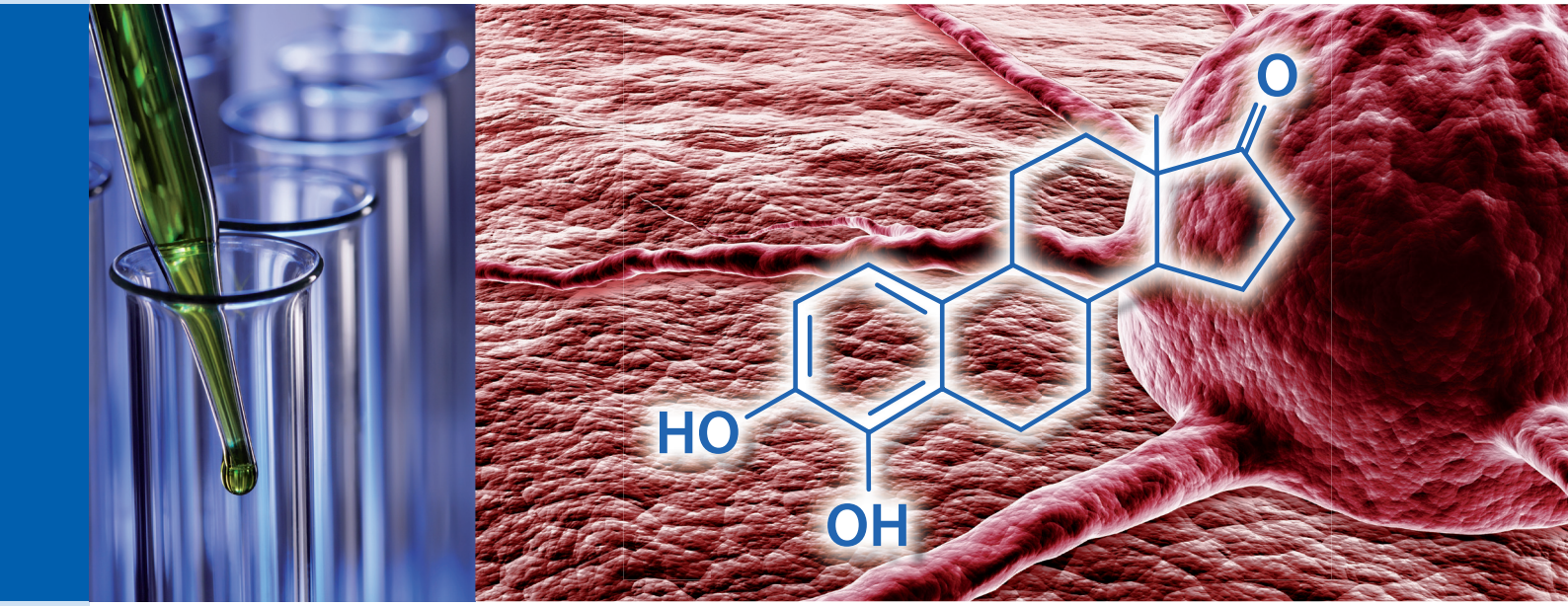
GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG

Estronex®

Diagnostik des Estrogenmetabolismus bei postmenopausalen Frauen



Fachinformation 0062

GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG

Bisher erschienene Fachinformationen:

- 3HT-Memory-Spot®
- 11-β-Hydroxy-Steroiddehydrogenase Typ-1
- ADMA
- Aktuelle Diagnostik renaler Störungen
- Allergo-Screen®-Konzept
- Aromatogramm
- AutoVACC-Oral-E.c.
- Biochemie der Entgiftung
- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
- Calprotectin
- Candida-Diagnostik
- Casomorphine und Gliadorphine
- Coenzym Q10
- Colostrum
- COMP
- CoproELISA™ Blastocystis
- Cortisol und Glukokortikoid-Sensitivität
- cPSA
- Cytokeratin-18-Fragmente
- Darmkrebs
- Depression – eine neuroinflammatorische Erkrankung
- Endotoxinämie
- Eosinophiles Protein X (EPX)
- Epstein-Barr-Virus-Infektion
- Ernährungsempfehlungen für eine FODMAP-arme Kost
- Erweiterte Prädiabetes-Diagnostik
- Estronex®
- Fibromyalgie
- Filaggrin-Genotyp
- Firmicutes-Bacteroidetes-Ratio
- Florastatus
- GastroPanel®
- Gesundes Haar
- Glukokortikoid-Reaktivität
- Glyphosat
- H2-Atemgasanalysen
- Hämopyrrolurie (HPU)
- Helicobacter-pylori-Infektionen
- Histaminintoleranz (HIT)
- Hormondiagnostik aus Speichel
- Immunmonitoring
- Individuelle und symptombezogene Allergiediagnostik
- Intestinale Parasitosen
- Intestinales Mikrobiom
- Intrazelluläres ATP
- IP-10
- Komplementäre antiphlogistische Therapie
- Komplementäre Onkologie
- Kurzkettige Fettsäuren
- L-Tryptophan im Stuhl
- Leaky-Gut-Syndrom
- Leberfunktionsstörungen
- LipoMun® Lipoproteinprofil
- Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)
- Matrix-GLA-Protein
- Mikronährstoffe
- Mukosaprotektive Flora
- Myeloperoxidase
- Neue Biomarker der Arteriosklerose
- Niacin (Vitamin B3)
- Nicht-Zöliakie-Weizensensitivität (NZWS)
- Nitrostress
- Nitrotyrosin-Tyrosin-Index
- NK-Zell-Aktivität
- Omega-3-Fettsäuren in der Prävention und Therapie von ADHS
- Omega-3-Fettsäuren in Schwangerschaft und Stillzeit
- Omega-3-Index
- Organix®-Dysbiose
- Oxidativer Stress
- p53-Autoantikörper in der Tumordiagnostik
- Pädiatrische Stuhldiagnostik
- Pantothensäure
- Porphyrine im Urin
- Präbiotika und sekundäre Pflanzenstoffe
- PräScreen Darm
- Pregnenolon
- Progesteron
- Progesteron-Metabolismus
- Prostata Health
- Psychosomatisch oder somatopsychisch?
- Pyruvat und Laktat
- Reizdarm
- reverse T3 Plus
- Säure-Basen-Regulation
- Schwermetallbelastungen
- Soforttyp-Unverträglichkeiten (BAT)
- Spurenelement Bor
- Statin-Intoleranz
- Störungen der Bauchspeicheldrüsenfunktion
- Stresshormone und Neurotransmitter
- T-cellspot® Yersinien
- Telomere
- Thiole
- Thymusreserve
- Titanimplantat-Unverträglichkeit
- TNF-α-Hemmtest
- Trinkwasseranalytik
- Vaginales Mikrobiom
- Vaginalstatus
- Virusbedingte Atemwegsinfektionen
- Vitamin D in der Tumorprävention
- Zecken-übertragbare Erkrankungen
- Zelluläre Immunologie

Aktuelle Fachinformationen unter www.ganzimmun.de/service/downloadcenter/

GANZIMMUN

Estronex®

Diagnostik des Estrogenmetabolismus bei postmenopausalen Frauen

Estrogene sind nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Karzinome assoziiert, sondern können als tatsächlich bekannte Ursachen von menschlichen Karzinomen eingestuft werden (National Toxicology Program 2000). Ein Hyperestrogenismus bei relativem oder absolutem Progesteronmangel begünstigt das Auftreten von Endometriumkarzinomen. Frühe Menarche, späte Menopause und Adipositas in der Postmenopause (Aromataseaktivität des Fettgewebes) sowie eine Hormonersatztherapie über 5 Jahre erhöhen signifikant das Mammakarzinomrisiko (Colditz 1998, Jefcoate et al. 2000, Reid et al. 1996, Collaborative group on hormonal factors in breast cancer 1997). Auch das Risiko für Ovarialkarzinome steigt nach 10-jähriger Estrogensubstitution auf mehr als das Doppelte an (Rodriguez et al. 2001).

Vor allem Metabolite des Estrogenstoffwechsels scheinen bei der Entstehung Estrogenabhängiger Tumorerkrankungen eine entscheidende Rolle zu spielen. Sogenannte Katechol-Estrogene (2-Hydroxy- und 4-Hydroxy-Estrogene) werden zu Chinonen weiter metabolisiert, die direkt mit der DNA reagieren können. Derartige DNA-Addukte der 4-Hydroxy-Estrogene führen zu Einzelstrangbrüchen oder Punktmutationen, die letztendlich eine Transformation in eine maligne Zelle hervorrufen können (Liehr 2001). 16α-Hydroxy-Estrogene hingegen erhöhen das Risiko für Tumorentstehung aufgrund einer erhöhten Mitoserate bei irreversibler Estrogenrezeptorbindung.

Die neuesten Forschungsergebnisse, veröffentlicht im Januar 2012 im Journal of National Cancer Institute, bestätigen in einer prospektiven Fallstudie an 277 an Brustkrebs erkrankten, postmenopausalen Frauen und 423 „matchted"* Kontrollen diese Aussagen. Zudem weisen sie darauf hin, dass das unkonjugierte 17β-Estradiol eine wichtigere Rolle spielt als bis jetzt angenommen (Fuhrman et al. 2012).

* „matched" bedeutet, dass die Kontrollgruppe passend zu den Testpersonen bezüglich Alter, Geschlecht oder anderen für die Studie wichtigen Kriterien ausgewählt wird.

Estrogenmetabolismus

Estrogene sind Steroidhormone mit 18 Kohlenstoffatomen. Sie werden aus Cholesterin über Androgenvorstufen in vielen einzelnen Schritten gebildet (Abb. 1, Seite 4). Bei postmenopausalen und adipösen Frauen entstehen Estrogene vermehrt auch in den Fett- und Muskelzellen unter Einwirkung der Aromatase (CYP19). Da sie nicht wasserlöslich sind, werden sie im Blut weitestgehend an Globuline (Sexualhormonbindendes Globulin = SHBG zu 37 %) und an Albumin (61 %) gebunden transportiert, während nur 1-2 % frei zirkulieren.

Eine prämenopausale Frau produziert zyklusabhängig täglich zwischen 30 und 300 µg Estradiol (E2). Der überwiegende Anteil des Estradiols wird zu Estron (E1) oder v. a. in der Schwangerschaft zu Estriol (E3) umgewandelt.

Die Inaktivierung der Estradiolmetabolite erfolgt hauptsächlich in der Leber über Hydroxylierung (Cytochrom P450 3A4), Sulfatierung (Sulfatase, Sulfotransferase), Methylierung (Catechol-O-Methyltransferase) oder Glucuronidierung (Glucuronyltransferasen) zu wasserlöslichen Stoffwechselprodukten, die renal oder biliär ausgeschieden werden.

Männer produzieren täglich ca. 20-50 µg Estradiol gleichbleibend bis ins hohe Alter. Im Vergleich zu fertilen Männern wird bei subfertilen Männern häufig ein zu niedriger Estradiolspiegel gemessen. Postuliert wird der lebenslange Einfluss von Estrogen auf die Gonadotropinsekretion des Mannes und damit auf die Balance zwischen Estrogenen und Androgenen.

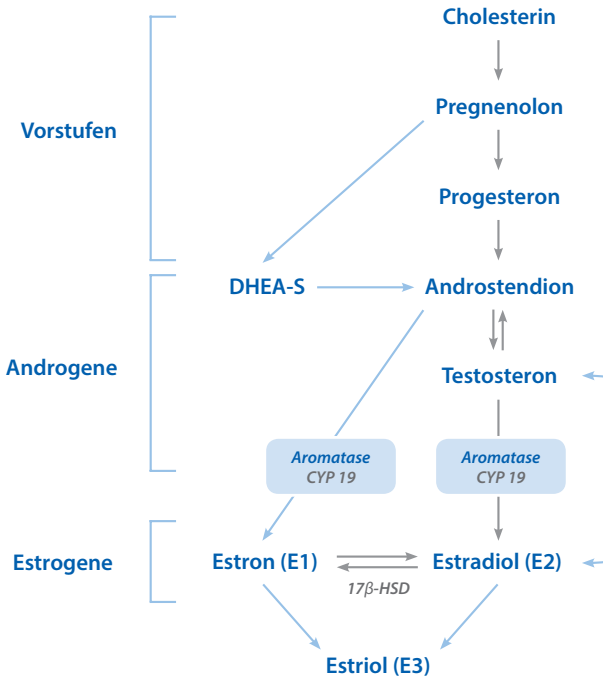


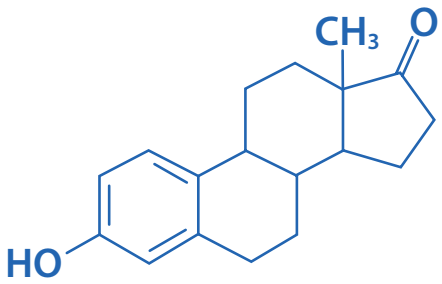
Abb. 1: Estrogene und deren Vorstufen

Estrogenmetabolite

Estrogenmetabolite unterscheiden sich in Hinblick auf ihre biochemischen Eigenschaften in protektiv und potenziell mitogen/mutagen wirkende Metaboliten.

Estron (E1)

Estron (E1) entsteht direkt aus Estradiol (E2) über 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17ß-HSD) oder aus Androstendion über die Aromatase (CYP19). Wird Estron an verschiedenen Positionen über Cytochrom P450-Varianten hydroxyliert, entstehen unter anderem C2-, C4- oder C16-α-Hydroxy-Estrone, die sich durch unterschiedliche biologische Eigenschaften auszeichnen und auch als Katecholestrogene bezeichnet werden.



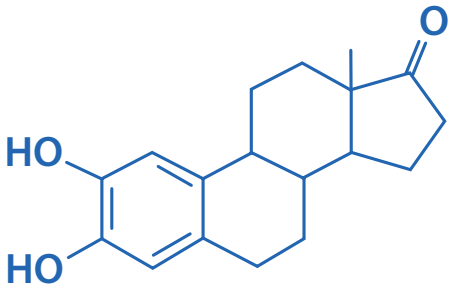
Estron

Protektiv wirkende Metaboliten

2-Hydroxy-Estron (2-OH-E1)

2-Hydroxy-Estrogene besitzen nur eine geringe Bindungsaffinität zum peripheren Estrogenrezeptor und haben somit nur einen schwach Estrogenen Effekt. Sie wirken antiproliferativ, indem sie die mitogene Aktivität des Estradiols senken. In Studien wurde belegt, dass eine hohe Hydroxylierungsrate von Estradiol zu 2-Hydroxy-Estron (80-85 %) und 2-Hydroxy-Estradiol mit einer Senkung der Häufigkeit estrogenabhängiger Tumore assoziiert ist.

Die 2-Hydroxylierung des Estradiols wird in der Leber, v.a. von dem Enzym CYP1A1 (CYP = Cytochrom P450), katalysiert. Dieses kann durch diätetische Maßnahmen, z. B. Indol-3-Carbinol, das besonders hoch konzentriert in Brokkoli vorkommt, induziert werden.
Bei Frauen mit einem veränderten Metabolismus aufgrund eines Msp1-Genpolymorphismus im CYP1A1-Gen kommt es nach Gabe von Indol-3-Carbinol zu keinem signifikanten Anstieg des 2-Hydroxy-Estrons, so dass in diesem Fall ein erhöhtes Risiko für Estrogenabhängige Tumoren besteht.



2-Hydroxy-Estron

Info

2-OH-E1

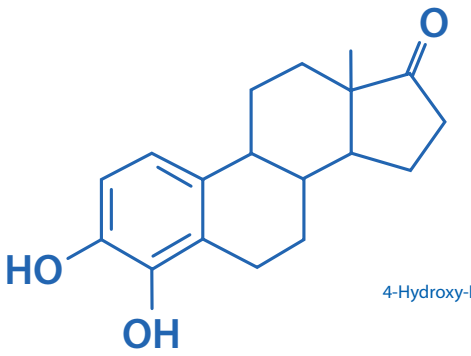
- geringe Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor; daher nur schwach östrogenagonistischer Effekt
- wirkt antiproliferativ
- 2-Hydroxylierung ist durch diätetische Maßnahmen induzierbar, z. B. durch Brokkoli

Tumor-begünstigende Metaboliten

4-Hydroxy-Estron (4-OH-E1)

4-Hydroxy-Estron wird v. a. über die CYP1B1 in den extrahepatischen Organen (Mamma, Ovarien, Niere, Prostata, Uterus und Plazenta) aus Estradiol oder Estron gebildet. Ein CYP1B1-Polymorphismus kann zu einem erheblichen lokalen Anstieg des 4-Estrons, z. B. in Mammagewebe, führen.

Ähnlich wie 16α-Hydroxy-Estron (16α-OH-E1) gehört das 4-Hydroxy-Estron (4-OH-E1) zu den potentiell karzinogenen Estrogenmetaboliten. Es besitzt zum einen eine Estrogenagonistische Wirkung am Rezeptor mit der Folge der Steigerung der Mitoserate und ist in Form eines Chinonkonjugats in der Lage, direkt mit der DNA zu reagieren.



4-Hydroxy-Estron

Im Gegensatz zu den Chinonkonjugaten des 2-Hydroxy-Estrons, welche wenig mutagene, stabile DNA-Addukte bilden, entstehen aus den Chinonkonjugaten des 4-Hydroxy-Estrons instabile, depurinisierende DNA-Addukte. Diese können zu irreparablen Mutationen führen, die sich im Sinne einer Tumorinitiation auswirken können. Aufgrund dieser Wirkungen ist das 4-Hydroxy-Estron als das potentiell gefährlichste Estrogenstoffwechselprodukt anzusehen.

Im Mammakarzinomgewebe wurden deutlich höhere Werte von 4-Hydroxy-Estron als von 2-Hydroxy-Estron gemessen. Im Gegensatz dazu war das Verhältnis in gesundem Brustgewebe annähernd gleich. (Liehr JG und Ricci, 1996). Studien von Cavalieri et al. und Zahid et al. belegen, dass spezifische Antioxidantien wie Resveratrol und N-Acetylcystein die Oxidation von Katechol-Estrogenen zu Chinonen blockieren und somit die potenzielle Mutagenität der 4-Hydroxy-Estrogene durchbrochen werden kann.

16α-Hydroxy-Estron (16α-OH-E1)

16α-Hydroxy-Estron ist ein Metabolit mit starker estrogenagonistischer Wirkung. Die geringe Bindungsaffinität des 16α-OH-E1 zum Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG) ermöglicht ein schnelles Eindringen ins Zielgewebe.

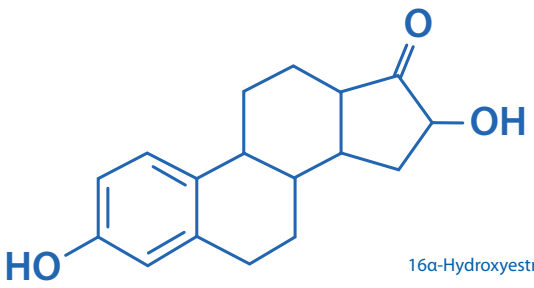
16α-OH-Estrogene sind in der Lage, kovalent an den Estrogenrezeptor, an nukleäre histonische Proteine und an die DNA zu binden. Die irreversible Bindung an den Estrogenrezeptor verursacht einen lang anhaltenden Effekt, d.h. eine persistierende DNA-Stimulation mit der Gefahr über eine erhöhte Mitoserate verstärkt Mutationen zu erzeugen. Hierfür spricht die erhöhte Induktion von DNA-Reparaturmechanismen durch 16α-OH-Estrogen.

Bei Frauen mit Mammakarzinom sowie bei Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko konnte eine verstärkte Bindung von 16α-OH-Estrogenen an den Estrogenrezeptor nachgewiesen werden.

Info

4-OH-E1

- östrogenagonistische Wirkung
- positive Korrelation zum Mammakarzinom
- kann über ein Chinonkonjugat direkt mit der DNA reagieren und Mutationen auslösen
- Resveratrol (z. B. enthalten in der Haut blauer Trauben, in Erdnüssen und Himbeeren) und N-Acetylcystein blockieren die Oxidation von Katecholöstrogenen zu Chinonen



16α-Hydroxyestron

Info

16α-OH-E1

- östrogenagonistische Wirkung
- positive Korrelation zum Mammakarzinom
- irreversible Bindung an den Östrogenrezeptor
- verursacht lang anhaltenden Effekt

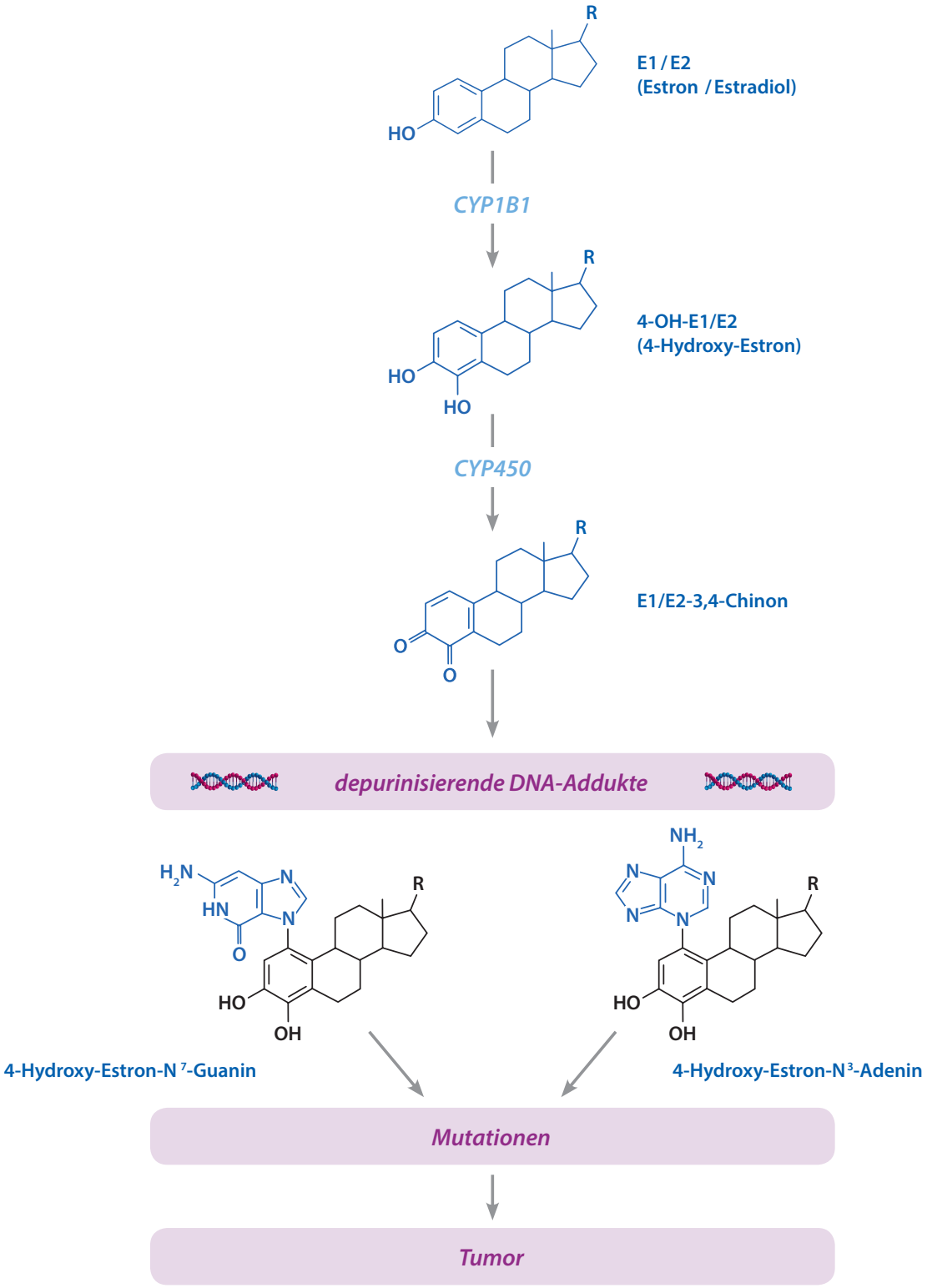


Abb. 2: 4-OHE1/E2-DNA-Addukte

2-/16α-OH-E1-Ratio

Mit der Bestimmung der Metabolite 2-Hydroxy-Estron und 16α-Hydroxy-Estron und deren Ratio können Aussagen über Veränderungen im Estrogenstoffwechsel getroffen werden.

Studien belegen, dass es einen inversen (umgekehrt proportionalen) Zusammenhang zwischen der Höhe der Estrogenratio und dem relativen Brustkrebsrisiko bei Frauen gibt.

Postmenopausale Frauen mit der höchsten 2-/16α-Estrogen-Ratio hatten im Schnitt ein 30% niedrigeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Prämenopausale Frauen, die an Brustkrebs erkrankt waren, hatten eine niedrigere 2-/16α-OH-E1-Ratio und einen höheren Anteil an 16α-OH-E1 als gesunde Frauen.

Die individuelle 2-/16α-Estrogen-Ratio einer Frau ist nicht ausschließlich genetisch determiniert. Eine Vielzahl von diätetischen Maßnahmen und Lebensstilfaktoren können die 2-Hydroxylierung der Estrogene durch die Induktion des CYP1A1-Gens beeinflussen und so einen Anstieg der 2-/16α-OH-E1-Ratio bewirken. Dies kann zu einem Absinken des Langzeitrisikos führen.

Positive Wirkungen wird vor allem Indol-3-Carbinol zugeschrieben, einem Bestandteil von Kreuzblütlergewächsen wie Brokkoli, Kohl oder Rosenkohl. 1-2 Mahlzeiten pro Tag mit diesen Gemüsen können das Brustkrebsrisiko signifikant senken. Indole können den programmierten Zelltod (Apoptose) induzieren - ein Vorgang, der bei Tumorzellen gehemmt ist. Auch durch Leinsamen und Sojaproteine lässt sich die 2-/16α-OH-E1-Ratio verbessern. Ähnliches gilt für die Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaenolsäure (EPA) und Docosahexaenolsäure (DHA) aus Fisch.

Info

2-/16α-OH-E1-Ratio

- erlaubt eine Aussage über Veränderungen im Estrogenstoffwechsel
- inverser Zusammenhang zwischen Höhe der Ratio und dem relativen Brustkrebsrisiko bei Frauen
- nicht nur genetisch determiniert
- durch diätetische Maßnahmen positiv zu beeinflussen
- je höher, desto besser
- Eine erhöhte Estrogenratio geht mit einer schlechteren Prognose bei Männern mit Prostatakarzinom einher.

Info

Indikationen zur Bestimmung der 2-/16α-OH-E1-Ratio

- Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades (Mutter, Schwester)
- Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie über einen längeren Zeitraum
- Übergewicht

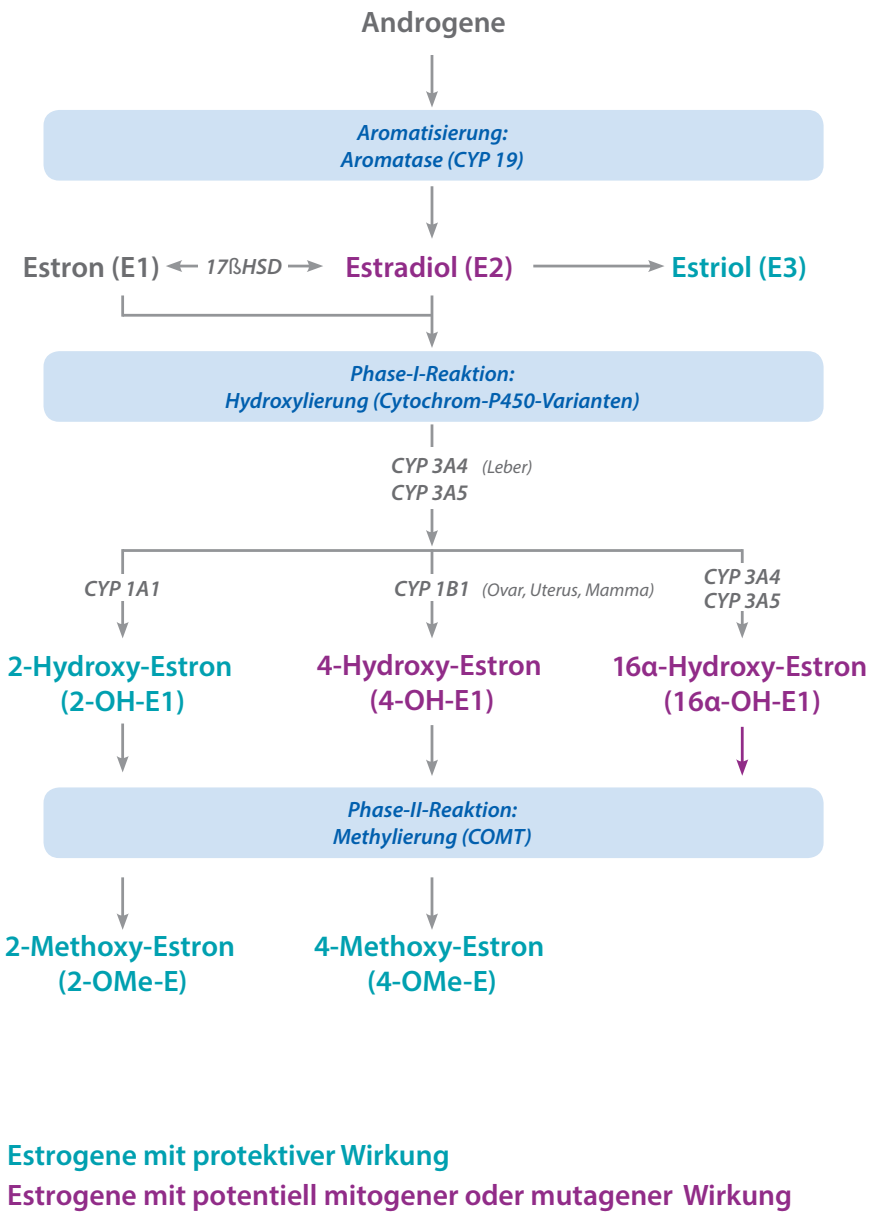


Abb. 3: Steroidhormon-Metabolismus: Estrogene und Estrogenmetaboliten

Methylierungsaktivität von Estrogenmetaboliten

Die Hydroxylierung ist nur die erste Stufe der Inaktivierung der Estrogene. Nach dieser sogenannten Phase-I-Reaktion können zusätzliche Umwandlungen in Form entsprechender Phase-II-Reaktionen (s. Abb. 3, Seite 9) erfolgen, die die Wasserlöslichkeit und damit die Exkretionsfähigkeit weiter erhöhen. So katalysiert beispielsweise die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) die Methylierung an der zuvor generierten OH-Gruppe, durch die eine stark polare Methoxygruppe entsteht.

Durch Inhibition der COMT wurde in Studien die Bildung der Methoxy-Estrogene reduziert: Es kam zu einem Anstieg der Katechol-Estrogene und der Katechol-Estrogenchinone. Zudem wurden mehr DNA-Addukte nachgewiesen. Eine Ratio, die methylierte Estrone in Relation zu den entsprechenden hydroxylierten Estronen setzt, kann als ein Marker der Methylierungsaktivität der COMT eingesetzt werden (Yang et al. 2009, Gaikwad et al. 2008).

Die Methylierungsprodukte der 2-OH-E1, 2-OH-E2 und 4-OH-E1: 2-Methoxy-Estrogene (2-OMe-E1, 2-OMe-E2) und 4-Methoxy-Estron (4-OMe-E1) sind bei Patienten mit Brustkrebs durchschnittlich in geringeren Konzentrationen nachweisbar und damit im Umkehrschluss in hohen Konzentrationen als günstig anzusehen. Dass 2-Methoxy-Estradiol protektiv wirkt, indem es die Proliferation von vielen humanen Karzinomzelllinien hemmt, als potenter Angiogeneseinhibitor angesehen wird und somit das Tumorwachstum blockiert, untermauert diese Annahme (Day et al. 2003).

Info

Methylierungsaktivität

- Die Methylierung von Estrogenmetaboliten führt zu deren Inaktivierung und Ausscheidung.
- Der Mittelwert der Quotienten aus 2-OMe-E1 und 2-OH-E1 sowie 4-OMe-E1 und 4-OH-E1 gilt als Marker der COMT.
- je höher, desto günstiger

Estrogenwirkung in der Übersicht

Karzinogene sind Stoffe, die in der Lage sind, das Erbgut der Zelle (Mutagenität) im Sinne der Tumorinitiation zu verändern und die Zellproliferation (Mitogenität) im Sinne der Tumorpromotion zugleich zu fördern. Wie aus der auf Seite 11 angeführten Tabelle ersichtlich wird, trifft das auf einzelne Östrogenmetabolite zu.

Die Messung des gesamten Estrogenmetabolismus eignet sich dazu, potentiell karzinogene und protektive Estrogene in Relation zu setzen, abzubilden und somit das individuelle, potentielle Risiko besser einzuschätzen.

Die Beurteilung des Estrogenmetabolismus soll dennoch nicht dazu dienen, eine gesicherte Prognose über eine zukünftige Krebserkrankung zu erstellen. Vielmehr soll der Therapeut darin unterstützt werden, mögliche Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen und gemeinsam mit dem Patienten Strategien zu entwickeln, die zur Minimierung von Risiken führen.

Östrogene	an der DNA von rezeptor-freien Zellen (mutagen)	peripher am Rezeptor (proliferativ, mitogen)	protektiv
2-Hydroxy-E1	-	-	+
4-Hydroxy-E1	+ (als Chinon)	+	
16α-Hydroxy-E1		++	
2-Methoxy-E1			+
2-Methoxy-E2			+
4-Methoxy-E1			+
	↓ Tumorinitialisierung	↓ Tumorpromotion	

Tab. 1: Estrogen-Wirkung in der Übersicht

Therapieempfehlungen

- Nahrungsergänzung mit Indol-3-Carbinol-haltigem Gemüse
- Ergänzung der Nahrung mit Antioxidantien, Fisch oder Fischöl, Leinsamen und Kohlgemüse wie z. B. Brokkoli oder Rosenkohl, Sojaproteinen
- sportliche Betätigung
- Gewichtsreduzierung bei Übergewicht, v. a. in der Postmenopause
- Einschränkung des Alkoholkonsums

Abb. 4: Musterbefund „Estronex®“, Seite 1

GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG

Test, Anna	
geb. 12.10.1953 w	
Barcode 42153641	
Labornummer 1703102283	
Probenabnahme am 10.03.2017	
Probeneingang am 10.03.2017 14:04	
Ausgang am 10.03.2017	

GANZIMMUN AG - Hans-Böckler-Straße 109 - 55128 Mainz

Praxis
Dr. med. Hugo Muster
Allgemeinmedizin
Adresse 4
Hans-Böckler-Str. 109

55128 Mainz

Laborärztlicher Befundbericht

Endbefund, Seite 1 von 4

DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13147-01-00

Benötigtes Untersuchungsmaterial: Urin

Untersuchung	Ergebnis	Vorwert	Referenzbereich/ Nachweisgrenze
Klinische Chemie			
Kreatinin (Urin)	0,42 g/l	0,35	0,25 - 2,0
		Bitte beachten Sie den geänderten Normbereich.	
Endokrinologie			
Estron (E1)	0,7 µg/g Kreatinin	145,7	2,08 - 20,33
Protektiv wirkende Metabolite:			
2-Hydroxy-Estron (2-OHE1)	1,1 µg/g Kreatinin	58,6	0,74 - 13,63
2-Methoxy-Estron (2-MeOE1)	0,7 µg/g Kreatinin	0,9	0,29 - 2,97
4-Methoxy-Estron (4-MeOE1)	0,9 µg/g Kreatinin	1,1	0,27 - 1,87
Metabolite mit potentiell negativer Wirkung:			
16-Hydroxy-Estron (16a-OHE1)	2,4 µg/g Kreatinin	48,6	0,84 - 7,04
4-Hydroxy-Estron (4-OHE1)	1,1 µg/g Kreatinin	16,3	< 9,13
Metaboliten-Ratios:			
2-Hydroxy-Estron/16-Hydroxy-Estron Ratio	0,46 Ratio	1,21	> 0,46

GANZIMMUN AG Hans-Böckler-Straße 109 55128 Mainz
T. + 49 (0) 6131 - 7205-0 F. + 49 (0) 6131 - 7205-100 info@ganzimmun.de www.ganzimmun.de

Abb. 5: Musterbefund „Estronex®", Seite 2

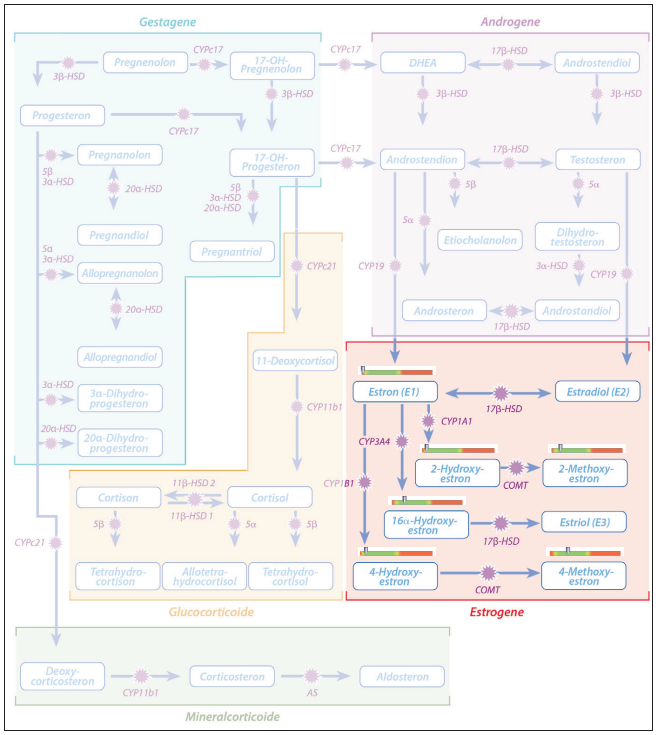
Gesamtbeurteilung

Übersicht Endokrinologie:

Die Dysbalance von Estrogenen und Ihren Metaboliten birgt ein potentielles Risiko für die Entwicklung estrogenabhängiger Krankheiten wie z.B. Brustkrebs. Die Beurteilung des Estrogen-Metabolismus dient nicht dazu, eine gesicherte Prognose über eine zukünftige Krebserkrankung zu erstellen. Vielmehr soll der Therapeut darin unterstützt werden, mögliche Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen und gemeinsam mit dem Patienten Strategien zu entwickeln, die zur Minimierung von Risiken führen.

- Eine normale bis erhöhte Methylierungsaktivität spricht für eine suffiziente Aktivität des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und die damit verbundene Inaktivierung und Ausscheidung von Estrogenmetaboliten.
- Die 2/16α-OH-E1-Ratio erlaubt eine Aussage über Veränderungen im Estrogen-Stoffwechsel. Eine möglichst hohe 2/16α-OH-E1-Ratio kann das Risiko senken, estrogenabhängige Erkrankungen (z.B. Brustkrebs) zu entwickeln.

Endokrinologie - Befundinterpretation



Legende

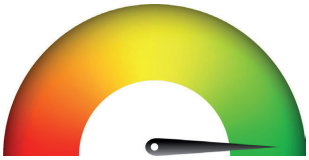
CYPc17	17-α-Hydroxylase
17,20 Lyase	17,20 Desmolase
17β-HSD	17-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase
3β-HSD	3-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase
CYPc21	21-Hydroxylase
5α	5-α-Reduktase
5β	5-β-Reduktase
CYP11b1	11-β-Hydroxylase
CYP19	Aromatase
11β-HSD	11-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase
CYP1A1	Cytochrom P450 1A1 (CYP1A1)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)
CYP1B1	Cytochrom P450 1B1 (CYP1B1)
COMT	Katechol-O-Methyl-Transferase
AS	Aldosteron-Synthase
3α-HSD	3-α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase
20α-HSD	20-α-Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Abb. 6: Musterbefund „Estronex®“, Seite 3

GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG

[redacted]	
geb. 12.10.1953	w
Barcode 42153641	
Labornummer 1703102283	
Probenabnahme am 10.03.2017	
Probeneingang am 10.03.2017 14:04	
Ausgang am 10.03.2017	

Estrone



Die Grafik bemisst das **Risiko für estrogenabhängige Erkrankungen**. Dabei dient die **Methylierungsaktivität** als Richtwert für die Inaktivierung von kanzerogenen Estrogenmetaboliten, wogegen die **2/16 Ratio** zur Darstellung der Balance zwischen "guten" (2-Hydroxy) und "schlechten" (16-Hydroxy) Estrogenmetaboliten herangezogen wird. Je höher die Ratios, desto geringer das Risiko für estrogenabhängige Erkrankungen (grüner Bereich).

Estron (E1)

Estron gehört wie das Estradiol zur Gruppe der Estrogene. Es wird in der Prämenopause zu ca. 70-80% durch FSH-Ausschüttung in den Ovarien produziert; in der Postmenopause entsteht Estron vorwiegend durch Konversion von Androstendion und DHEA durch das Enzym Aromatase.
Verminderte Estronwerte sind in der Regel auch mit einem Abfall der nachgeordneten Metaboliten des Estrogenstoffwechsels assoziiert.

Indikationen zur Bestimmung des Estron-Spiegels sind unter anderem:
- unklare Blutungen
- Abklärung von Estrogenwirkungen in der Postmenopause
- Überprüfung einer Therapie mit Estronpräparaten.

2-Hydroxy-Estron

2-Hydroxy-Estrone weisen nur eine geringe Bindungsaffinität zum Estrogenrezeptor auf und haben somit nur **schwach ausgeprägte estrogene Eigenschaften**. Sie wirken antiproliferativ und protektiv durch Senkung der mitogenen Aktivität des Estradiols.

2-Methoxy-Estron

2-Methoxy-Estron wird aus dem 2-Hydroxy-Estron über das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gebildet. Es besitzt die Fähigkeit, die Proliferation von Brustkrebszellen selektiv zu hemmen und stellt somit ebenfalls einen protektiven Metaboliten dar.

4-Methoxy-Estron

Über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) entsteht 4-Methoxy-Estron aus 4-Hydroxy-Estron und wird nachfolgend durch Glukuronidierung und Sulfatierung renal ausgeschieden.

16-Hydroxy-Estron

16-Hydroxy-Estron besitzt starke estrogenartige Wirkung. Die irreversible Bindung an Estrogenrezeptoren führt zu einer langanhaltenden DNA-Stimulation mit

GANZIMMUN AG Hans-Böckler-Straße 109 55128 Mainz
T. + 49 (0) 6131 - 7205-0 F. + 49 (0) 6131 - 7205-100 info@ganzimmun.de www.ganzimmun.de

Labordiagnostik

Präanalytik

Präanalytik und Probenentnahme	
Probenmaterial:	1. Morgenurin Hinweis: Bei nächtlichem Harndrang den Urin ab 24:00 Uhr sammeln lassen und den 1. Urin nach dem Aufstehen dazu geben. Die Gesamtprobe kurz vermischen und anschließend das Probengefäß befüllen.
Probenversand:	keine Besonderheiten
Bogen:	Bogen B, Seite 2 Standardbogen, Seite 1 ➔ Hormondiagnostik ➔ Urindiagnostik

Abrechnung

Abrechnung	
GOÄ:	2x 4078, 4079, 3585H1
Preis Selbstzahler:	55,95 Euro
Preis Privatpatient	64,34 Euro

Brustkrebsrisiko von ausgewählten Estrogenmetaboliten bei postmenopausalen Frauen

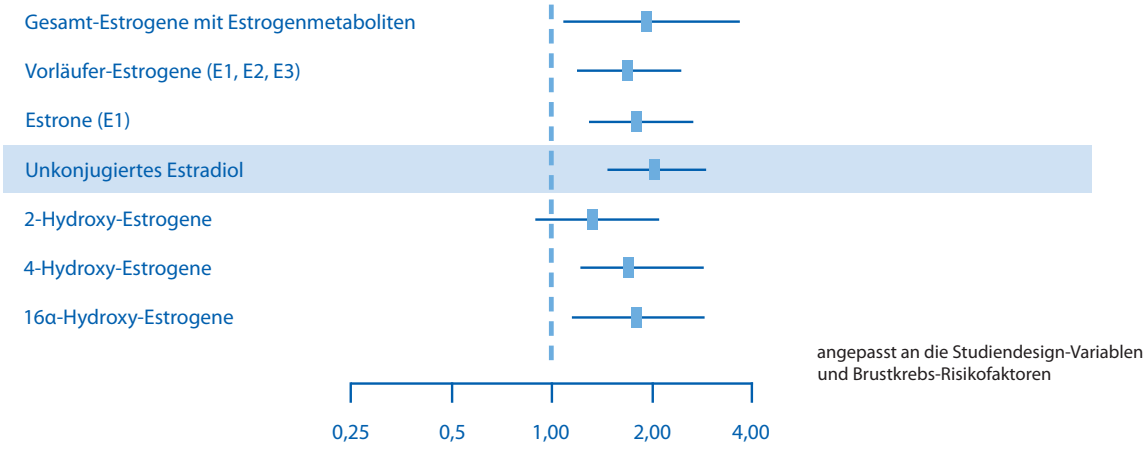


Abb. 6: Ergebnisse der Studie Fuhrman et al. 2012: Brustkrebsrisiko (HazardRatio (HR), 95 % Konfidenzintervall (CI)) von ausgewählten Östrogenmetaboliten bei postmenopausalen Frauen (n = 277 Fälle, 423 Kontrollen) in der PLCO-Kohorte (Prostata-, Lungen-, Kolorektal- und Ovarial-Karzinom) (Quelle: Fuhrman BJ et al., 326-39)

Literaturangaben

Anghel A et al. Estrogen receptor alpha polymorphisms: correlation with clinicopathological parameters in breast cancer. Neoplasma 2010, 57:306-315.

Auborn KJ et al.: Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. J Nutr 2003, 133: 2470-2475.

Bradlow HL et al.: Indol-3-Carbinol: A novel approach to breast cancer prevention. Ann N Y Acad Sci 1996; 180-200.

Bradlow HL et al. : Effects of Pesticides on the ratio of 16α/2-Hydroxyestrone : A Biologic marker of breast cancer risk. Environmental Health perspectives. Vol 103, Supplement 7 Oct. 1995

Bagatell et al. : Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density high lipoprotein cholesterol levels in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1994, 78 : 855-61

Bradlow HL et al.: Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann NY Acad Sci 1999, 889: 204-213.

Bradlow HL, Kabat GC.: A pilot study of urinary estrogen metabolites (16α-OHE1 and 2-OHE1) in postmenopausal women with and without breast cancer. Environ Health Persp 1998; 106: A126-127.

Burke Dan. 2007 Evidence that CYP1B1 is a Universal Tumor Marker

Cavalieri et al.: Catechol quinones of estrogens in the initiation of breast, prostate and other human cancers: keynote lecture. Ann NY Acad Sci 2006, 1089: 286-301

Cavalieri et al.: Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. 2006, 1766(1): 63-78

Cavalieri et al.: Unbalanced metabolism of endogenous estrogens in the etiology and prevention of human cancer. J Steroid Mol Biol 2011, 125(3-5): 169-80

Cavalieri et al.: Depurinating estrogen-DNA adducts in the etiology and prevention of breast and other human cancers. Future Oncol 2010, 6(1): 75-91

Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy and breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998, 90:814-823.

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997, 350:1047-1059.

Crooke PS et al. Estrogens, enzyme variants, and breast cancer: a risk model. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2006, 15: 1620-1629.

Cumming et al.: Prevention of breast cancer in postmenopausal women: Approaches to estimating and reducing risk. J Natl Cancer Inst 2009, 101: 384-398

Day et al.: The effects of 2-substituted oestrogene sulphamates on the growth of prostate and ovarian cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol 2003, 84(2-3): 317-25

Delort L et al. Evaluation of breast cancer risk in a multigenic model including low penetrance genes involved in xenobiotic and estrogen metabolisms. Nutrition and cancer 2010, 62: 243-251.

De Ronde et al.: the important of estrogens in males. Clin Endocrinol 2003. 58. 529-42

Deslypere et al.: Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet and activity. J Clin Metab 1984, 59: 955-62

Emons G. et al.: Sind Östrogene Karzinogene? Der Gynäkologe 36, (2003): 182-189

Eliassen AH et al.: Circulating 2-hydroxy- and 16alpha-hydroxy estrone levels and risk of breast cancer among postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Aug, 17(8): 2029-35

Finkelstein et al.: Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in normal and GnRH-deficient men. J Clin Endocrinol Metab 1991, 73: 621-8

Friel Patrick: Laboratory Evaluation of Estrogen Metabolism. Townsend letter for Doctors and Patients. Dec. 2003

Fuhrman BJ et al.: Estrogen Metabolism and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. Journal of the National Cancer Institute Jan. 2012;104:326-39

Gaikwad NW et al. The molecular etiology of breast cancer: evidence from biomarkers of risk. Int J Cancer 2008, 122: 1949-1957.

Haiman CA et al. Genetic variation at the CYP19A1 locus predicts circulating estrogen levels but not breast cancer risk in postmenopausal women. Cancer Research 2007, 67: 1893-1897.

Hamilton- Reeves et al.: Soy protein isolate increases urinary estrogens and the ratio of 2:16a-hydroxyestrone in men at high risk of prostate cancer. J Nutr 2007, 137(10): 2258-63

Hanna IH et al. Cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) Pharmacogenetics: Association of Polymorphisms with Functional Differences in Estrogen Hydroxylation Activity. Cancer Research 2000, 60: 3440-3444.

Helzlsouer KJ et al. Association between glutathione S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphisms and development of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 1998, 90: 512-518.

Hermann et al.: Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused bei a novel mutation in the CYP 19 gene. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 5476-84

Huang C et al. Breast Cancer Risk Associated with Genotype Polymorphism of the Estrogen-metabolizing Genes CYP17, CYP1A1, and COMT: A Multigenic Study on Cancer Susceptibility. Cancer Research 1999, 59:4870-4875.

Ho GH et al.: Urinary 2/16 alpha hydroxyestrone ratio: correlation with serum insulin like growth factor binding protein -3 and potential biomarker of breast cancer risk. Ann Acad Med Singapore. 1998, 27(2): 294-299

Im A et al.: Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer. Carcinogenesis 2009, vol 30 no 9: 1532-1535

Jefcoate CR et al. Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens. J National Cancer Inst Monogr 2000, 27:95-112.

Jernström H et al.: Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16a-hydroxyestrone among per-menopausal, nulliparous women from four ethnic groups. Carcinogenesis 2003, vol.24 no.5: 991-1005,

Lee SA. Cruciferous vegetables, the GSTP1 Ile105Val genetic polymorphism, and breast cancer risk. The American Journal of Clinical Nutrition 2008, 87: 753-760.

Juneja et al.: Diurnal variations and temporal coupling of bioactive and immunoactive luteinizing hormone, prolactin, testosterone and 17-ß-estradiol in adult men. Horm Res 1991, 35: 99-94

Kabat GC et al.: Estrogen metabolism and breast cancer. Epidemilogy. 2006 Jan, 17(1): 80-88

Lord Richard S et al.: Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: Rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev 2002, 7(2): 112-129.

Lakhani NJ et al.: 2-Methoxyestradiol, a promising anticancer agent. Pharmacotherapy. 2003 Feb, 23(2): 165-72

Lier JG et al.: 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. Proc Natl Acad Sci USA 1996, 93(8): 3294-6

Markushin et al.: Potential biomarker for early risk assessment of prostate cancer. Prostate 2006, 1,66(14): 1565-71

Muti P et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16-a-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. Epidemiology 2000, 11: 635-640.

Muti et al.: Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study in the United States. Cancer Causes Control 2002, 13(10): 947-55

National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences. Tenth Report on carcinogens. http://ntp.niehs.nih. gov/ntp/newhomeroc/roc10/se.pdf , 2000.

Obi et al.: Estrogen metabolite ratio: Is the 2-hydroxyestrone to 16a-hydroxyestrone ratio perdictivefor breast cancer? International Journal of Womens Health 2011. 3. 37-51

Ockrim et al.: Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer- forward to the past? J Urol 2003, 169: 1735-7

Paracchini V et al. A common CYP1B1 polymorphism is associated with 2-OHE1/16-OHE1 urinary estrone ratio. Clin Chem Lab Med 200, 43(7): 702-706.

Persson I. The risk of endometrial and breast cancer after estrogen treatment. A review of epidemiological studies. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1985, 130: 59-66.

Ralph DA et al. Age-specific Association of Steroid Hormone Pathway Gene Polymorphisms With Breast Cancer Risk. Cancer 2007, 109: 1940-1948.

Reid SE et al. Endocrine and paracrine hormones in the promotion, progression and recurrence of breast cancer. Br J Surg 1996, 83:1037-1041.

Rodriguez C et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2001, 285:1460-1465.

Salonia et al.: Circulating estradiol, but not testosterone, is a significant predictor of high grade prostate cancer undergoing radical prostatectomy. Cancer 2011, 117(22): 5029-38

Sergentanis TN et al. Four polymorphisms in cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment 2010, 122: 459-469.

Stefanick et al.: Relationships of plasma estradiol, testosterone and sex-hormon-binding-globulin with lipoproteins and HDL subfractions in men. J Clin Endocrinol Metab 1987, 64: 723-9

Taioli E et al.: Comparison of estrogens and estrogen metabolites in human breast tissue and urine. Reproductive Biology and Endocrinology 2010, 8: 93

Taioli E et al. Correlation of estradiol 2-hydroxylation and breast cancer risk in patients carrying the MPS-1 polymorphism of CyP4501A1. Proc Ann Meet Am Assoc Cancer Res 1996, 37: 1697.

Taioli E et al. Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women. J Nat Cancer Inst 1996, 88: 617.

Taioli E et al. Role of estradiol metabolism and CYP1A1 polymorphisms in breast cancer risk. Cancer Detect Prev 1999, 23: 232-237.

Tapper W et al. The influence of genetic variation in 30 selected genes on the clinical characteristics of early onset breast cancer. Breast Cancer Research 2008, 10.

Tworoger SS et al. Association of CYP17, CYP19, CYP1B1, and COMT Polymorphisms with Serum and Urinary Sex Hormone Concentrations in Postmenopausal Women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2004, 13: 94-101.

Wang Q et al. Soy Isoflavones, CYP1A1, CYP1B1, and COMT Polymorphisms, and Breast Cancer: A Case-Control Study in Southwestern China. DNA and Cell Biology 2011.

Yang et al.: Novel biomarkers for risk of prostate cancer: results from a case-control study. Prostate 2009, 1, 69(1): 41-48

Zahid et al.: Prevention of estrogen DNA-adduct formation in MCF-10F cells by resveratrol. Free Radic Biol Med 2008, 45(2): 136-45. Epub

Zahid et al.: Inhibition of catechol-O-methyltransferase increases estrogen-DNA-adduct formation. Free Radic Biol Med 2007, 43(11): 1543-40. Epub

Zhang B et al.: Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer. Chinese Medical Journal 2011, 124: 199-204.

Zhang B et al.: Evaluation of Functional Genetic Variants for Breast Cancer Risk: Results From the Shanghai Breast Cancer Study. American Journal of Epidemiology 2011, 173: 1159-1170.

Zhang L et al.: Association of genetic polymorphisms of ER-α and the estradiol-synthesizing enzyme genes CYP17 and CYP19 with breast cancer risk in Chinese women. Breast Cancer Research and Treatment 2009, 114: 327-338.

Zimniak P et al.: Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties. European Journal of Biochemistry / FEBS 1994, 224: 893-899.

GANZIMMUN DIAGNOSTICS AG

Ansprechpartner

Bei der GANZIMMUN AG sind Sie gut beraten!
Ihre persönlichen Ansprechpartner zu allen Fragen:

- **Kundenbetreuung**
  bei Fragen zu Service, Befund, (Express-) Versand etc.
  Tel. **+49 (0)6131 7205-0**
  Fax **+49 (0)6131 7205-100**
  info@ganzimmun.de

- **wissenschaftlicher Außendienst**
  fordern Sie Ihre persönliche Betreuung an unter
  Tel. **+49 (0)6131 7205-0**

- **GANZIMMUN-Akademie**
  täglich 8 - 16 Uhr
  Tel. **+49 (0)6131 7205-277**
  Fax **+49 (0)6131 7205-50277**
  seminar@ganzimmun.de

- **Buchhaltung**
  bei Fragen zur Abrechnung von Selbstzahlern
  und Privatpatienten
  Tel. **+49 (0)6131 7205-132**
  bei Fragen zur Abrechnung von Kassenleistungen
  Tel. **+49 (0)6131 7205-178**
  buchhaltung@ganzimmun.de

- **Bestellung von kostenlosen Probennahme- und Versandmaterialien**
  Tel. **+49 (0)6131 7205-201**
  Fax **+49 (0)6131 7205-50208**
  bestellung@ganzimmun.de
  www.ganzimmun.de

Impressum

Herausgeber

GANZIMMUN Diagnostics AG
Hans-Böckler-Straße 109-111
55128 Mainz
DEUTSCHLAND

Tel. +49 (0)6131 7205-0
Fax +49 (0)6131 7205-100

www.ganzimmun.de
info@ganzimmun.de

Ärztlicher Leiter

Dr. med. Patrik Zickgraf

Bildnachweis

shutterstock

© GANZIMMUN AG Nachdruck verboten, FIN0062, Version 012; gültig ab 07.11.2019