

Aus der Praxis
Endokrinologie in Charlottenburg

DISSERTATION

Veränderungen des Glucosestoffwechsels bei Patienten mit primärem
Hyperaldosteronismus sind assoziiert mit einer Cortisol-Kosekretion

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Judith Gerards

aus Stolberg

Datum der Promotion: 4. Juni 2021

Vorwort

In dieser Arbeit werden der Übersichtlichkeit halber die Termini „Patient“ und „Proband“ verwendet. Diese Termini mögen bitte im Sinne des Gleichstellungsgedanken als Patient*In und Proband*In verstanden werden, womit Zugehörige jegliches Geschlechts angesprochen sind.

Die in dieser Dissertation dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf unsere Publikation „Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol Cosecretion“, die im August 2019 im *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* veröffentlicht wurde:

Gerards J, Heinrich DA, Adolf C, Meisinger C, Rathmann W, Sturm L, Nirschl N, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Thorand B, Peters A, Reincke M, Roden M, Quinkler M. Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol Cosecretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 104(8), 3192-3202.

Ich habe darauf verzichtet, im begleitenden Manteltext die Ergebnisse wiederholend als Abbildungen darzustellen und verweise an den entsprechenden Stellen auf die Publikation.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	II
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abstract.....	VI
Kurzzusammenfassung	VII
1. Einleitung.....	1
1.1. Primärer Hyperaldosteronismus	1
1.2. Diagnostik & Therapie	2
1.3. Komorbiditäten.....	3
1.4. Diabetes mellitus bei Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus	4
1.5. Autonome Cortisol-Koproduktion.....	5
1.6. Fragestellung	5
2. Methoden	6
2.1. Das Deutsche Conn-Register.....	6
2.2. Untersuchungen bei Einschluss	6
2.3. KORA-Studie	7
2.4. Matching und Statistische Analyse.....	8
3. Ergebnisse.....	9
3.1. Charakterisierung der Studienpopulation	9
3.2. Glucosestoffwechsel der Patientengruppen.....	10
3.3. Vergleich von Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus und KORA-Teilnehmern	11
3.3.1. Patienten ohne Cortisol-Kosekretion	13
3.3.2. Patienten mit Cortisol-Kosekretion.....	13
3.4. Ergebnisse der Folgeuntersuchungen ein Jahr nach Therapie.....	13
4. Diskussion	14
5. Mögliche klinische Anwendungen und weiterführende Fragestellungen.....	16
Literaturverzeichnis	18
Eidesstattliche Versicherung.....	25
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	26
Auszug aus der Journal Summary List	27
Publikation	29
Lebenslauf.....	40
Publikationsliste.....	42
Danksagung.....	43

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Patientengruppen des deutschen Conn-Registers und der KORA-F4 Studie im Studien-Flowchart.

Tabelle 1: Klinische Parameter und Laborwerte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und normaler beziehungsweise pathologischer Antwort im Dexamethason-Suppressionstest.

Tabelle 2: Klinische Parameter und Laborwerte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus aus dem deutschen Conn-Register und den gematchten Kontrollen der KORA-Kohorte.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADX	Adrenalektomie
APA	Aldosteron produzierendes Adenom
ARQ	Aldosteron-Renin-Quotient
BMI	Body-Mass-Index
DST	1mg dexamethasone-suppression-test/ 1mg Dexamethason-Suppressionstest
FH	Familiärer Hyperaldosteronismus
HOMA-IR	„Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance“
IAH	„idiopathic adrenal hyperplasia“, idiopathische Hyperplasie der Nebennieren
KORA	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg/ Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LSC	late-night salivary cortisol/Mitternachtsspeichelcortisol
MRA	Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist
OGTT	oral glucose tolerance tests/oraler Glucosetoleranztest
PA	Primary Aldosteronism/Primärer Hyperaldosteronismus
QUICKI	„Quantitative Insulin Sensitivity Check Index“
T2DM	type 2 diabetes mellitus/Diabetes Mellitus Typ 2
UFC	24-hour urinary free cortisol/Cortisol im 24h-Sammelurin
WHR	Waist-Hip-Ratio

Abstract

Context: Primary Aldosteronism (PA) is known to be the most common endocrinological cause for secondary hypertension. Patients with PA are at a higher risk to suffer from cardiovascular and metabolic diseases, including type 2 diabetes mellitus (T2DM). Recent studies suggest a cortisol cosecretion in patients with PA, which could also lead to observed changes in glucose metabolism. The effect of cortisol cosecretion on glucose metabolism has not been investigated so far.

Objective: Our goal was to evaluate the prevalence of impaired glucose metabolism in patients with PA and cortisol cosecretion.

Methods: 161 PA patients of the German Conn Registry underwent an oral glucose tolerance test (OGTT) and complete testing for hypercortisolism (including 1mg dexamethasone suppression test (DST), late-night salivary cortisol (LSC) and 24-hour urinary free cortisol (UFC)) at baseline visit. Follow-up was performed one year later in 76 of those patients. In order to further investigate our results, we performed a 1:3 matching by sex, age and body mass index category with a population-based sample from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA)- F4.

Results: 125 (77.6%) of the 161 investigated patients showed a pathological response in at least one of the performed screening tests for hypercortisolism. In those 125 patients we detected T2DM in 6.4%. Patients who showed a pathological response in DST showed significantly higher values for 2-hour- plasma glucose in OGTT and were diagnosed with T2DM significantly more often than patients with normal DST (20% vs. 0.8%; $p < 0.0001$) or matched KORA controls (20.6% vs. 5.9%; $p = 0.022$). In PA patients without cortisol cosecretion we observed higher values for homeostatic-model-assessment of insulin resistance (HOMA-IR).

Conclusion: Cortisol cosecretion in PA is a frequent finding and leads to impairment of glucose metabolism, including a higher prevalence of T2DM. Isolated aldosterone excess impairs insulin-resistance.

Kurzzusammenfassung

Kontext: Primärer Hyperaldosteronismus (PA) gilt als die häufigste endokrinologische Ursache für einen sekundären Hypertonus. Patienten mit PA haben bedingt durch Hypertonie und Aldosteron-Exzess ein höheres Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM). In den letzten Jahren wurde gehäuft eine Cortisol-Kosekretion bei PA-Patienten beobachtet. Diese könnte auch zu den beobachteten Dysregulationen im Glucosestoffwechsel führen

Zielstellung: Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, bei Patienten mit PA und Cortisol-Kosekretion, die Prävalenz von Störungen des Glucosestoffwechsels zu untersuchen und darzustellen.

Methoden: Wir führten bei 161 PA-Patienten des deutschen Conn-Registers bei Einschlussuntersuchung einen oralen Glucosetoleranztest (OGTT), sowie die komplette Testung für einen möglichen Hypercortisolismus (1mg Dexamethason-Suppressionstest (DST), Mitternachtsspeichelcortisol (LSC), Cortisol im 24h-Sammelurin (UFC)) durch. 76 dieser Patienten wurden ein Jahr später zur Folgeuntersuchung erneut untersucht. Eine weitere Analyse erfolgte durch einen Vergleich mit der populationsbasierten Kohorte der „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA)-F4 Studie. Der Vergleich mit den PA-Patienten erfolgte mittels 1:3 Matching nach Alter, Geschlecht und Kategorie des Body-Mass-Index.

Ergebnisse: 125 der 161 untersuchten PA-Patienten (77,6%) zeigten in mindestens einem der Cushing-Screening Tests eine pathologische Antwort. Von diesen 125 Patienten wurden 6,4% erstmalig mit T2DM diagnostiziert. PA Patienten die eine pathologisches Ergebnis im DST zeigten hatten signifikant höhere 2h-Glucose-Werte im OGTT und wurden signifikant häufiger mit T2DM diagnostiziert als Patienten mit normalem DST (20% vs. 0,8%; $p < 0,0001$) oder KORA Kontrollen (20,6% vs. 5,9%; $p = 0,022$). Bei PA-Patienten ohne Cortisol-Kosekretion, beobachteten wir höhere Werte für homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR).

Fazit: Cortisol-Kosekretion ist eine häufige Erscheinung bei Patienten mit PA und führt zu Dysregulationen des Glucosestoffwechsels, wie einer höheren Prävalenz für T2DM. Bei Patienten mit alleinigem Aldosteron-Überschuss kommt es verstärkt zu einer Insulinresistenz.

1. Einleitung

1.1. Primärer Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (PA) wurde erstmals im Jahre 1956 durch Conn (1) beschrieben und gilt heute als die häufigste endokrine Ursache für einen sekundären Hypertonus. Die Zahl der betroffenen Hypertoniker liegt zwischen 4,3% und 9,0% (2). Es gibt unterschiedliche PA Subtypen. Die häufigsten Formen stellen ein einseitiges Aldosteron produzierendes Adenom der Nebenniere (APA) mit einseitiger Mehrsekretion und die bilaterale idiopathische Hyperplasie der Nebennieren (IAH) mit beidseitiger Mehrsekretion dar. Weniger häufig sind Aldosteron-produzierende Karzinome oder eine Tumor-bedingte ektope Aldosteronproduktion (3).

Als eine Ursache für APAs sind unterschiedliche somatische Mutationen beschrieben wurden. Nanba et. al beobachteten in 66 von 75 APAs (88%) eine somatische Mutation (4). Die häufigste Mutation stellt dabei mit ca. 40% (5, 6) die Mutation des KCNJ5 Gens dar, welche für den Kalium-Kanal Kir 3.4 kodiert (7). Hier führen Punktmutationen zu einem vermehrten Natrium-Einstrom und somit zur Zelldepolarisation. Dies wiederum führt zu einem erhöhten Calcium-Einstrom in die Glomerulosa-Zellen und somit zu einer vermehrten Expression von Aldosteron produzierenden Genen (8). KCNJ5 Mutationen werden häufiger bei Frauen beobachtet (9).

Die zweithäufigste Mutation in APAs stellt mit ca. 20% die CACNA1D-Mutation dar, welche zu einer erhöhten Permeabilität eines spannungsgesteuerten Calcium-Kanals führt und letztendlich auch die Aldosteron-Produktion erhöht (4, 10). Weitere somatische Mutationen in APAs, die zu einem Hyperaldosteronismus führen wurden in den Genen ATP1A1 (enkodiert für eine Untereinheit der Na^+/K^+ -ATPase), ATP2B3 (kodiert für eine Ca^{2+} -ATPase) und CTNNB1 (kodiert für das β -Catenin des Wnt-Signalwegs) gefunden (11-14).

Auch familiäre Formen mit Mutationen in verschiedenen Kanälen und Ionen-Pumpen wurden beschrieben (15, 16). Insgesamt sind bis heute vier verschiedene Formen des familiären Hyperaldosteronismus (FH) bekannt. FH Typ I wurde zuerst 1966 durch Sutherland et al. beschrieben. Es wurde beobachtet, dass sich die Aldosteronproduktion durch eine Glucocorticoid-Therapie supprimieren ließ (17). Somit wird FH Typ I oft auch als Glucocorticoid heilbarer Hyperaldosteronismus bezeichnet. Grund hierfür ist eine Mutation, die zu einem Chimär von CYP11B1 (11- β -Hydroxylase) und CYP11B2 (Aldosteron-Synthase) führt und somit zu einer durch adrenocorticotropes Hormon (ACTH) stimulierbaren Aldosteron-Synthase (18).

FH Typ II entsteht durch eine Mutation im Chlorid-Kanal CLCN2 (19, 20). Diese Form des FH kann sowohl bei APAs als auch bei IAH vorkommen (18).

Familiär auftretende Keimbahnmutationen von *KCNJ5* (siehe oben) stellen FH Typ III dar. Die betroffenen erkranken meist schon im Kindesalter oder zeigen eine massive Hyperplasie der Nebenniere (7, 21).

FH Typ IV beruht auf einer *CACNA1H* Mutation und manifestiert sich ebenfalls bereits im Kindesalter. Auch hier führt ein vermehrter Calcium-Strom zur Transkription von *CYP11B2* und somit zur Aldosteron-Synthese (22).

Somit wurden seit der ersten Darstellung durch Jerome Conn viele unterschiedliche Subtypen des PA beschrieben.

1.2. Diagnostik & Therapie

Der Verdacht auf PA wird häufig geäußert, wenn Hypertonie-Patienten zusätzlich eine Hypokaliämie zeigen oder eine Therapieresistenz besteht (Hypertonie trotz Behandlung mit drei oder mehr Antihypertensiva). Nach neueren Empfehlungen sollte allerdings ein breiteres Patientenspektrum ein Screening für PA untergehen. Folgende Szenarien sollten dabei an einen PA denken lassen (23, 24):

- Hypertonie über 150/100mmHg bzw. Hypertonie Grad II und Grad III
- Hypertonie trotz Therapie mit mindestens drei konventionellen Antihypertensiva (inklusive eines Diuretikums)
- kontrollierte Hypertonie (<140/90mmHg) unter Therapie mit vier oder mehr Antihypertensiva
- Hypertonie mit spontaner oder diuretisch induzierter Hypokaliämie
- Hypertonie und Nebenniereninzidentalom
- Hypertonie in Kombination mit Schlafapnoe
- Patient mit Hypertonie und einer Familienanamnese für eine frühmanifeste Hypertonie oder ein zerebrovaskuläres Ereignis unter 40 Jahren
- Patient ist Verwandter ersten Grades eines mit PA diagnostizierten Patienten

Zur Diagnostik nach den Endocrine Society Guidelines (23) sollte die antihypertensive Therapie auf eine mögliche Beeinflussung der diagnostischen Tests geprüft und gegebenenfalls abgeändert werden. Initial erfolgt die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ). Ab einem ARQ über 20 ng/dL in den meisten verwendeten Hormonassays sollten weitere Bestätigungstests durchgeführt werden. Zu den unterschiedlichen Bestätigungstest gehören: Kochsalz-Belastungstest, Captopril-Provokationstest, Fludrocortison-Suppressionstest, sowie ein oraler Salz-Belastungstest. Wird in einem der Tests die Diagnose bestätigt, erfolgt im weiteren Verlauf

eine Bildgebung mittels Computertomographie (oder Magnetresonanztomographie), um größere Nebennierenraumforderungen im Rahmen eines Karzinoms auszuschließen. Anhand eines Nebennierenvenenkatheters kann daraufhin der genaue Sekretionstyp bestimmt werden. Hiernach richtet sich die Behandlung: bei einer einseitigen Mehrsekretion (meist im Rahmen eines einseitigen Adenoms) wird eine vollständige Heilung meist mittels Adrenalektomie (ADX) der betroffenen Seite erzielt. Die beidseitige Mehrsekretion (oft durch eine bilaterale Hyperplasie bedingt) wird nicht operiert, sondern medikamentös mittels Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) behandelt (23). In Deutschland wird dafür meist Spironolacton verwendet.

1.3. Komorbiditäten

Patienten mit PA haben nicht nur durch einen erhöhten Blutdruck, sondern auch durch den Hormonexzess und die damit verbundenen Dysregulationen ein höheres kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil als Vergleichspatienten mit idiopathischer arterieller Hypertonie (25-28).

Mit dem Überangebot an Aldosteron wird eine Epitheldysfunktion in Verbindung gebracht, die wiederum zu mikrovaskulären Entzündungen und Myokardfibrosen führen kann (28-30). Daneben gehören die linksventrikuläre Hypertrophie und eine geringere diastolische Dysfunktion zu Komplikationen, die Hypertonus-unabhängig bei Patienten mit PA auftreten (31, 32).

Weiterhin haben PA-Patienten eine höhere Prävalenz für Myokardinfarkte und Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern, als Patienten mit essentieller Hypertonie (26, 33). Dies ist vor allen Dingen bei hypokaliämischen PA-Patienten der Fall (26). Auch diese Veränderungen werden nicht nur auf den erhöhten Blutdruck, sondern auch auf zelluläre Aldosteron-Wirkungen zurückgeführt (34).

Auch zerebrovaskuläre Komplikationen, wie Apoplex und Transitorische ischämische Attacken (TIA) treten bei PA-Patienten häufiger auf, als bei Patienten mit essentieller Hypertonie (26, 32). Renale Komplikationen bei PA zeigen sich vor allen Dingen im Rahmen einer Mikroalbuminurie, welche als Frühzeichen renaler Schädigungen gilt (35-37). Es wurde gezeigt, dass die 24h-Albumin-Exkretion sowohl bei Patienten mit APA, als auch mit IAH signifikant höher ist als bei Patienten mit essentieller Hypertonie (38). Auch die Kreatinin-Konzentration liegen bei PA-Patienten signifikant häufiger in den pathologisch hohen Bereichen als bei Patienten mit essentieller Hypertonie (39).

Weitere mit PA assoziierte Komplikationen sind eine erhöhte Intima-Media-Dicke der Karotiden (26, 40, 41), obstruktive Schlafapnoe (26) und generalisierte Angststörungen (41).

1.4. Diabetes mellitus bei Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus

Zu den metabolischen Komplikationen bei PA zählen ein erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), sowie das metabolische Syndrom. Auch hier sind Patienten mit PA häufiger betroffen als Vergleichspatienten mit primärem Hypertonus (42). So zum Beispiel führt die American Diabetes Association eine APA induzierte Hypokaliämie als eine der sekundären Ursachen für T2DM auf (43). Die Diabetes-Prävalenz bei Patienten mit PA variiert je nach Studienpopulation und gewählten Diagnostikkriterien zwischen 8,65% und 23% (42, 44-47). Das Deutsche Conn Register zeigte in einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 2010 ein signifikant erhöhtes Risiko für T2DM bei Patienten mit PA im Vergleich zu hypertensiven Patienten (23% vs. 13%; $p=0,03$) (46). Diese Ergebnisse wurden durch eine prospektive Studie von Hanslik et al. bestätigt. Hier zeigte sich eine Diabetes-Prävalenz von 17,2% bei PA-Patienten (42). Untersuchte PA-Patienten hatten höhere HbA1c-Werte als gematchte Kontrollen. 35,3% der mittels oralem Glucosetoleranztest (OGTT) untersuchten PA-Patienten zeigten ein abnormales Ergebnis im OGTT: hiervon wurden 24,1% mit T2DM diagnostiziert und 75,9% zeigten eine gestörte Glucosetoleranz (42).

Auch andere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Aldosteronkonzentration und gestörtem Glucosemetabolismus hin. In einer Studie von Giacchetti et al. zeigte sich eine positive Korrelation von Aldosteronkonzentration und HOMA-IR (48) („Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance“), ein Marker der Insulin-Resistenz im nüchternen Zustand (49). Eine weitere Studie demonstriert, dass PA-Patienten höhere Werte für HOMA-IR zeigen als gematchte Kontrollen (50).

Colussi et al. berichten über eine positive Korrelation der Aldosteronkonzentration mit Nüchtern-Plasma-Insulin-, C-Peptid- und HOMA-IR-Werten bei Patienten mit essentiellm Hypertonus (51). Patienten mit höherer Aldosteronkonzentration zeigten in dieser Studie höhere Nüchtern-Plasma-Insulin-Werte, höhere C-Peptid-Konzentrationen und einen höheren HOMA-IR, sowie niedrigere Werte im „quantitative insulin sensitivity check index“ (QUICKI, ein Marker der Insulin-Sensitivität) (51).

Auch Catena et al. beobachteten höhere Werte für HOMA-IR und niedrigere QUICKI-Werte bei PA-Patienten im Vergleich zu normotensiven Kontrollen (52).

Ein weiterer Hinweis auf Zusammenhänge zwischen Aldosteron-Exzess und Glucosemetabolismus-Störungen liefern Studien, die den Glucosemetabolismus zwischen Einschluss und Folgeuntersuchung nach Therapie vergleichen. So zum Beispiel führten Tsurutani et al. einen OGTT bei Einschluss und ein Jahr nach ADX bei Patienten mit APAs durch. Sie fanden gesteigerte Insulinkonzentrationen nach Operation und schlossen auf eine durch Aldosteron

gehemmte Insulinsekretion. Bei gleichzeitig gesteigerter peripherer Insulinresistenz waren die Glucosekonzentrationen vor und nach OP vergleichbar (49). Auch andere Studien befassten sich mit dieser Thematik und wiesen auf, dass das Risiko für einen neu diagnostizierten T2DM nach 5 Jahren Therapie mittels ADX geringer ist als bei Therapie mit MRA (53).

Als Ursache für die beschriebenen Dysregulationen im Glucosestoffwechsel mit der Folge einer erhöhten Diabetes-Prävalenz wurden unterschiedlichste Ursachen diskutiert, so zum Beispiel Hypokaliämie (54), eine erniedrigte Insulinsensitivität, sowie gestörte Insulin-abhängige Signalwege (55-57) und eine beeinträchtigte vaskuläre Glucosediffusion (58, 59). In anderen Studien wird außerdem auf eine reduzierte Funktion der Beta-Zellen als Ursache der Glucosedysregulation bei PA hingewiesen (60, 61).

1.5. Autonome Cortisol-Koproduktion

In den letzten Jahren wurden vermehrt Fallstudien oder -serien veröffentlicht, die zeigen, dass Patienten mit PA oft auch einen Cortisol-Exzess zeigen (62-68). Die Prävalenz einer Cortisol-Kosekretion bei PA-Patienten wird bis dato zwischen 3,9% und 33,3% eingeschätzt (62-64, 69). Diese große Spannbreite ist darauf zurückzuführen, dass je nach Studie unterschiedliche diagnostische Kriterien und Cutoffs benutzt wurden, um eine Cortisol-Kosekretion (früher oft auch als subklinischer Hypercortisolismus bezeichnet) zu definieren.

Zuletzt konnte unsere Arbeitsgruppe in einer großen retrospektiven Studie bestätigen, dass Patienten mit PA gehäuft einer Cortisol-Kosekretion unterliegen (70). Dabei konnten wir auch zeigen, dass eine Korrelation zwischen 24h-Glucocorticoid-Produktion und Nüchtern-Insulin, Insulin nach OGTT, sowie HOMA-IR besteht. Dies weist darauf hin, dass ein Überangebot an Glucocorticoiden zu Änderungen im Glucosestoffwechsel führen könnte. Ob ein Cortisol-Exzess bei PA-Patienten zu den beobachteten Dysregulationen im Glucosestoffwechsel führen könnte, wurde bis zu diesem Zeitpunkt allerdings noch nicht genauer untersucht.

1.6. Fragestellung

Unser Ziel war es, die Zusammenhänge zwischen gestörtem Glucosemetabolismus und einer möglichen Cortisol-Kosekretion bei Patienten mit PA genauer zu untersuchen. Die Fragestellung hierbei war, ob PA-Patienten, die eine Cortisol-Kosekretion aufweisen, ein höheres Risiko für T2DM haben.

2. Methoden

2.1. Das Deutsche Conn-Register

Das deutsche Conn-Register wurde im Jahre 2006 in München gegründet und erhebt an verschiedenen deutschen Standorten (Berlin, Dresden, Düsseldorf, Freiburg, Mainz München und Würzburg) in einer standardisierten Art und Weise prospektiv Daten von Patienten mit PA. Damit stellt das deutsche Conn-Register ein multizentrisches Register dar, welches die Therapie, die Komorbiditäten und der Outcome von Patienten mit PA prospektiv untersucht (26, 39, 71-77). Unsere Studienkohorte umfasst nur Patienten, die neben einem OGTT allesamt die komplette Testung für Hypercortisolismus erhielten. Die Durchführung aller diagnostischen Tests (Dexamethason-Suppressionstest, Mitternachtsspeichelcortisol und Cortisol im 24h-Sammelurin) erfolgte an den Zentren in Berlin und München. Somit umfasst die Studienkohorte 161 Patienten die von Februar 2013 bis April 2017 an den Zentren München und Berlin rekrutiert wurden.

2.2. Untersuchungen bei Einschluss

Nur Patienten, die die Diagnostik-Kriterien der Endocrine Society (23) (siehe Einleitung) erfüllen, werden in das Register eingeschlossen. An unsere Zentren verwiesene Patienten fallen meist durch einen erhöhten Blutdruck und einen erhöhten ARQ auf und erhalten in der diagnostischen Abklärung mindestens einen Bestätigungstest. Vor dieser Testung wird, wann immer möglich und indiziert, die Blutdruckmedikation so angepasst, dass es keine Interaktion der antihypertensiven Medikation mit dem zu untersuchenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gibt. Die Diagnose erfolgt auf Grund der klinischen und laborchemischen Synopsis und mit Rücksicht auf die durch die Endocrine Society veröffentlichten Leitlinien (23).

Im weiteren Verlauf erfolgt nach einer orientierenden Untersuchung mittels Bildgebung (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) ein Nebennierenvenenkatheter zur Subtyp-Identifizierung zwischen bilateralem und unilateralem PA. 95,7% (n=154) der eingeschlossenen Patienten erhielten einen Nebennierenvenenkatheter. Eine erfolgreiche Katheterisierung und somit Subtyp-Differenzierung gelang in 89,6% (n=138).

Um die Zusammenhänge zwischen Glucose und Cortisol genauer beurteilen zu können, erhielten die Patienten im Rahmen der Einschlussuntersuchung einen OGTT, sowie die komplette klinische Testung zur Abklärung eines möglichen Hypercortisolismus – dies entspricht der Durchführung eines 1mg Dexamethason-Suppressionstests (Gabe von 1mg Dexamethason per os zwischen 23 Uhr und Mitternacht, anschließend morgendliche nüchterne Bestimmung des Serum-Cortisols um 8 Uhr mittels Blutentnahme), einer Testung des Mitternachts-Speichel-Cortisols, sowie der

Bestimmung der Cortisol-Konzentration im 24h-Sammelurin. Eine Cortisol-Kosekretion wurde immer dann angenommen, wenn mindestens einer der Tests über dem Cutoff-Wert lag (Cortisol nach Dexamethason-Suppressionstest ≥ 51 nmol/l, Cortisol im Speichel $> 1,45$ ng/ml und Cortisol im 24h-Sammelurin > 150 $\mu\text{g}/24\text{h}$).

Die Beurteilung des Glucosemetabolismus mit Hilfe von OGTT und HbA1c erfolgte anhand der Kriterien der American Diabetes Association (78). Somit wurde ein Studienteilnehmer als Diabetiker klassifiziert, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen: HbA1c $\geq 6,5\%$, Nüchtern-Plasmaglucose ≥ 126 mg/dl und/oder 2h-Plasmaglucose im OGTT ≥ 200 mg/dl. Als Prädiabetiker galt ein Patient unter folgenden Bedingungen: HbA1c 5,7-6,4%, Nüchtern-Plasmaglucose 100-125 mg/dl und/oder 2h-Plasmaglucose im OGTT 140-199 mg/dl.

Patienten mit fehlenden Werten für Blutdruck, Aldosteron, Renin, Kalium, OGTT oder HbA1c wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten mit bereits bekanntem Diabetes mellitus aus der Studienkohorte ausgeschlossen.

76 der insgesamt 161 eingeschlossenen Patienten unserer Studie wurden ein Jahr nach Therapiebeginn (mit MRA oder ADX) in einer Verlaufsuntersuchung reevaluiert.

Die Ethikkommissionen der einzelnen Standorte des Deutschen-Conn-Registers stimmten der Durchführung der oben genannten Untersuchungen und Tests vorab zu. Es wurde sich stets an Datenschutz-Richtlinien gehalten und alle Teilnehmer erteilten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.3. KORA-Studie

In unserer Studie benutzen wir als Kontrollkohorte eine Studienpopulation der KORA-F4 Studie. Die Abkürzung KORA steht für „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“. Es ist eine Studie des Helmholtz-Zentrums München und erforscht Gesundheits- und Lebensfragen in der Bevölkerung. Seit 1986 führte KORA im Fünfjahres-Intervall vier Bevölkerungsstudien durch. Diese vier Kohorten KORA S1 bis S4 stellen somit die Basis der epidemiologischen Gesundheitsforschung von KORA dar. Die Teilnehmer wurden in regelmäßigen Abständen zu Nachbefragungen eingeladen (79).

Die KORA-F4-Studie stellt die Folgeuntersuchung der Populationsstudie KORA-S4 dar und wurde 7 Jahre nach der initialen Untersuchung durchgeführt (80, 81). Die KORA-S4 Teilnehmer wurden in den Jahren zwischen 1999 und 2002 rekrutiert. Insgesamt ergab sich eine Gesamtzahl von 4261 Studienteilnehmern im Alter von 25-74 Jahren. Davon wurden bei 1353 Patienten im Alter von 55-74 Jahren ein OGTT durchgeführt (82). 3080 Teilnehmer wurden für die

Folgeuntersuchung von KORA-F4 in den Jahren 2006 bis 2008 erneut untersucht. Die Datenerhebung umfasste neben einem ausführlichen standardisiertem medizinischem Interview und der Messung von Blutdruck und Waist-Hip-Ratio (WHR), eine Blutentnahme, sowie einen OGTT bei Patienten ohne bekannten T2DM (83, 84).

Die Ethikkommission stimmte der Durchführung der KORA-Studie vorab zu. Es wurde sich stets an Datenschutzregelungen gehalten und alle Teilnehmer erteilten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Die Patientengruppen des Conn-Registers und der KORA-F4-Studie sind im Studien-Flowchart in *Abbildung 1* dargestellt.

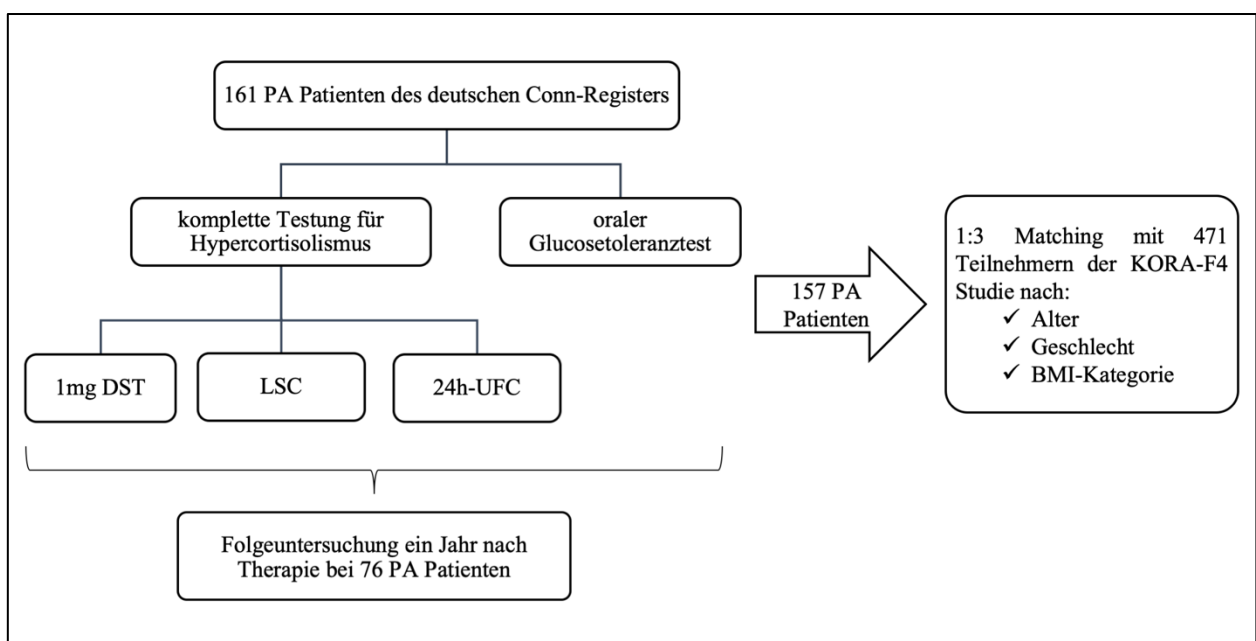


Abbildung 1: Patientengruppen des deutschen Conn-Registers und der KORA-F4 Studie im Studien-Flowchart. KORA = Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; PA = Primärer Hyperaldosteronismus; 1mg DST = 1mg Dexamethason-Suppressionstest; LSC = Mitternachtsspeichelcortisol; 24h-UFC = Cortisol im 24h Sammelurin; BMI = Body-Mass-Index

2.4. Matching und Statistische Analyse

Das Matching der PA-Patienten-Kohorte mit den KORA-Teilnehmern erfolgte 1:3 (157:471) nach Alter (± 5 Jahre) Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI)-Kategorie. (<25 ; $25-29$; ≥ 30 kg/m²). Vier junge PA-Patienten mussten ausgeschlossen werden, um das Matching durchführen zu können. Das Matching, sowie auch alle statistischen Tests wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Ehningen, Deutschland) durchgeführt.

Die Darstellung kontinuierlicher Daten erfolgt bei Normalverteilung als Mittelwert±Standardabweichung. Liegt keine Normalverteilung vor, stellen wir die Daten als Median (25te bis 75te Perzentile) dar. Kategoriale Variablen werden als Prozentzahl beziehungsweise numerische Zahl präsentiert.

Die Normalverteilung aller Variablen wurde mittels Shapiro-Wilk-Test getestet. Subgruppen-Vergleiche der Patienten des deutschen Conn-Registers wurden je nach Variablen und Datenverteilung mit Hilfe von Chi-Quadrat-Test, Mann-Whitney-U-Test oder t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Vergleiche zwischen Einschluss- und Folge-Untersuchungen von PA-Patienten wurden je nach Variablen und Datenverteilung mit Hilfe von McNemar-Test, Wilcoxon-signed-Rank-Test oder t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Vergleiche zwischen PA-Fällen und KORA-Kontrollen wurden mittels konditioneller Regressionsanalyse durchgeführt.

Unterschiede wurden ab einem p von ≤ 0.05 als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Studienpopulation

Im Rahmen dieser Studie teilten wir die PA-Patienten in zwei unterschiedliche Patientengruppen ein. Patienten, welche in mindestens einem der drei klinischen Tests für Hypercortisolismus ein pathologisches Ergebnis zeigten wurden als Patienten mit Cortisol-Kosekretion betrachtet. Insgesamt identifizierten wir somit 77,6% (n = 125) PA-Patienten mit Cortisol-Kosekretion. Unter dieser Gruppe waren im Vergleich zu Patienten ohne Cortisol-Überschuss (22,4%) signifikant mehr männliche Probanden (56,8% vs. 33,3%, p=0,013). Zwischen den Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied in Alter, BMI, Blutdruck, Kalium- und Lipidwerten detektiert (siehe auch Tabelle 1 der Publikation (85)). Weibliche Probanden der Gruppe mit Cortisol-Kosekretion hatten höhere WHR-Werte ($0,9 \pm 0,3$ vs. $0,8 \pm 0,1$; p=0,036). Bei den Männern wurde hier kein Unterschied festgestellt. Außerdem hatten Patienten mit Cortisol-Kosekretion signifikant höhere ARQ-Werte [79,2 (43,6-141) vs. 60,0 (30,6-94,9); p=0,029] und zeigten im Nebennierenvenenkatheter häufiger eine Lateralisierung (49,6% vs. 30,6%; p=0,043) als Patienten ohne Cortisol-Kosekretion.

3.2. Glucosestoffwechsel der Patientengruppen

Bei den Patienten ohne Cortisol-Kosekretion wurde kein einziger Fall eines T2DM festgestellt. Bei Patienten mit Cortisol-Überschuss wurde ein T2DM in 6,4% der Fälle mittels OGTT oder HbA1c neu diagnostiziert (dargestellt in Abbildung 1 der Publikation (85)).

Die Häufigkeit von Prädiabetes und Metabolischem Syndrom unterschied sich zwischen den Subgruppen nicht. Unterschiede in HbA1c, Nüchtern-Plasmaglucoese, 2h-Glucose und HOMA-IR wurden ebenfalls nicht festgestellt.

Wir führten weitere Analysen des Glucosestoffwechsels durch, indem wir nur das Ergebnis des Dexamethason-Suppressionstests berücksichtigten und die Subgruppen miteinander verglichen. Die Ergebnisse des Vergleichs sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Eigenschaften	Normaler DST (n=126)	pathologischer DST (n=35)	P
Männer n (%)	66 (52,4)	17 (48,6)	0,690
Alter (Jahre)	50,6±11,0	53,8±11,6 (55,0; 46,0-64,0)	0,068
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,5±5,0 (26,9; 24,1-29,8)	26,3±4,8 (25,6; 23,1-27,9)	0,094
Systolischer Blutdruck (mmHg)	146±17 (145; 134-157)	151±20,9 (151; 140-161)	0,213
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	92,0±9,9	94,4±12,4	0,169
Waist-Hip-Ratio	0,9±0,1 ^a	1,0±0,4 ^b (0,9; 0,8-1,0)	0,682
Kalium (mmol/l)	3,6±0,3 (3,6; 3,4-3,8)	3,6±0,4	0,580
HbA1c (%)	5,2±0,4	5,3±0,5	0,112
HDL-Cholesterol (mg/dl)	60,9±16,7 (59,0; 46,0-74,0)	60,11±14,4	0,807
LDL-Cholesterol (mg/dl)	116±32,7	127±33,7	0,245
Triglyzeride (mg/dl)	96,7±44,4 (88,0; 63,8-118)	92,9±47,9 (80,0;58,0-122)	0,271
Gesamtcholesterol (mg/dl)	192±34,2	202±34,4	0,307
Nüchtern-Plasmaglucoese (mg/dl)	89,7±9,4 (88,0; 82,0-97,0)	95,1±16,2 (92,0; 87,0-99,0)	0,240
2h-Glucose (mg/dl)	113±33,2 (104; 94,0-125)	138±50,4 (123; 103-174)	0,053
HOMA-IR	1,8±1,5 (1,3; 0,9-2,4) ^c	1,8±1,2 (1,5; 0,8-2,4)	0,392
Diabetes mellitus (%)	0,8	20,0	0,000
Prädiabetes (%)	27,8	25,7	0,809
Metabolisches Syndrom (%)	14,3	25,7	0,109

Tabelle 1: Klinische Parameter und Laborwerte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus und normaler beziehungsweise pathologischer Antwort im Dexamethason-Suppressionstest (DST). Die Daten sind für normalverteilte kontinuierliche Daten als Mittelwert±Standardabweichung dargestellt. Nicht-normalverteilte kontinuierliche Daten sind dazu in Klammern als Median; 25te bis 75te Perzentile dargestellt. Ist p<0,05 stellen wir dies als fett gedruckte Zahlen dar. fehlende Werte: ^a19; ^b2; ^c5

Bei 35 der 161 untersuchten Patienten (21,7%) fiel der Dexamethason-Suppressionstest pathologisch aus. Diese Patienten hatten tendenziell höhere 2h-Glucosewerte im OGTT [123 (103-174) vs. 104 (94,0-125); $p=0,053$] und eine signifikant höhere Prävalenz für T2DM (20% vs. 0,8%; $p < 0,001$) als Patienten mit normalem Dexamethason-Suppressionstest (dargestellt in Abbildung 2 der Publikation (85)). Allerdings beobachteten wir keinen Unterschied in Nüchtern-Plasmaglukose, HbA1c, HOMA-IR und Prädiabetes-Prävalenz. Auch in den übrigen untersuchten klinischen und laborchemischen Parametern wurde kein Unterschied festgestellt.

3.3. Vergleich von Patienten mit Primärem Hyperaldosteronismus und KORA-Teilnehmern

Um unsere Beobachtungen genauer zu untersuchen, verglichen wir die Daten unserer Studienkohorte mit denen der KORA-F4-Studie. Dafür wurden 158 unserer PA Patienten 1:3 mit Probanden der KORA-F4 Studie gematcht. Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind in *Tabelle 2* dargestellt. Um weiterhin unsere Untersuchungsergebnisse differenzieren zu können teilten wir erneut zwei Gruppen zum Vergleich mit den KORA-Probanden ein: Es wurden zum einen Patienten mit alleinigem Aldosteron-Überschuss ($n=35$) mit KORA-Studienteilnehmern ($n=105$) verglichen. Zum anderen verglichen wir Patienten mit zusätzlicher Cortisol-Kosekretion im Dexamethason-Suppressionstest ($n=34$) mit der KORA-Kohorte ($n=102$). So konnten wir den Effekt der beiden Hormone auf den Glucosemetabolismus voneinander unterscheiden.

Eigenschaften	Conn-Register (n=157)	KORA-F4 (n=471)	P
Männer n (%)	83 (52,9%)	249 (52,9%)	<i>m</i>
Alter (Jahre)	52,0±10,5	52,0±10,7 (51,0; 44,0-59,0)	<i>m</i>
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,2±5,0 (26,5; 23,6-29,0)	26,9±5,0 (26,0; 23,6- 29,6)	<i>m</i>
Systolischer Blutdruck (mmHg)	148±17,9 (146; 135-159)	121±17,2 (120; 109-133)	0,000
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	92,5±10,6 (92,8; 84,2-101)	75,78±10,0 (75,0; 69,0-82,5)	0,000
Waist-Hip-Ratio	0,9±0,2 ^a	0,9±0,1 (0,9; 0,8-0,9)	0,000
Kalium (mmol/l)	3,6±0,4 (3,6; 3,4-3,9)	4,2±0,3 (4,2; 4,0-4,3)	0,000
HbA1c (%)	5,2±0,4	5,5±0,6 (5,4; 5,2-5,6)	0,000
HDL-Cholesterol (mg/dl)	60,6±15,9 (60,0; 46,0-71,5)	56,8±15,5 (55,0; 45,0-66,0)	0,002
LDL-Cholesterol (mg/dl)	118±32,9	136±36,5 (133; 110-158)	0,000
Triglyzeride (mg/dl)	95,3±45,4 (86,0; 61,5-118)	126±110,6 (100; 68,0-149)	0,000
Gesamtcholesterol (mg/dl)	194±34,3	216±39,2 (214; 188-240)	0,000
Nüchtern-Plasmaglucoese(mg/dl)	90,9±11,5 (89,0; 83,0-97,0)	97,1±20,5 (93,0; 87,0-100)	0,000
2h-Glucose (mg/dl)	119±39,3 (107; 94,0-137)	107±33,7 (101; 86,0-120) ^b	0,000
HOMA-IR	1,8±1,4 ^c (1,3; 0,9-2,4)	1,7±2,4 ^d (0,9; 0,6-1,6)	0,626
Aldosteronkonzentration (ng/l)	228±241 (162; 115-239)	47,1±34,9(38,0; 26,0-58,0)	0,000
Reninkonzentration (ng/l)	3,1±3,0 (2,0; 1,2- 3,8)	17,7±78,7 (7,1; 4,5-11,9)	0,000
Aldosteron-Renin-Quotient	120±151 (75,0; 41,3-135)	7,1±5,8 (5,4; 3,1-9,0)	0,000
Diabetes Mellitus (%)	5,1%	7,6%	0,277
Prädiabetes (%)	27,4%	32,5%	0,218
Metabolisches Syndrom (%)	16,6%	14,4	0,497

Tabelle 2: Klinische Parameter und Laborwerte von Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus aus dem deutschen Conn-Register und den gematchten Kontrollen der KORA-Kohorte. Die Daten sind für normalverteilte kontinuierliche Daten als Mittelwert±Standardabweichung dargestellt. Nicht-normalverteilte kontinuierliche Daten sind dazu in Klammern als Median; 25te bis 75te Perzentile dargestellt. Ist p<0,05 stellen wir dies als fett gedruckte Zahlen dar. Abkürzungen: *m*=Matching Variablen; Fehlende Werte: ^a19; ^b24; ^c4, ^d3

3.3.1. Patienten ohne Cortisol-Kosekretion

Im Vergleich mit den KORA-Probanden fiel kein Unterschied in den Werten für HbA1c, Nüchtern-Plasmaglucoose oder 2h-Glucoose auf. Allerdings lagen die HOMA-IR Werte der PA-Patienten grenzwertig signifikant höher als die der KORA-Teilnehmer [1,2 (0,9-2,3) vs. 0,8 (0,5-1,3); $p=0,051$ – dargestellt in Tabelle 2 der Publikation (85)]. Dies spricht für eine durch Aldosteron geförderte Insulinresistenz.

Außerdem fielen PA-Patienten durch eine signifikant höhere WHR als gematchte Kontrollen auf ($0,9\pm 0,1$ vs. $0,8\pm 0,1$; $p=0,011$).

3.3.2. Patienten mit Cortisol-Kosekretion

Bei Patienten mit einem pathologischen Wert im Dexamethason-Suppressionstest ($n= 34$) vermuteten wir eine Cortisol-Kosekretion. PA-Patienten mit Kosekretion hatten im Vergleich zu der gematchten KORA-Kohorte einen signifikant niedrigeren HbA1c und eine höhere WHR. Nüchtern-Plasmaglucoose und HOMA-IR Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied. Allerdings hatten PA-Patienten höhere 2h-Glucoosewerte im OGTT als KORA-Kontrollen. [127 (101-177) vs. 99,5 (86,0-120); $p=0,001$ – dargestellt in Tabelle 3 der Publikation (85)] und somit per Definition eine gestörte Glucosetoleranz. Auch bei Patienten mit pathologischer Antwort im Mitternachts-Speichel-Cortisol und Cortisol im 24h-Sammelurin fielen im Vergleich zur Kontrollkohorte höhere 2h-Glucoosewerte auf.

Darüber hinaus zogen wir bei Patienten, die in mehreren Tests pathologische Ergebnisse zeigten, eine additive Wirkung in Bezug auf den Glucosestoffwechsel in Betracht. Vergleich man die Daten von PA-Patienten mit zwei pathologischen Tests für Hypercortisolismus mit gematchten Teilnehmern der KORA-Studie, fiel auf, dass auch hier die Werte für 2h-Glucoose bei PA-Patienten mit Cortisol-Kosekretion signifikant ($p=0,001$) höher waren. Die Signifikanz des Unterschieds für die Werte der 2h-Glucoose bei Verwendung von zwei pathologischen Tests stieg dabei im Vergleich zur Verwendung von Patienten mit nur einem pathologischen Test an.

3.4. Ergebnisse der Folgeuntersuchungen ein Jahr nach Therapie

Nach einem Jahr Therapie (39,9% ADX; 63,2%MRA; 3,9% andere Therapie) wurden 76 Patienten reevaluiert. Bei 5 der 25 adrenalektomierten Patienten dokumentierten wir eine postoperative Nebenniereninsuffizienz, welche durch eine temporäre Gabe von Hydrocortison behandelt werden konnte. Die Prävalenz von Patienten mit oder ohne Cortisol-Kosekretion unterschied sich hier nicht.

Die Folgeuntersuchungen ergaben signifikante Verbesserungen bei Blutdruck, Kalium und ARQ (dargestellt in Tabelle 4 der Publikation (85)).

Allerdings verschlechterten sich HbA1c-Werte signifikant ein Jahr nach Therapiebeginn (ADX: 5,4% vs. 5,6%; $p=0,002$; MRA-Therapie: 5,2% vs. 5,4%; $p=0,006$). Patienten ohne Cortisol-Kosekretion ($n=18$) zeigten keine großen Veränderungen im Glucose-Stoffwechsel, wohingegen PA-Patienten mit Cortisol-Kosekretion ($n=58$) teilweise eine Verschlechterung zeigten. So wurde bei 3,4% der bei Einschluss als Prädiabetiker klassifizierten Patienten (34,5%) im Follow-Up ein T2DM festgestellt (dargestellt in Abbildung 3b der Publikation (85)). Bei Patienten mit normalem OGTT bei Einschluss (60,3%) zeigte sich bei 10,3% ein Jahr nach Therapieinitiierung eine Glucose-Toleranzstörung. In der Gruppe ohne Cortisol-Kosekretion wurde kein Progress bis hin zu T2DM beobachtet (dargestellt in Abbildung 3a der Publikation(85)).

4. Diskussion

Wie bereits erwähnt ist PA eine mit unterschiedlichsten Komorbiditäten assoziierte Erkrankung. Diese Komorbiditäten sind meist auch durch das Überangebot an Aldosteron zurückzuführen und die Häufigkeit assoziierter Erkrankungen liegt höher als bei Patienten mit essentieller Hypertonie (26, 33, 86). Dazu zu zählen wäre auch eine erhöhte Prävalenz für T2DM. Die Angaben zur Prävalenz in den einzelnen Studien schwanken durch unterschiedliche diagnostische Kriterien zwischen 8,3% und 23% (42, 44-46, 53). Es wurden bereits verschiedene Mechanismen diskutiert über die PA zu einem gestörten Glucosestoffwechsel führt diskutiert: ein Hauptfaktor scheint eine durch PA bedingte Hypokaliämie zu sein, die zu einer verminderten Funktion der Beta-Zellen führt (87). Beschrieben wurde auch eine durch reaktive Sauerstoffspezies geförderte endotheliale Dysfunktion, die die Glucosediffusion erschwert (58, 59). Andere Gründe für Veränderungen der Glucosehomöostase sind eine verminderte Insulinsensitivität, gestörte Insulin-abhängige Signalwege und somit verminderte Glucoseaufnahme in die Zelle (55-57).

Eine Glucocorticoid-Kosekretion, wie sie in einigen Fallstudien und Fallserien bereits seit einigen Jahren beschrieben wird, könnte auch zu den beobachteten Dysregulationen im Glucosestoffwechsel beitragen. Eine zuletzt durch unsere Arbeitsgruppe veröffentlichte Studie lieferte bereits einen ersten Hinweis, dass eine Glucocorticoid-Kosekretion bei Patienten mit PA regelmäßig stattfindet und tatsächlich mit Glucosedysregulationen korreliert. Darüber hinaus können Glucocorticoide in der Entwicklung weiterer Komplikationen beteiligt sein.

Hier können wir die erste prospektive Studie vorstellen, welche den Glucosemetabolismus und die T2DM-Prävalenz bei PA-Patienten mit Cortisol-Kosekretion untersucht.

Eine autonome Cortisol-Kosekretion ist in unserer Studie häufig zu finden (77,6% haben mindestens einen pathologischen Test und 21,1% haben einen pathologischen Dexamethason-Suppressionstest). Unsere PA-Patienten mit autonomer Cortisol-Kosekretion haben eine höhere Prävalenz für T2DM als Teilnehmer der KORA-Studie. Bei Patienten mit alleinigem Aldosteron-Überschuss ist dies nicht der Fall. Allerdings zeigen diese Patienten einen höheren HOMA-IR als Kontrollen. Der HOMA-IR trifft eine Aussage über den Zustand der Insulin- und Glucose-Konzentration im Nüchternzustand (49). Somit ist bei höherem HOMA-IR der PA-Patienten ohne Cortisol-Kosekretion von einer durch Aldosteron verstärkten Insulinresistenz auszugehen. Bereits in früheren Studien wurde gezeigt, dass Aldosteron zu höheren Werten der Nüchtern-Glucose führt und die Expression gluconeogenetischer Enzyme hochsetzt (88). Auch dies könnte zu den beobachteten Veränderungen für HOMA-IR Werte beitragen.

Zeigten Patienten eine Cortisol-Kosekretion waren ihre Glucosekonzentrationen nach 2h im OGTT signifikant höher als die der KORA-Probanden. Daraus lässt sich schließen, dass Cortisol eher zu Veränderungen der Glucoseaufnahme im peripheren Gewebe führt, wie z.B. der Insulin-abhängigen Glucoseaufnahme in die Zellen (89). Interessant war auch, dass sich ein Risiko für höhere Werte der 2h-Glucose mit einer höheren Anzahl pathologischer Tests erhöhte.

Des Weiteren konnten wir ein Jahr nach Therapie bei Patienten mit Cortisol-Kosekretion eine Verschlechterung des Glucosstoffwechsels beobachten. Dies steht in Kontrast zu einer Studie von Catena et al., die 6 Monate nach Therapie eine Verbesserung beobachteten. Allerdings war die Zahl der untersuchten Probanden eher gering (n=46) und bei längerem Intervall der Folgeuntersuchung zeigte sich wiederum eine erneute Verschlechterung (52).

Insgesamt könnte bei den von uns untersuchten Patienten mit einer fehlenden „Heilung“ hinzugetragen haben, dass es zum Beispiel zu Fehlern in der Subtyp-Identifizierung kam. Weiterhin sind andere Einflüsse wie Ernährung, Alter und Bewegung der Patienten denkbar. Auch die kleine Fallzahl mit erneutem OGTT bei Folgeuntersuchung gestaltet die Bewertung dieser Ergebnisse schwierig.

Dies ist auch als ein Schwachpunkt unserer Studie anzusehen. Weitere Schwachpunkte liegen daneben darin, dass wir bei Folgeuntersuchung ein Jahr nach Therapie keine Reevaluation der Cortisol-Kosekretion durchgeführt haben. Außerdem haben wir weitere Aspekte, wie die Möglichkeit eines familiär bedingten T2DM oder eines Medikamenten-induzierten Diabetes nicht untersucht. Es gilt außerdem zu beachten, dass bei Patienten mit PA und einer Cortisol-Kosekretion die Interpretation des auf Cortisol-normalisierten Nebennierenvenenkatheters, beeinflusst wird (62).

Stärken unserer Studie sind, dass sowohl das deutsche Conn-Register, als auch die KORA-Studie prospektive Studien sind, in denen die Datenerhebung standardisiert erfolgt. Beides sind große Kohorten mit Folgeuntersuchungen. Durch das 1:3 Matching nach Alter, Geschlecht und BMI-Kategorie konnten wir ein Case-Control-Design erreichen.

Zusammenfassend demonstrieren wir in dieser Studie, dass Patienten mit PA gehäuft einer Cortisol-Kosekretion unterliegen, welche wiederum einen Einfluss auf die Glucosehomöostase hat. Wir zeigen auf, dass T2DM bei PA-Patienten mit Cortisol-Kosekretion häufiger vorkommt, als bei nach Alter, Geschlecht und BMI-Kategorie gematchten Kontrollen.

5. Mögliche klinische Anwendungen und weiterführende Fragestellungen

Aus unserer Publikation ergeben sich verschiedene Ansätze für die Betreuung von Patienten mit PA und neue Fragestellungen, die zur verbesserten Versorgungssituation beitragen könnten.

Bei Patienten mit PA wird ein gehäuftes Vorkommen von Komorbiditäten beschrieben. Somit ergibt sich aus der von uns gezeigten Cortisol-Kosekretion bei Patienten mit PA die Frage, inwiefern Cortisol als Faktor für das Auftreten eben dieser verantwortlich ist und in welchem Maße Cortisol an den beschriebenen Krankheitsprozessen beteiligt ist. Zum Beispiel beschreibt die Literatur, dass ein milde autonome Cortisol-Kosekretion zur Herabsetzung der Knochendichte führt(90). Ähnliche Effekte dürften auch bei Patienten mit PA und Cortisol-Kosekretion zu finden sein. Ob dies der Fall ist, gilt es noch zu untersuchen. Daneben sind weitere durch Cortisol-Überschuss begünstigte Erkrankungen bei Patienten mit PA zu untersuchen, so zum Beispiel Koronare Herzerkrankung inklusive akutem Koronarsyndrom, Apoplex, aber auch psychische Erkrankungen, wie z.B. Depression (91-93). Eine interessante Fragestellung wäre hier, ob Patienten mit PA und Cortisol-Überschuss im Verlauf zum Beispiel häufiger oder schwerwiegendere Komplikationen erleben, als Patienten mit alleinigem Aldosteron-Exzess. Klinisch wäre zudem ein Screening auf Cortisol-Kosekretion im Rahmen der Früherkennung dieser Komorbiditäten denkbar.

Auch für die Interpretation der weiterführenden Diagnostik ist es wichtig sich eine mögliche Cortisol-Kosekretion bewusst zu machen. So werden für die Berechnung der Lateralisierungs-Indizes im Nebennierenvenenkatheter auch Cortisol-Werte benutzt. Bei Patienten mit Cortisol-Kosekretion könnten diese Werte so verfälscht werden und die Genauigkeit und Aussagekraft der gesamten Untersuchung würde herabgesetzt werden, sodass eine adäquate Behandlung und somit vollkommene Heilung nicht möglich wäre (94). In weiteren Studien gilt es zu eruieren, inwiefern

eine Standardisierung auf Metanephrine anstatt auf Cortisol in diesem Kontext sinnvoll wäre, so wie zum Beispiel in einer Studie von Dekkers et al. (95).

Des Weiteren können wir in unserer klinischen Studie bislang nur spekulieren, inwiefern Cortisol in den Glucosestoffwechsel eingreift. Es wäre durchaus interessant in experimentellen Studien zu zeigen welche Rolle Aldosteron und welche Rolle Cortisol zugeschrieben werden kann. Dieser Aspekt ist auch im Hinblick auf die von uns beobachtete Verschlechterung des Glucosestoffwechsels trotz adäquater Therapie ein wichtiger Forschungsansatz. Dies könnte bei klinisch schwer einzustellenden Diabetes-Patienten für die therapeutischen Überlegungen genutzt werden.

Darüber hinaus wird bei PA-Patienten nach ADX oft eine vorübergehende Nebenniereninsuffizienz beobachtet (96). Obwohl bei unserer Kohorte kein Zusammenhang zwischen Kosekretion und Insuffizienz zu beobachten war, wäre auch hier eine genauere Untersuchung des Zusammenhangs in einer größeren Kohorte sinnvoll. Eventuell könnte man durch den Nachweis einer Kosekretion, eine frühzeitige Substitution beginnen und so diese Komplikation entsprechend vermeiden.

Literaturverzeichnis

1. Conn JW. Aldosterone in clinical medicine; past, present, and future. *AMA Arch Intern Med.* 1956;97(2):135-44.
2. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):157-62.
3. Burrello J, Monticone S, Tetti M, Rossato D, Versace K, Castellano I, Williams TA, Veglio F, Mulatero P. Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism: Approach to Different Clinical Scenarios. *Horm Metab Res.* 2015;47(13):959-66.
4. Nanba K, Omata K, Else T, Beck PCC, Nanba AT, Turcu AF, Miller BS, Giordano TJ, Tomlins SA, Rainey WE. Targeted Molecular Characterization of Aldosterone-Producing Adenomas in White Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3869-76.
5. Akerstrom T, Crona J, Delgado Verdugo A, Starker LF, Cupisti K, Willenberg HS, Knoefel WT, Saeger W, Feller A, Ip J, Soon P, Anlauf M, Alesina PF, Schmid KW, Decaussin M, Levillain P, Wangberg B, Peix JL, Robinson B, Zedenius J, Backdahl M, Caramuta S, Iwen KA, Botling J, Stalberg P, Kraimps JL, Dralle H, Hellman P, Sidhu S, Westin G, Lehnert H, Walz MK, Akerstrom G, Carling T, Choi M, Lifton RP, Bjorklund P. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. *PLoS One.* 2012;7(7):e41926.
6. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, Letizia C, Funder JW, Rossi GP. A Meta-Analysis of Somatic KCNJ5 K(+) Channel Mutations In 1636 Patients With an Aldosterone-Producing Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):E1089-95.
7. Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Akerstrom G, Wang W, Carling T, Lifton RP. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science (New York, NY).* 2011;331(6018):768-72.
8. Seidel E, Schewe J, Scholl UI. Genetic causes of primary aldosteronism. *Exp Mol Med.* 2019;51(11):131.
9. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L, Mulatero P, Samson-Couterie B, Hahner S, Quinkler M, Fallo F, Letizia C, Allolio B, Ceolotto G, Cicala MV, Lang K, Lefebvre H, Lenzini L, Maniero C, Monticone S, Perrocheau M, Pilon C, Plouin PF, Rayes N, Seccia TM, Veglio F, Williams TA, Zinamosca L, Mantero F, Benecke A, Jeunemaitre X, Reincke M, Zennaro MC. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2012;59(3):592-8.
10. Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, Zhou J, Clausen MV, Lieb A, Maniero C, Garg S, Bochukova EG, Zhao W, Shaikh LH, Brighton CA, Teo AE, Davenport AP, Dekkers T, Tops B, Kusters B, Ceral J, Yeo GS, Neogi SG, McFarlane I, Rosenfeld N, Marass F, Hadfield J, Margas W, Chaggar K, Solar M, Deinum J, Dolphin AC, Farooqi IS, Striessnig J, Nissen P, Brown MJ. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nat Genet.* 2013;45(9):1055-60.
11. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD, Penton D, Schack VR, Amar L, Fischer E, Walther A, Tauber P, Schwarzmayer T, Diener S, Graf E, Allolio B, Samson-Couterie B, Benecke A, Quinkler M, Fallo F, Plouin PF, Mantero F, Meitinger T, Mulatero P, Jeunemaitre X, Warth R, Vilsen B, Zennaro MC, Strom TM, Reincke M. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet.* 2013;45(4):440-4, 4e1-2.
12. Scholl UI, Goh G, Stolting G, de Oliveira RC, Choi M, Overton JD, Fonseca AL, Korah R, Starker LF, Kunstman JW, Prasad ML, Hartung EA, Mauras N, Benson MR, Brady T, Shapiro JR, Loring E, Nelson-Williams C, Libutti SK, Mane S, Hellman P, Westin G,

- Akerstrom G, Bjorklund P, Carling T, Fahlke C, Hidalgo P, Lifton RP. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013;45(9):1050-4.
13. Scholl UI, Healy JM, Thiel A, Fonseca AL, Brown TC, Kunstman JW, Horne MJ, Dietrich D, Riemer J, Kucukkoylu S, Reimer EN, Reis AC, Goh G, Kristiansen G, Mahajan A, Korah R, Lifton RP, Prasad ML, Carling T. Novel somatic mutations in primary hyperaldosteronism are related to the clinical, radiological and pathological phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):779-89.
 14. Tadjine M, Lampron A, Ouadi L, Bourdeau I. Frequent mutations of beta-catenin gene in sporadic secreting adrenocortical adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):264-70.
 15. Quack I, Vonend O, Rump LC. Familial hyperaldosteronism I-III. *Horm Metab Res.* 2010;42(6):424-8.
 16. Perez-Rivas LG, Williams TA, Reincke M. Inherited Forms of Primary Hyperaldosteronism: New Genes, New Phenotypes and Proposition of A New Classification. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2019;127(2-03):93-9.
 17. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J.* 1966;95(22):1109-19.
 18. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992;355(6357):262-5.
 19. Scholl UI, Stolting G, Schewe J, Thiel A, Tan H, Nelson-Williams C, Vichot AA, Jin SC, Loring E, Untiet V, Yoo T, Choi J, Xu S, Wu A, Kirchner M, Mertins P, Rump LC, Onder AM, Gamble C, McKenney D, Lash RW, Jones DP, Chune G, Gagliardi P, Choi M, Gordon R, Stowasser M, Fahlke C, Lifton RP. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet.* 2018;50(3):349-54.
 20. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL, Krek AL. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991;18(5):283-6.
 21. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3117-23.
 22. Scholl UI, Stolting G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E, Prasad ML, Goh G, Carling T, Juhlin CC, Quack I, Rump LC, Thiel A, Lande M, Frazier BG, Rasoulpour M, Bowlin DL, Sethna CB, Trachtman H, Fahlke C, Lifton RP. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *Elife.* 2015;4:e06315.
 23. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF, Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
 24. Stowasser M, Gordon RD. Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1327-84.
 25. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2018;6(1):41-50.
 26. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Allolio B, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Endres S, Quinkler M,

- Participants of the German Conn's R. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1125-30.
27. Prejbisz A, Warchol-Celinska E, Lenders JW, Januszewicz A. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism. *Horm Metab Res.* 2015;47(13):973-80.
 28. Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(3):88-90.
 29. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clinical science (London, England : 1979).* 2007;113(6):267-78.
 30. Rocha R, Stier CT, Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(7):308-14.
 31. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, Sechi LA. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2007;50(5):911-8.
 32. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, Pessina AC. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation.* 1997;95(6):1471-8.
 33. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8.
 34. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, De Backer TL, Kaufman JM, Van Hoecke J, Vermeulen A, Clement DL. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1993;71(3):17A-20A.
 35. Danforth DN, Jr., Orlando MM, Bartter FC, Javadpour N. Renal changes in primary aldosteronism. *J Urol.* 1977;117(2):140-4.
 36. Halimi JM, Mimran A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(12 Pt 2):1801-2.
 37. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M, Cholesterol, Recurrent Events Trial I. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ.* 2006;332(7555):1426.
 38. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F, Participants PS. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension.* 2006;48(2):232-8.
 39. Reincke M, Rump LC, Quinkler M, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, Seufert J, Schirpenbach C, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Meisinger C, Holle R, Endres S. Risk factors associated with a low glomerular filtration rate in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):869-75.
 40. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Widimsky J, Jr. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(7):1451-7.
 41. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychological aspects of primary aldosteronism. *Psychother Psychosom.* 2006;75(5):327-30.
 42. 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, participants of the German Conn's R. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in

- patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):665-75.
43. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
 44. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):454-9.
 45. Matrozoza J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2009;53(4):605-10.
 46. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Seissler J, Endres S, Participants of the German Conn's R. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. *Horm Metab Res*. 2010;42(6):435-9.
 47. Wu VC, Chueh SJ, Chen L, Chang CH, Hu YH, Lin YH, Wu KD, Yang WS, Group TS. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. *J Hypertens*. 2017;35(8):1698-708.
 48. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S, Boscaro M. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens*. 2007;25(1):177-86.
 49. Tsurutani Y, Sugisawa C, Ishida A, Inoue K, Saito J, Omura M, Nagasaka S, Nishikawa T. Aldosterone excess may inhibit insulin secretion: A comparative study on glucose metabolism pre- and post-adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Endocrine journal*. 2017;64(3):339-46.
 50. Williams TA, Monticone S, Urbanet R, Bertello C, Giraudo G, Vettor R, Fallo F, Veglio F, Mulatero P. Genes implicated in insulin resistance are down-regulated in primary aldosteronism patients. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;355(1):162-8.
 51. Colussi G, Catena C, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Sechi LA. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2349-54.
 52. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A, Sechi LA. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3457-63.
 53. Wu VC, Chueh SJ, Chen L, Chang CH, Hu YH, Lin YH, Wu KD, Yang WS. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. *J Hypertens*. 2017;35(8):1698-708.
 54. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin–angiotensin–aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2005;16(3):120-6.
 55. Kraus D, Jager J, Meier B, Fasshauer M, Klein J. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res*. 2005;37(7):455-9.
 56. Selvaraj J, Sathish S, Mayilvanan C, Balasubramanian K. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat. *Molecular and cellular biochemistry*. 2013;372(1-2):113-26.
 57. Selvaraj J, Muthusamy T, Srinivasan C, Balasubramanian K. Impact of excess aldosterone on glucose homeostasis in adult male rat. *Clin Chim Acta*. 2009;407(1-2):51-7.
 58. Sherajee SJ, Fujita Y, Rafiq K, Nakano D, Mori H, Masaki T, Hara T, Kohno M, Nishiyama A, Hitomi H. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like

- growth factor-1 receptor and hybrid receptor. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(2):257-63.
59. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A, Hara T, Moriwaki K, Kaifu K, Ihara G, Fujita Y, Ugawa T, Kohno M. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2007;50(4):750-5.
 60. Fischer E, Adolf C, Pallauf A, Then C, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Seissler J, Reincke M. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2513-20.
 61. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, Ortiz EH, Castillo CR, Artigas RA, Fardella CE. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens*. 2007;25(10):2125-30.
 62. Fallo F, Bertello C, Tizzani D, Fassina A, Boulkroun S, Sonino N, Monticone S, Viola A, Veglio F, Mulatero P. Concurrent primary aldosteronism and subclinical cortisol hypersecretion: a prospective study. *J Hypertens*. 2011;29(9):1773-7.
 63. Fujimoto K, Honjo S, Tatsuoka H, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Matsuoka A, Ikeda H, Wada Y, Sasano H, Koshiyama H. Primary aldosteronism associated with subclinical Cushing syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(8):564-7.
 64. Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Minami I, Doi M, Izumiyama H, Sasano H, Hirata Y. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine journal*. 2011;58(7):543-51.
 65. Piaditis GP, Kaltsas GA, Androulakis, II, Gouli A, Makras P, Papadogias D, Dimitriou K, Ragkou D, Markou A, Vamvakidis K, Zografos G, Chrousos G. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(6):772-8.
 66. Spath M, Korovkin S, Antke C, Anlauf M, Willenberg HS. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):447-55.
 67. Tong A, Liu G, Wang F, Jiang J, Yan Z, Zhang D, Zhang Y, Cai J. A Novel Phenotype of Familial Hyperaldosteronism Type III: Concurrence of Aldosteronism and Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4290-7.
 68. Yoon V, Heyliger A, Maekawa T, Sasano H, Carrick K, Woodruff S, Rabaglia J, Auchus RJ, Ghayee HK. Benign adrenal adenomas secreting excess mineralocorticoids and glucocorticoids. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2013;2013:130042.
 69. Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Mori M. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2512-8.
 70. Arlt W, Lang K, Sitch AJ, Dietz AS, Rhayem Y, Bancos I, Feuchtinger A, Chortis V, Gilligan LC, Ludwig P, Riester A, Asbach E, Hughes BA, O'Neil DM, Bidlingmaier M, Tomlinson JW, Hassan-Smith ZK, Rees DA, Adolf C, Hahner S, Quinkler M, Dekkers T, Deinum J, Biehl M, Keevil BG, Shackleton CHL, Deeks JJ, Walch AK, Beuschlein F, Reincke M. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight*. 2017;2(8).
 71. Fischer E, Reuschl S, Quinkler M, Rump LC, Hahner S, Bidlingmaier M, Reincke M. Participants of the German Conn's Registry - Else Kroner-Fresenius-Hyperaldosteronism R. Assay characteristics influence the aldosterone to renin ratio as a screening tool for primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *Horm Metab Res*. 2013;45(7):526-31.
 72. Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S, Hahner S, Lorenz R, Rump LC, Seufert J, Quinkler M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Endres S, Reincke M. The diagnosis and

- treatment of primary hyperaldosteronism in Germany: results on 555 patients from the German Conn Registry. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(18):305-11.
73. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, Quack I, Saleh A, Degenhart C, Seufert J, Seiler L, Beuschlein F, Quinkler M, Podrabsky P, Bidlingmaier M, Lorenz R, Reincke M, Rump LC, German Conn's R. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension.* 2011;57(5):990-5.
 74. 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. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension.* 2012;60(3):618-24.
 75. Born-Frontsberg E, Reincke M, Beuschlein F, Quinkler M. Tumor size of Conn's adenoma and comorbidities. *Horm Metab Res.* 2009;41(10):785-8.
 76. Fourkiotis V, Vonend O, Diederich S, Fischer E, Lang K, Endres S, Beuschlein F, Willenberg HS, Rump LC, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Mephisto Study G. Effectiveness of eplerenone or spironolactone treatment in preserving renal function in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(1):75-81.
 77. Kunzel HE, Apostolopoulou K, Pallauf A, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Quality of life in patients with primary aldosteronism: gender differences in untreated and long-term treated patients and associations with treatment and aldosterone. *Journal of psychiatric research.* 2012;46(12):1650-4.
 78. American Diabetes A. 15. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S152-S3.
 79. Holle R, Happich M, Lowel H, Wichmann HE, Group MKS. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen.* 2005;67 Suppl 1:S19-25.
 80. Hunger M, Holle R, Meisinger C, Rathmann W, Peters A, Schunk M. Longitudinal changes in health-related quality of life in normal glucose tolerance, prediabetes and type 2 diabetes: results from the KORA S4/F4 cohort study. *Qual Life Res.* 2014;23(9):2515-20.
 81. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Herder C, Kolb H, Holle R, Mielck A, Meisinger C, Wichmann HE, Giani G. The diabetes epidemic in the elderly population in Western Europe: data from population-based studies. *Gesundheitswesen.* 2005;67 Suppl 1:S110-4.
 82. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia.* 2003;46(2):182-9.
 83. Kluppelholz B, Thorand B, Koenig W, de Las Heras Gala T, Meisinger C, Huth C, Giani G, Franks PW, Roden M, Rathmann W, Peters A, Herder C. Association of subclinical inflammation with deterioration of glycaemia before the diagnosis of type 2 diabetes: the KORA S4/F4 study. *Diabetologia.* 2015;58(10):2269-77.
 84. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, Meisinger C. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabet Med.* 2009;26(12):1212-9.
 85. Gerards J, Heinrich DA, Adolf C, Meisinger C, Rathmann W, Sturm L, Nirschl N, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Thorand B, Peters A, Reincke M, Roden M, Quinkler M. Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol Cosecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3192-202.
 86. Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res.* 2010;42(6):429-34.
 87. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):120-6.

88. Yamashita R, Kikuchi T, Mori Y, Aoki K, Kaburagi Y, Yasuda K, Sekihara H. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. *Endocrine journal*. 2004;51(2):243-51.
89. Tanaka M, Izeki M, Miyazaki Y, Horigome M, Yoneda T, Tsuyuki S, Takami S, Aiba M. Combined primary aldosteronism and Cushing's syndrome due to a single adrenocortical adenoma complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2002;41(11):967-71.
90. Vinolas H, Grouthier V, Mehsen-Cetre N, Boisson A, Winzenrieth R, Schaefferbeke T, Mesguich C, Bordenave L, Tabarin A. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018.
91. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):632-42.
92. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology*. 1994;40(4):479-84.
93. Starkman MN. Neuropsychiatric findings in Cushing syndrome and exogenous glucocorticoid administration. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2013;42(3):477-88.
94. Yang Y, Reincke M, Williams TA. Treatment of Unilateral PA by Adrenalectomy: Potential Reasons for Incomplete Biochemical Cure. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2018.
95. Dekkers T, Deinum J, Schultzekool LJ, Blondin D, Vonend O, Hermus AR, Peitzsch M, Rump LC, Antoch G, Sweep FC, Bornstein SR, Lenders JW, Willenberg HS, Eisenhofer G. Plasma metanephrine for assessing the selectivity of adrenal venous sampling. *Hypertension*. 2013;62(6):1152-7.
96. Heinrich DA, Adolf C, Holler F, Lechner B, Schneider H, Riester A, Nirschl N, Sturm L, Wang X, Ladurner R, Seidensticker M, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism - long-term outcome and clinical impact. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Judith Gerards, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Veränderungen des Glucosestoffwechsels bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sind assoziiert mit einer Cortisol-Kosekretion* 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1: Gerards J, Heinrich DA, Adolf C, Meisinger C, Rathmann W, Sturm L, Nirschl N, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Thorand B, Peters A, Reincke M, Roden M, Quinkler M.

Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol

Cosecretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 104(8), 3192-3202.

Mein Anteil an der erfolgten Publikation bestand nach Betreuung des Berliner Registers und der dazugehörigen Datenpflege während der prospektiven Datenerhebung, in der Auswertung des Datenbankauszugs. Alle statistischen Berechnungen wurden auf Grundlage dessen durch mich durchgeführt. Die Ergebnisse habe ich in Zusammenarbeit mit meinem Betreuer Prof. Dr. med. Marcus Quinkler analysiert und weitere Fragestellungen mit ihm herausgearbeitet.

Alle in der Publikation abgebildeten Tabellen und Abbildungen habe ich selbstständig unter der Vorgabe meines Betreuers erstellt.

Das initiale Manuskript wurde durch mich verfasst, mein Betreuer Prof. Dr. med. Marcus Quinkler hat mir während des Prozesses bis hin zur fertigen Publikation stets Anregungen gegeben und Textpassagen mitverfasst. Ebenfalls haben die Koautoren, v.a. Martin Reincke, Felix Beuschlein und Barbara Thorand Abänderungen in den von mir primär entworfenem Manuskript gemacht und Textteile beigesteuert.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"ENDOCRINOLOGY and METABOLISM"**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 145 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Nature Reviews Endocrinology	8,908	24.646	0.026300
2	Lancet Diabetes & Endocrinology	7,961	24.540	0.038680
3	Cell Metabolism	34,829	22.415	0.099550
4	DIABETES CARE	71,305	15.270	0.096210
5	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	10,695	15.221	0.010560
6	ENDOCRINE REVIEWS	13,381	15.167	0.008900
7	TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	8,968	9.777	0.016630
8	Obesity Reviews	11,567	8.192	0.023730
9	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	4,196	7.852	0.005490
10	THYROID	11,972	7.786	0.022810
11	DIABETES	53,532	7.199	0.064540
12	DIABETOLOGIA	30,692	7.113	0.041920
13	NEUROENDOCRINOLOGY	5,046	6.804	0.005690
14	METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	14,379	6.513	0.016360
15	Molecular Metabolism	3,415	6.181	0.015290
16	DIABETES OBESITY & METABOLISM	9,982	6.133	0.021570
17	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,766	6.040	0.028050
18	Cardiovascular Diabetology	5,392	5.948	0.011550
19	ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING	20,275	5.828	0.029700
20	JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH	26,818	5.711	0.032070
21	FREE RADICAL BIOLOGY AND MEDICINE	40,820	5.657	0.040300

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
22	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	77,893	5.605	0.089910
23	REVIEWS IN ENDOCRINE & METABOLIC DISORDERS	2,330	5.516	0.004250
24	EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY	13,622	5.107	0.020920
25	BMJ Open Diabetes Research & Care	866	5.067	0.003630
26	CURRENT OPINION IN LIPIDOLOGY	4,140	4.844	0.006320
27	ENDOCRINE-RELATED CANCER	6,958	4.774	0.012150
28	DIABETES-METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS	5,120	4.758	0.007900
29	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	22,929	4.514	0.030070
30	Diabetes Technology & Therapeutics	4,449	4.488	0.008670
31	JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY	11,816	4.381	0.012110
32	BONE	21,658	4.360	0.025550
33	JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE	5,868	4.287	0.008410
34	Endocrine Practice	4,355	4.149	0.010280
35	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM	19,036	4.125	0.017240
36	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,809	4.013	0.028150
37	DIABETES & METABOLISM	3,483	4.008	0.004010
38	Current Diabetes Reports	3,870	3.996	0.010600
39	Obesity	18,844	3.969	0.036270
40	HORMONES AND BEHAVIOR	10,874	3.949	0.012620
41	Current Osteoporosis Reports	1,786	3.927	0.004610
42	Journal of Diabetes Investigation	2,564	3.902	0.005810
43	OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL	16,709	3.819	0.024870

Publikation

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Meine Originalpublikation wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. Ich verweise stattdessen auf den folgenden Link:

<https://doi.org/10.1210/jc.2019-00299>

Lebenslauf

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

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

Publikationsliste

- 07/2017 **Gerards J**, Ritter MM, Kaminsky E, Gal A, Hoepfner W, Quinkler M. A novel stop mutation (p.(Gln22*)) of DAX1 (NR0B1) results in late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case reports*, 2017, 17-0054. doi:10.1530/EDM-17-0054
- 08/2019 **Gerards J**, Heinrich DA, Adolf C, Meisinger C, Rathmann W, Sturm L, Nirschl N, Bidlingmaier M, Beuschlein F, Thorand B, Peters A, Reincke M, Roden M, Quinkler M. Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol Cosecretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, 104(8), 3192-3202.
- 11/2019 **Gerards J**, Reincke M, Quinkler M. "Response to Letter to the Editor: Impaired Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism Is Associated With Cortisol Cosecretion." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019, Nov 1. pii: dgz159. doi: 10.1210/clinem/dgz159.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Publikation und Dissertation unterstützt und begleitet haben.

An erster Stelle zu nennen ist hier mein Betreuer, Prof. Dr. Marcus Quinkler, der mir jederzeit mit fachlichem und persönlichem Rat zur Seite stand und mir zudem ermöglicht hat mich auf Fachkongressen weiterzubilden und dort meine Arbeit vorzustellen. Vielen Dank für das Fordern, das Fördern und vor allen Dingen die angenehme Zusammenarbeit und die Begeisterung für die Endokrinologie.

Außerdem bin ich allen weiteren Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des deutschen Conn-Registers zu Dank verpflichtet. Insbesondere Lisa Sturm, Nina Nirschl und Daniel Heinrich, die mich bei der Betreuung des Berliner Registers stets unterstützt haben.

Weiterhin möchte ich mich bei Kathrin Zopf bedanken, die mir bei der Aktensichtung verschiedener Berliner Patienten half.

Ein großer Dank gilt außerdem KORA für die Bereitstellung der Daten und die gute Zusammenarbeit, sowie die diversen fachlichen Anregungen.

Ich danke Hanna Remde, die mir nicht nur bei Fragestellungen zu statistischen Berechnungen zur Seite stand, sondern auch als meine Vorgängerin immer wieder für kleinere oder größere Fragen und Sorgen ein offenes Ohr hatte. Außerdem ein Dank an meine „Doktorschwester“ Lisa Müller, die oft mit ähnlichen Problemen zu kämpfen hatte wie ich und mir immer eine angenehme Ansprechpartnerin und Kongressbegleitung war.

Des Weiteren bedanken möchte ich mich bei der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie für die Verleihung des Novartis Preis „Junge Endokrinologie“ 2019. Ich freue mich, dass der Nachwuchs auf unterschiedlichste Art und Weise hier so gefördert wird.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich in den Jahren der Erstellung unterstützt und begleitet haben. Der größte Dank geht hier an meine Mutter, Erika Gerards, die mir stets den Rücken gestärkt, mir Motivation verliehen und mir die Kraft gegeben hat immer an mich zu glauben.