

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie und
Ernährungswissenschaften, Charité Campus Mitte der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Das Metabolische Syndrom und der Typ 2 Diabetes mellitus
bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus –
Ergebnisse des Deutschen Conn-Registers**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gregor Josef Hanslik

aus Ratibor

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	V
Abstrakt	VII
1. Einleitung	1
1.1. Der primäre Hyperaldosteronismus	1
1.1.1. Definition und Klinik des primären Hyperaldosteronismus.....	1
1.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie des primären Hyperaldosteronismus	2
1.1.3. Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus	3
1.2. Der primäre Hyperaldosteronismus und das Metabolische Syndrom	6
1.2.1. Das Metabolische Syndrom und dessen einzelne Komponenten beim primären Hyperaldosteronismus.....	6
1.2.2. Diabetes mellitus im Rahmen des primären Hyperaldosteronismus.....	7
1.2.3. Der Lipidstoffwechsel beim primären Hyperaldosteronismus	9
1.2.4. Der primäre Hyperaldosteronismus und Adipositas.....	9
2. Fragestellung	10
3. Methodik	11
3.1. Das Deutsche Conn-Register	11
3.2. Datenerhebung	11
3.3. Beurteilung und Definitionen der metabolischen Stoffwechselstörung	15
3.3.1. Das Metabolische Syndrom.....	15
3.3.2. Glukosestoffwechselstörung.....	16
3.4. Statistik	17
4. Ergebnisse	18
4.1. Charakteristika der Studienpopulation	18
4.2. Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zur Kontrollkohorte (<i>Analyse 1</i>).....	19
4.3. Oraler Glukosetoleranztest bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (<i>Analyse 2</i>).....	23

4.4	Hypokaliämie und Glukosestoffwechsel (<i>Analyse 2</i>)	26
4.5.	Nachuntersuchung der Glukosestoffwechsellage der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (<i>Analyse 3</i>)	28
4.6.	Metabolisches Syndrom der Patienten mit primärem Hyper-aldosteronismus im Verlauf (<i>Analyse 4</i>)	31
5.	Diskussion.....	35
5.1.	Primärer Hyperaldosteronismus und Glukosestoffwechsel.....	35
5.2.	Pathomechanismus der gestörten Glukosetoleranz bei primärem Hyperaldosteronismus	39
5.3	Lipidstoffwechsel bei primärem Hyperaldosteronismus	41
5.4.	Das Metabolische Syndrom und der primäre Hyperaldosteronismus	42
6.	Einschränkung der Studie	43
7.	Literaturverzeichnis	45
8.	Eidesstattliche Versicherung.....	53
9.	Lebenslauf	56
10.	Veröffentlichung und Vorträge	57
11.	Danksagung.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADX	Adrenalektomie
Ang I	Angiotensin I
Ang II	Angiotensin II
APA	Aldosteron-produzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
ATII-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
EH	essentieller Hypertonus
ENaC	epithelialer Na ⁺ -Kanal
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GSH	Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HOMA-betaF	Homeostasis Model Assessment of pancreatic Beta-Cell Function
IGT	impaired glucose tolerance; gestörte Glukosetoleranz
KORA	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg
LDL	Low Density Lipoprotein
MetS	Metabolisches Syndrom

MEPHISTO	M ulticenter e valuation of p rimary h yperaldosteronism, d iagnostic testing, s ubdifferentiation, t herapy, o utcome and genetics
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NaCl	Natrium Chlorid
NCEP:ATPIII	National Cholesterol Education Programme: Adult Treatment Panel III
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PHA	primärer Hyperaldosteronismus
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SHIP	Study of Health in Pomerania
SD	Standardabweichung
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyzerid
WHO	World Health Organization
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<i>Tabelle 1 Deskriptive Statistik der Conn-Register (MEPHISTO-Studie).....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 2 Typ 2 Diabetes Mellitus in 1:1 gematchten Paaren zwischen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1).....</i>	<i>19</i>
<i>Tabelle 3 Typ 2 Diabetes mellitus in 1:1 gematchten Paaren zwischen normokaliämen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1)</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 4 Metabolisches Syndrom in 1:1 gematchten Paaren zwischen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1).....</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 5 Metabolisches Syndrom in 1:1 gematchten Paaren zwischen normokaliämen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1)</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 6 Klinische und biochemische Daten von 140 MEPHISTO-Patienten mit normaler Glukosetoleranz oder gestörter Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 7 Klinische und biochemische Daten von 112 MEPHISTO-Patienten mit normaler Glukosetoleranz oder Typ 2 Diabetes mellitus im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 8 Klinische und biochemische Daten von 153 MEPHISTO-Patienten mit normalem und pathologischem oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 9 Klinische und biochemische Daten von 152 MEPHISTO-Patienten mit oralem Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung und Aufteilung in hypokaliämische und normokaliämische Gruppen.....</i>	<i>27</i>

<i>Tabelle 10 Klinische und biochemische Daten von 27 MEPHISTO-Patienten mit normalem oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung und einem Follow-up oralen Glukosetoleranztest.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 11 Klinische und biochemische Daten von elf MEPHISTO-Patienten mit gestörter Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung und einem Follow-up oralen Glukosetoleranztest.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 12 Klinische und biochemische Daten von acht MEPHISTO-Patienten mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes mellitus im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 13 Charakteristika von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) mit und ohne Metabolisches Syndrom.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 14 Umverteilung der Patienten mit Metabolischem Syndrom vor Diagnosestellung und ein Jahr nach Therapiebeginn.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 15 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) zur Analyse des Metabolischen Syndroms initial und ein Jahr im Verlauf.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 1 Ergebnis des oralen Glukosetoleranztestes bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus.....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 2 Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztestes bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (normal vs. pathologisch).....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 3 Streudiagramm von 152 Patienten in der Voruntersuchung mit Regressionsgeraden und 95% Konfidenzintervall für Serumkaliumkonzentration und Glukosekonzentration zwei Stunden nach oraler Glukoseaufnahme. (β-Koeffizient: -1,10 Standardfehler: 0,41; $p < 0,01$).....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 4 Patienten im jeweiligen "Metabolisches Syndrom"-Rang vor Diagnosestellung (blau) und ein Jahr nach Therapiebeginn (rot).....</i>	<i>33</i>

Abstrakt

Eine Störung der Glukosehomöostase wurde bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (PHA) untersucht, allerdings zeigen die meisten Studien widersprüchliche Ergebnisse. Daher ist es das Ziel dieser Studie, die Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) und des metabolischen Syndroms (MetS) bei neu diagnostizierten Patienten mit PHA mit einer gematchten populationsbasierten Kontrollkohorte zu vergleichen.

Insgesamt wurden 305 PHA-Patienten des prospektiven deutschen Conn-Registers mit der bevölkerungsbezogenen „Study of Health in Pomerania“ – Studie (SHIP1; n = 2.454) verglichen. Mit der Geschlechts-, Alter-, Blutdruck- und BMI-gematchten Kohorte wurden in einem 1:1 Verhältnis 269 Paare in Bezug auf Diabetes Typ 2 und 183 Paare bezüglich des MetS gebildet. Bei 153 Patienten mit PHA wurde ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) zum Zeitpunkt der Diagnose durchgeführt und 38 Patienten mit PHA wurden ein Jahr im Verlauf neu bewertet. Bei 76 PHA-Patienten wurde eine komplette Analyse des MetS zu Studienbeginn und im Ein-Jahres-Verlauf durchgeführt.

Der T2DM und das MetS waren signifikant häufiger bei Patienten mit PHA anzutreffen als in der Kontrollpopulation (17,2% vs. 10,4%; p = 0,03; 56,8% vs. 44,8%; p = 0,02). Auch war der HbA1c-Werte bei PHA-Patienten höher als in der Kontrollgruppe (p <0,01). Von den nicht-diabetischen Patienten mit PHA zeigten 35,3% einen abnormalen oGTT (davon waren $\frac{1}{4}$ neu diagnostizierte Patienten mit T2DM und $\frac{3}{4}$ hatten eine gestörte Glukosetoleranz). Diese PHA-Patienten mit einem abnormalen oGTT zu Studienbeginn zeigten deutlich verbesserte 2h-oGTT-Glukosewerte (P = 0,01) bei der Nachuntersuchung. Eine negative Korrelation zwischen 2h-oGTT-Glukosewerten und Serum-Kalium wurde ebenfalls festgestellt (P <0,01). Es wurde deutlich, dass der Glukosestoffwechsel der Hauptgrund für die erhöhte Prävalenz des MetS bei PHA-Patienten war. Das Lipidprofil verschlechterte sich jedoch ein Jahr nach Therapiebeginn.

Der T2DM und das MetS sind häufiger bei Patienten mit PHA als bei den Geschlecht-, Alter-, BMI- und Blutdruck- gematchten Kontrollpaaren zu finden. Dies erklärt teilweise die erhöhte kardiovaskuläre Erkrankung, Morbidität und Mortalität bei Patienten mit PHA.

Abstract

Abnormalities in glucose homeostasis have been described in patients with primary hyperaldosteronism (PHA) but most studies show inconsistent results. Therefore, this study aimed to compare the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome (MetS) in newly diagnosed PHA patients to a matched control cohort of the background population.

In total, 305 PHA patients of the prospective German Conn's Registry were compared to the population-based Study of Health In Pomerania (SHIP1; n=2454). A 1:1 match regarding sex, age, blood pressure and BMI resulted in 269 matched pairs regarding type 2 diabetes and 183 matched pairs regarding MetS. Of the total, 153 PHA patients underwent oral glucose tolerance testing (OGTT) at diagnosis and 38 PHA patients were reevaluated at follow-up. 76 PHA patients underwent a complete evaluation of the MetS at baseline and at one-year follow-up.

Type 2 diabetes and MetS were significantly more frequent in PHA patients than in the control population (17.2% vs 10.4%, $P=0.03$; 56.8% vs 44.8%, $P=0.02$). Also, HbA1c levels were higher in PHA patients than in controls ($P<0.01$). Of the total, 35.3% of non-diabetic PHA patients showed an abnormal OGTT ($\frac{1}{4}$ newly diagnosed T2DM and $\frac{3}{4}$ impaired glucose tolerance). PHA patients with an abnormal OGTT at baseline presented significantly improved 2h OGTT glucose ($P=0.01$) at follow-up. A negative correlation between 2h OGTT glucose levels and serum potassium ($P<0.01$) was detected. It became apparent that the glucose metabolism was the main reason for the increased prevalence for MetS in PHA patients. The lipid profiles worsen one year after therapy initiation.

Type 2 diabetes and MetS are more prevalent in patients with PHA than in controls matched for sex, age, BMI, and blood pressure. This may explain in part the increased cardiovascular disease morbidity and mortality in PHA patients.

1. Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem primären Hyperaldosteronismus und greift Themen der Glukosehomöostase und des Metabolischen Syndroms auf. Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus des Deutschen Conn-Registers werden dabei einer populationsbasierten Kontrollgruppe gegenübergestellt und klinische sowie laborchemische Parameter werden verglichen. Ein Jahr im Verlauf werden die Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus hinsichtlich ihrer Glukose- und metabolischen Stoffwechsellage untersucht.

1.1. Der primäre Hyperaldosteronismus

1.1.1. Definition und Klinik des primären Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist durch eine inadäquat erhöhte Produktion des Nebennierenhormons Aldosteron charakterisiert.¹ Der in Ann Arbor Michigan tätig gewesene Endokrinologe Jerome W. Conn gilt mit seiner Publikation aus dem Jahr 1955 als Erstbeschreiber des PHA.¹ Schon damals beschrieb Jerome W. Conn den Zusammenhang zwischen Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose als prägend für den PHA. Nach Untersuchung von 145 Patienten stellte er noch weitere Charakteristika wie Muskelschwäche, Tetanie, Polyurie, Polydipsie, Hybernatriämie und Müdigkeit fest.² Die klassische Trias (Hypertonie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose) tritt jedoch nur bei weniger als einem Prozent aller Hypertoniker auf und damit auch nur zu einem geringen Anteil bei Patienten, die an dem PHA leiden.³ Schon Jerome W. Conn postulierte, dass der PHA viele Jahre vor einer Hypokaliämie existiert und die Hypokaliämie als Ursache eines fortgeschrittenen Stadiums verstanden werden kann.² In unterschiedlichen Arbeiten hat sich gezeigt, dass die Komorbidität und Mortalität bei Patienten mit PHA höher ist als bei Patienten mit einer essentiellen Form des Hypertonus.^{4,5} Die Mehrheit der Patienten mit PHA weist eine normokaliämische Form auf und liegt je nach Untersuchungskohorte zwischen 63% und 91% der Gesamtfälle des PHA.⁶ Diese Patienten haben einen symptomärmeren Verlauf, leiden

seltener an Komorbiditäten wie zerebro-, kardiovaskulären und renalen Komplikationen und sind demnach schwieriger zu identifizieren als ihre hypokaliämischen Pendanten.^{5,7} Ferner scheint der Aldosteronexzess als ein vom Blutdruck unabhängiger Faktor für kardiovaskuläre Schädigungen zu sein, die häufig bei PHA Patienten anzutreffen sind.⁸

1.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie des primären Hyperaldosteronismus

Nach aktuellem Kenntnisstand wird angenommen, dass in zwei Drittel der Fälle dem PHA eine bilaterale adrenale Hyperplasie, auch idiopathischer PHA (IHA) genannt, zugrunde liegt. Eine weitere Ursache mit circa einem Drittel der Fälle ist das Aldosteronproduzierende Adenom (APA), das auch als das Conn-Syndrom bezeichnet wird.⁷ Wesentlich seltener sind die unilaterale Hyperplasie,⁹ die hereditären Formen und das maligne Aldosteronproduzierende Nebennierenkarzinom.¹⁰ Die hereditären Formen lassen sich unterteilen in den familiären Hyperaldosteronismus Typ I, der auch als Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (GSH) bezeichnet wird, den familiären Hyperaldosteronismus Typ II, bei dem Mutationen durch Bindungsanalysen auf Chromosom 7 kartiert wurden aber immer noch nicht identifiziert worden sind, und den familiären Hyperaldosteronismus Typ III, der mit einer vererbaren Mutation des KCNJ5 – Gens, das den Kaliumkanal GIRK4 kodiert, einhergeht.^{11,12,13} Neuere Studien haben ergeben, dass diese Mutation auch in circa einem Drittel der Fälle sporadisch in APAs auftritt. Die Beziehung zwischen KCNJ5 und Aldosteronüberproduktion ist jedoch nicht gesichert und unterliegt noch weiterem Forschungsbedarf.¹⁴

Aldosteron, das wichtigste Mineralokortikoid, wird in der Zona glomerulosa der Nebenniere gebildet. Es wirkt über den Mineralokortikoid-Rezeptor (MR) im distalen Konvolut und im Sammelrohr der Niere. Über diesen Rezeptor werden die Synthese und der Einbau von basolateralen Na⁺/K⁺-ATPasen und luminalen epithelialen Na⁺-Kanälen (ENaC) gesteigert. Dies hat eine Natrium- und Wasserretention und eine gegenläufige Sekretion von Kalium zur Folge. Dies wiederum führt zu einer Hypokaliämie und zu einer Erhöhung des Blutdrucks.^{15–17} Aldosteron unterliegt vor allem dem Regulationsmechanismus des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), ferner des Kaliums und des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH).^{18,19} Die RAAS-Kaskade wird durch bestimmte Stimuli (verminderter Blutdruck, Senkung der in der Macula densa

gemessenen tubulären Natriumkonzentration, Aktivierung der β -Adrenergen-Rezeptoren des sympathischen Nervensystems) über die Freisetzung des Renins aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere gestartet. Renin ist ein Enzym, das in der Leber gebildete Angiotensinogen zu Angiotensin I (Ang I) hydrolysiert. Durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) wird Ang I in Angiotensin II (Ang II) umgewandelt. Neben einer Vasokonstriktion, vaskulärem Remodeling, Induktion des ENaC in der Niere und weiteren zentralnervösen Wirkmechanismen stimuliert Ang II die Aldosteronfreisetzung über eine Hochregulation der Expression der Aldosteronsynthase (CYP11B2).^{15,17,20–22} Die exzessive Sekretion von Aldosteron beim primären Hyperaldosteronismus ist jedoch autonom und läuft frei von den oben genannten Regulationsmechanismen.²³

Dem primären Hyperaldosteronismus muss der Sekundäre Hyperaldosteronismus, der durch eine Überaktivität des RAAS gekennzeichnet ist, gegenübergestellt werden. Dieser kann durch einen juxtaglomerulären Zelltumor,²⁴ durch eine Minderdurchblutung des juxtaglomerulären Apparates wie im Falle einer Nierenarterienstenose²⁵ und durch eine Leberzirrhose hervorgerufen werden.²⁶ Eine weitere Ursache ist eine verminderte Reabsorption von Natrium, wie im Barter- und Gitelmansyndrom, die sowohl zu einer Hypovolämie als auch zu einer Hypotension und damit Aktivierung des RAAS führt.²⁷

1.1.3. Diagnostik und Therapie des primären Hyperaldosteronismus

Die Diagnostik des PHA gestaltet sich bis heute immer noch als schwierig und die Krankheit wird meistens nicht identifiziert.²³ Vor Einführung eines geeigneten Screeningverfahrens galt der PHA mit nur knapp 1% als äußerst seltene Hypertonie Ursache.^{28,29} Weitere Diagnostikschritte des PHA wurden nur in Betracht gezogen, wenn neben einer arteriellen Hypertonie auch eine Hypokaliämie bestand.²³ Mit der Entwicklung von Assays zur Messung der Reninkonzentration und mit Einführung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) konnte eine höhere Spezifität und Sensitivität, im Vergleich zu Plasma-Aldosteron und Serum-Kalium, erreicht und damit eine sehr zuverlässige Screeningmethode etabliert werden.³⁰ Durch die Einführung des ARQ und die Erfassung von normokaliämischen PHA-Patienten konnte ermittelt werden, dass die Prävalenz um das Zehnfache höher ist als zuvor angenommen wurde

und somit der PHA die häufigste Ursache für einen sekundären Hypertonus ist (zwischen 4,6% und bei schwerer Hypertonie bis zu 32%). Heute ist die Mehrzahl der PHA-Patienten normokaliämisch. Sie wären nach früheren Standards als essentielle Hypertoniker verkannt worden. Die amerikanische „Endocrine Society“ hat jedoch Kriterien definiert, in denen die Prävalenz höher ist und demnach ein Screening sinnvoll wäre. Diese schließt Patienten mit einem nach Joint National Committee Stadium 2 (>160–179/100–109 mmHg) oder Stadium 3 (>180/110 mmHg), einem therapieresistenten Hypertonus, einem Hypertonus und einer spontanen oder Diuretika-induzierten Hypokaliämie, einem Hypertonus und einem adrenalen Inzidentalom, Hypertonus und einer positiven Familienanamnese für einen „early-onset“ Hypertonus oder einem Hypertonus und einer erstgradigen Verwandtschaft zu Patienten mit PHA ein.³² Darüber hinaus sollten auch junge Patienten, die ein Alter unter 30 Jahren aufweisen, untersucht werden.³³ Einige Medikamente greifen allerdings in den Regelkreislauf von Aldosteron ein und können so zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen.³⁴ Um eine genaue Aussage treffen zu können, müssen die meist vortherapierten Patienten Sympatholytika wie β -Blocker und zentrale α_2 -Adrenorezeptor – Agonisten, Imidazolinrezeptoragonisten, ACE-Hemmer, ATII-Blocker und Diuretika für eine Woche, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) (Spironolacton/Eplerenon) und den Renininhibitor Aliskiren für vier Wochen pausieren.^{33,35} Neben dem Ausgleich einer Hypokaliämie muss unter Umständen eine antihypertensive Therapie weitergeführt werden. Hierfür empfehlen sich Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil), Vasodilatoren (z.B. Hydralazin) oder α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten (z.B. Doxazosin).^{32,33,35} Bei Patienten mit einem erhöhten ARQ sollte zur Diagnosesicherung noch ein Bestätigungstest durchgeführt werden. Hierzu stehen vier verschiedene Tests zur Verfügung: Der intravenöse Kochsalzbelastungstest, der Fludrocortison-Suppressionstest, der Captopriltest oder der orale Kochsalzbelastungstest. Die Wahl des Tests wird meist durch Patientencompliance, Laborroutine und lokale Expertise bestimmt.³²

In Deutschland wird aufgrund der erleichterten Durchführbarkeit und Auswertung, sofern keine Kontraindikationen bestehen, der intravenöse Kochsalzinfusionstest bevorzugt.^{35,36} Um eine optimale Therapie durchzuführen, muss in weiteren Schritten der Subtyp des primären Hyperaldosteronismus bestimmt werden. Mittels bildgebender Technik (CT/MRT) kann initial ein Nebennierenadenom detektiert werden.³² Große

Tumore, die eventuell für ein Nebennierenkarzinom sprechen, können ebenfalls erfasst werden.³⁷ Liegt eine operable Situation vor und der Patient lehnt diese nicht ab, sollte im weiteren Verlauf eine Nebennierenvenenkatheterisierung durchgeführt werden, um sicher zwischen einem unilateralen primären Hyperaldosteronismus (APA und unilateralem Hyperplasie) und einer bilateralen Hyperplasie unterscheiden zu können.³² Der Erfolg der Untersuchung hängt eng mit der Erfahrung des Untersuchers zusammen und ist nur in spezialisierten Zentren empfohlen. Durch standardisierte Verfahren und den Cortisol-Schnelltest konnte in deutschen Zentren die Erfolgsrate von 30% auf über 70% gesteigert werden.^{38,39}

Das Ziel der Therapie ist die Normalisierung des Hypertonus. Aber genauso sollte die Therapie proinflammatorische, profibrotische und weitere maligne Effekte unterbinden und die damit verbundene Morbidität und Mortalität senken.⁴⁰ Zu den generellen Maßnahmen, die durchgeführt werden, zählt die Salzrestriktion auf weniger als zwei Gramm NaCl pro Tag, um damit den arteriellen Hypertonus und die Kaliumausscheidung zu verbessern.⁴¹ Allgemein kann man die Therapiestrategie, abhängig von der Subtypisierung, in medikamentös und chirurgisch einteilen. Liegt eine unilaterale PHA vor, sollte eine einseitige laparoskopische Adrenalektomie (ADX) durchgeführt werden.³² In einem Drittel der Fälle führt die Operation zu einer Heilung, sodass die Patienten nicht mehr auf antihypertensive Medikamente angewiesen sind. Bei den restlichen Patienten verbessert sich die Blutdrucksituation und die Anzahl der Antihypertensiva kann reduziert werden.⁴² Eine hypokaliämische Situation wird in fast 100% der Fälle kuriert.⁴³ Die gesunde kontralaterale Nebenniere ist durch den Einfluss des Aldosteronexzesses supprimiert. Um einen postoperativen Hypoaldosteronismus mit Hypotonie und Hyperkaliämie zu verhindern, wird empfohlen präoperativ den Patienten vier Wochen mit Spironolacton zu behandeln.⁴⁰ Liegt nun aber eine bilaterale unverhältnismäßig hohe Aldosteronproduktion vor oder der Patient lehnt eine Operation ab, kann der Patient mittels MRA therapiert werden.³² Eine Therapie mit Spironolacton führt zu einer durchschnittlichen Reduktion des systolischen Blutdruckes um 25% und des diastolischen Blutdruckes um 22%. Selbst in niedrigen Dosen kann Spironolacton den Blutdruck normalisieren und den Gebrauch von Antihypertensiva senken.⁴⁰ Da Spironolacton auch Androgenrezeptoren blockiert, kann es dosisabhängig, ab einer Dosis über 50mg pro Tag, zu Gynäkomastie und erektilen Dysfunktionen kommen.⁴⁴ Alternativ kann hier der selektivere MRA Eplerenon verwendet werden, der in

Deutschland aber nicht für diese Indikation zugelassen ist.³² Bei Patienten mit einem Glukokortikoid-supprimierbaren Hyperaldosteronismus ist der Therapieeinsatz von niedrig dosierten Glukokortikoiden dem der MRA vorzuziehen.³²

1.2. Der primäre Hyperaldosteronismus und das Metabolische Syndrom

1.2.1. Das Metabolische Syndrom und dessen einzelne Komponenten beim primären Hyperaldosteronismus

Das Metabolische Syndrom (MetS) ist nicht durch typische Symptome gekennzeichnet, sondern bezeichnet einen Cluster von metabolischen Erkrankungen und Hypertonie, der mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus Typ 2 einhergeht.^{45,46} Weiter hat die Framingham Offspring Studie gezeigt, dass das MetS selbst, unabhängig von einer Insulinresistenz, ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist.⁴⁷ Vor rund 80 Jahren hatte der schwedische Arzt Eskil Kylin verschiedene Gesundheitsstörungen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen, als Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom zusammengefasst und damit die erste Definition des heute bekannten Metabolischen Syndroms erarbeitet.⁴⁸⁻⁵⁰ Eine modernere Definition gelang Gerry Reaven, indem er Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, Glukoseintoleranz, Hypertonie, erhöhte Triglyzerid (TG)- und erniedrigte High Density Lipoprotein (HDL) Cholesterin-Konzentrationen im Blut zum „Syndrom X“ verband.⁵¹ Um die Jahrtausendwende wurden dann von der World Health Organization (WHO)⁵² Kriterien, bestehend aus zentraler Adipositas, Hypertriglyzeridämie, niedrigem HDL-Cholesterin, Hypertonie und erhöhtem Nüchternblutzucker, für das Metabolische Syndrom festgelegt. Diese wurden dann von weiteren Consensus-Konferenzen und Berufsorganisationen wie dem National Cholesterol Education Programme: Adult Treatment Panel III (NCEP:ATPIII)⁴⁵ und der International Diabetes Foundation (IDF)⁵³ weiterentwickelt. Die Prävalenz für das MetS liegt in Deutschland mit einem leichten Ost-West-Gefälle je nach Region bei Frauen zwischen 17,7% und 21,1% und für Männer zwischen 21,4% und 22,7%.⁵⁴ Zum Vergleich ist in den Vereinigten Staaten von Amerika die Prävalenz bei Frauen mit 35,4% und bei Männern mit 33,7%-deutlich höher.⁵⁵

In der Framingham Offspring Studie wurde dargelegt, dass unter anderem ein Aldosteronexzess die Entwicklung des MetS begünstigt.⁵⁶ Dieser Zusammenhang wurde auch bei der Untersuchung zweier großer Studienpopulationen aus Deutschland bestätigt.⁵⁷ Da der Aldosteronexzess neben der Hypertonie als selbstständiger Faktor zu kardiovaskulären Schäden führen kann,⁸ wird von einigen Autoren postuliert, dass das MetS eine wichtige Rolle zur Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen beim PHA spielt.^{58,59} Bei der Fragestellung um die Prävalenz des MetS beim PHA scheint die Fachliteratur uneinig zu sein. Es gibt hier ebenso Befürworter, die für eine erhöhte Prävalenz des MetS beim PHA und für einen Zusammenhang zwischen Aldosteron und metabolischen Dysfunktionen argumentieren,^{59,60} sowie Zweifler, die einen Zusammenhang für unwahrscheinlich halten.^{61,62}

Da das MetS eine Ansammlung an metabolischen Erkrankungen ist, werden im Folgenden nun die einzelnen metabolischen Komponenten des MetS im Zusammenhang mit dem PHA behandelt. Das Hauptaugenmerk ist allerdings auf den Glukosestoffwechsel gerichtet.

1.2.2. Diabetes mellitus im Rahmen des primären Hyperaldosteronismus

Der Diabetes mellitus bezeichnet eine heterogene Gruppe von Stoffwechselstörungen, die durch eine Hyperglykämie und eine Glukoseintoleranz charakterisiert ist. Als Hauptsymptome der Hyperglykämie können Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust aufgelistet werden. Die Hyperglykämie wird durch eine Insulinsekretion, -produktion und/oder -wirkungsstörung ausgelöst und ist als chronische Form mit Langzeitschädigungen und Insuffizienzen von verschiedenen Organen assoziiert, die sich unter anderem als Retinopathie, terminales Nierenversagen, periphere Neuropathie, kardiovaskuläre, gastrointestinale und urogenitale Symptome äußern.^{63,64} Neben dem Diabetes mellitus bestehen noch weitere Hyperglykämieformen wie die abnorme Nüchternglukose und die gestörte Glukosetoleranz, die als Prädiabetes zusammengefasst werden können.⁶⁵ Mit 7,5 Millionen an Diabetes mellitus leidenden Patienten liegt Deutschland auf Platz 6 aller Länder weltweit. Es wird vermutet, dass bis 2030 die Anzahl auf über acht Millionen mit einem jährlichen Zuwachs von 26.000

Patienten steigt.⁶⁶ Damit ist und bleibt der Diabetes mellitus eine der wichtigsten Ursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität.

Schon 1964 haben Conn et al. bei ihrer Untersuchung von 145 Patienten mit PHA festgestellt, dass eine erhöhte Inzidenz für eine gestörte Glukosetoleranz besteht. Von den 39 mit einem oralen Glukosetoleranztest Untersuchten hatten 21 Patienten eine gestörte Glukosetoleranz.² Nur kurze Zeit später haben weitere Untersuchungen beim Vergleich mit essentiellen Hypertonikern seinerseits vermuten lassen, dass die gestörte Glukosetoleranz häufiger bei den essentiellen Hypertonikern (EH) anzutreffen sei.⁶⁷ Einige Studien des letzten Jahrzehnts beschreiben, dass eine Störung in der Glukosehomöostase mit dem PHA und Aldosteronexzess assoziiert ist.^{68–73} Auch wird von einigen Autoren empfohlen, dass Typ 2 Diabetiker mit einer resistenten Hypertonie auf einen PHA untersucht werden sollen.⁷⁴ Wiederum existieren Publikationen, die keinen signifikanten Unterschied im Glukosemetabolismus zwischen Patienten mit PHA und EH darstellen.^{61,75} Diese Studien sind allerdings entweder nur von kleiner Fallzahl, retrospektiv erhoben worden oder hatten keine gematchte Kontrollgruppe.

Dennoch wird vom „Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus“ das Aldosteronom als eigene Form des Diabetes mellitus anerkannt.⁶⁵

Obwohl sich viele Studien mit dem Pathomechanismus der Glukosestörung im PHA befassen, ist der genaue Zusammenhang zwischen Aldosteron, Glukosestoffwechsel und Insulinwirkung noch nicht ausreichend geklärt. Eine der gängigsten Erklärungen war eine Zeit lang die These, dass der Aldosteronexzess ähnlich dem Glukokortikoidüberschuss beim Cushing-Syndrom eine metabolische Störung auslöst und durch Insulinresistenz und Glukoneogenese in der Leber zu einer gestörten Glukosetoleranz und Diabetes mellitus II führt.⁷⁶ Eine Hypokaliämie, die als Folge des PHA angesehen wird, kann zu einer Glukoseintoleranz führen, indem sie die β -Zell-Antwort vermindert und somit die Insulinsekretion des Pankreas senkt.^{77,78} Die Hypokaliämie scheint jedoch keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität des Gewebes zu haben.⁷⁹ Aldosteron vermindert zudem die erste Phase der Insulinsekretion, die sich nach einer Adrenaektomie signifikant verbessert hat.⁶⁹ Die Aktivität der β -Zellen scheint zudem durch den Einfluss von Aldosteron gesenkt zu werden.⁷⁰ Darüber hinaus werden durch erhöhte Aldosteronspiegel ausgelöste Entzündungen und oxidativer Stress als mögliche Ursachen für den vermuteten Untergang von Pankreaszellen diskutiert.^{80,81}

Des Weiteren haben einige in-vitro-Studien mit Promonozyten gezeigt, dass Aldosteron selbst in physiologischen Konzentrationen durch die Herabregulation seines eigenen Rezeptors die Insulinrezeptor-mRNA beeinflusst.^{82,83} Dadurch und unter anderem durch Modifikation von Proteinen, wie z.B. den insulin-like growth factor-1 receptor⁸⁴, scheint eine Aldosteron-induzierte vaskuläre Insulinresistenz wahrscheinlich. Ferner beeinflusst Aldosteron die metabolische Wirkung von Insulin, indem es die Signalkaskade des Insulinrezeptors beeinträchtigt⁸⁵ und die Insulinsensitivität in Adipozyten senkt.⁸⁶ Damit scheint Aldosteron eine Schlüsselrolle in der Entwicklung einer Insulinresistenz und Glukoseintoleranz beim PHA zu spielen.

1.2.3. Der Lipidstoffwechsel beim primären Hyperaldosteronismus

Es gibt nur sehr wenige Studien, die sich mit dem direkten Effekt von Aldosteron auf den Lipidstoffwechsel beschäftigen. Die wenigen Studien zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied im Lipidprofil zwischen EH und PHA gibt.^{58,59} In einer kontrollierten Querschnittsstudie wurde dargelegt, dass die Prävalenz für Hyperlipidämie für PHA ähnlich der des EH ist.⁶¹ Dennoch wurde bei der Untersuchung der Beziehung zwischen Aldosteron, HDL-Cholesterin und Insulin nahe gelegt, dass Patienten mit den niedrigsten HDL-Werten die höchsten Aldosteronwerte im Blut aufweisen. Diese Patientengruppe wies zudem einen erhöhten Plasma-TG-Wert und einen erhöhten Body-Mass-Index (BMI) auf.⁸⁷

1.2.4. Der primäre Hyperaldosteronismus und Adipositas

Übergewicht, Fettleibigkeit, oder Adipositas bezeichnet ein Körpergewicht, das weit über dem akzeptablen Gewicht meist aufgrund einer exzessiven Fettzunahme liegt. Assoziierte Komorbiditäten umfassen unter anderem Hypertonus, koronare Herzerkrankungen und Apoplex, Diabetes mellitus, Hyperlipidämien, Osteoarthritis, Gicht und Lungenerkrankungen wie Schlafapnoe und verringern die Lebenserwartung von Adipösen.^{88,89} In den letzten Jahrzehnten ist die Prävalenz dieser Erkrankung drastisch gestiegen und es wird prognostiziert, dass die Prävalenz vor allem in den

Industrieländern weiter steigen wird.⁹⁰ Der Schweregrad der Adipositas wird nach WHO mittels des Body-Mass-Index (BMI) klassifiziert, indem das Körpergewicht (kg) durch das Quadrat der Körpergröße (m²) dividiert wird. Als Übergewicht wird ein BMI über 25 kg/m² definiert und eine Adipositas ab 30 kg/m².⁸¹

Einen Zusammenhang zwischen Adipositas als isolierter Faktor und einem Hyperaldosteronismus wurde bis jetzt nur in sehr wenigen Fällen untersucht. Ältere Studien lassen jedoch vermuten, dass adipöse Menschen höhere Aldosteronwerte als Normalgewichtige haben.⁹¹

2. Fragestellung

Anhand aktueller Publikationen, die sich mit dem Thema einer Hyperglykämie und/oder dem MetS bei Patienten mit PHA befassen, zeigt sich schnell, dass die Studienlage noch sehr kontrovers diskutiert wird. Auf der einen Seite beschreiben einige Autoren den PHA als Risiko für einen T2DM und eine MetS. Im Gegensatz dazu gibt es Vertreter, die keinen Zusammenhang erkennen. Es besteht weiterhin Klärungsbedarf der möglichen Pathogenese der Entwicklung einer Hyperglykämie bei Patienten mit PHA.

Diese Arbeit soll mit der großen Studienpopulation des Deutschen Conn-Registers folgende Fragestellungen untersuchen.

- Wie hoch ist die Prävalenz des T2DM und MetS bei Patienten mit einem PHA im Vergleich zu einer hypertonen Kontrollgruppe?
- Kann man unabhängige Risikofaktoren bei den untersuchten Patienten für die Entwicklung einer Hyperglykämie erkennen?
- Besitzt die spezifische Therapie des PHA Einfluss auf den Glukosestoffwechsel?
- Wie entwickelt sich das MetS der untersuchten Patienten mit PHA im Verlauf der Zeit?

3. Methodik

3.1. Das Deutsche Conn-Register

Das Deutsche Conn-Register (www.conn-register.de) wurde im Jahre 2006 von der Sektion Nebenniere der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in München etabliert. Die Ziele des Registers sind, eine eventuell erhöhte Mortalität sowie vermehrte Komorbiditäten des PHA zu erfassen, die Entwicklung der Erkrankung zu beurteilen sowie Therapie- und Diagnostikstrategien zu optimieren. Seit Oktober 2008 läuft die MEPHISTO-Studie (*Multicenter evaluation of primary hyperaldosteronism, diagnostic testing, subdifferentiation, therapy, outcome and genetics*) als prospektive Phase des deutschen Conn-Registers. Dadurch wurden neben den bis hierher ausschließlich retrospektiven vorthera-pierten PHA Patienten, nun auch neudiagnostizierte Patienten, mit dem Therapiebeginn nach Studienteilnahme, eingeschlossen. Ab 2010 begann die Projektförderung durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, wobei das deutsche Conn-Register in das „Else Kröner-Fresenius-Conn-Register“ umbenannt wurde. Zu den teilnehmenden Zentren gehören mittlerweile sieben Universitätskliniken und die endokrinologischen Versorgungszentren mit Standorten in Berlin, Freiburg, München, Würzburg, Düsseldorf, Dresden und Mainz. Diese Zentren haben sich dazu bereit erklärt, mindestens 20 betreute Patienten in das Register einzubringen, die Satzung anzuerkennen und nach Einverständnis des Vorstandes des Conn-Registers als vollwertiges Mitglied am Register mitzuwirken. Die Analyse wurde mit einer Studienpopulation von insgesamt 536 Patienten aus dem Conn-Register durchgeführt.

3.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung für diese Arbeit erfolgte aus der von den Zentren gemeinsam geführten Datenbank der MEPHISTO-Studie. Die Patientendaten wurden mittels Identifikationsnummern anonymisiert und durch zuvor geschultes Personal eingegeben. Die Ethikkommission der jeweiligen Zentren stimmte der Studie zu und die Datenschutzbestimmung wurde strikt befolgt. Vertrauliche Daten wie Patientennamen,

Adressen und Telefonnummern konnten nur die jeweiligen Zentren den einzelnen Identifikationsnummern zuordnen. Retrospektiv sowie prospektiv geführte Patienten haben sich dazu bereit erklärt, einmal im Jahr das jeweilige Zentrum zu besuchen und wurden mittels eines standardisierten Studienprotokolls untersucht. Nach ärztlicher Anamnese, in der unter anderem die Familienanamnese, Voroperationen und Medikation erhoben wurden und nach körperlicher Untersuchung wurde eine dreifache Blutdruckmessung an jedem Arm im Sitzen mit fünf- bis zehn-minütiger Pause durchgeführt. Zu diesem Zweck stand jedem Zentrum das gleiche Modell „OMRON M4 plus“ zur Verfügung. Es wurden die Körpergröße und das Körpergewicht sowie der Hüft- und Taillenumfang gemessen, der BMI und die waist-to-hip-ratio (WHR) bestimmt. Daraufhin folgte eine Nüchtern-Blutentnahme, eine Spontanurin- und eine 24 Stunden-Sammelurinuntersuchung, in denen neben Bestimmung von Übersichtsparametern auch endokrinologische Parameter bestimmt wurden. Ergänzend wurden weitere apparative, vor allem kardiovaskuläre Untersuchungen wie ein 12-Kanal-EKG, ein 24h-EKG, eine 24h-Blutdruckmessung, eine Echokardiographie und eine Karotis-Dopplersonographie durchgeführt.

Die bis zum August 2013 erfassten Daten wurden daraufhin in die Auswertung aufgenommen. Zur Wahrung der Qualität wurde zentrumweit möglichst derselbe diagnostische Standard verwendet, um einen PHA zu diagnostizieren. Dieser wurde anhand der Richtlinien der Sektion Nebenniere, Steroide und Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE),^{33,35} anlehnend an die Norm der amerikanischen „Endocrine Society“,³² festgelegt. Als Screening-Methode wurde ein erhöhter Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) bestimmt, der Assay-spezifisch festgelegt war. Dieser wurde nach einer zwölf- bis 14- stündigen Fastenphase in einer vor mindestens zehn Minuten eingenommenen sitzenden Position mit einer venösen Blutentnahme gemessen, nachdem die Patienten eine ausreichende Medikamentenpause eingehalten hatten und ein Ausgleich der Hypokaliämie stattgefunden hatte. Als Bestätigungstest wurde als Goldstandard ein intravenöser Kochsalzbelastungstest durchgeführt. Auch der Fludrocortison- und der Captopriltest standen als zwei weitere Tests zu Verfügung sowie die Messung von Aldosteron und dessen Metaboliten unter oraler Kochsalzbelastung im Urin. Nach Diagnosesicherung wurde mittels bildgebenden Verfahren (CT oder MRT) und dem Aldosteron/Kortison-Quotienten aus der

Nebennierenvenenkatheterisierung⁹² zwischen einseitiger, wie z.B. beim APA, und beidseitiger Mehrproduktion, wie z.B. beim IHA, differenziert.

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 536 Patienten im deutschen Conn-Register erfasst. Davon waren 305 neu diagnostizierte Patienten. Diese hatten vor Studienteilnahme noch keine Hyperaldosteronismus-spezifische Therapie begonnen.

The Study of Health in Pomerania (SHIP)

Um die oben genannten Fragestellungen und Probleme weiter zu klären, standen freundlicherweise Daten aus der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) Studie als EH Kontrollgruppe zur Verfügung. SHIP ist eine populationsbasierte Longitudinalstudie in Vorpommern. In SHIP-0 wurden zwischen 1997 und 2001 in der Eingangsuntersuchung 4308 Probanden rekrutiert. In den Jahren von 2003 bis 2006 fand die erste 5-Jahres Folgeuntersuchung (SHIP-1) statt, an der 3300 Probanden teilnahmen.⁹³ Von 3300 Probanden wurde eine Studienpopulation von 2454 Probanden gewählt. Probanden mit einem manifesten Typ 1 Diabetes mellitus, fehlenden Daten bzw. Informationen zu Aldosteron- und Reninkonzentration im Plasma, Blutdruck, Diabetes mellitus, Metabolischem Syndrom, Serumkalium oder glomerulärer Filtrationsrate (GFR) sowie schwangere Frauen wurden ausgeschlossen.

PHA im Vergleich zur Kontrollkohorte (Analyse 1)

Die erste Untersuchung der Patienten in Analyse 1 wurde dazu benutzt, die Häufigkeit von T2DM und MetS bei Patienten mit PHA und Probanden mit EH als Kontrollgruppe zu analysieren. Hierzu wurden aus den beiden Kohorten Geschlecht-, Alter-, Blutdruck-, und BMI-gematchte Paare in einem 1:1 Verhältnis gebildet. Um die Prävalenz von T2DM in der Patienten- und Kontrollgruppe zu ermitteln, wurden von 305 Patienten diejenigen ausgeschlossen, bei denen die Daten zum Diabetes mellitus, Alter und Blutdruck fehlten. Dies resultierte in 250 eingeschlossenen PHA-Patienten. Für die Untersuchung des MetS wurden zusätzlich Patienten mit fehlenden Informationen zum MetS oder dessen einzelnen Komponenten oder Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin ausgeschlossen. Daraus folgte eine Studienpopulation von jeweils 183

Probanden. In einer weiterführenden Analyse wurden aus der Patientengruppe mit PHA normokaliämische Subgruppen mit einmal 107 Probanden zur Untersuchung des T2DM und 74 Patienten zur Untersuchung des MetS gebildet und diese wiederum mit der nach Geschlecht-, Alter-, Blutdruck-, und BMI-gematchten Kontrollgruppe verglichen.

Orales Glukosetoleranztest bei Patienten mit PHA (Analyse 2)

Von den 305 prospektiven MEPHISTO-Patienten wurde bei 153 die Glukose-Stoffwechsellage mittels oralen Glukosetoleranztests (oGTT) nach Standard der „American Diabetes Association“ noch weiter untersucht.⁶⁵ Um Einflussfaktoren abnormaler oGTT-Ergebnisse zu ermitteln, wurden die Patienten anhand der oGTT-Ergebnisse in drei Gruppen aufgeteilt: Normale Glukosetoleranz (zwei-Stunden-Glukosewert < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)), gestörte Glukosetoleranz (zwei-Stunden-Glukosewert 140 mg/dl – 200 mg/dl (7,8 mmol/l -11,1 mmol/l)), Typ 2 Diabetes mellitus (zwei-Stunden-Glukosewert > 200 mg/dl (> 11,1 mmol/l)). Darüber hinaus wurde der Einfluss des Kaliumspiegels analysiert, indem 152 oGTT-Resultate von hypo- und normokaliämischen Patienten verglichen wurden. Hypokaliämie wurde als eine Serumkalium-Konzentration von kleiner als 3,5 mmol/l definiert.

Patienten, die einen Glukosetoleranztest durchführten, wurden instruiert mehr als acht Stunden vor der Untersuchung zu fasten. Die Blutproben wurden morgens zwischen 8.00 Uhr und 10.00 Uhr aus der kubitalen Vene entnommen. Nach der Nüchternblutentnahme wurden die Patienten angeleitet, 75 g Glukose, in 300 ml Wasser gelöst, innerhalb von zehn Minuten zu trinken. Eine und zwei Stunden nach Glukosebelastung wurde eine zweite und dritte Blutprobe entnommen sowie die Glukose- und Insulinkonzentrationen gemessen.⁹⁴ Patienten, die an einem bekannten Diabetes mellitus leiden, wurden von der Glukosetoleranztestung ausgeschlossen.

Nachuntersuchung der Glukosestoffwechsellage der Patienten mit PHA (Analyse 3)

Bei den neudiagnostizierten Patienten war zu Studienbeginn noch keine PHA-spezifische Therapie begonnen worden, somit konnte der Therapieeffekt auf den Glukosestoffwechsel circa zwölf Monate nach Therapiebeginn untersucht werden. Von

den 153 Patienten lagen nur 38 vollständige Datensätze mit oGTT ein Jahr nach Therapiebeginn vor. Des Weiteren wurden in diese Analyse acht Patienten, die bei der Erstuntersuchung einen T2DM aufwiesen, aufgenommen.

Metabolisches Syndrom der Patienten mit PHA im Verlauf (Analyse 4)

Bei 76 neudiagnostizierten Patienten konnten zu Studienbeginn und ein Jahr im Verlauf alle Kriterien des MetS untersucht werden. Jedem dieser Kriterien wurde, sobald ein pathologischer Wert vorlag, ein Punkt zugeteilt, sodass Gruppen von 0 – 5 gebildet wurden. Per definitionem liegt ein MetS vor, sobald mehr als drei Komponenten, das heißt eine Gruppe mit größer gleich 3 Komponenten, bei einem Patienten vorliegen. Nun wurde untersucht, wie sich das Verhältnis dieser Kriterien und Prävalenz des MetS vor Diagnosestellung und ein Jahr unter Therapie verändert hatte.

3.3. Beurteilung und Definitionen der metabolischen Stoffwechselstörung

3.3.1. Das Metabolische Syndrom

Zur Diagnose des Metabolischen Syndroms wurden die in die Studie eingeschlossenen Patienten auf verschiedene Risikofaktoren untersucht. Diese wurden anlehnend an die „National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III“ (ATP III)⁹⁵ auf den Kriterien von *Alberti et.al* festgelegt.⁵³ Für SHIP-1 wurden die Definitionen an die nicht-nüchternen Blutproben angepasst. Sobald drei oder mehrere der folgenden fünf Kriterien zutrafen, wurde der Patient dem Metabolischen Syndrom zugeordnet:

1. Abdominale Adipositas mit einem Taillenumfang von mehr als 80 cm bei Frauen und mehr als 94 cm bei Männern
2. Nüchtern glukose über 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder ein pathologischer zwei-Stunden-Glukosewert nach Glukosebelastung bei MEPHISTO und Spontanglukose über 144 mg/dl (8,0 mmol/l) bei SHIP-1

3. Eine lipidsenkende Therapie oder Nüchternwerte für Triglyceride von mehr als 150 mg/dl (1,7 mmol/l) bei MEPHISTO und Spontanwerte von mehr als 200mg/dl (2,3 mmol/l) bei SHIP-1
4. High density lipoprotein (HDL) - Cholesterin weniger als 50 mg/dl bei Frauen und weniger als 40 mg/dl bei Männern
5. Ein Blutdruck über 130/85 mmHg oder eine antihypertensive Therapie.

3.3.2. Glukosestoffwechselstörung

Zur Beurteilung der Glukosestoffwechsellage wurden vorerst Anamnesegespräche mit den Patienten geführt sowie Vorbefunde und Arztbriefe gesichtet. Die diagnostischen Kriterien wurden nach der American Diabetes Association festgelegt. In beiden Studien wurden Probanden als Typ 2 Diabetiker definiert, sobald diese in Vorbefunden mit Typ 2 Diabetes mellitus diagnostiziert waren, antidiabetische Medikamente zu sich nahmen oder einen HbA1c von über 6,5% besaßen. Weiter wurden in der MEPHISTO-Studie ein Nüchternblutzucker im Plasma ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder ein zwei-Stunden-Plasmaglukose-Wert während einer oralen Glukosebelastung ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) als Typ 2 Diabetes mellitus definiert. In SHIP-1 wurden Patienten mit klassischen Symptomen einer Hyperglykämie und ein spontaner Plasmaglukose-Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) als Typ 2 Diabetiker gewertet.⁶³ Um eine eventuell bestehende Glukosestoffwechselstörung noch weiter zu diagnostizieren, wurden, anlehnend an die American Diabetes Association, laborchemische Parameter (Im Plasma: Nüchtern-Glukose, Spontan-Glukose, HbA1c; Im Spontanurin: Urin-Stix auf Glukose) ermittelt und ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt.^{43,45,63,67}

3.4. Statistik

Für *Analyse 1* wurde mithilfe des Statistikprogrammes SAS 9.1.3 (SAS Institute inc., Cary, NC, USA) zur Gegenüberstellung der Häufigkeiten von Typ 2 Diabetes mellitus und dem Metabolischen Syndrom in den beiden Studien ein individuelles 1:1 Matching durchgeführt. Dazu wurde der Greedy-Algorithmus benutzt und aus den 2454 Probanden eine geeignete Kontrollkohorte gewählt. Für *Analyse 1* wurden zuerst 269 PHA-Patienten mit bekanntem T2DM-Status nach vier Faktoren Geschlecht, Alter (\pm fünf Jahre), BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$, $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, $>30 \text{ kg/m}^2$) und Blutdruck ($<140/90 \text{ mmHg}$, $140/90\text{-}160/100 \text{ mmHg}$, $>160/100 \text{ mmHg}$) gematcht. Daraus ergaben sich 250 Paarungen, die weiter analysiert wurden. Für 183 MEPHISTO-Patienten mit bekanntem MetS-Status wurden Kontrollpaare ausgewählt. Diese wurden nach Geschlecht, Alter (\pm fünf Jahre) und Blutdruck ($140/90 \text{ mmHg}$, $140/90\text{-}160/100 \text{ mmHg}$, $>160/100 \text{ mmHg}$) gematcht. Da die abdominale Adipositas eine Komponente des Metabolischen Syndroms ist,⁶⁵ wurde der BMI nicht in diese Analyse einbezogen.

Für *Analyse 2*, *Analyse 3* und *Analyse 4* wurden die aus der MEPHISTO - Datenbank extrahierten Ergebnisse mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 22.0) der Softwarefirma IBM ausgewertet.

Die Normalverteilung wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests und graphischer Methoden kontrolliert. Ausgehend davon wurden jeweils Verfahren für normal und nicht-normal verteilte Parameter benutzt. Zum Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppen wurden je nach Eignung der Kruskal-Wallis und Chi-Quadratstest benutzt. Zur Untersuchung unabhängige Stichproben wurden bei Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben und bei Verteilungsfreiheit der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Bei verbundenen Stichproben wurde parallel dazu der t-Test für verbundene Stichproben und der Wilcoxon-Test verwendet. Um die linearen Zusammenhänge zwischen zwei stetigen Variablen zu untersuchen, wurde ein Punktdiagramm mit Regressionsgeraden benutzt. Daraufhin wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman mit einer zweiseitigen Signifikanz ermittelt.

Das Signifikanzniveau dieser Arbeit liegt bei $p \leq 0,05$ (signifikant) und $p \leq 0,01$ (hochsignifikant).

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation der MEPHISTO-Studie mit 305 Probanden war im Mittel $51,9 \pm 11,4$ Jahre alt und hatte eine Geschlechterverteilung von 115 Frauen und 190 Männern. Der BMI lag durchschnittlich bei $28,4 \pm 5,2$ kg/m² (MW \pm SD) und die WHR bei $0,94 \pm 0,13$. Die Prävalenz für T2DM erreichte 16,1% und für eine Hyperlipidämie 29,5%. Weitere Werte sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1 Deskriptive Statistik der Conn-Register (MEPHISTO-Studie)

	MEPHISTO
Anzahl (♂/♀)	190/115
Alter (Jahre)	$51,9 \pm 11,4$
BMI (kg/m ²)	$28,4 \pm 5,2$
WHR	$0,94 \pm 0,13$
T2DM (n)	49 (16,1%)
Hyperlipidämie (n)	90 (29,5%)
Antihypertensive Medikation n \geq 3 (n)	128* (46%)
Lipidsenker (n)	43 (15,4%)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$153 \pm 19,9$
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$91,7 \pm 12,2$
Serumkalium (mmol/l)	$3,5 \pm 0,5$
Kaliumsubstitution (n)	111 (45,6%)**

*27 fehlend; **6 fehlend; Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

4.2. Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Vergleich zur Kontrollkohorte (*Analyse 1*)

Die 250 gematchten Paare zeigten entlang der Matchkriterien keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechtsverteilung (♂ 161 /♀ 89), im Alter, beim BMI und beim diastolischen Blutdruck (Tabelle 2). Allerdings zeigte sich trotz der Nutzung von Blutdruckkategorien (<140/90 mmHg, 140/90-160/100 mmHg, >160/100 mmHg) als Matchkriterien, bei Patienten mit PHA ein signifikant erhöhter systolischer Blutdruck. Obwohl 111 Patienten der PHA-Gruppe mit Kalium substituiert wurden und in der Kontrollgruppe keiner, war das Serumkalium der MEPHISTO-Teilnehmer signifikant niedriger. Die Prävalenz von T2DM war in PHA Patienten mit 17,2 % signifikant höher als bei Patienten der Kontrollkohorte (10,4%). Auch der HbA1c war in dieser Gruppe signifikant erhöht.

Tabelle 2 Typ 2 Diabetes mellitus in 1:1 gematchten Paaren zwischen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1)

	MEPHISTO	SHIP-1	P
Anzahl (♂/♀)	161/89	161/89	1,00
Alter (Jahre)	52,5 ± 11,2	52,7 ± 11,0	0,89
BMI (kg/m ²)	28,6 ± 5,1	28,3 ± 4,7	0,80
Systolischer Blutdruck (mmHg)	152 ± 20,2	147 ± 19,6	0,02
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	91,7 ± 12,3	91,9 ± 11,7	0,64
Serumkalium (mmol/l)	3,5 ± 0,5*	4,3 ± 0,3	<0,01
Kaliumsubstitution (n)	111 (45,6%)**	0 (0%)	<0,01
T2DM (n)	43 (17,2%)	26 (10,4%)	0,03
HbA1c (%)	5,6 ± 0,7***	5,3 ± 0,8	<0,01

*4 fehlend; **6 fehlend; ***104 fehlend, Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

In der Subanalyse von 107 normokaliämen PHA Patienten zeigten diese im Vergleich zur Kontrollgruppe in Matchkriterien keine signifikanten Unterschiede in der

Geschlechtsverteilung (♂ 40/♀ 67), im Alter, beim BMI, und beim systolischen und diastolischen Blutdruck (Tabelle 3). 34 Patienten in der PHA Gruppe wurden mit Kalium substituiert, im Gegensatz dazu keiner in der Kontrollgruppe. Das Serumkalium der MEPHISTO-Teilnehmer war weiterhin signifikant niedriger. Die Prävalenz von T2DM zeigte nun aber keinen signifikanten Unterschied. Der HbA1c-Wert war, obwohl noch im Normbereich, in der PHA Gruppe signifikant erhöht.

Tabelle 3 Typ 2 Diabetes mellitus in 1:1 gematchten Paaren zwischen normokaliämischen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1)

	MEPHISTO	SHIP-1	P
Anzahl (♂/♀)	40/67	40/67	1,00
Alter (Jahre)	54,1 ± 12,8	54,3 ± 12,4	0,94
BMI (kg/m ²)	28,7 ± 5,2	28,4 ± 4,5	0,98
Systolischer Blutdruck (mmHg)	151 ± 20,5	147 ± 20,0	0,46
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	91,1 ± 12,3	90,7 ± 12,3	0,92
Serumkalium (mmol/l)	4,0 ± 0,3	4,4 ± 0,4	<0,01
Kaliumsubstitution (n)	34 (31,8%)*	0 (0%)	<0,01
T2DM (n)	17 (15,9%)	14 (13,1%)	0,56
HbA1c (%)	5,7 ± 0,8**	5,4 ± 0,9	<0,01

*3 fehlend; **48 fehlend, Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

Parallel zur Voruntersuchung zeigten sich bei der Analyse des MetS (Tabelle 4) der 183 Paare keine Unterschiede bei den gematchten Untersuchungsparametern der Geschlechtsverteilung, des Alters und des diastolischen Blutdruck mit Ausnahme des höheren systolischen Blutdrucks in der PHA Gruppe (153 ± 20,0 vs. 149 ± 20,0 mmHg; p=0,03). Auch in dieser Analyse waren 96 PHA-Patienten (53,0%) kaliumsubstitutionspflichtig, dagegen in der Kontrollgruppe keiner. Das Serumkalium war ebenfalls in der MEPHISTO-Gruppe signifikant niedriger. Die Prävalenz des MetS zeigte sich in der PHA-Patientengruppe mit 104 (56,8%) im Gegensatz zur Kontrollkohorte mit einer Anzahl von 82 (44,8%) signifikant erhöht. Im Hinblick auf das Lipidprofil zeigten diese signifikant ein höheres HDL-Cholesterin, ein erniedrigtes LDL-

und Gesamtcholesterin, sowie niedrigere Triglyzerid-Werte. Der LDL-Cholesterin / HDL-Cholesterin-Quotient war ebenfalls niedriger bei Patienten mit PHA.

Tabelle 4 Metabolisches Syndrom in 1:1 gematchten Paaren zwischen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1)

	MEPHISTO	SHIP-1	P
Anzahl (♂/♀)	121/62	121/62	1,00
Alter (Jahre)	51,9 ± 10,9	52,0 ± 10,8	0,92
BMI (kg/m ²)	28,5 ± 4,8	28,1 ± 4,5	0,52
Systolischer Blutdruck (mmHg)	153 ± 20,0	149 ± 20,0	0,03
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	93,6 ± 12,1	93,6 ± 11,1	0,95
Serumkalium (mmol/l)	3,4 ± 0,5	4,3 ± 0,4	<0,01
Kaliumsubstitution (n)	96 (53,0%)**	0 (0%)	<0,01
T2DM (n)	31 (16,9%)	22 (12,0)	0,18
HbA1c (%)	5,6±0,7*	5,4±0,9	<0,01
MetS (n)	104 (56,8%)	82 (44,8%)	0,02
Gesamt-Cholesterin (mmol/l)	5,2 ± 1,0	5,7 ± 1,2	<0,01
HDL Cholesterin (mmol/l)	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,4	<0,01
LDL Cholesterin (mmol/l)	3,2 ± 0,9	3,6 ± 1,0	<0,01
LDL Cholesterin / HDL Cholesterin	2,4 ± 0,9	3,6 ± 1,8	<0,01
Triglyzeride (mmol/l)	1,3 ± 0,8	2,1 ± 1,9	<0,01

*62 fehlend; **1 fehlend; Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

Bei der Untersuchung der normokaliämischen PHA Patientenkohorte (Tabelle 5) standen 74 Patienten zur Verfügung. Wie in den Voruntersuchungen wurde die Kontrollgruppe nach Geschlechterverteilung, Alter, systolischem und diastolischem Blutdruck gematcht. Analog zur Voruntersuchung waren 37,8% PHA-Patienten mit Kalium substituiert. In der Kontrollgruppe gab es keine substitutionsbedürftigen Individuen. Das Serumkalium war dennoch in der MEPHISTO-Gruppe signifikant

niedriger. Die Prävalenz des MetS zeigte sich in der PHA-Patientengruppe mit 35 (47,3%) tendenziell höher als in der Kontrollgruppe (n=31; 41,9%); allerdings sind diese Werte nicht mehr signifikant. Beim Betrachten der Blutfette stellten sich das HDL-Cholesterin signifikant erhöht, das LDL- und Gesamtcholesterin, sowie Triglycerid-Werte signifikant erniedrigt dar. Der LDL-Cholesterin / HDL-Cholesterin-Quotient war ebenfalls niedriger bei Patienten mit PHA ($2,4 \pm 1,0$ vs. $3,5 \pm 1,7$; $p < 0,01$).

Tabelle 5 Metabolisches Syndrom in 1:1 gematchten Paaren zwischen normokaliämien Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) und Probanden der Kontrollgruppe (SHIP-1)

	MEPHISTO	SHIP-1	P
Anzahl (♂/♀)	29/45	29/45	1,00
Alter (Jahre)	$53,0 \pm 12,7$	$53,2 \pm 12,4$	0,90
BMI (kg/m ²)	$28,5 \pm 5,1$	$28,4 \pm 4,8$	0,73
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$150 \pm 20,3$	$148 \pm 19,4$	0,57
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$92,3 \pm 12,0$	$91,8 \pm 10,6$	0,79
Serumkalium (mmol/l)	$3,9 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,4$	<0,01
Kaliumsubstitution (n)	28 (37,8%)**	0 (0%)	<0,01
T2DM (n)	11 (14,9%)	10 (13,5%)	0,81
HbA1c (%)	$5,7 \pm 0,8^*$	$5,4 \pm 0,8$	<0,01
MetS (n)	35 (47,3%)	31 (41,9%)	0,51
Gesamt-Cholesterin (mmol/l)	$5,3 \pm 1,0$	$5,7 \pm 1,2$	0,01
HDL Cholesterin (mmol/l)	$1,5 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,4$	<0,01
LDL Cholesterin (mmol/l)	$3,2 \pm 0,9$	$3,6 \pm 1,0$	<0,01
LDL Cholesterin / HDL Cholesterin	$2,4 \pm 1,0$	$3,5 \pm 1,7$	<0,01
Triglyzeride (mmol/l)	$1,3 \pm 0,9$	$2,1 \pm 2,3$	<0,01

*28 fehlend; **1 fehlend; Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

4.3. Oraler Glukosetoleranztest bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (*Analyse 2*)

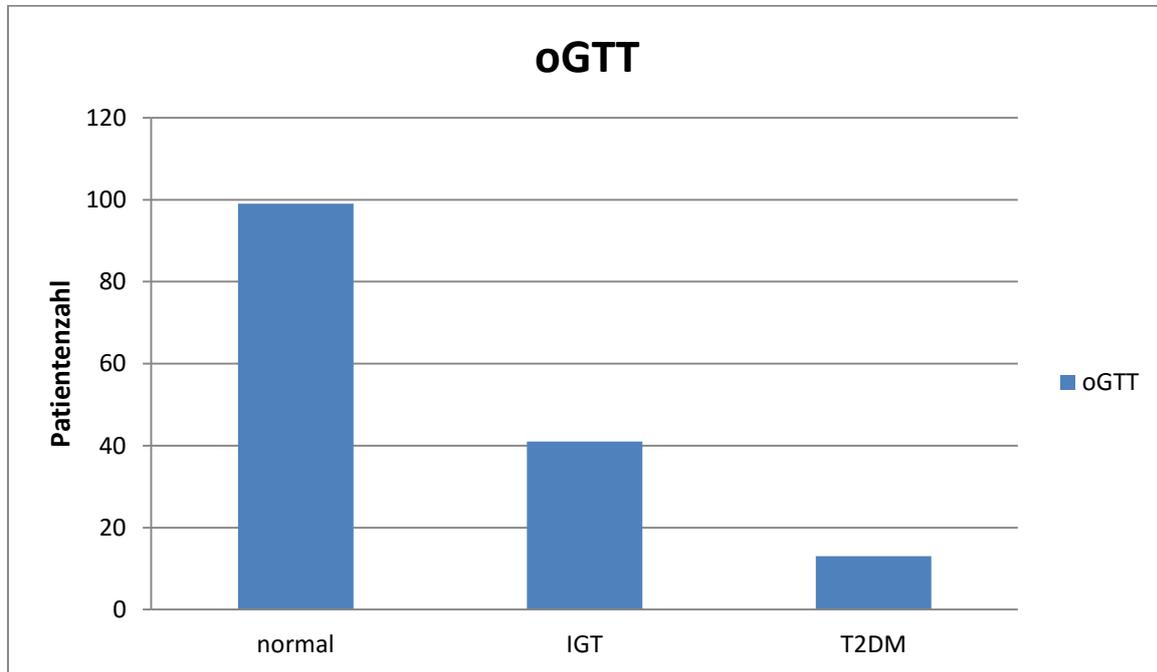


Abbildung 1 Ergebnis des oralen Glukosetoleranztestes bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus

In weiteren Analysen wurde bei 153 Patienten ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Wie in Abbildung 1 dargestellt, hatten 99 Patienten eine normale Glukosetoleranz, 41 eine gestörte Glukosetoleranz und bei 13 Patienten wurde ein T2DM neu diagnostiziert.

Beim Vergleich der Patienten mit einem normalen oGTT und derer einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) (Tabelle 6) waren die Patienten mit einer IGT im Schnitt älter, hatten eine höhere WHR und höhere Triglyzerid-Werte. Diese Werte stellen sich als signifikant dar. Das Serumkalium war erniedrigt. Keine Unterschiede gab es beim Vergleich der Blutdruckwerte, der Nierenfunktion, des BMI und des Serum-Aldosterons.

Tabelle 6 Klinische und biochemische Daten von 140 MEPHISTO-Patienten mit normaler Glukosetoleranz oder gestörter Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung

	oGTT		P
	Normal	IGT	
Anzahl (%)	99 (64,7)	41 (26,8)	-
Alter (Jahre)	48,5 ± 9,8	54,7 ± 10,0	<0,01
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 4,5	29,0 ± 4,4	0,17
WHR	0,92 ± 0,09	0,97 ± 0,09	0,49
Systolischer Blutdruck (mmHg)	151 ± 18,6	155 ± 20,5	0,81
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	94,6 ± 11,6	92,7 ± 12,9	1,00
Serumkalium (mmol/l)	3,50 ± 0,50	3,20 ± 0,49	<0,01
GFR (ml/min/1.73m ²)	89,5 ± 22,3	84,8 ± 19,0	0,69
Triglyzeride, (mmol/l)	1,2 ± 0,6	1,6 ± 1,0	0,04
Serum-Aldosteron, (ng/l)	232 ± 162	248 ± 209	1,00

Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

Bei der Gegenüberstellung der neu diagnostizierten Typ 2 Diabetiker und der PHA-Patienten (Tabelle 7) mit einem normalen Glukosestoffwechsel zeigten sich bis auf eine höhere WHR beim T2DM (1,06 ± 0,30 vs. 0,92 ± 0,09; p<0,01) keine weiteren signifikanten Unterschiede.

Tabelle 7 Klinische und biochemische Daten von 112 MEPHISTO-Patienten mit normaler Glukosetoleranz oder Typ 2 Diabetes mellitus im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung

	oGTT		
	Normal	T2DM	P
Anzahl (%)	99 (64,7)	13 (8,5)	-
Alter (Jahre)	48,5 ± 9,8	51,8 ± 11,2	0,75
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 4,5	29,0 ± 4,1	0,74
WHR	0,92 ± 0,09	1,06 ± 0,30	<0,01
Systolischer Blutdruck (mmHg)	151 ± 18,6	163 ± 23,5	0,17
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	94,6 ± 11,6	93,0 ± 14,4	1,00
Serumkalium (mmol/l)	3,50 ± 0,50	3,30 ± 0,28	0,40
GFR (ml/min/1.73m ²)	89,5 ± 22,3	99,0 ± 25,2	0,46
Triglyceride, (mmol/l)	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,6	1,00
Serum-Aldosteron, (ng/l)	232 ± 162	231 ± 182	1,00

Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

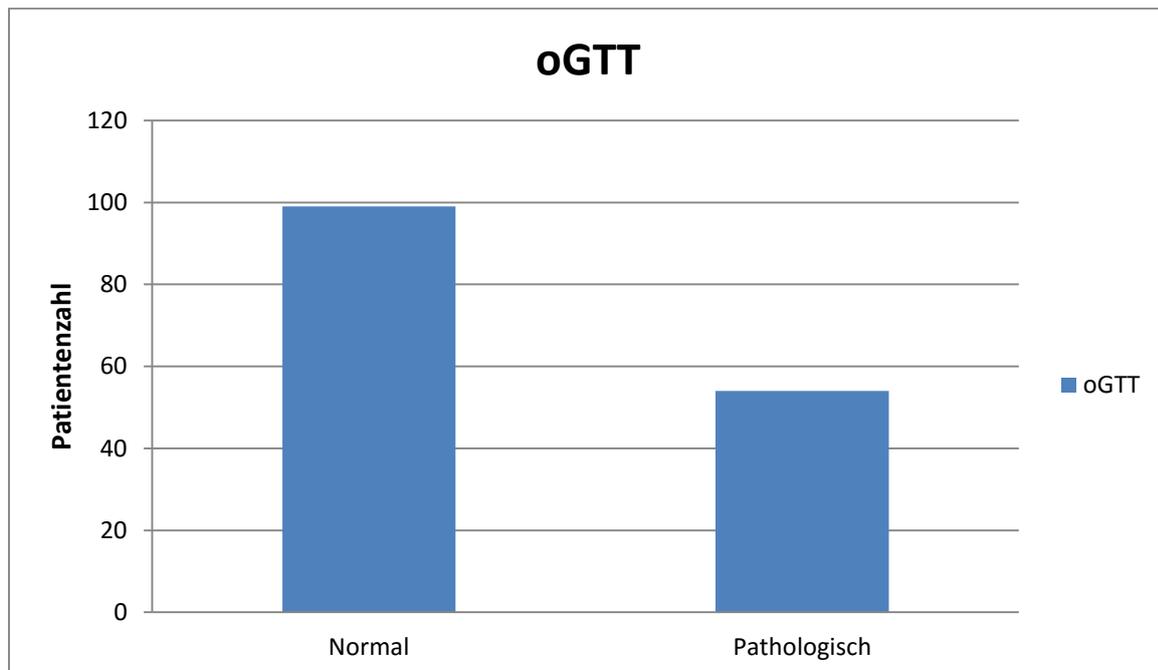


Abbildung 2 Ergebnisse des oralen Glukosetoleranztestes bei Patienten mit PHA (normal vs. pathologisch)

Insgesamt hatten 54 (35,3%) der 153 Patienten einen pathologischen Glukosestoffwechsel (Abbildung 2).

Beim Vergleich der klinischen Daten (Tabelle 8) waren hier die Patienten mit einem pathologischen oGTT älter, hatten ein niedrigeres Serumkalium sowie einen höheren systolischen Blutdruck und eine erhöhte WHR.

Tabelle 8 Klinische und biochemische Daten von 153 MEPHISTO-Patienten mit normalem und pathologischem oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung

	oGTT		P
	Normal	Abnormal	
Anzahl (%)	99 (64,7)	54 (35,3)	-
Alter (Jahre)	48,5 ± 9,8	54,0 ± 10,3	<0,01
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 4,5	29,0 ± 4,3	0,14
WHR	0,92 ± 0,09	0,99 ± 0,16	<0,01
Systolischer Blutdruck (mmHg)	151 ± 18,6	156 ± 21,2	0,01
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	94,6 ± 11,6	92,8 ± 13,1	0,57
Serumkalium (mmol/l)	3,50 ± 0,50	3,22 ± 0,45	<0,01
GFR (ml/min/1.73m ²)	89,5 ± 22,3	88,2 ± 21,3	0,69
Triglyzeride, (mmol/l)	1,2 ± 0,6	1,5 ± 0,9	0,06
Serum-Aldosteron, (ng/l)	232 ± 162	243 ± 201	0,93

Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

4.4 Hypokaliämie und Glukosestoffwechsel (*Analyse 2*)

Im Folgenden wurde die oGTT-Kohorte in hypokaliämische und normokaliämische Patientengruppen eingeteilt (Tabelle 9). Von den 152 Patienten waren 81 (53,3%) hypokaliämisch und 71 (46,7%) normokaliämisch. In der Gruppe hypokaliämischer PHA-Patienten lag der Serumkaliumspiegel bei 3,03 ± 0,29 mmol/l, in der normokaliämischen Gruppe bei 3,83 ± 0,31 mmol/l (p<0,01). Beide Gruppen unterschieden sich nicht im Alter und BMI. Der systolische sowie diastolische Blutdruck

waren in den Gruppen vergleichbar. Es konnten keine Unterschiede bezüglich des Serum-Aldosterons und der Triglyzeride zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Die hypokaliämische Gruppe zeigte eine erhöhte GFR im Gegensatz zu normokaliämischen Patienten. Zudem zeigten Patienten mit der hypokaliämischen PHA Variante signifikant erhöhte Glukose- und Insulinspiegel zwei Stunden nach oraler Glukoseaufnahme.

Tabelle 9 Klinische und biochemische Daten von 152 MEPHISTO-Patienten mit oralem Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung und Aufteilung in hypokaliämische und normokaliämische Gruppen

	Hypokaliämie	Normokaliämie	p
Anzahl (%)	81 (53,3)	71 (46,7)	-
Alter (Jahre)	49,4 ± 9,5	51,6 ± 11,1	0,33
WHR	0,96 ± 0,14	0,93 ± 0,10	0,07
BMI (kg/m ²)	28,2 ± 4,3	27,9 ± 4,7	0,78
Systolischer Blutdruck (mmHg)	154 ± 19,0	152 ± 20,6	0,31
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	94,7 ± 12,4	93,4 ± 11,9	0,36
Serumkalium (mmol/l)	3,03 ± 0,29*	3,83 ± 0,31	<0,01
GFR (ml/min/1.73m ²)	93,4 ± 22,5	84,2 ± 20,3	<0,01
Triglyzeride (mmol/l)	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,7	0,70
Serum-Aldosteron, (ng/l)	261 ± 202	203 ± 130	0,12
2h oGTT Glukose (mmol/l)	7,9 ± 2,7	6,7 ± 2,3	<0,01
2h oGTT Insulin (mU/l)	112 ± 93,9	80,4 ± 75,2	0,03

*1 fehlend; Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

Die Beziehung zwischen Serumkalium und Glukosewert zwei Stunden nach oraler Glukosezufuhr zeigte im Punktdiagramm inklusive Regressionsanalyse eine signifikante negative Korrelation (Abbildung 3).

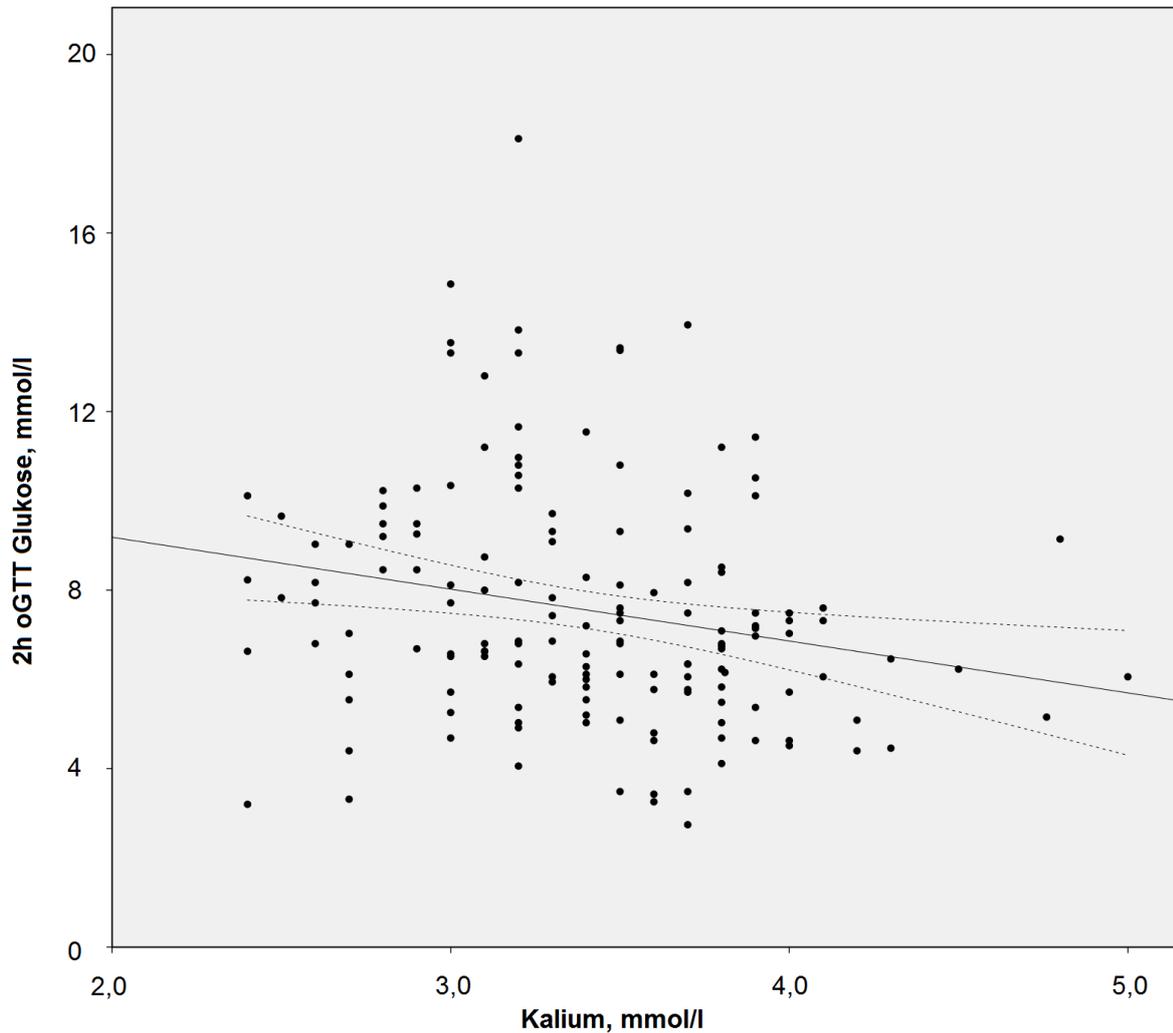


Abbildung 3 Streudiagramm von 152 Patienten in der Voruntersuchung mit Regressionsgeraden und 95% Konfidenzintervall für Serumkaliumkonzentration und Glukosekonzentration zwei Stunden nach oraler Glukoseaufnahme. (β -Koeffizient: -1,10 Standardfehler: 0,41; $p < 0,01$)

4.5. Nachuntersuchung der Glukosestoffwechsellage der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (*Analyse 3*)

Ein Jahr nach Einleitung der spezifischen PHA-Therapie (Operation oder spezifische medikamentöse Therapie) wurde die Glukosestoffwechsellage in einer Subgruppe von 38 der 153 Patienten aus Analyse 2 erneut mittels oGTT beurteilt. Von den 38 Patienten

hatten 27 bei der Eingangsuntersuchung einen unauffälligen oGTT und 11 Patienten eine gestörte Glukosetoleranz. Des Weiteren wurden acht der 13 Patienten mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes mellitus in der Eingangsuntersuchung ebenfalls evaluiert.

Von den Patienten mit einer normalen Glukosestoffwechselleistung (Tabelle 10) in der Analyse vor Therapieinitiierung wurden 14 Patienten adrenaletomiert und 13 Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit MRA. Die Patienten zeigten in der Nachuntersuchung einen signifikanten Rückgang der GFR, eine signifikante Normalisierung des Serumkaliums und eine signifikante Zunahme des BMI. Der systolische Blutdruck sank von $142 \pm 16,4$ auf $133 \pm 19,7$ mmHg ($p=0,03$) und der diastolische Blutdruck zeigte ebenfalls einen tendenziellen Rückgang. Dieser war jedoch nicht signifikant. Außerdem zeigten sich im zwei Stunden Glukose- als auch im Insulinwert keine Unterschiede in oGTT.

Tabelle 10 Klinische und biochemische Daten von 27 MEPHISTO-Patienten mit normalem oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung und einem Follow-up oralen Glukosetoleranztest

	Normal oGTT at baseline		
	Baseline	Follow-up	p
Anzahl (ADX/MRA)	27	27(14/13)	-
WHR	$0,90 \pm 0,08$	$0,91 \pm 0,08$	0,16
BMI (kg/m ²)	$26,6 \pm 4,5$	$27,1 \pm 4,4$	0,03
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$142 \pm 16,4$	$133 \pm 19,7$	0,03
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$89,0 \pm 11,6$	$83,7 \pm 9,7$	0,06
Serumkalium (mmol/l)	$3,5 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,5$	<0,01
GFR (ml/min/1.73m ²)	$88,2 \pm 19,0$	$80,9 \pm 19,7$	<0,01
Serum-Aldosteron (ng/l)	178 ± 109	146 ± 102	0,32
2h OGTT Glukose (mmol/l)	$5,3 \pm 1,3$	$5,8 \pm 2,0$	0,11
2h OGTT Insulin (mU/l)	$63,7 \pm 78,9$	$84,8 \pm 82,8$	0,07

Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

Die elf Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz in der Voruntersuchung (Tabelle 11), von denen sieben operativ versorgt und vier medikamentös eingestellt waren, zeigten ebenfalls einen Anstieg des Serumkaliums. Hier konnte ein Jahr nach spezifischem Therapiebeginn ein signifikanter Abfall des zwei-Stunden-Glukosewertes erfasst werden. Der Insulinwert zeigte hierbei keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 11 Klinische und biochemische Daten von elf MEPHISTO-Patienten mit gestörter Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung und einem Follow-up oralen Glukosetoleranztest.

	IGT at baseline		
	Baseline	Follow-up	p
Anzahl (ADX/MRA)	11	11 (7/4)	-
WHR	1,01 ± 0,07	1,00 ± 0,08	0,99
BMI (kg/m ²)	30,9 ± 3,0	29,8 ± 2,4	0,24
Systolischer Blutdruck (mmHg)	157 ± 21,6	146 ± 17,8	0,27
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	91,6 ± 16,7	88,2 ± 7,4	0,58
Serumkalium (mmol/l)	3,1 ± 0,5	4,0 ± 0,3	<0,01
GFR (ml/min/1.73m ²)	82,7 ± 15,3	73,9 ± 18,9	0,07
Serum-Aldosteron, (ng/l)	209 ± 99,3	122 ± 159	0,26
2h oGTT Glukose (mmol/l)	9,6 ± 1,7	8,3 ± 1,6	<0,01
2h oGTT Insulin (mU/l)	182 ± 70,0	159 ± 83,5	0,31

Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

Bei den acht neudiagnostizierten T2DM-Patienten (Tabelle 12), erhielten drei eine ADX und fünf eine MRA-Therapie. In der Nachuntersuchung wurde kein oGTT durchgeführt. Bis auf eine Normalisierung des Kaliumwertes ($3,3 \pm 0,3$ vs. $4,0 \pm 0,4$ mmol/l; $p < 0,01$) und einen Abfall der GFR ($106 \pm 19,9$ vs. $83,9 \pm 11,9$; $p < 0,01$) konnten hier keine weiteren signifikanten Unterschiede registriert werden.

Tabelle 12 Klinische und biochemische Daten von acht MEPHISTO-Patienten mit diagnostiziertem Typ 2 Diabetes mellitus im oralen Glukosetoleranztest in der Voruntersuchung

	T2DM at baseline		
	Baseline	Follow-up	p
Anzahl (ADX/MRA)	8	8 (3/5)	-
WHR	$0,95 \pm 0,07$	$0,94 \pm 0,07$	0,15
BMI (kg/m ²)	$30,1 \pm 3,4$	$28,6 \pm 3,8$	0,09
Systolischer Blutdruck (mmHg)	$155 \pm 25,3$	$150 \pm 23,4$	0,75
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	$87,3 \pm 18,6$	$89,7 \pm 7,0$	0,78
Serumkalium (mmol/l)	$3,3 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,4$	<0,01
GFR (ml/min/1.73m ²) ²	$106 \pm 19,9$	$83,9 \pm 11,9$	<0,01
Serum-Aldosteron, (ng/l)	$225 \pm 79,0$	212 ± 126	0,84

Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

4.6. Metabolisches Syndrom der Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus im Verlauf (Analyse 4)

Von 305 PHA Patienten konnten bei 76 alle Komponenten für das MetS initial und ein Jahr im Verlauf untersucht werden (Tabelle 13). Davon hatten 41 Patienten (53,9%) ein MetS. Dementsprechend waren in der MetS-Gruppe der BMI, der systolische Blutdruck, die Triglyzeride und der Zwei-Stunden-Glukose-Wert nach oralem Belastungstest signifikant erhöht. Zusätzlich zeigte sich das HDL bei MetS-Patienten erniedrigt ($1,6 \pm 0,4$ vs $1,3 \pm 0,4$ mmol/l; $p < 0,01$). Die Prävalenz für ein T2DM war erhöht (29,3% vs. 5,7%; $p < 0,01$). Übrige Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 13 Charakteristika von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) mit und ohne Metabolisches Syndrom

	Kein MetS	MetS	P
Anzahl (♂/♀)	20/15	33/8	1,00
Alter (Jahre)	50,8 ± 12,0	55,1 ± 10,1	0,10
BMI (kg/m ²)	26,8 ± 4,2	30,7 ± 4,2	<0,01
Systolischer Blutdruck (mmHg)	144 ± 19,7	157 ± 20,2	<0,01
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	91,4 ± 12,5	93,3 ± 11,0	0,49
Serumkalium (mmol/l)	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,6	0,86
T2DM (n)	2 (5,7%)	12 (29,3%)	<0,01
HbA1c (%)	5,5 ± 0,8*	5,9 ± 0,6	0,17
Gesamt-Cholesterin (mmol/l)	5,4 ± 1,0	5,0 ± 1,0	0,15
HDL Cholesterin (mmol/l)	1,6 ± 0,4	1,3 ± 0,4	<0,01
LDL Cholesterin (mmol/l)	3,3 ± 0,9	3,2 ± 0,9	0,56
Triglyceride (mmol/l)	1,1 ± 0,6	1,5 ± 1,0	0,04
2h oGTT Glukose (mmol/l)	6,8 ± 2,1	8,6 ± 3,4	0,04
Serum-Aldosteron, (ng/l)	276 ± 247	291 ± 209	0,79

Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

Initial und im Verlauf gab es keinen Patienten, der nicht in mindestens einem Kriterium des MetS auffällig war. Um die Umverteilung vor der Diagnosestellung und in der Verlaufskontrolle darzustellen, wurden die Patienten in ihrer jeweiligen MetS-Gruppe, wie in der Abbildung 4 dargestellt, aufgeteilt.

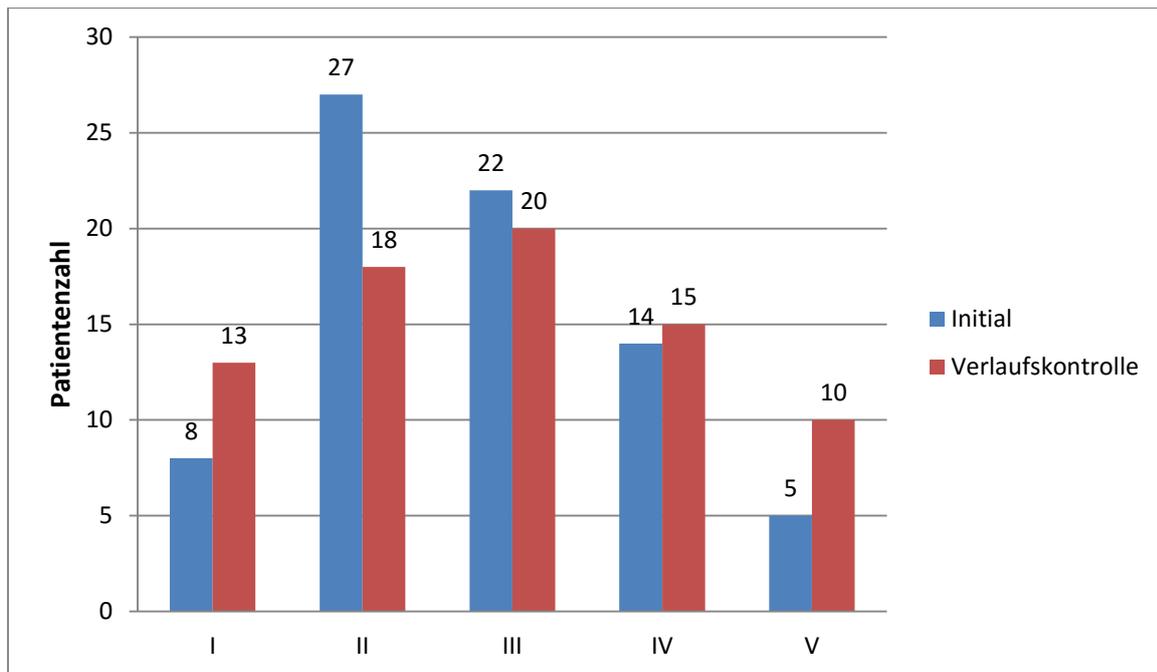


Abbildung 4 Patienten im jeweiligen "Metabolisches Syndrom"-Rang vor Diagnosestellung (blau) und ein Jahr nach Therapiebeginn (rot)

Bei einem Rang von größer als II besteht ein MetS. In der folgenden Kreuztabelle (Tabelle 14) zeigt sich die Veränderung der klinischen Ausprägung des MetS nach einem Jahr Therapie. Initial wurde bei 41 Patienten ein MetS diagnostiziert. Dies entspricht einer Prävalenz von 53,9 %. Ein Jahr später litten 45 Patienten an einem MetS. Dies kommt einem Prävalenzanstieg auf 59,2% gleich. Dieser Anstieg zeigte ein Signifikanzniveau von $p < 0,01$.

Tabelle 14 Umverteilung der Patienten mit Metabolischem Syndrom vor Diagnosestellung und ein Jahr nach Therapiebeginn

		MetS Verlaufskontrolle		Gesamtsumme
		0-II	III-V	
MetS Initialdiagnostik	0-II	20	15	35 (46,1%)
	III-V	11	30	41(53,9%)
Gesamtsumme		31 (40,8%)	45 (59,2%)	76

Von den 35 Patienten, die initial kein MetS hatten, konnten ein Jahr später 20 Patienten dieser Gruppe zugeteilt werden. 15 Patienten hatten dabei drei oder mehr Kriterien des MetS erfüllt. Vor Therapiebeginn waren von den 41 Patienten mit der Diagnose eines MetS im Folgejahr elf nicht mehr der Gruppe zu zuordnen.

Beim Vergleich dieser Patientenkohorte vor Therapiebeginn und ein Jahr im Verlauf (Tabelle 15) zeigten sich der systolische Blutdruck und der diastolische Blutdruck sowie das Serumkalium und Serumaldosteron signifikant gebessert. Die Triglyzeride waren nach einem Jahr signifikant erhöht, HDL-Cholesterin signifikant erniedrigt.

Tabelle 15 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus (MEPHISTO) zur Analyse des Metabolischen Syndroms initial und ein Jahr im Verlauf

	Initial	1 Jahr im Verlauf	P
Anzahl (♂/♀)	53/23		
BMI (kg/m ²)	28,8 ± 4,6	28,5 ± 4,5	0,13
Systolischer Blutdruck (mmHg)	151 ± 20,9	136 ± 17,6	<0,01
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	92,5 ± 11,7	86,2 ± 10,1	<0,01
Serumkalium (mmol/l)	3,3 ± 0,5	4,1 ± 0,5	<0,01
Gesamt-Cholesterin (mmol/l)	5,2 ± 1,0	5,2 ± 1,0	0,50
HDL Cholesterin (mmol/l)	1,43 ± 0,41	1,34 ± 0,33	<0,01
LDL Cholesterin (mmol/l)	3,2 ± 0,9	3,3 ± 0,8	0,83
Triglyzeride (mmol/l)	1,3 ± 0,8	1,8 ± 1,8	<0,01
2h OGTT Glukose (mmol/l)	6,8 ± 2,5	7,0 ± 2,0	0,75
Serum-Aldosteron, (ng/l)	294 ± 230	184 ± 236	<0,01

Mittelwerte ± Standardabweichung oder Anzahl (proportional)

5. Diskussion

Das Metabolische Syndrom und der Typ 2 Diabetes mellitus präsentieren signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen.⁹⁷ Die Zusammenhänge zum Conn-Syndrom sind bisher noch ungenügend untersucht, beziehungsweise werden kontrovers diskutiert.^{58,61,62,69–76,84,85,98–103}

Die hier vorliegende Studie stellte die derzeit größte prospektive Kohorte von Patienten mit PHA dar, die auf ein MetS und eine Glukosestoffwechselstörung unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe hin untersucht worden sind.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zeigt diese Arbeit, dass der T2DM eine höhere Prävalenz bei Patienten mit einem unbehandelten PHA als in der für Geschlecht, Alter, BMI und Blutdruck gematchte Kontrollgruppe besitzt. Darüber hinaus war auch die Prävalenz für das MetS bei Patienten mit PHA höher als in der gematchten Kontrollgruppe.

5.1. Primärer Hyperaldosteronismus und Glukosestoffwechsel

Mehrere Studien hatten bisher den PHA und das MetS oder zumindest einige Teilaspekte, die Hyperglykämie und den Glukosemetabolismus mit hypertensiven und auch normotensiven Kontrollgruppen verglichen. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch teilweise widersprüchlich.^{59,61,70,71,98,99,101,102,104}

Zwei Studien aus der Tschechischen Republik mit kleiner Fallzahl von jeweils 24⁹⁹ und 63⁹⁸ Probanden, sowie eine französische Studie mit großer Studienpopulation von 1823 Probanden⁶¹ zeigten, dass der PHA keinen Einfluss auf den Glukosemetabolismus hat. Die Publikationen zeigen, dass es bei 16 Patienten mit PHA und einer Kontrollgruppe von 47 Probanden keinen signifikanten Unterschied in der Insulinsensitivität, mittels QUICKI berechnet, oder in der Insulinresistenz, die mit Hilfe des HOMA-Indexes ermittelt wurde, gab.⁹⁸ Bei 24 Patienten zeigte sich ebenfalls keine Besserung, sondern allenfalls eine Verschlechterung der Glukosetoleranz nach einer Therapie des PHA mittels MRA oder nach einem chirurgischen Eingriff. Hier erfolgte eine erneute Beurteilung nach im Schnitt 3,4 Jahren. Die mit dem Alter zunehmende Minderung der

Glukosetoleranz und ein ebenfalls erhöhter BMI in der Follow-up Untersuchung könnten aber einen Einfluss auf die Auswertung gehabt haben.⁹⁹ Mit 460 PHA-Patienten und 1363 Patienten mit einem EH als Kontrollgruppe war die Studie aus Frankreich zwar die derzeit Größte, jedoch ist dies–nur eine retrospektive Analyse.⁶¹ Hier ergaben sich weder Unterschiede in der Prävalenz einer Hyperglykämie oder eines Diabetes mellitus noch in Blutzuckerwerte zwischen Patienten- und Kontrollkohorte. Darüber hinaus zeigte eine Studie,¹⁰² die 15 Patienten mit einem aldosteronproduzierenden Adenom mit 41 Kontrollprobanden verglichen hatte, dass Patienten mit dem Adenom niedrigere Nüchternblutzucker-Werte und Insulinspiegel hatten und somit eine höhere Insulinsensitivität besaßen. Da die Patientenzahl der Studie in diesem Fall sehr gering war und die Kontrollprobanden nicht gematcht waren, haben diese Ergebnisse nur eine begrenzte Aussagekraft.¹⁰²

Im Gegensatz dazu wurden aber auch einige Studien veröffentlicht, die einen prodiabetogenen Effekt von Aldosteron postulierten oder darlegten, indem Patienten mit PHA einen gestörten Glukosemetabolismus besaßen.^{69,70,100,101,103} Die Prävalenz für das MetS sowie für eine Hyperglykämie war in der Studie von Fallo et al. bei 85 PHA-Patienten im Vergleich zu 381 essentiellen Hypertonikern höher.¹⁰³ Eine weitere Studie von Mosso et al. zeigte allerdings uneinheitliche Ergebnisse.⁷⁰ Obwohl die Insulinwerte und HOMA-IR bei 30 Patienten mit PHA und einer Kontrollgruppe mit 60 Probanden BMI, Alter und Geschlechts-gematchten essentiellen Hypertonikern ähnlich waren, zeigten Patienten mit PHA eine niedrigere pankreatische Beta-Zellen-Aktivität. Dies demonstrierte sich durch eine niedrigere HOMA-BetaF und einen niedrigeren C-Peptid-Spiegel im Serum.⁷⁰ Des Weiteren präsentierte eine kleinere Studie von Sindelka et al. bei neun Patienten mit PHA mittels euglykämischer hyperinsulinämischer Clamps im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine niedrigere Insulinsensitivität und Glukosetoleranz.¹⁰⁰ Im Unterschied zu den oben genannten Studien war hier die Kontrollgruppe nicht aus essentiellen Hypertonikern gewählt worden, sondern aus gesunden Probanden, was die Aussagekraft dieser Studie verringert.¹⁰⁰ In einer Longitudinalstudie von Catena et al.¹⁰¹ wurden 47 Patienten mit PHA, sowie 247 Studienteilnehmer mit einem essentiellen Hypertonus und 102 normotensive Probanden untersucht. Nichtbehandelte Patienten mit PHA hatten eine höhere Insulinresistenz, eine stärkere Insulinantwort auf eine Glukosebelastung und eine niedrigere Insulinsensitivität als normotensive Studienteilnehmer, jedoch ergab sich kein

Unterschied zu der hypertonen Kontrollgruppe. Die Studie von Catena et al. demonstrierte, dass sich nach Behandlung des PHA, unabhängig ob operativ oder medikamentös, die Insulinsensitivität sechs Monate nach Therapiebeginn des PHA wieder normalisiert hatte, zeigte aber gleichzeitig keine signifikante Veränderung bei den glukosemetabolischen Parametern im Langzeit-Follow-up (5,7 Jahre im Mittel [3–9 Jahre]).¹⁰¹ In einer weiteren Studie von Fischer et al.⁶⁹ ergab sich allerdings, dass sich nach chirurgischer Intervention von Patienten mit einem APA die gestörte β -Zell Funktion des Pankreas und damit die Glukoseverwertung besserte, wobei die Fallzahl mit neun Patienten auch sehr gering war.

Vergleichbar mit der Studie von Catena et al.¹⁰¹ wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls der Glukosestoffwechsel mittels oGTT vor und ein Jahr nach Behandlung des PHA untersucht. Bei dem Vergleich zur EH-Kontrollgruppe ergab sich eine erhöhte Prävalenz für T2DM. Dadurch kann man auf eine schlechtere Glukoseverwertung der PHA-Patienten auch im Vergleich zu EH-Patienten schließen. Mit 250 PHA-Patienten war die MEPHISTO-Studienpopulation viel größer als die von Catena et al.¹⁰¹, was sich dann auch auf die Signifikanz auswirken kann. Mit 46 Patienten hatte die vorliegende Arbeit eine ähnliche Fallzahl für die Follow-up-Untersuchung wie die von Catena et al. (n=47). Dabei wurde die Patientengruppe in der hier durchgeführten Analyse noch zusätzlich nach T2DM, IGT und normaler Glukosetoleranz bei der Baseline-Untersuchung eingeteilt. Auch waren die Patienten in der italienischen Arbeit¹⁰¹ unter oraler Kaliumsubstitution nicht mehr hypokaliäm. Die in der vorliegenden Studie untersuchten elf Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz zeigten vor Behandlungsbeginn eine signifikante Verbesserung des Glukosemetabolismus. Damit scheint die Behandlung des PHA zumindest bei Patienten im prädiabetischen Zustand eine Besserung der Glukose-Homöostase zu bringen. Am ehesten war dies auf eine Normalisierung des Serumkaliums und Aldosterons mittels Behandlung des PHA unabhängig von anderen Parametern wie BMI oder WHR zurückzuführen, welches einen Ausgleich der Glukosewerte des oGTT zur Folge hat.

In der kürzlich veröffentlichten retrospektiven Analyse des Deutschen Conn-Registers von Reincke et al.⁷² betrug die Prävalenz des T2DM unter den 338 untersuchten PHA-Patienten 23%. In der süddeutschen Kontrollgruppe, 1:1 gematcht für Alter, Geschlecht und Blutdruck der Studie für Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA),¹⁰⁵ ergab sich eine Prävalenz von 13%, welche signifikant niedriger war als bei

Patienten mit PHA. Die in dieser Dissertation durchgeführten prospektiven Untersuchungen zeigten ebenfalls eine signifikant höhere Prävalenz des T2DM mit 17,2% im Gegensatz zu der norddeutschen SHIP-Kontrollgruppe mit 10,4%. Der Unterschied der höheren Prävalenz der retrospektiven Auswertung von Reincke et al.⁷² im Vergleich des prospektiven Ansatzes dieser Arbeit ließ sich damit erklären, dass die Teilnehmer der retrospektiven Arbeit im Schnitt mit 61 Jahren älter waren als die prospektiven Probanden mit einem mittleren Alter von 52 Jahren. In der 2010 veröffentlichten Arbeit des Deutschen Conn-Registers⁷² wurden die Probanden nach Geschlecht, Alter (± 10 Jahre), systolischem und diastolischem Blutdruck ($\pm 10/\pm 5$ mmHg) gematcht. Da der BMI nicht als Match-Faktor in Erwägung gezogen wurde, zeigte sich dabei in der Kontrollgruppe ein höherer BMI ($29,7 \pm 4,8$ kg/m²) als bei Patienten mit PHA ($28,3 \pm 4,7$ kg/m²). Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie, in der bei der Auswertung der Prävalenz des T2DM der BMI als Match-Faktor benutzt wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anthropometrie zwischen Probanden und Kontrollgruppe. Darüber hinaus benutzten Reincke et al. eine Kontrollgruppe aus dem Süden Deutschlands, der Region Augsburg, eine Region mit einer tendenziell niedrigeren Prävalenz für T2DM in Deutschland.¹⁰⁶ Die in dieser Dissertation als Kontrollgruppe verwendete SHIP-Studie hingegen erfasste Daten aus der Gegend um Vorpommern, einer Region im Nordosten Deutschlands, in welcher die Prävalenz im allgemeinen hoch war.¹⁰⁶ In der SHIP Baseline-Studie war eine Prävalenz von 11,2% für 45 – 75 Jährige angegeben¹⁰⁶, etwa entsprechend der Prävalenz der vorliegenden Analysen. Dies zeigte, dass Patienten mit PHA eine erhöhte Prävalenz für T2DM besitzen, die auch höher war als die einer Hochrisiko-Population.

Die Prävalenz für einen PHA ließ sich mit Daten aus Frankreich vergleichen, die mit 17% eine ähnliche Krankheitshäufigkeit bei Patienten mit PHA erhoben hatten.⁶¹ In der französischen Gruppe um Matrozova et al. ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz des T2DM zwischen der Kontrollgruppe und PHA-Patienten.⁶¹ Die Fallzahl ($n = 460$) der französischen Studie war recht groß, doch im Vergleich zu den in dieser Dissertation untersuchten Ergebnissen handelte es sich dabei um eine retrospektive Analyse. Den Daten ließ sich nicht entnehmen, ob Patienten bereits bei Einschluss eine spezifische Therapie für einen PHA erhielten. Dies hatte, zumindest nach Auswertung der Daten der hier vorliegenden Studie, Einfluss auf prädiabetische PHA-Patienten. Daher lässt sich ableiten, dass dadurch keine

Signifikanz für den doch immerhin sichtbaren Trend einer höheren Prävalenz für T2DM (PHA 17,1% vs. EH 14,1%; $p=0,11$) zu erkennen ist. Darüber hinaus wurde in der Analyse der französischen Gruppe nur nach Alter und Geschlecht gematcht.⁶¹ Der Blutdruck und BMI, welche Einfluss auf die Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage haben,¹⁰⁷ wurden dabei als Matchkriterien nicht beachtet. In weiteren Auswertungen hatten Matrozova et al.⁶¹ bei 61 Patienten mit lateralisiertem PHA vor und nach ADX laborchemische Parameter wie Nüchtern glukose, HDL-, LDL-, Gesamtcholesterin und Triglyzeride bestimmt. Im Vergleich der Ergebnisse dieser Dissertation ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Eine genauere Analyse der Glukoseverwertung mittels oGTT war dabei nicht durchgeführt worden, daher gelang auch keine Einteilung in T2DM, IGT und normaler Glukosetoleranz. Ein weiteres abweichendes Merkmal besteht darin, dass in der französischen Arbeit im Unterschied zu der hier vorliegenden Arbeit nur operativ therapierte Patienten untersucht worden sind.

Die Ergebnisse der hier präsentierten Arbeit zeigten neben einer höheren Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz und T2DM im Vergleich zu Kontrollgruppen auch, dass mittels oGTT bei einem beträchtlichen Anteil von Patienten ($n = 13, 8,5\%$) mit zuvor vermeintlich unauffälliger Glukosetoleranz, ein T2DM neu identifiziert werden konnte. Diese Aussage steht ebenfalls im Konsens mit der Studie von Mukherjee et al.⁷⁴ Von 100 Patienten mit T2DM und Hypertonus wurden 13 Patienten mit PHA diagnostiziert. Dies verdeutlicht nochmal einen Zusammenhang von T2DM und PHA. Daher wird ein weitreichendes Screening mittels oGTT bei Patienten mit PHA empfohlen.

5.2. Pathomechanismus der gestörten Glukosetoleranz bei primärem Hyperaldosteronismus

Bisher wurden viele Pathomechanismen, die zu einer verminderten Glukosetoleranz beim PHA führten, diskutiert. Unter anderem wurden Entzündungen, oxidativer Stress, direkter Einfluss von Aldosteron auf die Insulinsensitivität und vaskuläre Insulinresistenz mittels Beeinflussung des Insulintransduktionsweges, Modifikation von Proteinen und Regulation der Insulinrezeptor-mRNA in Betracht gezogen.^{76,80,81,83–85} Des Weiteren wurde ein prodiabetogener Effekt einer Hypokaliämie diskutiert.^{76–79} Studien, die eine

Diuretika induzierte Hypokaliämie untersuchten, fanden heraus, dass diese Hypokaliämie zu einer verminderten Insulinsekretion führte.^{77,79} Der Atherosclerosis-Risk-in-Communities-Studie, an der 12.209 Patienten teilgenommen hatten, war zu entnehmen, dass das Serumkalium ein unabhängiger Faktor zur Entwicklung eines T2DM war.⁷⁸ Die vorliegende Arbeit macht sichtbar, dass noch nicht therapierte PHA-Patienten mit einem pathologischen oGTT einen niedrigeren Kaliumspiegel besaßen als Patienten mit einer normalen Glukoseverwertung. Nach Aufteilung der PHA-Patienten in normo- und hypokaliäme Gruppen zeigte sich auch hier, dass Patienten mit niedrigerem Kaliumspiegel einen erhöhten zwei-Stunden-oGTT-Glukosewert aufwiesen. Darüber hinaus stellte sich nach einer Regressionsanalyse zwischen Serumkalium und Glukosewert zwei Stunden nach oraler Glukosezufuhr eine signifikante negative Korrelation dar.

Im Vergleich zur Kontrollkohorte der SHIP-Studie waren Probanden mit PHA trotz des hohen Anteils an Kaliumsubstitution vermehrt hypokaliäm, die letztendlich auch eine deutlich schlechtere Glukoseverwertung aufzeigten. Ebenfalls war im Vergleich zur Kontrollgruppen der HbA1c erhöht. Mit diesen Ergebnissen unterstützt die vorliegende Arbeit die These, dass Kalium einen Einfluss auf die Insulinsekretion aufweist, was wiederum zu einer Hyperglykämie bzw. zu einem T2DM führen kann.

Catena et al.¹⁰¹ hatten Patienten mit PHA in ihrer Arbeit mit Kalium substituiert, was zu einem Ausgleich des Serumkaliums geführt hatte. Dennoch hatte sich erst nach einer Therapie mit MRA und ADX die Insulinsensitivität normalisiert. In der vorliegenden Arbeit stellte sich im direkten Vergleich von normokaliämen PHA-Patienten zur Kontrollgruppe nur noch eine Tendenz für eine höhere Prävalenz eines T2DM dar, die für diese Untersuchung jedoch nicht signifikant war und die man auf eine Abnahme der Fallzahl zurückführen konnte. Der HbA1c stellt sich beim Patienten mit PHA zwar erhöht dar, bleibt aber weiterhin in Normbereich. Diese Ergebnisse weisen auf, dass neben einer Hypokaliämie auch Aldosteron einen direkten Einfluss auf die Glukosehomöostase besitzen kann.

5.3 Lipidstoffwechsel bei primärem Hyperaldosteronismus

Neben der Hyperglykämie, der abdominellen Adipositas und dem Hypertonus sind ein erhöhter Triglyzerid-Spiegel und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin Komponenten des MetS. In den wenigen Studien, die sich mit dem Lipidprofil bei Patienten mit PHA befassten, zeigte sich kein signifikanter Prävalenzunterschied im Vergleich zu den Kontrollgruppen.^{58,61,103} Lediglich in einer Studie wurde eine negative Korrelation zwischen Aldosteron und HDL-Spiegel beschrieben.⁸⁷ Im Gegensatz dazu zeigte sich beim Vergleich der Patienten der MEPHISTO-Studie mit den Probanden der Geschlechts-, Blutdruck- und Alter-gematchten SHIP-1 Studie ein besseres Lipidprofil mit niedrigeren Triglyzerid-Spiegeln, niedrigeren LDL- und höheren HDL- Cholesterin-Werten. Bei der Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen bei-französischen PHA-Patienten im Vergleich zu Geschlechts-, Alters- und Blutdruck-gematchten EH-Patienten zeigte sich, dass diese bei der Gegenüberstellung zur Kontrollgruppe, einen niedrigeren Gesamtcholesterinwert hatten.⁴ Aufgrund eines Mangels an Studien zu diesem Thema kann man nicht sicher sagen, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Hyperaldosteronismus und dem Lipidstoffwechsel besteht, oder ob lediglich ein Zufallsbefund vorliegt.

Die in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter des Lipidstoffwechsels konnten nur begrenzt verglichen werden. Die Blutentnahmen in der MEPHISTO-Studie waren größtenteils Nüchternblutentnahmen. Im Vergleich hierzu wurden die Patienten der Kontrollgruppe im gesamten Tagesverlauf untersucht und eine Blutentnahme wurde nicht nur morgens (nüchtern) durchgeführt. Dies konnte zu Schwankungen der Blutfette führen.

In der Arbeit von Matrozova et al.⁶¹ wurde das Lipidprofil prä- und postoperativ bei Patienten mit einem lateralisierten PHA untersucht. Die Parameter zeigten nach Therapie bis auf erhöhte Triglyzerid-Werte keinen signifikanten Unterschied. Der Triglyzerid-Anstieg wurde von den Autoren als Zufallsbefund gewertet. In den nun hier vorliegenden Daten, die in der Fallzahl (n=76) der französischen Arbeit (n=61) etwa entsprachen, stellte sich ebenfalls eine Verschlechterung des Lipidprofils dar. Triglyzeride stiegen signifikant von $1,3 \pm 0,8$ mmol/l auf $1,8 \pm 1,8$ mmol/l an und das HDL-Cholesterin zeigte sich signifikant erniedrigt ($1,43 \pm 0,41$ vs. $1,34 \pm 0,33$ mmol/l).

Im direkten Vergleich der beiden Arbeiten sind in der französischen Analyse die Triglyzerid-Werte mit 0,97 mmol/l und 1,11 mmol/l und das HDL-Cholesterin mit 1,12 mmol/l und 1,11 deutlich geringer. Diese neu erworbenen Daten werfen die Frage auf, ob nicht die als Zufallsbefund titulierten Ergebnisse doch eine Wertigkeit besitzen und ob nicht eine Therapie des PHA sich doch negativ auf den Lipidstoffwechsel auswirkt.

5.4. Das Metabolische Syndrom und der primäre Hyperaldosteronismus

Diese Arbeit zeigte eine signifikant höhere Prävalenz des MetS bei Patienten mit PHA im Vergleich zur Kontrollkohorte.

Französische Autoren, die neben der Hyperglykämie auch auf das MetS eingehen, schlussfolgerten, dass es unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit PHA öfter an einem MetS erkranken als Patienten mit einer Hypertonie. Ebenfalls zeigte sich keine Signifikanz einer Hyperglykämie zwischen Patienten mit PHA und EH.⁶¹ Allerdings wurde die Prävalenz des MetS in der französischen Arbeit nicht berechnet oder verglichen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation stehen vor allem im Einklang mit den italienischen Arbeiten.^{59,60} Bei der Untersuchung aller Komponenten des MetS in den beiden Studienpopulationen der vorliegenden Arbeit stellte sich die erhöhte T2DM Prävalenz als bestimmender Faktor heraus. In der Arbeit von Fallo et al.⁵⁹ werden 85 PHA-Patienten mit 381 EH-Patienten hinsichtlich des MetS und dessen einzelnen Komponenten untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein. Es zeigte sich dabei eine höhere Prävalenz bei Patienten mit PHA für das MetS als bei der EH-Kontrollgruppe. Die erhöhten Nüchternblutglukose-Spiegel bei PHA-Patienten waren in der Arbeit von Fallo et al.⁵⁹ ebenfalls genauso wie in der hier vorliegenden Arbeit das entscheidende Kriterium des MetS, in der sich die beiden Gruppen signifikant unterschieden. Auch im Vergleich zur französischen Arbeit von Matrozova et al. stellte sich heraus, dass die Hyperglykämie ein Schlüsselfaktor zur Entwicklung eines MetS sein kann.⁶¹ In den beiden italienischen Arbeiten^{59,60} zeigte sich ein Unterschied zu der hier vorliegenden Untersuchung, die eine insgesamt höhere Prävalenz für das MetS (41,1% und 45% vs. 56,8% in PHA

Patienten; 29,6% und 30% vs. 44,8% in Patienten mit EH) aufweist.^{59,60} Dieser Unterschied könnte an der nationalen Differenz des MetS zwischen Italien und Deutschland liegen,¹⁰⁸ oder auch daran, dass die hier vorliegende Studie einige Komponenten des MetS als Matchingfaktoren verwendet hatte.

Bis zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine Studie von Patienten mit PHA, bei denen das MetS im Verlauf untersucht worden ist. In dieser Dissertation zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Prävalenz des MetS ein Jahr nach Initiierung der Therapie. Bei der Untersuchung der PHA-Patientengruppe vor und nach Therapie stellte sich heraus, dass sich vor allem das Lipidprofil verschlechtert hatte. Die Glukoseverwertung war nach einem Jahr konstant geblieben. Daraus lässt sich ableiten, dass im Verlauf der Studie die Zunahme der MetS-Prävalenz hauptsächlich durch eine Verschlechterung des Lipidprofils zustande kommt. Die Fallzahl (n=76) in dieser Untersuchung, welche eventuell Einfluss auf das Signifikanzniveau haben könnte, war jedoch zu gering, um hier eine deutliche Aussage zu machen. Bei fehlender Literatur zu diesem Thema lässt sich nur spekulieren, ob die PHA Therapie einen Effekt auf das MetS via Verschlechterung des Lipidprofils hatte. Um diesen Sachverhalt zu klären, sind weitere Studien mit größerer Fallzahl erforderlich.

6. Einschränkung der Studie

Die hier vorliegende Studie zeigte Stärken durch standardisierte und damit gut vergleichbare Datensätze des multizentrischen Conn-Registers und durch eine Kontrollgruppe, welche nach Alter, Geschlecht, Blutdruck und BMI gematcht war.

Durch einheitliche Studienprotokolle verringerten sich die Differenzen in der Handhabung der Patienten an den teilnehmenden Zentren, waren jedoch nicht komplett eliminiert. Neben den Studienzentren nahmen auch externe Praxen und Krankenhäuser an der Versorgung der Patienten teil. Dies beeinflusste unter anderem Anamnesen, Diagnostik und Therapiekonzepte. Auch innerhalb der Studienzentren bestanden, trotz größtmöglicher Standardisierung, Unterschiede vor allem bei der Bestimmung von Laborparametern. Dies wurde vor allem bei der Bestimmung von Aldosteron und Renin deutlich. Hierzu wurden unterschiedliche Assays mit zum Teil unterschiedlichen

Referenzwerten benutzt.³⁶ Somit war die Vergleichbarkeit zwischen den Zentren nicht vollständig gewährleistet.

Darüber hinaus wurden im direkten Vergleich zur Kontrollgruppe unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Laborwerte verwendet. Außerdem war der Blutabnahmezeitpunkt zwischen Patienten- und Kontrollgruppe unterschiedlich. Dies hatte Einfluss auf den Lipidstoff- und Glukosestoffwechsel. Demzufolge mussten die jeweiligen Grenzwerte in den verschiedenen Gruppen angepasst werden. Die Vergleichbarkeit hinsichtlich dieser Gesichtspunkte war somit zusätzlich eingeschränkt.

Mithilfe des oGTTs war es möglich, Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz zu identifizieren. Allerdings haben nur drei Zentren vor Behandlungsbeginn und ein Jahr nach Therapie einen oGTT durchgeführt. Dies könnte zu einer Über- aber auch Unterschätzung der wirklichen Prävalenz einer gestörten Glukosetoleranz und T2DM führen. Darüber hinaus hatten die Probanden der Kontrollgruppe keine oGTT erhalten, welches die Vergleichbarkeit beider Gruppen einschränkte.

7. Literaturverzeichnis

1. Conn, J. W. & Louis, L. H. Primary aldosteronism: a new clinical entity. *Trans. Assoc. Am. Physicians* **68**, 215–231; discussion, 231–233 (1955).
2. Conn, J. W., Knopf, R. F. & Nesbit, R. M. Clinical Characteristics of Primary Aldosteronism from an Analysis of 145 Cases. *Am. J. Surg.* **107**, 159–172 (1964).
3. Ganguly, A. Primary Aldosteronism. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1828–1834 (1998).
4. Milliez, P. *et al.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* **45**, 1243–1248 (2005).
5. Born-Frontsberg, E. *et al.* Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 1125–1130 (2009).
6. Mulatero, P. *et al.* Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 1045–1050 (2004).
7. Schirpenbach, C. & Reincke, M. Screening for primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **20**, 369–384 (2006).
8. Quinkler, M., Born-Frontsberg, E. & Fourkiotis, V. G. Comorbidities in Primary Aldosteronism. *Horm. Metab. Res.* **42**, 429–434 (2010).
9. Irony, I., Kater, C. E., Biglieri, E. G. & Shackleton, C. H. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am. J. Hypertens.* **3**, 576–582 (1990).
10. Allolio, B., Fassnacht, M. & Arlt, W. Maligne Tumoren der Nebennierenrinde. *Internist* **43**, 186–195 (2002).
11. Stowasser, M. & Gordon, R. D. Familial hyperaldosteronism. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **78**, 215–229 (2001).
12. Quack, I., Vonend, O. & Rump, L. Familial Hyperaldosteronism I–III. *Horm. Metab. Res.* **42**, 424–428 (2010).
13. Zennaro, M.-C. Primary Aldosteronism Takes (KCNJ)Five! *Endocrinology* **153**, 1575–1577 (2012).
14. Boulkroun, S. *et al.* Prevalence, Clinical, and Molecular Correlates of KCNJ5 Mutations in Primary Aldosteronism. *Hypertension* **59**, 592–598 (2012).

15. Tomaschitz, A., Pilz, S., Ritz, E., Obermayer-Pietsch, B. & Pieber, T. R. Aldosterone and arterial hypertension. *Nat. Rev. Endocrinol.* **6**, 83–93 (2010).
16. Funder, J. W. Aldosterone Action. *Annu. Rev. Physiol.* **55**, 115–130 (1993).
17. Fourkiotis, V. G., Hanslik, G., Hanusch, F., Lepenies, J. & Quinkler, M. Aldosterone and the kidney. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme* **44**, 194–201 (2012).
18. Hattangady, N. G., Olala, L. O., Bollag, W. B. & Rainey, W. E. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol. Cell. Endocrinol.* **350**, 151–162 (2012).
19. Atlas, S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm. JMCP* **13**, 9–20 (2007).
20. Miller, E. D. The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Circulatory Control and in Hypertension. *Br. J. Anaesth.* **53**, 711–718 (1981).
21. Rainey, W. E. Adrenal zonation: clues from 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase. *Mol. Cell. Endocrinol.* **151**, 151–160 (1999).
22. Paul, M., Mehr, A. P. & Kreutz, R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol. Rev.* **86**, 747–803 (2006).
23. Young, W. F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **66**, 607–618 (2007).
24. Dong, D., Li, H., Yan, W. & Xu, W. Juxtaglomerular cell tumor of the kidney—a new classification scheme. *Urol. Oncol.* **28**, 34–38 (2010).
25. Covic, A. & Gusbeth-Tatomir, P. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in renal artery stenosis, renovascular hypertension, and ischemic nephropathy: diagnostic implications. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **52**, 204–208 (2009).
26. Kashani, A., Landaverde, C., Medici, V. & Rossaro, L. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* **101**, 71–85 (2008).
27. Kamel, K. S., Oh, M. S. & Halperin, M. L. Bartter's, Gitelman's, and Gordon's syndromes. From physiology to molecular biology and back, yet still some unanswered questions. *Nephron* **92 Suppl 1**, 18–27 (2002).
28. Berglund, G., Andersson, O. & Wilhelmsen, L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. *Br. Med. J.* **2**, 554–556 (1976).
29. Sinclair, A. M. *et al.* Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch. Intern. Med.* **147**, 1289–1293 (1987).

30. Stowasser, M. *et al.* High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.* **21**, 2149–2157 (2003).
31. Stowasser, M. Primary aldosteronism: revival of a syndrome. *J. Hypertens.* **19**, 363–366 (2001).
32. Funder, J. W. *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 3266–3281 (2008).
33. Diederich, S., Bidlingmaier, M., Quinkler, M. & Reincke, M. [Diagnosis of primary hyperaldosteronism]. *Med. Klin. Munich Ger.* 1983 **102**, 16–21 (2007).
34. Mulatero, P. *et al.* Drug Effects on Aldosterone/Plasma Renin Activity Ratio in Primary Aldosteronism. *Hypertension* **40**, 897–902 (2002).
35. Potthoff, S. A., Beuschlein, F. & Vonend, O. [Primay hyperaldosteronism--diagnostic and treatment]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946 **137**, 2480–2484 (2012).
36. Schirpenbach, C. *et al.* The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **106**, 305–311 (2009).
37. Young, W. F. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N. Engl. J. Med.* **356**, 601–610 (2007).
38. Betz, M. J. *et al.* Adrenal vein sampling using rapid cortisol assays in primary aldosteronism is useful in centers with low success rates. *Eur. J. Endocrinol.* **165**, 301–306 (2011).
39. Vonend, O. *et al.* Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* **57**, 990–995 (2011).
40. Quinkler, M. & Stewart, P. M. Treatment of primary aldosteronism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **24**, 923–932 (2010).
41. Quinkler, M. & Reincke, M. [Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy]. *Internist* **47**, 953–959 (2006).
42. Meyer, A., Brabant, G. & Behrend, M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J. Surg.* **29**, 155–159 (2005).
43. Sawka, A. M. *et al.* Primary Aldosteronism: Factors Associated with Normalization of Blood Pressure after Surgery. *Ann. Intern. Med.* **135**, 258–261 (2001).
44. Jeunemaitre, X. *et al.* Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* **60**, 820–825 (1987).

45. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* **106**, 3143–3143 (2002).
46. Grundy, S. M. *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* **112**, 2735–2752 (2005).
47. Rutter, M. K., Meigs, J. B., Sullivan, L. M., D’Agostino, R. B. & Wilson, P. W. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* **54**, 3252–3257 (2005).
48. Nilsson, S. [Research contributions of Eskil Kylin]. *Sven. Med. Tidskr.* **5**, 15–28 (2001).
49. Alberti, K. G. M. M. & Zimmet, P. Z. Should we dump the metabolic syndrome? No. *BMJ* **336**, 641–641 (2008).
50. Alberti, G. Introduction to the metabolic syndrome. *Eur. Heart J. Suppl.* **7**, D3–D5 (2005).
51. Reaven, G. M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* **37**, 1595–1607 (1988).
52. Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **15**, 539–553 (1998).
53. Alberti, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* **120**, 1640–1645 (2009).
54. Moebus, S. *et al.* Regional Differences in the Prevalence of the Metabolic Syndrome in Primary Care Practices in Germany. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **105**, 207–213 (2008).
55. Ford, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* **28**, 2745–2749 (2005).
56. Ingelsson, E. *et al.* Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham Offspring Study. *Circulation* **116**, 984–992 (2007).

57. Hannemann, A. *et al.* Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two German populations. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* **164**, 751–758 (2011).
58. Fallo, F., Pilon, C. & Urbanet, R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme* **44**, 208–214 (2012).
59. Fallo, F. *et al.* Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 454–459 (2006).
60. Ronconi, V. *et al.* Metabolic syndrome in primary aldosteronism and essential hypertension: Relationship to adiponectin gene variants. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **20**, 93–100 (2010).
61. Matrozova, J. *et al.* Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* **53**, 605–610 (2009).
62. Šomlóová, Z. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J. Hum. Hypertens.* **24**, 625–630 (2010).
63. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **36**, S67–S74 (2012).
64. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **26 Suppl 1**, S5–20 (2003).
65. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **36**, S67–S74 (2012).
66. Shaw, J. E., Sicree, R. A. & Zimmet, P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **87**, 4–14 (2010).
67. Conn, J. W. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N. Engl. J. Med.* **273**, 1135–1143 (1965).
68. Kumagai, E. *et al.* Plasma aldosterone levels and development of insulin resistance: prospective study in a general population. *Hypertension* **58**, 1043–1048 (2011).
69. Fischer, E. *et al.* Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 2513–2520 (2013).
70. Mosso, L. M. *et al.* A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J. Hypertens.* **25**, 2125–2130 (2007).

71. Colussi, G. *et al.* Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care* **30**, 2349–2354 (2007).
72. Reincke, M. *et al.* Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme* **42**, 435–439 (2010).
73. Williams, T. A. *et al.* Genes implicated in insulin resistance are down-regulated in primary aldosteronism patients. *Mol. Cell. Endocrinol.* **355**, 162–168 (2012).
74. Mukherjee, J. J. *et al.* Type 2 diabetic patients with resistant hypertension should be screened for primary aldosteronism. *Diabetes Vasc. Dis. Res. Off. J. Int. Soc. Diabetes Vasc. Dis.* **7**, 6–13 (2010).
75. Widimský, J., Jr, Strauch, B., Sindelka, G. & Skrha, J. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus? *Physiol. Res. Acad. Sci. Bohemoslov.* **50**, 603–607 (2001).
76. Corry, D. B. & Tuck, M. L. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr. Hypertens. Rep.* **5**, 106–109 (2003).
77. Helderman, J. H. *et al.* Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* **32**, 106–111 (1983).
78. Chatterjee, R. *et al.* Serum and dietary potassium and risk of incident type 2 diabetes mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch. Intern. Med.* **170**, 1745–1751 (2010).
79. Rowe, J. W., Tobin, J. D., Rosa, R. M. & Andres, R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism.* **29**, 498–502 (1980).
80. Sowers, J. R., Whaley-Connell, A. & Epstein, M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann. Intern. Med.* **150**, 776–783 (2009).
81. Jin, H. M. *et al.* Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic β -cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db mice and insulin-producing MIN6 cells. *Endocrinology* **154**, 4068–4077 (2013).
82. Campión, J. *et al.* Aldosterone impairs insulin responsiveness in U-937 human promonocytic cells via the downregulation of its own receptor. *Cell Biochem. Funct.* **20**, 237–245 (2002).
83. Campión, J. *et al.* Inhibition by aldosterone of insulin receptor mRNA levels and insulin binding in U-937 human promonocytic cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **70**, 211–218 (1999).

84. Sherajee, S. J. *et al.* Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **32**, 257–263 (2012).
85. Wada, T. *et al.* Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* **150**, 1662–1669 (2009).
86. Kraus, D., Jäger, J., Meier, B., Fasshauer, M. & Klein, J. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme* **37**, 455–459 (2005).
87. Goodfriend, T. L., Egan, B., Stepniakowski, K. & Ball, D. L. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension* **25**, 30–36 (1995).
88. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **894**, i–xii, 1–253 (2000).
89. Persson and, P. B. & Bondke Persson, A. Obesity: The BIG issue. *Acta Physiol.* **207**, 1–4 (2013).
90. Nicholls, S. G. Standards and classification: A perspective on the ‘obesity epidemic’. *Soc. Sci. Med.* **87**, 9–15 (2013).
91. Epshtein, E. V. [Mineralocorticoid and glucocorticoid functions of the adrenal cortex and some mechanisms of their regulation in obesity]. *Probl. Ėndokrinologii* **23**, 27–31 (1977).
92. Mulatero, P. *et al.* Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol. Metab. TEM* **16**, 114–119 (2005).
93. Völzke, H. *et al.* Cohort Profile: The Study of Health in Pomerania. *Int. J. Epidemiol.* **40**, 294–307 (2011).
94. Lüders, S. *et al.* Diagnosis of impaired glucose tolerance in hypertensive patients in daily clinical practice. *Int. J. Clin. Pract.* **59**, 632–638 (2005).
95. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **106**, 3143–3421 (2002).
96. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2011. *Diabetes Care* **34**, S11–S61 (2010).

97. Amihăesei, I. C. & Chelaru, L. Metabolic syndrome a widespread threatening condition; risk factors, diagnostic criteria, therapeutic options, prevention and controversies: an overview. *Rev. Medico-Chir. Soc. Medici Șj Nat. Din Iași* **118**, 896–900 (2014).
98. Skrha, J. *et al.* Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 135–141 (2004).
99. Strauch, B., Widimský, J., Sindelka, G. & Skrha, J. Does the treatment of primary hyperaldosteronism influence glucose tolerance? *Physiol. Res. Acad. Sci. Bohemoslov.* **52**, 503–506 (2003).
100. Sindelka, G. *et al.* Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* **108**, 21–25 (2000).
101. Catena, C. *et al.* Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 3457–3463 (2006).
102. Ishimori, M. *et al.* Increased insulin sensitivity in patients with aldosterone producing adenoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **41**, 433–438 (1994).
103. Fallo, F. *et al.* Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 454–459 (2006).
104. Sindelka, G. *et al.* Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* **108**, 21–25 (2000).
105. Holle, R., Happich, M., Löwel, H., Wichmann, H. E. & MONICA/KORA Study Group. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen Bundesverb. Ärzte Öffentl. Gesundheitsdienstes Ger.* **67 Suppl 1**, S19–25 (2005).
106. Schipf, S. *et al.* Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.* **29**, 88–95 (2012).
107. Segula, D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med. J. J. Med. Assoc. Malawi* **26**, 20–24 (2014).
108. Scholze, J. *et al.* Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. *BMC Public Health* **10**, 529 (2010).

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gregor Josef Hanslik, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das Metabolische Syndrom und der Typ 2 Diabetes mellitus bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus – Ergebnisse des Deutschen Conn-Registers“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Gregor Josef Hanslik hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riester A, Reincke M, Allolio B, Lang K, Quack I, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hannemann A; *Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn Registry*. Eur J Endocrinol. **2015** Nov;173(5):665-75. doi: 10.1530/EJE-15-0450. Epub 2015 Aug 26. Impact factor: 4,069

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Sammeln und Aufarbeitung des Datensatzes aus Berlin für das Deutsche Conn-Register, Hypothesenformulierung, Datenanalyse, Mitarbeit bei der Anfertigung der Statistik, Manuskripterstellung, Literaturrecherche, Redaktion, zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse.

Publikation 2: Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M; *Glucose metabolism in primary aldosteronism*. Hormone Metabolic Research **2015** accepted. Impact factor: 2,165

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Literaturerhebung, Sammeln und Aufarbeitung des Datensatzes aus Berlin für das Deutsche Conn-Register, Datenanalyse, Literaturrecherche, Redaktion, Teilhabe an der Manuskripterstellung.

Publikation 3: Weigel M, Riester A, Hanslik G, Lang K, Willenberg HS, Endres S, Allolio B, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M; *Post-saline infusion test aldosterone levels indicate severity and outcome in primary aldosteronism*. Eur J Endocrinol. **2015** Apr;172(4):443-50. doi: 10.1530/EJE-14-1013. Epub 2015 Jan 28. Impact factor: 4,069

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Sammeln und Aufarbeitung des Datensatzes aus Berlin für das Deutsche Conn-Register, Datenanalyse, Teilhabe an der Manuskripterstellung.

Publikation 4: Fischer E, **Hanslik G**, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Mussack T, Ladurner R, Hallfeldt K, Quinkler M, Reincke M.; *Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy.* J Clin Endocrinol Metab. **2012** Nov;97(11):3965-73. doi: 10.1210/jc.2012-2234. Epub 2012 Aug 14. Impact factor: 6,1

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Sammeln und Aufarbeitung des Datensatzes aus Berlin für das Deutsche Conn-Register, Datenanalyse, Teilhabe an der Manuskripterstellung.

Publikation 5: Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, Quinkler M, **Hanslik G**, Lang K, Hahner S, Allolio B, Meisinger C, Holle R, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S; German Conn's Registry-Else Kröner-Fresenius-Hyperaldosteronism Registry; *Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry.* Hypertension. **2012** Sep;60(3):618-24. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197111. Epub 2012 Jul 23. Impact factor: 6,2

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Sammeln und Aufarbeitung des Datensatzes aus Berlin für das Deutsche Conn-Register, Datenanalyse, Teilhabe an der Manuskripterstellung.

Publikation 6: Fourkiotis VG, **Hanslik G**, Hanusch F, Lepenies J, Quinkler M.; *Aldosterone and the kidney.* Horm Metab Res. **2012** Mar;44(3):194-201. doi: 10.1055/s-0031-1295461. Epub 2011 Dec 7. Impact factor: 2,1

Beitrag im Einzelnen: Sammeln und Aufarbeitung der Literatur, Teilhabe an der Manuskripterstellung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Veröffentlichung und Vorträge

Publikationen

M. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy.

Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, Degenhart C, Linsenmaier U, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Mussack T, Ladurner R, Hallfeldt K, Quinkler M, Reincke M; J Clin Endocrinol Metab. 2012 Nov;97(11):3965-73.

Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry.

Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, Quinkler M, Hanslik G, Lang K, Hahner S, Allolio B, Meisinger C, Holle R, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S; Hypertension. 2012 Sep;60(3):618-24.

Aldosterone and the kidney.

Fourkiotis VG, Hanslik G, Hanusch F, Lepenies J, Quinkler M.; Horm Metab Res. 2012 Mar;44(3):194-201.

Post-saline infusion test aldosterone levels indicate severity and outcome in primary aldosteronism.

Weigel M, Riester A, Hanslik G, Lang K, Willenberg HS, Endres S, Allolio B, Beuschlein F, Reincke M, Quinkler M; Eur J Endocrinol. 2015 Apr;172(4):443-50.

Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn Registry

Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, Riester A, Reincke M, Allolio B, Lang K, Quack I, Rump LC, Willenberg HS, Beuschlein F, Quinkler M, Hannemann A; Eur J Endocrinol. 2015 Nov;173(5):665-75.

Glucose metabolism in primary aldosteronism

Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M; Hormone Metabolic Research 2015 accepted

Poster

Therapy of primary aldosteronism improves glucose homeostasis - results from the prospective German Mephisto study

Progress in Primary Aldosteronism III, 2013 in München

Progress Report: Primary Hyperaldosteronism and Metabolic Syndrome

Studientreffen der Sektion Nebennieren, Steroide und Hypertonus, 2013 in Frankfurt a.M.

Vorträge

Primary Aldosteronism and Diabetes mellitus type II

6. Jade - Meeting, 2011 in Berlin

Primary Aldosteronism and Diabetes mellitus type II – results from the Mephisto study

10. Deutsche Nebennierenkonferenz, 2012 in Dresden

11. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein erster und besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Quinkler, der mir die Möglichkeit zur Promotion gegeben hat und mich mit zahlreichen Anregungen und wertvollen Ratschlägen großartig unterstützt hat. aufs Neue wurde ich von ihm immer wieder gefördert, hatte die Chance an Kongressen und Symposien meine Ergebnisse zu präsentieren und diese auch in Fachzeitschriften zu veröffentlichen. Darüber hinaus wurde ich auch an nachfolgenden Projekten beteiligt. Für sein Vertrauen, vor allem seine Geduld und Anerkennung meiner Person bin ich ihm zu tiefstem Dank verpflichtet.

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die sich entschlossen haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ferner danke ich allen teilnehmenden Zentren des Deutschen Conn-Registers für die Bereitstellung ihrer Patientendaten: Prof. Dr. med. Sven Diederich vom Endokrinologikum Berlin, Dr. Katharina Lang und Prof. Dr. Bruno Allolio vom Universitätsklinikum Würzburg, PD Dr. Ivo Quack und Prof. Dr. Lars Rump vom Universitätsklinikum Düsseldorf, Prof. Dr. Holger Willenberg vom Universitätsklinikum Rostock und insbesondere Prof. Dr. Martin Reincke, Prof. Dr. Felix Beuschlein, Prof. Dr. Stefan Endres, Dr. med. Evelyn Fischer, Dr. Anna Riester, Dr. Anna Pallauf und Susanne Schmid sowie Friederike Dahm vom Klinikum Innenstadt der LMU München für die Verwaltung und Koordination der Datenbank und die Hilfe bei der Dateneingabe.

Darüber hinaus bedanke ich mich auch bei Dr. Anke Hannemann und Prof. Dr. Henri Wallaschofski für die Bereitstellung der Kontrollgruppe sowie den reibungslosen Austausch und die gute Kooperation.

Ganz besonderer Dank gebührt auch unseren beiden Berliner Studienschwestern Kathrin Zopf und Christiane Friedrich, die uns bei der Rekrutierung und Visitierung der Patienten tatkräftig unterstützt haben, jederzeit den Überblick gewahrt haben und uns bei jeder Fragestellung und Problematik geduldig beigestanden sind. Meinen

Mitdoktoranden Franziska Hanusch, Verena Fourkiotis, Marianne Weigel und Hanna Remde gilt mein spezieller Dank für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Persönlicher Dank kommt meiner ganzen Familie, meinen Eltern, insbesondere meiner Schwester Katharina und meiner Freundin Andrea zu, die mich immer uneingeschränkt unterstützt haben, mir während meiner Promotionszeit einen starken Rückhalt gegeben haben und Verständnis für meine häufige geistige und physische Abwesenheit hatten. Auch den „Anrathern Jungs“ und Franz-Martin Wundrack gilt ein Dankeschön für das in mich gesetzte Vertrauen und das Beilaunehalten in trüben Zeiten.