



KLUG ENTSCHIEDEN

... in der Endokrinologie

Osteoporose, Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen sind weit verbreitete Krankheiten. Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie zeigt Versorgungsbereiche mit Unterversorgung auf, macht aber auch auf Überversorgung aufmerksam.

Ärztliches Handeln in Klinik und Praxis basiert auf Erlernem und kann besonders bei hoher Arbeitsbelastung, wie sie im Berufsalltag typisch ist, in eine wenig hinterfragte Routine münden. Dies kann zu ärztlichen Entscheidungen führen, die für die Patienten entweder ein „Zuwenig“ oder ein „Zuviel“ an Medizin bedeuten. Hier setzt die Initiative „Klug entscheiden“ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) an, die sich zum Ziel gesetzt hat Felder der Unter- und Überversorgung zu identifizieren (*Kasten*).

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) möchte mit dazu beitragen, eine qualitativ hochwertige medizinische Versorgung auch in der Breite der ärztlichen Betreuung zu gewährleisten. Die Endokrinologie befasst sich mit vielen Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, arterieller Hypertonie und Osteoporose, so dass diese Empfehlungen sich an einen großen Kreis von Ärzten und Patienten richten.

Die Empfehlungen der DGE wurden in einem Konsentierungsprozess erstellt, an dessen Anfang eine E-Mail-Umfrage bei allen Mitgliedern der Gesellschaft stand. Die Vorschläge wurden im Vorstand diskutiert und die Expertise von Mitgliedern der einzelnen Sektionen der Gesellschaft eingeholt. Es erfolgte die Auswahl besonders praxisrelevanter Empfehlungen unter Berücksichtigung der größtmöglichen wissenschaftlichen Evidenz. Die Empfehlungen wurden mit den anderen Schwerpunktgesellschaften der DGIM in mehreren Konsenskonferenzen abgestimmt.

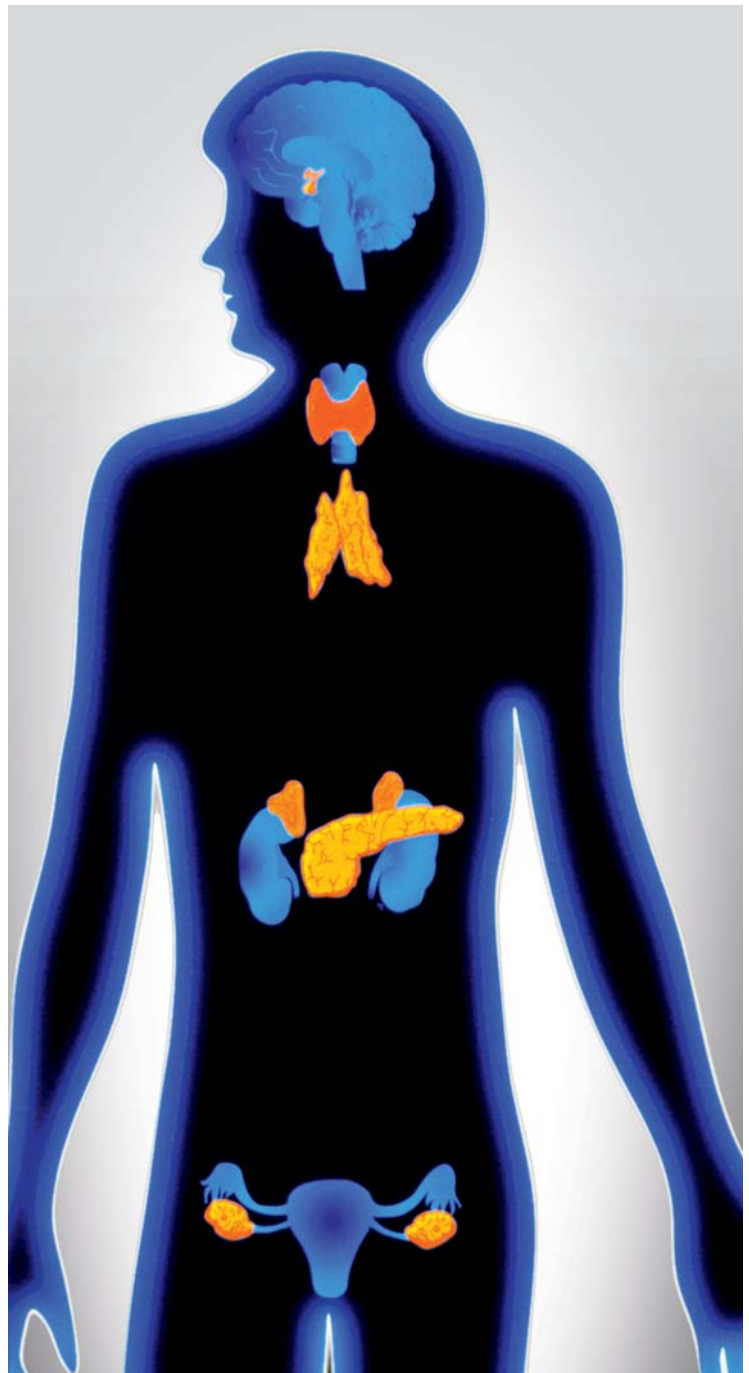


Foto: Alfred Pieschke SPI, Agentur Focus



Positiv-Empfehlungen

1. Nach osteoporosetypischen Frakturen soll bei älteren Patienten in der Regel eine spezifische Osteoporosetherapie eingeleitet werden.

Das Risiko für osteoporosebedingte Frakturen steigt mit dem Lebensalter kontinuierlich an (1, 2). Bei Patienten mit osteoporosebedingten Frakturen besteht ein hohes Risiko für Folgefrakturen (3). Nach einem Wirbelkörperbruch steigt das Refrakturrisiko bei osteoporotischer Knochendichte auf über 50 % (4). Mit der Therapie sinkt das Frakturrisiko stark. Eine spezifische medikamentöse Versorgung erhalten jedoch nur 45–50 % der Patienten (5). Bei älteren Patienten mit osteoporosetypischen Frakturen soll deshalb ergänzend zu den Basismaßnahmen eine medikamentöse Therapie begonnen werden, um neue Frakturen zu verhindern (6), auch wenn eine Knochendichtemessung nicht zur Verfügung steht.

2. Alle Patienten mit Diabetes mellitus sollen bei Einleitung einer medikamentösen Therapie eine spezifische Schulung erhalten.

Zu den häufigsten Gründen für eine stationäre Aufnahme von Diabetikern gehören Blutzuckerentgleisungen mit Hypo- und Hyperglykämien (7). Die erhöhte Mortalität von Diabetikern ist auch auf vermehrte Hypoglykämien zurückzuführen. Schulungsmaßnahmen für die Patienten können helfen, Blutzuckerentgleisungen zu verhindern. Trotz Einschreibung in das Disease-Management-Programm Diabetes mellitus haben 30–40 % der Patienten keine strukturierte Schulung erhalten (8). In der Schulung lernt der Patient die Zeichen für eine Über- und Untereuckerung kennen und kann sie einschätzen. Die Schulung führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, hilft, die notfallmäßige Aufnahme ins Krankenhaus zu vermeiden, und spart Kosten im Gesundheitssystem (9).

3. Allen Schwangeren soll eine Jodsupplementation angeboten werden.

Auch ein milder mütterlicher Jodmangel in der Schwangerschaft kann zu kognitiven Entwicklungsstörungen beim Kind führen (10). Der Jodbedarf ist in der Schwangerschaft deutlich erhöht. Besonders Frauen im fertilen Alter weisen in Deutschland nur eine grenzwertig gute oder sogar unzureichende Jodversorgung auf (11). Die Jodversorgung der Mutter im ersten Trimenon ist dabei von entscheidender Bedeutung (12, 13). Allen Schwangeren und stillenden Müttern soll deshalb eine Jodsupplementation mit 150–200 µg empfohlen werden (14). Auch Frauen mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow in Remission) kann dies gefahrlos angeboten werden.

4. Bei jüngeren und therapieresistenten Patienten soll auch nach endokrinen Ursachen einer Bluthochdruckerkrankung gesucht werden.

Die arterielle Hypertonie kann bei bis zu 10 % endokrine Ursachen haben (15, 16). Endokrine Ursachen umfassen vor allem den primären Hyperaldosteronismus, aber auch das Phäochromozytom, den Hypercortisolismus und Enzymdefekte der Nebenniere. Als Screeningtest dient der Aldosteron-Renin-Quotient beim primären Hyperaldosteronismus, (cave: falsch hoher Wert unter Betablockereinnahme, falsch negative Werte unter Spironolacton) (17). Der 1-mg-Dexamethason-Hemmtest

ist als Screeningtest für den Hypercortisolismus geeignet (18). Die Bestimmung der Metanephrine und Normetanephrine im Plasma (Abnahmebedingungen beachten) und angesäuerten 24-Stunden-Urin gibt Hinweise auf ein Phäochromozytom.

5. Jede unklare Hyperkalzämie soll abgeklärt werden.

1 % der Bevölkerung und bis zu 3 % der postmenopausalen Frauen entwickeln eine Hyperkalzämie (19, 20). Ursachen sind Medikamentennebenwirkungen (Thiaziddiuretika), Tumorhyperkalzämie, primärer Hyperparathyreoidismus und Sarkoidose (21). Plasmozytom, Mammakarzinom, Lungenkarzinom und Prostatakarzinom sind besonders mit der Tumorhyperkalzämie assoziiert. Die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus steigt und findet sich bei 40–50 % der Patienten mit Hyperkalzämie (22). Folgen des primären Hyperparathyreoidismus sind Osteoporose, Nierensteinleiden, Müdigkeit und neuropsychiatrische Veränderungen. Durch eine rechtzeitige Diagnose und Therapie kann die Erkrankung geheilt und Folgeschäden vermieden werden (23).



Negativ-Empfehlungen

1. Eine Testosteronsubstitution soll nicht aufgrund eines einzelnen erniedrigten Testosteronwertes ohne Klinik und Ursachenklärung eingeleitet werden.

Unspezifische Symptome wie zum Beispiel Müdigkeit, Schlafstörungen, depressive Stimmungslage, verminderter Antrieb und Gewichtszunahme in Kombination mit einem einzelnen erniedrigten Testosteronwert sind kein eindeutiges Indiz für einen Hypogonadismus (24). Der Testosteronwert ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die Werte unterliegen einer tageszeitlichen Rhythmik, sind negativ beeinflusst von Medikamenten und von begleitenden Erkrankungen (25). Bei einmalig erniedrigt gemessenen Testosteronwerten findet sich bei bis zu 30 % ein Normwert

KLUG ENTSCHEIDEN

„Klug entscheiden“ ist eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), die sich gegen Über- und Unterversorgung wendet. Zwölf Fachgesellschaften nehmen an der Initiative unter dem Dach der DGIM teil und haben praktische Empfehlungen erstellt.

„Klug entscheiden“ soll eine konkrete Hilfe bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sein. Darüber hinaus soll die Initiative aber auch grundsätzlich dafür sensibilisieren, klug zu entscheiden und nicht alles medizinisch Machbare zu tun.

bei der Kontrolle (26, 27). Eine Ursachenabklärung (primärer beziehungsweise sekundärer Hypogonadismus?) muss einer Therapieeinleitung vorausgehen.

2. Bildgebende Verfahren sollen erst nach Sicherung einer hormonellen Erkrankung eingesetzt werden.

Computertomografie, Kernspintomografie und andere bildgebende Verfahren werden in Deutschland oft eingesetzt (28). Bei Hormonerkrankungen können unterschiedliche Organe bei ähnlicher Laborkonstellation ursächlich verantwortlich sein. Eine bildgebende Diagnostik vor Nachweis einer hormonellen Erkrankung ist oft nicht indiziert oder zielt auf falsche Organe. Dies betrifft besonders den Hyperkortisolismus und das Conn-Syndrom (29–31). Ein laborchemischer Nachweis einer hormonellen Erkrankung soll immer der Bildgebung vorausgehen.

3. Ein Ultraschallscreening auf Schilddrüsenveränderungen bei älteren Menschen soll nicht durchgeführt werden.

In Deutschland sind Schilddrüsenknoten bei über 60-jährigen Menschen ein sehr häufiger Befund (32). Die SHIP- und die KORA-Studie zeigen die steigende Prävalenz von Schilddrüsenknoten in höherem Lebensalter (33, 34). Im Alter von 75 Jahren liegen bereits bei etwa 75 % der Bevölkerung Veränderungen vor. Schilddrüsenkrebs ist sehr selten mit sinkenden Mortalitätsraten. Die Neuerkrankungsrate an Schilddrüsenkrebs nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab (35). Ein generelles Screening (wie zum Beispiel in Südkorea) führt zu einer starken Steigerung der Operationsraten mit einer beträchtlichen Morbidität (Recurrentsparesen, Hypoparathyreoidismus) bei gleichbleibender Mortalität an Schilddrüsenkrebs (37). Ein allgemeines Screening auf Schilddrüsenknoten ist daher bei älteren Menschen nicht sinnvoll.

4. Eine Dauertherapie mit Levothyroxin bei Struma nodosa soll nicht durchgeführt werden.

Therapieoptionen der Struma nodosa umfassen die Behandlung mit Jod, L-Thyroxin oder die Kombination aus Jod und Thyroxin. Die beste Evidenz für einen günstigen Therapieeffekt hat die Kombinationsbehandlung aus L-Thyroxin und Jod (37). Studiendaten, die den Nutzen einer Dauertherapie mit L-Thyroxin zeigen, existieren nicht (38). Die SHIP-Studie zeigte, dass 19,5 % der Patienten, die Thyroxinpräparate einnahmen, einen zu niedrigen TSH-Wert hatten (39, 40). Bei supprimierten TSH-Werten ist das Risiko für Vorhofflimmern deutlich erhöht (41) und mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verknüpft (42). Bei jahrelanger TSH-Suppression besteht zudem die Gefahr der Osteoporose mit erhöhter Frakturgefahr (43).

5. Eine Hydrocortisontherapie bei substitutionspflichtigen Patienten soll in relevanten Stresssituationen nicht ohne Dosisanpassung bleiben.

Primäre Erkrankungen der Nebenniere (Morbus Addison, angeborene Nebennierenenzymdefekte), hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen und sekundäre Störungen nach Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden können zu einer Substitutionspflicht für Hydrokortison (Kortisol) und gegebenenfalls Fludrokortison führen. Situationen mit erhöhtem Steroidbedarf (zum Beispiel Infekte, Operationen) können zu krisenhaften Situationen, zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen (44, 45). Notwendige Dosisanpassungen der Substitutionstherapie sollen bei relevanten Ereignissen durch die betreuenden Ärzte erfolgen. Patienten und Angehörige sollen eine Schulung zur Anpassung der Medikation erhalten (46, 47).

etablierte Diagnostik- und Therapiekonzepte auf den Prüfstand zu stellen. Die Initiative „Klug entscheiden“ liefert einen wesentlichen Beitrag zu einem selbstkritischen Umgang mit den Instrumenten der klinischen Medizin.

Die DGE versucht mit ihren „Klug-entscheiden“-Empfehlungen gerade bei weit verbreiteten Erkrankungen wie Osteoporose, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Schilddrüsenerkrankungen klar Stellung zu beziehen, indem sie Bereiche mit deutlicher Unterversorgung aufzeigt wie die unzureichende Osteoporosetherapie älterer Menschen, andererseits aber auch auf eine Überversorgung aufmerksam macht wie ein unnötiges Ultraschallscreening bei Schilddrüsenveränderungen im Alter. Die Basis für solche Empfehlungen können nur wissenschaftliche Studien sein, die eine hohe Evidenz haben.

Viele ärztliche Entscheidungen sind von einer Routine geprägt, die durchaus Vorteile haben kann, da sie auf einer erheblichen persönlichen Erfahrung, unterstützt durch diagnostische und therapeutische Strategien, fußen. Andererseits müssen solche Routineentscheidungen immer wieder hinterfragt werden, um nicht überflüssige, ressourcenverbrauchende und im schlechtesten Fall sogar schädliche Maßnahmen für den Patienten zu ergreifen. Weitere Versorgungsforschung ist notwendig, um das ärztliche Handeln jenseits klinischer Studien auch in Zukunft zu überprüfen. Die Initiative „Klug entscheiden“ stellt ein gutes Instrument dar, die Weichen für einen (selbst-)kritischen Umgang im täglichen ärztlichen Tun zu stellen. Die DGE versucht praxisnahe, leicht umzusetzende und für die Patienten relevante Klug-entscheiden-Empfehlungen in die Ärzteschaft zu vermitteln.

*Priv.-Doz. Dr. med. Joachim Feldkamp
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)*

Co-Autoren: Matthias Schott, Markus Quinkler, Matthias Blüher, Sven Diederich, Martin Reincke

 **Diskussion**

Eine Medizin, die versucht, den Patienten optimal zu versorgen, sollte regelmäßig in ihrem Tun hinterfragt werden. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Daten aus der Versorgungsforschung können helfen,

 **Literatur im Internet:**
www.aerzteblatt.de/lit1716
oder über QR-Code.



LITERATURVERZEICHNIS HEFT 17/2016, ZU

KLUG ENTSCHEIDEN

... in der Endokrinologie

Osteoporose, Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen sind weit verbreitete Krankheiten. Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie zeigt Versorgungsbereiche mit Unterversorgung auf, macht aber auch auf Überversorgung aufmerksam.

LITERATUR

1. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G: Hip fracture incidence in Germany: analysis of the national hospital discharge registry 2004 Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 125–8.
2. Icks A, Arend W, Becker C, et al.: Incidence of hip fractures in Germany, 1995–2010. Arch Osteoporos 2013; 8: 140.
3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al.: Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2004; 15: 175–9.
4. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al.: Long-term risk of incident vertebral fractures. JAMA 2007; 298: 2761–7.
5. Hadji P, Klein S, Häußler B, et al.: Epidemiologie der Osteoporose – Bone Evaluation Study. Eine Analyse von Krankenkassen-Routinedaten. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(4): 52–7.
6. DVO Leitlinie 2014: www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014, zuletzt zugegriffen: 13. Februar 2016.
7. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al.: Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med 2011; 365: 2002–12.
8. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2012. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD. Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP: www.kvno.de/download/quali/qualbe_dmp12.pdf, zuletzt zugegriffen: 13. Februar 2016.
9. Boren SA, Fitzner KA, Panhalkar PS, et al.: Costs and benefits associated with diabetes education: a review of the literature. Diabetes Educ 2009; 35: 72–96.
10. Remer T, Johnner SA, Gärtner R, Thamm M, Kriener E: Jodmangel im Säuglingsalter – ein Risiko für die kognitive Entwicklung. Dtsch. Med. Wochenschr 2010; 135: 1551–6.
11. Jodversorgung in Deutschland: Ergebnisse des aktuellen Jodmonitoring. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft: www.bmel.de/DE/Ernaehrung/Ge-sundeErnaehrung/_Texte/DEGSJodStudie.html, zuletzt zugegriffen: 13. Februar 2016.
12. Bath SC, Steer CD, Golding J, et al.: Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Lancet. 2013; 382: 331–7.
13. Hynes KL, Otahal P, Hay I, et al.: Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1954–62.
14. Monahan M, Boelaert K, Jolly K, Chan S, Barton P, Roberts TE: Costs and benefits of iodine supplementation for pregnant women in a mildly to moderately iodine-deficient population: a modelling analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 715–22.
15. Reincke M, Fischer E, Gerum S, et al.: German Conn's Registry–Else Kröner-Fresenius-Hyperaldosteronism Registry. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. Hypertension 2012; 60: 618–24.
16. Rossi GP, Bernin G, Caliumi C, et al., for the PAPY Study Investigators: A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2293–300.
17. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Rinaldi A, Fogari E, Mugellini A: Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. Hypertens Res 2007; 30: 111–7.
18. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al.: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practical guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526–40.
19. Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al.: The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. Surgery 2013; 154: 1232–8.
20. Marcocci C, Saponaro F: Epidemiology, pathogenesis of primary hyperparathyroidism: Current data. Ann Endocrinol (Paris) 2015; 76: 113–5.
21. Hamilton F, Carroll R, Hamilton W, et al.: The risk of cancer in primary care patients with hypercalcaemia: a cohort study using electronic records. Br J Cancer 2014; 111: 1410–2.
22. Abood A, Vestergaard P: Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. Dan Med J 2013; 60: A4567.
23. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G: Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 3069–73.
24. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al.: International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU). Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM and EAU recommendations. Eur Urol 2005; 48: 1–4.
25. Rosner W, Hubert V: On behalf of the Endocrine Society and the endorsing organisations. Towards excellence in testosterone testing. A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 4542–8.
26. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, et al.: Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 67: 853–62.
27. Bhasin S, Zhang A, Coviello A, Jasuja R, Ulloor J, Singh R, Vesper H, Vasan RS: The impact of assay quality and reference ranges on clinical decision making in the diagnosis of androgen disorders. Steroids 2008; 73: 1311–7.
28. Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW: Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 6, BARMER GEK Arztreport 2011. Schwerpunkt: Bildgebende Diagnostik, Asgard Verlag, St. Augustin, ISBN: 978–3–537–44106–5.
29. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al.: Prevalence of primary aldosteronism among unselected hypertensive patients: a prospective study based on the use of an aldosterone/renin ratio above 25 as a screening test. Hypertens Res 2007; 30: 111–7.
30. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2656–66.

31. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al.: Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practical guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–42.
32. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al.: Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96278 unselected employees. *Thyroid* 2004; 11: 879–80.
33. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spiekler KW, Schwahn C, Kramer A, et al.: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003; 13: 803–10.
34. Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H, et al.: Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 363–71.
35. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Krebs in Deutschland 2015: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=81092DB947D5950CB1677692BB96238C.2_cid381?__blob=publicationFile, zuletzt zugegriffen: 13. Februar 2016.
36. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG: Korea's Thyroid-Cancer „Epidemic“ — Screening and Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1765–7.
37. Grussendorf M, Reiners C, Paschke R, et al.: LISA Investigators. Reduction of thyroid nodule volume by levothyroxine and iodine alone and in combination: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2786–95.
38. Biondi B, Wartofsky L: Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014; 35: 433–512.
39. Hannemann A, Friedrich N, Haring R, et al.: Thyroid function tests in patients taking thyroid medication in Germany: Results from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP). *BMC Res Notes* 2010; 3: 227.
40. Mammen JS, McGready J, Oxman R, et al.: Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid* 2015; 25: 979–86.
41. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 10; 331: 1249–52.
42. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al.: Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2372–82.
43. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al.: Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 26; 313: 2055–65.
44. Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, et al.: Adrenal cortical insufficiency – a life threatening illness with multiple etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(51–52): 882–8.
45. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, et al.: Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 2–11.
46. Husebye ES, Alolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, Kasperlik-Zaluska A, Kämppe O, Løvås K, Meyer G, Pearce SH: Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275: 104–15.
47. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al.: High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 407–16.