

Aus der Medizinischen Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der
Universitätsmedizin Rostock
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
Leiter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

Analyse von Steroidhormonen und ihren Verhältnissen sowie deren Assoziation mit Indizes des Glucosestoffwechsels

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Kathrin Monika Tannhäuser | geb. am 28.12.1992 in Bocholt
aus Rostock

Rostock | 2021

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004016

Gutachter

1. Gutachter: Professor Dr. med. H.S. Willenberg
2. Gutachter: PD Dr. med. habil. E. Grambow
3. Gutachter: PD Dr. med. N. Unger

Jahr der Einreichung: 2021

Jahr der Verteidigung: 2022

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 <i>Anatomie und Physiologie der Nebennieren</i>	1
1.2 <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron-System</i>	5
1.3 <i>Steroidhormonbiosynthese</i>	8
1.4 <i>Primärer Aldosteronismus</i>	13
1.5 <i>Fragestellung und Ziele der Arbeit</i>	18
2 Patienten und Methoden	19
2.1 <i>Studiendesign</i>	19
2.2 <i>Datenerhebung</i>	20
2.3 <i>Statistische Analyse</i>	25
3 Ergebnisse	26
3.1 <i>Klinische und laborchemische Charakteristika</i>	26
3.2 <i>Steroidhormone und Glucosestoffwechsel</i>	29
3.3 <i>Quartile und Tendenzen</i>	35
3.4 <i>Verleich der Glucosestoffwechselindizes mit der Steroidhormonsekretion der dominanten Nebenniere</i>	43
4 Diskussion	48
5 Zusammenfassung	61
Thesen der Dissertation	63
Literaturverzeichnis	64
Abkürzungsverzeichnis	78
Abbildungsverzeichnis	80
Tabellenverzeichnis	80
Danksagung	81
Eidesstattliche Versicherung	82
Lebenslauf	83

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren

Die Nebenniere (lat. *Glandula suprarenalis*) ist ein paarig angelegtes Drüsenorgan, das als Teil des endokrinen Systems wesentlich an der hormonellen Regulation der Salz- und Wasserhomöostase, dem Glucose- und Lipidstoffwechsel sowie der Stressregulation beteiligt ist. Beide liegen mit ihren unteren Flächen (lat. *Facies renalis*) dem oberen Pol der Niere kappenartig auf und sind damit in einer Fettkapsel (lat. *Capsula adiposa perirenalis*) retroperitoneal gelegen. Durch die *Capsula fibrosa renis* wird die Nebenniere von der jeweiligen Niere abgegrenzt. Die rechte Nebenniere ist kleiner als die linke und pyramidenförmig geformt, wohingegen die linke Nebenniere eine länglichere Form aufweist (Słapa *et al.* J Ultrason 2015).

Als Teil des endokrinen Systems gehören die Nebennieren zu den am besten vaskularisierten Organen, sodass ein schneller Transport der Hormone ins Blut gewährleistet werden kann. Die arterielle Versorgung erfolgt über die *Arteria (A.) suprarenalis superior* (Ast der *A. phrenica inferior* aus der *Aorta*), die *A. suprarenalis media* (direkter Ast der *Aorta*), sowie über die *A. suprarenalis inferior* (Ast der *A. renalis* aus der *Aorta*). Der venöse Abfluss der rechten Nebenniere wird über die *Vena (V.) suprarenalis dextra* in die *V. cava inferior* gewährleistet, wohingegen der venöse Abfluss der linken Nebenniere über die *V. suprarenalis sinistra* und nachfolgend in die *V. renalis sinistra* und die *V. cava inferior* erfolgt (Bornstein *et al.* Horm Metab Res 1998; Wright *et al.* StatPearls Publishing 2020). Die Nebennieren werden über präganglionäre Fasern der *Nervi splanchnici* sympathisch innerviert, wodurch sowohl die Hormonausschüttung, als auch der Gefäßtonus reguliert werden (Dutt *et al.* StatPearls Publishing 2020).

Die Nebenniere gliedert sich in Nebennierenmark (NNM) und Nebennierenrinde (NNR), die embryologisch und funktionell unterschiedliche Anteile der Nebenniere bilden. Die NNR ist eine endokrine Drüse mit embryologischem Ursprung aus dem Mesoderm. Die Entwicklung erfolgt paravertebral in der steroidogenen Zone, in der die Produktion der Vorstufen von Östrogen und Cortisol induziert wird (Willenberg *et al.* Endotext 2017; Dutt *et al.* StatPearls Publishing 2020). Zum Zeitpunkt der Geburt

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren

sind die Nebennieren 20-fach größer als bei einem Erwachsenen. Erst postnatal erfolgt die Transformation der NNR in drei Schichten:

- (1) Die *Zona glomerulosa* (zG) bildet eine äußere, schmale Zone, als Hauptbildungsort der Mineralokortikoide, vorwiegend Aldosteron.
- (2) Die *Zona fasciculata* (zF) formt die breiteste Schicht, als Hauptbildungsort der Glukokortikoide, wie zum Beispiel Cortisol.
- (3) Die innerste Schicht bildet die *Zona reticularis* (zR), in der Glukokortikoide und Androgene, vor allem Dehydroepiandrosteron (DHEA), gebildet werden.

Die Mineralokortikoide aus der zG sind entscheidend für die Regulation des Natrium (Na^+)-Haushaltes, der Wasserbilanz und somit wesentlich an der Blutdruckregulation beteiligt. In diesem Zusammenhang steigern sie die Na^+ -Retention im distalen Tubulus des glomerulären Apparats und fördern die vermehrte Kalium (K^+)-Sekretion im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr der Niere in den Harn.

Die Glukokortikoide aus der mittleren zF sind an den meisten Stoffwechselprozessen beteiligt und sorgen für eine Mobilisierung der Energiespeicher bei Nahrungskarenz. Sie fördern zusätzlich die Gluconeogenese, indem sie die Transkription der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase als Schlüsselenzym der Gluconeogenese und der Glykogensynthase als Schlüsselenzym der Glykogensynthese steigern. Gleichzeitig kommt es zur Hemmung des Glucosetransports mittels Hemmung des Glucosetransporters GLUT 4 und der Glykolyse (Bender *et al.* Diabetes 2013; Bruder-Nascimento *et al.* Diabetol Metab Syndr 2014; Luther JM. Steroids 2014). In ihrer Gesamtheit entfalten sie eine diabetogene Wirkung mit hohem Energiegehalt der Zellen und erhöhten Glucosekonzentrationen der Zelle. Glukokortikoide erzeugen außerdem eine katabole Stoffwechsellage durch Förderung der Lipolyse und Hemmung der Lipogenese. Durch Hemmung der Interleukin (IL)-2 und IL-6 Sekretion werden entzündungsfördernde Prozesse gehemmt, sowie eine überschießende Immunreaktion verhindert (Abb. 1). Außerdem verzögern Glukokortikoide das Längenwachstum der Röhrenknochen, steigern den Blutdruck und die Surfactantsynthese.

Bei den Glukokortikoiden beträgt der relative Anteil von Cortisol 95 %, wohingegen Corticosteron unter normalen Bedingungen beim Menschen nur 5 % der Moleküle ausmacht. Die Basalsekretion von Cortisol folgt dem zirkadianen Rhythmus und erreicht ihr Maximum zwischen 06.00 - 09.00 Uhr. Durch physische und psychische Stresssituationen kann die Sekretion zusätzlich stimuliert werden. Cortisol, das auf

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren

dem Blutweg innerhalb des Organs zum NNM gelangt, erhöht die Adrenalinausschüttung, indem Cortisol dort die Umwandlung von Noradrenalin zu Adrenalin stimuliert (Deutzmann R. Thieme 2012).

Androgene aus der inneren zR bilden eine Gruppe von männlichen Sexualhormonen, aus denen der wichtigste Effektor Testosteron synthetisiert wird. Sie sind entscheidend für die Ausbildung und Reifung der Geschlechtsorgane, der Spermatogenese, sowie der Ausbildung männlicher Geschlechtsmerkmale. Ausgehend von Androgenen werden auch die weiblichen Geschlechtshormone, wie zum Beispiel Östrogene und Gestagene synthetisiert.

Die durch Selye beschriebene Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse skizziert ein hierarchisch organisiertes Regulationssystem bei dem das vom Hypothalamus sezernierte Corticotropin Releasing Hormon (CRH) die Bildung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) im Hypophysenvorderlappen stimuliert, welches wiederum in der Nebenniere die Bildung von Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden und Androgenen anregt (Selye H. Brux Med 1976, Abb. 1). Die Bildung der Glukokortikoide und Androgene wird durch ACTH stimuliert. Liegen hohe Konzentrationen von Cortisol vor, binden diese an den Kortikoidrezeptor Typ II (Glukokortikoidrezeptor) im Hypothalamus und es erfolgt eine negative Rückkopplung mit sinkender Sekretion von CRH und ACTH (Muñoz-Durango *et al.* Int J Mol Sci 2016).

Die Kortikoide zeichnen sich durch ihre Lipophilie aus, wodurch eine Diffusion durch Zellmembranen ungehindert möglich ist und eine Bindung an die intrazellulären Rezeptoren gewährleistet werden kann. Der Mineralokortikoidrezeptor (Kortikoidrezeptor Typ I) ist unter anderem in Nierenzellen lokalisiert und reguliert nach Ligandenbindung als Transkriptionsfaktor durch Einbau von epithelialen Natriumkanälen (ENaC) ins Sammelrohr den Wasserhaushalt. Aldosteron und Cortisol binden mit ähnlicher Affinität an den Kortikoidrezeptor Typ I (Mineralokortikoidrezeptor), wobei Cortisol eine größere Bedeutung für die Aktivierung des Signalwegs hat, da es im Plasma um den Faktor 10^3 höher konzentriert ist. Die Ligandenbindung des Kortikoidrezeptors Typ I hängt maßgeblich von der Aktivität der 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 2 ab. Durch die Aktivität dieses Enzyms wird Cortisol zu Cortison umgewandelt, das keine Affinität zum Kortikoidrezeptor Typ I aufweist. Damit wird die Aktivierung dieser Signalkaskade

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennieren

durch Cortisol reduziert. Allerdings wird durch dieses Enzym nicht die Komponente der Aldosteron-vermittelten Ligandenbindung beeinflusst.

Das NNM entstammt embryologisch aus dem Neuroektoderm und ist im Gegensatz zur NNR ein großes sympathisches Paraganglion aus phäochromen Zellen, das für die neuronal gesteuerte Katecholaminproduktion (Adrenalin und Noradrenalin) verantwortlich ist (Willenberg *et al.* Endotext 2017; Dutt *et al.* StatPearls Publishing 2020).

Die Erkrankungen der Nebenniere unterscheiden sich grundlegend je nach betroffener anatomischer Struktur und bedingen auch die funktionelle Auswirkung auf den Organismus. Eine Funktionsstörung des NNM kann sich in Form eines katecholaminproduzierenden Tumors (Phäochromozytom) ausbilden, der Blutdruckschwankungen und Herzrhythmusstörungen verursachen kann. Eine Überfunktion der NNR kann sich als primärer Hyperaldosteronismus (PA, auch Conn Syndrom genannt) bei Autonomie Aldosteron-produzierender Zellen der zG, als Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom) als Teil einer Autonomie der Hypophysen-Nebennieren-Achse oder als adrenogenitales Syndrom bei Steroidbiosynthesestörungen (*engl. congenital adrenal hyperplasia*) manifestieren. Im Falle einer Insuffizienz der NNR ist von einem Cortisolmangel infolge von Steroidbiosynthesestörungen, einer Unterfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse beziehungsweise einem Morbus Addison auszugehen. Infolge von Infektionen oder Tumoren kann es zu einem vollständigen Funktionsverlust der drei NNR-Zonen kommen (Kasperlik-Zaluska *et al.* Horm Metab Res 2008; Słapa *et al.* J Ultrason 2015).

1.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

1.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist wichtiger Bestandteil des kardiovaskulären Systems. Es reguliert das intravasale Flüssigkeitsvolumen, sowie die Serumkonzentrationen der Elektrolyte Natrium und Kalium und ist somit in die Regulation des Blutdrucks involviert. Zahlreiche Faktoren, wie die aldosteronabhängige Steigerung der Na^+ -Resorption mit konsekutivem Durstgefühl, die Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen, sowie die Stimulation der ADH Sekretion führen zur Zunahme des extrazellulären Volumens (Laragh *et al.* Am J Hypertens 2011). Die hormonelle Regulation des extrazellulären Na^+ -Haushalts erfolgt über das RAAS und das atriale natriuretische Peptid (ANP).

Die molekularen Bestandteile und die Regulation des RAAS sind schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Renin wird im juxtaglomerulären Apparat der Niere als Vorstufe Prorenin gebildet und in sekretorischen Vesikeln gespeichert, um dort durch Proteolyse zu Renin umgesetzt zu werden (Muñoz-Durango *et al.* Int J Mol Sci 2016). Die Reninbiosynthese wird durch verschiedene Faktoren moduliert. Blutdruckabfall und Hypovolämie führen zur Aktivierung der Pressorezeptoren in den afferenten Arteriolen der Nieren und führen zu einer gesteigerten Reninsekretion. Zusätzlich steigern niedrige Salzkonzentrationen an der *Macula densa* (spezialisierte sensorische Zellen am *Vas afferens*) aber auch eine Hyperkaliämie oder ein erhöhter Sympathikotonus über eine G_s -Protein gekoppelte intrazelluläre Signalkaskade mit zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) als *second messenger* zu einer gesteigerten Reninbiosynthese.

Renin spaltet aus dem Plasmaprotein Angiotensinogen Angiotensin I ab, was an der Oberfläche von Endothelzellen durch das *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) wiederum zu Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II bindet vor allem an den Angiotensinrezeptor 1 (AT_1) mit Aktivierung einer G_q -gekoppelten Signalkaskade, wodurch in der Nebennierenrinde die Aldosteronsekretion stimuliert wird und eine Vasokonstriktion erfolgt. In den Myozyten des Herzmuskels steigert die AT_1 Stimulation die Kontraktilität und in der Hypophyse permissiv die Freisetzung des Antidiuretischen Hormons (ADH). Mit geringerer Affinität bindet Angiotensin II auch an den Angiotensinrezeptor 2 (AT_2), der physiologisch über vermehrte Freisetzung von Stickstoffmonoxid zu einer Vasodilatation führt (Spät *et al.* Front Endocrinol 2016).

1.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Insgesamt wird die Aldosteronbiosynthese hauptsächlich durch die Faktoren Kalium, Angiotensin II und ACTH stimuliert, wobei letzteres hauptsächlich Steroidhormonvorstufen zur Verfügung stellt (Willenberg *et al.* Horm Metab Res 2008; Bollag WB. Compr Physiol 2014).

Angiotensin II stimuliert in der NNR die Aldosteronbiosynthese. Einerseits erfolgt über einen G_i -Protein gekoppelten Signalweg die Hemmung eines Kaliumkanals, andererseits erfolgt durch eine Rekrutierung des G_q -Proteins eine Aktivierung der α -Untereinheit zur Stimulation der Phospholipase C (PLC) und anschließend kommt es zur Bildung der *second messenger* Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerin (DAG). IP3 induziert die intrazelluläre Calcium (Ca^{2+}) Ausschüttung aus Vesikeln und führt zur Zelldepolarisation. Ca^{2+} bindet an den Calciumsensor Calmodulin (CaM) und aktiviert Calmodulinkinasen (CAMK), die wiederum Transkriptionsfaktoren für die Aldosteronsynthese aktivieren (Swulius *et al.* Cell Mol Life Sci 2008; Dringenberg *et al.* Horm Metab Res 2013, Abb. 4).

Die Aldosteronsynthese wird zusätzlich durch ACTH mit Bindung an den Mineralokortikoidrezeptor 2 und Proopiomelanocortin-Peptide (POMC) stimuliert, wohingegen ANP Angiotensin II inhibiert und somit die Aldosteronkonzentration senkt (Spät *et al.* Front Endocrinol 2016).

Aldosteron reguliert die eigene Sekretion über eine negative Feedbackschleife. Über die Aldosteron vermittelte Rückresorption von Na^+ und Wasser sowie die vermehrte Ausscheidung von K^+ , Wasserstoff (H^+) und Ammonium (NH_4^+) kommt es aufgrund des so gesteigerten Salzgehalts zur ADH-vermittelten Wasserretention und einem gesteigerten Durstgefühl mit konsekutiver Volumensteigerung. Diese Volumenzunahme führt wiederum über Ausschüttung von ANP zur Synthese von Adrenalin, das zur Vasokonstriktion und zu einem gesteigerten Blutdruck führt. Eine solche Blutdrucksteigerung führt zu verminderter Aktivität des Sympathikus und reduzierter Ausschüttung von Renin (Abb. 1).

Neben der ACTH- und Angiotensin II- gesteuerten Aldosteronproduktion stimulieren auch erhöhte K^+ -Serumspiegel RAAS-unabhängig die Aldosteronsynthese. Der vermehrte K^+ -Einstrom in die Zellen erfolgt durch nicht-spannungsabhängige, immer offene K^+ -Kanäle (KCNJ) und führt so zur Zelldepolarisation. Die dadurch induzierte Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle und den daraus resultierenden Ca^{2+} -Influx aktiviert die CAMK und Transkriptionsfaktoren, wie beispielsweise *cAMP response element binding protein* (CREB) und *nerve growth factor induced clone B*

1.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

(NGFIB), die für die Biosynthese von Aldosteron erforderlich sind (Lotshaw *et al.* Mol Cell Endocrinol 2001; Bassett *et al.* Mol Endocrinol 2004). Aldosteron selbst stimuliert wiederum die Kaliumsekretion und die Synthese der Na^+ - K^+ -ATPase und stellt damit eine Homöostase der Kaliumkonzentrationen her (Bassett *et al.* Mol Cell Endocrinol 2004).

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

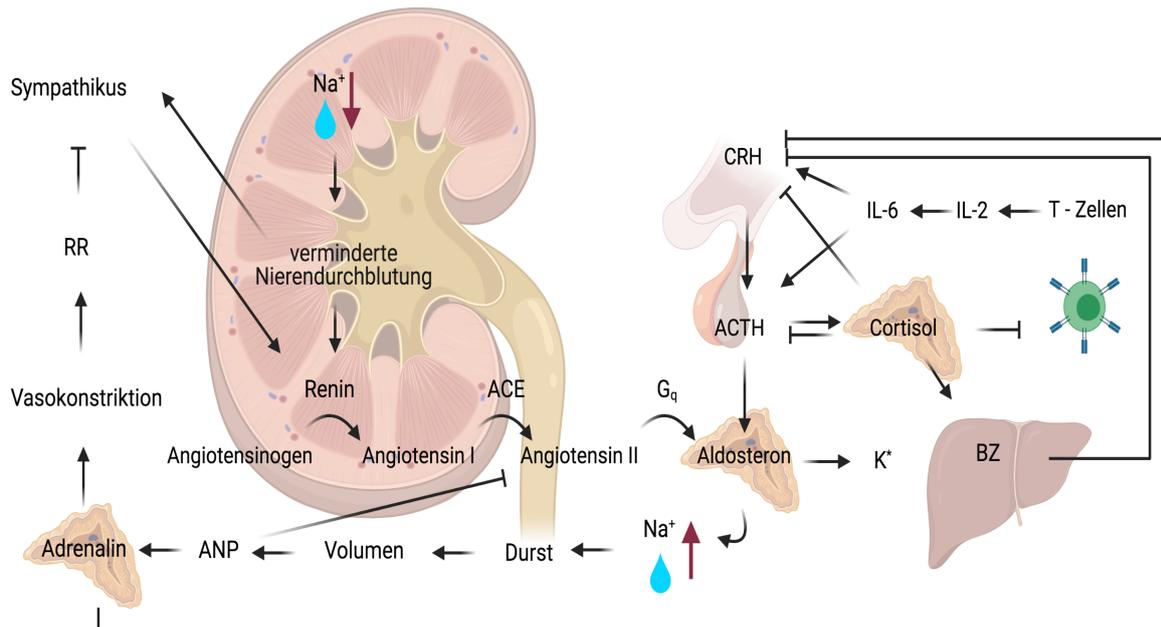


Abb. 1: Darstellung der an der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Schleife beteiligten Komponenten und die jeweiligen Interaktionen. Die verminderte Nierendurchblutung und Sympathikusaktivierung fördern die Reninausschüttung, sodass die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Schleife gefördert wird. Die Stimulation von Aldosteron führt zur Kaliumausscheidung sowie Natrium- und Wasserretention. Das so gesteigerte Volumen führt zur ANP-Ausschüttung, das die Bildung von Aldosteron hemmt und über die Aktivierung von Adrenalin zur Vasokonstriktion und Blutdrucksteigerung führt, wodurch es zu keiner weiteren Aktivierung des Sympathikus kommt. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse nach Selye mit dem negativen Feedbackmechanismus ist aufgeführt (Selye H Brux Med 1976). Außerdem zeigt die Abbildung schematisch die stimulierende Funktion von Cortisol auf den Glucosemetabolismus und die hemmende Wirkung auf das Immunsystem. Die Abbildung wurde mit *biorender.com*® erstellt.

Abkürzungen: ACTH – adrenokortikotropes Hormon, ANP – Atriales natriuretisches Peptid, CRH – Corticotropin Releasing Hormon, IL – Interleukin, K^+ – Kalium, Na^+ – Natrium, RR – Blutdruck

1.3 Steroidhormonbiosynthese

1.3 Steroidhormonbiosynthese

Die Steroidhormone sind Hormone, die aus einem Sterangerüst mit drei C₆-Ringen und einem C₅-Ring mit Seitenkette bestehen. Die Gruppe der Steroidhormone besteht aus Mineralokortikoiden, Glukokortikoiden und Androgenen. Hauptorgane der Steroidhormonproduktion sind die NNR, die Hoden und die Ovarien. Cholesterin ist das Substrat der Steroidhormonbiosynthese und kann in der NNR *de novo* aus Acetyl-Coenzym A synthetisiert, aber auch aus Lipoproteinen des Blutplasmas oder aus intrazellulär gespeicherten Cholesterinestern gewonnen werden. Beim Menschen wird Cholesterin hauptsächlich aus low density Lipoprotein (LDL) des Serums durch Rezeptorstimulation endozytiert. Die Zellen der NNR speichern das so aufgenommene Cholesterin in Form von Cholesterinestern innerhalb von Lipidtröpfchen im Cytosol (Deutzmann R. Thieme 2012).

Die Steroidhormonbiosynthese wird durch Hormone aus dem Hypothalamus und der Hypophyse gesteuert. Hypoglykämie, psychischer Stress und Katecholamine führen zur Sekretion von CRH aus dem Hypothalamus, das über einen stimulierenden G_s-Protein gekoppelten Signalweg in der Adenohypophyse die ACTH- und die ADH-Sekretion fördert. Über die Bindung von CRH an die CRH Rezeptoren 1 und 2 wird die Proteinkinase A (PKA) mittels cAMP als *second messenger* aktiviert und steigert die Synthese von POMC-Peptiden aus denen ACTH abgespalten wird. Die Biosynthese der Steroidhormone wird durch Einwirkung von ACTH ausgelöst. Dieses bindet an den Melanocortinrezeptor 2, wodurch eine weitere G_s-Protein gekoppelte Signalkaskade abläuft. Diese stimuliert über cAMP die Aktivierung der PKA sowie von Transkriptionsfaktoren der für die Steroidhormonbiosynthese erforderlichen Enzyme und auch des *Steroidogenic acute regulatory protein* (StAR Protein), das den Cholesterintransport von der äußeren zur inneren Mitochondrienmembran ermöglicht. Im weiteren Verlauf der Signalkaskade phosphoryliert die PKA die Cholesterinesterase. Dieses Enzym wird so aktiviert und spaltet die zytosolisch gespeicherten Cholesterinester in freie Cholesterinmoleküle (Deutzmann R. Thieme 2012). Der Cholesterintransport erfolgt durch das Zytoplasma zur äußeren Mitochondrienmembran mithilfe des *sterol carrier protein* (SCP). Der die Transportgeschwindigkeit bestimmende Schritt stellt der Transport von Cholesterin zur inneren Mitochondrienmembran über StAR dar. Danach folgt die Syntheserate limitierende Reaktion der Cholesterin-Desmolase, wodurch Pregnenolon und

1.3 Steroidhormonbiosynthese

Isocaproaldehyd entstehen, was den ersten Schritt der Steroidhormonbiosynthese darstellt (Deutzmann R. Thieme 2012). Ebenfalls über den Signalweg der PKA stimulieren das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH) die Androgensynthese in der NNR (Spät *et al.* Front Endocrinol 2016).

Durch kompartiment- und gewebsspezifische Expression der verschiedenen Enzyme werden die jeweils zelltypspezifischen Hormone gebildet. Entscheidend sind die Synthese von Aldosteron, einem Mineralokortikoid, das über Pregnenolon und Progesteron in der zG entsteht. In der zF ist das entscheidende Endprodukt der Glukokortikoide Cortisol. In der zR werden Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion als Androgene synthetisiert, wodurch im Folgenden Testosteron und Estradiol entstehen. Die genauen Syntheseschritte sind in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Steroidhormonbiosynthese

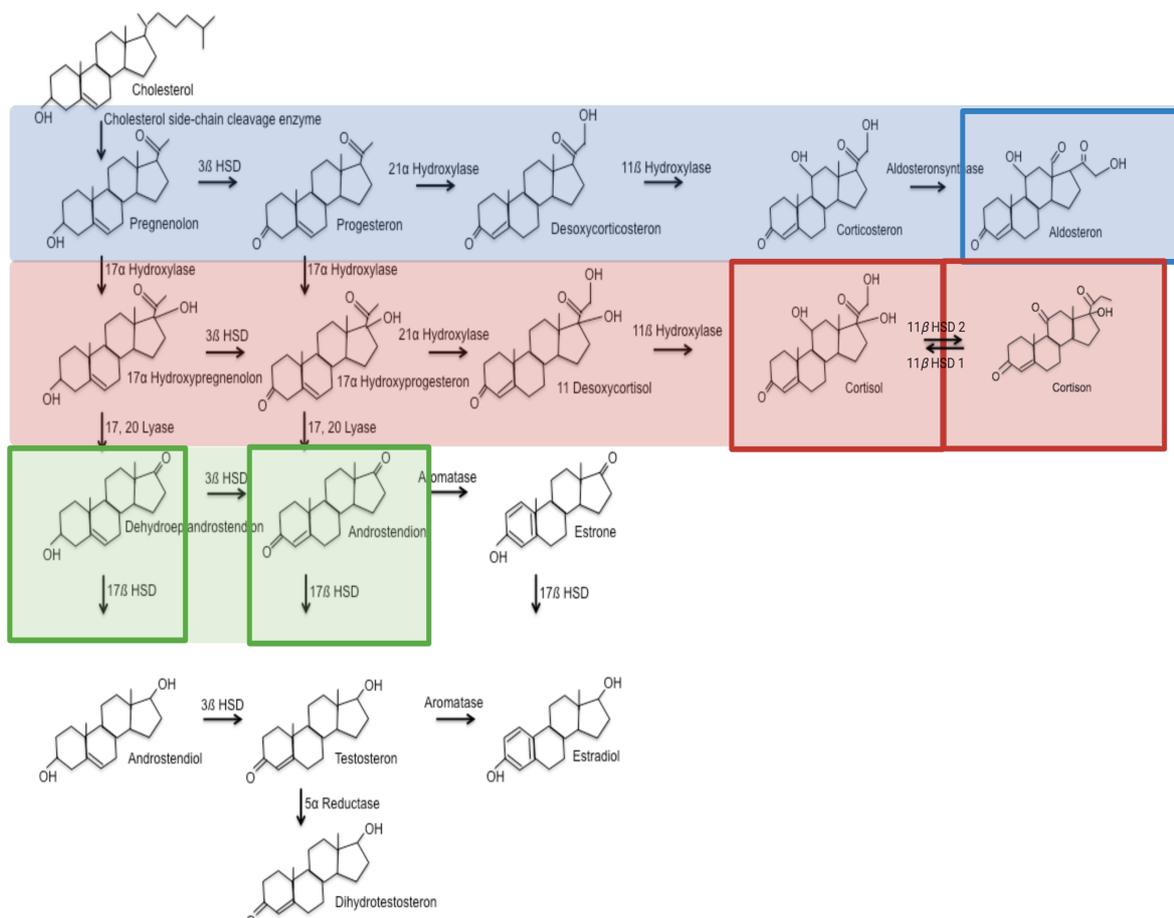


Abb. 2: Darstellung der Steroidhormonbiosynthese mit enzymatischen Reaktionen ab Cholesterin, dem Ausgangsprodukt der Steroidhormonbiosynthese. Die Reaktionsschritte, die zur Produktion von Aldosteron und den Mineralokortikoiden führen, laufen in der zG ab (blau hinterlegt). In der zF führen die Reaktionsschritte zu Cortisol und Cortison und bilden somit den Syntheseweg der Glukokortikoide ab. Die Androgene, hier durch DHEA und Androstendion gekennzeichnet, werden in der zR gebildet (grün hinterlegt). Die Reaktion der 17,20-Lyase läuft in Abhängigkeit von Cytochrom b5 und ACTH ab. Die Abbildung wurde mit *biorender.com*® erstellt.

Abkürzungen: 3 β-HSD – 3 β-Hydroxysteroiddehydrogenase; 11 β-HSD – 11 β-Hydroxysteroiddehydrogenase

1.3 Steroidhormonbiosynthese

Die Steroidhormone (Glukokortikoide, Mineralokortikoide und Androgene) sind sehr lipophil und werden daher nicht in Vesikeln gespeichert. Nach Rezeptorstimulation und Ablauf der hormonabhängigen Signalkaskade diffundieren sie frei durch die Lipidmembran und können innerhalb von 15-30 min im Blut nachgewiesen werden. Nach der Sekretion sind etwa 90 % an cortisolbindendes Globulin oder Albumin gebunden, die weiteren 10 % liegen als freies Cortisol im Blut vor (Deutzmann R. Thieme 2012).

Pathologien der Nebenniere können zu Veränderungen der Steroidhormonbiosynthese führen. Ein durch Cortisolmangel induzierter Überschuss von ACTH (Morbus Addison), das ektope ACTH-Syndrom, der Morbus Cushing oder eine chronische zentrale Überstimulation führen zu einer Hypertrophie der NNR. Ein ACTH-Mangel, unter anderem ausgelöst durch Hypophysentumore, führt zu einer Atrophie der NNR (Słapa *et al.* J Ultrason 2015).

Falls erhöhte Cortisolkonzentrationen erforderlich werden, kann dieses, in einem NADPH abhängigen Schritt, mittels 11 β -HSD1 aus Cortison synthetisiert werden (Stewart *et al.* Vitam Horm 1999, Abb. 3). Cortisol hemmt über negative Rückkopplung im Hypothalamus und der Hypophyse die Sekretion von CRH und ACTH und so die eigene Synthese. Die physiologische pulsatile Ausschüttung von CRH führt analog zur zirkadianen Expressionsrhythmik von Cortisol (Selye H. Brux Med 1976). Cortisol wird NADP⁺-abhängig durch 11 β -HSD2 in Cortison umgewandelt (Stewart *et al.* Vitam Horm 1999, Abb. 3).

Die Mineralokortikoidsynthese ist abhängig vom RAAS, insbesondere von Angiotensin II, sowie von β -adrenergen Effekten und der extrazellulären Kaliumkonzentration (Bassett *et al.* Mol Cell Endocrinol 2004). Der Kortikoidrezeptor Typ I ist ein Mineralokortikoidrezeptor, an den Cortisol hochaffin binden kann. Der Kortikoidrezeptor Typ II ist ein Glukokortikoidrezeptor und für die Stressreaktionen bei hohen Cortisolkonzentrationen verantwortlich (Funder JW. Int J Mol Sci 2017). Da die Bindung von Aldosteron an den Kortikoidrezeptoren schwächer ist als die von Cortisol, kann Cortisol in hohen Konzentrationen Aldosteron verdrängen. Um dauerhaft erhöhte Spiegel von Cortisol zu verhindern, ist die Aktivität der 11 β -HSD2 relevant (Funder JW. Int J Mol Sci 2017).

Bei diesem Enzym handelt es sich um ein bidirektionales Enzym das nicht nur die Oxidation von Cortisol zu Cortison, sondern auch die Reduktion von Cortison zu

1.3 Steroidhormonbiosynthese

Cortisol katalysiert. Die unterschiedlichen Reaktionen werden durch die Isoenzyme 11 β -HSD1 und 2 katalysiert (Stewart *et al.* Vitam Horm 1999, Abb. 3).

Abbildung 3: Konversion von Cortison (E) und Cortisol (F)

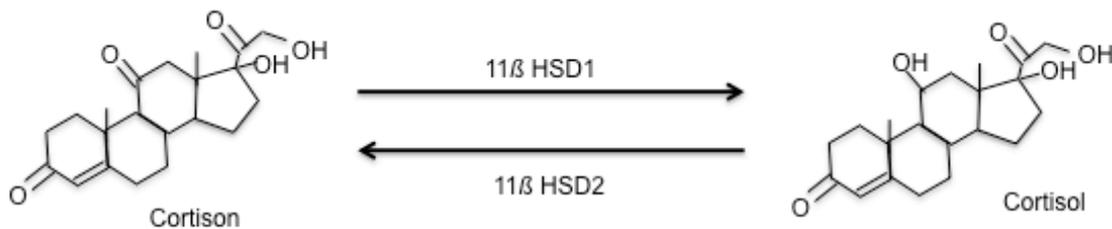


Abb. 3: Umwandlung Cortison (E) und Cortisol (F) durch das bidirektionale Enzym 11 β -HSD. Anhand der Strukturformeln ist die Ähnlichkeit der Steroidhormone zu erkennen, die sich lediglich in einer Keton- beziehungsweise Hydroxylgruppe unterscheiden.

Abkürzungen: 11 β -HSD – 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase

Organabhängig ist das Vorkommen der Isoenzyme unterschiedlich verteilt. So kommt das Enzym 11 β -HSD1 vor allem in den Zellen der Leber, des Fettgewebes, des zentralen Nervensystems und der Haut vor, sodass dort hohe Konzentrationen von Cortisol entstehen können und die glukokortikoide Wirkung gefördert wird. In der Niere ist vor allem das Enzym 11 β -HSD2 vorhanden, das Cortisol zu Cortison inaktiviert, um einen Cortisolüberschuss in den Nieren zu verhindern. Hier wird als Coenzym NADP^+ verwendet, das zu NADPH reduziert wird.

In diesem Zusammenhang ist auch der Pentosephosphatweg entscheidend (Abb. 4).

Abbildung 4: Pentosephosphatweg und 11 β -HSD1

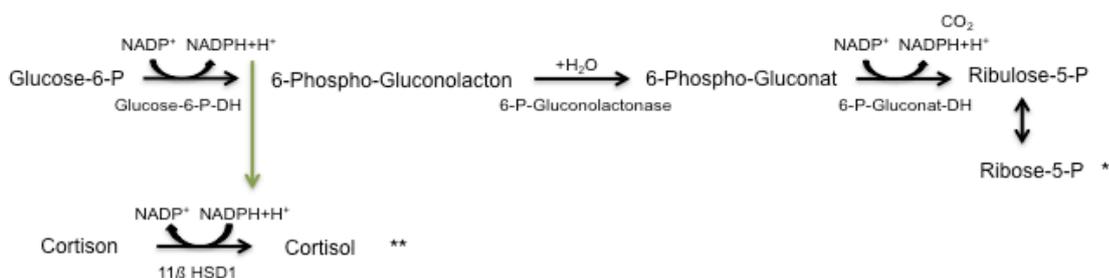


Abb. 4: Es sind die entscheidenden Schritte des Pentosephosphatweges aufgeführt. Die Glucose-6-P-DH funktioniert als Schlüsselenzym des Pentosephosphatweges, der im Fettgewebe, der Leber, der Nebennierenrinde und der Schilddrüse abläuft. Hier ist zu erkennen, dass bei ausreichend hohen Konzentrationen von NADPH auch vermehrt Cortisol entstehen kann.

(*) An dieser Stelle kann ein Übergang in die Purinbiosynthese sowie über Transketolasen in die Glykolyse/Gluconeogenese erfolgen.

(**) An dieser Stelle funktioniert Cortisol als Teil der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse nach Selye (Selye H. Brux Med 1976, Abb. 1).

Abkürzungen: – DH – Dehydrogenase, – P – Phosphat

Der Pentosephosphatweg ist ein Stoffwechselprozess, bei dem Glucose in ein Pentosephosphat umgewandelt wird, das einerseits in die Purinbiosynthese

1.3 Steroidhormonbiosynthese

eingeschleust, andererseits über weitere enzymatische Schritte der Glykolyse zugeführt werden kann. Dieser Zyklus kann zu den katabolen Stoffwechselprozessen gezählt werden (Stincone *et al.* Biol Rev Camb Philos Soc 2015). Die Reaktion des Pentosephosphatwegs wird nicht durch Glukokortikoide oder Insulin reguliert, sondern lediglich anhand des Gleichgewichts von $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ beeinflusst. Hohe Konzentrationen von NADP^+ in der Zelle stimulieren die Reaktion des Pentosephosphatwegs. Besteht allerdings ein Überschuss an NADPH läuft die Reaktion der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Glucose-6-P-DH) vermindert ab und der Pentosephosphatweg wird inhibiert (Stincone *et al.* Biol Rev Camb Philos Soc 2015). Bei einem Überschuss von NADPH wird die Reaktion der 11 β -HSD1 stimuliert und die Cortisolsynthese und damit einhergehend die Gluconeogenese gefördert.

Die Inaktivierung der Steroidhormone erfolgt hauptsächlich in der Leber. Die finale Ausscheidung erfolgt über die Niere oder die Galle.

1.4 Primärer Aldosteronismus

PA (Conn Syndrom) ist durch eine Störung der Natriumretention, arterielle Hypertonie und eine alkalische Hypokaliämie gekennzeichnet, die auf eine autonome Aldosteronsekretion der Nebenniere zurückzuführen ist (Conn JW. J Lab Clin Med 1955). Diese Trias ist erstmals 1955 von Jerome W Conn beschrieben worden. Diese klassische Form des Conn Syndroms kommt mittlerweile nur noch bei 1 % der Hypertoniker vor (Conn JW. Arch Intern Med 1961). Bereits 1953 veröffentlichte Lipicki einen Fall mit dem Symptomkomplex arterielle Hypertonie und Hypokaliämie, was auf ein Nebennierenadenom zurückzuführen war (Rossi GP. Hypertens Res 2011). Auch heute wird eine Hypokaliämie in Kombination mit Hypertonie in 9-37 % der Fälle nachgewiesen (Reincke *et al.* Hypertension 2012) und ist somit der häufigste Grund für sekundären Bluthochdruck (Williams *et al.* Eur J Endocrinol 2018; Morimoto *et al.* Am J Hypertens 2018) und auch deutlich häufiger als die klassische durch Jerome Conn beschriebene Trias. Die Prävalenz wird mit 2-18 % angegeben (Amar *et al.* 2016, Baguet *et al.* 2016). Da die Natriumresorption und Kaliumsekretion funktionell miteinander gekoppelt sind, kommt es zum Symptomkomplex der Hypokaliämie bei Hypernatriämie. Patienten, die an PA erkrankt sind, können Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Polydipsie sowie Muskelschwäche aufweisen und haben sogar ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen im Vergleich zu Patienten mit essentieller Hypertonie (Fallo *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006, Born-Frontsberg *et al.* Horm Metab Res 2009; Monticone *et al.* Lancet Diabetes Endocrinol 2018, Gerards *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2019). Durch PA kann es zu Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems kommen, die mit kardialer Fibrose und Hypertrophie, sowie einer herabgesetzten linksventrikulären Ejektionsfraktion einhergehen (Milliez *et al.* J Am Coll Cardiol 2005; Stowasser *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2005; Ohno *et al.* Hypertension 2018).

Verantwortlich für diese Erkrankung sind unilaterale Aldosteron-produzierende Adenome (APA) mit 43-52 % oder bilaterale adrenale Hyperplasien (BAH) mit 40-60 %. Karzinome der NNR oder familiäre Hyperplasien sind mit einer Prävalenz <1 % selten (Milliez *et al.* J Am Coll Cardiol 2005; Rossi *et al.* J Am Coll Cardiol 2006). Grundlage der familiären Ausprägung der adrenalen Hyperplasie können das chimäre Hybridgen *CYP11B1/CYP11B2*, Mutationen in *CLCN2*, *KCNJ5*, *CACNA1H*

1.4 Primärer Aldosteronismus

sein sowie in GNAS, die den cAMP Signalweg in Cortisol coproduzierenden Adenomen stimulieren (Nakajima *et al.* Endocr J. 2016; Vaduva *et al.* J Endocr Soc. 2020). Ursache für APAs sind somatische Mutationen in den Genen *CACNA1D*, *CTNNB1*, *KCNJ5*, *ATP1A1* und *ATP2B3*, die zu einem vermehrten Calciumeinstrom in die Zelle und vermehrter Aldosteronproduktion führen (Scholl U. Pathologe 2019). Diese Mutationen an den Ionenkanälen der Zellmembran führen zu Veränderungen des Membranpotentials mit konsekutiv vermehrter Aldosteronproduktion. Der exakte intrazelluläre Ablauf ist nur teilweise geklärt. Abbildung 5 verdeutlicht den schematischen Ablauf zur Entstehung von Aldosteron und Cortisol in der Nebenniere.

Nach Ligandenbindung von Angiotensin II an den Angiotensin 2₁ Rezeptor kommt es zur Aktivierung einer G_i-Protein-gekoppelten Signalkaskade. Durch Hemmung eines Kaliumkanals steigt die intrazelluläre Kaliumkonzentration und die Depolarisation der Zelle der zG erfolgt. Aufgrund des veränderten Membranpotentials öffnen spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle, die zu verstärkter Zelldepolarisation führen und damit den Ablauf des für die Aldosteronproduktion relevanten Signalwegs unabhängig von vorheriger Ligandenbindung stimulieren. Trotz negativem Feedbackmechanismus kann es durch eine Mutation an dem Angiotensin 2₁ Rezeptor zusätzlich zu einem Wegfall der Inhibition und so zu gesteigerter Depolarisation der Zelle und nochmals vermehrter Aldosteron- sowie Cortisolproduktion kommen.

1.4 Primärer Aldosteronismus

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Signalkaskaden für die Entstehung von Aldosteron und Cortisol

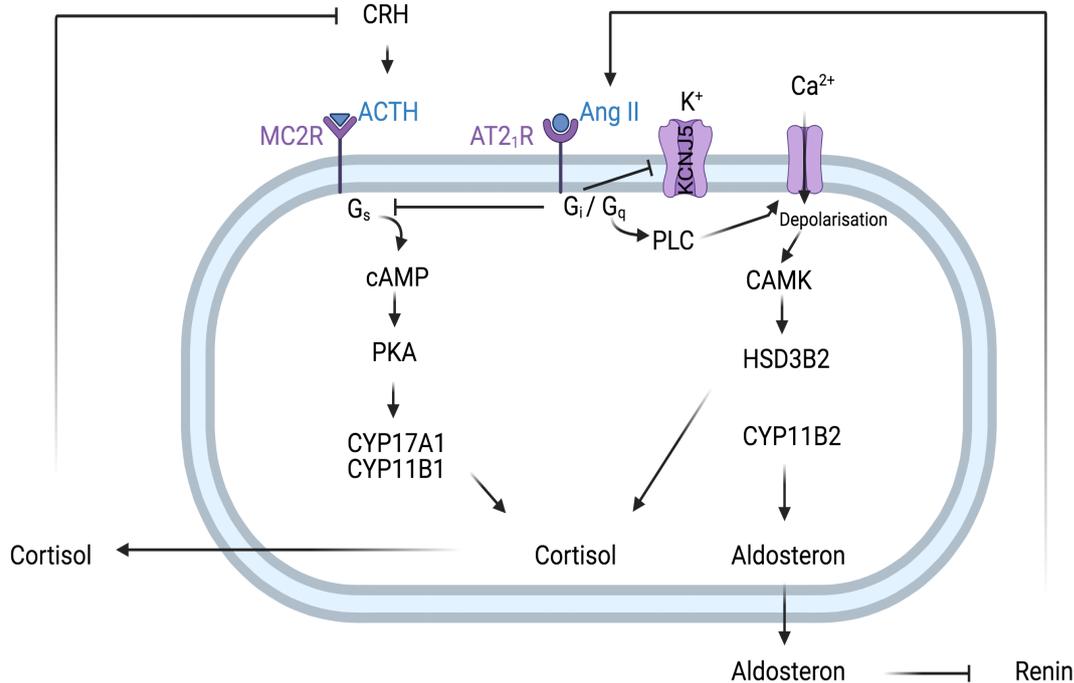


Abb. 5: Darstellung der Interaktionen und Signalkaskaden bei der Produktion von Cortisol und Aldosteron. Über die Bindung des ACTH an den Melanocortinrezeptor ausgelöst, führt dieser Weg anhand der G_s-Signalkaskade zu Cortisol. Angiotensin II führt durch Bindung an den Angiotensin 2₁-Rezeptor einerseits zu einer Hemmung des Synthesewegs von Cortisol, andererseits über eine G_q-Signalkaskade mittels Ca²⁺-Einstrom zur Aldosteronproduktion. Die Abbildung wurde mit *biorender.com*[®] erstellt.

Abkürzungen: ACTH – adrenokortikotropes Hormon, Ang II – Angiotensin II, AT2₁R – Angiotensin 2₁-Rezeptor, Ca²⁺ – Calcium, cAMP – zyklisches Adenosinmonophosphat, CAMK – Calmodulinkinase, CRH – Corticotropin Releasing Hormon, K⁺ – Kalium, MC2R – Melanocortinrezeptor 2, PLC – Phospholipase C

Es wurde beobachtet, dass bei Patienten mit PA ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung am metabolischen Syndrom mit Insulinresistenz und daraus resultierendem *Diabetes mellitus Typ 2* besteht (Reincke *et al.* Horm Metab Res 2010, Sonino *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2011, Fallo *et al.* Horm Metab Res 2012, Salcuni *et al.* J Bone Miner Res 2012, Fischer *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2013, Apostolopoulou *et al.* World J Biol Psychiatry 2014, Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015, Remde *et al.* Horm Metab Res 2015, Gerards *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2019). Die *American Diabetes Association* sieht PA als möglichen auslösenden Faktor für die Erkrankung *Diabetes mellitus Typ 2* an (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003). Zusätzlich führen aktuelle Studien auf, dass *Diabetes mellitus Typ 2* häufiger bei Patienten mit PA als in Kontrollgruppen mit gleichem Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und Blutdruck prävalent ist (Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015). Die Prävalenz von *Diabetes mellitus Typ 2* in Patienten mit PA ist wenig untersucht und wird auf

1.4 Primärer Aldosteronismus

8,2-23 % geschätzt (Fallo *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006; Matrozova *et al.* 2009; Reincke *et al.* Horm Metab Res 2010; Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015).

Die Komorbidität der beiden Erkrankungen ist aufgrund der Interaktion verschiedener Signalkaskaden ausgelöst. Angiotensin II und Aldosteron aktivieren eine NADPH-Oxidase und generieren ein Sauerstoffatom, das eine redox-sensitive Serinkinase aktiviert, sowie den Insulinrezeptor phosphoryliert und so die Interaktion mit der Phosphatidyl-3-Kinase herabsetzt (Brunssen *et al.* Horm Metab Res 2017). Außerdem ist eine Modifikation durch Aldosteron an dem Insulin Rezeptor Substrat 1, sowie dem *Insulin-like growth factor 1* Rezeptor und dem Insulinrezeptor bekannt (Urbanet *et al.* J Clin Endocrinol Metab. 2010; Sherajee *et al.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012). All dies führt zu einer Herabsetzung in der Expression des GLUT 4 und damit der Glucoseaufnahme in die Zelle, was zu einer Insulinresistenz führt (Bender *et al.* Diabetes 2013; Bruder-Nascimento *et al.* Diabetol Metab Syndr 2014; Luther JM. Steroids 2014). Des Weiteren wurde bei Patienten mit erhöhter Aldosteronkonzentration von einem Anstieg des Nüchternblutzuckerwertes, des Nüchterninsulinspiegels, der C-Peptid Konzentration und des *Homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR-Index) berichtet (Colussi *et al.* Diabetes Care 2007). Der HOMA-IR-Index dient der Berechnung der Strukturparameter des Kohlenhydratstoffwechsels und dessen Homöostase (Matthews *et al.* Diabetologia 1985). Ein hoher HOMA-IR-Index deutet auf eine Insulinresistenz hin.

Quinkler *et al.* diskutieren, dass eine erhöhte Sekretion von Cortisol und Aldosteron bei Patienten mit PA vorliegen könnte (Quinkler *et al.* Horm Metab Res 2010). Außerdem könnte PA zusätzlich zu einer erhöhten Aldosteronkonzentration durch Cortisol Co-Sekretion gekennzeichnet sein (Reincke *et al.* J Endocrinol 1998; Späth *et al.* Eur J Endocrinol 2011; Arlt *et al.* JCI Insight 2017). Somit könnte diese Cortisol Co-Sekretion eine Störung des Glucosemetabolismus bedingen (Remde *et al.* Horm Metab Res. 2015). Ob das Gewebe des APA selbst die Grundlage der Sekretion von Cortisol ist oder der benachbarte paraadenomatöse Cortex bleibt Bestandteil wissenschaftlicher Diskussion (Gláz *et al.* Acta Med Hung 1988; Rácz *et al.* J Endocrinol 1990; Stowasser *et al.* Clin Exp Pharmacol Physiol 1993; Willenberg HS. EBioMedicine 2016). Die Theorie der Cortisol Co-Sekretion kann durch die Tatsache unterstützt werden, dass eine Adrenalektomie einen verbesserten Glucosemetabolismus der PA-Patienten auslöst (Štrauch *et al.* Physiol Res. 2003; Fischer *et al.* J Clin Endocrinol Metab. 2013).

1.4 Primärer Aldosteronismus

Des Weiteren können Vorstufen von Aldosteron, einschließlich Corticosteron, Cortisol, Cortison sowie dem mathematisch errechneten Quotienten von Cortisol und Cortison mit der Insulinresistenz in diesen Patienten assoziiert werden. Eine erhöhte Corticosteronkonzentration wurde bei Patienten mit PA im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (Moors *et al.* Horm Metab Res 2015).

Es ist bekannt, dass Patienten, die unter PA leiden, eine Störung des Glucosestoffwechsels mit diabetogener Stoffwechsellage und Insulinresistenz aufweisen (Fallo *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006; Matrozova *et al.* 2009; Reincke *et al.* Horm Metab Res 2010; Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015). Eine frühzeitige Therapieeinleitung führt zur Reduktion kardiovaskulärer und metabolischer Komorbiditäten und somit auch zur Reduktion der Mortalität (Reincke *et al.* Hypertension 2012; Williams *et al.* Lancet Diabetes Endocrinol 2017).

1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit

1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen PA und *Diabetes mellitus Typ 2* in einem an PA erkrankten Patientenkollektiv zu prüfen und ein erhöhtes Risiko für die Komorbidität dieser Erkrankungen zu untersuchen.

Dabei soll die molekulare Grundlage der Insulinresistenz untersucht werden und die Ursache für das sekundär erhöhte Risiko für *Diabetes mellitus Typ 2* bei Patienten mit PA überprüft werden. Ob die erhöhte Aldosteronkonzentration zu einem erhöhten Risiko für *Diabetes mellitus Typ 2* führt oder vielmehr Corticosteron, als Vorläufer von Aldosteron, die Störung des Glucosestoffwechsels bedingt, wurde analysiert.

In einer Studie wurde präsentiert, dass die Blockade der Aldosteronsynthese zu einer Reduktion von *Diabetes mellitus Typ 2* führt (Brunssen *et al.* Horm Metab Res 2017). Dieser Effekt könnte durch die Verringerung der Glukokortikoidsynthese bei unselektiver Hemmung auch der 11 β -Hydroxylase zu erklären sein (Willenberg HS. Horm Metab Res 2017; Arlt *et al.* JCI Insight 2017). Eine alternative Hypothese bezieht sich auf Corticosteron, das als Vorläufer von Aldosteron bereits eine glukokortikoide Wirkung aufweist und durch die gesteigerte Syntheseleistung selbst erhöht ist.

Bei Patienten mit PA ist eine Insulinresistenz nachweisbar (Fallo *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006; Matrozoza *et al.* 2009; Reincke *et al.* Horm Metab Res 2010; Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015). In diesem Zusammenhang wurde eine Korrelation zwischen dem Verhältnis von Cortisol und Cortison mit der Insulinresistenz der PA-Patienten im Rahmen dieser Arbeit geprüft. Außerdem ist es interessant, ob anstelle der Aldosteronsynthese die 11 β -HSD1 Aktivität gehemmt und dadurch eine Besserung der Insulinresistenz hervorgerufen werden kann.

Aus klinischer Sicht ist weiterhin interessant, ob in diesem Zusammenhang die Anwendung des HOMA-IR-Index, der klinisch einfach bestimmbar ist, zur Feststellung eines *Diabetes mellitus Typ 2* bei diagnostiziertem PA sinnvoll ist (Matthews *et al.* Diabetologia 1985). Eine weitere Hypothese besagt, dass eine Korrelation zwischen dem HOMA-IR-Index und den Steroidhormonen, im Speziellen Corticosteron und Cortisol besteht. Im Rahmen dieser Arbeit soll zusätzlich die Fragestellung beantwortet werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Steroidhormonkonzentrationen und deren Quotienten, die die jeweilige Enzymaktivität abbilden, mit den Parametern des Glucosestoffwechsels besteht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Datenlage der Studie basiert auf dem Else Kröner Fresenius German Conn Register und der SHIP-PAGE Studie (*steroid hormones in patients with pituitary, adrenal or gonadal endocrinopathies* – registriert unter A2016-0088 in der Ethik-Kommission der UMR). Alle Studienteilnehmer sind an PA erkrankt. Die ausgewählten Patientenakten stammen von der Ludwig-Maximilian-Universität München und der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Alle Teilnehmer wurden schriftlich über die Studie informiert und stimmten dieser zu. Das Ethikkomitee überprüfte die Studie an allen teilnehmenden Standorten.

In diese Studie wurden 78 Probanden eingeschlossen, bei denen eine Blutentnahme für die Durchführung des oralen Glucosetoleranztestes (oGTT) erfolgte, um das Vorliegen eines bestehenden *Diabetes mellitus* Typ 2 festzustellen oder ausschließen zu können.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden mittels Nebennierenvenenkatheter (AVS), in der die biochemischen Reaktionsprodukte der Steroidhormonbiosynthese analysiert und quantifiziert werden, untersucht. Es wurden Proben aus dem peripheren venösen Blut, sowie aus der rechten und linken Nebennierenvene gewonnen. Weiterhin erfolgte die Analyse der möglichen ursächlichen Mutationen sowie die Feststellung einer dominanten hormonproduzierenden Seite der Nebennieren.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden auch hinsichtlich ihrer Einnahme von Medikamenten befragt. So wurde festgestellt, dass zum Beginn der Studie 41,6 % der Patienten unter antihypertensiver Therapie standen und 3,8 % der Patienten eine orale antidiabetische Therapie in Form von Metformin erfuhren. Diese sind von dieser Studie ausgeschlossen worden, da die Durchführung eines oGTT bei Patienten mit bekanntem *Diabetes mellitus* Typ 2 kontraindiziert ist.

Anhand der Daten wurde eine retrospektive Analyse der Parameter von Patienten, die an PA litten, durchgeführt.

2.2 Datenerhebung

2.2 Datenerhebung

Für die Prüfung der Hypothesen wurde das Steroidprofiling zur Bestimmung des Steroidhormonstoffwechsels und der orale Glucosetoleranztest zur Identifikation der Parameter des Glucosestoffwechsels angewandt sowie klinische Charakteristika an einer Kohorte des Conn Registers bestimmt und statistisch ausgewertet.

Der oGTT wurde nach einem standardisierten Prozedere durchgeführt bei dem die Probanden ein glucosehaltiges Mixgetränk erhielten, das nach einer Nüchternheitsphase von mindestens acht Stunden innerhalb weniger Minuten getrunken werden musste. Das Mixgetränk enthielt 75 g Glucose gelöst in 250 ml Wasser. Von diesen Probanden sind wiederholt Blutproben aus dem peripheren venösen Blut während der Nüchternheitsphase sowie nach Einnahme des Getränks nach 60 min und 120 min abgenommen worden. In der Zeit des Testverfahrens wurden keine weiteren Getränke oder Nahrung zugeführt.

Im Blut wurden sowohl die Insulin-, als auch die Glucosekonzentration jedes Patienten bestimmt. Die Normwerte für diese Tests befinden sich bei der Nüchternglucosekonzentration <100 mg/dl. Eine gestörte Glucoseintoleranz wird auf einen Bereich von 100-126 mg/dl festgelegt. Eine Erkrankung an *Diabetes mellitus* Typ 2 liegt bei Nüchternglucosekonzentrationen >126 mg/dl vor (Report of a WHO Study Group WHO Technical Report Series 1985). Als entscheidender Parameter für den Nachweis von *Diabetes mellitus* Typ 2 wurde in dieser Studie der oGTT Wert nach 120 min festgelegt. Als physiologischer Glucosemetabolismus sind Werte <140 mg/dl klassifiziert. Eine gestörte Glucosetoleranz liegt im Bereich von 140-199 mg/dl vor und Werte ≥ 200 mg/dl werden als vorliegende Erkrankung mit *Diabetes mellitus* Typ 2 definiert (Sarwar *et al.* Lancet 2010).

Aus klinischer Sicht interessant ist die Bestimmung des HOMA-IR-Index, der zur Berechnung der Strukturparameter des Kohlenhydratstoffwechsels und dessen Homöostase sinnvoll ist. Es handelt sich um ein Maß zur Bestimmung der Insulinresistenz. Dieser ist ein weiterer Parameter, der auf zu hohe Glucosewerte im Blut der Patienten und das Vorliegen eines *Diabetes mellitus* Typ 2 hinweisen kann. Bei Patienten mit verminderter Insulinsekretion oder Insulinresistenz verzögert sich der Abfall der Blutglucosekonzentration. Anhand der Werte des oGTT wurde der HOMA-IR-Index berechnet, um eine Graduierung der Insulinsensitivität festzulegen

2.2 Datenerhebung

(Matthews *et al.* Diabetologia 1985). Für die Berechnung des HOMA-IR-Index wurde folgende Formel angewandt:

$$\text{HOMA IR - Index} = \frac{\text{Nüchternserumkonz. Insulin} \left[\frac{\text{mU}}{\text{l}} \right] \times \text{Nüchternplasmakonz. Glucose} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]}{405}$$

Zur Einordnung des HOMA-IR – Index wurden die Werte in vier Kategorien eingeteilt. Die errechneten Werte <2,0 gelten als physiologisch, Werte zwischen 2,0 und 2,5 können einen Hinweis auf eine Insulinresistenz geben. Allerdings weisen berechnete Werte zwischen 2,5 und 5,0 auf eine erniedrigte Glucosetoleranz hin und Werte >5,0 belegen eine Insulinresistenz. Im klinischen Alltag wird bereits ein HOMA-IR – Index >2,5 als pathologisch gewertet. Störfaktoren des oGTT, beispielsweise zu geringe Kohlenhydratzufuhr an den vorangegangenen Tagen, Medikamente (Laxantien) oder Duodenalulzera, wurden im Vorfeld anamnestisch ausgeschlossen.

Die Analyse des Bluts aus dem AVS umfasste 15 Steroidhormone und wurde freundlicherweise in Zusammenarbeit mit der Technischen Universität Dresden geplant und durchgeführt.

Für die Bestimmung der Steroidhormonkonzentrationen wurden sowohl Proben aus dem peripheren venösen Blut, als auch aus der rechten und linken Nebennierenvene entnommen. Das Hauptaugenmerk lag zunächst auf der Bestimmung der Hormone im peripheren venösen Blut, da diese mit Blick auf die Erkrankung und das weitere therapeutische und diagnostische Vorgehen häufiger bestimmt werden und so im klinischen Alltag eine höhere Relevanz besitzen. Für die Bestimmung der Steroidhormone wurde die Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) angewandt (Peitzsch *et al.* J Steroid Biochem Mol Biol 2014). Mittels dieser Untersuchung konnten adrenale Steroidhormone qualitativ und quantitativ analysiert werden. In dieser neuartigen Methode können im Vergleich zu den bestehenden Methoden verschiedener Immunoassays nun 13 zusätzliche Steroidhormone bestimmt werden, darunter auch die oxygenierten Formen von Cortisol (18 OHF und 18 oxoF), die eine spezifische Pathologie der NNR bezüglich eines überaktiven Calcium-Calmodulinkinase-Signalwegs bei aktivem cAMP-Proteinkinase A-Signalweg (gleichzeitig aktive Aldosteron- und Cortisolsynthese) anzeigen. Für die Studie wurden Cortisol (F), Cortison (E), Corticosteron (B), Aldosteron (Aldo), 18-oxo-Cortisol (18 oxoF), 18-OH-Cortisol (18 OHF), 21-Desoxycortisol (21 S), 11-

2.2 Datenerhebung

Desoxycorticosteron (DOC), Progesteron (Prog), 11-Desoxycortisol (11 S), 17 OH- Progesteron (17 OH-Prog), Pregnenolon (Preg), Androstendion ($\Delta 4A'$ dion), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) in die Analyse eingeschlossen.

Auf Grundlage dieser Daten konnten Quotienten der Steroidhormonkonzentrationen, zwischen Edukt und Produkt einer Reaktion, erstellt werden. Über die Erstellung und Analyse der Quotienten der Steroidhormone konnten die Enzymaktivitäten, welche die einzelnen Reaktionen katalysieren, bestimmt und anschließend eine Korrelation zu den oGTT-Werten geprüft werden, um eine Verbindung zur Insulinresistenz zu ermitteln.

Als klinische Messwerte der Patienten wurden Blutdruck [mmHg], Kaliumkonzentration [mmol/l], BMI [kg/m^2], Alter [Jahre], Reninkonzentration [ng/l], Immunoassay-Aldosteron (IA-Aldo) bei Diagnosestellung [ng/l] eingeschlossen (Willenberg *et al.* Horm Metab Res 2010, Wedatilake *et al.* Ann Clin Biochem 2011).

Im Patientenkollektiv wurden außerdem die Mutationstypen in den Aldosteron produzierenden Tumoren untersucht. Es wurde auf Mutationen in folgenden Genen untersucht: *ATPase* (*ATP1A1* und *ATP2B3*), *CACNA1D* und *KCNJ5*. Die Daten der Patienten mit APA wurden anhand dieser Mutationen auf die Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Mutation sowie auf den Zusammenhang zwischen Mutationstyp und Parametern des oGTT und auf die klinischen Charakteristika der Patienten analysiert.

Des Weiteren wurden die Parameter BMI, IA-Aldo, Kalium, Blutdruck, Alter, HOMA-IR-Index, oGTT, Geschlecht, Aldo, F, E, B und $\frac{F}{E}$ in Quartile eingeteilt und in Abhängigkeit zueinander analysiert. Anhand der erstellten Quartile für diese Parameter wurden Tendenzen evaluiert und das Signifikanzniveau zwischen den Quartilen bestimmt. Um die Aktivität einzelner Enzyme der Steroidhormonbiosynthese mathematisch abbilden zu können, wurden Quotienten aus dem Produkt und Edukt einzelner Reaktionsschritte gebildet.

Die Quotienten $\frac{A}{F}$, $\frac{A}{B}$ und auch $\frac{18\alpha\text{oxoF}}{F}$ und $\frac{18\text{OHF}}{F}$ bilden die Aktivität von CYP11B2 ab, da dieses Enzym all diese Reaktionsschritte katalysiert. Die gebildeten Quotienten sind sich somit sehr ähnlich. Bei der Auswertung der Enzymaktivität ist $\frac{A}{B}$ am bedeutendsten und wurde bei weiteren Interpretationen als Referenz ausgewählt.

2.2 Datenerhebung

$\frac{\Delta 4\text{A/dion}}{\text{DHEA}}$ und $\frac{\text{Prog}}{\text{Prog}}$ bilden die Aktivität der 3 β -HSD ab, da sowohl Androstendion als auch Progesteron durch 3 β -HSD umgesetzte Edukte sind. $\frac{\Delta 4\text{A/dion}}{17\text{ OHProg}}$ bildet die Aktivität der 17,20-Lyase ab. Dieses Enzym setzt die Reaktion um, in der Androstendion aus 17 OH-Progesteron gebildet wird. $\frac{\text{B}}{\text{DOC}}$ stellt die Aktivität von CYP11B1 dar. $\frac{\text{F}}{11\text{S}}$ und $\frac{\text{F+E}}{11\text{S}}$ verdeutlichen ebenso die Aktivität der 11 β -Hydroxylase. Dieses Enzym setzt 11 S zu F um, aus dem im Folgenden E entstehen kann. Durch die Quotienten von $\frac{\text{F}}{\text{E}}$ und $\frac{\text{F+B}}{\text{E}}$ wird die Aktivität von 11 β -HSD1 und 2 dargestellt. Auf Basis dieser mathematischen Formeln wurden die Enzymaktivitäten auf signifikante Korrelationen mit den klinischen Parametern (Alter, SBP, K, BMI) sowie Parametern des oGTT analysiert.

Um die korrekte Lage des Nebennierenvenenkatheters und die daraus folgende korrekte Abnahme der Blutproben zu prüfen, wurde der Selectivity Index (SI) für die rechte und linke Nebennierenvene angewandt. Der SI kann aus den Daten des AVS bestimmt werden, wozu die Konzentrationen von Cortisol der linken Nebennierenvene (LAV) und der rechten Nebennierenvene (RAV) und die Cortisolkonzentration im peripheren venösen Blut (pV) erforderlich waren.

$$\text{SI}_{\text{links}} = \frac{\text{LAV [F]}}{\text{pV [F]}} \qquad \text{SI}_{\text{rechts}} = \frac{\text{RAV [F]}}{\text{pV [F]}}$$

Anhand der SIs kann die Güte der Nebennierenvenenintubation bestimmt werden und eine mögliche Fehllage in der V. cava inferior oder Verunreinigungen ausgeschlossen werden.

Die paarig angelegte Nebenniere kann unter Anwendung des Lateralisations-Index (LI) bezüglich der Hormonproduktion in eine dominante und eine nicht dominante Seite unterschieden werden (Umakoshi *et al.* J Endocr Soc. 2018). Der LI wird aus den Verhältnissen der Konzentrationen von Aldosteron und Cortisol im Seitenvergleich ermittelt und hilft die dominante Seite der Hormonproduktion bei Patienten festzustellen.

2.2 Datenerhebung

$$LI = RAV \frac{\text{Aldosteron} \left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \right]}{\text{Cortisol} \left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \right]} : LAV \frac{\text{Aldosteron} \left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \right]}{\text{Cortisol} \left[\frac{\text{ng}}{\text{ml}} \right]}$$

Die weiteren Analysen bezüglich der Korrelationen der Parameter und Bildung der Quotienten wurden analog zu den Steroidhormonkonzentrationen des peripheren venösen Bluts durchgeführt. Weiterhin wurde untersucht, ob die dominante hormonproduzierende Seite der NNR signifikante und eventuell unterschiedliche Ergebnisse im Vergleich zur nicht dominanten Seite hinsichtlich Insulinresistenz und Glucosemetabolismus aufgrund der unterschiedlichen Hormonaktivität der Nebennieren liefert.

2.3 Statistische Analyse

2.3 Statistische Analyse

Mithilfe der Tabellenkalkulationssoftware Excel wurden die Daten der Patienten mit den Ergebnissen aus dem AVS, dem oGTT und der klinischen Charakteristika zusammengestellt. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS (IBM, Version 25) und JUMP (SAS Institut, Version 13). Die schematischen Abbildungen, die die Zusammenhänge des RAAS und die molekularen Abläufe der Aldosteronsynthese darstellen, wurden mittels *biorender.com*[®] erstellt.

Der Kolmogorov-Smirnov Test wurde angewandt um eine Normalverteilung der Werte zu untersuchen. Normalverteilte Parameter werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) beziehungsweise als Median mit den Interquartilabständen (IQR 25./75. Perzentile) dargestellt, wenn keine Normalverteilung festgestellt wurde. Anschließend wurden die Daten auf mögliche Korrelationen mittels des Spearman Koeffizienten überprüft.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde angewandt, um eine nicht normalverteilte Datenlage von zwei Stichproben auf Signifikanz der Unterschiede zu prüfen, kombiniert mit dem Dunn's Test für *post hoc* Analyse, um den statistischen Fehler zu minimieren. Die Ergebnisse wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Des Weiteren wurden Quartile der klinischen Charakteristika, der Parameter aus dem oGTT sowie der Parameter der Steroidhormonanalyse gebildet. Der Kruskal-Wallis Test wurde angewandt, um die nicht-normalverteilten Datensätze auf signifikante Unterschiede zu prüfen, kombiniert mit dem Dunn's Test für *post hoc* Analyse, um den statistischen Fehler zu minimieren. Die graphische Darstellung der Tendenzen für die Quartile ist mit Excel erfolgt.

Es wurden Korrelationen mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den Steroidhormonkonzentrationen, Parametern des oGTT und klinischen Charakteristika analysiert.

Die Analyse des Nebennierenvenenbluts erfolgte analog zur Bestimmung des peripheren venösen Bluts. Um das Signifikanzniveau bezüglich des Vorkommens der unterschiedlichen Mutationen zu prüfen, wurde der Chi²-Test angewandt. Mittels Jump[®] wurde der SI graphisch dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und laborchemische Charakteristika

Insgesamt wurden 78 Patienten, davon 50 Männer und 28 Frauen, im Alter zwischen 28 und 73 Jahren, im Mittel $48,8 \pm 8,9$ Jahre alt, die im Else Kröner-Fresenius German Conn Register registriert sind, ausgewählt. Weitere klinische Daten zu dem ausgewählten Patientenkollektiv sind in Tabelle 1 dargestellt.

Im untersuchten Patientenkollektiv ist der Median HOMA-IR-Index bei 4,4 (2,9/6,2). Bei der Berechnung dieses Index ist für die untersuchte Patientengruppe herauszustellen, dass 13,9 % der Patienten normale Messwerte (<2) und 5,1 % des Kollektivs einen Hinweis auf Insulinresistenz aufzeigen ($<2,5$). Weitere 30,3 % der Probanden haben einen HOMA-IR-Index bei dem eine Insulinresistenz sehr wahrscheinlich ist (2,5-5). Der Großteil der Patienten (50,7 %) weist einen HOMA-IR-Index >5 auf, was als pathologisch gilt und für das Vorliegen eines *Diabetes mellitus* Typ 2 spricht. Der überwiegende Anteil der Patienten (81,0 %) hat eine Insulinresistenz und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen *Diabetes mellitus* Typ 2.

In der Analyse des oGTT fallen acht Patienten (10,1 %) auf, bei denen ein erhöhter zwei-Stunden-oGTT-Wert, der für einen *Diabetes mellitus* Typ 2 kennzeichnend ist (>200 mg/dl), nachgewiesen wurde. Dieser ist ein weiterer Parameter, der auf zu hohe Glucosewerte im Blut der Patienten und damit das Vorliegen eines *Diabetes mellitus* Typ 2 hinweist. Auch in der Auswertung des oGTT zeigen bereits 41,0 % eine gestörte Glucosetoleranz. Die Mehrheit der Patienten (81,8 %) hat eine für die Erkrankung typische Hypokaliämie unter 3,7 mmol/l.

Die klinischen Charakteristika, die die Parameter des oGTT, Alter, Kalium, IA-Aldo, den Blutdruck und BMI einschließen, wurden auf gegenseitige signifikante Korrelationen untersucht. Die verschiedenen Parameter des oGTT weisen untereinander eine hochsignifikante Korrelation auf. Beispielsweise sind signifikante Zusammenhänge zwischen Insulin- (Ins 0) und Glucosekonzentrationen (Glc 0) in der Nüchternheitsphase (Spearman- $r=0,234$, $p<0,05$) sowie zwischen HOMA-IR-Index und Ins 0 (Spearman- $r=0,974$, $p<0,001$) auffällig, das die richtig positive Kontrolle des Verfahrens wiedergibt.

3.1 Klinische und laborchemische Charakteristika

Tabelle 1: Klinische und laborchemische Parameter der Patienten

Eigenschaften	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	K [mmol/l]	IA Aldo [ng/l]	Renin [pg/ml]
Mittelwert/ Median	151 ± 19,7	94 ± 11,1	48,8 ± 8,9	28,6 ± 4,5	3,3 ± 0,4	211 (147,0/317,8)	4,4 (2,2/10,3)
oGTT	Glucose (oGTT-0) [mg/dl]	Insulin (oGTT-0) [mU/l]	Glucose (oGTT-60) [mg/dl]	Insulin (oGTT-60) [mU/l]	Glucose (oGTT-120) [mg/dl]	Insulin (oGTT-120) [mU/l]	HOMA-IR- Index
Mittelwert/ Median	91,7 ± 14,9	19,9 (12,6/27,4)	171 (149,8/191,5)	122,1 (70,5/171,5)	126,5 (104,8/161,5)	94,4 (55,3/168,3)	4,4 (2,9/6,2)
	Aldosteron [ng/l]	F [ng/ml]	E [ng/ml]	B [ng/ml]	DHEAS [ng/ml]	F/E	B/DOC
Mittelwert/ Median	76 (37/141)	88 (58,5/134,3)	16 ± 6,7	1,9 (0,8/3,5)	998,5 (826,4/1540,5)	5,8 (4,4/7,9)	25 (13/55,8)

Tab. 1: In dieser Tabelle sind die klinischen Charakteristika der PA Patienten, die an der SHIP Page Studie teilnehmen, aufgeführt. Es sind die Werte des oralen Glucosetoleranztestes, die biochemischen Laborwerte und die endokrinologischen Verhältnisse, die die Enzymaktivität verdeutlichen, dargestellt. Die Daten sind als Mittelwert ± SD oder als Median (25./75. IQR) angegeben. Es ist zu erkennen, dass im Mittel eine Hypertonie vorliegt sowie eine Hypokaliämie und eine Präadipositas ausgebildet ist. Der HOMA-IR-Index zeigt, dass ein Großteil der Patienten eine Insulinresistenz entwickelt haben. In den weiteren Werten des oGTT sind für Glucose ausgelegte Werte sichtbar, die aber noch nicht kennzeichnend für einen *Diabetes mellitus* Typ 2 sind. Bei der Betrachtung der Insulinkonzentrationen sind deutlich erhöhte Insulinkonzentrationen nach 60 und 120 min erkennbar, die eine vorhandene Insulinresistenz verdeutlichen.

Abkürzungen: Aldo – Massenspektrometrie-Aldosteron, B – Corticosteron, BMI – Body Mass Index, DBP – diastolischer Blutdruck, DHEAS – Dehydroepiandrosteronsulfat, DOC – Desoxycorticosteron E – Cortison, F – Cortisol, IA-Aldo – Immunoassay Aldosteron, K – Kalium, oGTT – oraler Glucosetoleranztest SBP – systolischer Blutdruck

Eine gestörte Glucosetoleranz ist in dem Patientenkollektiv vor allem mit zunehmendem Alter aufgetreten. Das Alter korreliert mit Glc 0 (Spearman- $r=0,342$, $p<0,05$), mit der Glucosekonzentration nach 60 min (Glc 60) (Spearman- $r=0,27$, $p<0,01$) und 120 min (Glc 120) (Spearman- $r=0,514$, $p<0,01$).

Die Kaliumspiegel im Blut korrelieren invers signifikant mit Ins 0 (Spearman- $r=-0,265$, $p<0,01$), Glc 60 (Spearman- $r=-0,353$, $p<0,05$), Glc 120 (Spearman- $r=-0,395$, $p<0,01$) und der Insulinkonzentration nach 120 min (Ins 120) (Spearman- $r=-0,238$, $p<0,05$) und verdeutlichen, dass die untersuchte Gruppe an PA erkrankt ist.

Der BMI korreliert ebenso mit den Parametern des oGTT (Ins 0 (Spearman- $r=0,403$, $p<0,001$), Ins 60 (Spearman- $r=0,577$, $p<0,001$), Glc 120 (Spearman- $r=0,267$, $p<0,05$), Ins 120 (Spearman- $r=0,514$, $p<0,001$), HOMA-IR-Index (Spearman- $r=0,501$, $p<0,01$) und auch invers mit K (Spearman- $r=-0,239$, $p<0,05$). Diese Analysen verdeutlichen die Bedeutung der Adipositas für das Auftreten von Glucosestoffwechselstörungen.

Weiterhin ist auffällig, dass die Blutdruckwerte mit dem Alter (Spearman- $r=0,26$, $p<0,05$), Glc 0 (Spearman- $r=0,267$, $p<0,05$) und Glc 60 (Spearman- $r=0,308$, $p<0,001$) korrelieren.

In dem Patientenkollektiv wurde zwischen unilateralen Aldosteron produzierenden Adenomen (APA, 66,7 %) und bilateralen adrenalen Hyperplasien (BAH, 33,3 %) gefunden.

3.1 Klinische und laborchemische Charakteristika

unterschieden. Die Mutationen der ATPase (*ATP1A1*, *ATP2B3*) (3,8 %), *CANA1D* (6,4 %) und *KCNJ5* (18,3 %) wurden analysiert und dem Wildtyp (wt) (25,6 %) gegenübergestellt. Die Daten der Mutationsanalyse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Vergleichende Mutationsanalyse

Mutation/ Parameter	KCNJ5	ATPase	CACNA1D	wt
m [%]	33	66	60	62,5
SBP [mmHg]	150,9±16,2	164,3±38,5	140,6±17,5	152,6±21,9
DBP [mmHg]	94,3±6,9	87,3±26,3	94,8±13,5	94,6±11,9
Glc 0 [mg/dl]	88 (76/89)	87,3±4,7	90,6±8,6	93,5 (82,5/99,8)
Ins 0 [mU/l]	16,8±7,3	40 (23/82)	20,66±8,4	22,8 (11,3/32,5)
Glc 120 [mg/dl]	136,6±38,5	162±17,3	139,4±29,7	145,0 (110,8/174,5)
Ins 120 [mU/l]	79 (61/142)	166 (98/222)	136,6±49,5	94,7 (34,7/170,3)
K [mmol/l]	3,3±0,4	2,6±0,2	3,1±0,3	3,2±0,5
Alter [Jahre]	49±7	58±2	49±1	54±1

Tab. 2: In dieser Tabelle sind die klinischen Charakteristika der Patienten vergleichend für die analysierten Mutationen dargestellt. Prozentual besteht der größte Männeranteil bei der Mutation der ATPase, wohingegen die Betroffenen der Mutation der *KCNJ5* hauptsächlich Frauen sind. Im Vergleich stellt sich heraus, dass die ausgeprägteste Symptomatik bei Patienten mit Mutation der ATPase auftreten.

Abkürzungen: DBP – diastolischer Blutdruck, Glc – Glucose, Ins – Insulin, K – Kalium, m – männlich, SBP – systolischer Blutdruck

Auffallend im Vergleich der Mutationen ist, dass bei der Mutation *KCNJ5* mit 67 % mehrheitlich Frauen betroffen sind, wohingegen bei den anderen Mutationstypen vor allem männliche Studienteilnehmer dominieren. Den höchsten systolischen Blutdruck (SBP) weisen die Mutationen der ATPase (*ATP1A1*, *ATP2B3*) auf. Bei allen Patienten sind erhöhte Insulinkonzentrationen beim Start des oGTT festzustellen. Die höchsten Konzentrationen von Ins 0, Ins 120 und Glc 120 sind bei den Mutationen der ATPase nachweisbar. Des Weiteren zeigen die berechneten Mittelwerte aller Mutationstypen eine Hypokaliämie, die am stärksten bei den Mutationen der ATPase ausgebildet ist. Diese Mutationen sind auch den Patienten mit dem höchsten Alter zuzuordnen. Die höchsten Nüchtern-glucosekonzentrationen sind bei Patienten mit dem Wildtyp zu finden.

3.2 Steroidhormone und Glucosestoffwechsel

Für die Diagnose eines *Diabetes mellitus* Typ 2 wurde in der Studie der Wert für die erhöhte Glucosekonzentration beim oGTT nach 120 min (Glc 120) >200 mg/dl festgelegt, da dieser Parameter leicht bestimmbar und eindeutig ist sowie ein Abbild des Glucosemetabolismus darstellt. Dieser Parameter korreliert negativ mit dem Kaliumserumspiegel (Spearman- $r=-0,324$, $p<0,01$) sowie positiv mit IA-Aldo (Spearman- $r=0,32$, $p<0,01$), Alter (Spearman- $r=0,386$, $p<0,001$) und BMI (Spearman- $r=0,266$, $p<0,05$). Außerdem korreliert IA-Aldo signifikant mit Alter (Spearman- $r=0,276$, $p<0,05$) und invers mit K (Spearman- $r=-0,29$, $p<0,01$).

Vor allem die Patienten mit Hypokaliämie haben eine erhöhte Glucosekonzentration. Weiterhin sind Korrelationen zwischen verschiedenen Steroidhormonen auffindbar (Tab. 3). Diese sind aufgrund der voneinander abhängigen Reaktionsschritte der Steroidhormonbiosynthese (Abb. 2) erklärbar und erwartbar. Die positive Korrelation zwischen B und dem diastolischen Blutdruck (DBP) (Spearman- $r=0,301$, $p<0,01$) weist auf die mineralokortikoide, aber auch auf die glukokortikoide Wirkung von B hin.

Die statistische Analyse der Daten ergab, dass eine negative Korrelation von E mit dem Alter (Spearman- $r=-0,226$, $p<0,05$), dem HOMA-IR-Index (Spearman- $r=-0,232$, $p<0,05$) sowie K-Serumspiegeln (Spearman- $r=0,303$, $p<0,05$) besteht. Außerdem sind signifikant negative Korrelationen zwischen $\Delta 4A'dion$ und den Parametern des oGTT zu erkennen (Tab. 4).

Die erhöhte Produktion der Hybridsteroidoide, 18 oxoF und 18 OHF, steht in Zusammenhang mit Aldosteron und erniedrigten Kaliumspiegeln (Spearman- $r=-0,246$, $p<0,05$). Außerdem korreliert 18 OHF mit B (Spearman- $r=0,325$, $p<0,01$), F (Spearman- $r=0,255$, $p<0,05$) und E (Spearman- $r=0,294$, $p<0,01$). Weiterhin korrelieren die Hybridsteroidoide mit SBP (Spearman- $r=0,392$, $p<0,001$). Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen der Synthese von Hybridsteroiden und den Parametern des Glucosestoffwechsels festgestellt.

Die Aktivität von CYP17A1 korreliert signifikant mit dem HOMA-IR-Index (Spearman- $r=0,25$, $p<0,05$) und dem Kaliumspiegel (Spearman- $r=-0,26$, $p<0,05$) sowie 3 β -HSD mit dem Alter (Spearman- $r=0,27$, $p<0,05$) und dem Blutdruck (Spearman- $r=0,24$, $p<0,05$).

3.2 Steroidhormone und Glucosestoffwechsel

Aus diesen Ergebnissen kann die diabetogene Wirkung von F, das Produkt dieser enzymatisch katalysierten Reaktion, herausgestellt werden. Eine hohe Enzymaktivität von CYP17A1 ist mit einer erhöhten Insulinresistenz assoziiert.

Des Weiteren ist auffallend, dass die 17,20-Lyase-Aktivität negativ mit den Werten des Glucosemetabolismus Ins 0 (Spearman- $r=-0,25$, $p<0,05$), Ins 120 (Spearman- $r=-0,26$, $p<0,05$) und Glc 120 (Spearman- $r=-0,24$, $p<0,05$) korreliert. Die 11 β -Hydroxylase zeigt einen signifikant inversen Zusammenhang mit $\Delta 4A'$ dion (Spearman- $r=-0,302$, $p<0,01$), das auf eine erhöhte Synthese von F zu Ungunsten von $\Delta 4A'$ dion hinweist.

3.2 Steroidhormone und Glucosstoffwechsel

Tabelle 3: Spearman Korrelationen zwischen den Steroidhormonkonzentrationen der Patienten

Parameter	F	E	DHEAS	Aldo	18 oxoF	18 OHF	DOC	Preg	Prog	17 OH-Prog	11 S	Δ 4A'dion	DHEA
B	0,764 <i>p</i> <0,001	0,501 <i>p</i> <0,001	-0,008 <i>p</i> =0,946	0,315 <i>p</i> <0,001	0,248 <i>p</i> <0,05	0,325 <i>p</i> <0,05	0,608 <i>p</i> <0,001	0,113 <i>p</i> =0,307	0,327 <i>p</i> <0,01	0,178 <i>p</i> =0,106	0,764 <i>p</i> <0,001	0,289 <i>p</i> <0,01	0,257 <i>p</i> <0,05
F		0,662 <i>p</i> <0,001	0,147 <i>p</i> =0,181	0,31 <i>p</i> <0,001	0,131 <i>p</i> =0,235	0,255 <i>p</i> <0,05	0,394 <i>p</i> <0,001	0,018 <i>p</i> =0,871	0,098 <i>p</i> =0,376	0,288 <i>p</i> <0,01	0,693 <i>p</i> <0,001	0,37 <i>p</i> <0,001	0,299 <i>p</i> <0,01
E			0,302 <i>p</i> <0,01	0,203 <i>p</i> =0,064	0,251 <i>p</i> <0,05	0,294 <i>p</i> <0,01	0,333 <i>p</i> <0,01	0,192 <i>p</i> =0,081	0,162 <i>p</i> =0,142	0,378 <i>p</i> <0,001	0,463 <i>p</i> <0,001	0,471 <i>p</i> <0,001	0,382 <i>p</i> <0,001
DHEAS				-0,21 <i>p</i> =0,848	-0,0,2 <i>p</i> =0,859	-0,087 <i>p</i> =0,429	0,005 <i>p</i> =0,961	-0,011 <i>p</i> =0,924	0,049 <i>p</i> =0,657	0,197 <i>p</i> =0,073	0,068 <i>p</i> =0,537	0,68 <i>p</i> <0,001	0,799 <i>p</i> <0,001
Aldo					0,317 <i>p</i> <0,01	0,295 <i>p</i> <0,01	0,438 <i>p</i> <0,001	-0,031 <i>p</i> =0,779	0,11 <i>p</i> =0,320	-0,071 <i>p</i> =0,519	0,262 <i>p</i> <0,05	0,181 <i>p</i> =0,099	0,106 <i>p</i> =0,339
18 oxoF						0,615 <i>p</i> <0,001	0,22 <i>p</i> <0,05	-0,210 <i>p</i> =0,055	-0,003 <i>p</i> =0,980	-0,031 <i>p</i> =0,783	0,235 <i>p</i> <0,05	0,049 <i>p</i> =0,659	0,059 <i>p</i> =0,596
18 OHF							0,179 <i>p</i> =0,105	-0,120 <i>p</i> =0,278	0,015 <i>p</i> =0,890	-0,019 <i>p</i> =0,861	0,2 <i>p</i> =0,068	-0,028 <i>p</i> =0,797	-0,077 <i>p</i> =0,487

3.2 Steroidhormone und Glucosestoffwechsel

Tabelle 3 (Fortsetzung): Spearman Korrelationen zwischen den Steroidhormonkonzentrationen der Patienten

Parameter	F	E	DHEAS	Aldo	18 oxoF	18 OHF	DOC	Preg	Prog	17 OH- Prog	11 S	Δ 4A'dion	DHEA
DOC								0,216 <i>p</i> =0,05	0,524 <i>p</i><0,001	0,194 <i>p</i> =0,079	0,496 <i>p</i><0,001	0,268 <i>p</i><0,05	0,152 <i>p</i> =0,170
Pre									0,446 <i>p</i><0,001	0,198 <i>p</i> =0,071	0,002 <i>p</i> =0,984	0,054 <i>p</i> =0,626	0,032 <i>p</i> =0,776
Prog										0,388 <i>p</i><0,001	0,219 <i>p</i><0,05	0,305 <i>p</i><0,01	0,169 <i>p</i> =0,125
17 OH- Prog											0,363 <i>p</i><0,001	0,405 <i>p</i><0,001	0,182 <i>p</i> =0,097
11 S												0,491 <i>p</i><0,001	0,357 <i>p</i><0,001
Δ 4A'dion													0,818 <i>p</i><0,001

Tab. 3: Darstellung von Spearman's Korrelationen zwischen den Steroidhormonkonzentrationen der Patienten. Die fett markierten Zellen stehen für signifikante Korrelationen. Die signifikanten Korrelationen zeigen sich innerhalb einer Reihe der Steroidhormonbiosynthese. So korrelieren Prog, DOC, B und Aldo signifikant untereinander, da dieser direkte Syntheseweg in der *Zona glomerulosa* stattfindet. In der *Zona fasciculata* korrelieren 17 OH-Prog, 11 S, F und E sowie Androstendion und DHEA für die *Zona reticularis*. Auffallend sind die Korrelationen zwischen den Reihen (DOC und B mit F und E).

Abkürzungen: 11 S – 11-Desoxycortisol, 17 OH-Prog – 17-Hydroxy-Progesteron, 18 OHF – 18 Hydroxy-Cortisol, 18 oxoF – 18 oxo-Cortisol, Aldo – Aldosteron, Δ 4A'dion – Androstendion, B – Corticosteron, DHEA – Dehydroepiandrosteron, DHEAS – Dehydroepiandrosteronsulfat, DOC – Desoxycorticosteron, E – Cortison, F – Cortisol, Preg – Pregnenolon, Prog – Progesteron

3.2 Steroidhormone und Glucosetoffwechsel

Tabelle 4: Spearman Korrelationen zwischen oGTT, biochemischen Ergebnissen und klinischen Charakteristika der Patienten

Parameter	Glucose [oGTT0]	Insulin [oGTT0]	Glucose [oGTT 120]	Insulin [oGTT 120]	HOMA-IR - Index	F/E	Alter	K	IA-Aldo	BMI
Aldo	0,08 <i>p</i> =0,485	0,064 <i>p</i> =0,58	0,042 <i>p</i> =0,714	0,009 <i>p</i> =0,94	0,03 <i>p</i> =0,793	0,076 <i>p</i> =0,511	0,011 <i>p</i> =0,925	-0,188 <i>p</i> =0,099	0,37 <i>p</i><0,01	-0,073 <i>p</i> =0,525
B	0,104 <i>p</i> =0,364	0,048 <i>p</i> =0,676	0,144 <i>p</i> =0,21	0,073 <i>p</i> =0,523	0,015 <i>p</i> =0,9	0,514 <i>p</i><0,001	0,115 <i>p</i> =0,318	0,238 <i>p</i><0,05	-0,078 <i>p</i> =0,498	-0,19 <i>p</i> =0,095
F	0,115 <i>p</i> =0,317	0,025 <i>p</i> =0,831	0,064 <i>p</i> =0,581	-0,034 <i>p</i> =0,767	0,04 <i>p</i> =0,729	0,58 <i>p</i><0,001	0,157 <i>p</i> =0,169	0,203 <i>p</i> =0,075	-0,106 <i>p</i> =0,358	-0,128 <i>p</i> =0,264
E	-0,204 <i>p</i> =0,073	-0,216 <i>p</i>=0,058	-0,226 <i>p</i><0,05	-0,145 <i>p</i> =0,206	-0,232 <i>p</i><0,05	-0,038 <i>p</i> =0,74	-0,226 <i>p</i><0,05	0,24 <i>p</i><0,05	-0,069 <i>p</i> =0,547	-0,165 <i>p</i> =0,15
Δ4A'dion	-0,289 <i>p</i><0,01	-0,165 <i>p</i> =0,15	-0,273 <i>p</i><0,05	-0,247 <i>p</i><0,05	-0,144 <i>p</i> =0,211	0,129 <i>p</i> =0,261	-0,467 <i>p</i><0,001	0,021 <i>p</i> =0,858	0,005 <i>p</i> =0,963	-0,203 <i>p</i> =0,074
SBP	0,267 <i>p</i><0,05	0,038 <i>p</i> =0,738	0,308 <i>p</i><0,01	0,095 <i>p</i> =0,409	0,07 <i>p</i> =0,643	-0,031 <i>p</i> =0,789	0,258 <i>p</i><0,05	-0,073 <i>p</i> =0,526	0,144 <i>p</i> =0,208	0,239 <i>p</i><0,05
HOMA-IR - Index	0,374 <i>p</i><0,01	0,974 <i>p</i><0,001	0,424 <i>p</i><0,001	0,653 <i>p</i><0,001		0,197 <i>p</i> =0,086	0,078 <i>p</i> =0,5	-0,228 <i>p</i><0,05	0,063 <i>p</i> =0,588	0,361 <i>p</i><0,001
F/E	0,131 <i>p</i> =0,252	0,137 <i>p</i> =0,231	0,134 <i>p</i> =0,242	0,036 <i>p</i> =0,753			0,106 <i>p</i> =0,353	0,022 <i>p</i> =0,852	0,041 <i>p</i> =0,723	-0,147 <i>p</i> =0,200

Tab. 4: Darstellung der Spearman's Korrelationen zwischen den Werten des oralen Glucosetoleranztestes (oGTT), biochemischen Parametern und klinischen Charakteristika der Patienten. Die fett markierten Zeilen stehen für die signifikanten Korrelationen. Es zeigt sich eine signifikant negative Korrelation zwischen den Parametern des oGTT und den Steroidhormonen E und Δ4A'dion.

Abkürzungen: Aldo – Aldosteron, Δ4A'dion – Androstendion, B – Corticosteron, BMI – Body Mass Index, E – Cortison, F – Cortisol, F/E – Quotient aus Cortisol und Cortison, HOMA-IR – Index – Homeostasis model assessment insulin resistance, IA-Aldo – Immunoassay Aldosteron, K – Kalium, SBP – systolischer Blutdruck

3.2 Steroidhormone und Glucosestoffwechsel

Die Aktivität von CYP11B1 weist ebenfalls eine Korrelation mit dem Alter (Spearman- $r=-0,29$, $p<0,01$) und auch mit dem Kaliumspiegel (Spearman- $r=0,35$, $p<0,01$) auf.

Eine positive Korrelation wurde auch zwischen 11 S und 11 β -HSD1 (Spearman- $r=0,284$, $p<0,05$), sowie mit 21 S (Spearman- $r=0,392$, $p<0,001$) nachgewiesen. Weiterhin konnte anhand von 11 β -HSD1 festgehalten werden, dass eine starke Korrelation mit dem HOMA-IR-Index besteht (Spearman- $r=0,359$, $p<0,01$). Im Kontrast dazu korrelieren die zuvor benannten Quotienten, die die Aktivität von CYP11B2 abbilden, negativ mit Glc 60 (Spearman- $r=-0,25$, $p<0,05$) und K (Spearman- $r=-0,26$, $p<0,05$) und positiv mit Aldo. Im Vergleich der Enzymaktivitäten der Aldosteronsynthese und 11 β -HSD1 ist die veränderte diabetogene Stoffwechsellage am ehesten auf Cortisol und die Aktivität der 11 β -HSD1, als auf Aldosteron und die Aktivität der Aldosteronsynthese zurückzuführen. Auch bei dieser Anzahl an Probanden ist zu erkennen, dass die Aktivität der 11 β -HSD2 im Alter abnimmt und somit die Konzentration von F ansteigt, was eine diabetogene Stoffwechsellage begünstigt.

Ein Zusammenhang zwischen den Steroidhormonquotienten und dem Geschlecht oder den Mutationstypen wurde nicht festgestellt.

Durch die gebildeten Quotienten, die die Enzymaktivitäten abbilden, wurden die festgestellten Zusammenhänge zwischen den Steroidhormonen und den klinischen Parametern und auch den Parametern des oGTT bestätigt.

3.3 Quartile und Tendenzen

3.3 Quartile und Tendenzen

Alle Parameter wurden in Quartile unterteilt, um etwaige Korrelationen zu visualisieren und idealerweise zu bestätigen beziehungsweise Parameter ohne signifikante Korrelation hinsichtlich ihrer Tendenz mit einer zweiten Methode zu untersuchen.

E zeigt eine ansteigende Tendenz bei steigenden Kaliumkonzentrationen, wohingegen BMI, Alter (2. und 4. Quartil, $p < 0,05$), IA-Aldo und die Basalwerte des oGTT, einschließlich Ins 0 (2. und 4. Quartil, $p < 0,05$) und Glc 0 (2. und 3. Quartil, $p < 0,05$), in Abhängigkeit von steigenden Kaliumkonzentrationen abfallen. Diese analysierten Tendenzen verdeutlichen, dass das Ausmaß der Erkrankung des PA durch die Hypokaliämie reflektiert wird, aber auch mit steigenden Glucose- und Insulinkonzentrationen einhergeht.

Das Verhältnis $\frac{F}{E}$, der BMI sowie die Parameter des oGTT steigen mit erhöhtem HOMA-IR-Index an, während K, IA-Aldo und Alter (2. und 4. Quartil, $p < 0,05$; 1. und 4. Quartil, $p < 0,01$) mit steigenden Werten der HOMA-IR-Index Quartile sinken. Auf Grundlage dieser Tendenzen ist zusätzlich zu der steigenden Insulinresistenz bei Adipositas der Patienten der Zusammenhang zwischen hohen Konzentrationen von F und Insulinresistenz aufgrund der Korrelation mit $\frac{F}{E}$, das die Aktivität der 11 β -HSD1 und 2 abbildet, nachweisbar.

BMI, Alter (1. und 3. Quartil, $p < 0,05$), IA-Aldo (1. und 4. Quartil $p < 0,05$), Ins 0 und Glc 120 steigen schrittweise über die Quartilen des SBP an. Die genannten Faktoren können zu einem erhöhten Blutdruck führen. Weitere Darstellungen zu den Tendenzen und den Signifikanzniveaus zwischen den einzelnen Quartilen sind in den Abbildungen 6-11 und Tabelle 5 wiedergegeben.

In den Analysen stellt sich auch hier eine steigende Tendenz von Insulin- und Glucosekonzentrationen bei steigendem BMI heraus sowie eine sinkende enzymatische Umsetzung von F zu E, das wiederum eine glucogene Stoffwechsellage begünstigt. Außerdem ist zu sehen, dass die Parameter, die auf einen *Diabetes mellitus* Typ 2 oder eine Insulinresistenz hinweisen, einen absteigenden Trend bei ansteigenden Cortisonkonzentrationen zeigen und E mit steigendem Alter abfällt. Der gegenteilige Zusammenhang ist zwischen F und den

3.3 Quartile und Tendenzen

Parametern des oGTT, HOMA-IR-Index und SBP zu sehen. Das Auftreten einer hochgradigen Insulinresistenz geht mit einer erhöhten Aktivität der 11 β -HSD1 einher. Weiterhin zeigt sich, dass die Symptome des PA mit steigendem Alter stärker ausgebildet sind. Eine Hypokaliämie zeigt eine positive Korrelation zu Glc 120, als erster Prädiktor für die erhöhte Prävalenz von *Diabetes mellitus* Typ 2 in Patienten mit PA.

Abbildung 6: Parameter in Abhängigkeit von den Quartilen des Alter

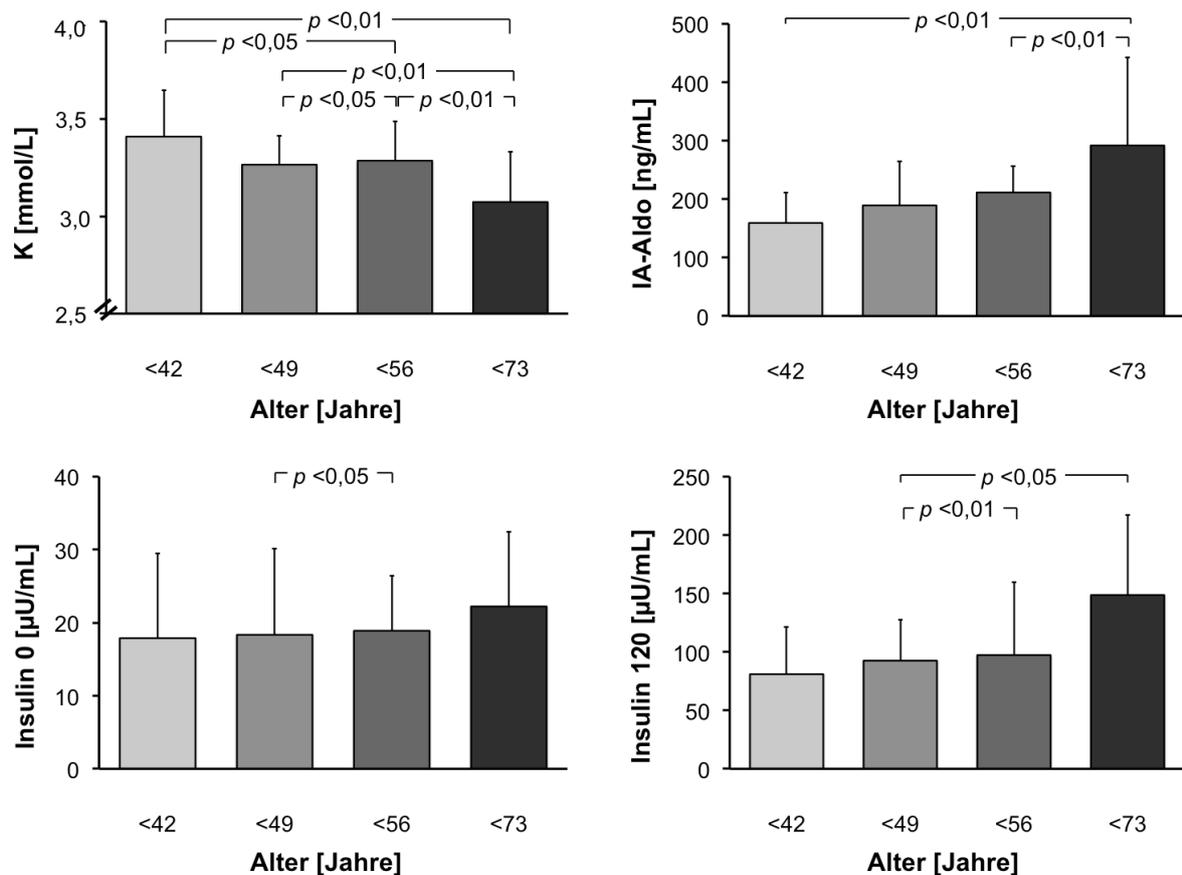


Abb. 6: Die signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen sind mit Signifikanzniveau markiert.

Bei der Darstellung der Tendenzen hinsichtlich des steigenden Alters ist zu erkennen, dass sich PA mit steigender Konzentration von IA-Aldo und ausgeprägterer Hypokaliämie umso mehr manifestiert, desto älter die Patienten sind. Außerdem steigen die Insulinkonzentrationen mit steigendem Alter an.

Abkürzungen: IA-Aldo – Immunoassay-Aldosteron, K – Kalium

3.3 Quartile und Tendenzen

Abbildung 7: Parameter in Abhängigkeit von den Quartilen des BMI

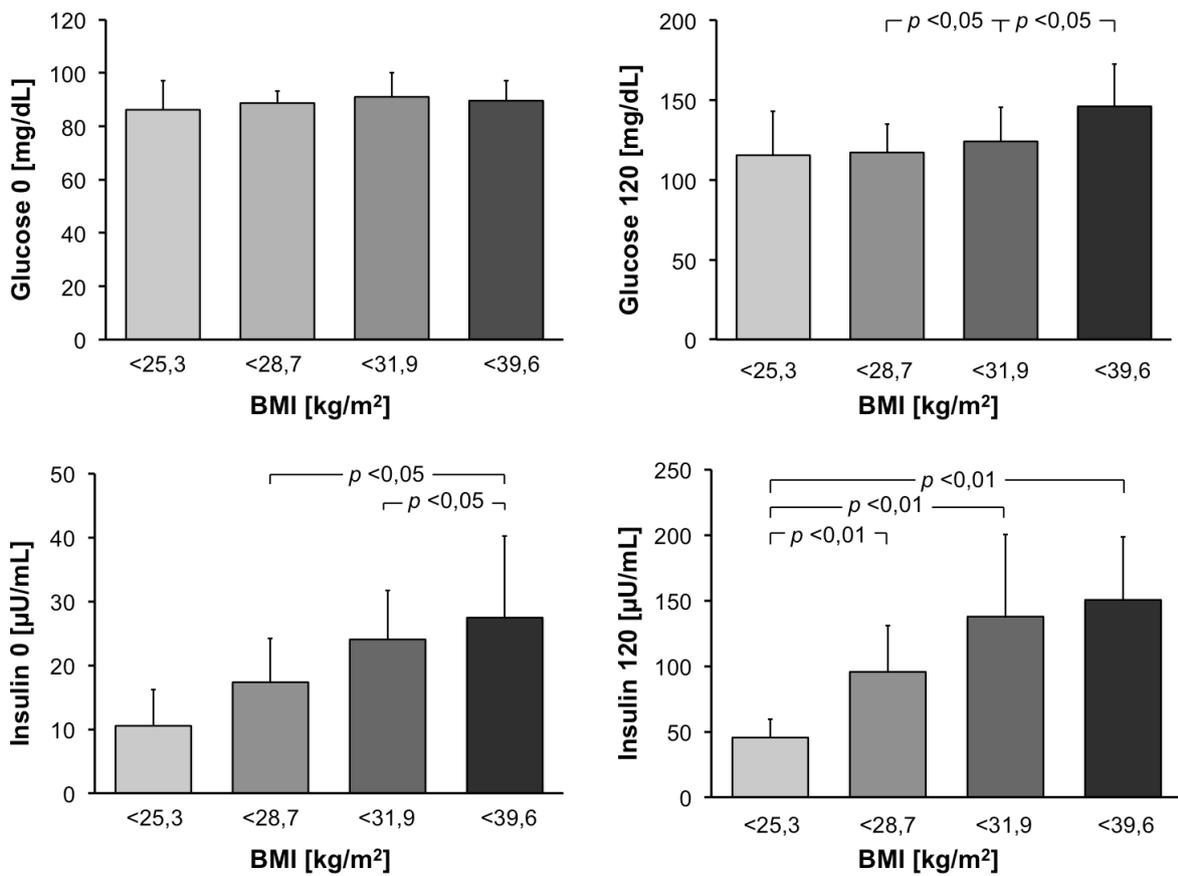


Abb. 7: Die signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen sind mit Signifikanzniveau markiert.

Im Rahmen der Auswertung der Tendenzen des BMIs ist auffallend, dass ein erhöhter BMI mit gesteigerten Glucose- und Insulinkonzentrationen einhergeht.

Abkürzungen: BMI – Body Mass Index

3.3 Quartile und Tendenzen

Abbildung 8: Parameter in Abhängigkeit von den Quartilen der Nüchtern-glucosekonzentration

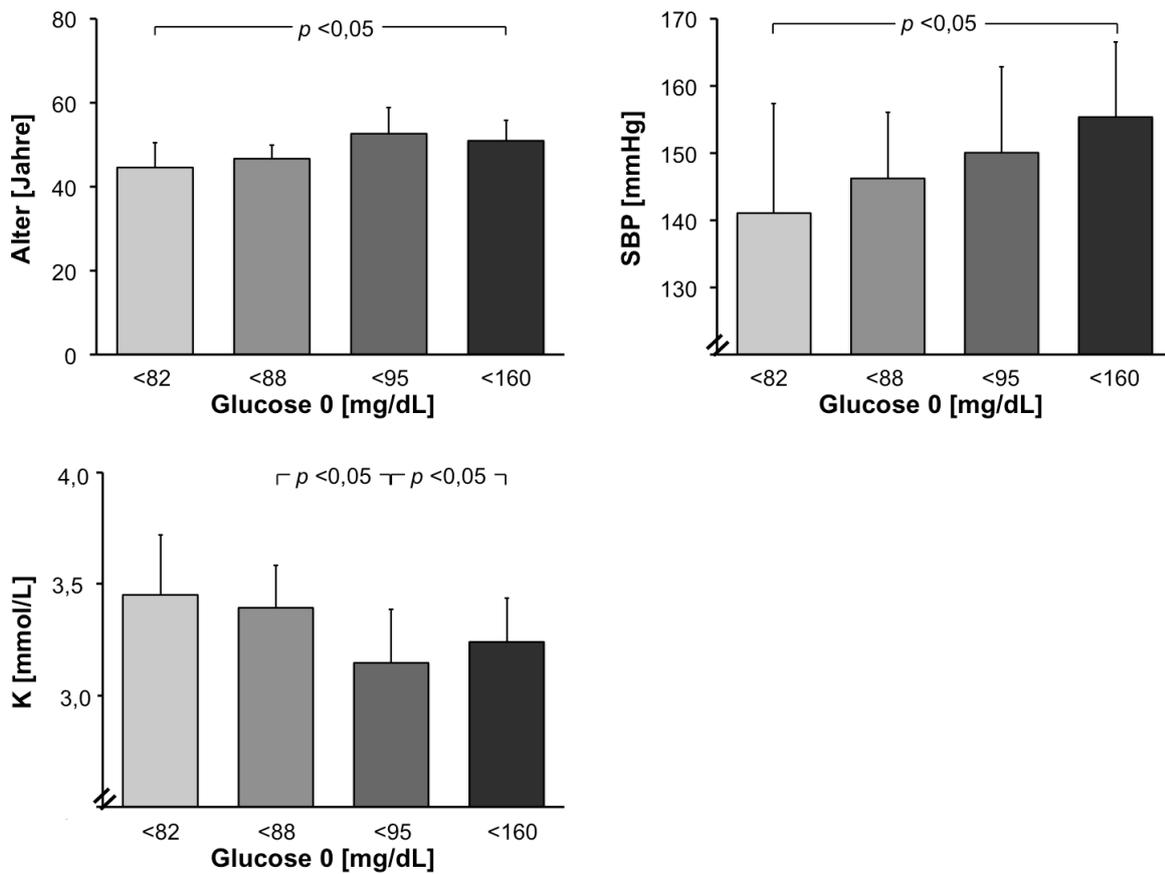


Abb. 8: Die signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen sind mit Signifikanzniveau markiert.

Diese Darstellungen verdeutlichen, dass erhöhte Glucosekonzentrationen mit hohem Alter und Blutdruck sowie der Hypokaliämie assoziiert sind, wobei letztere als Indikator für das Ausmaß des PA gewertet werden kann.

Abkürzungen: K – Kalium, SBP – systolischer Blutdruck

3.3 Quartile und Tendenzen

Abbildung 9: Parameter in Abhängigkeit der Quartilen von Glucose 120

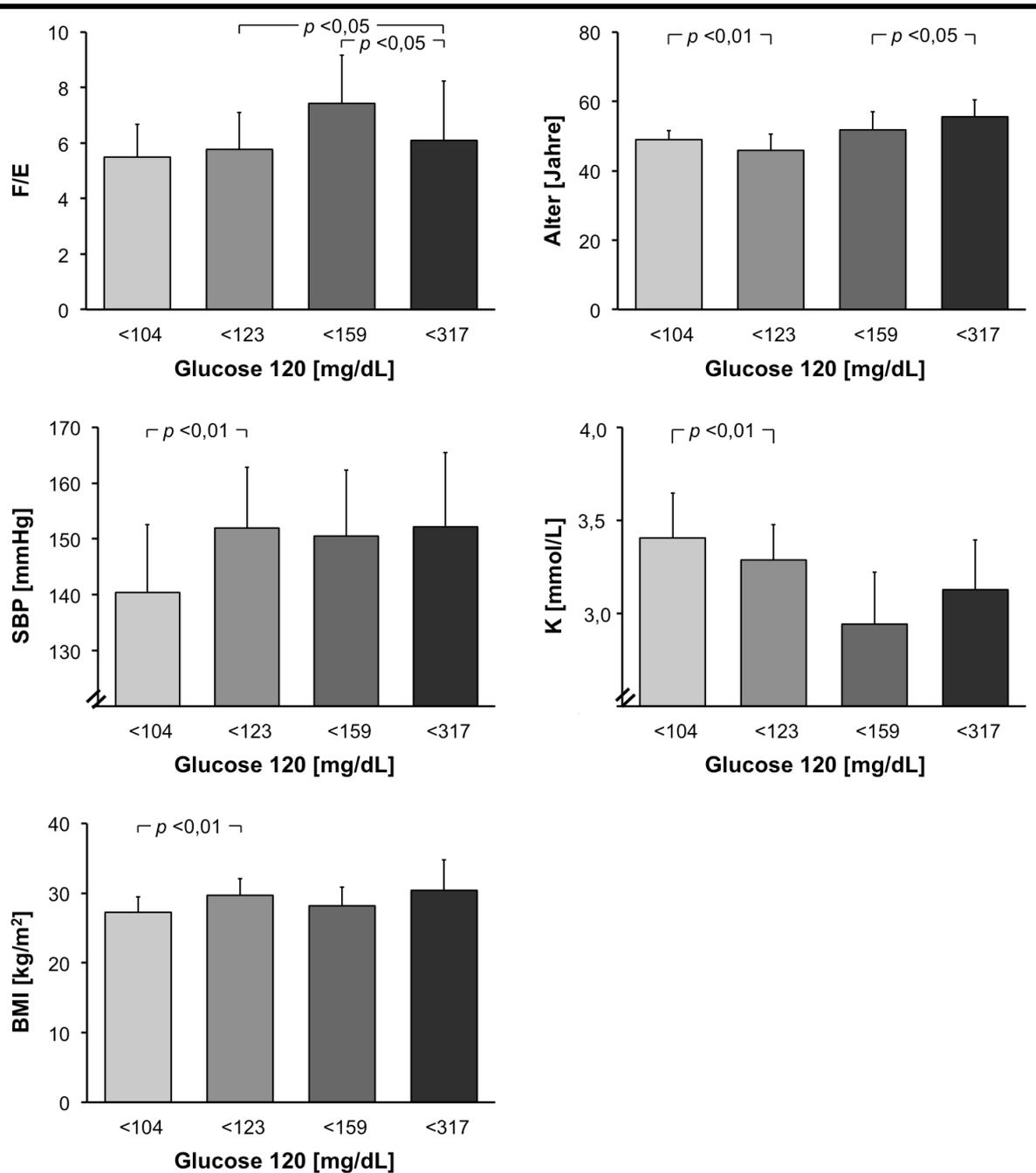


Abb. 9: Die signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen sind mit Signifikanzniveau markiert.

Die dargestellten Zusammenhänge hinsichtlich Alter, SBP und Kaliumspiegel mit Glc 120 bestehen analog zur Nüchternblutglucosekonzentration (Abb. 8). Zusätzlich ist in dieser Abbildung die steigende Tendenz des BMIs und der Enzymaktivität der 11 β -HSD1, dargestellt durch $\frac{F}{E}$, mit steigender Konzentration von Glc 120 zu verzeichnen.

Abkürzungen: 11 β -HSD1 – 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 1, BMI – Body Mass Index, F/E – Cortisol/Cortison, K – Kalium, SBP – systolischer Blutdruck

3.3 Quartile und Tendenzen

Abbildung 10: Parameter in Abhängigkeit der Quartilen von HOMA-IR-Index

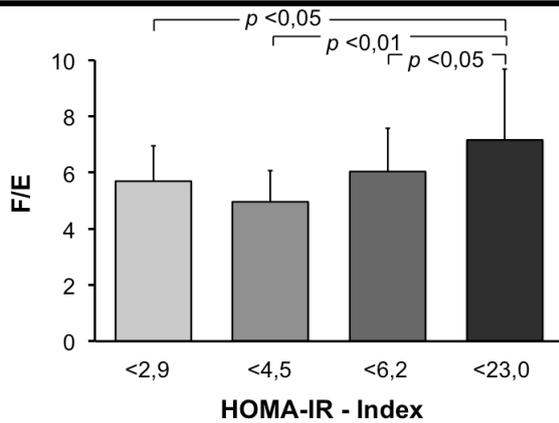


Abb. 10: Die signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen sind mit Signifikanzniveau markiert.

Abbildung 10 zeigt, dass das Auftreten einer hochgradigen Insulinresistenz (4. Quartil von HOMA-IR) mit einer erhöhten Aktivität der 11 β -HSD 1 einhergeht. Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass das Auftreten von *Diabetes mellitus* Typ 2 vor allem auf die Aktivität der 11 β -HSD 1 zurückzuführen ist.

Abkürzungen: 11 β -HSD1 – 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 1, F/E – Cortisol/Cortison, HOMA-IR – Index – Homeostasis model assessment insulin resistance Index

3.3 Quartile und Tendenzen

Abbildung 11: Parameter in Abhängigkeit der Quartilen von Kalium

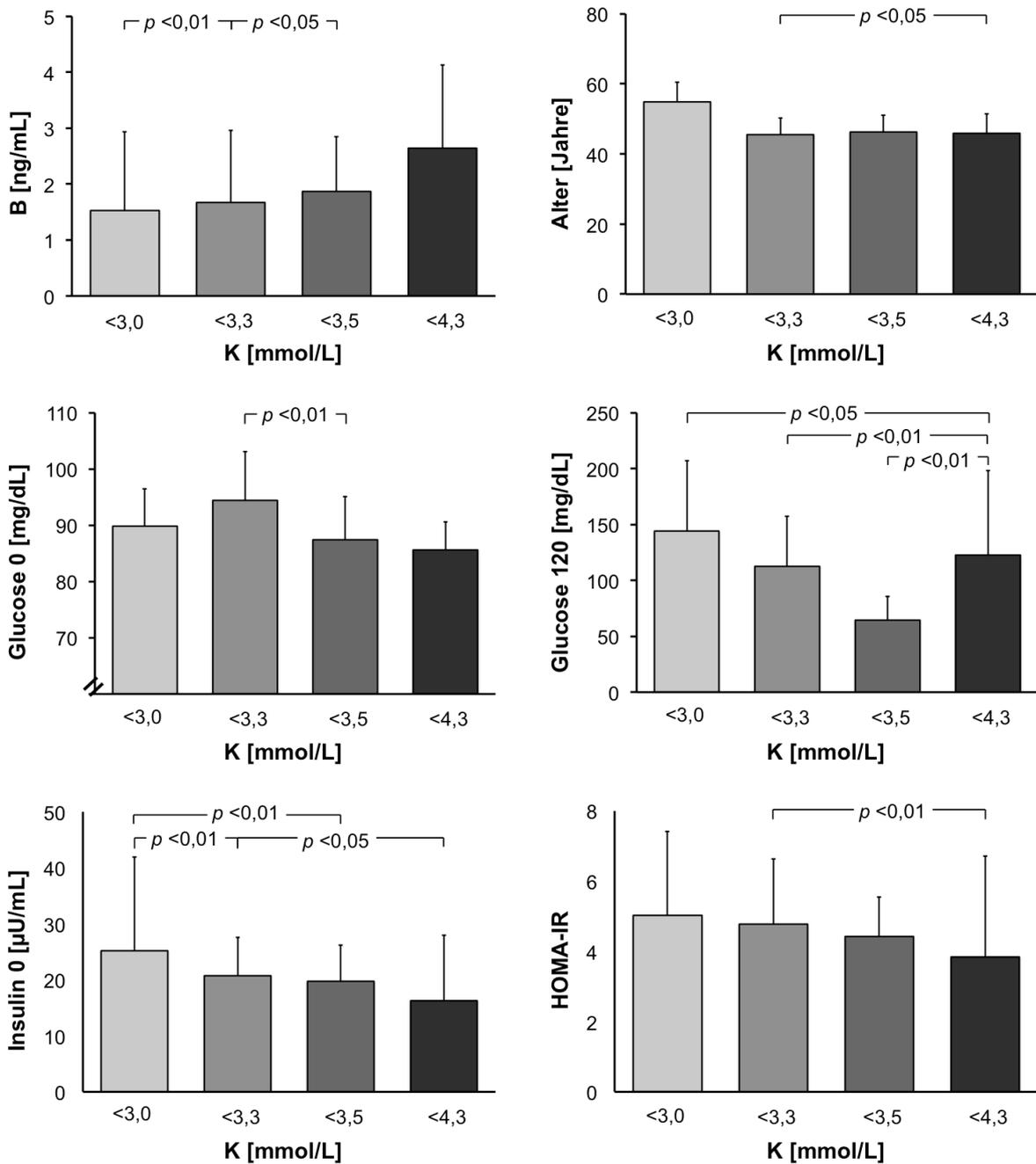


Abb. 11: Die signifikanten Unterschiede zwischen den Quartilen sind mit Signifikanzniveau markiert.

Die Analysen der Tendenzen von Kalium stellen graphisch die inverse Korrelation zwischen Kalium und den Parametern des Glucosestoffwechsels sowie mit dem Alter dar.

Abkürzungen: B – Corticosteron, HOMA-IR – Index – Homeostasis model assessment insulin resistance Index, K – Kalium

3.3 Quartile und Tendenzen

Tabelle 5: Quartilen des Glucosestoffwechsels, der klinischen Charakteristika und der laborchemischen Ergebnisse mit abhängigen Parametern.

Quartile	aufsteigende Tendenz	absteigende Tendenz
BMI	B ($p < 0,01$) HOMA-IR ($p < 0,01$) SBP ($p < 0,05$)	F K ($p < 0,05$)
Glucose (oGTT 0)	F/E ($p = 0,05$)	E ($p < 0,01$)
Insulin (oGTT 0)	F/E ($p < 0,01$) BMI ($p < 0,01$) Alter ($p < 0,05$)	B E ($p < 0,05$) K ($p < 0,05$) IA-Aldo ($p < 0,01$)
Insulin (oGTT 120)	BMI ($p < 0,001$) Alter ($p < 0,05$)	K ($p < 0,01$) B ($p < 0,05$) IA-Aldo ($p < 0,001$)
HOMA-IR-Index	BMI ($p < 0,01$) SBP ($p < 0,05$)	K ($p < 0,05$)
Alter	F/E ($p < 0,05$) HOMA – IR ($p < 0,01$) Glucose 0 ($p < 0,05$) Glucose 120 ($p < 0,05$) SBP ($p < 0,05$)	
B	F ($p < 0,01$) E ($p < 0,01$) F/E ($p < 0,01$) K ($p < 0,001$) HOMA – IR Insulin 0 ($p < 0,05$)	IA-Aldo ($p < 0,05$)
F	B ($p < 0,01$) E ($p < 0,01$) F/E ($p < 0,001$) K ($p < 0,05$) SBP ($p < 0,05$) Glucose 120 ($p < 0,05$) Insulin 120 ($p < 0,05$)	
E	B ($p < 0,01$) F ($p < 0,01$) K ($p < 0,001$)	Alter ($p < 0,01$) IA – Aldo ($p < 0,05$) SBP ($p < 0,05$) Glucose 120 ($p < 0,001$) HOMA – IR ($p < 0,001$)
F/E	B ($p < 0,01$) K ($p < 0,05$) Alter Glucose 0 ($p < 0,05$) Insulin 0 ($p < 0,05$) Glucose120 ($p < 0,001$)	

Tab. 5: Darstellung sowohl klinischer, als auch chemischer Parameter, die in Abhängigkeit von den Quartilen eine auf-/absteigende Tendenz zeigen. Wenn eine Signifikanz $p < 0,05$ vorlag, wurde diese angegeben. Die aufsteigende Tendenz zwischen den Parametern deutet auf einen direkten Zusammenhang hin, wohingegen die absteigende Tendenz auf einen indirekten Zusammenhang hinweist.

Abkürzungen: B – Corticosteron, BMI – Body Mass Index, E – Cortison, F – Cortisol, HOMA-IR – Index – Homeostasis model assessment insulin resistance Index, IA – Aldo – Immunoassay – Aldosteron, K – Kalium, oGTT – oraler Glucosetoleranztest, SBP – systolischer Blutdruck

3.4 Vergleich der Glucosestoffwechselindizes mit der Steroidhormonsekretion der dominanten Nebenniere

3.4 Verleich der Glucosestoffwechselindizes mit der Steroidhormonsekretion der dominanten Nebenniere

Im untersuchten Patientenkollektiv haben 52,0 % der Patienten ihre dominante Nebennierenvene auf der rechten Seite; 74,4 % der Studienteilnehmer mit dominanter rechter Nebenniere sind männlich. Bei den 48,0 % der Studienteilnehmer mit dominanter linker Nebennierenvene (dLAV) sind 55,6 % männlich.

Tabelle 6: Laborchemische Charakteristika der Patienten aus dem Nebennierenvenenkatheter

AVS dRAV	Aldosteron [ng/l]	F [ng/ml]	E [ng/ml]	B [ng/ml]	DHEAS [ng/ml]	F/E	B/DOC
Median	3,6 (1,25/10)	397 (275,5/801)	28,6 (17,9/42,8)	39,2 (14,3/73,2)	1638 (979/2333)	16,2 (12,7/25,5)	34,9 (13,7/57,5)
AVS dLAV	Aldosteron [ng/l]	F [ng/ml]	E [ng/ml]	B [ng/ml]	DHEAS [ng/ml]	F/E	B/DOC
Median	5,4 (2,1/16,5)	641 (226,8/1960)	29,5 (15,8/63,5)	76,5 (15,7/240,7)	1780 (585/2625)	21,8 (13,3/44,4)	31,1 (12,4/45,9)

Tab. 6: In dieser Tabelle sind die klinischen Charakteristika der PA Patienten, die an der SHIP-PAGE-Studie teilnehmen, aufgeführt. Es sind die biochemischen Laborwerte und die endokrinologischen Verhältnisse, die die Enzymaktivität verdeutlichen, dargestellt. Die Daten sind als Median (25./75. IQR) angegeben.

Abkürzungen: AVS - englische Abkürzung für Nebennierenvenenkatheter, B - Corticosteron, DHEAS - Dehydroepiandrosteronsulfat, dLAV - linke Nebennierenvene, DOC - Desoxycorticosteron, dRAV - rechte Nebennierenvene, E - Cortison, F - Cortisol

Die Steroidhormonkonzentrationen und die Parameter des Glucosestoffwechsels sowie die klinischen Charakteristika sind ebenso wie bei den Werten aus dem peripheren venösen Blut in Korrelation zueinander gesetzt worden.

In der Analyse der Parameter der linken Nebennierenvene gibt es signifikante Korrelationen zwischen den Parametern der Steroidhormonbiosynthese, das auf die verknüpften Reaktionen der Steroidsynthese zurückzuführen ist. Des Weiteren besteht eine inverse Korrelation zwischen F (Spearman- $r=-0,437$, $p<0,01$), E (Spearman- $r=-0,387$, $p<0,05$) und B (Spearman- $r=-0,434$, $p<0,01$) mit Glc 0. Eine signifikante Korrelation zwischen Aldo und den Glucoseparametern der dLAV liegt nicht vor. Ebenfalls signalisieren diese Parameter eine signifikante Korrelation zu Glc 120 und HOMA-IR-Index. Es stellt sich heraus, dass eine hohe Konzentration dieser Steroidhormone in der dominanten linken Nebennierenvene mit niedrigen Werten der Glucoseparameter einhergeht. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen F und dem Alter (Spearman- $r=-0,678$, $p<0,001$). Des Weiteren ist bei den analysierten Werten zu erkennen, dass die Konzentration von DHEA mit steigendem Alter sinkt und niedrige Konzentrationen dieses Steroidhormons in den Nebennierenvenen mit

3.4 Vergleich der Glucosestoffwechselindizes mit der Steroidhormonsekretion der dominanten Nebenniere

erhöhten Glucosekonzentrationen verbunden sind (DHEA und Glc 0 Spearman- $r=-0,502$, $p<0,01$; DHEA und Glc 120 Spearman- $r=-0,413$, $p<0,01$; DHEA und Alter Spearman- $r=-0,658$, $p<0,01$; DHEAS mit Ins 60 Spearman- $r=-0,257$, $p<0,05$).

Bei der Analyse von DOC, dem Vorläufermolekül von B, sind inverse Korrelationen mit Glc 0 (Spearman- $r=-0,457$, $p<0,01$), Glc 120 (Spearman- $r=-0,363$, $p<0,05$) und Alter (Spearman- $r=-0,53$, $p<0,001$) nachweisbar. Dies bestätigt die zuvor beschriebenen Ergebnisse, denn auch hier ist eine hohe Konzentration des Steroidhormons DOC »protektiv« für den Glucosestoffwechsel und sinkt mit steigendem Alter.

Alle Korrelationen der Steroidhormonkonzentrationen der dominanten linken Nebennierenvene mit Glucosekonzentrationen, dem Alter und SBP sind in Tabelle 7 festgehalten.

In der Analyse der Korrelationen der dominanten rechten Nebennierenvene sind ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen den Parametern der Steroidhormonbiosynthese auffindbar, welche durch Reaktionsschritte und deren biochemischen Zusammenhänge erklärbar sind. Weitere Korrelationen liegen zwischen E und Ins 60 (Spearman- $r=0,318$, $p<0,05$) vor, sowie zwischen DHEAS und dem Alter (Spearman- $r=-0,659$, $p<0,001$).

Bei der Analyse der Enzymaktivität und deren Korrelation bei der dominanten rechten Nebennierenvene (dRAV) sind Zusammenhänge zwischen der Aktivität der 3β -HSD ($\frac{\Delta^4A/dion}{DHEA}$) und dem Alter (Spearman- $r=0,446$, $p<0,01$) sowie SBP (Spearman- $r=0,36$, $p<0,05$) nachweisbar. Bei $\frac{B}{DOC}$ sind die Korrelationen mit K (Spearman- $r=0,495$, $p<0,001$) messbar, die verdeutlichen, dass hohe Konzentrationen von B in der dominanten rechten Nebennierenvene mit hohen Kaliumspiegeln assoziiert sind.

Der Quotient $\frac{18oxoF}{A}$ korreliert invers mit Glc 0 (Spearman- $r=-0,346$, $p<0,05$) und Glc 60 (Spearman- $r=-0,394$, $p<0,01$). Anhand dieser Korrelationen wird indiziert, dass hohe Konzentrationen des Hybridsteroids 18 oxoF in der Nebennierenvene zu niedrigen Glucosekonzentrationen führen.

3.4 Vergleich der Glucosestoffwechselindizes mit der Steroidhormonsekretion der dominanten Nebenniere

Tabelle 7: dLAV Korrelation mit oGTT, Alter, SBP

Parameter	Glucose			Alter	SBP
	[oGTT0]	[oGTT60]	[oGTT 120]		
21 S	-0,583	-0,228	-0,402	-0,53	-0,161
	p<0,01	p=0,263	p<0,05	p<0,01	p=0,583
B	-0,434	-0,236	-0,451	-0,654	-0,178
	p<0,01	p=0,16	p<0,01	p<0,001	p=0,292
F	-0,437	-0,224	-0,392	-0,678	-0,24
	p<0,01	p=0,183	p<0,05	p<0,001	p=0,152
E	-0,387	-0,177	-0,328	-0,544	-0,205
	p<0,05	p=0,295	p<0,05	p<0,001	p=0,224
17 OH-Prog	-0,468	-0,316	0,444	0,654	-0,222
	p<0,01	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p=0,187
Progesteron	-0,525	-0,238	0,436	0,643	-0,205
	p<0,01	p=0,157	p<0,01	p<0,001	p=0,224
DHEA	-0,502	-0,243	-0,413	-0,658	-0,181
	p<0,01	p=0,148	p<0,05	p<0,001	p=0,283
11 S	-0,486	-0,278	-0,35	-0,557	-0,08
	p<0,01	p=0,238	p<0,05	p<0,001	p=0,636
Δ4A'dion	-0,481	-0,228	-0,372	-0,594	-0,152
	p<0,01	p=0,175	p<0,05	p<0,001	p=0,37
Pregnenolon	-0,392	-0,247	-0,43	-0,627	-0,165
	p<0,05	p=0,14	p<0,01	p<0,001	p=0,33

Tab. 7: Darstellung der berechneten Spearman-Korrelationen der dominanten linken Nebennierenvene. Die Korrelationen sind zwischen den Steroidhormonen und den Parametern des oGTT, sowie mit Alter und systolischem Blutdruck aufgeführt. Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind fett markiert. Die Tabelle zeigt signifikant negative Korrelationen zwischen den Steroidhormonen der linken Nebenniere und den Parametern des Glucosemetabolismus. Des Weiteren bestehen signifikant negative Korrelationen zwischen den Steroidhormonen und dem Alter sowie dem systolischen Blutdruck.

Abkürzungen: 11 S – 11-Desoxycortisol, 17 OH-Prog – 17-Hydroxy-Progesteron, 21 S – 21-Desoxycortisol, Δ4A'dion – Androstendion, B – Corticosteron, DHEA – Dehydroepiandrostenion, E – Cortison, F – Cortisol, oGTT – oraler Glucosetoleranztest, SBP – systolischer Blutdruck

Aus den Steroidhormonen der Nebennierenvenen wurden, analog zu den ermittelten peripher venösen Parametern, Quotienten generiert, welche die enzymatische Aktivität für die Umsetzung der Reaktionsschritte der Steroidhormonbiosynthese abbilden. Die berechneten Quotienten wurden mit den Parametern des oGTT, sowie den klinischen Charakteristika in Korrelation gesetzt.

Für die dominante linke Nebennierenvene (dLAV) liegen bemerkenswerte Ergebnisse zwischen den Steroidhormonverhältnissen und den klinischen Parametern vor. $\frac{A}{F}$ und $\frac{18\alpha\text{oF}}{F}$ weisen signifikante Korrelationen mit dem Alter (Spearman- $r=0,391$, $p<0,05$; Spearman- $r=0,34$, $p<0,05$) auf.

3.4 Vergleich der Glucosestoffwechselindizes mit der Steroidhormonsekretion der dominanten Nebenniere

Die Aldosteronsynthese ($\frac{A}{B}$) korreliert mit Glc 120 (Spearman- $r=0,352$ $p<0,05$) und dem Alter (Spearman- $r=0,438$, $p<0,01$). Die positiven Korrelationen mit den Parametern des oGTT verdeutlichen, dass eine hohe Aktivität der Aldosteronsynthese in der Nebennierenvene mit erhöhten Parametern des Glucosestoffwechsels zusammenhängt.

Die Aktivität der 3β -HSD ($\frac{\Delta^4Ardion}{DHEA}$) weist signifikante Korrelationen mit Glc 0 (Spearman- $r=0,38$, $p<0,05$), Ins 0 (Spearman- $r=0,317$, $p<0,05$), Glc 120 (Spearman- $r=0,392$, $p<0,05$), Ins 120 (Spearman- $r=0,326$, $p<0,05$), HOMA-IR-Index (Spearman- $r=0,33$, $p<0,05$) und dem Alter (Spearman- $r=0,61$, $p<0,001$) auf. Anhand dieser Enzymaktivität ist zu erkennen, dass die Androstendionproduktion vom Glucosemetabolismus und der Insulinsekretion abhängt.

$\frac{F}{E}$ steht für die Aktivität der 11β -HSD, das invers mit den Parametern des Glucosestoffwechsels (Glc 0 Spearman- $r=-0,489$, $p<0,01$; Glc 120 Spearman- $r=-0,446$, $p<0,001$) sowie mit dem Alter (Spearman- $r=-0,655$, $p<0,001$) korreliert. Durch die Analyse dieser Enzymaktivität kann der Zusammenhang zwischen den Glukokortikoiden F und E mit den Parametern des Glucosestoffwechsels bestätigt werden. Eine hohe Aktivität des Enzyms, das zur Produktion von E führt, bedeutet geringere Glucosekonzentrationen im Blut. Außerdem ist zu erkennen, dass die Enzymaktivität mit steigendem Alter abnimmt, sodass vor allem im höheren Alter des untersuchten Patientkollektivs gesteigerte Glucosekonzentrationen und ein erhöhter Blutdruck messbar sind.

Die 21-Hydroxylase, abgebildet durch $\frac{DOC}{Prog}$, korreliert mit Glc 0 (Spearman- $r=0,347$, $p<0,05$), dem Alter (Spearman- $r=0,44$, $p<0,01$) und SBP (Spearman- $r=0,379$, $p<0,05$). Anhand dieser Enzymaktivität wird die glukokortikoide Wirkung von DOC verdeutlicht. Außerdem geht die steigende Enzymaktivität mit steigendem Alter und folglich auch mit steigendem Blutdruck einher.

Der berechnete Quotient $\frac{18oxoF}{A}$ zeigt keine signifikanten Korrelationen mit dem Glucosemetabolismus.

Der SI_L korreliert signifikant positiv mit $\frac{F}{E}$ (LAV). Anhand dieser Korrelation kann das Ausmaß der Kontamination des Nebennierenvenenbluts mit Blut aus der Nierenvene

3.4 Vergleich der Glucosestoffwechselindizes mit der Steroidhormonsekretion der dominanten Nebenniere

analysiert werden. Die linke Nebennierenvene mündet im Gegensatz zur rechten Nebennierenvene nicht direkt in die V. cava inferior, sondern zunächst in die V. renalis sinistra. Bei der Durchführung des AVS kann es aufgrund dieser anatomischen Strukturen zur „Kontamination“ der Proben mit venösem Blut der Niere kommen. Die Berechnung der Korrelation zwischen $\frac{F}{E}$ aus dem peripheren venösen Blut und dem SI_L stellt ein Maß für die Auswertbarkeit der Ergebnisse aus dem AVS dar (Abb. 12).

Abbildung 12: $\frac{F}{E}$ korreliert mit dem Selectivity Index

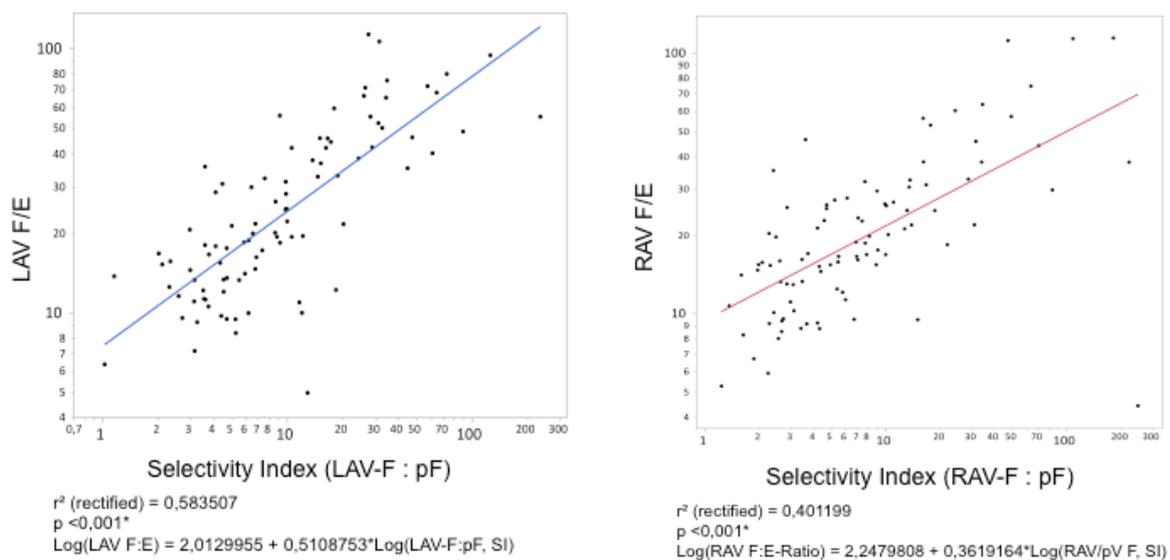


Abb. 12: Darstellung der Korrelationen zwischen $\frac{F}{E}$ der Nebennierenvene und dem Selectivity Index der rechten und linken Nebennierenvene, um die Güte der Nebennierenvenenintubation zu prüfen.

Abkürzungen: LAV – linke Nebennierenvene, RAV – rechte Nebennierenvene, F – Cortisol, E – Cortison, pF – peripher venöses Cortisol

Die „Kontamination“ des Nebennierenvenenbluts mit Blut aus der Nierenvene führt in der mathematischen Berechnung zu einem fälschlich reduzierten Verhältnis von $\frac{F}{E}$. Interessanterweise scheint das Blut in LAV somit nicht stark mit Nierenvenenblut kontaminiert zu sein. Dies würde eine höhere proportionale Konversion zu E bedeuten.

4 Diskussion

Der primäre Aldosteronismus ist der häufigste Grund für sekundären Bluthochdruck mit kardiovaskulären Endorganschäden, die zu einer kardialen Fibrose, Nierenversagen und Apoplex führen können (Williams *et al.* Eur J Endocrinol 2018). Ebenso medizinisch bedeutsam ist der *Diabetes mellitus* Typ 2 mit einer steigenden Prävalenz, aktuell 9 % in der deutschen Bevölkerung (Tönnies *et al.* Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021). In dieser Arbeit konnte durch die Analyse klinischer Parameter, die im Rahmen der molekularen Grundlagen der Erkrankungen PA und *Diabetes mellitus* Typ 2 eine entscheidende Rolle spielen, Verbindungen dieser Erkrankungen nachgewiesen werden. Im Speziellen lassen die Korrelationen zwischen den Glukokortikoidkonzentrationen und den Parametern des oGTT bei Patienten mit PA auf eine kausale Verbindung der beiden Erkrankungen schließen. Das Vorhandensein der Verknüpfung der beiden endokrinologischen Erkrankungen bestätigt auch die Arbeit von Hu *et al.*, die eine hohe Prävalenz der Fälle von PA in Patienten mit neu diagnostiziertem *Diabetes mellitus* Typ 2 nachweist (Hu *et al.* J Cent S Univ Med Sci 2020). Vorherige Studien unterstützen bereits die Theorie, dass auch umgekehrt bei Patienten mit PA eine erhöhte Prävalenz von *Diabetes mellitus* Typ 2 zu verzeichnen ist (Sindelka *et al.* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; Catena *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006; Fallo *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006; Giacchetti *et al.* J Hypertens 2007; Mosso *et al.* J Hypertens 2010; Reincke *et al.* Horm Metab Res 2010; Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015). Auch diese Arbeit verdeutlicht, dass eine hohe Konzentration von Corticosteron als Vorstufe des Aldosterons sowie von Cortisol und Cortison mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Insulinresistenz einhergeht und somit eine Komorbidität im untersuchten Patientenkollektiv besteht. Auf Grundlage dieser nachgewiesenen Komorbidität wäre es ratsam, bei Manifestation eines neu diagnostizierten *Diabetes mellitus* Typ 2 eine Ursachenforschung zu betreiben und insbesondere bei hypertensiven Patienten auch auf PA zu screenen.

Allerdings zeigen einige Studien, in denen Fall-Kontroll-Gruppen zwischen Patienten mit PA und essentieller Hypertonie erstellt und die Glucosetoleranz mittels oGTT untersucht wurde, gegensätzliche Ergebnisse. Es wurde publiziert, dass eine Adrenalektomie zu keiner signifikanten Verbesserung des Glucosemetabolismus

4 Diskussion

führt und deshalb unwahrscheinlich sei, dass signifikante Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz des metabolischen Syndroms zwischen PA und essentieller Hypertonie bestehen (Matrozova *et al.* Hypertension 2009). In einer anderen Studie sind geringfügige Verbesserungen der Glucosetoleranz nach Therapie des PA sichtbar, die sich allerdings nur auf signifikante Veränderungen der Nüchternglucosekonzentration beziehen (Strauch *et al.* Physiol Res 2003). Im Gegensatz dazu wird in weiteren Publikationen keine Verbindung des HOMA-IR-Index mit PA angegeben (Skrha *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2004).

Allerdings reduziert die medikamentöse Hemmung des RAAS bei PA vaskuläre Komplikationen (Pitt *et al.* N Engl J Med 1999; Pitt *et al.* N Engl J Med 2003; Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015). Weiterhin scheinen diese RAAS-Inhibitoren die Inzidenz von *Diabetes mellitus* Typ 2 zu reduzieren und somit eine präventive Wirkung zu haben (Al-Mallah *et al.* Cardiol J 2010; Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015, Brunssen *et al.* Horm Metab Res 2017). Diese Verbesserung der Symptomatik könnte durch eine gleichzeitige Hemmung der Glukokortikoid Co-Sekretion zu erklären sein (Arlt *et al.* JCI Insight 2017; Willenberg HS. Horm Metab Res 2017). Eine andere Erklärung wäre die ebenfalls reduzierte Corticosteronkonzentration, da Corticosteron als Vorläufer von Aldosteron bereits glukokortikoide Wirkung besitzt und so zu einer prodiabetischen Beeinflussung des Stoffwechsels führt.

Während die Mehrzahl der vorherigen Studien auf die Fragestellung fokussiert waren, ob eine Störung des Glucosestoffwechsels kausal mit erhöhten Aldosteronspiegeln zusammenhängt, wurde in dieser Arbeit untersucht, ob vielmehr Corticosteron, der Glukokortikoidvorläufer von Aldosteron, für eine Insulinresistenz verantwortlich sein könnte. Grundlage dieser Theorie sind die NAVIGATOR und die PARADIGM-HF Studie, die nachwiesen, dass eine Intervention im RAAS zu einer Verlangsamung des Übergangs von gestörter Insulinresistenz zum manifesten *Diabetes mellitus* Typ 2 führt (Califf *et al.* N Engl J Med 2010; Seferovic *et al.* Lancet Diabetes Endocrinol 2017).

Eine These dieser Arbeit lautete, dass nicht nur Corticosteron, sondern auch der Quotient $\frac{F}{E}$, der die Aktivität der 11 β -HSD darstellt, mit den Parametern der Insulinresistenz der Patienten aus dem Conn-Register korrelieren könnte, da diese Steroidhormone glukokortikoide Wirkung besitzen.

Bei der Analyse der klinischen Daten der in dieser Arbeit untersuchten Patienten ist auffallend, dass der systolische und diastolische Blutdruck aller Patienten auf ein

4 Diskussion

kardiovaskuläres Risikoprofil bei 70,7 % der PA Patienten hindeuten. Dies ist möglicherweise auf eine gestörte Funktion des RAAS und somit gesteigerter mineralokortikoider Wirkung zurückzuführen. Aktuelle Studien unterstützen ebenfalls die Theorie, dass die Kombination der Erkrankungen von *Diabetes mellitus* Typ 2 und PA zu einem gesteigerten Blutdruck und somit auch gesteigertem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führt (Chang *et al.* J Clin Med 2018, Hu *et al.* J Cent S Univ Med Sci 2020). Zusätzlich kann von den hier vorliegenden Ergebnissen abgeleitet werden, dass mit steigendem Alter auch die Glucosekonzentrationen sowie der Blutdruck erhöht sind. Hierbei ist es möglich, dass nicht nur PA als Erkrankung eine Hypertonie auslösen kann, sondern auch das steigende Alter der Patienten einen zusätzlichen Risikofaktor für Hypertonie und eine Glucosestoffwechselstörung darstellt. Weiterhin kommt es bei erhöhten Glucosekonzentrationen, die die Nierenschwelle noch nicht überschritten haben, zur Reabsorption der Glucose sowie von Natrium und Wasser, was wiederum die arterielle Hypertonie begünstigt.

Das Patientenkollektiv ist im Wesentlichen präadipös (BMI 25,0-29,9 kg/m²). Der BMI der Patienten (28,6±4,5 kg/m²) liegt in einem Bereich zwischen 18,6 kg/m², was als Normalgewicht einzuordnen ist, und 39,6 kg/m², das an eine Adipositas *per magna* (WHO Grad II-III) grenzt. Es stellt sich eine steigende Tendenz von Insulin- und Glucosekonzentrationen bei steigendem BMI heraus sowie eine sinkende enzymatische Umsetzung von Cortisol zu Cortison, das wiederum eine glucogene Stoffwechsellage begünstigt. Außerdem korreliert der BMI invers mit Kalium, was darauf schließen lässt, dass PA bei Patienten mit Adipositas stärker ausgebildet ist.

Da das Fettgewebe in der Lage ist, die Ausschüttung von Aldosteron und Cortisol zu stimulieren (Ehrhart-Bornstein *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 2003; Schinner *et al.* Eur J Endocrinol 2009), stellt sich die Frage, ob die Ausschüttung von Cortisol zu gesteigerter PA Symptomatik führt und somit die Insulinresistenz und ein daraus resultierender *Diabetes mellitus* Typ 2 entstehen könnte. Eine andere These wäre, ob eine Cortisol Co-Sekretion bei PA Patienten die Adipozytendifferenzierung manipuliert und damit die Insulinsensitivität und Glucosehomöostase beeinflusst, sodass es zur Entstehung eines *Diabetes mellitus* Typ 2 kommt (Gerards *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2019). Eine wiederum andere These berücksichtigt, dass das Fettgewebe vaskularisiert ist und über das Endothel steroidogene Faktoren synthetisiert und sezerniert werden (Willenberg *et al.* Exp Clin Endocrinol Diabetes

4 Diskussion

2008; Willenberg *et al.* Horm Metab Res 2008; Schwafertz *et al.* Mol Cell Endocrinol 2017).

Anhand der Nüchternplasmaglukosekonzentration ist zu erkennen, dass bereits einige Patienten an einem *Diabetes mellitus* Typ 2 oder zumindest einem Prädiabetes erkrankt sind, ohne medikamentös therapiert worden zu sein. Es sind lediglich 14,1 % der Patienten, die anhand der untersuchten Parameter des oGTT keine Hinweise auf eine gestörte Insulintoleranz aufweisen. Bei der Analyse und dem Vergleich der Methoden für die Diagnosestellung des *Diabetes mellitus* Typ 2 ist auffallend, dass 50 % der Patienten, die einen erhöhten Wert für Glc 120 aufweisen, nicht vom pathologischen HOMA-IR-Index ($> 5,0$) erfasst sind. Allerdings sind all diese Patienten bei einem HOMA-IR-Index $>2,5$, was im klinischen Alltag bereits als pathologisch gewertet wird, inkludiert. Aufgrund dieses Ergebnisses ist zu postulieren, dass der HOMA-IR-Index als zusätzlicher Hinweis auf eine Insulinresistenz zu werten ist.

Weiterhin ist zu erkennen, dass die basalen Hormonbestimmungen nicht so informativ sind wie diese unter Belastung. Dies wird auch durch den Konzentrationsanstieg von Insulin über den Zeitverlauf im oGTT verdeutlicht. Diese Konzentrationssprünge und einen 6 fachen Anstieg der Insulinkonzentration innerhalb der ersten Stunde des oGTT weisen bereits auf eine pathologische Stoffwechsellage hin ohne gleichzeitig ein Korrelat in der Glucosekonzentration zu sehen (Jacobeit JW. Limbach Gruppe 2016).

Vorherige Studien präsentierten, dass der *Diabetes mellitus* Typ 2 und auch das metabolische Syndrom signifikant häufiger bei PA Patienten als bei Kontrollgruppen vorkommen und könnten damit das hohe kardiovaskuläre Risiko der in dieser Studie inkludierten PA Patienten erklären (Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015, Wu *et al.* J Hypertens 2017).

Es wird berichtet, dass auch bei 35 % der Patienten, die an PA ohne zusätzlich diagnostizierten *Diabetes mellitus* Typ 2 erkrankten, ein abnormaler oGTT (25 % neu diagnostizierter *Diabetes mellitus* Typ 2, 75 % Prädiabetes) nachweisbar war (Hanslik *et al.* Eur J Endocrinol 2015) und diese ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen (Mulatero *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2013, Saiki *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2020). Eine ähnliche Prävalenz von *Diabetes mellitus* Typ 2 ist auch für das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv nachweisbar. Es stellt sich heraus, dass 41 % eine gestörte Glucosetoleranz in der

4 Diskussion

Auswertung des oGTT (25 % *Diabetes mellitus* Typ 2, 75 % Prädiabetes) aufweisen und sogar 81 % der Patienten weisen eine erhöhte Insulinresistenz bei der Untersuchung des HOMA-IR-Index ($> 2,5$) auf.

Auch in diesem Patientenkollektiv sind das Recycling der Glucose sowie die Natrium- und Wasserretention und der damit einhergehende Bluthochdruck der Patienten kennzeichnend. Die Glucoseresorption erfolgt im proximalen Tubulus (96 %) und zu einem geringen Teil im absteigenden Teil der Henle-Schleife (4 %). In der *Pars convoluta* des proximalen Tubulus erfolgt der Großteil der Resorption über *sodium-glucose-linked transporter 2* (SGLT 2), der eine hohe Resorptionsrate bei geringer Affinität zu Glucose besitzt. In der *Pars recta* erfolgt die Resorption über SGLT 1, der hingegen eine hohe Glucoseaffinität und eine geringe Resorptionsrate aufweist, um die von SGLT 2 nicht erfassten Moleküle zu resorbieren. Bei einer Sättigung der renalen Glucoseresorptionstransporter ist die Nierenschwelle, die bei 180 mg/dl liegt, erreicht, sodass Glucose über den Urin ausgeschieden wird (Gekle *et al.* Thieme 2010).

Bei Patienten mit PA kommt es zur Wasserretention und damit einhergehendem Verdünnungseffekt der vorhandenen Plasmamoleküle. Es wäre möglich, dass die konzentrationsabhängige Nierenschwelle bei diesen Patienten erst zu einem späteren Zeitpunkt beziehungsweise bei höheren Glucosekonzentrationen erreicht wird. Infolgedessen ist zu erklären, dass ein Großteil der Patienten sowohl einen Prädiabetes, als auch eine Insulinresistenz aufweisen. Es wäre interessant zu wissen, inwiefern kardiovaskuläre Ereignisse in Form von Apoplex oder Myokardinfarkt bereits aufgetreten sind und inwiefern sich im zeitlichen Verlauf die Inzidenz des *Diabetes mellitus* Typ 2 und der kardiovaskulären Ereignisse verändert.

Die Ausprägung des ursprünglich beschriebenen Conn Syndroms mit arterieller Hypertonie, metabolischer Alkalose und Hypokaliämie wird nur noch bei 1 % der Hypertoniker nachgewiesen (Conn JW. Arch Intern Med 1961). Heutzutage ist der Symptomkomplex einer Hypokaliämie bei arterieller Hypertonie in 9-37 % deutlich häufiger ausgeprägt (Reincke *et al.* Hypertension 2012). Auch in diesem Patientenkollektiv ist diese Symptomatik nachvollziehbar. Die Mehrheit der untersuchten Gruppe weist eine Hypokaliämie $< 3,7$ mmol/l (81,8 %) und Anzeichen für eine arterielle Hypertonie (SBP > 140 mmHg oder DBP > 90 mmHg) mit 70,7 % auf. Die Blutdruckwerte korrelieren mit den Konzentrationen von Cortisol, was eine

4 Diskussion

mineralokortikoide Wirkung von Cortisol vermuten lässt und die These der Glukokortikoid Co-Sekretion stützt. Weiterhin ist eine positive Korrelation mit Alter, BMI, IA-Aldo, Insulin 0 und Glucose 120 auffallend. Diese genannten Parameter können ebenfalls zu einem erhöhten Blutdruck führen. Im untersuchten Patientenkollektiv liegen diese Faktoren erhöht vor und wirken synergistisch.

Auffallend im Patientenkollektiv ist die ausgeprägte Hypokaliämie. Ältere Studien beweisen, dass niedrige Kaliumkonzentrationen zu einer verminderten Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen führen (Gorden P. Diabetes 1973; Helderman *et al.* Diabetes. 1983; Chatterjee *et al.* Expert Rev Endocrinol Metab 2011) und zu hohen Glucosekonzentrationen sowie der Prävalenz an *Diabetes mellitus* Typ 2 zu erkranken korrelieren (Zillich *et al.* Hypertension 2006; Chatterjee *et al.* Arch Intern Med 2010). Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien eine niedrige Kaliumkonzentration weder in Beziehung zu einer erhöhten *Diabetes mellitus* Typ 2 Prävalenz, noch zu erhöhtem HOMA-IR-Index oder HbA1c Werten gesetzt werden (Ishimori *et al.* Clin Endocrinol 1994; Fallo *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006; Reincke *et al.* Horm Metab Res 2010). In der Analyse der hier vorliegenden Arbeit wurde jedoch eine signifikant inverse Korrelation zwischen Kaliumspiegeln und Glucose 120 ermittelt, sodass eine Hypokaliämie ein erster Faktor für die erhöhte Prävalenz von *Diabetes mellitus* Typ 2 der untersuchten PA Kohorte sein könnte. Weiterhin verdeutlichen die Ergebnisse dieser Studie den Zusammenhang einer Hypokaliämie bei Patienten mit PA sowie die im Alter erhöhten Konzentrationen von Glucose und Aldosteron. Diese analysierten Tendenzen verdeutlichen, dass die Erkrankung PA durch Hypokaliämie gekennzeichnet ist und mit steigenden Glucose- und Insulinkonzentrationen einhergeht. Da der primäre Hyperaldosteronismus durch Natrium- und konsekutiv auch Wasserretention gekennzeichnet ist, verdeutlicht die Hypokaliämie einerseits die vermehrte Kaliumausscheidung durch Aldosteron, andererseits die Verdünnung des Bluts. Im Rahmen der Wasserretention kommt es nicht nur zur Verdünnung von Kalium, sondern auch der weiteren Elektrolyte und Moleküle und somit auch von Glucose (Sondermann *et al.* Int J Mol Sci 2020). Auf Grundlage dieser Annahmen sind die erhöhten Konzentrationen von Glucose und Insulin als deutlich ausgelenkt und pathologisch zu werten.

Diese niedrigen Kaliumkonzentrationen könnten dabei von den erhöhten Glukokortikoidkonzentrationen und der Glukokortikoid Co-Sekretion abhängig sein.

4 Diskussion

PA Patienten weisen eine Überfunktion der Steroidhormonbiosynthese auf, was in einer Glukokortikoid Co-Sekretion resultieren könnte (Willenberg HS. *Horm Metab Res* 2017) – ein Mechanismus, der die erhöhten Glucosekonzentrationen zumindest bei einem Teil der Patienten mit PA erklären könnte (Späth *et al.* *Eur J Endocrinol* 2011).

Die signifikanten Korrelationen zwischen Corticosteron, Cortisol, Cortison sowie den weiteren Steroidhormonen können durch die Verknüpfung der Steroidhormonkonzentrationen im Rahmen der Steroidhormonbiosynthese erklärt werden. In den hier vorliegenden Ergebnissen ist eine inverse Korrelation von DHEA mit dem Alter und der Glucosekonzentration nachweisbar. Diese Analysen deuten an, dass aufgrund des steigenden Alters die Konzentrationen von DHEA sinken und die Glucosekonzentrationen ansteigen. Diese Altersabhängigkeit von DHEA ist am ehesten durch eine erhöhte Cortisolkonzentration erklärbar, was einen relativen Hypercortisolismus verursacht. Durch den negativen Feedbackmechanismus kommt es zu reduzierter Ausschüttung von ACTH. Infolgedessen erfolgt eine geringere 17 α -Hydroxylierung, da dieser Reaktionsschritt der Steroidhormonbiosynthese in besonderer Abhängigkeit von ACTH abläuft (Winzinger *et al.* *Horm Metab Res* 2021).

Die Tendenzen der Konzentrationen von Corticosteron, Aldosteron und Cortisol entlang der Quartile der Glucose 120 Konzentrationen verdeutlichen, dass sich Corticosteron analog zu Cortisol mit ansteigender Tendenz und nicht wie Aldosteron abfallend verhält, obwohl Corticosteron die direkte Vorstufe von Aldosteron ist. Somit könnte die Korrelation zwischen Corticosteron und Cortisol mit den Glucosekonzentrationen bei Patienten, die unter PA leiden, ihren Ursprung in der Co-Produktion von Glukokortikoiden in Aldosteron produzierenden Tumoren haben und weniger auf der generellen Beziehung als chemische Vorstufe zum Aldosteron beruhen.

Bemerkenswert ist die Korrelation zwischen den Reihen der Steroidhormonbiosynthese. Desoxycorticosteron, die Vorstufe von Corticosteron steht in Korrelation zu 11-Desoxycortisol, Cortisol und Cortison, sodass anzunehmen ist, dass bei Patienten mit PA die Steroidhormonbiosynthese möglicherweise umgeleitet wird; vom Progesteron zu Cortisol und Cortison, welches wiederum mit den ausschlaggebenden Markern für die Diagnose *Diabetes mellitus* Typ 2 korreliert (Abb. 2).

4 Diskussion

Es wird diskutiert, dass erhöhte Aldosteronkonzentrationen zu einem Funktionsverlust der β -Zellen des Pankreas führen (Mosso *et al.* Journal of Hypertension 2007; Sowers *et al.* Annals of Internal Medicine 2009; Jin *et al.* Endocrinology 2013) und einen Anstieg der Nüchternplasmagluucose verursachen und somit auch eine erhöhte Expression gluconeogenetischer Enzyme bewirken (Yamashita *et al.* Endocr J 2004). In dieser Studie wurde jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Aldosteron und der Nüchternplasmagluconkonzentration nachgewiesen. Die Enzymaktivitäten der Aldosteronsynthese, wodurch Aldosteron aus Corticosteron gebildet wird und der 11 β -HSD1, das die Umsetzung von Cortison zu Cortisol katalysiert, zeigen Korrelationen zu den Parametern des oGTT. Bei der Aldosteronsynthese liegt eine inverse Korrelation zu den Parametern des oGTT vor, sodass vor allem Corticosteron als Ausgangsprodukt für die Glucosestoffwechsellage entscheidend ist. Die direkte Korrelation zwischen den Parametern des oGTT und der 11 β -HSD1-Aktivität spricht für eine Beteiligung von Cortisol bei der Veränderung des Glucosestoffwechsels. Im Vergleich der Enzymaktivitäten der Aldosteronsynthese und 11 β -HSD1 ist die veränderte diabetogene Stoffwechsellage am ehesten auf Cortisol und die Aktivität der 11 β -HSD1, als auf Aldosteron und die Aktivität der Aldosteronsynthese zurückzuführen. Eine hohe Aktivität der 11 β -HSD1 führt somit zu einer geringeren Konzentration von Cortison, das in dieser Studie negativ mit dem HOMA-IR-Index und positiv mit den Kaliumspiegeln korreliert. Im Gegenzug führt eine niedrige Aktivität des Enzyms zu einer erhöhten Konzentration von Cortison und einem erniedrigten HOMA-IR-Index, also einer verminderten Insulinresistenz. Der Abbau von Cortisol zu Cortison ist somit hinsichtlich der Insulinresistenz günstig, jedoch sinkt mit steigendem Alter die Konversion, was dann die Entstehung einer Glucosestoffwechselstörung begünstigt. Dieses Enzym kommt in der Leber, im Fettgewebe, im Knochen und in der Haut vor. Die entscheidende Aktivität der 11 β -HSD ist auch für den Knochen und die Haut nachgewiesen sowie die im Alter weiterhin hohe Aktivität der 11 β -HSD1 bei gleichzeitig herabgesetzter Funktion der 11 β -HSD2 (Țiganescu *et al.* J Invest Dermatol 2011; Blaschke *et al.* J Steroid Biochem Mol Biol 2021). Es zeichnet sich ein Zusammenhang zwischen der Aktivität der 11 β -HSD1 und 2 mit der Insulinresistenz ab, die schließlich zum *Diabetes mellitus* Typ 2 führt (Shukla *et al.* BMC Endocr Disord 2019).

Diese Daten stehen nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der aldosteronabhängigen Gluconeogenese, sie lassen eher einen weiteren Punkt

4 Diskussion

aufkommen – nämlich die Aktivität der 11 β -HSD (Yamashita *et al.* Endocr J 2004). Auch bei dieser Anzahl an Probanden ist zu erkennen, dass die Aktivität der 11 β -HSD2 im Alter abnimmt und somit die Konzentration von Cortisol ansteigt, was eine diabetogene Stoffwechsellage begünstigt. Diese glucogene Stoffwechsellage im Alter ist durch die gebildeten Quartile in Abbildung 6 veranschaulicht, in der die altersabhängig gesteigerte Insulinkonzentration dargestellt wird sowie eine Steigerung des BMI, das die glucogene Stoffwechsellage nochmals verstärkt. Die Korrelationen zwischen dem bidirektionalen Enzym 11 β -HSD und den Parametern des Glucosemetabolismus, wie beispielsweise alle oGTT Werte und der HOMA-IR-Index unterstreichen die Verknüpfung zwischen dem Glucosemetabolismus, BMI und der Steroidhormonbiosynthese. Des Weiteren ist eine Verbindung zwischen dem Pentosephosphatweg und der Aktivität der 11 β -HSD1 und 2 nachweisbar. Anhand des Gleichgewichts zwischen NADP^+ und NADPH wird der Pentosephosphatweg reguliert, in dessen Abhängigkeit die Reaktion der 11 β -HSD1 ablaufen kann. In diesem Zusammenhang stimuliert der Pentosephosphatweg die Gluconeogenese, die durch gesteigerte Synthese von Cortisol zusätzlich stimuliert wird und somit erhöhte Glucose- und Insulinkonzentrationen hervorbringt. Außerdem kann durch die Korrelation zwischen HOMA-IR-Index und 11 β -HSD abgeleitet werden, dass dieses Enzym hauptsächlich an den pathologisch veränderten Glucosestoffwechselprozessen der Patienten beteiligt ist. Die Aktivität des bidirektionalen Enzyms 11 β -HSD könnte der entscheidende Faktor für die Komorbidität zwischen PA und *Diabetes mellitus* Typ 2 sein. In klinischen Studien werden 11 β -HSD1 Inhibitoren eingesetzt, die unter anderem positive Effekte für das metabolische Syndrom bewirken (Hughes *et al.* Expert Opin Investig Drugs 2008).

Weiterhin postuliert eine kürzlich erschienene Studie, dass die Co-Sekretion von Cortisol ein wichtiger Faktor ist, der mit dem Glucosemetabolismus interagiert (Arlt *et al.* JCI Insight 2017).

Des Weiteren sind auch bei den Enzymaktivitäten der 17 α -Hydroxylase und der 11 β -Hydroxylase Korrelationen zu den Parametern des oGTT und Kalium auffällig. Diese Enzymaktivitäten sind zusätzlich mit einer Insulinresistenz assoziiert. Die Aldosteronsynthese, hat in dem untersuchten Kollektiv eher eine protektive Wirkung in Bezug auf die Entstehung eines *Diabetes mellitus* Typ 2, wobei die Hypokaliämie bei steigender Aktivität des Enzyms umso stärker ausgebildet ist.

4 Diskussion

Insulin stimuliert die Produktion von Androgenen und auch Androstendion. Aufgrund eines verminderten Ansprechens des Gewebes auf Insulin kommt es wiederum zu vermehrter Ausschüttung von Insulin und einem weiteren Überschuss an Androstendion (Marischler, C. Urban & Fischer 2013). Bei der Analyse der Steroidhormonverhältnisse ist ein direkter Zusammenhang zwischen den Parametern des Glucosestoffwechsels, speziell Insulin, und dem Enzym 3 β -HSD, das die Produktion von Androstendion katalysiert, sichtbar, wodurch der Mechanismus des Hyperinsulinismus verstärkt wird. Anhand dieser Enzymaktivität ist zu erkennen, dass die Androstendionproduktion vom Glucosemetabolismus und der Insulinsekretion abhängt, sodass die Produktion durch hohe Insulinkonzentrationen stimuliert wird. Auch zwischen der 11 β -Hydroxylase, das die Synthese von Cortisol und Corticosteron katalysiert, und Androstendion ist eine inverse Korrelation nachweisbar, was ein Hinweis auf die verschobene Synthese zugunsten der Mineralokortikoide und vor allem Glukokortikoide mit reduzierter Syntheseleistung von Androstendion sein könnte. Weiterhin verdeutlichen die Korrelationen dieses Enzyms mit Kalium den Effekt von Corticosteron in der Ausprägung der Erkrankung des PA.

In dieser Studie sind keine signifikanten Korrelationen zwischen den Hybridsteroiden und den Parametern des Glucosestoffwechsels festgestellt worden, sodass diese keinen direkten Einfluss auf den Glucosemetabolismus und die Insulinresistenz zu haben scheinen. Allerdings sind auch hier positive Korrelationen mit dem Blutdruck, sowie negative Korrelationen mit den Kaliumspiegeln nachweisbar. Diese Ergebnisse beweisen, dass erhöhte Konzentrationen der Hybridsteroiden mit einem stark ausgeprägten Krankheitsbild des PA assoziiert sind.

Die Analyse der Mutationstypen ergab keine signifikanten Korrelationen mit den Steroidhormonen oder den Werten des oGTT. Jedoch ist das Vorkommen von *KCNJ5*, einer Mutation des Kaliumkanals, übereinstimmend mit den hier untersuchten Daten mit 19,2 % weltweit am häufigsten aufzufinden (Choi *et al.* Science 2011). In dieser Studie ist bei der vergleichenden Mutationsanalyse auffallend, dass die Mutationen der ATPase (*ATP1A1* und *ATP2B3*) tendenziell eine Glucosestoffwechselstörung im besonderen Maße bedingen. Allerdings ist diese Mutation auch mit einem höheren Alter verbunden, sodass altersabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Glucosestoffwechselstörung mitverantwortlich sein könnten. Auch in der Literatur ist bislang weder ein eindeutiger Zusammenhang

4 Diskussion

zwischen den Mutationen und klinischen Charakteristika, noch der Adenomgröße oder dem Schweregrad der Erkrankung festzustellen (Williams *et al.* Hypertension 2014).

Die Bestimmung und Analyse der dominanten Nebennierenvenen verdeutlicht, dass die Konzentrationen der Steroidhormone und der berechneten Quotienten im Nebennierenvenenblut im Vergleich zum peripher venösen Blut deutlich höher sind. Dieses Ergebnis ist durch ein geringeres Konzentrationsgefälle aufgrund der Nähe zum Entstehungsort erklärbar. Auffallend sind inverse Zusammenhänge zwischen den Steroidhormonkonzentrationen und den Parametern des oGTT im Vergleich zu der Analyse der Parameter aus dem peripheren venösen Blut. In diesem Fall ist von einem schnellen Transport der Steroidhormone ins periphere Blut auszugehen, das zu einer Umkehr der Konzentrationsverhältnisse führt und wiederum mit hohen Glucosekonzentrationen und niedrigen Kaliumspiegeln einhergeht. Für die Ausprägung eines *Diabetes mellitus* Typ 2 sind weniger die Konzentrationen der Steroidhormone am Entstehungsort, sondern vielmehr die im peripher venösen Blut messbaren Hormonkonzentrationen entscheidend. Möglicherweise ist die Korrelationsanalyse der Nebennierenvenen mit den Parametern des Glucosestoffwechsels nicht repräsentativ, da die Konzentrationsbestimmung eine einseitige Momentaufnahme bei einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik darstellt. Somit war bei der Analyse der dominanten Nebennierenvenen die Bestimmung der Enzymaktivitäten ein entscheidender Faktor für die Korrelation zu den Parametern des oGTT und Überprüfung des Zusammenhangs zwischen diesen Parametern. So kann analog zu den Ergebnissen aus dem peripheren venösen Blut der entscheidende Zusammenhang zwischen 11 β -HSD1 Aktivität und dem Glucosemetabolismus, dem Alter und dem Blutdruck nachgewiesen werden. Auch die weitere Analyse der Enzyme 11 β -HSD und 11 β -Hydroxylase in den jeweiligen dominanten Nebennierenvenen verdeutlicht eine durch Cortisol, Corticosteron und Desoxycorticosteron hervorgerufene glucogene Stoffwechsellage. Bei der Analyse der Enzymaktivität der 3 β -HSD ($\frac{\Delta^{4A/dion}}{DHEA}$) in den Nebennierenvenen kann die These der insulinabhängigen Induktion der Androstendionproduktion belegt werden (Marischler, C. Urban & Fischer 2013).

Des Weiteren ist bei der Analyse des Nebennierenvenenbluts hervorzuheben, dass eine inverse Korrelation zwischen dem Hybridsteroid 18-oxo-Cortisol und Glucose besteht, sodass kein diabetogener Effekt von dem ausschließlich bei PA Patienten

4 Diskussion

vorkommenden Hybridsteroid nachweisbar ist. Die erhöhte Produktion der Hybridsteroiden, 18-oxo-Cortisol und 18-OH-Cortisol, steht in Zusammenhang mit Aldosteron und erniedrigten Kaliumspiegeln, was auf den PA als gemeinsame Ursache zurückzuführen ist. Außerdem korrelieren die Hybridsteroiden mit Corticosteron, Cortisol und Cortison, wo eine Edukt-Produkt-Abhängigkeit besteht. Weiterhin korrelieren die Hybridsteroiden mit dem systolischen Blutdruck, das auf eine mögliche mineralokortikoide Wirkung dieser hinweist.

Die Unterschiede zwischen den in den Nebennierenvenen gemessenen Parametern indizieren eine ungleichmäßige Verteilung der Hormonproduktion der rechten und linken Nebenniere. Bei der Durchführung des AVS kann es aufgrund der anatomischen Unterschiede zur „Kontamination“ der Proben mit venösem Nierenblut kommen. Dies würde in der mathematischen Berechnung zu einem fälschlich reduzierten Verhältnis von $\frac{F}{E}$ führen. In den untersuchten Proben scheint das Blut der LAV jedoch nicht stark kontaminiert zu sein, denn dies würde eine höhere proportionale Konversion zu Cortison bedeuten, die nicht nachweisbar war (Abb. 12). Anhand dieser Studie kann belegt werden, dass *Diabetes mellitus* Typ 2 häufig bei Patienten mit PA vorkommt. Es sind sowohl erhöhte Nüchternplasmaglukosekonzentration sichtbar, als auch pathologische Ergebnisse im oGTT und HOMA-IR-Index nachweisbar. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einigen Studien zur Komorbidität von PA und *Diabetes mellitus* Typ 2 (Fallo *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2006; Williams *et al.* Mol Cell Endocrinol 2012; Gerards *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2019).

Die erhöhten Konzentrationen der Glukokortikoide, insbesondere Cortisol und Corticosteron, bei Patienten mit PA sind verantwortlich für die gesteigerte Prävalenz von *Diabetes mellitus* Typ 2. Das derzeit durchgeführte Screening für PA (Aldosteron-Renin-Quotient) sollte um ein Screening für *Diabetes mellitus* Typ 2 (oGTT, HOMA-IR-Index, HbA1c) und regelmäßige Kontrolle ergänzt werden, um die Komorbidität im frühen Verlauf der PA Erkrankung festzustellen und so das sich potenzierende kardiovaskuläre Risiko dieser Erkrankungen zu reduzieren. Möglicherweise kann *Diabetes mellitus* Typ 2 aber auch als Erstmanifestation bei einer noch nicht diagnostizierten vorliegenden Erkrankung mit PA nachgewiesen werden. In diesem Fall sollte bei Patienten mit neu diagnostiziertem *Diabetes mellitus* Typ 2 eine Ursachenforschung erfolgen und zusätzlich der Blutdruck sowie die Kaliumkonzentrationen und der Aldosteron-Renin-Quotient bis hin zu CT

4 Diskussion

Abdomen und der Nebennierenvenenkatheteruntersuchung durchgeführt werden (Chang *et al.* J Clin Med 2018). Gegebenenfalls könnte weiterhin auch bei anamnestischen Auffälligkeiten, wie beispielsweise einer familiären Häufung von APA, weitere Diagnostik erfolgen.

Außerdem sollte eine Beratung erfolgen, sodass die Patienten ihre Aufmerksamkeit für klinische Symptome und Prävention kardiovaskulärer Effekte steigern. Mit Blick auf das Risikoprofil der Patienten ist es entscheidend eine frühe Therapie mit Aldosteron-Antagonisten zu beginnen, um das Voranschreiten von Komorbiditäten bei Patienten mit PA zu limitieren (Quinkler *et al.* Horm Metab Res 2010, Muñoz-Durango *et al.* Int J Mol Sci 2016). Weiterhin bleibt zu beobachten, inwiefern eine Therapie und der Einsatz der 11 β -HSD1 Inhibitoren Einzug in die Therapieempfehlungen erhält (Hughes *et al.* Expert Opin Investig Drugs 2008).

Es wäre interessant zu sehen, ob ein suffizient behandelter PA ausreichend ist, um die Erkrankung *Diabetes mellitus* Typ 2 einzudämmen und die Inzidenz von *Diabetes mellitus* Typ 2 in diesen Patienten zu verringern oder zumindest den Glucosestoffwechsel zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Der primäre Hyperaldosteronismus ist eine Erkrankung der Nebennierenrinde und durch eine exzessive mineralokortikoide Wirkung gekennzeichnet, die in Volumensteigerung, arteriellem Hypertonus, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose mündet. Des Weiteren besteht sowohl ein gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als auch für eine Störung des Glucosestoffwechsels bis hin zur Manifestation eines *Diabetes mellitus* Typ 2, wobei die molekulare Grundlage dieser durch den primären Hyperaldosteronismus bedingten Stoffwechselstörung nicht abschließend geklärt ist.

Um den molekularen Ursprung der Komorbidität zwischen primärem Hyperaldosteronismus und *Diabetes mellitus* Typ 2 zu entschlüsseln, wurden in dieser Studie 78 Patienten mittels oralen Glucosetoleranztests und Steroidhormonanalyse, die mithilfe des Nebennierenvenenkatheters bestimmt wurden, untersucht. Die gemessenen Parameter wurden mittels Spearman in Korrelation gesetzt. Außerdem wurden Quartile gebildet, um Tendenzen darzustellen und Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern zu erkennen.

Der primäre Hyperaldosteronismus ist mit einer erhöhten Prävalenz von *Diabetes mellitus* Typ 2 sowie dem metabolischen Syndrom assoziiert. Ein entscheidender Faktor für die Insulinresistenz ist dabei vielmehr die Aktivität der 11 β -HSD1, die zu hohen Spiegeln von Cortisol führt, anstatt die hohen Aldosteronspiegel selbst. Weiterhin ist die Aktivität der 11 β -HSD2 im Alter abnehmend und somit die Konzentration von Cortisol ansteigend, sodass wiederum eine glucogene Stoffwechsellage begünstigt wird. Ein weiterer Faktor für die glukokortikoide Stoffwechsellage ist die Verbindung zwischen dem Pentosephosphatweg und dem Enzym 11 β -HSD, was auf das gemeinsame Coenzymen NADP⁺/NADPH zurückzuführen ist. Eine gesteigerte Aktivität des Pentosephosphatwegs, der die Gluconeogenese fördert, stimuliert auch die Cortisolsynthese und die Aktivität der 11 β -HSD1, sodass die glucogene Wirkung verstärkt wird.

Die Enzymaktivitäten der Steroidhormonbiosynthese sowohl in den peripheren Venen, als auch in den jeweiligen dominanten Nebennierenvenen weisen auf eine durch Cortisol, Corticosteron und Desoxycorticosteron hervorgerufene glucogene

5 Zusammenfassung

Stoffwechsellage hin, die zu einer Ausprägung eines *Diabetes mellitus* Typ 2 führt. Bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus kommt es durch die Wasserretention zu einem Verdünnungseffekt von Kalium und Glucose. Es ist anzunehmen, dass die konzentrationsabhängige Nierenschwelle bei diesen Patienten erst bei höheren Glucosemengen erreicht wird und sich die Erkrankung *Diabetes mellitus* Typ 2 dadurch laborchemisch später manifestiert. Dies wird auch durch den pathologischen Konzentrationsanstieg von Insulin über den Zeitverlauf im oralen Glucosetoleranztest verdeutlicht, wobei gleichzeitig die Glucosekonzentrationen im Referenzbereich einzuordnen sind. Die Analyse der Funktionstests und die Dynamik der Stoffwechselprozesse verdeutlicht, dass vor allem Hormonbestimmungen unter Belastung eine hohe Aussagekraft haben.

Des Weiteren weist der überwiegende Anteil der Patienten einen Prädiabetes und eine Insulinresistenz auf. Die nachgewiesenen Korrelationen zwischen den Blutdruckwerten, den Parametern des oralen Glucosetoleranztests und Corticosteron belegen die bifunktionale Aktivität des Enzyms – sowohl mineralokortikoid, als auch glukokortikoid.

Im Vergleich zu den positiven Korrelationen zwischen den peripheren Steroidhormonkonzentrationen und den Parametern des oralen Glucosetoleranztests fällt in der Analyse der dominanten Nebennierenvenen eine inverse Korrelation zwischen diesen Parametern auf, das auf einen schnellen Transport der Steroidhormone ins periphere Blut hinweist.

Aufgrund des veränderten Glucosemetabolismus in einem Großteil der Patienten sollte dieser bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus regelmäßig kontrolliert werden. *Vice versa* wäre es ebenso sinnvoll bei Patienten mit *Diabetes mellitus* Typ 2 zu untersuchen, ob eine arterielle Hypertonie, Hypokaliämie oder eine familiäre Belastung mit primärem Hyperaldosteronismus vorliegt, um gegebenenfalls weitere Diagnostik sowie eine spezifische Therapie einzuleiten und Endorganschäden zu limitieren. Zusätzlich benötigen diese Patienten eine Beratung für eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Wahrnehmung klinischer Symptome des *Diabetes mellitus* Typ 2 sowie für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse.

Thesen der Dissertation

1. Die Durchführung von endokrinen Funktionstests, hier am Beispiel des oralen Glucosetoleranztest analysiert, sind besser zur Erkennung von Komorbiditäten des primären Aldosteronismus geeignet als einmalige Blutuntersuchungen. Die Kombination von Parametern erweitert die diagnostische Aussage.
2. Die Mehrzahl der Patienten mit primärem Aldosteronismus entwickelt parallel eine Insulinresistenz, sodass diese Patienten sekundär an *Diabetes mellitus* Typ 2 erkranken.
3. Die gemessenen Werte von Corticosteron korrelieren in der Steroidhormonbiosynthese mit Aldosteron. Seine duale Wirkung als Mineralo- und Glukokortikoid fördert die Insulinresistenz. Erhöhte Aldosteronkonzentrationen selbst führen jedoch nicht zu einem erhöhten Risiko für *Diabetes mellitus* Typ 2.
4. Kalium, als Indikator für einen primären Aldosteronismus, steht in direktem Zusammenhang mit *Diabetes mellitus* Typ 2. Eine Hypokaliämie ist mit einer Insulinresistenz assoziiert. Ein steigender BMI verstärkt sowohl die Insulinresistenz, als auch die Hypokaliämie.
5. Der Symptomkomplex des primären Aldosteronismus hinsichtlich Hypokaliämie und Bluthochdruck ist mit steigendem Alter verstärkt ausgebildet. Dieser Zusammenhang kann auf eine möglicherweise länger bestehende unbehandelte Krankheitsdauer zurückzuführen sein.
6. Das Auftreten einer hochgradigen Insulinresistenz geht mit einer erhöhten Aktivität der 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 1 einher. Die veränderte diabetogene Stoffwechsellage ist am ehesten auf Cortisol und die Aktivität der 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 1, als auf Aldosteron und die Aktivität der Aldosteronsynthese zurückzuführen. Mit steigendem Alter nimmt die Aktivität dieses Enzyms zu, was dann in einer Verstärkung der diabetogenen Stoffwechsellage resultieren könnte.
7. Hybridsteroiden zeigen keine signifikanten Korrelationen mit den Parametern des Glucosestoffwechsels, sodass diese wenig ausschlaggebend für die Cortisol Co-Sekretion sind. Vielmehr übt Cortisol selbst einen direkten Einfluss auf den Glucosemetabolismus und die Insulinresistenz aus.

Literaturverzeichnis

1. Al-Mallah M, Khawaja O, Sinno M, Alzohaili O, Samra AB. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiol J* 2010;17:448-456.
2. Apostolopoulou K, Künzel HE, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Fischer E, Pallauf A, Brand V, Bidlingmaier M, Endres S, Beuschlein F, Reincke M. Gender differences in anxiety and depressive symptoms in patients with primary hyperaldosteronism: a cross-sectional study. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:26-35.
3. Arteaga E, Biglieri EG, Kater CE, Lopez JM & Schambelan M. Aldosterone-producing adrenokortikal carcinoma. Preoperative recognition and course in three cases. *Annals of Internal Medicine* 1984;101:316–321.
4. 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 CH, Deeks JJ, Walch AK, Beuschlein F, Reincke M. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glukokortikoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight* 2017;2: 93136.
5. Balas M, Zosin I, Maser-Gluth C, Hermsen D, Cupisti K, Schott M, Schinner S, Knoefel WT, Scherbaum WA & Willenberg HS. Indicators of mineralokortikoid excess in the evaluation of primary aldosteronism. *Hypertension Research* 2010;33:850–856.
6. Bassett MH, Suzuki T, Sasano H, White PC, Rainey WE. The orphan nuclear receptors NURR1 and NGFIB regulate adrenal aldosterone production. *Mol Endocrinol* 2004; 18:279-290.
7. Bassett MH, White PC, Rainey WE. The regulation of aldosterone synthase expression. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217:67-74.

8. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralokortikoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? *Diabetes* 2013;62:313-319.
9. Blaschke M, Koepp R, Streit F, Beismann J, Manthey G, Seitz MT, Kragl A, Siggelkow H. The rise in expression and activity of 11 β -HSD1 in human mesenchymal progenitor cells induces adipogenesis through increased local cortisol synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021;210:105850.
10. Bollag WB. Regulation of aldosterone synthesis and secretion. *Compr Physiol* 2014;4:1017–1055.
11. Born-Frontsberg E, Reincke M, Beuschlein F & Quinkler M. Tumor size of Conn's adenoma and comorbidities. *Hormone and Metabolic Research* 2009;41:785–788.
12. Bornstein SR, Vaudry H. Paracrine and neuroendocrine regulation of the adrenal gland - basic and clinical aspects. *Horm Metab Res.* 1998;30:292–296.
13. Bruder-Nascimento T, da Silva MA, Tostes RC. The involvement of aldosterone on vascular insulin resistance: implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:1–8.
14. Brunssen C, Hofmann A, Peitzsch M, Frenzel A, Ziegler CG, Brown NF, Weldon SM, Eisenhofer G, Willenberg HS, Bornstein SR, Morawietz H. Impact of Aldosterone Synthase Inhibitor FAD286 on Steroid Hormone Profile in Human Adrenokortikal Cells. *Horm Metab Res* 2017;49:701-706.
15. 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;91:3457-3463.
16. Chang CH, Hu YH, Huang KH, et al. Higher Screening Aldosterone to Renin Ratio in Primary Aldosteronism Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2018;7:360.
17. Chatterjee R, Yeh H-C, Edelman D, Brancati F. Potassium and risk for Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6:665–672.
18. Chatterjee R, Yeh H-C, Shafi T, Selvin E, Anderson C, Pankow JS, Miller E, Brancati F. Serum and Dietary Potassium and Risk for Incident Type 2 Diabetes

- Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med* 2010;170:1745-1751.
19. Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Lifton RP. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011;331:768-772.
 20. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45:3-17.
 21. Conn JW. Aldosteronism and hypertension. Primary aldosteronism versus hypertensive disease with secondary aldosteronism. *Arch Intern Med* 1961;107:813-828.
 22. 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;30:2349-2354.
 23. Dringenberg T, Schwitalla M, Haase M, Scherbaum WA, Willenberg HS. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. *Horm Metab Res* 2013;45:81-85.
 24. Deutz R. Zelluläre Kommunikation – Hormone der Nebennierenrinde. Thieme 2012;3:588-600.
 25. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. StatPearls Publishing 2020.
 26. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adipocytes secrete mineralokortikoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:14211-14216.
 27. 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* 2003;26:3160-3167.
 28. 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;91:454–459.
 29. Fallo F, Pilon C, Urbanet R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome.

- Horm Metab Res 2012;44:208–214.
30. 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;98:2513–2520.
 31. Funder JW. Aldosterone and Mineralokortikoid Receptors-Physiology and Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2017;18:1032.
 32. Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A, Markwardt F, Klöcker N, Baumann R, Marti H. Taschenlehrbuch Physiologie. Thieme 2010;1:372-373.
 33. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglukokortikoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3117-3123.
 34. 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;104:3192-3202.
 35. Gláz E, Rácz K, Varga I, Kiss R, Sergev O, Fútó L, Szécsény A, Schaff Z. Atrial natriuretic peptide directly inhibits corticosteroid biosynthesis in human aldosterone-producing adenoma. *Acta Med Hung* 1988;45:377-386.
 36. 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;25:177–186.
 37. 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;18:283-286.
 38. Gorden P. Glucose intolerance with hypokalemia: Failure of short-term potassium depletion in normal subjects to reproduce the glucose and insulin abnormalities of clinical hypokalemia. *Diabetes* 1973;22:544–551.
 39. 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

- Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol* 2015;173:665–675.
40. Helderma JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shockey D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32:106–111.
 41. Hughes KA, Webster SP, Walker BR. 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11beta-HSD1) inhibitors in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:481-496.
 42. Hu Y, Liu W, Zhang J, Su X. Clinical characteristics of primary aldosteronism in newly diagnosed diabetes mellitus with hypertensive patients. *J Cent S Univ Med Sci.* 2020;45:923-928.
 43. Ishimori M, Takeda N, Okumura S, Murai T, Inouye H, Yasuda K. Increased insulin sensitivity in patients with aldosterone producing adenoma. *Clin Endocrinol* 1994;41:433-438.
 44. Jacobeit JW. Limbach Gruppe https://www.limbachgruppe.com/fileadmin/downloads/Arztinformationen/LaborFunktionstest/oGTT_TEST_mit_Insulin.pdf 2016
 45. Jin HM, Zhou DC, Gu HF, Qiao QY, Fu SK, Liu XL, Pan Y. Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic b-cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db mice and insulin-producing MIN6 cells. *Endocrinology* 2013;154:4068-4077.
 46. Kasperlik-Zaluska AA, Otto M, Cichocki A, Roslonowska E, Słowińska-Szrednicka J, Jeske W. Incidentally discovered adrenal tumors: a lesson from observation of 1,444 patients. *Horm Metab Res* 2008;40:338-141.
 47. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens.* 2011;24:1164-1180.
 48. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glukokortikoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992;355:262-265.

49. Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca²⁺ channels in angiotensin II and K⁺ stimulated aldosterone secretion. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 175:157-171.
50. Luther JM. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids* 2014;91:54-60.
51. Marciniak A, Nawrocka-Rutkowska J, Brodowska A, Sienkiewicz R, Szydłowska I, Starczewski A. Leptin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome before and after met-formin treatment depending on insulin resistance, body mass index and androgen concentrations-introductory report. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47:323-328.
52. Marischler, C. BASICS Endokrinologie. Nebenniere – adrenale Hyperandrogenämie. Urban & Fischer 2013;2:8-15.
53. 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;53:605-610.
54. Matthews DR, Hosker JP, Rudenksi AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
55. Megha R, Wehrle CJ, Kashyap S, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Adrenal Glands (Suprarenal Glands). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020.
56. Mirabito Colafello KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res* 2019;186:107680.
57. 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; 45:1243-1248.
58. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:41-45.

59. Moors M, Williams TA, Deinum J, Eisenhofer G, Reincke M, Lenders JW. Steroid hormone production in patients with aldosterone producing adenomas. *Horm Metab Res* 2015;47:967-972.
60. Morimoto R, Omata K, Ito S, Satoh F. Progress in the Management of Primary Aldosteronism. *Am J Hypertens* 2018;31:522-531.
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;25:2125-2130.
62. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, Kalergis AM. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17:797.
63. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, Crudo V, Burrello J, Milan A, Rabbia F, Veglio F. Longterm cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4826-4833.
64. Nakajima Y, Okamura T, Horiguchi K, Gohko T, Miyamoto T, Satoh T, Ozawa A, Ishii S, Yamada E, Hashimoto K, Okada S, Takata D, Horiguchi J, Yamada M. GNAS mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas. *Endocr J.* 2016;63:199-204.
65. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM; Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1748.
66. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, Kuriharal, Itoh H, Umakoshi H, Tsuiki M, Ichijo T, Katabami T, Tanaka Y, Wada N, Shibayama Y,

- Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yoneda T, Hashimoto S, Yanase T, Suzuki T, Kawamura T, Tabara Y, Naruse M, Nagahama S, Group JS. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension* 2018;71:530-537.
67. Paramonova I, Haase M, Mülders-Opgenoorth B, Ansurudeen-Rafi I, Bornstein SR, Papewalls C, Schinner S, Schott M, Scherbaum WA, Willenberg HS; The effects of the endothelium on adrenal steroidogenesis and growth are mainly mediated by proteins other than endothelin-1. *Horm Metab Res* 2010;42:840-845.
68. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
69. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
70. Peitzsch M, Dekkers T, Haase M, Sweep FC, Quack I, Antoch G, Siegert G, Lenders JW, Deinum J, Willenberg HS, Eisenhofer G. An LC-MS/MS method for steroid profiling during adrenal venous sampling for investigation of primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;145:75-84.
71. Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2010;42:429-434.
72. Rácz K, Fehér J, Csomós G, Varga I, Kiss R, Gláz E. An antioxidant drug, silibinin, modulates steroid secretion in human pathological adrenokortikal cells. *J Endocrinol* 1990;124:341-345.
73. Reincke M, Meisinger C, Holle R, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Seissler J. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's registry. *Horm Metab Res* 2010;42:435-

- 439.
74. Reincke M, Beuschlein F, Menig G, Hofmockel G, Arlt W, Lehmann R, Karl M, Allolio B. Localization and expression of adrenokortikotropic hormone receptor mRNA in normal and neoplastic human adrenal cortex. *J Endocrinol* 1998;156:415-423.
 75. 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 Kroner-Fresenius-Hyperaldosteronism R. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension* 2012; 60:618-624.
 76. Remde H, Hanslik G, Rayes N, Quinkler M. Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res* 2015;47:987-993.
 77. Report of a WHO Study Group: Diabetes mellitus. WHO Technical Report Series 1985;727:9-25.
 78. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, Investigators PS. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2293-2300.
 79. Rossi GP. Does primary aldosteronism exist in normotensive and mildly hypertensive patients, and should we look for it? *Hypertens Res.* 2011 Jan;34:43-46.
 80. Saiki A, Otsuki M, Tamada D, Kitamura T, Shimomura I, Kurihara I, Ichijo T, Takeda Y, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Yanase T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Yoshimoto T, Okamoto R, Takahashi K, Kobayashi H, Tamura K, Kamemura K, Yamamoto K, Izawa S, Kakutani M, Yamada M, Tanabe A, Naruse M. Diabetes Mellitus Itself Increases Cardio-Cerebrovascular Risk and Renal Complications in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:177.
 81. Salcuni AS, Palmieri S, Carnevale V, Morelli V, Battista C, Guarnieri V, Guglielmi G, Desina G, Eller-Vainicher C, Beck-Peccoz P, Scillitani A, Chiodini I. Bone

- involvement in aldosteronism. *J Bone Miner Res* 2012;22:17-2222.
82. Schinner S, Willenberg HS, Schott M, Scherbaum WA. Pathophysiological aspects of Wnt-signaling in endocrine disease. *Eur J Endocrinol* 2009;160:731-737.
 83. Scholl, U. Primärer Hyperaldosteronismus. *Pathologe* 2019;40:369-372.
 84. Schwafertz C, Schinner S, Kühn MC, Haase M, Asmus A, Mülders-Opgenoorth B, Ansurudeen I, Hornsby PJ, Morawietz H, Oetjen E, Schott M, Willenberg HS. Endothelial cells regulate β -catenin activity in adrenocortical cells via secretion of basic fibroblast growth factor. *Mol Cell Endocrinol* 2017;441:108-115.
 85. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-340.
 86. Selye H. Stress without distress. *Brux Med* 1976;56:205-210.
 87. Słapa RZ, Jakubowski WS, Dobruch-Sobczak K, Kasperlik-Zaluska AA. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason* 2015;15:377-387.
 88. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:257-263.
 89. Shukla R, Basu AK, Mandal B, Mukhopadhyay P, Maity A, Chakraborty S, Devrabhai PK. 11β Hydroxysteroid dehydrogenase - 1 activity in type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19:15.
 90. Sindelka G, Widimský J, Haas T, Prázný M, Hilgertová J, Skrha J. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:21-25.
 91. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prázný M, Widimský J, Cibula D, Svacina S. 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* 2004;89:135-141.
92. Sondermann M, Holecki M, Kirsch AM, Bastian M, Fischer DC, Willenberg HS. Diabetes Mellitus and Hypertension-A Case of Sugar and Salt? *Int J Mol Sci*. 2020;21:5200.
 93. Sonino N, Tomba E, Genesio ML, Bertello C, Mulatero P, Veglio F, Fava GA, Fallo F. Psychological assessment of primary aldosteronism: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:878-883.
 94. Sowers JR, Whaley-Connell A & Epstein M. Narrative review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Annals of Internal Medicine* 2009;150:776-783.
 95. Spät A, Hunyady L, Szanda G. Signaling Interactions in the Adrenal Cortex. *Front Endocrinol* 2016;7:17.
 96. Späth 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;164:447-455.
 97. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm*. 1999;57:249-324.
 98. Stincone A, Prigione A, Cramer T, Wamelink MM, Campbell K, Cheung E, Olin-Sandoval V, Grüning NM, Krüger A, Tauqeer Alam M, Keller MA, Breitenbach M, Brindle KM, Rabinowitz JD, Ralser M. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2015;90:927-963.
 99. Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Gordon RD. Cortisol production by aldosterone-producing adenomas in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:292-295.
 100. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon R D, Ward G, Cowley D, Marwick T H. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5070-5076
 101. Štrauch B, Widimský Jr J, Šindelka G, Škrha J. Does the treatment of primary hyperaldosteronism influence glucose tolerance. *Physiol Res* 2003;52:503-506.

102. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966;95:1109-1119.
103. Swulius MT, Waxham MN. Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinases. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:2637-2657.
104. Tiganescu A, Walker EA, Hardy RS, Mayes AE, Stewart PM. Localization, age- and site-dependent expression, and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skin. *J Invest Dermatol* 2011;131:30-36.
105. Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, Huggard PR, Taymans SE, Stowasser M, Chrousos GP, Stratakis CA. Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3214-3218.
106. Tönnies T, Rathmann W. Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes* 2021:10-18.
107. Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto-Umakoshi M, Takeda Y, Takashi Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ashida K, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yanase T, Hashimoto S, Yamada M, Yoshikawa Y, Kai T, Suzuki T, Kawamura T, Naruse M. Correlation Between Lateralization Index of Adrenal Venous Sampling and Standardized Outcome in Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc.* 2018 May 24;2:893-902.
108. Urbanet R, Pilon C, Calcagno A, Peschechera A, Hubert EL, Giacchetti G, Gomez-Sanchez C, Mulatero P, Toffanin M, Sonino N, Zennaro MC, Giorgino F, Vettor R, Fallo F. Analysis of insulin sensitivity in adipose tissue of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4037-4042.
109. Vaduva P, Bonnet F, Bertherat J. Molecular Basis of Primary Aldosteronism and Adrenal Cushing Syndrome. *J Endocr Soc.* 2020;4:bvaa075.
110. Wedatilake YN, Scanlon MJ, Barnes SC. The clinical utility of two renin mass methods detect primary hyperaldosteronism compared with renin activity. *Ann Clin Biochem* 2011;48:256-262.

111. Willenberg HS, Ansurudeen I, Schebesta K, Haase M, Wess B, Schinner S, Raffel A, Schott M, Scherbaum WA. The endothelium secretes interleukin-6 (IL-6) and induces IL-6 and aldosterone generation by adrenocortical cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116 Suppl 1:70-74.
112. Willenberg HS, Schinner S, Ansurudeen I. New mechanisms to control aldosterone synthesis. *Horm Metab Res* 2008;40:435-441.
113. Willenberg HS, Kolentini C, Quinkler M, Cupisti K, Krausch M, Schott M & Scherbaum WA. The serum sodium to urinary sodium to (serum potassium)² to urinary potassium (SUSPPUP) ratio in patients with primary aldosteronism. *European Journal of Clinical Investigation* 2009;39:43-50.
114. Willenberg HS, Späth M, Maser-Gluth C, Engers R, Anlauf M, Dekomien G, Schott M, Schinner S, Cupisti K, Scherbaum WA. Sporadic solitary aldosterone- and cortisol-co-secreting adenomas: endocrine, histological and genetic findings in a subtype of primary aldosteronism. *Hypertens Res* 2010;33:467-472.
115. Willenberg HS. Many channels lead to aldosterone. *EBioMedicine* 2016;13:15-16.
116. Willenberg HS, Bornstein SR. *Adrenal Cortex; Development, Anatomy, Physiology*. Endotext 2017.
117. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF, Jr., Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M, Primary Aldosteronism Surgery Outcome i. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:689-699.
118. Williams TA, Monticone S, Schack VR, Stindl J, Burrello J, Buffolo F, Annaratone L, Castellano I, Beuschlein F, Reincke M, Lucatello B, Ronconi V, Fallo F, Bernini G, Maccario M, Giacchetti G, Veglio F, Warth R, Vilsen B, Mulatero P Somatic ATP1A1, ATP2B3, and KCNJ5 mutations in aldosterone-producing adenomas. *Hypertension* 2014;63:188-195.
119. 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. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355:162-168.
120. Williams TA, Reincke M Management of endocrine disease: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the endocrine society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol* 2018;179:19-29.
121. Winzinger EP, Jandikova H, Haase M, Knauerhase A, Winzinger T, Schott M, Willenberg HS. DHEAS and Differential Blood Counts as Indirect Signs of Glucocorticoid Excess in Adrenal Non-Producing Adenomas. *Horm Metab Res.* 2021;8:512-519.
122. Wright N, Burns B Anatomy, Abdomen and Pelvis, Posterior Abdominal Wall Arteries. StatPearls Publishing 2020.
123. Wu VC, Chueh SJ, Chen L, Chang CH, Hu YH, Lin YH, Wu KD, Yang WS; TAIPAI Study Group. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism: a population study over 5 years. *J Hypertens* 2017;35:1698-1708.
124. Wu VC, Yang SY, Lin JW, Cheng BW, Kuo CC, Tsai CT, Chu TS, Huang KH, Wang SM, Lin YH, Chiang CK, Chang HW, Lin CY, Lin LY, Chiu JS, Hu FC, Chueh SC, Ho YL, Liu KL, Lin SL, Yen RF, Wu KD; TAIPAI Study Group. Kidney impairment in primary aldosteronism. *Clin Chim Acta* 2011;412:1319-1325.
125. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006;48:219-224.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACE	Angiotensin <i>Converting Enzyme</i>
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
Aldo	Aldosteron (Massenspektrometrie)
ANP	atriales natriuretisches Peptid
APA	Aldosteron produzierendes Adenom
AVS	englische Abkürzung für Nebennierenvenenkatheter
B	Corticosteron
B/DOC	Verhältnis aus Corticosteron zu Desoxycorticosteron
BMI	Body Mass Index
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAMK	Calmodulinkinase
CREB	cAMP response element binding protein
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CYP	Cytochrom P450
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DBP	diastolischer Blutdruck
dLAV	dominante linke Nebennierenvene
DOC	Desoxycorticosteron
E	Cortison
F	Cortisol
F/E	Verhältnis aus Cortisol und Cortison
FSH	follikelstimulierendes Hormon
H ⁺	Wasserstoff
HOMA-IR-Index	Homeostasis model assessment insulin resistance Index
HSD11B1	11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 1
HSD11B2	11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase 2
IA-Aldo	Immunoassay – Aldosteron
K	Kalium
LAV	englische Abkürzung für linke Nebennierenvene
LDL	low density lipoprotein
LH	luteinisierendes Hormon
Na ⁺	Natrium
NH ⁴⁺	Ammonium
NGFIB	nerve growth factor induced clone B
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
oGTT 0	oraler Glucosetoleranztest bei Start
oGTT 60	oraler Glucosetoleranztest nach 60 min
oGTT 120	oraler Glucosetoleranztest nach 120 min
PA	Primärer Aldosteronismus
PKA	Proteinkinase A
PLC	Phospholipase C
POMC	Proopiomelanocortin

Preg	Pregnenolon
Prog	Progesteron
pV	peripher venöses Blut
RAAS	Renin - Angiotensin - Aldosteron - System
RAV	englische Abkürzung für rechte Nebennierenvene
SBP	systolischer Blutdruck
SCP	sterol carrier protein
SGLT	sodium-glucose-linked transporter
StAR	steroidogenic acute regulatory protein
V.	Vena
zF	Zona fasciculata
zG	Zona glomerulosa
zR	Zona reticularis
$\Delta 4A'$ dion	Androstendion
3 β -HSD	3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase
11 β -HSD	11 β - Hydroxysteroiddehydrogenase
11 S	11-Desoxycortisol
17 OH-Prog	17-Hydroxy-Progesteron
18 oxoF	18-oxo-Cortisol
18 OHF	18-Hydroxy-Cortisol
21 S	21-Desoxycortisol

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Abbildung 2: Steroidhormonbiosynthese

Abbildung 3: Konversion von Cortison (E) und Cortisol (F)

Abbildung 4: Pentosephosphatweg und 11 β -HSD1

Abbildung 5: Schematische Darstellung der Signalkaskaden für die Entstehung von Aldosteron und Cortisol

Abbildung 6: Parameter in Abhängigkeit von den Quartilen des Alters

Abbildung 7: Parameter in Abhängigkeit von den Quartilen des BMI

Abbildung 8: Parameter in Abhängigkeit von den Quartilen der Nüchternglucosekonzentration

Abbildung 9: Parameter in Abhängigkeit der Quartilen von Glucose 120

Abbildung 10: Parameter in Abhängigkeit der Quartilen von HOMA-IR-Index

Abbildung 11: Parameter in Abhängigkeit der Quartilen von Kalium

Abbildung 12: $\frac{F}{E}$ korreliert mit dem Selectivity Index

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und laborchemische Parameter der Patienten

Tabelle 2: Vergleichende Mutationsanalyse

Tabelle 3: Spearman Korrelationen zwischen den Steroidhormonkonzentrationen der Patienten

Tabelle 4: Spearman Korrelationen zwischen oGTT, biochemischen Ergebnissen und klinischen Charakteristika der Patienten

Tabelle 5: Quartile des Glucosestoffwechsels, der klinischen Charakteristika und der laborchemischen Ergebnisse mit abhängigen Parametern

Tabelle 6: Laborchemische Charakteristika der Patienten aus dem Nebennierenvenenkatheter

Tabelle 7: dLAV Korrelation mit oGTT, Alter, SBP

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Professor Dr. Willenberg bedanken, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Vielen Dank für das Vertrauen, die aufgebrauchte Zeit und die Hilfsbereitschaft bei zahlreichen anregenden Gesprächen, die mich stets motiviert und erneut für das Thema begeistert haben.

Ferner danke ich Dr. Mirko Peitzsch, Professor Dr. Marcus Quinkler, Dr. Christian Adolf, Professor Dr. Felix Beuschlein, Professor Dr. Martin Reincke und Professor Dr. Graeme Eisenhofer für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit. Ein besonderer Dank geht an Professor Dr. Richard Auchus für die aufschlussreiche Diskussion über die CYP17A1 Aktivität.

Persönlicher Dank geht an Johannes Wurm für die Unterstützung, mehrfache Durchsicht und kritische Betrachtung dieser Arbeit. Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Opa, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht und mich während der Bearbeitung meiner Dissertation moralisch unterstützt haben.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock, den

01.12.2021

.....
(Abgabedatum)

.....
(Vollständige Unterschrift)

Lebenslauf

Kathrin Tannhäuser
28.12.1992 in Bocholt

Berufliche Laufbahn

Seit 04/2020 Assistenzärztin für Anästhesie und Intensivmedizin im
Klinikum Südstadt Rostock

Ausbildung

10/2012-03/2020 Studium Humanmedizin an der Universität Rostock

2016-2021 Promotion in der Sektion Endokrinologie und
Stoffwechselkrankheiten unter Leitung von
Prof. Dr. med. H. S. Willenberg mit dem Thema

07/2017 Teilnahme am 5. PIPA Meeting (Progress in Primary
Aldosteronism) in München und Posterpräsentation

09/2003-07/2012 Bischöfliches St. Josef Gymnasium
Allgemeine Hochschulreife

Praktika

07/2019-10/2019 **Praktisches Jahr Chirurgie** Uniklinikum Rostock

03/2019-06/2019 **Praktisches Jahr Innere Medizin** Uniklinikum Rostock

11/2018-03/2019 **Praktisches Jahr Anästhesie** Klinikum Westmünsterland

02/2018-03/2018 **Famulatur Chirurgie** Holger Finze

07/2017-08/2017 **Famulatur Anästhesie** Klinikum Westmünsterland

08/2016-08/2016 **Famulatur Pneumologie** Uniklinikum Rostock

03/2016-03/2016 **Famulatur Neurologie** Uniklinikum Rostock

02/2016-02/2016 **Famulatur Angiologie** Klinikum Süd Rostock

09/2015-09/2015 **Famulatur Kardiologie** Dres. Eckard und Holzhausen

08/2015-09/2015 **Famulatur Diabetologie** Dr. Stephan Arndt

Rostock, 01.12.2021