

Erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und Stoffwechselstörungen bei Nebennierenfunktionsstörungen

■ Grundlagen

In den Nebennieren werden lebenswichtige Hormone wie Cortisol und Katecholamine produziert, die bei Stress vermehrt ausgeschüttet werden. Ein ausgeglichener Cortisolhaushalt ist aber auch in Ruhe überlebenswichtig. Ein weiteres Hormon, das Aldosteron, spielt eine zentrale Rolle bei der Blutdruckregulation.

Nebennierenfunktionsstörungen entstehen vor allem auf dem Boden einer Überfunktion oder Unterfunktion der Nebennieren, das heißt, die betroffenen Hormone werden übermäßig oder nicht ausreichend produziert. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf den Stoffwechsel und das Risiko für die Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen. Aber auch vermeintlich stoffwechselinaktive Prozesse, wie die häufig anzutreffenden sogenannten hormoninaktiven Tumore der Nebenniere, die keine Hormone bilden, können einen ungünstigen Einfluss auf den Stoffwechsel und die damit verbundenen Folgen haben. Studien an Verstorbenen haben gezeigt, dass bei 1–8,7 % der Bevölkerung Nebennierenraumforderungen vorliegen, wobei die Häufigkeit mit steigendem Lebensalter zunimmt. Dabei handelt es sich überwiegend um gutartige Nebennierenadenome (80–85 %), also Nebennierengeschwulste, und etwa 40–70 % dieser Nebennierenadenome sind hormoninaktiv. Dennoch zeigen Daten, dass auch diese Patienten sehr häufig eine Störung des Zuckerstoffwech-

sels in Form einer sogenannten Insulinresistenz aufweisen. Dabei wirkt das blutzuckersenkende Insulin nicht so gut an den Zellen, sodass es zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommen kann. Die Insulinresistenz nimmt mit der Größe des Adenoms zu (*Athanasouli et al. 2021; Papanastasiou et al. 2016*).

■ Cushing

Gutartige Cortisol produzierende Adenome der Nebenniere (adrenales Cushing-Syndrom) machen etwa 1–4 % aller zufällig entdeckten Nebennierentumore aus. Sie haben erhebliche Auswirkungen auf den Metabolismus, also den Stoffwechsel, und sind klinisch u. a. mit einer stammbetonten Adipositas/Fettleibigkeit (90 %), gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus (85 %) sowie einem Bluthochdruck (sogenannte arterielle Hypertonie) (80 %) verbunden. Die zweithäufigste Gruppe der Adenome nach den hormoninaktiven Adenomen sind sogenannte MACS, die eine milde autonome Cortisolausschüttung aufweisen. Sie haben einen Anteil von etwa 20–50 % der Adenome. Kennzeichnend für diese MACS ist, dass keine klinischen Symptome vorliegen, aber in einem Unterdrückungstest mit Dexamethason erhöhte Cortisolspiegel ($> 1.8 \mu\text{g/d}$) nachweisbar sind. Bei diesen Adenomen ist es wichtig, die Patienten auf möglicherweise mit Cortisol verbundene Begleiterkrankungen wie z. B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und auch Osteoporose zu untersuchen.



PD Dr. med. Dr. jur. Birgit Harbeck

Handelt es sich eindeutig um gutartige hormoninaktive Adenome, kann auf weitere therapeutische Maßnahmen und eine weitere Verlaufskontrolle verzichtet werden. Hormonaktive Adenome, die durch ihre Cortisolproduktion zu einem manifesten, also klinisch sichtbaren Cushing-Syndrom führen, müssen chirurgisch entfernt werden, um die schädlichen Folgen eines Hormonexzesses zu mildern. Im Falle relevanter Begleiterkrankungen kann auch bei MACS eine operative Entfernung erwogen werden.

■ Conn-Syndrom und Phäochromozytom

Der primäre Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) stellt die häufigste Ursache eines erhöhten Blutdrucks durch eine organische Grunderkrankung dar und betrifft bis zu 13 % aller Patienten mit einem Bluthochdruck. Der überhöhte Aldosteronspiegel führt zu einer nur sehr schwer therapierbaren Blutdruckerhöhung und Linksherzvergrößerung, zusätzlich jedoch auch zu metabolischen Veränderungen wie einem metabolischen Syndrom, Insulinresistenz

bis hin zu Diabetes mellitus Typ 2 (Hanslik et al. 2015), wobei hier die genauen funktionalen Zusammenhänge noch nicht abschließend geklärt sind.

Zudem sind auch Fettstoffwechselstörungen im Anschluss an eine Nebennierenentfernung bei Aldosteron-produzierendem Adenom zu beobachten (Adolf et al. 2016). Diese metabolischen Veränderungen tragen mutmaßlich zu dem erhöhten Herz-Kreislauf- und Gefäß-Risiko bei, dass gegenüber einer sogenannten essenziellen Hypertonie, also einem Bluthochdruck, der nicht auf eine Grunderkrankung zurückgeführt werden kann, deutlich gesteigert ist (Byrd et al. 2018; Hundemer et al. 2018). Die wichtigsten Subtypen sind das aldosteronproduzierende Adenom (ca. 30 % der Fälle) und die beidseitige Nebennierenvergrößerung (ca. 70 % der Fälle). Je nach zugrunde liegender Ursache sollte im Falle eines hormonaktiven Adenoms (einseitige Aldosteron-Mehrausschüttung) dieses chirurgisch entfernt werden oder bei einer Nebennierenvergrößerung (beidseitige Aldosteron-Mehrausschüttung) die Therapie mit einem Aldosteron-Rezeptor-Hemmer begonnen werden.

Ein weiterer hormonaktiver Nebennierentumor ist das Phäochromozytom. Hier werden vermehrte Stresshormone (sogenannte Katecholamine) freigesetzt. Mögliche Symptome sind Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen (Tachykardie/Herzrasen), vermehrtes Schwitzen und eine Erhöhung des Blutzuckers. Eine Operation ist die gebotene Therapie.

■ Primäre Nebenniereninsuffizienz

Während die zuletzt beschriebenen Erkrankungen mit einer Überfunk-

tion der Nebenniere verbunden sind, handelt es sich bei der seltenen primären Nebenniereninsuffizienz (Häufigkeit 100–140 Fälle pro 1 Mio. Einwohner) um eine potenziell lebensgefährdende Erkrankung, bei der es meist durch Autoimmunprozesse zu einem Mangel an Cortisol und Aldosteron kommt. Da die normale Cortisolausschüttung bei Gesunden einer Tagesrhythmik folgt, besteht die Herausforderung in einer der natürlichen Ausschüttung angepassten Cortisolersatztherapie. Die bisher übliche Therapie besteht aus der Gabe von kurz wirksamen Hydrocortison, das jedoch diese Tagesrhythmik nur unzureichend imitieren kann. Damit kann es zu Phasen der Über- oder Untersubstitution kommen. Beide sind für den Körper schädlich. Die zeitweilige Übersubstitution begünstigt die bekannten Folgen eines Hypercortisolismus, also eines Überschusses an Cortisol, wie Adipositas, Störungen des Blutzuckerstoffwechsels, Blutdruckerhöhung und Fettstoffwechselstörungen. Aber auch die langen Phasen der Unterversorgung tragen vermutlich durch erhöhte Entzündungsstoffe zu dem bekannten gesteigerten kardio- und zerebrovaskulären, das heißt auf das Herz-Kreislauf-System und den Blutkreislauf des Gehirns bezogenem Risiko bei. Neuere retardierte Präparate, also Hydrocortisonpräparate mit längerer Wirkdauer, haben das Ziel, die natürlichen Tagesschwankungen besser nachzuzeichnen. Erste Daten deuten auf eine Verbesserung der Stoffwechsellage hin mit positivem Einfluss auf Gewicht und Insulinempfindlichkeit (Guarnotta et al. 2018).

■ Fazit

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Nebennierenfunktionsstörungen mit einem hohen kardiometabolischen (Herz-Kreislauf/Stoff-

wechsel) Risiko behaftet sind. Bei der Therapie dieser Erkrankungen sollten etwaige metabolische Auswirkungen und ihre Effekte auf das Herz-Kreislauf-System im Blick behalten werden.

PD Dr. med. Dr. jur. Birgit Harbeck
Amedes Experts
Mönckebergstraße 10
20095 Hamburg
(ab Februar Endokrinologikum Kiel)
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
UKE Hamburg

Die Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorhanden sind.

Literatur:

Athanasouli F, Georgiopoulos G, Asonitis N et al. Nonfunctional adrenal adenomas and impaired glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2021;74:50-60.

Papanastasiou L, Alexandraki K, Androulakis I et al. Concomitant alterations of metabolic parameters, cardiovascular risk factors and altered cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas during prolonged follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:488-498

Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2023;189:G1-G42

Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A et al. 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

Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:51-59

Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary Aldosteronism: Practical Approach to Diagnosis and Management. *Circulation*. 2018;138:823-835

Adolf C, Asbach E, Dietz AS et al. Worsening of lipid metabolism after successful treatment of primary aldosteronism. *Endocrine* 2016;54:198-20

Guarnotta V, Ciresi A, Pillitteri G et al. Improved insulin sensitivity and secretion in prediabetic patients with adrenal insufficiency on dual-release hydrocortisone treatment: a 36-month retrospective analysis. *Clin Endocrinol* 2018;88:665-672