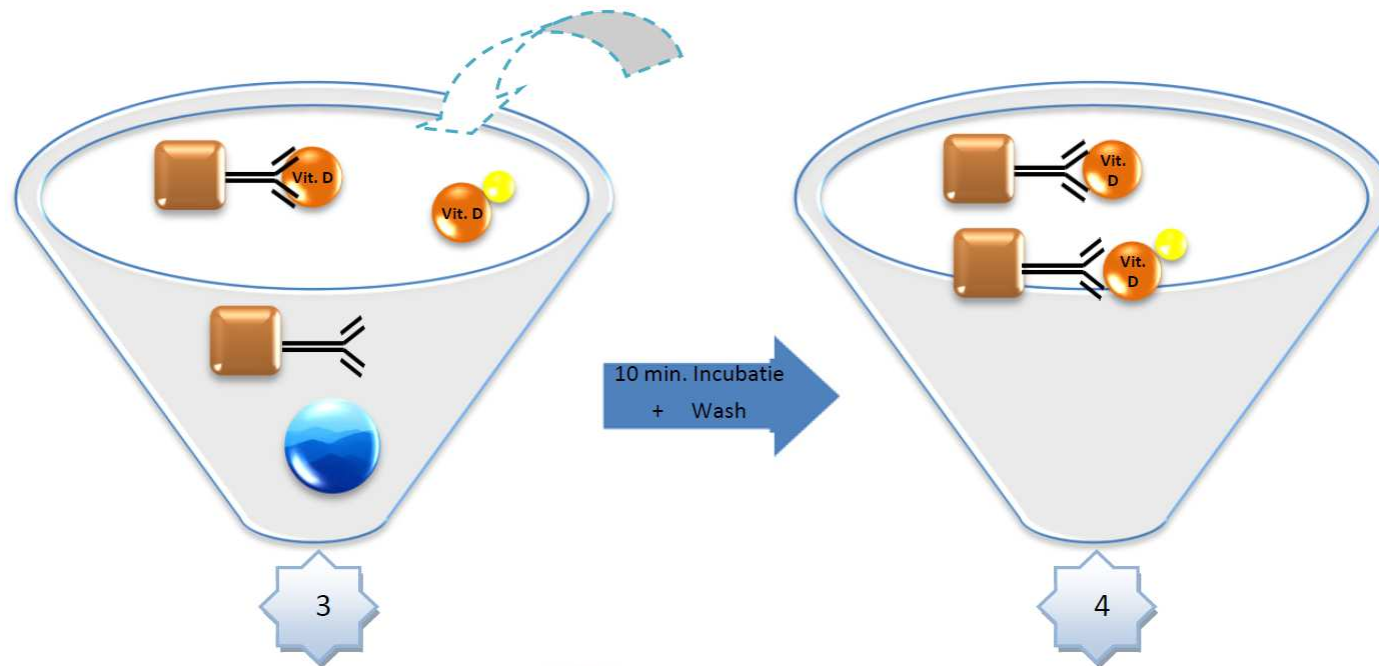


Vitamine D₃ (cholecalciferol),

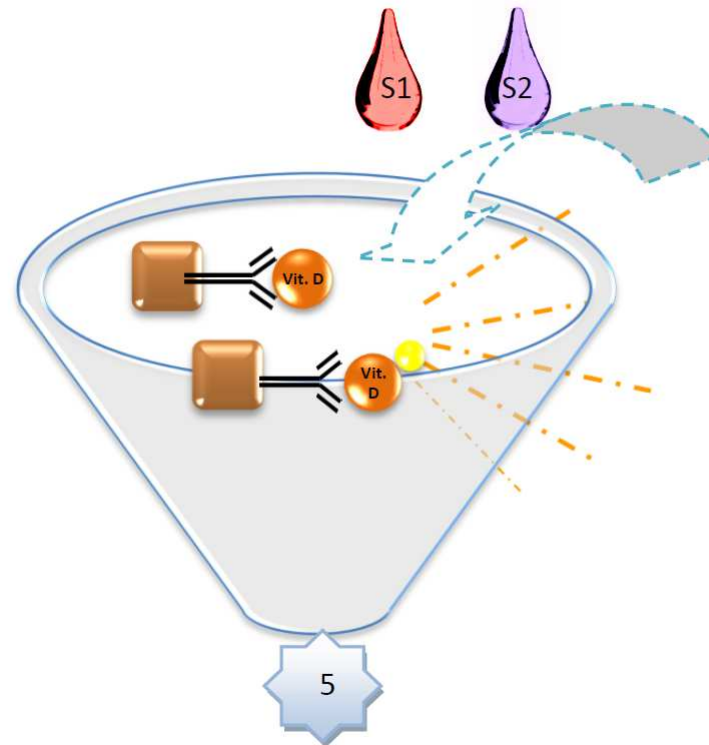
Methode GKCL



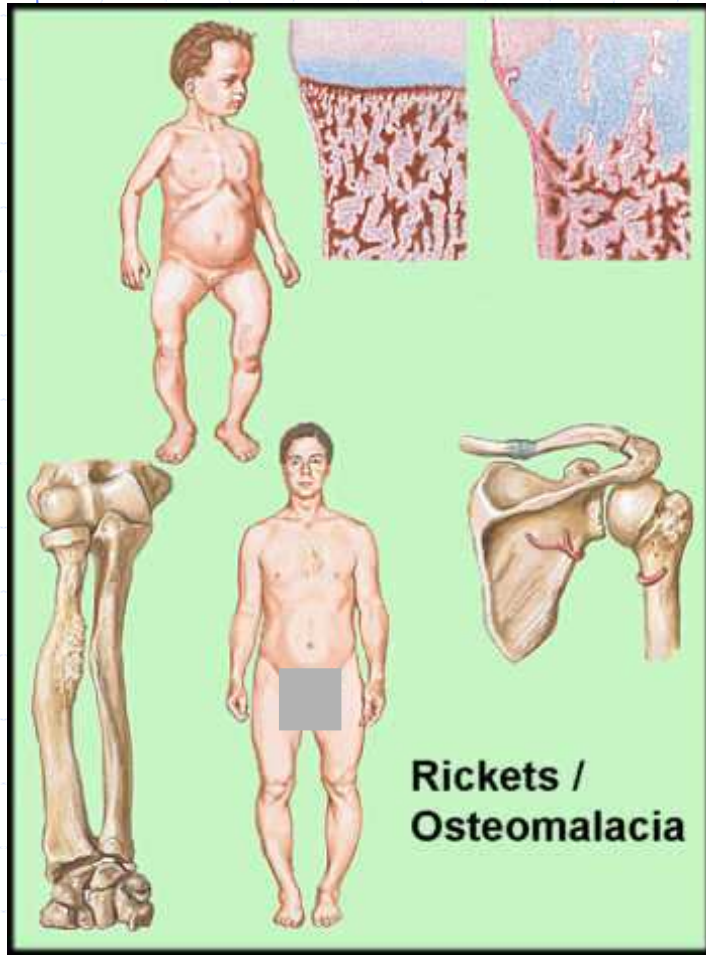
Methode GKCL



Methode GKCL



Klinische info

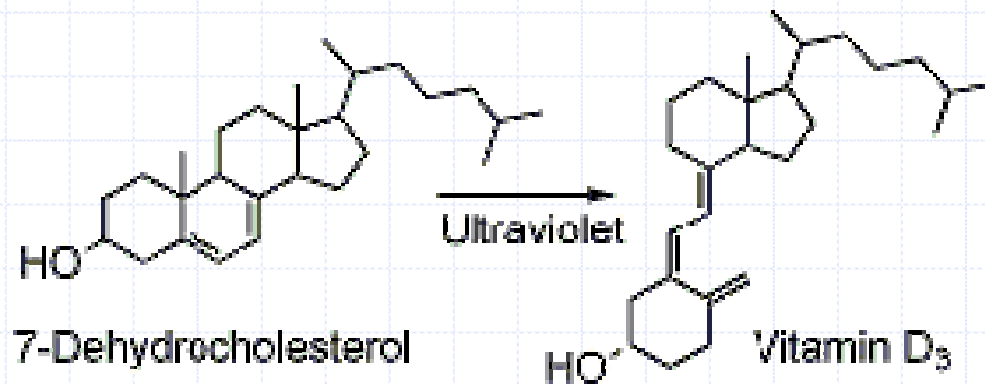


rachitis
“Engelse ziekte”

Wie weet wat de “Franse ziekte” is?

Klinische info

- ◆ 1882 levertraan effect op rachitis.
- ◆ 1919 – 1922 UV licht /zonlicht effect op rachitis.
- ◆ 1922 *Mc Callum*: levertraan na oxidatie herstelt geen nachtblindheid, wel rachitis.
- ◆ 1928 *Adolf Windaus* Nobelprijs voor Chemie



Klinische info



Londen 1935

Klinische info



De Roompot, 2011

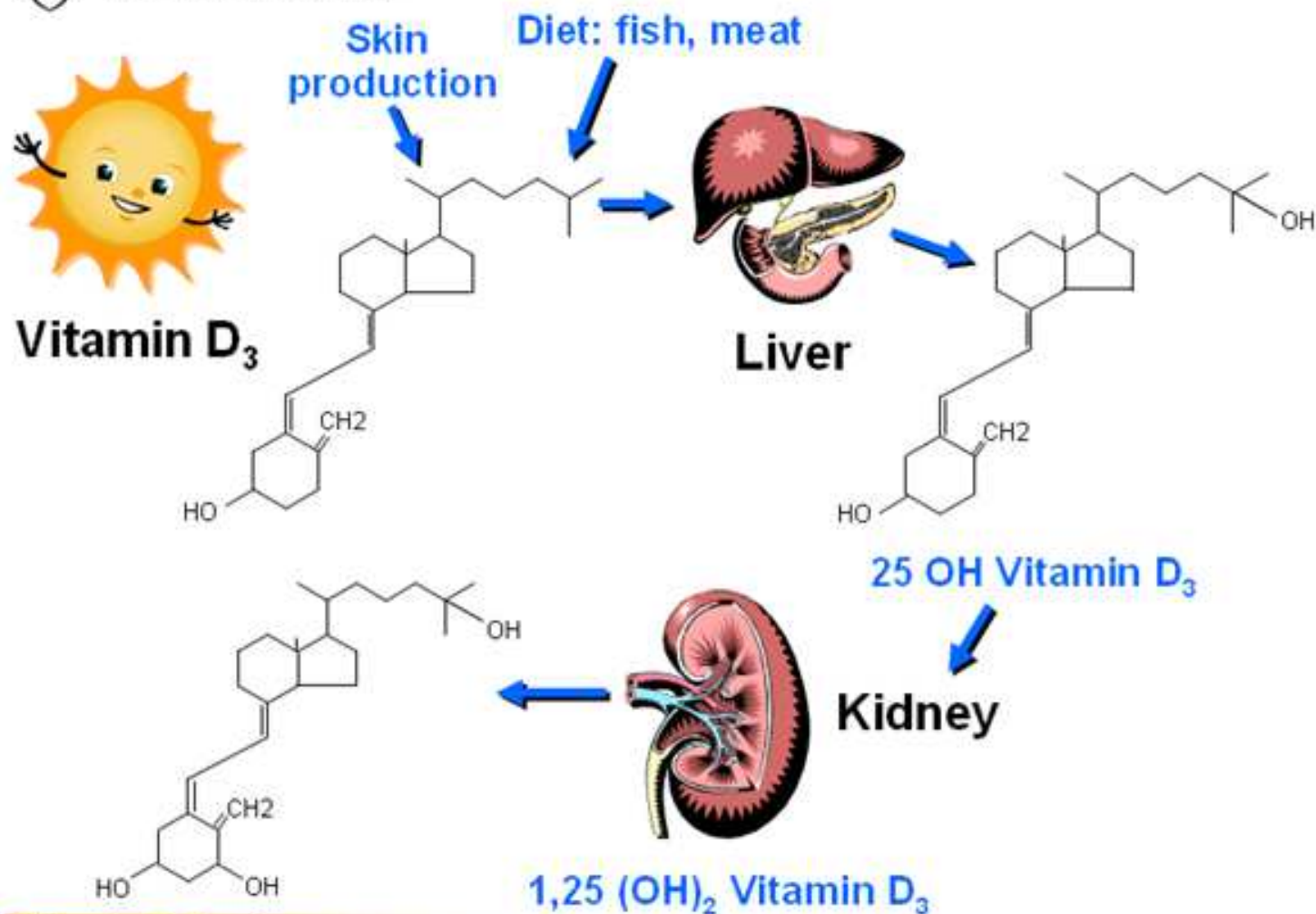
Klinische info

- ◆ Zonder toevoegde vitamine D : slechts 15%
- ◆ *Ergocalciferol* (vitamine D2)
Paddestoelen, Margarinebesluit 1961
- ◆ *Cholecalciferol* (vitamine D3)
Kaas, roomboter, kalfsvlees, eidooier, vette vis
(zalm, haring, meerval, paling, sardines, kabeljauw
, makreel en visolie (levertraan))

Klinische info

- ◆ De huid : 80-90 % van de beschikbare vitamine D.
- ◆ In Nederland in de winter is de huid géén bron van vit D.
- ◆ Winterspiegel is 20-40 nmol lager dan in de zomer (normaalwaarden 50-200 nmol/l).

Synthese

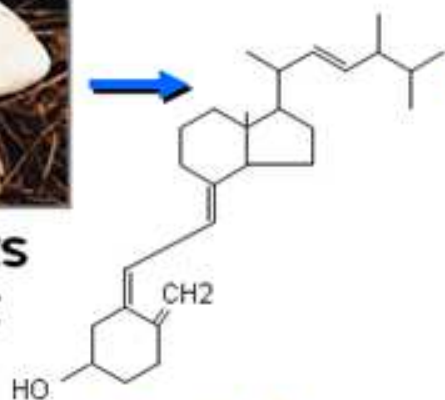


Vitamin D Testing

Synthese



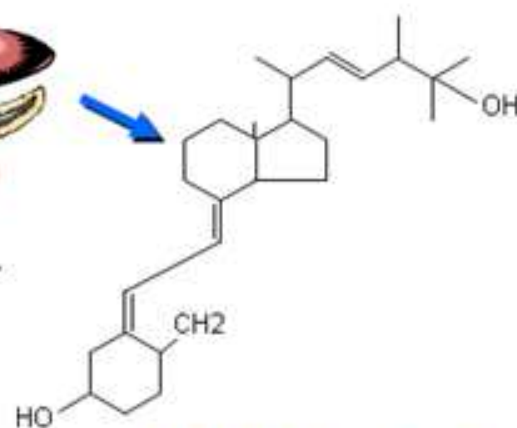
**Plants
Diet**



Vitamin D₂



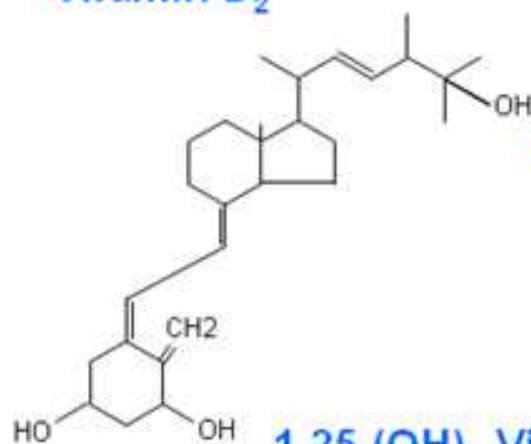
Liver



25 OH Vitamin D₂



Kidney

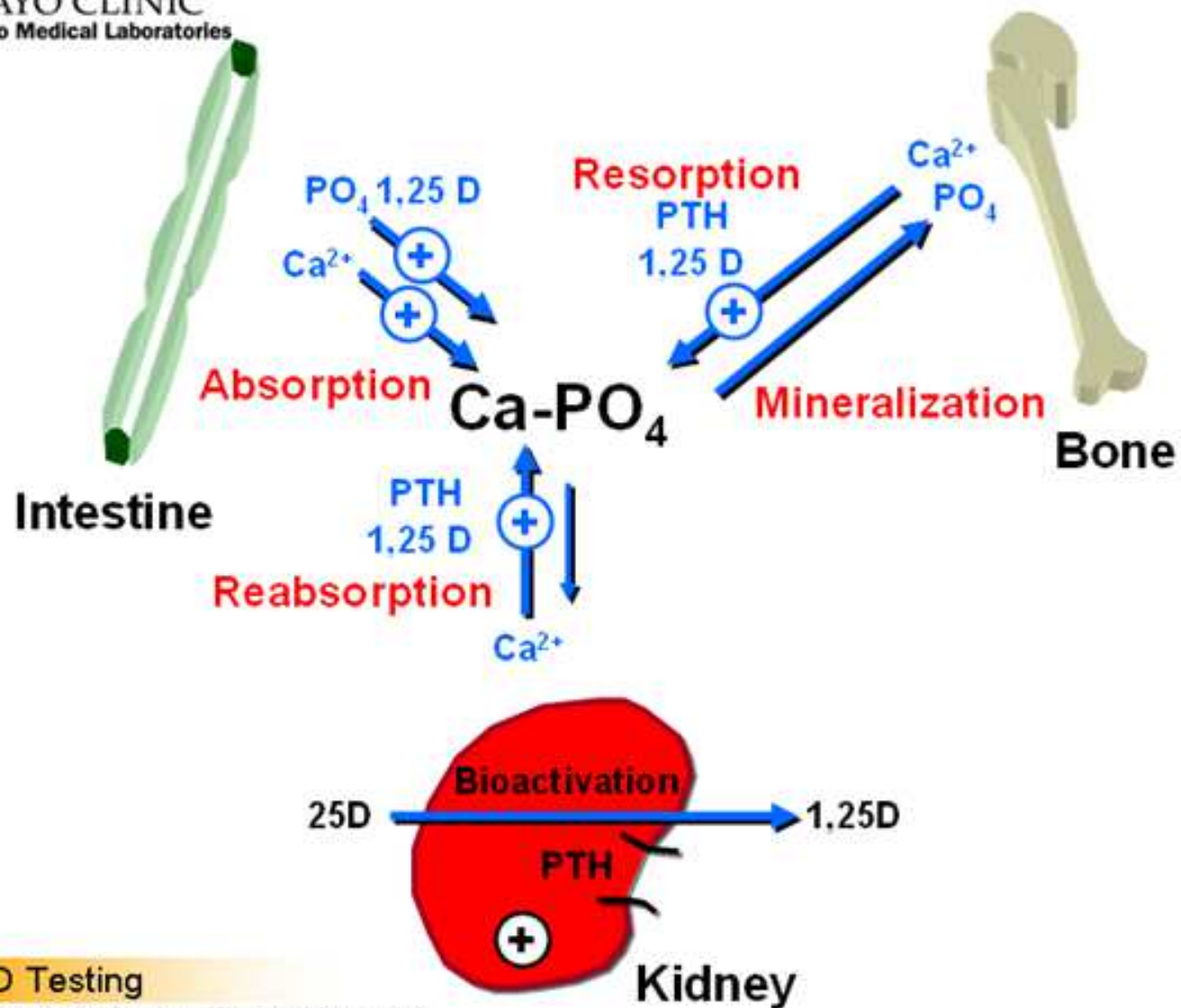


1,25 (OH)₂ Vitamin D₂

Vitamin D Testing

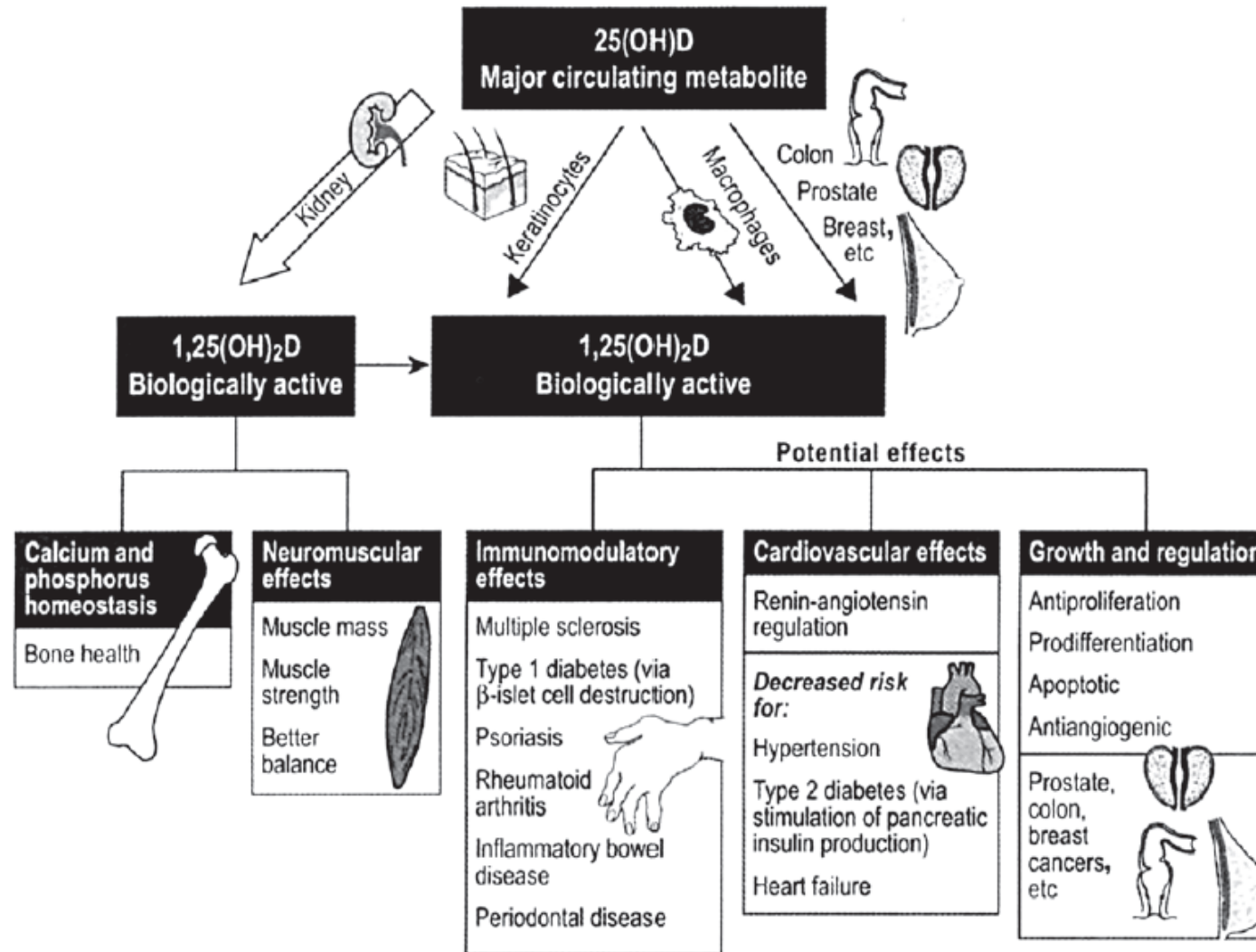
©2008 Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Acties



Vitamin D Testing

Acties



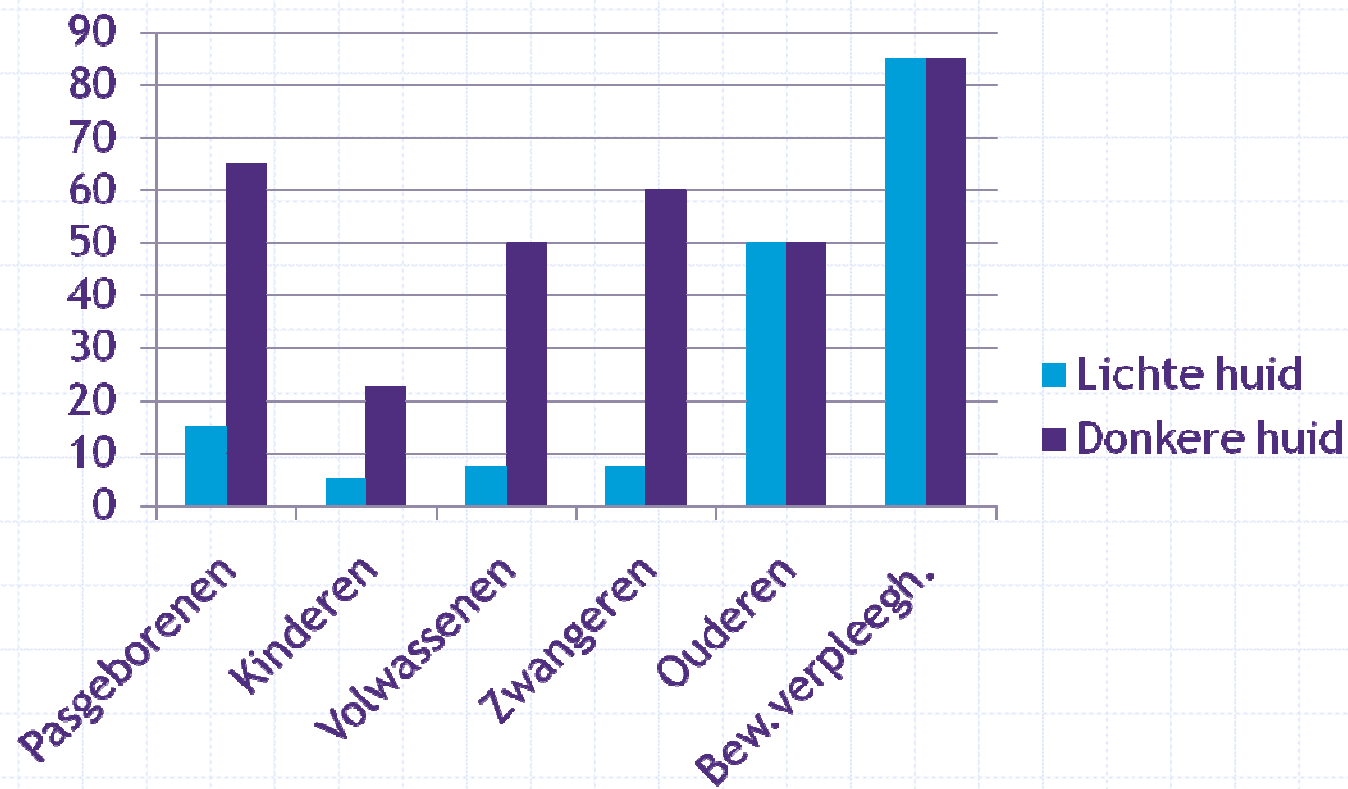
Nederland



Gezondheidsraad advies 2008



Nederland



Nederland

≥15 min./dag
met ontblote
armen en gezicht
in de zon

Gezonde voeding

Man 4-70 jr
Vrouw 4-50 jr

Lichte huid

Geen vit. D

Nederland

≥ 15 min./dag
met ontblote
armen en gezicht
in de zon

Gezonde voeding

Man 4-70 jr
Vrouw 4-50 jr

Lichte huid

Alle anderen 400-800^E vit. D

Conclusie

- ◆ Vitamine D-bepaling is populair en blijft stijgen!
- ◆ Veel aandacht voor deficiënties en dus screenen
- ◆ Huidige test meet totaal-vitamine D