

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke
und der endokrinologischen Ambulanz des Max-Planck-Instituts
für Psychiatrie in München
Direktorin: Prof. Dr. Dr. Elisabeth Binder

**Die Prävalenz des metabolischen Syndroms sowie
Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen
Syndroms bei Akromegalie-Patienten –
eine retrospektive, nicht-interventionelle, bizen-
trische Kohortenstudie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Xenia Alessandra Hipp

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Günter K. Stalla

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Alexander Bartelt
Prof. Dr. Susanna M. Hofmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Anastasia Athanasoulia-Kaspar

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	5
Abstract	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung	12
1.1 Akromegalie	12
1.1.1 Definition der Akromegalie.....	12
1.1.2 Terminologie und Geschichte der Akromegalie.....	12
1.1.3 Epidemiologie der Akromegalie	14
1.1.4 Klinik der Akromegalie	15
1.1.5 Diagnostik der Akromegalie	24
1.1.6 Therapie der Akromegalie	25
1.2 Metabolisches Syndrom	30
1.2.1 Definition des metabolischen Syndroms.....	30
1.2.2 Epidemiologie des metabolischen Syndroms	32
1.3 Zielsetzung	34
2. Material und Methoden	35
2.1 Studiendesign	35
2.1.1 Ethikvotum	35
2.2 Patientenkollektiv	36
2.3 Erhebung der Patientendaten	37
2.3.1 Biochemische Kontrolle	38
2.3.2 Parameter des metabolischen Syndroms.....	39
2.4 Datenverarbeitung und statistische Analyse.....	40
2.4.1 Klinische- und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms.....	40
2.4.2 Mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms	41
2.4.3 Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Akromegalie-Patienten	41
2.4.4 Umgang mit fehlenden Daten	41
3. Ergebnisse	42
3.1 Demographische und krankheitsspezifische Merkmale der akromegalen Studiengruppe	42
3.1.1 Krankheitsspezifische Parameter bei EV.....	42
3.1.2 Krankheitsspezifische Parameter bei WV.....	44

3.2	Klinische – und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms.....	46
3.2.1	Vergleich aller akromegalen Patienten bei EV vs. WV	46
3.2.2	Vergleich biochemisch kontrollierter Patienten bei EV vs. WV	47
3.2.3	Vergleich biochemisch unkontrollierter Patienten bei EV vs. WV	49
3.2.4	Vergleich biochemisch kontrollierter vs. biochemisch unkontrollierter Patienten bei WV	50
3.3	Mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms	52
3.3.1	Prädiktoren bei EV	52
3.3.2	Prädiktoren bei WV	52
3.4	Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Akromegalie-Patienten	54
3.4.1	Prävalenz des metabolischen Syndroms bei EV	54
3.4.2	Prävalenz des metabolischen Syndroms bei WV	54
4.	Diskussion.....	56
4.1	Material und Methoden	56
4.2	Ergebnisse	58
4.2.1	Patientenkollektiv	58
4.2.2	Klinische– und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms.....	58
4.2.3	Mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms	64
4.2.4	Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Akromegalie-Patienten im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung.....	67
4.3	Fazit	69
	Literaturverzeichnis.....	70
	Danksagung	77
	Affidavit.....	78
	Publikationsliste	79

Zusammenfassung

Das metabolische Syndrom weist komplexe pathophysiologische Zusammenhänge auf und seine Korrelation mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie Diabetes mellitus Typ 2 ist umfassend dokumentiert. Obwohl einzelne metabolische Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie bei Patienten mit Akromegalie gut erforscht sind, mangelt es an Studien, die sämtliche Parameter des metabolischen Syndroms sowie das Syndrom als Entität in dieser Patientengruppe gezielt untersuchen.

Diese Studie zielt darauf ab, die Häufigkeit und Dynamik des metabolischen Syndroms bei Akromegalie-Patienten zu evaluieren sowie den Einfluss der biochemischen Kontrolle der Erkrankung auf die Ausprägung des Syndroms zu analysieren. Ferner sollen potenzielle Prädiktoren für die Entwicklung des metabolischen Syndroms bei Akromegalie-Patienten identifiziert und bewertet werden, ob diese Patienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms aufweisen.

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden akromegalie-spezifische, klinische und metabolische Parameter bei 88 Patienten, sowohl vor als auch mindestens sechs Monate nach Therapiebeginn, analysiert. Verschiedene Behandlungsmodalitäten kamen zum Einsatz. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms wurde gemäß den Kriterien der International Diabetes Federation (2005) bestimmt. Mögliche Prädiktoren einschließlich Geschlecht, Alter (≥ 50 Jahre), Krankheitsdauer (≥ 5 und ≥ 10 Jahre), Hypophyseninsuffizienz, biochemische Kontrolle und medikamentöse Therapie der Akromegalie wurden untersucht.

81 Patienten (92,0 %) wurden operativ therapiert. 15 Patienten (17,0 %) wurden zusätzlich bestrahlt. 46 Patienten (52,3 %) wurden zudem medikamentös therapiert. Hiervon erhielten 36 Patienten (78,3 %) ein Somatostatinanalogon, 14 Patienten (30,4 %) den GH-Antagonisten Pegvisomant und 11 Patienten (23,9 %) den Dopamin-Agonisten Cabergolin. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt waren 50,0 % biochemisch kontrolliert und 50,0 % biochemisch unkontrolliert.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms betrug 35,0 % vor und 39,3 % nach der Therapie.

Im Verlauf der Behandlung konnten bei sämtlichen Teilnehmenden signifikante Reduktionen der GHb- und IGF-1-Spiegel, des diastolischen Blutdrucks, des Basalinsulins sowie des HOMA-Index beobachtet werden, während gleichzeitig ein Anstieg des HDL-Cholesterins verzeichnet wurde. Darüber hinaus zeigte sich eine Verringerung des Anteils der Patienten, die die Kriterien eines erhöhten Nüchternblutzuckers oder eines verminderten HDL-Cholesterins erfüllten.

Innerhalb der biochemisch unkontrollierten Kohorte wurden ähnliche Muster festgestellt: ein Abfall der GHb- und IGF-1-Spiegel, des Basalinsulins, des HOMA-Index sowie des

Anteils der Patienten mit erhöhtem Nüchternblutzucker, begleitet von einem Anstieg des HDL-Cholesterins.

In der biochemisch kontrollierten Kohorte wurden neben der Reduktion von GHb, IGF-1 und diastolischem Blutdruck sowie der Zunahme des HDL-Cholesterinspiegels auch eine Abnahme, allerdings nicht signifikant, von Nüchtern-Glukose, Basalinsulin und HOMA-Index festgestellt. Interessanterweise stiegen in dieser Gruppe das Körpergewicht und der BMI, wenn auch nicht signifikant, an, was auf eine ungünstige Veränderung der Körperzusammensetzung hinweist. Dies bestätigte sich im Vergleich mit der biochemisch unkontrollierten Kohorte. Der Anteil der Akromegalie-Patienten mit erhöhtem Taillenumfang war unter den biochemisch kontrollierten Patienten signifikant höher. Darüber hinaus war die Prävalenz des metabolischen Syndroms, wenn auch nicht signifikant, höher (51,7 %) als in der biochemisch unkontrollierten Kohorte (28,1 %). Auch im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung zeigten biochemisch kontrollierte Patienten höhere Prävalenzen des metabolischen Syndroms.

Ein Alter von über 50 Jahren war mit einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom, gesteigerte Glukoseparameter und Bluthochdruck assoziiert, während das Risiko für ein verringertes HDL geringer war. Eine Hypophyseninsuffizienz zeigte sich als protektiv für erhöhten Blutdruck und Männer hatten ein geringeres Risiko für arterielle Hypertonie.

Die zentralen Erkenntnisse der Studie zeigen, dass eine Akromegalie-Therapie zu einer teilweisen Revision der Veränderungen im Sinne des metabolischen Syndroms führen kann. Hierbei erscheint die Reduktion der GH- und IGF-1-Spiegel durch die Therapieeinleitung entscheidend, weniger das Erreichen einer biochemischen Kontrolle. Dennoch scheint die biochemische Kontrolle negative Auswirkungen auf die Körperkomposition zu haben, weshalb dieses Patientenkollektiv ein potenziell erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms aufweist und daher einer intensiven Überwachung und Unterstützung bei der Gewichtsoptimierung bedarf.

Abstract

The metabolic syndrome exhibits complex pathophysiological relationships and its correlation with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus is extensively documented. Although individual metabolic risk factors such as dyslipidemia, insulin resistance or diabetes mellitus and arterial hypertension are well-researched in patients with acromegaly, there is a lack of studies that specifically investigate all parameters of the metabolic syndrome, as well as the syndrome as an entity, in this patient group.

This study aims to evaluate the frequency and dynamics of the metabolic syndrome in patients with acromegaly and to analyze the impact of biochemical control of the disease on the manifestation of the syndrome. Additionally, it seeks to identify potential predictors for the development of the metabolic syndrome in patients with acromegaly and assess whether these patients have an increased risk of developing the syndrome compared to the general population.

In this retrospective cohort study, acromegaly-specific, clinical, and metabolic parameters in 88 patients, both before and at least six months after the initiation of therapy, were analyzed. Various treatment modalities were employed. The prevalence of the metabolic syndrome was determined according to the criteria of the International Diabetes Federation (2005). Possible predictors including gender, age (≥ 50 years), disease duration (≥ 5 and ≥ 10 years), pituitary insufficiency, biochemical control and medical treatment of acromegaly were examined.

81 patients (92.0 %) underwent surgical treatment. 15 patients (17.0 %) received additional radiation therapy. 46 patients (52.3 %) also received medical treatment, of which 36 patients (78.3 %) received a somatostatin analog, 14 patients (30.4 %) the GH antagonist Pegvisomant and 11 patients (23.9 %) the dopamine agonist Cabergoline. At the second point of examination 50.0 % were biochemically controlled and 50.0 % were biochemically uncontrolled.

The prevalence of the metabolic syndrome was 35.0 % before and 39.3 % after the therapy.

During the treatment, significant reductions in GHb and IGF-1 levels, diastolic blood pressure, basal insulin and HOMA index were observed in all participants, while HDL cholesterol levels increased. Furthermore, there was a reduction in the proportion of patients meeting the criteria for elevated fasting blood sugar or decreased HDL cholesterol.

Within the biochemically uncontrolled cohort similar patterns were observed: a decrease in GHb and IGF-1 levels, basal insulin, HOMA index and the proportion of patients with elevated fasting blood sugar along with an increase in HDL cholesterol.

In the biochemically controlled cohort, in addition to the reduction in GHb, IGF-1 and diastolic blood pressure and the increase in HDL cholesterol levels, there was also a decrease, albeit not significant, in fasting glucose, basal insulin and HOMA index. Interestingly, in this group, body weight and BMI increased, though not significantly, indicating

an unfavorable change in body composition. This was particularly evident when compared to the biochemically uncontrolled cohort. The proportion of acromegaly patients with increased waist circumference was significantly higher among the biochemically controlled patients. Moreover, the prevalence of the metabolic syndrome, although not significantly, was higher (51.7 %) in the biochemically controlled cohort than in the biochemically uncontrolled group (28.1 %). Also compared to the general German population biochemically controlled patients showed higher prevalences of the metabolic syndrome.

An age over 50 years was associated with an increased risk of metabolic syndrome, elevated glucose parameters and hypertension, while the risk for reduced HDL was lower. Pituitary insufficiency appeared protective against increased blood pressure and men had a lower risk of arterial hypertension.

The central findings of the study indicate that therapy for acromegaly can partially reverse changes in terms of the metabolic syndrome. The reduction in GH and IGF-1 levels through the initiation of therapy appears to be crucial, rather than achieving biochemical control. However, biochemical control seems to have negative effects on body composition, suggesting that this patient group may have an increased risk for the development of metabolic syndrome and therefore requires intensive monitoring and support in weight optimization.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schädel einer Patientin mit „Prosopectasia“. Erkennbar ist die ausgeprägte Erweiterung der Sella turcica. 1864 beschrieben von Verga. (Verga, 1864)	12
Abbildung 2 Übersicht über die wichtigsten Entdeckungen in der Akromegalie-Forschung – in Anlehnung an (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019)	13
Abbildung 3 Im Vergleich mit der Hand eines Gesunden (links) zeigt die Hand eines Patienten mit Akromegalie (rechts) deutliche Zeichen des akralen Wachstums und eines verdickten Weichteilgewebes (Chanson & Salenave, 2008).	16
Abbildung 4 Typische Veränderung der Gesichtszüge. Die Nase ist verbreitert und verdickt, die Wangenknochen sind deutlich ausgeprägt, die Stirn wölbt sich, die Lippen sind dick und die Gesichtslinien sind ausgeprägt (Chanson & Salenave, 2008).....	17
Abbildung 5 Algorithmus für die medikamentöse Zweitlinientherapie – in Anlehnung an (Shlomo Melmed et al., 2018).....	28
Abbildung 6 Hypophyseninsuffizienz bei EV	42
Abbildung 7 Medikamentöse Therapie der Akromegalie	44
Abbildung 8 Hypophyseninsuffizienz bei WV	45
Abbildung 9 Medianwerte Gewicht bei EV vs. WV.....	48
Abbildung 10 Medianwerte BMI EV vs. WV	49
Abbildung 11 Prävalenz des metabolischen Syndroms bei EV nach Altersgruppen	54
Abbildung 12 Prävalenz des metabolischen Syndroms bei WV nach Altersgruppen	55
Abbildung 13 Aufteilung der Patienten mit metabolischem Syndrom anhand der biochemischen Kontrolle der Akromegalie bei WV	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Zeichen der Akromegalie	15
Tabelle 2 Definitionen des metabolischen Syndroms	30
Tabelle 3 Krankheitsspezifische Parameter	37
Tabelle 4 Patientenspezifische Daten, klinische - und Laborparameter	38
Tabelle 5 Konstellationen biochemischer Kontrolle.....	38
Tabelle 6 Definition der zentralen Adipositas bei Europäern laut IDF 2005.....	39
Tabelle 7 Parameter des metabolischen Syndroms.....	39
Tabelle 8 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei allen Studienteilnehmern EV vs. WV	46
Tabelle 9 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei biochemisch kontrollierten Patienten EV vs. WV.....	47
Tabelle 10 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei biochemisch unkontrollierten Patienten EV vs. WV.....	49
Tabelle 11 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei biochemisch kontrollierten vs. unkontrollierten Patienten	50

Abkürzungsverzeichnis

AHA/NHLBI = American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute

BMI = Body-Mass-Index

DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2

EV = Erstvorstellung

GEMCAS = German Metabolic and Cardiovascular Risk Project Studie

GH = Growth hormone

GHb = GH basal

GHn = GH nadir

GHRH = Growth-hormone-releasing-hormone

HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin

HOMA-Index = Homeostasis Model Assessment-Index

IDF = International Diabetes Federation

IGF-1 = Insulin-like growth factor 1

LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

MetS = Metabolisches Syndrom

MRT = Magnetresonanztomographie

NCEP/ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

oGTT = oraler Glukosetoleranztest

SSA = Somatostatinanalogon

WHO = World Health Organisation

WV = Wiedervorstellung

1. Einleitung

1.1 Akromegalie

1.1.1 Definition der Akromegalie

Akromegalie bezeichnet eine seltene Erkrankung, welche aus einer chronischen Überproduktion von Wachstumshormon (Growth hormone = GH) resultiert. Infolgedessen wird insbesondere von der Leber vermehrt Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) produziert und ausgeschüttet. Dies führt zur Entwicklung einer Multisystemerkrankung, welche durch das charakteristische Wachstum der Akren, multiple Begleiterkrankungen sowie durch eine erhöhte Mortalität gekennzeichnet ist (S. Melmed, 2009).

Ursächlich hierfür ist in über 95 % der Fälle ein GH-sekretierendes Hypophysenadenom, welches aus somatotrophen Zellen stammt (Katznelson et al., 2014). In seltenen Fällen kann sich die Akromegalie auch aufgrund einer ektopten Sekretion von Growth-hormone-releasing-hormone (GHRH) oder GH nicht hypophysären Ursprungs entwickeln – meist ausgeschüttet von neuroendokrinen Tumoren, vor allem in Lunge und Pankreas (Ghazi et al., 2013). Darüber hinaus existieren genetische Krankheitsbilder wie beispielsweise Multiple endokrine Neoplasien Typ 1 und 4 oder das McCune-Albright-Syndrom, welche ebenfalls ursächlich für das Auftreten einer Akromegalie sein können (Akirov, Asa, Amer, Shimon, & Ezzat, 2019). Tritt die Erkrankung vor dem Schluss der Epiphysenfugen auf, so spricht man von Gigantismus (Shlomo Melmed, 2006).

1.1.2 Terminologie und Geschichte der Akromegalie

1886 verwendete der französische Neurologe Pierre Marie erstmals den Begriff „Akromegalie“, um die charakteristische Klinik der Erkrankung zu beschreiben, welche – wie er in seiner Abhandlung *Sur deux cas d'Acromegalie. Hypertrophie singuliere non congenitale des extremités superieures, inferieures et cephalique* schrieb – von der Hypertrophie der Hände, der Füße und des Gesichts gekennzeichnet ist (de Herder, 2016; Marie, 1886). Der Name setzt sich zusammen aus den griechischen Wörtern *ἄκρος*,

ákros (Ende) und *μέγας*, *mégas* (groß) (Sternberg, 1897).

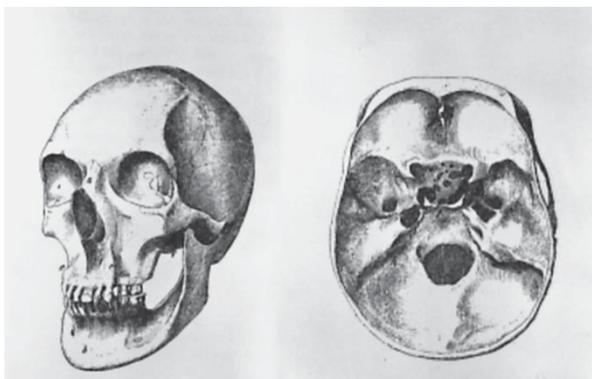


Abbildung 1 Schädel einer Patientin mit „Prosopectasia“. Erkennbar ist die ausgeprägte Erweiterung der Sella turcica. 1864 beschrieben von Verga. (Verga, 1864)

Obwohl sich der von Pierre Marie geprägte Terminus durchsetzte, war dieser doch nicht der Erste, der die Erkrankung beschrieb und ihr einen Namen gab. So nannte Verga, ein Anatom aus Mailand, sie 1864 „Prosopectasia“ und Lombroso sie 1869 „Macrosomia“ (de Herder, 2009).

De Herder schreibt weiter, dass Verga zudem bereits von einer Vergrößerung der Hypophyse (vgl. Abbildung 1) berichtete, wohingegen Marie 1886 keine pathologischen Veränderungen der Hypophyse erwähnte. Ein Jahr später, im Jahr 1887, legte Oskar Minowski in einem Beitrag in der Berliner klinischen Wochenschrift dar, dass bei allen post mortem untersuchten Akromegalie-Patienten eine Hypophysenvergrößerung festgestellt werden konnte. Ende des 19. Jahrhunderts war man sich schließlich über den wahrscheinlichen Zusammenhang einer Überfunktion der Hypophyse und der Akromegalie einig (de Herder, 2009).

Der erste transsphenoidale Zugang zur chirurgischen Behandlung der Akromegalie wurde von dem österreichischen Chirurgen Julius (von) Hochenegg im Jahr 1908 durchgeführt (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019). 1909 begann auch Harvey Cushing neurochirurgische Eingriffe an Akromegalen vorzunehmen (Cushing, 1909; Riedel, 1992). Nach Hypophysektomie stellte dieser eine klinische Besserung der Symptomatik seiner Patienten fest, wodurch die These einer Hypophysenüberfunktion als Auslöser der Akromegalie gestützt wurde (Sheaves, 1999).

Schaffet und Werder führen aus, dass die Entdeckung eines wachstumsstimulierenden Faktors (GH) in der Hypophyse durch Evans und Long im Jahr 1921 schließlich weiter zum Verständnis der Erkrankung beitrugen. Im Jahr 1927 veröffentlichte Cushing eine Arbeit, welche ausführlich Klinik und Pathophysiologie der Akromegalie behandelte und die in ihren Grundzügen weiterhin Gültigkeit hat (Schaffert & Werder, 2001). In den darauffolgenden Jahrzehnten wurden insbesondere Fortschritte in der Behandlung sowie bei der weiteren Aufklärung der Pathogenese der Akromegalie gemacht (vgl. Abbildung 2) (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019).

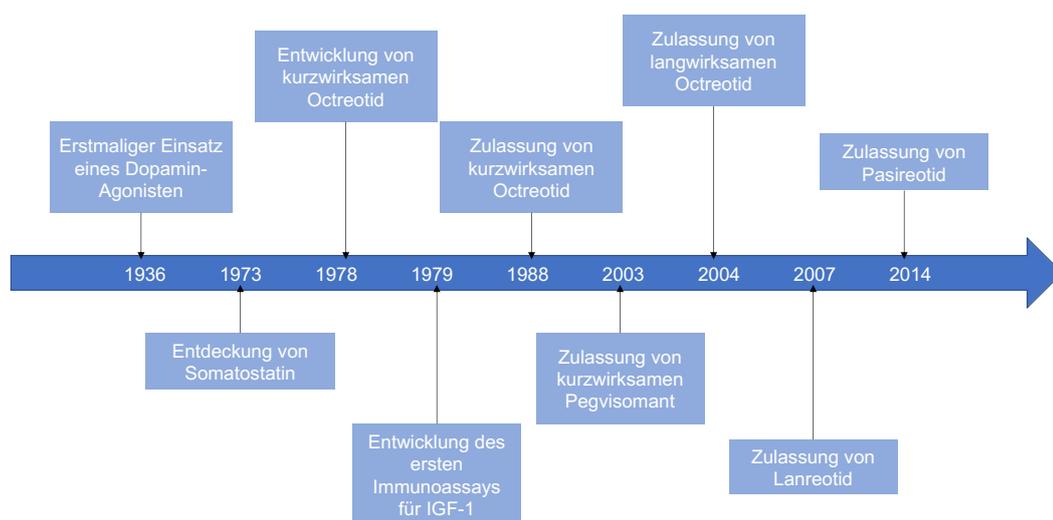


Abbildung 2 Übersicht über die wichtigsten Entdeckungen in der Akromegalie-Forschung – in Anlehnung an (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019)

1.1.3 Epidemiologie der Akromegalie

Akromegalie ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz 3 – 4 Fällen pro Jahr auf je eine Million Einwohner (Gadelha, Kasuki, Lim, & Fleseriu, 2019). In Deutschland treten, ausgehend von einer Bevölkerung von ca. 84 Millionen (destatis, 2022), also jährlich etwa 252 – 336 Neuerkrankungen auf. Grundsätzlich zeigt sich ein Anstieg der Inzidenz und Prävalenz, wobei nicht mit Sicherheit zu sagen ist, ob die Akromegalie in den letzten Jahren tatsächlich gehäuft auftritt oder ob diese aufgrund eines steigenden Bewusstseins für die Erkrankung häufiger diagnostiziert wird (Gadelha et al., 2019). In den letzten Jahren wurde noch eine Prävalenz von ca. 40 pro eine Million Einwohner angenommen (Colao, Ferone, Marzullo, & Lombardi, 2004). Neuere Studien zeigen Prävalenzen von 85 – 133 Fällen je eine Million Einwohner (Gadelha et al., 2019). Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Dunkelziffer noch höher liegen könnte und die Akromegalie weiterhin unterdiagnostiziert ist (H. J. Schneider, Sievers, Saller, Wittchen, & Stalla, 2008).

Das Zeitintervall vom ersten Auftreten von Symptomen bis zur Diagnosestellung beträgt im Median 4,5 – 5 Jahre, was dem schleichenden Beginn und Fortschreiten der Symptomatik geschuldet ist. Die meisten Patienten werden im Alter von 40,5 – 47 Jahren diagnostiziert (Lavrentaki, Paluzzi, Wass, & Karavitaki, 2017). Die Erkrankung tritt bei beiden Geschlechtern in etwa gleich häufig auf (Gadelha et al., 2019). Männer sind bei Diagnosestellung im Median 4,5 Jahre jünger als Frauen (Fleseriu et al., 2021).

Wie Kasuki et al. schreiben, ist Akromegalie als Folge der zahlreichen Komorbiditäten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Durch die jüngsten Fortschritte in der Behandlung der Erkrankung selbst sowie der Begleiterkrankungen kann jedoch bei biochemisch kontrollierter Akromegalie eine Normalisierung der Mortalität erreicht werden. Im Zuge der verbesserten Krankheitskontrolle kam es auch zu einer Veränderung der Haupttodesursache (Kasuki, Rocha, Lamback, & Gadelha, 2020). Verstarben Akromegalie-Patienten früher vor allem in Folge kardiovaskulärer Erkrankungen (60 %) (Colao et al., 2004), so zeigen neuere Studien hingegen, dass derzeit maligne Entartungen als Haupttodesursache zu sehen sind, was analog zur Allgemeinbevölkerung mit der erhöhten Lebenserwartung in Zusammenhang steht (Bolfi, Neves, Boguszewski, & Nunes-Nogueira, 2018).

1.1.4 Klinik der Akromegalie

Mögliche klinische Manifestationen der Akromegalie sind einerseits bedingt durch lokale Auswirkungen des raumfordernden Hypophysentumors und andererseits Folge der direkten als auch indirekten Effekte der vermehrt ausgeschütteten Hormone GH und IGF-1, welche zur Ausbildung systemischer Komorbiditäten und einer verminderten Lebensqualität führen können (Vilar, Vilar, Lyra, Lyra, & Naves, 2017). Die Ausprägung der Symptomatik reicht von milden Anzeichen akralen Wachstums sowie Weichteilschwellung, fazialen Veränderungen wie Prognathismus, Arthralgien, erhöhtem Nüchtern-Blutzucker und Hyperhidrose bis hin zu florider Osteoarthritis, Diabetes mellitus, Bluthochdruck sowie Atem – und Herzinsuffizienz (Shlomo Melmed, 2006).

Insbesondere das gleichzeitige Vorliegen typischer klinischer Zeichen der Akromegalie (vgl. Tabelle 1) sollten an die Erkrankung denken lassen (Petersenn et al., 2017).

Tabelle 1 Klinische Zeichen der Akromegalie

Klinische Zeichen	Häufigkeit (%)
Vergrößerung der Akren	86
Veränderungen im Bereich des Kiefers und Gesichtsschädels	74
Hyperhidrose	48
Gelenksschmerzen	46
Kopfschmerzen	40
Symptome eines Hypogonadismus	38
Sehstörungen	26
Fatigue	26
Körpergewichtszunahme	18
Galaktorrhoe	9

In Anlehnung an (Petersenn et al., 2017)

1.1.4.1 Lokale Tumoreffekte

Kopfschmerzen

Kopfschmerzen treten sehr häufig und typischerweise retroorbital oder frontal lokalisiert auf (Chanson & Salenave, 2008). Sie entstehen wahrscheinlich aufgrund des Tumorstwachstums mit Dehnung der Dura mater, in Folge der Invasion des Sinus cavernosus mit Irritation des Trigeminusnervs oder aufgrund der GH-Hypersekretion selbst (Katznelson et al., 2014).

Sehstörungen

Durch das Wachstum des Adenoms nach oben hin kann das Chiasma opticum komprimiert werden, was zu Gesichtsfeldstörungen im Sinne einer bitemporalen Hemianopsie und durch anhaltenden Druck auf die Sehnerven schließlich zur Erblindung führen kann (Vilar et al., 2017).

Weitere lokale Manifestationen

Insbesondere bei großen Hypophysenadenomen können weitere neurologische Auffälligkeiten auftreten, wie Hydrozephalus, einseitiger Exophthalmus aufgrund einer orbitalen Invasion und Krampfanfälle (Chanson & Salenave, 2008; Vilar et al., 2017).

Endokrine Störungen

Hormonelle Komorbiditäten wie Hyperprolaktinämie und Hypophyseninsuffizienz sind ebenfalls häufig. Eine Hyperprolaktinämie entwickelt sich bei etwa einem Drittel der Patienten aufgrund einer Kompression des Hypophysenstiels oder einer gemischten Tumorsekretion von GH und Prolaktin und kann mit oder ohne Galaktorrhoe auftreten (Abreu et al., 2016).

Eine Hypophyseninsuffizienz entsteht in der Regel als Folge der Kompression und Zerstörung der normalen Hypophyse und/oder des Hypophysenstiels durch die expandierende Masse, insbesondere bei Makroadenom, und tritt bei ca. 40 % der Patienten auf (Abreu et al., 2016). Darüber hinaus kann eine Hypophyseninsuffizienz auch therapiebedingt sein, sowohl nach chirurgischer Resektion des Tumors als auch nach Strahlentherapie (Abreu et al., 2016). Ein Gonadotropinmangel führt bei Männern zu sexuellen Funktionsstörungen, bei Frauen zu Menstruationsstörungen bis hin zu Amenorrhoe - auch die thyreotrope und kortikotrope Achse kann betroffen sein (Chanson & Salenave, 2008).

1.1.4.2 Systemische Manifestationen

Dysmorphie des Gesichts und der Akren



Abbildung 3 Im Vergleich mit der Hand eines Gesunden (links) zeigt die Hand eines Patienten mit Akromegalie (rechts) deutliche Zeichen des akralen Wachstums und eines verdickten Weichteilgewebes (Chanson & Salenave, 2008).

Beinahe alle Patienten zeigen bei Erstvorstellung Anzeichen akralen Wachstums (Molitch, 1992). Hände und Füße sind verbreitert, die Finger sind verdickt und das Weichteilgewebe ist geschwollen (vgl. Abbildung 3), sodass Betroffenen über die Jahre möglicherweise eine veränderte Ring- oder Schuhgröße registrieren (Chanson & Salenave, 2008).

Zu den typischen Vergrößerungen der Gesichtszüge gehören eine ausgeprägte Stirnprotrusion, eine Stirnfurche, Vergrößerung der Nase und der Ohren, markante Wangenknochen, Verdickung der Lippen, Vertiefung von Haut- und Nasolabialfalten sowie Entstehung eines Unterkieferprognathismus, der zu Zahnfehlstellungen und vergrößerten Zahnabständen führt (vgl. Abbildung 4) (Chanson & Salenave, 2008). Auch Makroglossie ist ein häufiger Befund und begünstigt das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe – zudem kann es aufgrund einer Kehlkopfhypertrophie und vergrößerten Nasennebenhöhlen zu einer Stimmvertiefung kommen (Chanson & Salenave, 2008; Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019).



Abbildung 4 Typische Veränderung der Gesichtszüge. Die Nase ist verbreitert und verdickt, die Wangenknochen sind deutlich ausgeprägt, die Stirn wölbt sich, die Lippen sind dick und die Gesichtslinien sind ausgeprägt (Chanson & Salenave, 2008).

Hautveränderungen

Hautveränderungen sind charakteristisch für die Akromegalie und tragen zur Deformierung des Gesichts und der Akren bei, da die Schwellung und Verdickung in diesen Bereichen besonders ausgeprägt sind (Vilar et al., 2017). Die Veränderungen werden auf die Ablagerung von Glykosaminoglykanen, verstärkte Bindegewebskollagenproduktion und Ödeme zurückgeführt (Ben-Shlomo & Melmed, 2006).

Eine Übersekretion der Talg- und Schweißdrüsen führt zu Hyperhidrose und übelriechender, fettiger Haut (Ben-Shlomo & Melmed, 2006). Pigmentierte Hautanhängsel sind häufig und können Marker für adenomatöse Kolonpolypen sein, zudem wird aufgrund einer erhöhten Vasokonstriktion veränderter Hautkapillaren bei bis zu einem Drittel der Patienten über das Raynaud-Phänomen berichtet (Vilar et al., 2017). Seltene Manifestationen sind Acanthosis nigricans, bedingt durch Insulinresistenz, und Psoriasis (Ben-Shlomo & Melmed, 2006).

Muskuloskelettale Manifestationen

Die akromegale Arthropathie betrifft sowohl axiale als auch periphere Gelenke. Das Knie ist das am häufigsten betroffene periphere Gelenk, gefolgt von Schulter, Hüfte, Knöchel, Ellenbogen und Handgelenken (Colao et al., 2004). Die meisten Patienten zeigen Gelenkschwellungen, außerdem sind sowohl Hypermobilität als auch Gelenksteifigkeit möglich (Chanson & Salenave, 2008; Vilar et al., 2017). Die akromegale Arthropathie ist im Allgemeinen nicht entzündlich, obwohl sich in späteren Stadien der Erkrankung häufig Merkmale einer Osteoarthritis entwickeln (Colao et al., 2004). Im Gegensatz zur primären Osteoarthritis, bei der eine Gelenkspaltverschmälerung aufgrund von Knorpelverlust beobachtet wird, geht die akromegale Arthropathie jedoch mit Knorpelhypertrophie und schwerer Osteophytose einher, was zu einer Verbreiterung des Gelenkspalts führt (Gadelha et al., 2019). Bei bis zur Hälfte der Patienten können die Gelenksbeschwerden so stark sein, dass sie ihre täglichen Aktivitäten einschränken, darüber hinaus sind muskuloskelettale Schmerzen extrem weit verbreitet und beeinträchtigen die Lebensqualität (Vilar et al., 2017).

Zudem verursacht Akromegalie eine Verschlechterung der Knochenqualität, die eine große Anzahl von Patienten dazu prädisponiert, Wirbelkompressionsfrakturen zu entwickeln – dies ist einerseits durch die direkte Wirkung von GH und IGF-1 auf den Knochenstoffwechsel bedingt, andererseits kann das Frakturrisiko durch einen gleichzeitig vorliegenden Hypogonadismus noch erhöht werden (G. Mazziotti, Maffezzoni, Frara, & Giustina, 2017).

Periphere Neuropathie mit Sensibilitätsstörungen in Händen und Füßen sind häufig, wobei das Karpaltunnelsyndrom, welches sich aufgrund einer Vergrößerung des Nervus Medianus und der Schwellung des Handgelenksgewebes bildet, bei 20 – 64 % der Patienten auftritt (Vilar et al., 2017).

Neurologische und neuropsychologische Erkrankungen

Außer der typischen neurologischen Komplikationen wie Kopfschmerzen und Gesichtsfeldeinschränkungen, die auf das lokale Tumorwachstum zurück zu führen sind, können auch intrakranielle Aneurysmen, Herniation der Kleinhirntonsillen, Hörverlust und Hypophysenapoplexie auftreten (Vilar et al., 2017).

Psychologische Veränderungen, einschließlich Veränderungen der Persönlichkeit aufgrund von beeinträchtigtem Selbstwertgefühl, Verzerrung des Körperbildes, Störung der zwischenmenschlichen Beziehungen und sozialer Rückzug sowie Angst und Depression, sind bei einigen Patienten problematisch (Katznelson et al., 2014).

Eingeschränkte Lebensqualität

Patienten mit Akromegalie berichten über eine beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere während der aktiven Phase der Erkrankung – eine erfolgreiche Therapie ist mit einer Verbesserung verbunden, aber die Krankheitskontrolle normalisiert die Lebensqualität oft nicht vollständig (Webb & Badia, 2016).

Wie Crespo et al. ausführen, spielen neben der Krankheitsaktivität auch physische und psychologische Symptome sowie Auswirkungen der Therapie eine Rolle für die Lebensqualität. Besonders belastende physische Symptome sind Kopfschmerzen, Schmerzen aufgrund von Gelenkbeschwerden und muskuloskelettalen Problemen sowie neuropathische Schmerzen. Unter den Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen, ist der psychologische Status einer der wichtigsten. Hier wirken sich Angst und Depression, kognitive Dysfunktion sowie insbesondere das veränderte Aussehen und Körperbild durch teils irreversible morphologische Veränderungen negativ auf das Wohlbefinden aus (Crespo, Valassi, & Webb, 2017). Eine schlechtere Lebensqualität ist bei Akromegalie-Patienten außerdem assoziiert mit der Notwendigkeit einer Strahlentherapie, erhöhtem Alter, dem weiblichen Geschlecht, einer längeren Krankheitsdauer, einem koexistierenden Diabetes mellitus, einem höheren Body-Mass-Index (BMI) oder einem GH-Mangel nach der Behandlung der Akromegalie (Geraedts et al., 2017; Webb & Badia, 2016).

Viszeromegalie

Aufgrund der proliferativen und anti-apoptischen Wirkung von GH und IGF-1 kommt es auch zu einer Vergrößerung der inneren Organe, genannt Viszeromegalie (Shlomo Melmed, 2006). Eine vergrößerte Schilddrüse, Leber, Niere, Prostata und die hypertrophe Kardiomyopathie sind häufige Befunde bei Akromegalie (Parolin, Dassie, Vettor, & Maffei, 2020).

Neoplastische Veränderungen

Das GH/IGF-1-System ist maßgeblich an der Steuerung von Wachstum und Stoffwechsel beteiligt, seine Rolle bei der Karzinogenese und der Förderung der Tumorprogression ist deshalb von großem Interesse (Gadelha et al., 2019). Seit langem wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Akromegalie und Krebs vermutet, insbesondere Kolonkarzinom und in geringerem Maße Brust-, Schilddrüsen- und Prostatakrebs – die Ergebnisse von Studien, welche die Krebsinzidenz und -mortalität bei Akromegalie untersuchten, waren jedoch uneinheitlich (Boguszewski & Ayuk, 2016). Die Auswertung der Daten des deutschen Akromegalie-Registers ergab beispielsweise keine Hinweise auf eine höhere Gesamthäufigkeit von Krebs; auch nicht auf eine vermehrte Häufigkeit verschiedener Krebsarten, insbesondere Darm- oder Brustkrebs (Petroff et al., 2015).

Obwohl die epidemiologischen Daten zum Kolonkarzinom per se umstritten bleiben, ist das erhöhte Risiko einer Polyposis des Dickdarms bei Akromegalie weithin anerkannt (Gadelha et al., 2019). Erhöhte IGF-1-Spiegel prädisponieren zu einer erhöhten Proliferation der Kolonepithelzellen – dabei treten sowohl vermehrt adenomatöse als auch hyperplastische Polypen auf (Gadelha et al., 2019). Zudem scheinen die adenomatösen Polypen größer, multipel und dysplastischer zu sein als bei Patienten ohne Akromegalie, alles Merkmale, die mit einem höheren Risiko für eine maligne Progression verbunden sind (Boguszewski & Ayuk, 2016). Empfohlen wird deshalb eine initiale Koloskopie bei Diagnosestellung – das weitere Screening sollte jedoch ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt werden (Fleseriu et al., 2021).

Wie Gadelha et al. über neoplastische Veränderungen der Schilddrüse ausführen, wird eine noduläre Schilddrüsenerkrankung häufig bei Patienten mit Akromegalie beobachtet. Die Proliferation von Schilddrüsenzellen erfolgt als Reaktion auf die direkte Wirkung von hepatischem IGF-1 und durch autokrine Sekretion von IGF-1 durch Thyreozyten infolge einer Stimulation durch GH. In ultraschallbasierten Studien wurde eine noduläre Struma bei 43 % bis 75,6 % der Patienten mit Akromegalie detektiert. Ob auch das Risiko für Schilddrüsenkrebs bei Patienten mit Akromegalie erhöht ist, bleibt umstritten (Gadelha et al., 2019).

Auch in Bezug auf Brust- und andere Krebsarten ist keine Risikoerhöhung eindeutig belegt (Gadelha et al., 2019).

Die krebsspezifischen Sterblichkeitsraten bei Akromegalie sind im Allgemeinen denen in der Allgemeinbevölkerung ähnlich – zudem scheint die Krebsinzidenz bei Akromegalie eher mit dem Alter zusammenzuhängen als mit dem GH-Exzess, wie es auch in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wird (Andrea Giustina et al., 2020).

Respiratorische Komplikationen

Zu den mit Akromegalie assoziierten respiratorischen Komplikationen gehören vor allem schlafbezogene Atmungsstörungen, insbesondere das Schlafapnoe-Syndrom, und respiratorische Insuffizienz (Pivonello et al., 2017). Die anatomischen Veränderungen der kraniofazialen Knochen und Weichteile, des Lungenvolumens, der Geometrie des Brustkorbs sowie der Muskelstruktur, welche hauptsächlich auf direkte GH- und IGF-1-Wirkungen zurückzuführen sind, sind die Hauptursachen für die Atemwegskomplikationen (Pivonello et al., 2017). Makroglossie, Prognathismus, verdickte Lippen sowie die Hypertrophie der Kehlkopfschleimhaut und des Knorpels führen zu einer Obstruktion der oberen Atemwege (Abreu et al., 2016).

Schlafapnoe betrifft 20 – 80 % der Patienten und ist eine häufige Ursache für nächtliches Schnarchen und Tagesmüdigkeit (Pivonello et al., 2017; Van Haute et al., 2008). Besonders häufig betroffen sind Diabetiker oder Hypertoniker (Vilar et al., 2017). In den meisten Fällen liegt das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom vor, bedingt durch die GH- und IGF-1-vermittelten Veränderungen der oberen Atemwege, während eine Minderheit der Fälle entweder ein rein zentrales Schlafapnoe-Syndrom oder eine Mischform aufweist (Vilar et al., 2017). Hypoventilation und Hypoxämie können auch aufgrund zentraler Atemdepression und Kyphoskoliose auftreten (Abreu et al., 2016).

Kardiovaskuläre Komplikationen

Akromegalie ist mit einer typischen Kardiomyopathie assoziiert, die durch eine biventrikuläre Hypertrophie gekennzeichnet ist, welche hauptsächlich den linken Ventrikel betrifft und häufig zu einer diastolischen Dysfunktion führt (Colao, Grasso, Di Somma, & Pivonello, 2019). Die Krankheitsdauer spielt eine entscheidende Rolle bei der Manifestation der akromegalen Kardiomyopathie (Pivonello et al., 2017). Im Endstadium der unbehandelten oder unkontrollierten Erkrankung kann es zu Herzschäden bis hin zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie kommen, die auch bei Behandlung der Akromegalie nicht reversibel ist (Colao, Grasso, Di Somma, et al., 2019). Die Pathogenese

der akromegalen Kardiomyopathie umfasst entweder eine direkte Wirkung des GH- und IGF-1-Überschusses auf das Herz oder indirekte Mechanismen, welche Bluthochdruck und Störungen des Glukose- und Lipidstoffwechsels induzieren, was zu kardialer Gluko- und Lipotoxizität sowie kardialem Remodelling und Hypertrophie führt (Colao, Grasso, Di Somma, et al., 2019).

Hypertonie, Valvulopathien, Arrhythmien und vaskuläre endotheliale Dysfunktion stellen weitere relevante kardiovaskuläre Komplikationen dar, die zusammen mit den respiratorischen und metabolischen Komplikationen zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Akromegalie beitragen (Pivonello et al., 2017).

Hypertonie ist eine der häufigsten kardiovaskulären Komorbiditäten bei Akromegalie mit einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 35 %, die laut einer Meta-Analyse von 18 % bis 60 % reichte (Bondanelli, Ambrosio, & Degli Uberti, 2001). Die pathogenen Mechanismen, die für die Hypertonie bei Akromegalie verantwortlich sind, sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass die chronische Exposition gegenüber erhöhtem GH und IGF-1 direkt in den Nieren wirkt, indem die Hormone einen potenziellen antidiuretischen und anti-natriuretischen Effekt ausüben (Hansen et al., 2001). Zudem führt der Hormonüberschuss zu einer Vergrößerung des Plasmavolumens und einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Angiotensin-Aktionen und erhöht folglich den peripheren Widerstand (Bondanelli et al., 2001; Pivonello et al., 2017). Andererseits kann IGF-1 durch Stimulation der Stickoxidfreisetzung aus dem Endothel auch eine Verringerung des Gefäßwiderstandes fördern, sodass die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie wahrscheinlich von der Balance zwischen diesen gegensätzlichen Effekten sowie von der individuellen Prädisposition abhängig ist (Gadelha et al., 2019).

Valvulopathien und Herzrhythmusstörungen sind häufige Merkmale einer akromegalen Kardiomyopathie – die kardiale Hypertrophie kann zu anatomischen Veränderungen der Klappenringe, insbesondere der Aorten- und Mitralklappe, sowie zu Anomalien der kardialen Reizleitung führen (Pivonello et al., 2017).

Kardiovaskuläre Erkrankungen galten viele Jahre lang als Haupttodesursache bei Akromegalie-Patienten (Colao et al., 2004). Aktive Akromegalie ist immer noch mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, aber die Krankheitskontrolle hat das Sterblichkeitsrisiko in neueren Studien auf ein Niveau reduziert, das dem der Normalbevölkerung entspricht (Gadelha et al., 2019).

Die häufigste bei Akromegalie beschriebene Gefäßschädigung ist die vaskuläre endotheliale Dysfunktion, die Daten zur vaskulären Atherosklerose bei Akromegalie sind dagegen kontrovers (Pivonello et al., 2017). Schöfl et al. berichten in einer multizentrischen deutschen Studie, die 479 Patienten aus dem deutschen Akromegalieregister einschloss, dass das standardisierte Inzidenzverhältnis von Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit Akromegalie dem der Normalbevölkerung entspricht. Interessanterweise war die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Patienten, die einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten, höher als bei Patienten, die dies nicht erlitten, was da-

rauf hindeutet, dass die arterielle Hypertonie wahrscheinlich die Hauptursache für vasculäre Komplikationen ist (Schöfl et al., 2017). Zudem zeigen Patienten mit Akromegalie zwar eine verringerte flussvermittelte Dilatation und eine erhöhte Karotis-Intimadicke, aber niedrigere Werte des hochsensitiven C-reaktiven Proteins und der oxidativen Stressparameter, was darauf hinweist, dass Entzündung und oxidativer Stress bei diesen Patienten keine entscheidende Rolle spielen – zusammenfassend lässt sich also sagen, dass der aktuelle Wissensstand darauf hindeutet, dass die koronare Herzkrankheit bei Patienten mit Akromegalie nicht vermehrt auftritt (Gadelha et al., 2019). Dennoch sollten die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie, welche häufige Komorbiditäten der Akromegalie sind, aggressiv therapiert werden sowie Rauchentwöhnung und Änderung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten empfohlen werden (Katznelson et al., 2014).

Veränderungen des Glukosestoffwechsels

Akromegalie führt häufig zu einer Verschlechterung des Glukose- und Lipidstoffwechsels. Hierbei stellt die aus dem GH-Überschuss resultierende Insulinresistenz den wichtigsten pathogenetischen Mechanismus für die Entstehung von Glukoseintoleranz, Diabetes mellitus und Dyslipidämie dar – diese metabolischen Veränderungen sind Risikofaktoren für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Pivonello et al., 2017).

Die Häufigkeiten erhöhten Nüchtern-Blutzuckers (7 – 22 %), gestörter Glukosetoleranz (6 – 45 %) sowie eines Diabetes mellitus (16 – 56 %) bei Akromegalie-Patienten variieren stark zwischen verschiedenen Studien (Pivonello et al., 2017). Diese Veränderungen des Glukosemetabolismus werden jedoch bei Patienten mit Akromegalie allesamt häufiger beobachtet als in der Allgemeinbevölkerung (Pivonello et al., 2017).

Wie Pivonello et al. weiter ausführen, führt ein chronischer GH-Überschuss zu einer Insulinresistenz sowohl in der Leber als auch in peripheren Geweben, wie dem Skelettmuskel und dem Fettgewebe. GH wirkt lipolytisch, indem es die Hydrolyse von Triglyceriden aus dem Fettgewebe induziert, wobei freie Fettsäuren entstehen (Pivonello et al., 2017). Dieser Anstieg freier Fettsäuren ist einer der hauptverantwortlichen Faktoren für die Entwicklung einer Insulinresistenz, da es hierdurch zu einer Glukose-Fettsäure-Substratkonkurrenz und einer verminderten Glukoseverwertung im Muskel kommt (Hannon, Thompson, & Sherlock, 2017). Zudem blockiert ein GH-Überschuss direkt die Insulinwirkung, wodurch einerseits die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe und andererseits die Hemmung der Glukoneogenese in der Leber beeinträchtigt wird – die resultierende Steigerung der Glukoseproduktion in der Leber trägt wesentlich zur Beeinträchtigung der Glukosetoleranz bei (Pivonello et al., 2017). In Folge der Insulinresistenz kommt es einem kompensatorischen Anstieg der Betazellfunktion mit Hyperinsulinämie, der auf die Aufrechterhaltung der Euglykämie abzielt (Vila, Jørgensen, Luger, & Stalla, 2019). Im Laufe der Zeit führen die chronische Insulinresistenz und die fettsäureinduzierte Lipotoxizität zu einer Verminderung der Betazellfunktion, was schließlich zu Diabetes führen kann (Vila et al., 2019).

Veränderungen des Lipidstoffwechsels

Die lipolytische Wirkung von GH ist ein wichtiger Regulator des Fettgehalts des Körpers, insbesondere während längerer Phasen des Fastens. Postprandial ist die GH-Sekretion unterdrückt und Insulin wird zum Hauptregulator des Substratstoffwechsels. Akromegalie ist mit erhöhten zirkulierenden Spiegeln von Lipidintermediaten sowie mit einer erhöhten Lipidaufnahme durch den Muskel verbunden, was darauf hindeutet, dass Fettsäuren bei diesen Patienten ein wichtiges Brennstoffsubstrat sind (Vila et al., 2019).

Zu den mit Akromegalie assoziierten Störungen des Lipidstoffwechsels gehören vor allem die Hypertriglyceridämie und die Abnahme des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins (HDL-C) (Vilar et al., 2017). Während die Prävalenz der Hypercholesterinämie bei Patienten mit Akromegalie ähnlich der in der Allgemeinbevölkerung ist, ist die Prävalenz der Hypertriglyceridämie dreimal höher als in der Allgemeinbevölkerung und liegt zwischen 33 % und 40 % der Patienten (Pivonello et al., 2017). Die Prävalenz erniedrigten HDL-C liegt zwischen 39 % und 47 % liegt und tritt vermehrt bei Frauen auf (Pivonello et al., 2017).

Darüber hinaus ist die Akromegalie auch mit einer Veränderung des Lipoproteinstoffwechsels assoziiert, insbesondere mit einem Anstieg der zirkulierenden Spiegel von Lipoprotein-a, Apo A-I und Apo E, die am Transport von Triglyceriden und Cholesterin beteiligt sind (Pivonello et al., 2017). Auch der Spiegel des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) steigt, möglicherweise als Folge einer Insulinresistenz, und trägt so zur Entwicklung von Gefäßschäden bei – diese Veränderungen führen zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (Pivonello et al., 2017).

Veränderungen der Körperkomposition

Aufgrund der lipolytischen Wirkung von GH kommt es zu einer Reduktion des Gesamtkörperfetts sowie des organspezifischen Fettes bei Akromegalie (Vila et al., 2019). Insbesondere viszerales und subkutanes Fett sind verringert, wohingegen größere intramuskuläre Fettgewebedepots gezeigt werden konnten (Freda et al., 2008). Diese geringe Zunahme des intramuskulären Fettes bei aktiver Akromegalie spiegelt jedoch wahrscheinlich hauptsächlich die erhöhte Lipidoxidation im Muskel wider (Vila et al., 2019).

Ektope Lipide spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Insulinresistenz, die in der Allgemeinbevölkerung mit Adipositas einhergeht – einzigartig bei Patienten mit Akromegalie ist das Vorhandensein einer Insulinresistenz in Abwesenheit einer hepatischen Lipidakkumulation (Vila et al., 2019).

1.1.5 Diagnostik der Akromegalie

Ein biochemisches Screening wird für alle Patienten empfohlen, die sich mit klinischen Merkmalen einer Akromegalie vorstellen (Katznelson et al., 2014). In der Regel wird als erstes Screening auf Akromegalie der IGF-1-Spiegel gemessen, da er ein Marker der GH-Sekretion ist und die Serumspiegel aufgrund einer Halbwertszeit von etwa 15 Stunden relativ stabil sind (Katznelson et al., 2014). Dagegen ist eine einmalige Bestimmung des basalen GH-Spiegels (GH basal = GHb) aufgrund der pulsatilen Ausschüttung nur von begrenztem diagnostischen Wert (Petersenn et al., 2017). Normale IGF-1-Spiegel, unter Berücksichtigung altersentsprechender und Assay-bezogener Grenzbereiche, schließen eine Akromegalie weitestgehend aus (Petersenn et al., 2017). Bei Patienten mit erhöhten Serum-IGF-1-Werten wird die Bestätigung der Diagnose durch den Nachweis einer fehlenden Suppression von GH nach dokumentierter Hyperglykämie während einer oralen Glukosebelastung empfohlen (Katznelson et al., 2014). Bei diesem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) werden GH-Werte alle 30 min über 2 h nach Gabe von 75 g Glukose bestimmt (Petersenn et al., 2017). Hierbei wird der Nadir-GH-Spiegel (GH nadir = GHn) gemessen, welcher definiert ist als der niedrigste zu einem beliebigen Zeitpunkt nach oraler Glukosegabe gemessene GH-Wert (Freda, Nuruzzaman, Reyes, Sundeen, & Post, 2004). Bei einem GHn-Cut-Off-Wert von $< 0,4$ ng/ml, kann eine Akromegalie ausgeschlossen werden (Shlomo Melmed et al., 2018).

Nach der biochemischen Diagnose einer Akromegalie erfolgt die Durchführung einer bildgebenden Untersuchung, um die Größe und das Aussehen des Tumors sowie die paraselläre Ausdehnung darzustellen (Katznelson et al., 2014). Das bildgebende Verfahren der Wahl ist hierbei die Magnetresonanztomographie (MRT) mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 oder 3 T sowie einer Schichtdicke von 2 – 3 mm, um kleine Mikroadenome zu diagnostizieren (Katznelson et al., 2014; Petersenn et al., 2017). Die MRT sollte T1-gewichtet ohne und mit Kontrastmittel in koronarer, sagittaler und axialer Schnittebene sowie T2-gewichtet erfolgen (Petersenn et al., 2017).

In seltenen Fällen kann ein Patient mit biochemisch gesicherter Akromegalie mit einer normalen Hypophyse im MRT-Scan eine diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellen (Katznelson et al., 2014). Da der Tumor mikroskopisch klein sein kann und auf einem Routine-MRT-Scan nicht ausreichend sichtbar ist, können weitere Tests, einschließlich der Messung von Serum-GHRH sowie Bildgebung (z.B. Somatostatinrezeptor-Szintigraphie und Thorax- und Abdomen-Bildgebung) eingesetzt werden, um eine ektope Erkrankung zu diagnostizieren (Katznelson et al., 2014).

Interessanterweise zeigte eine Studie von Schneider et al., dass Akromegalie von einer Computer-Software anhand von Fotos des Gesichts erkannt werden kann und hierbei sogar Akromegalie-Experten übertrifft – vor allem bei Patienten mit leichten dysmorphen Merkmalen. Dies könnte ein vielversprechendes Werkzeug sein, um die Akromegalie früher zu erkennen, insbesondere für Ärzte, die mit der Akromegalie nicht vertraut sind (Harald J. Schneider et al., 2011).

1.1.6 Therapie der Akromegalie

Aufgrund des variablen Charakters der Erkrankung ist eine individuell abgestimmte Behandlungsstrategie erforderlich (Katznelson et al., 2014). Wie Katznelson et al. in der Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der Akromegalie weiter schreiben, sind die Ziele der Behandlung die biochemische Normalisierung, die Verringerung des Mortalitätsrisikos, die Abschwächung der Symptome, die Kontrolle der Tumormasse und die Aufrechterhaltung der Hypophysenfunktion. Es wurde gezeigt, dass ein GH-Zielwert von $< 1,0$ ng/ml und normalisierte IGF-1-Werte jeweils mit einer Verringerung des Mortalitätsrisikos korrelieren. In Anbetracht der Variabilität verschiedener GH- und IGF-1-Tests ist es von entscheidender Bedeutung, möglichst während der gesamten Behandlung denselben Test bei demselben Patienten zu verwenden (Katznelson et al., 2014).

Zu den derzeit verfügbaren Behandlungsmodalitäten gehören chirurgische, medikamentöse und strahlentherapeutische Verfahren. Die Behandlung ist komplex und häufig ist mehr als eine Modalität erforderlich, um die Behandlungsziele zu erreichen (Dineen, Stewart, & Sherlock, 2017). Die Entscheidung für die verwendete therapeutische Intervention basiert auf einer Reihe von Faktoren, die abgewogen und in einem multidisziplinären Umfeld vollständig auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten werden müssen (Dineen et al., 2017).

1.1.6.1 Operative Therapie

Der bevorzugte chirurgische Zugang erfolgt über den transsphenoidalen Weg unter Verwendung des Operationsmikroskops oder -endoskops sowie der mikrochirurgischen Technik (Katznelson et al., 2014). Bei erfahrenen Hypophysenchirurgen führt die mikroskopische oder endoskopische transsphenoidale Mikrochirurgie zu einer initialen Remissionsrate von 85 % bei Mikroadenomen (Durchmesser < 10 mm) und 40 – 50 % bei Makroadenomen (Durchmesser ≥ 10 mm) (Katznelson et al., 2014). Die Fünf-Jahres-Rezidivrate liegt zwischen 2 und 8 % (Katznelson et al., 2014). Eine transkranielle Operation ist nur selten erforderlich (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019).

Die häufigsten postoperativen Beschwerden wie Sinusitis und Epistaxis resultieren aus dem transsphenoidalen Zugang (Marquez, Tuchman, & Zada, 2012). Zu den schwerwiegenderen Komplikationen gehören Blutungen, Liquoraustritt, das Risiko einer Meningitis, Schlaganfall, Sehstörungen, Gefäßverletzungen, vorübergehender Diabetes insipidus und Hypophyseninsuffizienz, wobei mit einer Sterblichkeitsrate von $< 0,5$ % zu rechnen ist (Marquez et al., 2012).

Da eine erfolgreiche Operation zu einer sofortigen Senkung des GH-Spiegels führt und darüber hinaus Tumorgewebe für die pathologische Charakterisierung liefert, wird eine Operation bei den meisten Patienten als primäre Therapie empfohlen (Katznelson et al., 2014).

Die Ausnahme bilden Patienten mit hohem chirurgischem Risiko sowie Patienten, die eine Operation ablehnen oder invasive, inoperable Tumore haben (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019). Die Invasion des Sinus cavernosus weist auf einen Tumor hin,

der wahrscheinlich chirurgisch nicht resektabel ist (Katznelson et al., 2014). Bei diesen Patienten mit Makro- oder Giantadenom und geringer Wahrscheinlichkeit einer chirurgischen Heilung aufgrund der extrasellären Ausdehnung kann ein chirurgisches Debulking in Betracht gezogen werden, da dies das anschließende Ansprechen auf die medikamentöse Therapie verbessern kann (Katznelson et al., 2014). Als Giantadenom wird ein Hypophysenadenom mit einem Durchmesser von ≥ 40 mm bezeichnet (Iglesias, Rodríguez Berrocal, & Díez, 2018).

Bei Patienten mit postoperativ persistierender Erkrankung kann eine erneute Operation sinnvoll sein, falls der Tumor zugänglich ist (Katznelson et al., 2014).

Wie Katznelson et al. zum postoperativen Procedere anführen, sollte frühestens 12 Wochen nach der Operation die Messung des IGF-1-Spiegels und eines zufälligen GH-Wertes erfolgen. Ebenfalls frühestens 12 Wochen postoperativ wird die Durchführung einer bildgebenden Untersuchung empfohlen, um gegebenenfalls einen Resttumor zu erkennen sowie die angrenzenden Strukturen darzustellen, wobei die MRT die Bildgebungsmethode der Wahl ist (Katznelson et al., 2014).

Von chirurgischer Remission spricht man bei normalem IGF-1-Wert und einem GH-Wert $< 0,14$ ng/ml. Ein GH-Wert $< 1,0$ ng/ml indiziert biochemische Kontrolle – bei einem GH-Wert $> 1,0$ ng/ml wird die Messung von GHn empfohlen (Katznelson et al., 2014).

1.1.6.2 Medikamentöse Therapie

Für Patienten mit persistierender Erkrankung trotz chirurgischer Resektion des Adenoms sowie für Patienten, bei denen eine Operation nicht sinnvoll ist, ist eine medikamentöse Therapie empfehlenswert (Shlomo Melmed et al., 2018). Die Somatostatinanaloga (SSA) der ersten Generation (Octreotid, Lanreotid) und der zweiten Generation (Pasireotid) sowie der Dopamin-Agonist Cabergolin binden an Rezeptoren im Adenom und unterdrücken die GH-Sekretion (Shlomo Melmed et al., 2018). Der GH-Antagonist Pegvisomant konkurriert mit endogenem GH um die Bindung an dessen Rezeptor und blockiert die periphere Produktion von IGF-1 (Katznelson et al., 2014).

Medikamentöse Erstlinientherapie

Als Erstlinientherapie wird ein langwirksames SSA der ersten Generation empfohlen, hierbei kann zwischen Octreotid und Lanreotid anhand von Verfügbarkeit und Patientenpräferenz entschieden werden (Shlomo Melmed et al., 2018). Beide Medikamente hemmen vorübergehend die Insulinsekretion, doch ihre klinischen Auswirkungen auf die Glukosehomöostase sind minimal, da es zu keinen signifikanten Veränderungen des Nüchtern-Blutzuckers oder des HbA1c kommt (Gherardo Mazziotti et al., 2009). SSA werden üblicherweise parenteral verabreicht, im Jahr 2020 wurden jedoch orale Octreotid-Kapseln zugelassen, welche insbesondere für Patienten geeignet sind, die ein vollständiges oder teilweises biochemisches Ansprechen auf injizierbares Octreotid oder Lanreotid gezeigt haben (Fleseriu et al., 2021). Cabergolin kann bei Patienten mit nur mäßig erhöhten IGF1-Spiegeln und milden Symptomen eines GH-Überschusses versucht werden (Katznelson et al., 2014; Shlomo Melmed et al., 2018).

Medikamentöse Zweitlinientherapie

Sollte die medikamentöse Erstlinientherapie keine Normalisierung des IGF1- bzw. GH-Spiegels bewirken, wird eine Anpassung der medikamentösen Therapie empfohlen (vgl. Abbildung 5) (Shlomo Melmed et al., 2018). Shlomo Melmed et al. empfehlen für die medikamentöse Zweitlinientherapie weiter, dass bei partiellem Ansprechen (Abnahme von GH und/oder IGF-1 $\geq 50\%$) nach Anwendung eines langwirksamen SSA der ersten Generation zunächst eine Erhöhung der Dosis des SSA oder der Frequenz der Medikamentengabe versucht werden sollte. Wenn die IGF-1-Spiegel während der SSA-Gabe nur mäßig erhöht bleiben, wird eine Kombination mit Cabergolin angeraten. Bei chirurgisch resektablem Resttumor kann ein zweiter chirurgischer Eingriff in Betracht gezogen werden, bevor die SSA-Behandlung erneut eingeleitet wird (Shlomo Melmed et al., 2018).

Wenn nach Verabreichung der maximalen Dosis von SSA der ersten Generation keine biochemische Kontrolle erreicht wird, wird die Behandlung auf der Grundlage des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins eines klinisch relevanten Resttumors und einer gestörten Glukosetoleranz individualisiert (Shlomo Melmed et al., 2018).

Bei Vorliegen eines klinisch relevanten Resttumors, der für eine Resektion nicht geeignet ist, wird eine Umstellung auf Pasireotid empfohlen (Shlomo Melmed et al., 2018). Pasireotid ist wirksamer als SSA der ersten Generation, allerdings kommt es zu einer signifikant erhöhten Inzidenz und Schwere von Hyperglykämie (Hannon et al., 2017).

Bei Auftreten einer schweren Hyperglykämie oder bei vorbestehenden klinisch relevanten Störungen des Glukosestoffwechsels sollten die Patienten deshalb auf Pegvisomant umgestellt werden (Shlomo Melmed et al., 2018). Pegvisomant scheint aufgrund einer Reduzierung der nächtlichen endogenen Glukoseproduktion und Verbesserung der Insulinsensitivität günstige Auswirkungen auf die Glukose-Homöostase zu haben (Hannon et al., 2017). Bei einer Therapie mit Pegvisomant ist zu beachten, dass der GH-Antagonist nicht an der GH-sezernierenden Hypophyse wirkt, weshalb die GH-Hypersekretion während der Verabreichung des Medikaments bestehen bleibt und GH-Werte nicht zur Beurteilung der biochemischen Kontrolle verwandt werden können – zudem hat Pegvisomant keine tumorsuppressive Wirkung (Katznelson et al., 2014).

Bei klinisch relevantem Resttumor und vorbestehendem gestörtem Glukosestoffwechsel wird also die Kombination von SSA der ersten Generation und Pegvisomant empfohlen (Shlomo Melmed et al., 2018).

Wenn nach der Zweitlinientherapie keine biochemische Kontrolle erreicht wird, sollte je nach Bedarf eine stereotaktische Radiochirurgie oder eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen werden (Shlomo Melmed et al., 2018).

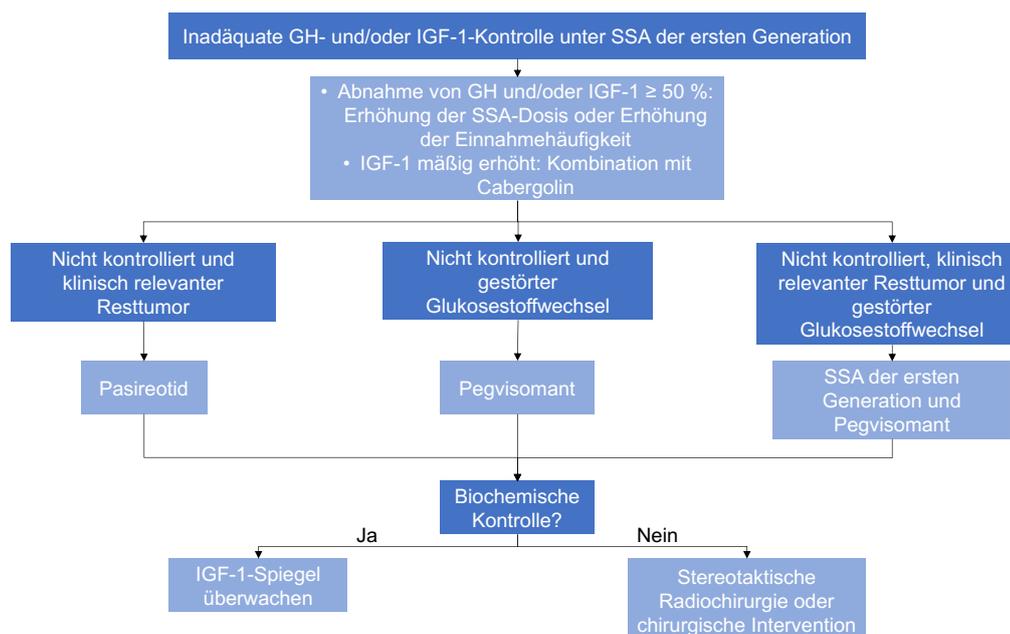


Abbildung 5 Algorithmus für die medikamentöse Zweitlinientherapie – in Anlehnung an (Shlomo Melmed et al., 2018)

1.1.6.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird im Allgemeinen als adjuvante Therapie bei Patienten in Betracht gezogen, die nach Operation und medikamentöser Therapie weiterhin unkontrolliert sind (Katznelson et al., 2014). Ein Vorteil der Strahlentherapie ist, dass sie zu einer biochemischen Kontrolle führen kann und damit die Notwendigkeit einer lebenslangen medikamentösen Therapie einschränkt – bis der volle therapeutische Effekt erreicht ist, kann es jedoch Jahre dauern, weshalb eine medikamentöse Therapie nötig ist, während das Ansprechen auf die Strahlentherapie abgewartet wird (Katznelson et al., 2014). Nach der Bestrahlung wird deshalb empfohlen, die medikamentöse Therapie in regelmäßigen Abständen für ein bis drei Monate abzusetzen, um die GH- und IGF-1-Spiegel erneut zu evaluieren (Katznelson et al., 2014).

Zur Verfügung steht einerseits die konventionelle Strahlentherapie, bei der meist in fraktionierten Dosen über fünf bis sechs Wochen bis zu 45 – 50 Gy appliziert werden (Petersenn et al., 2017). Bei Einsatz der stereotaktischen Strahlentherapie (z.B. Gamma- oder CyberKnife) ist es entscheidend, den Abstand des Tumors zum Chiasma opticum zu bestimmen, um eine Schädigung dessen bei Bestrahlung zu verhindern (Katznelson et al., 2014). Obwohl die Gesamtwirksamkeit der stereotaktischen mit der konventionellen Radiotherapie vergleichbar ist, kann die Zeit bis zur Remission mit der stereotaktischen Bestrahlung kürzer sein (Katznelson et al., 2014). Bei genügend Abstand zum N. opticus sollte die Bestrahlung immer stereotaktisch sein (Petersenn et al., 2017).

Hypophyseninsuffizienz ist eine häufige Komplikation der Radiotherapie und tritt bei bis zu 50 % innerhalb von 5 – 10 Jahren auf (Katznelson et al., 2014).

1.1.6.4 Therapieziele und Management der Komorbiditäten

Die Verringerung der Tumorgröße und die Verhinderung eines weiteren Tumorwachstums sind klinisch relevante Ziele für Patienten mit Akromegalie, insbesondere für Patienten mit Makroadenomen, da das Vorhandensein dieser größeren Tumore mit schlechten klinischen Ergebnissen assoziiert ist (Shlomo Melmed et al., 2018).

Kardiovaskuläre und respiratorische Auswirkungen der Akromegalie sind Hauptursachen für Morbidität und Mortalität und ein gestörter Glukosestoffwechsel trägt weiter zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei – aus diesem Grund sollten krankheitsassoziierte Komorbiditäten beurteilt und aggressiv behandelt werden, insbesondere bei Patienten mit unkontrollierter Akromegalie (Shlomo Melmed et al., 2018).

Die biochemische Kontrolle ist nach wie vor der stärkste Prädiktor für das Outcome der Patienten und spiegelt sich in Verbesserungen des Glukosestoffwechsels, des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms und kardiovaskulärer Erkrankungen wider (Fleseriu et al., 2021). Unwahrscheinlich ist dagegen, dass sich strukturelle Herz- und Gelenkveränderungen zurückbilden (Fleseriu et al., 2021). Von biochemischer Kontrolle wird gesprochen bei alters- und geschlechtsabhängig normalisierten IGF-1-Werten sowie zufällig gemessenem GH < 1 ng/ml oder GHn < 0,4 ng/ml im oGTT (A. Giustina et al., 2010).

Wie häufig diese erreicht wird, ist abhängig von dem eingesetzten Therapieregime. Mit der transspenoidalen Operation allein wird die biochemische Kontrolle bei ca. 55 % der Patienten erreicht (Starnoni et al., 2016). Auch bei dem Einsatz von SSA der ersten Generation wird von Remissionsraten von ca. 55 % berichtet, eine Cabergolin-Monotherapie führt in etwa 35 % zu biochemischer Kontrolle und die Monotherapie mit Pegvisomant als Zweitlinientherapie führt in klinischen Studien zu biochemischen Kontrollraten von etwa 90 %, in realen Überwachungsstudien eher zu 60 % (Shlomo Melmed et al., 2018). Die medikamentöse Kombinationstherapie führte bei 54-100 % zu einer biochemischen Kontrolle (Gatto et al., 2019).

1.2 Metabolisches Syndrom

1.2.1 Definition des metabolischen Syndroms

Das Metabolische Syndrom (MetS), in der Literatur auch als Syndrom X, Insulinresistenz-Syndrom etc. bezeichnet, ist keine Erkrankung für sich (Saklayen, 2018), sondern ein Komplex von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes (Alberti et al., 2009). In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Organisationen unterschiedliche Diagnosekriterien vorgeschlagen. Allen gemeinsam ist, dass sie folgende Komponenten enthalten: (abdominale) Adipositas oder Indikatoren der Insulinresistenz, gestörter Glukosestoffwechsel, Hypertonie und Dyslipidämie (Samson & Garber, 2014).

Die wichtigsten Definitionen des MetS sind die der World Health Organisation (WHO), des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) des American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), der International Diabetes Federation (IDF) sowie die Konsens-Definition. Die Kriterien dieser Definitionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Definitionen des metabolischen Syndroms

WHO 1999 (WHO, 1999)	NCEP/ATP III 2001 (Cleeman, Grundy, Becker, & Clark, 2001)	AHA/NHLBI 2005 (aktuali- sierte NCEP/ATPIII- Kriterien) (Grundy et al., 2005)	IDF 2005 (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2006)	Konsens-Defi- nition* 2009 (Alberti et al., 2009)
Voraussetzungen				
DM/ erhöhte Nüchtern-Glu- kose/ gestörte Glukosetole- ranz/ Insulinre- sistenz und 2 der folgenden...	Mind. 3 der fol- genden...	Mind. 3 der fol- genden...	Übergewicht und mind. 2 der folgenden...	Mind. 3 der fol- genden...
Übergewicht				
Verhältnis Taile/Hüfte > 0,9 M > 0,85 W oder BMI > 30kg/m²	Taillenumfang > 102 cm M > 88 cm W	Taillenumfang ≥ 102 cm M ≥ 88 cm W	Taillenumfang ≥ 94 cm M ≥ 80 cm W oder BMI > 30kg/m ²	Taillenumfang geografisch und ethnisch spezi- fisch

Dyslipidämie

HDL-C	HDL-C	HDL-C	HDL-C	HDL-C
< 35 mg/dl M < 39 mg/dl W	< 40 mg/dl M < 50 mg/dl W	< 40 mg/dl M < 50 mg/dl W oder behandelt**	< 40 mg/dl M < 50 mg/dl W oder behandelt	< 40 mg/dl M < 50 mg/dl W oder behandelt
Triglyceride ≥ 150 mg/dl	Triglyceride ≥ 150 mg/dl	Triglyceride ≥ 150 mg/dl oder behandelt**	Triglyceride ≥ 150 mg/dl oder behandelt	Triglyceride ≥ 150 mg/dl oder behandelt

Hyperglykämie

DM	DMT2	DMT2	DMT2	DMT2
Nüchtern- Glukose > 110 mg/dl 2h-oGTT > 140 mg/dl	Nüchtern- Glukose ≥ 110 mg/dl	Nüchtern- Glukose ≥ 100 mg/dl oder behandelt	Nüchtern- Glukose ≥ 100 mg/dl	Nüchtern- Glukose ≥ 100 mg/dl oder behandelt

Hypertonie

RRsys	RRsys	RRsys	RRsys	RRsys
≥ 140 mmHg	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg
RRdia ≥ 90 mmHg	RRdia ≥ 85 mmHg	RRdia ≥ 85 mmHg oder behandelt	RRdia ≥ 85 mmHg oder behandelt	RRdia ≥ 85 mmHg oder behandelt

Zusätzliche Komponenten

**Mikroalbumi-
nurie**

Albumin-Aus-
scheidungsrate
im Urin
≥ 20 µg/min
oder
Albumin/Krea-
tinin
≥ 30 mg/g

Abkürzungen: DM, Diabetes mellitus; DMT2, Diabetes mellitus Typ 2; M, männlich; RRsys, systolischer Blutdruck; RRdia, diastolischer Blutdruck; W, weiblich

* Gemeinsame Erklärung von IDF, AHA/NHLBI, der World Heart Federation, der International Atherosclerosis Society und der International Association for the Study of Obesity

** Fibrate und Nikotinsäure sind die am häufigsten verwendete Medikamente bei erhöhten Triglyceriden und reduziertem HDL-C

Obwohl neue Erkenntnisse bezüglich der Pathophysiologie und der Beschreibung von Risikofaktoren, die für das MetS prädisponieren, gewonnen wurden, bleiben viele wichtige Aspekte unklar. Auch wenn Adipositas und Insulinresistenz den Kern der Pathophysiologie des MetS bilden, können auch eine Reihe anderer Faktoren wie chronischer Stress und Dysregulation des autonomen Nervensystems, Erhöhungen des zellulären oxidativen Stresses, die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und intrinsische Gewebe-Glukokortikoid-Aktionen sowie neu entdeckte Moleküle wie Mikro-RNAs an der Pathogenese beteiligt sein (Kassi, Pervanidou, Kaltsas, & Chrousos, 2011). Auch eine Fehlregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kann als Folge von chronischem Hyperkortisolismus, geringer GH-Sekretion und Hypogonadismus zu viszeraler Fettansammlung führen (Kassi et al., 2011). Darüber hinaus spielen genetische und epigenetische sowie Umweltfaktoren, Lifestyle und Ernährung eine Rolle bei der Entstehung eines MetS (Samson & Garber, 2014).

Das MetS ist kein absoluter Risikoindikator, da es viele der Faktoren, die das absolute Risiko bestimmen, nicht enthält, z. B. Alter, Geschlecht, Zigarettenrauchen und LDL-Cholesterinspiegel – nichtsdestotrotz haben Patienten mit dem MetS ein doppelt so hohes Risiko, in den nächsten 5 bis 10 Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln (Alberti et al., 2009). Darüber hinaus ist das MetS mit einem 5-fach erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) verbunden (Alberti et al., 2009).

1.2.2 Epidemiologie des metabolischen Syndroms

Die berichtete Prävalenz des MetS variiert in Abhängigkeit von der verwendeten Definition, dem Alter, dem Geschlecht, dem sozioökonomischen Status und dem ethnischen Hintergrund der Studienkohorten (Kassi et al., 2011).

Laut National Health and Examination Survey 2003-2006 in den USA erfüllten etwa 34 % der untersuchten Personen die aktualisierten NCEP/ATP III-Kriterien für das MetS (Kassi et al., 2011). Die europäische DECODE-Studie 2008 (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) wertete anhand einer modifizierten IDF-Definition Daten aus 9 Bevölkerungsstudien in Finnland, den Niederlanden, Großbritannien, Schweden, Polen und Italien aus – unter Verwendung der niedrigeren IDF-Grenzwerte für den Taillenumfang erfüllten hier 41 % der Männer und 38 % der Frauen die MetS-Kriterien bei Studienbeginn im Alter von 47 bis 71 Jahren (Gao, 2008; Samson & Garber, 2014).

In einer deutschlandweiten Querschnittsstudie des German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS) wurden im Oktober 2005 Daten von 35.869 Patienten auf die Prävalenz des MetS untersucht. Die Prävalenz war am niedrigsten nach der NCEP/ATP III- (alle: 19,8 %, Männer 22,7 %, Frauen: 18,0 %), am höchsten nach der IDF-Definition (alle: 32,7 %, Männer: 40,3 %, Frauen: 28,0 %) (Moebus et al., 2007). Das MetS wurde deutlich häufiger bei Patienten mit weniger als 10 Jahren Schulbildung diagnostiziert (Moebus et al., 2007). Die Prävalenz des MetS steigt zudem mit dem Alter und BMI (Kassi et al., 2011). In der GEMCAS-Studie nahm die Prävalenz des MetS bis zu einem Alter von 70 – 75 Jahren mit zunehmendem Alter zu und war bis zum Alter von

65 Jahren bei Männern höher als bei Frauen (Moebus et al., 2007). Bei Patienten über 70 Jahren wurde die Diagnose wiederum bei Frauen häufiger gestellt als bei Männern (Moebus et al., 2007).

Unabhängig davon, welche Kriterien verwendet werden; die Prävalenz des MetS und damit das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie eines DMT2 ist hoch und steigt in allen westlichen Gesellschaften, wahrscheinlich als Folge der Adipositas-Epidemie (Kassi et al., 2011). Der demografische Wandel (Übergang zu niedriger Fertilität, niedriger Sterblichkeit und höherer Lebenserwartung) und der epidemiologische Wandel (von weit verbreiteten Infektionskrankheiten hin zu einer hohen Prävalenz von lebensstilbedingten Krankheiten) hat zu signifikanten Veränderungen im Ernährungs- und Bewegungsverhalten geführt, welche Auswirkungen auf die Körperzusammensetzung und den Stoffwechsel haben und die Entstehung eines MetS begünstigen (Kassi et al., 2011).

1.3 Zielsetzung

Das MetS scheint komplexe Zusammenhänge zu haben und seine Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus ist gut untersucht.

Die lipolytische Wirkung von GH führt bei Akromegalie-Patienten zu einem Anstieg freier Fettsäuren und in der Folge zu Dyslipidämie. Die resultierende Glukose-Fettsäure-Substratkonkurrenz einerseits und die Insulin-blockierende Wirkung von GH andererseits begünstigen wiederum die Entstehung einer Insulinresistenz sowie eines Diabetes mellitus. Auch die medikamentöse Therapie der Akromegalie mit SSA, insbesondere Pasireotid, kann sich negativ auf den Glukose-Stoffwechsel auswirken. Zudem ist Hypertonie eine der häufigsten kardiovaskulären Komorbiditäten dieser Patientengruppe.

Auch wenn also einzelne metabolische Risikofaktoren bei Akromegalie-Patienten gut dokumentiert sind, fehlen bisher Studien, die gezielt alle Parameter des MetS sowie das MetS als Entität bei Patienten mit Akromegalie untersuchen.

Daher soll in dieser Studie untersucht werden, wie häufig Veränderungen im Sinne eines MetS bei Akromegalie-Patienten vorliegen und wie sich diese im Verlauf der Therapie verändern.

Zudem sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Wie wirkt sich die biochemische Kontrolle der Erkrankung auf die Parameter des MetS aus? Können Prädiktoren für die Entwicklung eines MetS identifiziert werden, um frühzeitig diejenigen Akromegalie-Patienten mit erhöhtem Risiko erkennen und behandeln zu können? Haben Akromegalie-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MetS?

Der hohe medizinische Bedarf, den diese Studie zu decken versucht, ist die Dokumentation des MetS bei Patienten mit Akromegalie als Entität und die Identifizierung seiner Prädiktoren, um zu seiner früheren Diagnose beizutragen und das Outcome der Patienten zu verbessern.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, bizenrische Kohortenstudie von Patienten mit der Diagnose Akromegalie, die in der endokrinologischen Ambulanz des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie und/oder in der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität in München behandelt wurden.

Die Daten von je zwei Zeitpunkten wurden wie folgt dokumentiert und auf die Parameter sowie die Prävalenz des MetS untersucht.

- Erstvorstellung (EV): Patienten mit aktiver Akromegalie vor therapeutischer Intervention
- Wiedervorstellung (WV): Patienten nach therapeutischer Intervention, wobei der Therapiebeginn mindestens sechs Monate zurücklag

Daraufhin wurde das Patientenkollektiv einerseits auf metabolische Veränderungen vor vs. nach Therapie (EV vs. WV) untersucht.

Andererseits wurde untersucht, ob sich abhängig vom jeweiligen Therapieerfolg Unterschiede in Bezug auf die Parameter des MetS zeigten. Dazu wurde das Patientenkollektiv anhand der biochemischen Kontrolle bei WV in biochemisch kontrolliert und biochemisch unkontrolliert eingeteilt und die Werte jeweils innerhalb der kontrollierten bzw. unkontrollierten Gruppe vor vs. nach Therapie (EV vs. WV kontrolliert bzw. unkontrolliert) untersucht. Außerdem wurden die beiden Gruppen zum Zeitpunkt der WV miteinander verglichen (WV kontrolliert vs. WV unkontrolliert).

Des Weiteren wurden mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines MetS bei Akromegalie-Patienten eruiert sowie die Prävalenz des MetS unter Akromegalie-Patienten untersucht und mit der Prävalenz unter der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen.

2.1.1 Ethikvotum

Die Datenauswertung wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt und im Rahmen von NeoExNET (Network of Excellence for Endocrine Tumors), einer klinischen und präklinischen Studienplattform und Kooperation zwischen dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie und der Ludwig-Maximilians-Universität München, durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden Daten von Patienten, welche die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme im Rahmen des NeoExNET unterschrieben hatten, erhoben und retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten hatten eine gesicherte Akromegalie und waren bei EV mindestens 18 Jahre alt.

Ausschlusskriterien waren:

- Alter < 18 Jahre
- Patienten mit Gigantismus
- Fehlende unterschriebene Einverständniserklärung

Geplant war eine Fallzahl von 100 Akromegalie-Patienten. Insgesamt wurden 88 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Bei der Untersuchung auf die Parameter des MetS bei der EV wurden zwei Patienten ausgeschlossen, da bei diesen die medikamentöse Therapie bereits vor EV begonnen wurde.

Bei der Auswertung der WV wurden acht Patienten ausgeschlossen, da die Operation bei WV bei sieben Studienteilnehmern weniger als sechs Monate zurücklag. Bei einem Studienteilnehmer fand keine WV statt, sodass für diesen keine Einteilung in biochemisch kontrolliert bzw. unkontrolliert erfolgen konnte.

Somit ergaben sich für die EV 86 und für die WV 80 auswertbare Patienten-Datensätze.

Nach Aufteilung in die kontrollierte und unkontrollierte Gruppe waren es für die kontrollierte Gruppe bei EV 44 und bei WV 40 Patienten, da die Daten von 4 Patienten bei WV aus oben genannten Gründen nicht ausgewertet werden konnten. Für die unkontrollierte Gruppe ergaben sich 41 Patienten bei EV und ebenfalls 40 bei WV, da die Daten aus der WV bei einem Patienten nicht verwertet werden konnten.

2.3 Erhebung der Patientendaten

Die Patientendaten wurden im Zeitraum von Juni 2018 bis August 2019 erhoben.

Die Parameter wurden anhand vorliegender Patientenakten für je zwei Zeitpunkte pro Patienten dokumentiert. Für die EV wurden die Daten erfasst, welche bei der ersten Vorstellung des jeweiligen Patienten in der Ambulanz erhoben oder mitgebracht wurden. Für die WV wurde der letzte Besuch des Patienten in der Ambulanz dokumentiert, bei welchem die zu untersuchenden Parameter möglichst vollständig erhoben wurden. Teilweise wurden für EV und WV zusätzlich Daten verwendet, welche kurz vor oder nach EV bzw. WV erhoben wurden. Dies geschah insbesondere bei Labortests, für welche Patienten gesondert einbestellt werden und welche nur selten durchgeführt werden, wie beispielsweise der oGTT.

Die Dokumentation umfasste für EV und WV jeweils krankheitsspezifische Parameter (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3 Krankheitsspezifische Parameter

Krankheitsspezifische Parameter bei EV	
Größe des Adenoms	Mikro-, Makro-, Giantadenom?
Vergrößerung der Akren	Seit wie vielen Jahren wird eine Vergrößerung der Akren beobachtet?
Krankheitsspezifische Parameter bei WV	
Operation	Ja/nein? Datum der Operation? Chirurgischer Zugangsweg (transspheoidal, transkranial)?
Postoperative Kontrolle	Ja/nein? Datum der letzten MRT? Rest- oder Rezidiv-Adenom?
Strahlentherapie	Ja/nein? Datum der Bestrahlung? Art der Bestrahlung (GammaKnive, CyberKnive, konventionell)?
Medikamentöse Therapie der Akromegalie	Ja/nein? Welche Medikation? Dosierung, Frequenz und Art der Applikation?
Biochemische Kontrolle	Ja/nein?
Krankheitsspezifische Parameter bei EV und WV	
Hypophyseninsuffizienz	Ja/nein? Welche und wie viele Achsen sind betroffen? Therapie?
Komorbiditäten	Hypothyreose: Ja/nein? Primär/sekundär?
	Diabetes insipidus: Ja/nein?
	Arterielle Hypertonie: Ja/nein? Therapie?
	DMT2: Ja/nein? Therapie?
	Dyslipidämie: Ja/nein? Therapie?

Bei einigen Patienten ließen sich aus den Angaben zur beobachteten Vergrößerung der Akren bereits Rückschlüsse auf die Krankheitsdauer vor EV ziehen. Die Krankheitsdauer bei WV berechnete sich aus der Zeitdifferenz zwischen EV und WV, wobei der Zeitraum der beobachteten Vergrößerung der Akren vor EV hierzu addiert wurde.

Zudem wurden für jeden Patienten klinische - sowie verschiedene Laborparameter erhoben (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4 Patientenspezifische Daten, klinische - und Laborparameter

Patientenspezifische Daten	
	Patienten-ID, Alter, Geschlecht
Klinische Parameter	
Körperkomposition	Körpergröße und -gewicht, BMI, Taillenumfang
Blutdruck	RRsys und RRdia
Laborparameter	
Wachstumshormone	GHb, GHn, IGF-1
Glukosestoffwechsel	NG, Insulin basal, HOMA-Index, HbA1c
Lipidstatus	Gesamt-C, HDL-C, LDL-C, TG

Abkürzungen: Gesamt-C, Gesamt-Cholesterin; HOMA-Index, Homeostasis Model Assessment Index; NG, Nüchtern-Glukose, RRdia, diastolischer Blutdruck; RRsys, systolischer Blutdruck; TG, Triglyceride

* Diese Abkürzungen werden so auch in den folgenden Ergebnistabellen angewandt

Anhand der erhobenen Daten wurde daraufhin ermittelt, ob bei EV bzw. WV jeweils ein MetS diagnostiziert werden konnte.

2.3.1 Biochemische Kontrolle

Die Akromegalie galt als biochemisch kontrolliert, wenn eine der folgenden Konstellationen aus IGF-1- und GH-Werten vorlag (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5 Konstellationen biochemischer Kontrolle

IGF-1:	GH:
Normales IGF-1* und**	- GH < 1 ng/ml
	- GH > 1 ng/ml und GHn < 0,4 ng/ml im oGTT
	- keine Bewertung des GH-Werts bei Patienten unter Pegvisomant-Therapie

*: alters – und geschlechtsabhängig

** : falls die IGF-1- oder GH-Messung fehlte, wurde bei Erfüllung einer der beiden Kriterien von biochemischer Kontrolle ausgegangen

In Anlehnung an (Katznelson et al., 2014; Shlomo Melmed et al., 2018)

2.3.2 Parameter des metabolischen Syndroms

Die Parameter des MetS wurden anhand der Kriterien der IDF 2005 definiert. Da die Daten zur lipidsenkenden Medikation nur in Einzelfällen verfügbar waren, wurde die IDF-Definition für das MetS in dieser Studie leicht modifiziert.

Als Voraussetzung für die Diagnose eines MetS galt das Vorliegen einer zentralen Adipositas (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6 Definition der zentralen Adipositas bei Europäern laut IDF 2005

Taillenumfang	≥ 80 cm bei Frauen
	≥ 94 cm bei Männern
<hr/>	
Bei einem BMI > 30 kg/m ² kann eine zentrale Adipositas angenommen werden	
<hr/>	

In Anlehnung an (Alberti et al., 2006)

Zusätzlich mussten mindestens zwei der folgenden vier Parameter des MetS pathologisch verändert sein (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7 Parameter des metabolischen Syndroms

Erhöhte Triglyceride	≥ 150 mg/dl
Erniedrigtes HDL-Cholesterin	< 50 mg/dl bei Frauen
	< 40 mg/dl bei Männern
Erhöhter Blutdruck	≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch oder medikamentös therapierte arterielle Hypertonie
Erhöhte Nüchtern-Glukose	≥ 100 mg/dl oder Diabetes mellitus Typ 2
<hr/>	

In Anlehnung an (Alberti et al., 2006)

2.4 Datenverarbeitung und statistische Analyse

Für die Datenerfassung wurde eine Datenbank in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel Version 16.43.1 erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Statistik- und Analyseprogramms SPSS® Version 26.

Alle Erhebungsmerkmale wurden anhand skalenadäquater Lage- und Streuungsmaße beschrieben. Für stetige Zielgrößen wurden Median und Interquartilsabstand (IQR, Q1 – Q3), für kategoriale Zielgrößen absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Schließlich wurde mithilfe statistischer Testverfahren geprüft, ob sich innerhalb des Patientenkollektivs Unterschiede in Bezug auf die Parameter des MetS bzw. auf das MetS als Entität zeigten. Bei metrischen Variablen erfolgte eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests. Die explorative Testung erfolgte zweiseitig auf dem Alphaniveau von 5 % ohne Korrektur für multiples Testen.

Des Weiteren wurde nach Prädiktoren für metabolische Veränderungen im Sinne eines MetS gesucht sowie die Prävalenz des MetS unter Akromegalie-Patienten untersucht.

2.4.1 Klinische– und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms

2.4.1.1 Vergleich EV vs. WV

Es wurde untersucht, ob sich bei Betrachtung derselben Patienten im Zeitverlauf die klinischen – und Laborparameter sowie die Parameter des MetS vor vs. nach Therapie veränderten, unabhängig von dem Therapieerfolg (biochemische Kontrolle). Dazu wurden die Daten aller Studienteilnehmer bei EV und WV in verbundenen Testverfahren verglichen.

Um zu prüfen, wie sich der Therapieerfolg auf die untersuchten Parameter auswirkte, wurde das Patientenkollektiv anhand der biochemischen Kontrolle bei WV in zwei Gruppen aufgeteilt. Daraufhin wurde untersucht, ob sich bei Betrachtung derselben Patienten im Zeitverlauf Unterschiede innerhalb der bei WV kontrollierten bzw. unkontrollierten Gruppe zeigten (EV vs. WV kontrolliert bzw. unkontrolliert). Dies geschah ebenfalls mithilfe von Tests für verbundene Stichproben.

Zum Vergleich stetiger Zielgrößen wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Bei kategorialen Variablen fand der McNemar-Test Anwendung.

2.4.1.2 Vergleich biochemisch kontrollierter vs. unkontrollierter Patienten bei WV

Um zu testen, ob sich zum Zeitpunkt der WV signifikante Unterschiede zwischen dem biochemisch kontrollierten vs. unkontrollierten Patientenkollektiv zeigten, wurden die Daten der biochemisch kontrollierten und unkontrollierten Akromegalie-Patienten bei WV mit Tests für unverbundene Stichproben analysiert und verglichen (WV kontrolliert vs. WV unkontrolliert).

Hierbei wurde zum Vergleich stetiger Zielgrößen der Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen der exakte Test nach Fisher benutzt.

2.4.2 Mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms

Die Untersuchung auf mögliche Prädiktoren für das MetS bei Akromegalie-Patienten erfolgte jeweils zum Zeitpunkt der EV sowie der WV. Für beide Vorstellungszeitpunkte wurden jeweils Geschlecht, Alter ≥ 50 Jahre, Krankheitsdauer ≥ 5 sowie ≥ 10 Jahre und eine Hypophyseninsuffizienz als mögliche Einflussfaktoren untersucht. Bei der WV wurde zusätzlich analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen biochemischer Kontrolle oder medikamentöser Therapie der Akromegalie mit den Parametern des metabolischen Syndroms bestand.

Dies wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher geprüft. Bei signifikanten Ergebnissen wurde zudem die Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) berechnet, um die Stärke des Zusammenhangs zu quantifizieren.

2.4.3 Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Akromegalie-Patienten

Die Prävalenz des MetS wurde sowohl für EV als auch WV berechnet. Zudem wurden für beide Untersuchungszeitpunkte jeweils die geschlechtsspezifische Prävalenz sowie die Prävalenz innerhalb der Altersgruppen von 20 – 39, 40 – 59, 60 – 79 und 80 – 99 Jahren untersucht. Um die Prävalenz des MetS unter Akromegalie-Patienten mit der deutschen Allgemeinbevölkerung zu vergleichen, wurden Daten aus der Literatur verwendet.

2.4.4 Umgang mit fehlenden Daten

Für jede berechnete Zielgröße wurde jeweils die gültige Zahl n der Studienteilnehmer, bei welchen Daten zu dieser Zielgröße erhoben werden konnten, angegeben. Bei der Berechnung der Prävalenz des MetS wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei welchen aufgrund fehlender Daten die Diagnose eines MetS nicht definitiv gestellt bzw. ausgeschlossen werden konnte.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und krankheitsspezifische Merkmale der akromegalen Studiengruppe

Das Kollektiv der Akromegalie-Patienten (n=88) bestand aus 43 weiblichen (48,9 %) und 45 männlichen (51,1 %) Patienten. Das mediane Alter bei EV lag bei 44,5 (IQR: 40,0 – 58,3) Jahren, bei WV bei 55,0 (IQR: 47,0 – 67,0) Jahren.

3.1.1 Krankheitsspezifische Parameter bei EV

Die Mehrheit der Patienten (n=55, 62,5 %) litt bei Diagnosestellung an einem Makroadenom, 16 Patienten (18,2 %) hatten ein Mikroadenom und 2 Patienten (2,3%) ein Giantadenom. Bei 15 Patienten (17,0 %) fehlten Informationen zur Tumorgröße.

Bei 33 Patienten ließen sich aufgrund des Zeitraums der beobachteten Vergrößerung der Akren Rückschlüsse auf die Krankheitsdauer vor Diagnosestellung ziehen. Im Median betrug dieser Zeitraum 8,0 (IQR: 4,0 – 12,5) Jahre.

Bei 27 Patienten (30,7 %) lag zum Zeitpunkt der EV eine Hypophyseninsuffizienz vor, wovon bei 22 Patienten (81,5 %) eine Achse und bei 5 Patienten (18,5 %) zwei Achsen betroffen waren. Bei 16 Patienten (18,2 %) fehlte die laborchemische Hormondiagnostik, sodass keine Aussage bezüglich einer möglichen Hypophyseninsuffizienz getroffen werden konnte. Abbildung 6 zeigt eine Übersicht der beobachteten Formen der Hypophyseninsuffizienz bei EV.

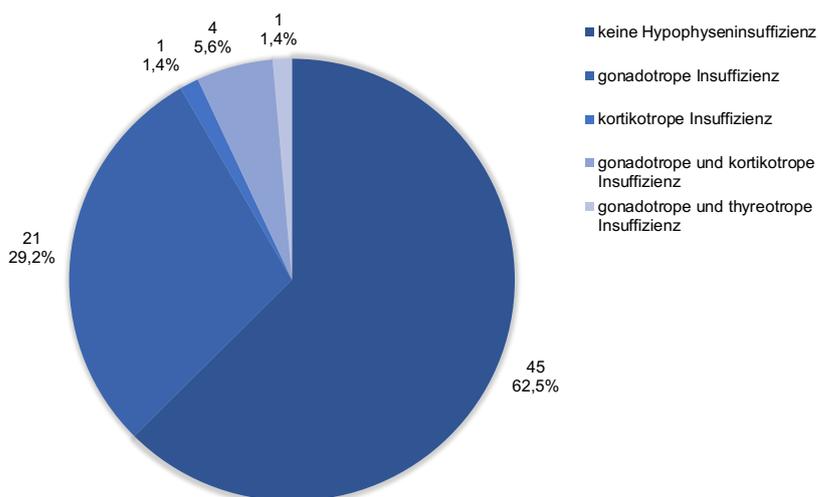


Abbildung 6 Hypophyseninsuffizienz bei EV

Ein Diabetes insipidus lag bei keinem Studienteilnehmer vor. 16 Patienten (18,2%) litten unter einer primären Hypothyreose.

Bei EV wurde der oGTT zur Diagnostik der Akromegalie bei 22 Patienten im Median 0,2 Monate nach EV durchgeführt. Lipidwerte wurden bei 14 Patienten im Median 0,2 Monate nach EV erhoben. Die körperliche Untersuchung mit Erhebung des Blutdrucks, des Gewichts und des Taillenumfangs fand bei 2 Patienten im Median 1,3 Monate nach EV statt. Der oGTT zur Diagnostik einer Glukosestoffwechselstörung wurde bei 16 Studienteilnehmern im Median 0,2 Monate nach EV durchgeführt. Bei 6 Patienten wurde der HbA1c im Median 0,2 Monate vor EV bestimmt. Die Nüchtern-Glukose wurde bei einem Patienten 0,2 Monate nach EV bestimmt.

3.1.2 Krankheitsspezifische Parameter bei WV

Zwischen Erst- und Wiedervorstellung lagen im Median 6,8 (IQR: 2,2 – 11,5) Jahre. Dies entsprach bei einigen Patienten der angenommenen Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der WV. Bei Berücksichtigung des Zeitraums, in welchem bereits vor EV eine Vergrößerung der Akren beobachtet werden konnte, lag die Krankheitsdauer bei WV im Median jedoch bei 10,1 (IQR: 4,9 – 16,4) Jahren.

81 Patienten (92,0 %) wurden operativ therapiert. Davon erhielten 80 Patienten (98,8 %) eine transsphenoidale Operation, bei einem Patienten (1,2 %) erfolgte die Entfernung des Hypophysen-Adenoms über einen transkraniellen Zugang. Die WV fand im Median 7,7 (IQR: 2,4 – 13,6) Jahre nach der Operation statt. Bei 16 Patienten (21,3 %) wurde im Verlauf in einer Kontroll-MRT ein Restadenom festgestellt, bei einem Patienten (1,1 %) zeigte sich ein Rezidiv-Adenom. Bei 13 Patienten (14,8 %) fehlten Angaben zur MRT-Kontrolle.

15 Patienten (17,0 %) wurden zusätzlich bestrahlt, davon erhielten 6 Patienten (40,0 %) GammaKnive, 4 Patienten (26,7 %) CyberKnive und 5 Patienten (33,3 %) eine konventionelle, fraktionierte Strahlentherapie.

46 Patienten (52,3 %) wurden zudem medikamentös therapiert. Hiervon erhielten 36 Patienten (78,3 %) ein SSA, 14 Patienten (30,4 %) den GH-Antagonisten Pegvisomant und 11 Patienten (23,9 %) den Dopamin-Agonisten Cabergolin. Abbildung 7 zeigt wie häufig die jeweiligen medikamentösen Therapieschemata in dem Studienkollektiv zur Anwendung kamen.

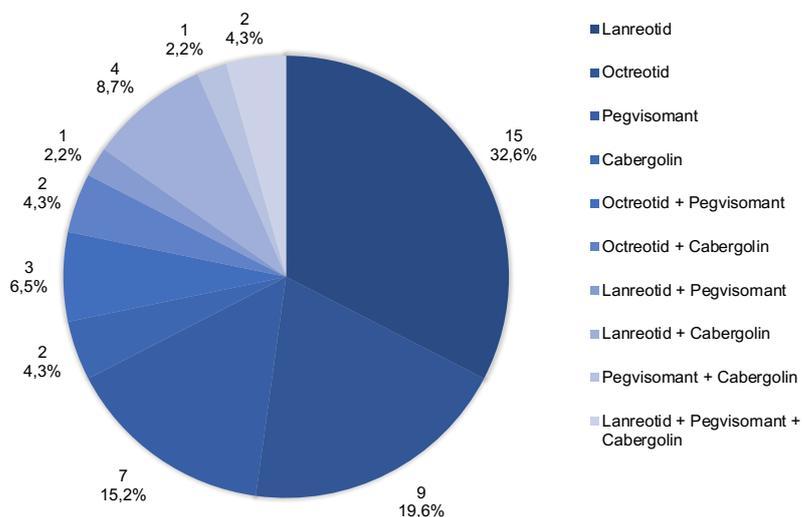


Abbildung 7 Medikamentöse Therapie der Akromegalie

Bei WV zeigte sich bei 40 Patienten (45,5 %) eine Hypophyseninsuffizienz, wovon bei 22 Patienten (55,0 %) eine Achse, bei 9 Patienten (22,5 %) zwei Achsen und bei weite-

ren 9 Patienten (22,5 %) alle drei Achsen des Hypophysenvorderlappens betroffen waren. Bei einem Patienten (1,1 %) fehlte die laborchemische Hormondiagnostik, sodass keine Aussage bezüglich einer möglichen Hypophyseninsuffizienz getroffen werden konnte. Abbildung 8 zeigt eine Übersicht der beobachteten Formen der Hypophyseninsuffizienz der Studienteilnehmer bei WV.

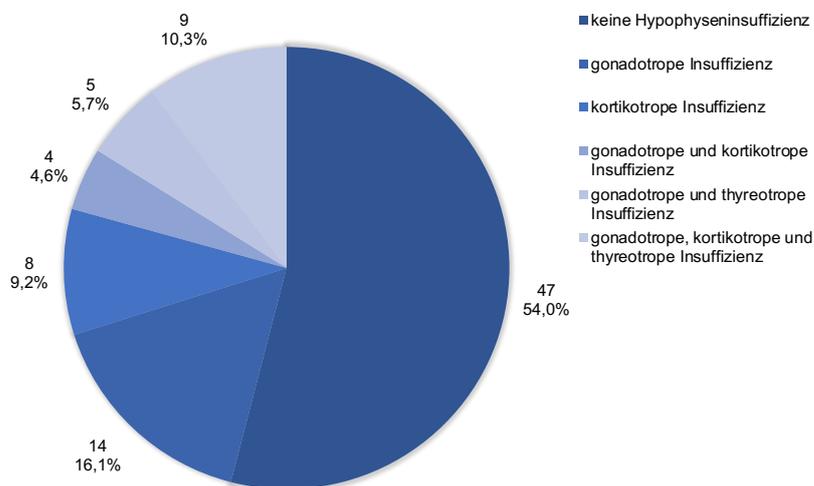


Abbildung 8 Hypophyseninsuffizienz bei WV

19 der 21 Patienten (90,5 %) mit kortikotroper Insuffizienz nahmen zum Zeitpunkt der WV Glukokortikoide ein. 21 der 32 Patienten (65,6 %) mit gonadotroper Insuffizienz erhielten eine Hormonersatztherapie. Bei 14 Studienteilnehmern (15,9 %) lag eine sekundäre Hypothyreose vor, bei 23 (26,1 %) eine primäre Hypothyreose, bei einem weiteren Patienten (1,1 %) war die Ätiologie der Hypothyreose unklar. Von diesen 38 Patienten mit Hypothyreose substituierten 37 (97,4 %) L-Thyroxin. 2 Patienten (2,3 %) litten unter Diabetes insipidus.

Die Akromegalie der 80 Patienten, deren Daten bei WV auf die Parameter des MetS untersucht werden konnten, war bei 40 Patienten (50,0 %) biochemisch kontrolliert und bei 40 Patienten (50,0 %) biochemisch unkontrolliert.

Bei WV wurde der oGTT zur Überprüfung der biochemischen Kontrolle bei 11 Patienten im Median 7,5 Monate vor WV durchgeführt. Lipidwerte wurden bei einem Studienteilnehmer 7,5 Monate vor WV erhoben. Die körperliche Untersuchung mit Erhebung des Blutdrucks, des Gewichts und des Taillenumfangs fand bei einem Patienten 4,6 Monate nach WV statt. Der oGTT zur Diagnostik einer Glukosestoffwechselstörung (bei den meisten Patienten im Rahmen des oGTT zur Überprüfung der biochemischen Kontrolle) wurde bei 12 Studienteilnehmern im Median 11,1 Monate vor WV durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde der HbA1c im Median 3,7 Monate vor WV bestimmt. Die Nüchtern-Glukose wurde bei 2 Patienten im Median 3,8 Monate vor WV bestimmt.

3.2 Klinische – und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms

3.2.1 Vergleich aller akromegalen Patienten bei EV vs. WV

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zu den klinischen und Laborbefunden zusammen und zeigt zudem, wie häufig die Kriterien des MetS innerhalb der akromegalen Studien-Gruppe erfüllt wurden sowie die sich hieraus ergebende Prävalenz des MetS bei EV vs. WV.

Tabelle 8 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei allen Studienteilnehmern EV vs. WV

	EV (n=86)		WV (n=80)		p-Wert EV vs. WV	
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	p-Wert
Klinische Parameter						
Größe (m)	67	1,72 (1,66 - 1,82)	80	1,71 (1,64 - 1,81)	60	0,000
Gewicht (kg)	66	85,5 (72,3 - 100,6)	80	85,4 (70,0 - 100,7)	59	0,535
BMI (kg/m ²)	66	27,39 (25,33 - 31,16)	80	27,45 (24,83 - 32,24)	59	0,163
Taillenumfang (cm)	24	91,0 (83,5 - 108,3)	45	96,5 (87,5 - 107,3)	13	0,972
RRsys (mmHg)	61	140,0 (130,0 - 155,0)	78	140,0 (125,0 - 150,3)	53	0,091
RRdia (mmHg)	61	90,0 (80,0 - 97,0)	78	85,0 (79,8 - 90,8)	53	0,018
Laborparameter						
GHb (ng/ml)	36	10,90 (4,94 - 28,30)	73	1,00 (0,52 - 1,89)	30	0,000
IGF-1 (ng/ml)	68	733,0 (515,0 - 982,3)	79	167,0 (131,0 - 239,0)	59	0,000
Gesamt-C (mg/dl)	58	205,0 (179,3 - 228,5)	75	215,0 (186,0 - 232,0)	50	0,213
HDL-C (mg/dl)	40	48,7 (38,3 - 66,0)	70	59,8 (47,6 - 70,7)	33	0,001
LDL-C (mg/dl)	41	126,0 (110,0 - 156,5)	68	137,0 (105,3 - 161,8)	34	0,745
TG (mg/dl)	57	123,0 (83,5 - 195,0)	72	109,0 (75,5 - 152,8)	48	0,198
NG (mg/dl)	68	100,0 (89,3 - 110,8)	74	90,5 (82,8 - 100,3)	55	0,082
Insulin basal (µIU/ml)	37	14,90 (10,80 - 26,75)	36	5,20 (2,50 - 9,71)	11	0,010
HOMA-Index	37	3,97 (2,36 - 6,63)	36	1,09 (0,57 - 2,30)	11	0,008
HbA1c (%)	53	5,70 (5,40 - 6,05)	76	5,6 (5,3- 6,0)	46	0,816
	n	n (%)	n	n (%)		
Parameter des metabolischen Syndroms						
↑ Taillenumfang	24	17 (70,8)	45	32 (71,1)	13	0,375
BMI > 30	66	19 (28,8)	80	25 (31,3)	59	0,125
↑ Triglyceride	57	21 (36,8)	72	18 (25,0)	48	0,549
↓ HDL-C	40	14 (35,0)	70	12 (17,1)	33	0,016
↑ RRsys	61	47 (77,0)	78	54 (69,2)	53	0,077
↑ RRdia	61	40 (65,6)	78	43 (55,1)	53	0,332
Th. art. Hypertonie	71	36 (50,7)	80	44 (55,0)	64	0,065
↑ NG	68	35 (51,5)	74	20 (27,0)	55	0,003

DMT2	69	18 (26,1)	80	16 (20,0)	61	0,508
Prävalenz des metabolischen Syndroms						
MetS	60	21 (35,0)	61	24 (39,3)	46	0,549

Insgesamt ergaben sich nach Therapie der Akromegalie Veränderungen bezüglich der Körpergröße, des diastolischen Blutdrucks sowie der Wachstumshormone GHb und IGF-1. Diese Parameter sanken im Verlauf. Auch das im oGTT gemessene Insulin basal und der Homeostasis Model Assessment-Index (HOMA-Index) waren niedriger bei WV. Das HDL-C hingegen zeigte sich bei WV erhöht. Diese positiven Veränderungen des Glukose- sowie des Fettstoffwechsels bestätigten sich bei der Untersuchung auf die Erfüllung der Kriterien des MetS. Die Anzahl der Akromegalie-Patienten mit HDL-C unter den definierten Schwellenwerten sowie die Anzahl derer mit Nüchtern-Glukose-Werten ≥ 100 mg/dl sank unabhängig von dem Therapieerfolg. Bezüglich der Prävalenz des MetS konnte kein Unterschied festgestellt werden.

3.2.2 Vergleich biochemisch kontrollierter Patienten bei EV vs. WV

Tabelle 9 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der bei WV biochemisch kontrollierten Patienten.

Tabelle 9 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei biochemisch kontrollierten Patienten EV vs. WV

	EV (n=44)		WV (n=40)		p-Wert EV vs. WV	
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	p-Wert
Klinische Parameter						
Größe (m)	34	1,74 (1,65 - 1,82)	40	1,72 (1,64 - 1,81)	29	0,001
Gewicht (kg)	33	86,0 (73,6 - 104,5)	40	85,2 (70,5 - 98,8)	28	0,182
BMI (kg/m ²)	33	28,08 (25,16 - 31,73)	40	26,83 (24,99 - 33,02)	28	0,072
Taillenumfang (cm)	13	90,0 (77,7 - 107,5)	26	100,5 (88,6 - 109,0)	6	0,917
RRsys (mmHg)	29	130,0 (120,0 - 160,0)	38	140,0 (125,0 - 152,3)	23	0,262
RRdia (mmHg)	29	90,0 (80,0 - 100,0)	38	85,0 (79,8 - 95,0)	23	0,037
Laborparameter						
GHb (ng/ml)	14	12,13 (8,35 - 21,61)	35	0,60 (0,29 - 0,91)	11	0,003
IGF-1 (ng/ml)	33	719,0 (443,0 - 1000,5)	39	145,0 (113,0 - 174,0)	27	0,000
Gesamt-C (mg/dl)	31	194,0 (176,0 - 221,0)	38	211,0 (174,3 - 249,5)	26	0,151
HDL-C (mg/dl)	19	51,3 (42,0 - 67,0)	36	60,2 (48,2 - 72,0)	15	0,010
LDL-C (mg/dl)	19	123,0 (104,0 - 136,0)	35	136,0 (102,0 - 174,0)	15	0,629
TG (mg/dl)	29	148,0 (85,0 - 224,5)	35	107,0 (62,0 - 176,0)	23	0,248
NG (mg/dl)	33	102,0 (93,0 - 110,5)	36	94,0 (83,3 - 102,8)	25	0,072
Insulin basal (μ U/ml)	18	14,50 (9,88 - 23,90)	17	6,37 (2,71 - 10,51)	5	0,080
HOMA-Index	18	3,92 (2,47 - 7,09)	17	1,49 (0,69 - 2,49)	5	0,080
HbA1c (%)	26	5,8 (5,4 - 6,1)	38	5,5 (5,3 - 5,9)	22	0,253

	n (%)		n n (%)		n	p-Wert
Parameter des metabolischen Syndroms						
↑ Taillenumfang	13	8 (61,5)	26	22 (84,6)	6	0,250
BMI > 30	33	11 (33,3)	40	14 (35,0)	28	0,125
↑ Triglyceride	29	14 (48,3)	35	10 (28,6)	23	0,375
↓ HDL-C	19	4 (21,1)	36	7 (19,4)	15	0,500
↑ RRsys	29	19 (65,5)	38	27 (71,1)	23	1,000
↑ RRdia	29	20 (69,0)	38	21 (55,3)	23	0,375
Th. art. Hypertonie	36	22 (61,1)	40	24 (60,0)	31	0,375
↑ NG	33	19 (57,6)	36	11 (30,6)	25	0,219
DMT2	34	12 (35,3)	40	9 (22,5)	29	0,453
Prävalenz des metabolischen Syndroms						
MetS	31	12 (38,7)	29	15 (51,7)	21	0,289

Bei der Untersuchung dieser ergaben sich ebenfalls eine im Verlauf sinkende Körpergröße, sinkende diastolische Blutdruckwerte sowie abfallende Wachstumshormone GHb und IGF-1. Das HDL-C war bei WV erhöht. Auch die Nüchtern-Glukose, Insulin basal sowie der HOMA-Index wiesen einen deutlich sinkenden Trend auf, diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. Ein Unterschied bezüglich der Parameter des MetS sowie der Prävalenz dessen konnte nicht gezeigt werden.

Die Betrachtung der Medianwerte für Körpergewicht (EV: 86,0 kg, n=33; WV: 85,2 kg, n=40) und BMI (EV: 28,08, n=33; WV: 26,83 kg, n=40), welche aus jeweils allen verfügbaren Daten zum Zeitpunkt der EV bzw. WV berechnet wurden, ließen vermuten, dass die Therapie der Erkrankung zu einer Gewichts- und BMI-Abnahme führte. Untersuchte man jedoch ausschließlich die Medianwerte der Studienteilnehmer, bei welchen sowohl für EV als auch WV Daten verfügbar waren (n= 28), so zeigte sich ein gegenteiliges Bild (vgl. Abbildungen 9 und 10). Gewicht und BMI nahmen nach Therapiebeginn zu.

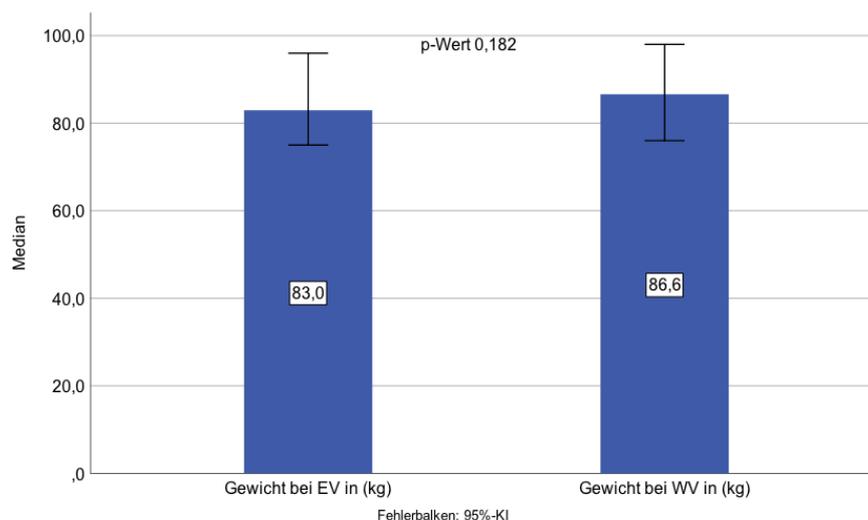


Abbildung 9 Medianwerte Gewicht bei EV vs. WV

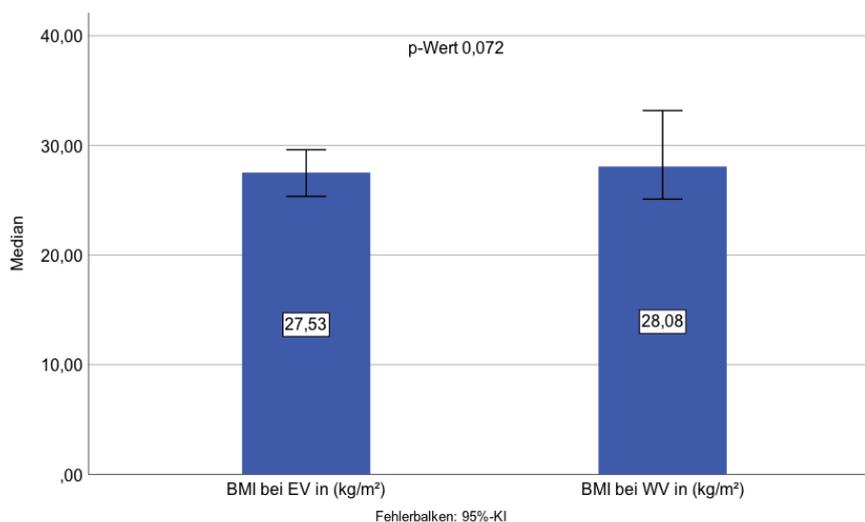


Abbildung 10 Medianwerte BMI EV vs. WV

3.2.3 Vergleich biochemisch unkontrollierter Patienten bei EV vs. WV

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der bei WV biochemisch unkontrollierten Patienten.

Tabelle 10 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei biochemisch unkontrollierten Patienten EV vs. WV

	EV (n=41)		WV (n=40)		p-Wert EV vs. WV	
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	p-Wert
Klinische Parameter						
Größe (m)	32	1,72 (1,68 - 1,81)	40	1,70 (1,64 - 1,86)	31	0,002
Gewicht (kg)	32	84,5 (70,0 - 100,1)	40	86,0 (70,0 - 101,0)	31	0,569
BMI (kg/m²)	32	27,32 (25,69 - 30,76)	40	27,83 (24,08 - 31,11)	31	0,974
Taillenumfang (cm)	10	94,0 (87,3 - 112,8)	19	96,5 (74,0 - 105,0)	7	0,866
RRsys (mmHg)	31	140,0 (132,0 - 152,0)	40	137,5 (125,3 - 149,3)	30	0,168
RRdia (mmHg)	31	90,0 (80,0 - 95,0)	40	85,0 (78,5 - 90,0)	30	0,181
Laborparameter						
GHb (ng/ml)	21	8,40 (4,40 - 41,48)	38	1,60 (1,14 - 2,87)	19	0,001
IGF-1 (ng/ml)	34	755,5 (560,5 - 968,8)	40	237,5 (163,9 - 327,2)	32	0,000
Gesamt-C (mg/dl)	26	213,0 (180,8 - 232,5)	37	215,0 (189,0 - 229,0)	24	0,753
HDL-C (mg/dl)	20	46,0 (33,9 - 62,5)	34	59,1 (44,2 - 68,6)	18	0,039
LDL-C (mg/dl)	21	132,0 (113,0 - 157,0)	33	138,0 (105,5 - 160,5)	19	0,936
TG (mg/dl)	27	114,0 (81,0 - 175,0)	37	115,0 (77,5 - 145,5)	25	0,518
NG (mg/dl)	34	95,5 (85,8 - 113,0)	38	90,0 (81,0 - 99,3)	30	0,404
Insulin basal (µIU/ml)	18	16,15 (11,1 - 28,9)	19	4,80 (2,50 - 9,70)	6	0,046
HOMA-Index	18	4,09 (2,37 - 7,14)	19	1,03 (0,54 - 1,91)	6	0,046
HbA1c (%)	26	5,6 (5,4 - 5,9)	38	5,7 (5,3 - 6,0)	24	0,483

	n	n (%)	n	n (%)	n	p-Wert
Parameter des metabolischen Syndroms						
↑ Taillenumfang	10	8 (80,0)	19	10 (52,6)	7	1,000
BMI > 30	32	8 (25,0)	40	11 (27,5)	31	1,000
↑ Triglyceride	27	7 (25,9)	37	8 (21,6)	25	1,000
↓ HDL-C	20	10 (50,0)	34	5 (14,7)	18	0,063
↑ RRsys	31	28 (90,3)	40	27 (67,5)	30	0,065
↑ RRdia	31	20 (64,5)	40	22 (55,0)	30	0,774
Th. art. Hypertonie	34	14 (41,2)	40	20 (50,0)	33	0,219
↑ NG	34	16 (47,1)	38	9 (23,7)	30	0,016
DMT2	34	6 (17,6)	40	7 (17,5)	32	1,000
Prävalenz des metabolischen Syndroms						
MetS	29	9 (31,0)	32	9 (28,1)	25	1,000

Auch bei der biochemisch unkontrollierten Studiengruppe wurden sinkende Körpergröße und Wachstumshormone sowie steigendes HDL-C festgestellt. Zudem ließen sich wie auch bei der Betrachtung aller Studienteilnehmer ein Abfall des basalen Insulins sowie des HOMA-Index bei WV nachweisen. Auch die Anzahl derjenigen, die das Kriterium des erhöhten Nüchtern-Blutzuckers erfüllten, sank bei WV im Vergleich zur EV. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Prävalenz des MetS innerhalb dieser Gruppe konnte jedoch nicht gezeigt werden.

3.2.4 Vergleich biochemisch kontrollierter vs. biochemisch unkontrollierter Patienten bei WV

Um den Einfluss des Therapieerfolgs auf die erhobenen Parameter weiter abzuklären, wurde zudem untersucht, ob sich bei dem Vergleich der bei WV biochemisch kontrollierten vs. unkontrollierten Gruppe Unterschiede ergaben.

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammen.

Tabelle 11 Vergleich klinischer - und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms bei biochemisch kontrollierten vs. unkontrollierten Patienten

	WV kontrolliert (n=40)		WV unkontrolliert (n=40)		p-Wert
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Klinische Parameter					
Größe (m)	40	1,72 (1,64 - 1,81)	40	1,70 (1,64 - 1,86)	0,912
Gewicht (kg)	40	85,2 (70,5 - 98,8)	40	86,0 (70,0 - 101,0)	0,942
BMI (kg/m ²)	40	26,83 (24,99 - 33,02)	40	27,83 (24,08 - 31,11)	0,686
Taillenumfang (cm)	26	100,5 (88,6 - 109,0)	19	96,5 (74,0 - 105,0)	0,275
RRsys (mmHg)	38	140,0 (125,0 - 152,3)	40	137,5 (125,3 - 149,3)	0,795
RRdia (mmHg)	38	85,0 (79,8 - 95,0)	40	85,0 (78,5 - 90,0)	0,984
Laborparameter					
GHb (ng/ml)	35	0,60 (0,29 - 0,91)	38	1,60 (1,14 - 2,87)	0,000
IGF-1 (ng/ml)	39	145,0 (113,0 - 174,0)	40	237,5 (163,9 - 327,2)	0,000

Gesamt-C (mg/dl)	38	211,0 (174,3 - 249,5)	37	215,0 (189,0 - 229,0)	0,970
HDL-C (mg/dl)	36	60,2 (48,2 - 72,0)	34	59,1 (44,2 - 68,6)	0,597
LDL-C (mg/dl)	35	136,0 (102,0 - 174,0)	33	138,0 (105,5 - 160,5)	0,888
TG (mg/dl)	35	107,0 (62,0 - 176,0)	37	115,0 (77,5 - 145,5)	0,718
NG (mg/dl)	36	94,0 (83,3 - 102,8)	38	90,0 (81,0 - 99,3)	0,492
Insulin basal (µIU/ml)	17	6,37 (2,71 - 10,51)	19	4,80 (2,50 - 9,70)	0,612
HOMA-Index	17	1,49 (0,69 - 2,49)	19	1,03 (0,54 - 1,91)	0,410
HbA1c (%)	38	5,5 (5,3 - 5,9)	38	5,7 (5,3 - 6,0)	0,310
	n	n (%)	n	n (%)	p-Wert
Parameter des metabolischen Syndroms					
↑ Taillenumfang	26	22 (84,6)	19	10 (52,6)	0,043
BMI > 30	40	14 (35,0)	40	11 (27,5)	0,630
↑ Triglyceride	35	10 (28,6)	37	8 (21,6)	0,590
↓ HDL	36	7 (19,4)	34	5 (14,7)	0,754
↑ RRsyst	38	27 (71,1)	40	27 (67,5)	0,809
↑ RRsdiast	38	21 (55,3)	40	22 (55,0)	1,000
Th. art. Hypertonie	40	24 (60,0)	40	20 (50,0)	0,500
↑ NG	36	11 (30,6)	38	9 (23,7)	0,604
DMT2	40	9 (22,5)	40	7 (17,5)	0,781
Prävalenz des metabolischen Syndroms					
MetS	29	15 (51,7)	32	9 (28,1)	0,072

Hierbei ergaben sich Unterschiede bezüglich der Wachstumshormone GHb und IGF-1, welche ausschlaggebend sind für die Beurteilung des Therapieerfolgs. Darüber hinaus zeigte sich in der Gruppe der biochemisch kontrollierten Akromegalie-Patienten häufiger ein erhöhter Taillenumfang sowie eine nicht signifikante, jedoch deutlich höhere Prävalenz des MetS unter den biochemisch kontrollierten Patienten.

3.3 Mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms

Für beide Vorstellungszeitpunkte EV und WV wurden jeweils Geschlecht, Alter ≥ 50 Jahre, Krankheitsdauer ≥ 5 sowie ≥ 10 Jahre und eine Hypophyseninsuffizienz als mögliche Prädiktoren untersucht. Bei der WV wurden zudem biochemische Kontrolle und die medikamentöse Therapie der Akromegalie als mögliche Einflussfaktoren untersucht. Im Folgenden sind jeweils die signifikanten Ergebnisse mit p-Wert, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall aufgelistet.

3.3.1 Prädiktoren bei EV

Bei der Untersuchung bei EV zeigte sich, dass die Patienten, welche zu diesem Untersuchungszeitpunkt ≥ 50 Jahre alt waren ein geringeres Risiko für ein erniedrigtes HDL-C hatten (p-Wert **0,002**, OR 0,06, 95 %-KI 0,01 – 0,50). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Alter ≥ 50 Jahre und der Diagnose einer arteriellen Hypertonie (p-Wert **0,001**, OR 6,30, 95 %-KI 2,23 – 17,85). Auch die erhöhte Nüchtern-Glukose war bei dem Studienkollektiv mit einem Alter ≥ 50 Jahre vergesellschaftet (p-Wert **0,016**, OR 3,56, 95 %-KI 1,29 – 9,83).

Bei Studienteilnehmern mit Hypophyseninsuffizienz zeigte sich seltener ein erhöhter diastolischer Blutdruck als bei den Patienten ohne Hypophyseninsuffizienz (p-Wert **0,026**, OR 0,27, 95 %-KI 0,09 – 0,83).

Darüber hinaus ließ sich kein weiterer Zusammenhang zwischen den untersuchten Faktoren und den Parametern des MetS feststellen.

3.3.2 Prädiktoren bei WV

Bei der Analyse der Patientendaten bei WV auf mögliche Prädiktoren zeigte sich ebenfalls ein Alter ≥ 50 Jahre als Prädiktor für einige Veränderungen im Sinne eines MetS. So konnte ein Zusammenhang mit dem MetS als Entität und einem Alter ≥ 50 Jahre festgestellt werden (p-Wert **0,027**, OR 4,25, 95 %-KI 1,21 – 14,88). Auch die Diagnose einer arteriellen Hypertonie (p-Wert **0,000**, OR 7,40, 95 %-KI 2,60 – 21,04), erhöhte Nüchtern-Glukose-Werte (p-Wert **0,029**, OR 4,53, 95 %-KI 1,19 – 17,31) sowie die Diagnose eine DMT2 (p-Wert **0,042**, OR 4,79, 95 %-KI 1,00 – 22,87) traten bei Studienteilnehmern, welche bei WV ≥ 50 Jahre alt waren, häufiger als bei denjenigen unter 50 Jahren auf.

Des Weiteren zeigte sich, dass die Diagnose einer arteriellen Hypertonie innerhalb des Studienkollektivs bei Männern seltener als bei Frauen gestellt wurde (p-Wert **0,042**, OR 0,36, 95 %-KI 0,14 – 0,89).

Wie bereits bei dem Vergleich biochemisch kontrollierter vs. biochemisch unkontrollierter Patienten bei WV (vgl. Tabelle 12) zu sehen war, konnte bei biochemisch kontrollierten Patienten häufiger ein erhöhter Taillenumfang festgestellt werden (p-Wert **0,043**, OR 4,95, 95 %-KI 1,23 – 19,97).

Zudem wurde bei Patienten, welche bei WV unter einer Hypophyseninsuffizienz litten, seltener die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt als bei Patienten ohne Hypophyseninsuffizienz (p-Wert **0,024**, OR 0,32, 95 %-KI 0,13 – 0,81).

Darüber hinaus konnte kein weiterer Zusammenhang zwischen den Parametern des MetS und den untersuchten möglichen Einflussfaktoren nachgewiesen werden.

3.4 Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Akromegalie-Patienten

3.4.1 Prävalenz des metabolischen Syndroms bei EV

Von den 86 Studienteilnehmern, welche bei EV eingeschlossen wurden, konnte bei 60 das MetS definitiv ausgeschlossen bzw. diagnostiziert werden. Von diesen 60 Akromegalie-Patienten erfüllten 21 die Kriterien des MetS, darunter 12 Männer und 9 Frauen. Die Prävalenz des MetS betrug 35,0 %. Die geschlechtsspezifische Prävalenz für Männer lag bei 40,0 % und für Frauen bei 30,0 %. Die Prävalenz des MetS nahm innerhalb des untersuchten Studienkollektivs mit steigendem Alter zu. So betrug sie bei den 20 – 39-Jährigen 12,5 %, bei den 40 – 59-Jährigen 35,9 % und bei den 60 – 79-Jährigen 46,2 % (vgl. Abbildung 11).

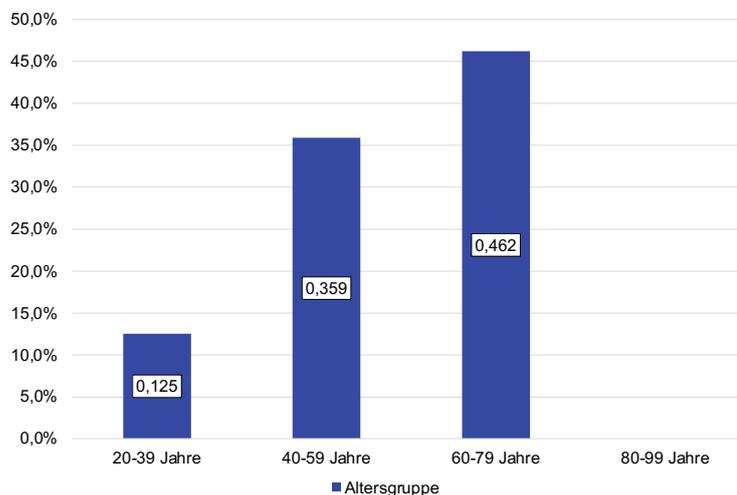


Abbildung 11 Prävalenz des metabolischen Syndroms bei EV nach Altersgruppen

3.4.2 Prävalenz des metabolischen Syndroms bei WV

Von den 80 bei WV auswertbaren Studienteilnehmern, konnte bei 61 die Diagnose des MetS gestellt bzw. verneint werden. 24 Patienten erfüllten die Kriterien des MetS, hierunter 14 Männer und 10 Frauen. Die Prävalenz des MetS bei WV betrug 39,3 % (Männer: 45,2 %, Frauen: 33,3 %). Auch bei WV zeigte sich eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Alter. In der Altersgruppe von 20 – 39 Jahren lag sie bei 16,7 %, zwischen 40 – 59 Jahren bei 34,5 %, zwischen 60 – 79 Jahren bei 50,0 % und in der Altersgruppe zwischen 80 – 99 Jahren ebenfalls bei 50,0 % (vgl. Abbildung 12).

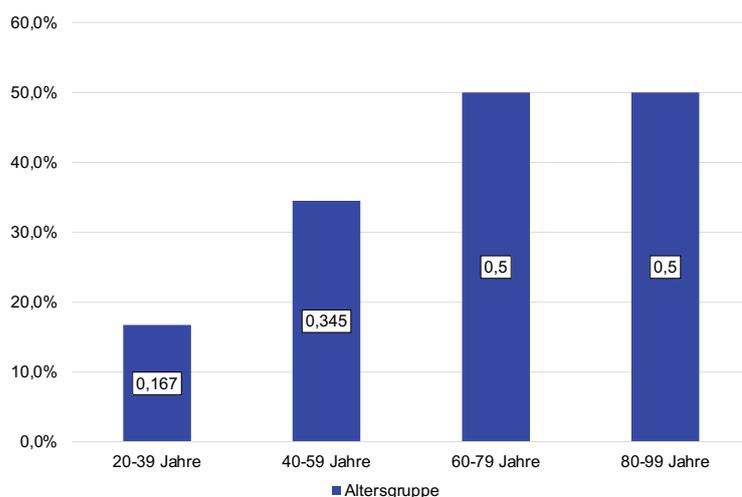


Abbildung 12 Prävalenz des metabolischen Syndroms bei WV nach Altersgruppen

15 der 24 Akromegalie-Patienten mit MetS waren bei WV biochemisch kontrolliert, die anderen 9 biochemisch unkontrolliert (vgl. Abbildung 13).

Somit ergab sich innerhalb des bei WV kontrollierten Patientenkollektivs eine Prävalenz des MetS von 51,7 % (15 von 29 Patienten) und bei den bei WV unkontrollierten Akromegalie-Patienten eine Prävalenz von 28,1 % (9 von 32 Patienten). Es konnte demnach eine deutlich, wenn auch nicht signifikant, höhere Prävalenz unter den bei WV biochemisch kontrollierten Akromegalie-Patienten festgestellt werden (51,7 % vs. 28,1 %, p-Wert 0,072) (vgl. Tabelle 11).

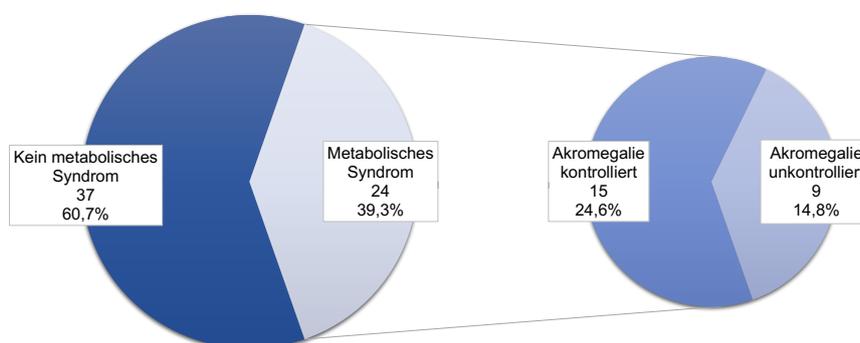


Abbildung 13 Aufteilung der Patienten mit metabolischem Syndrom anhand der biochemischen Kontrolle der Akromegalie bei WV

4. Diskussion

4.1 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle, bizontrische Kohortenstudie. Die retrospektive Datenerhebung wurde gewählt, da es sich bei der Akromegalie um eine sehr seltene Erkrankung handelt. So konnte gewährleistet werden, dass innerhalb circa eines Jahres an zwei Akromegalie-Behandlungszentren in München eine ausreichende Patientenzahl in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Gewinnung der klinischen Daten, der Laborentnahmen sowie die Therapie der Patienten erfolgte im normalen Ambulanzbetrieb. Die erhobenen Daten spiegeln somit die realistischen Bedingungen der alltäglichen Patientenversorgung wider.

Die Patienten wurden im Ambulanzbetrieb generell gebeten für Blutentnahmen nüchtern zu erscheinen. Es ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie jedoch nicht mit Sicherheit zu sagen, ob alle Blutentnahmen im Nüchtern-Zustand stattfanden.

Der retrospektive Charakter der Studie führte zudem zu fehlenden Daten. Eine prospektive Datenerhebung andererseits hat sicherlich den Vorteil, dass zu jedem Untersuchungszeitpunkt alle interessierenden Parameter erhoben werden können, würde bei einer so seltenen Erkrankung in jedoch viele Jahre in Anspruch nehmen und somit den Rahmen einer Doktorarbeit übersteigen.

Das Problem der fehlenden Daten führte teilweise dazu, dass für EV bzw. WV zusätzlich Daten verwendet werden mussten, welche vor oder nach EV bzw. WV erhoben wurden. Dies geschah insbesondere bei Labortests, für welche Patienten gesondert einbestellt werden und welche aufgrund des erhöhten Aufwands nur selten und nicht in Kombination mit diversen anderen Untersuchungen durchgeführt werden, wie beispielsweise der oGTT. Man kann jedoch argumentieren, dass es für die Diagnosestellung eines MetS nicht ausschlaggebend ist, dass alle definierenden Parameter an einem Untersuchungstag erhoben werden.

Die Erhebung und Dokumentation der Daten erfolgten ausschließlich durch eine Person, wodurch Beeinträchtigungen der Datenqualität durch unterschiedliches Vorgehen bei beispielsweise der Auswahl der dokumentierten Untersuchungszeitpunkte vermieden wurden.

Geplant war eine Probandenzahl von 100. Letztlich eingeschlossen werden konnten 88 Patienten, was wiederum auf die niedrige Prävalenz der Erkrankung zurückzuführen ist. Vergleichbare Akromegalie-Studien haben ähnlich große Studienkollektive untersucht (Briet et al., 2019; Dimopoulou et al., 2010).

Ein heterogenes Studienkollektiv mit diversen Therapieformen, Nebenerkrankungen, Medikationen, unterschiedlicher Krankheitsdauer, etc. wurde gewählt, weil dies den Gegebenheiten der alltäglichen Versorgung von Akromegalie-Patienten entspricht und so

realitätsnahe Prävalenzen der Parameter des MetS und der Parameter dessen erhoben werden können.

Ein möglicher Confounder der Studie ist sicherlich das Alter der Patienten, da Akromegalie meist erst im mittleren Lebensalter von 40 – 50 Jahren auftritt bzw. diagnostiziert wird. Das mediane Alter bei WV lag hier sogar bei 55 Jahren. In diesem Alter treten auch in der Allgemeinbevölkerung viele das MetS definierende Erkrankungen wie Diabetes und arterielle Hypertonie sowie das MetS an sich häufiger auf (Neuhauser, Thamm, & Ellert, 2013; Oparil et al., 2018; Samson & Garber, 2014).

Eine wichtige Limitation der Studie ist demnach das Fehlen einer gematchten Kontrollgruppe, um die Auswirkungen des Alters auf das Auftreten von das MetS definierende Veränderungen abschätzen zu können. Auch wäre hierdurch eine eindeutigere Aussage möglich gewesen, ob Akromegalie das Risiko für die Entstehung eines MetS erhöht.

Häufige Veränderungen der bestehenden Definitionen des MetS sowie Modifikationen dieser in den einzelnen Studien erschweren in der Literatur populationsübergreifende Prävalenzschätzungen (Moebus & Stang, 2007). Auch in der vorliegenden Studie musste die IDF-Definition leicht abgeändert werden, da Daten für die Lipidtherapie fehlten. Diese Modifikation wird auch in der europäischen DECODE-Studie angewandt (Gao, 2008).

Da Übergewicht, insbesondere viszerale Adipositas, in Studien am ehesten das Vorkommen der weiteren Komponenten des MetS erklärt, erweist es sich in vielen Studien als der Risikofaktor mit der höchsten individuellen Prädiktivität (Moebus & Stang, 2007). Unter anderem aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie die IDF-Definition des MetS gewählt, da diese die viszerale Adipositas als Voraussetzung für die Diagnosestellung eines MetS in den Fokus rückt. Zudem hat die IDF die Schwierigkeiten erkannt, einheitliche Kriterien für das MetS zu finden, die für alle Ethnien anwendbar sind, und hat eine neue Reihe von Kriterien mit ethnisch-spezifischen Grenzwerten vorgeschlagen. Dies ist wichtig, da beispielsweise bei Asiaten im Vergleich zu Europäern bei einem viel niedrigeren Grad der Fettleibigkeit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines DMT2 besteht (Kassi et al., 2011). Ein weiterer Grund für die Wahl der IDF-Definition ist die Möglichkeit die Prävalenz des MetS unter den untersuchten Akromegalie-Patienten mit der innerhalb der deutschen Bevölkerung aus Daten der groß angelegten GEMCAS-Studie vergleichen zu können. Eine vergleichbare Studie innerhalb Deutschlands, welche die neueste Konsens-Definition des MetS aus dem Jahr 2009 verwendet, liegt nach heutigem Kenntnisstand nicht vor.

Ein grundsätzlicher Kritikpunkt am MetS ist die Wahl der Diagnosekriterien, da einige Variablen wie z.B. Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Adiponektin, Plasminogenaktivator-Inhibitor, Fibrinogen sowie Marker für inflammatorische Prozesse, welche ebenfalls eine Rolle für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie Diabetes darstellen, nicht berücksichtigt werden (Moebus & Stang, 2007). Nichtsdestotrotz ist das MetS ein einfaches klinisches Instrument, das Individuen mit einem erhöhten Risiko für die Ent-

stehung einer koronaren Herzkrankheit sowie eines Diabetes identifiziert und eine erhöhte Aufmerksamkeit sowohl der Kliniker als auch der Patienten auf die negativen Auswirkungen eines ungesunden Lebensstils lenkt. Somit ist die Diagnose eines MetS ein gut zu identifizierender Startpunkt für präventive Maßnahmen und Interventionen (Moebus & Stang, 2007).

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Patientenkollektiv

Wie in den meisten Studien wurde kein Unterschied in der Prävalenz zwischen den Geschlechtern festgestellt, obwohl einige wenige Studien, wie auch die hier vorliegende, über eine etwas höhere Prävalenz von Akromegalie bei Männern als bei Frauen berichteten (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019). Das Durchschnitts-Alter bei Diagnose wurde übereinstimmend mit 40 – 50 Jahren angegeben (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019). In der vorliegenden Studie lag das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 44,5 Jahren. Moderne epidemiologische Studien schätzen auf der Grundlage der Dauer der Symptome bis zur Diagnose ein mittleres Intervall ≤ 5 Jahre (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019; Lavrentaki et al., 2017), obwohl in einigen Fällen wesentlich längere Intervalle (bis zu 25 Jahre) berichtet wurden (Colao, Grasso, Giustina, et al., 2019). Hier betrug die Krankheitsdauer vor Diagnosestellung im Median 8 Jahre. Wie in anderen Studien (Dineen et al., 2017; Mestron et al., 2004) lag in der Mehrheit der Fälle ein Makroadenom vor. Eine Hypophyseninsuffizienz tritt in ca. 40 % der Fälle auf, insbesondere bei Patienten mit Makroadenom (Abreu et al., 2016). Bei EV litten 30,7 %, bei WV 45,5 % der hier untersuchten Akromegalie-Patienten unter einer Hypophyseninsuffizienz. Die Datenlage bezüglich des Erreichens einer biochemischen Kontrolle variiert stark in der Literatur, von ca. 20 – 100 % (Gatto et al., 2019), und wird meist für ein bestimmtes Therapieregime angegeben und nicht – wie in der vorliegenden Untersuchung - für ein Studienkollektiv, welches verschiedenste (Kombinations-)Therapien erhielt. Zudem werden oftmals unterschiedliche Definitionen für biochemische Kontrolle herangezogen. Hier wurde die biochemische Kontrolle in 50 % der Fälle erreicht. In einer ähnlichen, deutschen Studie, in welcher die Teilnehmer ebenfalls verschiedene Behandlungsmodi erhielten, erreichten 58 % der Patienten biochemische Kontrolle (Dimopoulou et al., 2010). Die hier untersuchten Studienteilnehmer repräsentieren somit ein durchschnittliches Akromegalie-Patienten-Kollektiv.

4.2.2 Klinische– und Laborparameter sowie Parameter des metabolischen Syndroms

Die zentralen Erkenntnisse dieser Studie sind, dass die Therapie der Akromegalie Veränderungen im Sinne eines MetS teilweise revidieren kann. Darüber hinaus hat das Erreichen oder Nichterreichen einer biochemischen Kontrolle der Erkrankung nach Therapie teilweise unterschiedliche Auswirkungen auf die Parameter des MetS. Hierbei

scheint das Erreichen der biochemischen Kontrolle ungünstige Auswirkungen auf die Körperkomposition der Patienten zu haben, weshalb auch die Prävalenz des MetS nach IDF-Definition in diesem Patientenkollektiv, wenn auch nicht signifikant, erhöht ist.

Im Laufe der Behandlung (EV vs. WV) sanken bei Betrachtung aller Studienteilnehmer GH, IGF-1, die diastolischen Blutdruck-Werte, Insulin basal sowie HOMA-Index. HDL-C stieg an. Zudem reduzierte sich der Anteil derjenigen, welche die Kriterien der erhöhten Nüchtern-Glukose bzw. erniedrigten HDL-C erfüllten.

Auch innerhalb der bei WV biochemisch unkontrollierten Studiengruppe sanken GH, IGF-1, Insulin basal, HOMA-Index sowie der Anteil der Patienten mit erhöhter Nüchtern-Glukose. Das HDL-C stieg im Verlauf.

Bei den bei WV biochemisch kontrollierten Akromegalie-Patienten zeigten sich gesunkene GH-, IGF-1-, diastolische Blutdruck-, sowie erhöhte HDL-C-Werte. Auch die Nüchtern-Glukose, Insulin basal sowie der HOMA-Index wiesen einen deutlich sinkenden Trend auf, diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. Zudem fiel bei Beobachtung derselben Patienten auf, dass Körpergewicht und BMI nach biochemischer Kontrolle deutlich, wenn auch nicht signifikant, zunahmen.

Die ungünstige Veränderung der Körperkomposition bei biochemisch kontrollierten Patienten bestätigte sich jedoch im Vergleich mit der Gruppe der biochemisch unkontrollierten Patienten (WV kontrolliert vs. WV unkontrolliert). Der Anteil der Akromegalie-Patienten mit erhöhtem Taillenumfang war hierbei unter den biochemisch kontrollierten Patienten signifikant höher. Darüber hinaus war die Prävalenz des MetS deutlich höher als unter der biochemisch unkontrollierten Vergleichsgruppe, wobei das Signifikanzniveau auch hier nicht ganz erreicht wurde.

4.2.2.1 Körperkomposition

Akromegalie geht mit Veränderungen der Körperzusammensetzung einher, einschließlich einer Zunahme des Körperwassers und der fettfreien Körpermasse sowie einer Abnahme des Körperfetts aufgrund der lipolytischen Wirkung von GH (Katznelson, 2009). Eine Verringerung der GH- und IGF-1-Spiegel führen im Gegensatz zu einer Abnahme des Körperwassers sowie der fettfreien Masse und zu einer Zunahme des Körperfetts (Katznelson, 2009), insbesondere des viszeralen und subkutanen Fettgewebes (Kuker et al., 2021; C. M. Reyes-Vidal et al., 2015). Freda et al. fanden eine negative Korrelation zwischen viszeralem Fett und IGF-1-Spiegeln (Freda et al., 2008).

Die Erkenntnis, der vorliegenden Studie, dass insbesondere biochemisch kontrollierte Akromegalie-Patienten im Laufe der Therapie (therapie-naiv vs. behandelt) bzw. im Vergleich zu einer gematchten Kontrolle ein ungünstiges anthropometrisches Profil mit erhöhtem BMI, Körpergewicht oder Taillenumfang aufweisen, bestätigen auch einige andere Studien (Briet et al., 2019; Dimopoulou et al., 2010; C. Reyes-Vidal et al., 2014; Cristina L. Ronchi et al., 2006). Andere Autoren konnten infolge unterschiedlicher Therapieformen zwar erhöhtes intra-abdominelles Fett, jedoch keinen Anstieg des Körpergewichts oder des BMI feststellen (Bredella et al., 2017; Kuker et al., 2021; Reid et al.,

2015), wobei Kuker et al. einen erhöhten Taillenumfang nach Pegvisomant-Therapie aufzeigten (Kuker et al., 2021). Letztlich scheint die Zunahme der Körperfetts infolge einer Verringerung des IGF-1-Spiegels unabhängig davon, welche Therapieform gewählt wird, aufzutreten (Olarescu et al., 2014). Die unterschiedlichen Therapieformen des hier untersuchten Studienkollektivs stellen also keinen limitierenden Faktor bei der Beurteilung der Körperkomposition dar.

Auch ein GH-Mangel infolge der operativen Entfernung und/oder Strahlentherapie des Adenoms könnte die Körperkomposition der Akromegalie-Patienten negativ beeinflussen. Lin et al. fanden heraus, dass sowohl abdominales Fettgewebe als auch Gesamtkörperfett bei Patienten mit GH-Mangel höher waren als bei Patienten, welche nach Therapie GH-suffizient blieben (Lin et al., 2012). Die genaue Prävalenz dieses klinischen Zustands bei Patienten, die wegen Akromegalie behandelt werden, ist aufgrund des geringen Bekanntheitsgrads und der spärlichen und widersprüchlichen Daten in der Literatur zu diesem Thema immer noch ungewiss (G. Mazziotti, Marzullo, Doga, Aimaretti, & Giustina, 2015). In einer Studie über die Entwicklung eines GH-Mangels bei Akromegalie wurde festgestellt, dass 55 % der operativ behandelten Patienten später einen GH-Mangel aufweisen (C. L. Ronchi et al., 2009). Nach einer konventionellen fraktionierten Strahlentherapie entwickeln ca. 30 – 69 % einen GH-Mangel (G. Mazziotti et al., 2015). Da im Zuge der vorliegenden Untersuchung die Ergebnisse durchgeführter Wachstumshormon-Stimulationstests nicht gezielt erfasst wurden, lässt sich für dieses Studienkollektiv keine eindeutige Aussage bezüglich der Prävalenz eines GH-Mangels treffen.

4.2.2.2 Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie ist mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 35 % (Bondanelli et al., 2001) eine der häufigsten Komorbiditäten der Akromegalie. Pathophysiologisch ursächlich ist wohl eine direkt antidiuretische sowie antinatriuretische Wirkung von GH und IGF-1 (Hansen et al., 2001). Zudem kommt es hierdurch indirekt zu einer Vergrößerung des Plasmavolumens und die Empfindlichkeit gegenüber Angiotensin wird erhöht, wodurch der periphere Widerstand ansteigt (Pivonello et al., 2017). Andererseits spielt IGF-1 über Stimulation der Stickoxidfreisetzung eine mögliche Rolle bei der Verringerung des Gefäßwiderstands (Gadelha et al., 2019).

So geht die biochemische Kontrolle in einigen Studien mit einer Verringerung der Prävalenz des Bluthochdrucks einher, in anderen jedoch nicht. Einige Studien, welche unter anderem die Blutdruckwerte vor vs. nach Erreichen biochemischer Kontrolle verglichen, konnten sowohl sinkende systolische als auch diastolische Blutdruckwerte feststellen (Jaffrain-Rea et al., 2003; Yonenaga et al., 2018). Auch Colao et al., welche in ihrer Studie ausschließlich Akromegalie-Patienten mit bereits diagnostizierter Hypertonie einschlossen, stellten in der biochemisch kontrollierten Gruppe im Therapieverlauf sinkende systolische und diastolische Blutdruckwerte fest, wohingegen sich in der biochemisch unkontrollierten Gruppe keine signifikant veränderten Blutdruckwerte zeigten (Colao, Terzolo, et al., 2008). Darüber hinaus scheint sich die biochemische Kontrolle der Akromegalie auch positiv auf die Blutdruckwerte von Patienten ohne zuvor diagnostizierten

Bluthochdruck auszuwirken und das Fortschreiten einer Hypertonie zu verhindern (Sardella et al., 2014). Auch in der hier vorliegenden Untersuchung konnten sowohl bei Betrachtung aller Studienteilnehmer im Verlauf sinkende diastolische Blutdruckwerte als auch innerhalb der biochemisch kontrollierten Gruppe festgestellt werden, nicht jedoch in der biochemisch unkontrollierten.

Die chirurgische Entfernung eines GH-sezernierenden Adenoms stellt nach wie vor den häufigsten Therapieansatz dar. Auch in der vorliegenden Studie wurden 92 % der untersuchten Akromegalie-Patienten operativ therapiert. Mehrere Studien haben die Auswirkungen der Neurochirurgie auf den Blutdruck untersucht und über gegensätzliche Ergebnisse berichtet. Die meisten Studien zeigten eine Verbesserung der Blutdruckwerte mit widersprüchlichen Daten bezüglich einer stärkeren Wirkung auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck. So sanken in einigen Studien sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck nach der Operation (Jaffrain-Rea et al., 2003; Yonenaga et al., 2018), Reyes-Vidal et al. stellten ausschließlich sinkende systolische Werte fest (C. Reyes-Vidal et al., 2014) und andere Autoren fanden wiederum, wie auch die hier vorliegende Studie, ausschließlich sinkende diastolische Blutdruckwerte (Colao, Pivonello, et al., 2008; Serri, Beauregard, & Hardy, 2004).

Auch für die medikamentöse Therapie der Akromegalie mit SSA oder Pegvisomant liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor. Die Mehrheit der Studien zeigt jedoch eine mögliche Besserung der Blutdruckwerte bei langfristiger Kontrolle der Akromegalie – zu Cabergolin- und Strahlentherapie fehlen bislang Studien (Puglisi & Terzolo, 2019).

Briet et. al., welche die Veränderungen der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Stoffwechselfparameter bei Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten (Operation vs. SSA vs. Pegvisomant) untersuchten, konnten keine unterschiedlichen Effekte auf den Blutdruck feststellen (Briet et al., 2019). Auch Ronchi et. al. fanden bezüglich der Blutdruckwerte keinen Unterschied zwischen SSA - und chirurgischer Therapie (Cristina L. Ronchi et al., 2006). Somit stellen die unterschiedlichen Therapieformen des hier untersuchten Kollektivs vermutlich keine Einschränkung bei der Beurteilung der Blutdruckwerte im Verlauf dar.

4.2.2.3 Glukosestoffwechsel

Die Auswirkungen der Akromegalie auf den Glukosestoffwechsel werden hauptsächlich durch die insulinantagonistische Wirkung des chronisch erhöhten GH bestimmt, welches eine hepatische und periphere Insulinresistenz hervorruft. Darauf folgt eine kompensatorische Steigerung der Betazellfunktion, die auf die Aufrechterhaltung der Euglykämie abzielt. Im Laufe der Zeit verschlechtern die chronische Insulinresistenz und die fettsäureinduzierte Lipotoxizität die Betazellfunktion und führen schließlich zu Diabetes (Pivonello et al., 2017; Vila et al., 2019). Eine Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels wird bei über 50 % der Patienten mit neu diagnostizierter Akromegalie beobachtet und die Prävalenz von Diabetes bei Patienten mit Akromegalie liegt bei der Erstdiagnose

der Krankheit bei 20 – 35 %. (Vila et al., 2019). Zudem werden Veränderungen des Glukosemetabolismus bei Patienten mit Akromegalie insgesamt häufiger beobachtet als in der Allgemeinbevölkerung (Pivonello et al., 2017).

Biochemische Kontrolle durch chirurgische Therapie der Akromegalie führt in den meisten Studien zu einer Verbesserung der Insulinresistenz mit Abnahme des HOMA-Index und/oder des basalen Insulins sowie zu einer sinkenden Prävalenz des DMT2 (Damjanovic et al., 2005; Hannon et al., 2017; Jaffrain-Rea et al., 2003; Reid et al., 2015; Vila et al., 2019; Yonenaga et al., 2018). Auch bei dem hier untersuchten Studienkollektiv nahmen HOMA-Index, Insulin basal sowie der Anteil der Patienten mit erhöhter Nüchtern-Glukose im Laufe der Therapie ab. Bei Aufteilung anhand des Erreichens der biochemischen Kontrolle zeigte sich jedoch interessanterweise nur in dem biochemisch unkontrollierten Kollektiv eine signifikante Abnahme dieser Parameter. Dass es auch bei Nichterreichen der biochemischen Kontrolle zu einer Verbesserung des Glukose-Stoffwechsels kommt, bestätigen auch Damjanovic et. al. (Damjanovic et al., 2005). In der biochemisch kontrollierten Gruppe sanken die Parameter ebenfalls, erreichten mit p-Wert 0,080 für Insulin basal und HOMA-Index und p-Wert 0,072 für die Nüchtern-Glukose jedoch nicht das Signifikanzniveau. Dies mag einerseits der sehr kleinen verfügbaren Patientenzahl $n = 5$ für Insulin basal und HOMA-Index geschuldet sein, bei welchen Daten sowohl bei EV als auch WV zur Auswertung zur Verfügung standen. Andererseits litten in der biochemisch kontrollierten Gruppe bereits bei EV 35,3 % an einem manifesten DMT2 (vs. 17,6 % in der unkontrollierten Gruppe). Kinoshita et. al. zeigten, dass bei präoperativ beeinträchtigter Betazellfunktion eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass der DMT2 nach der Operation bestehen bleibt (Kinoshita et al., 2011).

Die medikamentöse Behandlung der Akromegalie kann den Glukosestoffwechsel in unterschiedlicher Weise beeinflussen. Die SSA der ersten Generation kontrollieren die GH-Sekretion und die IGF-1-Produktion, wodurch sie die Krankheitsaktivität verringern und die Insulinempfindlichkeit bei Akromegalie verbessern. Gleichzeitig unterdrücken sie jedoch die Sekretion von Insulin, so dass ihre Gesamtwirkung auf die Glukosehomöostase nicht eindeutig ist. Eine deutliche Verschlechterung des Glukosestoffwechsels ist jedoch selten zu beobachten (Vila et al., 2019). Im Gegenteil, die fortschreitende Verbesserung der Insulinresistenz, die durch konventionelle SSA induziert wird, kann wahrscheinlich die hemmende Wirkung auf die Insulinsekretion ausgleichen, die hauptsächlich zu Beginn der Behandlung auftritt, sodass sich die Glukosetoleranz während der Langzeitbehandlung verbessert (Pivonello et al., 2017). Die Suppression der Insulinsekretion führte laut einer Studie von Mazziotti et.al. zudem nicht zu signifikanten Veränderungen des Nüchtern-Blutzuckers oder des HbA1c (Gherardo Mazziotti et al., 2009). Pasireotid, welches kein Patient des hier untersuchten Studienkollektivs erhielt, ist wirksamer als SSA der ersten Generation, allerdings kommt es zu einer signifikant erhöhten Inzidenz und Schwere von Hyperglykämie (Hannon et al., 2017). Pegvisomant hingegen scheint sich durch Reduzierung der nächtlichen endogenen Glukoseproduktion und Verbesserung der Insulinsensitivität günstig auf die Glukosehomöostase auszuwirken (Hannon et al.,

2017). Zusammenfassend bestätigen die meisten Studien, wie auch die hier Vorliegende, dass sich die Insulinempfindlichkeit unabhängig von der Therapieform - auch unter medikamentöser Behandlung - verbessert (R. S. Auriemma et al., 2017; Bredella et al., 2017; Briet et al., 2019; Colao, Auriemma, Galdiero, Lombardi, & Pivonello, 2009; Colao et al., 2006; Colao, Pivonello, et al., 2008; Kuker et al., 2021).

4.2.2.4 Lipidstoffwechsel

Zu den mit Akromegalie assoziierten Störungen des Fettstoffwechsels gehören vor allem Hypertriglyceridämie und eine Abnahme des HDL-C (Colao et al., 2004). GH übt über IGF-1 direkte und indirekte Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus. So führt ein GH-Überschuss zwar zu einer Verstärkung der Lipolyse und damit zu einer erhöhten Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe, die für die Entwicklung einer Insulinresistenz verantwortlich sind, doch kann ein GH-Überschuss auch direkt die Aktivität der Lipoproteinlipase verringern, was zu einer Verringerung der Aufnahme von Triglyceriden in das Fettgewebe und damit zu einem Anstieg der zirkulierenden Triglyceride führen kann (Pivonello et al., 2017). Während die Prävalenz der Hypercholesterinämie bei Patienten mit Akromegalie ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung ist, ist die Prävalenz der Hypertriglyceridämie dreimal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Pivonello et al., 2017). Eine signifikante Abnahme der Triglyceride im Therapieverlauf konnte jedoch in der vorliegenden Untersuchung, wie auch in anderen Studien mit unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten (Renata S. Auriemma et al., 2013; Briet et al., 2019; Colao et al., 2006; Damjanovic et al., 2005), nicht nachgewiesen werden.

Die Abnahme des HDL-C scheint mit dem IGF-1-Überschuss zusammenzuhängen, da eine negative Beziehung zwischen IGF-1 und der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase, die freies Cholesterin in HDL-C verestern kann, nachgewiesen wurde (Pivonello et al., 2017). Die Kontrolle der Akromegalie, die entweder durch eine Hypophysenoperation oder eine medikamentöse Therapie mit SSA ausgelöst wird, führt zu einer Verbesserung der HDL-C-Werte (Pivonello et al., 2017; C. Reyes-Vidal et al., 2014; Cristina L. Ronchi et al., 2006). In der hier vorliegenden Studie kam es unabhängig von der biochemischen Kontrolle zu einem Anstieg des HDL-C im Therapieverlauf. Auch der Anteil derjenigen Patienten mit erniedrigtem HDL-C sank im Vergleich aller Studienteilnehmer EV vs. WV signifikant. Giordano et. al. zeigten ebenfalls eine Verbesserung des HDL-C sowohl bei kontrollierten als auch unkontrollierten Patienten, welche mit konventionellen SSA therapiert wurden (Giordano et al., 2012). Unterschiedliche Ergebnisse wurden beim Lipidmetabolismus nach Pegvisomant-Behandlung beobachtet. Einige Studien berichteten über einen Anstieg des Gesamt- und/oder LDL-C (Briet et al., 2019; Parkinson et al., 2002; Pivonello et al., 2017), während andere Studien (Sesnilo et al., 2002) von keinen Veränderungen der Lipidfraktionen während der Pegvisomant-Behandlung berichteten. Der Mechanismus, durch den Pegvisomant auf das Lipidprofil wirken kann, ist jedoch noch unbekannt und weitere Studien sind erforderlich, um die Auswirkungen und Mechanismen von Pegvisomant auf den Fettstoffwechsel zu ermitteln (Pivonello et al., 2017).

4.2.2.5 Wachstumshormone

Über die metabolischen Veränderungen hinaus sanken auch GHb und IGF-1 im Verlauf (EV vs. WV), sowohl bei Betrachtung des gesamten Studienkollektivs als auch innerhalb der biochemisch kontrollierten und unkontrollierten Gruppe. Sinkende GHb- und IGF-1-Werte sind Behandlungsziele der Akromegalie-Therapie, weshalb diese Veränderungen zu erwarten waren, selbst wenn die Cut-Off-Werte, welche eine biochemische Kontrolle definieren, nicht erreicht werden konnten. Eine signifikante Abnahme dieser Parameter trotz Nichterreichens einer Remission zeigten auch Reyes-Vidal et al. (C. Reyes-Vidal et al., 2014).

4.2.2.6 Körpergröße

Auch die Körpergröße nahm im Beobachtungszeitraum (EV vs. WV) innerhalb aller drei untersuchten Gruppen (alle Teilnehmer, biochemisch kontrolliert und biochemisch unkontrolliert) ab. Die Körpergröße von Erwachsenen wird in der Regel vom Ende der Pubertät bis zum Beginn des fünften Lebensjahrzehnts beibehalten; ab diesem Zeitpunkt beginnt die Körpergröße zu sinken (Klingberg et al., 2021; Peter, Fromm, Klenk, Concini, & Nagel, 2014). Im Laufe des Lebens verringert sich die Körpergröße um ca. 2 cm bis 4 cm (Fernihough & McGovern, 2015). Der Verlust der Körpergröße kann durch das Schrumpfen der Bandscheiben im Alter, aber auch durch Wirbelsäulenkompressionsfrakturen oder Veränderungen der Körperhaltung bedingt sein (Klingberg et al., 2021). Die Abnahme der Körpergröße innerhalb dieses Studienkollektivs ist sicherlich einerseits auf den physiologischen Höhenverlust der Bandscheiben zurückzuführen, da das mediane Alter bei EV bei 44,5 Jahren und bei WV bei 55,0 Jahren lag und zwischen den Vorstellungszeitpunkten im Median 6,8 Jahre lagen. Andererseits prädisponiert die Erkrankung Akromegalie aufgrund einer Verschlechterung der Knochenqualität zu Wirbelkompressionsfrakturen. Ein gleichzeitig vorliegender Hypogonadismus erhöht zudem das Osteoporoserisiko (G. Mazziotti et al., 2017). Bei EV litten 26 (29,5 %), bei WV 32 Patienten (36,4 %) unter einer gonadotropen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Die Abnahme der Körpergröße über den Beobachtungszeitraum könnte durch diese Effekte erklärt werden.

4.2.3 Mögliche Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms

4.2.3.1 Alter

Bei der Untersuchung bei EV zeigte sich, dass die Patienten, welche zu diesem Untersuchungszeitpunkt ≥ 50 Jahre alt waren ein geringeres Risiko für ein erniedrigtes HDL-C hatten. In prospektiven Studien wurde gezeigt, dass das HDL-C bei Erwachsenen sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter abnimmt, andererseits variieren die durchschnittlichen HDL-C-Werte in Querschnittstudien nicht oder steigen sogar mit dem Alter an (Walter, 2009). Eine wahrscheinliche Erklärung für diese Diskrepanzen ist

das Vorhandensein von zwei gegensätzlichen Effekten, die den HDL-C-Spiegel bei älteren Menschen bestimmen (Walter, 2009). Einerseits eine Selektionsbias für HDL-C-senkende genetische Varianten (Barzilai, 2003). Auf der anderen Seite ein oder mehrere Mechanismen, die eng mit dem Alterungsprozess zusammenhängen und zu einer kontinuierlichen Verringerung des HDL-C-Spiegels während des Alterns führen (Walter, 2009).

Zudem zeigte sich sowohl bei EV als auch bei WV ein vermehrtes Auftreten der Diagnose einer arteriellen Hypertonie bei einem Alter ≥ 50 Jahre. In den meisten modernen Gesellschaften steigt der systolische Blutdruck sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit dem Alter stetig und kontinuierlich an. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das Alter stellvertretend für die Wahrscheinlichkeit und Dauer der Exposition gegenüber zahlreichen Umweltfaktoren steht, die den Blutdruck im Laufe der Zeit allmählich ansteigen lassen, wie z. B. übermäßiger Natriumkonsum, Übergewicht und Adipositas, Alkoholkonsum und Bewegungsmangel (Oparil et al., 2018).

Auch die erhöhte Nüchtern-Glukose war bei dem Studienkollektiv sowohl bei EV als auch bei WV mit einem Alter ≥ 50 Jahre vergesellschaftet. Die Diagnose einer DMT2 trat bei Studienteilnehmern, welche bei WV ≥ 50 Jahre alt waren, häufiger auf. DMT2 ist seit Jahren bekannt als „Altersdiabetes“ oder „Reifediabetes“, was betont, dass die Prävalenz des DMT2 mit dem Alter zunimmt (Fletcher, Gulanick, & Lamendola, 2002). Die American Diabetes Association empfiehlt deshalb ein jährliches Screening auf DMT2 bei Patienten ab 45 Jahren (Pippitt, Li, & Gurgle, 2016). Da die Diagnose eines DMT2 mit einer erhöhten Nüchtern-Glukose einhergeht, ist es nachvollziehbar, dass auch dieser Wert altersabhängig steigt.

Darüber hinaus konnte bei WV das MetS als Entität gehäuft bei Patienten, welche zum Untersuchungszeitpunkt ≥ 50 Jahre alt waren, festgestellt werden. Dass die Prävalenz des MetS mit zunehmendem Alter ansteigt, ist bereits aus anderen Studien bekannt (Kassi et al., 2011; Samson & Garber, 2014).

Das Alter ist, wie oben bereits erwähnt, in dieser Studie als Confounder zu betrachten, da viele Veränderungen im Sinne des MetS auch in der Allgemeinbevölkerung vermehrt im höheren Lebensalter auftreten.

4.2.3.2 Geschlecht

Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie wurde in der vorliegenden Studie bei WV seltener bei Männern als bei Frauen gestellt.

Grundsätzlich zeigen Männer einer Querschnittstichprobe in Deutschland zufolge in fast allen Altersgruppen höhere Prävalenzen einer arteriellen Hypertonie. Mit steigendem Alter jedoch gleichen sich die Geschlechtsunterschiede an bis sich die Verhältnisse schließlich umkehren. So ist die Hypertonieprävalenz bei 70- bis 79-jährigen Frauen sogar höher als bei gleichaltrigen Männern (Neuhauser et al., 2013).

In der vorliegenden Studie lag das Durchschnittsalter der Frauen bei WV mit 61 Jahren tatsächlich deutlich höher als bei den Männern mit 52 Jahren, wodurch sich dieses Ergebnis möglicherweise erklären lässt. Auch dieses Ergebnis trifft also vermutlich nicht insbesondere für Akromegalie-Patienten, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung zu.

4.2.3.3 Hypophyseninsuffizienz

Zudem zeigte sich in dieser Untersuchung, dass Patienten, welche als Folge der Akromegalie unter einer Hypophyseninsuffizienz litten, seltener erhöhte diastolische Blutdruck-Werte (EV) bzw. seltener die Diagnose einer arteriellen Hypertonie (WV) aufwiesen.

Hypophyseninsuffizienz scheint also protektiv zu wirken gegen die Entwicklung einer Hypertonie. Eine Hypophyseninsuffizienz tritt im Rahmen der Akromegalie einerseits als Folge der Kompression und Zerstörung der normalen Hypophyse und/oder des Hypophysenstiels durch die expandierende Masse auf, andererseits kann sie nach Therapie, insbesondere operations- oder strahlenbedingt, entstehen. Die klinischen Manifestationen hängen vom Ausmaß des Hormonmangels ab und können unspezifisch sein, wie Müdigkeit, Kältetoleranz, oder eher indikativ, wie Wachstumsverzögerung oder Impotenz und Unfruchtbarkeit bei GH- bzw. Gonadotropinmangel (Toogood & Stewart, 2008). Auch eine Hypotonie kann im Rahmen einer Hypophyseninsuffizienz auftreten, insbesondere wenn die kortikotrope Achse betroffen ist (Toogood & Stewart, 2008). In der vorliegenden Studie zeigten bei EV 30,7 % und bei WV 45,5 % eine Hypophyseninsuffizienz.

Da ein GH-Überschuss, beispielsweise im Rahmen der Akromegalie, wie oben bereits erörtert, zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie führen kann, scheint es nachvollziehbar, dass ein möglicher GH-Mangel in Folge der Therapie der Entwicklung eines erhöhten Blutdrucks entgegenwirken kann. Wie bereits oben geschildert, kann zur Prävalenz des GH-Mangels innerhalb des vorliegenden Studienkollektivs keine Aussage getroffen werden. Auch wenn eine Hypophyseninsuffizienz seltener mit erhöhten Blutdrücken einhergeht, sollte diese nicht unbehandelt bleiben.

4.2.3.4 Krankheitsdauer

Eine Krankheitsdauer ≥ 5 sowie ≥ 10 Jahre konnte nicht als Prädiktor identifiziert werden. Dies könnte daran liegen, dass Veränderungen im Sinne eines metabolischen Syndroms aufgrund der veränderten Hormon- und in der Folge Stoffwechsellage bereits früher auftreten. Eine Krankheitsdauer beispielsweise \leq eines Jahres konnte in der vorliegenden Studie einerseits aufgrund der verzögerten Diagnosestellung der Erkrankung Akromegalie und andererseits aufgrund zu weniger Patienten, für welche Daten innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn vorlagen, nicht untersucht werden.

4.2.3.5 Biochemische Kontrolle

Bei Patienten, welche bei WV biochemisch kontrolliert waren, konnte häufiger ein erhöhter Taillenumfang festgestellt werden als bei biochemisch unkontrollierten Studienteilnehmern. Eine ähnliche Studie, welche die bei WV biochemisch kontrollierten mit unkontrollierten Patienten vergleicht, stellt hingegen keine signifikanten Unterschiede beim Taillenumfang fest (Dimopoulou et al., 2010). Bei Damjanovic et. al. wird beispielsweise nur der BMI untersucht (Damjanovic et al., 2005). Grundsätzlich untersuchen nur wenige Studien Unterschiede zwischen Patienten, welche nach Intervention unkontrolliert bleiben und denjenigen, welche nach Intervention biochemische Kontrolle erreichen, sodass es hier an vergleichbarer Literatur fehlt. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist das Erreichen der biochemischen Kontrolle jedoch möglicherweise als Risikofaktor für die Entwicklung einer viszeralen Adipositas sowie des MetS nach IDF-Definition zu sehen.

4.2.3.6 Medikamentöse Therapie

Ob die Patienten bei WV eine medikamentöse Therapie der Akromegalie-Erkrankung erhielten oder nicht, ließ sich nicht als Prädiktor für die Veränderungen im Sinne eines MetS identifizieren. Wie oben bereits diskutiert, sind für einzelne Medikamente, welche in der Therapie der Akromegalie zum Einsatz kommen, zwar bestimmte Veränderungen beispielsweise des Glukosestoffwechsels beschrieben, in dem vorliegenden Patientenkollektiv erhielten die Patienten jedoch verschiedenste (Kombinations-)Therapien, sodass diese Effekte nicht beurteilt werden konnten.

4.2.4 Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Akromegalie-Patienten im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung

Die deutsche GEMCAS-Studie untersucht 2007 unter Einschluss von 35.869 Patienten die Prävalenz des MetS innerhalb der deutschen Population anhand 4 verschiedener Definitionen des MetS, darunter der IDF-Definition. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass nach IDF-Definition bei 32,7 % (Männer: 40,3 %, Frauen: 28,0 %) des Studienkollektivs die Diagnose des MetS gestellt werden kann. Die Prävalenz des MetS nimmt mit zunehmendem Alter bis 70 – 75 Jahre zu und ist bei Männern bis zum Alter von 65 Jahren höher als bei Frauen. Bei Patienten über 70 Jahren wird die Diagnose bei Frauen häufiger gestellt als bei Männern (Moebus et al., 2007).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten eine Prävalenz von 35,0 % bei EV (Männer: 40,0 %, Frauen: 30,0 %) und 39,3 % (Männer: 45,2 %, Frauen: 33,3 %) bei WV. Damit kann angenommen werden, dass die Prävalenz unter Akromegalie-Patienten insgesamt höher ist als unter der deutschen Allgemeinbevölkerung. Nach Therapiebeginn der Akromegalie scheint die erhöhte Prävalenz des MetS jedoch vor allem auf diejenigen Patienten zurückzuführen zu sein, welche biochemisch kontrolliert sind (Prävalenz MetS: 51,7 %). Bei den Patienten, welche zum Zeitpunkt der WV biochemisch unkontrolliert waren, wurde das MetS in dieser Studie in nur 28,1 % der Fälle diagnostiziert, womit die Prävalenz des MetS sogar unter der in der deutschen Allgemeinbevölkerung lag. Zum

jetzigen Zeitpunkt liegen keine vergleichbaren Studien vor, welche die Prävalenz des MetS bei biochemisch kontrollierten vs. unkontrollierten Akromegalie-Patienten untersuchten.

Wie in der GEMCAS-Studie (Moebus et al., 2007) sowie anderen Studien (Gao, 2008; Kassi et al., 2011; Samson & Garber, 2014) stieg die Prävalenz des MetS in der vorliegenden Studie mit zunehmendem Alter an und war insgesamt bei Männern höher als bei Frauen.

4.3 Fazit

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich sagen, dass die Therapie der Akromegalie Veränderungen im Sinne eines MetS teilweise revidieren kann. In Bezug auf die meisten metabolischen Veränderungen scheint das Absinken der GHb- und IGF-1-Werte durch Einleiten einer Therapie ausschlaggebend zu sein – nicht das Erreichen bestimmter Cut-Off-Werte für biochemische Kontrolle. Daher sollte selbst eine unvollständige Krankheitskontrolle nicht als Therapieversagen betrachtet werden, sondern eher als ein suboptimales biochemisches Ergebnis (Delaroudis et al., 2008). Das Erreichen der biochemischen Kontrolle scheint jedoch ungünstige Auswirkungen auf die Körperkomposition der Patienten zu haben. Im Vergleich zur biochemisch unkontrollierten Kontrollgruppe sowie im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung, beurteilt anhand der GEMCAS-Studie, zeigten diese zudem höhere Prävalenzen des MetS. Aus diesem Grund ist das Erreichen der biochemischen Kontrolle möglicherweise als Risikofaktor für die Entwicklung einer viszeralen Adipositas mit Erhöhung des Taillenumfangs sowie des MetS nach IDF-Definition zu sehen. Insbesondere diese Patienten sollten also auf das MetS gescreent werden und bei der Gewichtsoptimierung unterstützt werden.

Die Defizite dieser Studie liegen mit Sicherheit in ihrem retrospektiven Charakter sowie im Fehlen einer gematchten Kontrollgruppe. Zur abschließenden Klärung der Fragen sollte eine prospektive Studie durchgeführt werden, bei welcher alle interessierenden Parameter bei jeweils einem Ambulanzbesuch zuverlässig erhoben werden. Zudem sollte eine alters- und geschlechtsgematchte Kontrollgruppe gebildet werden, um abschließend die Frage klären zu können, ob Akromegalie-Patienten im Allgemeinen sowie abhängig vom Erreichen der biochemischen Kontrolle ein höheres Risiko für die Entwicklung eines MetS als die Allgemeinbevölkerung haben. Darüber hinaus sollte ein GH-Mangel als möglicher Auslöser für metabolische und Körperkompositions-Veränderungen ausgeschlossen werden. Selbstverständlich könnten außerdem Lifestyle- und Ernährungsgewohnheiten, Bewegungsmangel, Medikation (beispielsweise Kortison-Substitution) oder eine hormonelle Störung wie Hypothyreose, Hypophyseninsuffizienz etc. eine Körpergewichtszunahme sowie andere metabolische Veränderungen im Sinne eines MetS begünstigen. Auch diese Faktoren gilt es als mögliche Ursachen im prospektiven Design zu untersuchen.

Literaturverzeichnis

- Abreu, A., Tovar, A. P., Castellanos, R., Valenzuela, A., Giraldo, C. M. G., Pinedo, A. C., . . . Bronstein, M. D. (2016). Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*, *19*(4), 448-457. doi:10.1007/s11102-016-0725-2
- Akirov, A., Asa, S. L., Amer, L., Shimon, I., & Ezzat, S. (2019). The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(11), 1962. doi:10.3390/jcm8111962
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., . . . Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*, *120*(16), 1640-1645. doi:10.1161/circulationaha.109.192644
- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, *23*(5), 469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Auriemma, R. S., Grasso, L. F., Galdiero, M., Galderisi, M., Pivonello, C., Simeoli, C., . . . Colao, A. (2017). Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine*, *55*(3), 872-884. doi:10.1007/s12020-016-0995-5
- Auriemma, R. S., Pivonello, R., De Martino, M. C., Cudemo, G., Grasso, L. F. S., Galdiero, M., . . . Colao, A. (2013). Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *European Journal of Endocrinology*, *168*(1), 15-22. doi:10.1530/eje-12-0596
- Barzilai, N. (2003). Unique Lipoprotein Phenotype and Genotype Associated With Exceptional Longevity. *Jama*, *290*(15), 2030. doi:10.1001/jama.290.15.2030
- Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2006). Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol*, *24*(4), 256-259. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.04.011
- Boguszewski, C. L., & Ayuk, J. (2016). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *European Journal of Endocrinology*, *175*(4), R147-R156. doi:10.1530/eje-16-0178
- Bolfi, F., Neves, A. F., Boguszewski, C. L., & Nunes-Nogueira, V. S. (2018). Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, *179*(1), 59-71. doi:10.1530/eje-18-0255
- Bondanelli, M., Ambrosio, M. R., & Degli Uberti, E. C. (2001). Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*, *4*(4), 239-249. doi:10.1023/a:1020798430884
- Bredella, M. A., Schorr, M., Dichtel, L. E., Gerweck, A. V., Young, B. J., Woodmansee, W. W., . . . Miller, K. K. (2017). Body Composition and Ectopic Lipid Changes With Biochemical Control of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *102*(11), 4218-4225. doi:10.1210/jc.2017-01210
- Briet, C., Ilie, M. D., Kuhn, E., Maione, L., Brailly-Tabard, S., Salenave, S., . . . Chanson, P. (2019). Changes in metabolic parameters and cardiovascular risk factors after therapeutic control of acromegaly vary with the treatment modality. Data from the Bicêtre cohort, and review of the literature. *Endocrine*, *63*(2), 348-360. doi:10.1007/s12020-018-1797-8
- Chanson, P., & Salenave, S. (2008). Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *3*(1), 17. doi:10.1186/1750-1172-3-17
- Cleeman, J., Grundy, S., Becker, D., & Clark, L. (2001). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). *Jama*, *285*(19), 2486-2497.
- Colao, A., Auriemma, R. S., Galdiero, M., Lombardi, G., & Pivonello, R. (2009). Effects of Initial Therapy for Five Years with Somatostatin Analogs for Acromegaly on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Levels, Tumor Shrinkage, and Cardiovascular Disease: A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(10), 3746-3756. doi:10.1210/jc.2009-0941

- Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., & Lombardi, G. (2004). Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*, *25*(1), 102-152. doi:10.1210/er.2002-0022
- Colao, A., Grasso, L. F. S., Di Somma, C., & Pivonello, R. (2019). Acromegaly and Heart Failure. *Heart Fail Clin*, *15*(3), 399-408. doi:10.1016/j.hfc.2019.03.001
- Colao, A., Grasso, L. F. S., Giustina, A., Melmed, S., Chanson, P., Pereira, A. M., & Pivonello, R. (2019). Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*, *5*(1), 20. doi:10.1038/s41572-019-0071-6
- Colao, A., Pivonello, R., Auriemma, R. S., De Martino, M. C., Bidlingmaier, M., Briganti, F., . . . Lombardi, G. (2006). Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *European Journal of Endocrinology*, *154*(3), 467-477. doi:10.1530/eje.1.02112
- Colao, A., Pivonello, R., Galderisi, M., Cappabianca, P., Auriemma, R. S., Galdiero, M., . . . Lombardi, G. (2008). Impact of Treating Acromegaly First with Surgery or Somatostatin Analogs on Cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(7), 2639-2646. doi:10.1210/jc.2008-0299
- Colao, A., Terzolo, M., Bondanelli, M., Galderisi, M., Vitale, G., Reimondo, G., . . . Degli Uberti, E. C. (2008). GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clinical Endocrinology*, *69*(4), 613-620. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03258.x
- Crespo, I., Valassi, E., & Webb, S. M. (2017). Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*, *20*(1), 185-188. doi:10.1007/s11102-016-0761-y
- Cushing, H. (1909). III. Partial Hypophysectomy for Acromegaly: With Remarks on the Function of the Hypophysis. *Ann Surg*, *50*(6), 1002-1017. doi:10.1097/00000658-190912000-00003
- Damjanovic, S. S., Neskovic, A. N., Petakov, M. S., Popovic, V., Macut, D., Vukojevic, P., & Joksimovic, M. M. (2005). Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? *Clinical Endocrinology*, *62*(4), 410-417. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02233.x
- de Herder, W. W. (2009). Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary*, *12*(3), 236-244. doi:10.1007/s11102-008-0138-y
- de Herder, W. W. (2016). The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*, *103*(1), 7-17. doi:10.1159/000371808
- Delaroudis, S. P., Efstathiadou, Z. A., Koukoulis, G. N., Kita, M. D., Farmakiotis, D., Dara, O. G., . . . Avramides, A. I. (2008). Amelioration of cardiovascular risk factors with partial biochemical control of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *69*(2), 279-284. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03181.x
- destatis. (2022, 30.09.2022). Statistisches Bundesamt - Bevölkerungsstand. Retrieved from <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/inhalt.html#sprg236384>
- Dimopoulou, C., Sievers, C., Wittchen, H. U., Pieper, L., Klotsche, J., Roemmler, J., . . . Stalla, G. K. (2010). Adverse anthropometric risk profile in biochemically controlled acromegalic patients: comparison with an age- and gender-matched primary care population. *Pituitary*, *13*(3), 207-214. doi:10.1007/s11102-010-0218-7
- Dineen, R., Stewart, P. M., & Sherlock, M. (2017). Acromegaly. *Qjm*, *110*(7), 411-420. doi:10.1093/qjmed/hcw004
- Fernihough, A., & McGovern, M. E. (2015). Physical stature decline and the health status of the elderly population in England. *Economics & Human Biology*, *16*, 30-44. doi:10.1016/j.ehb.2013.12.010

- Fleseriu, M., Biller, B. M. K., Freda, P. U., Gadelha, M. R., Giustina, A., Katznelson, L., . . . Melmed, S. (2021). A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*, *24*(1), 1-13. doi:10.1007/s11102-020-01091-7
- Fletcher, B., Gulanick, M., & Lamendola, C. (2002). Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*, *16*(2), 17-23. doi:10.1097/00005082-200201000-00003
- Freda, P. U., Nuruzzaman, A. T., Reyes, C. M., Sundeen, R. E., & Post, K. D. (2004). Significance of "Abnormal" Nadir Growth Hormone Levels after Oral Glucose in Postoperative Patients with Acromegaly in Remission with Normal Insulin-Like Growth Factor-I Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(2), 495-500. doi:10.1210/jc.2003-031316
- Freda, P. U., Shen, W., Heymsfield, S. B., Reyes-Vidal, C. M., Geer, E. B., Bruce, J. N., & Gallagher, D. (2008). Lower Visceral and Subcutaneous but Higher Intermuscular Adipose Tissue Depots in Patients with Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Excess Due to Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *93*(6), 2334-2343. doi:10.1210/jc.2007-2780
- Gadelha, M. R., Kasuki, L., Lim, D. S. T., & Fleseriu, M. (2019). Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocrine Reviews*, *40*(1), 268-332. doi:10.1210/er.2018-00115
- Gao, W. (2008). Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes (Lond)*, *32*(5), 757-762. doi:10.1038/sj.ijo.0803797
- Gatto, F., Campana, C., Cocchiara, F., Corica, G., Albertelli, M., Boschetti, M., . . . Ferone, D. (2019). Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *20*(3), 365-381. doi:10.1007/s11154-019-09506-y
- Geraedts, V. J., Andela, C. D., Stalla, G. K., Pereira, A. M., Van Furth, W. R., Sievers, C., & Biermasz, N. R. (2017). Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Frontiers in Endocrinology*, *8*. doi:10.3389/fendo.2017.00040
- Ghazi, A. A., Amirbaigloo, A., Dezfooli, A. A., Saadat, N., Ghazi, S., Pourafkari, M., . . . Cooper, O. (2013). Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine*, *43*(2), 293-302. doi:10.1007/s12020-012-9790-0
- Giordano, C., Ciresi, A., Amato, M. C., Pivonello, R., Auriemma, R. S., Grasso, L. F. S., . . . Colao, A. (2012). Clinical and metabolic effects of first-line treatment with somatostatin analogues or surgery in acromegaly: a retrospective and comparative study. *Pituitary*, *15*(4), 539-551. doi:10.1007/s11102-011-0365-5
- Giustina, A., Barkan, A., Beckers, A., Biermasz, N., Biller, B. M. K., Boguszewski, C., . . . Melmed, S. (2020). A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *105*(4), e937-e946. doi:10.1210/clinem/dgz096
- Giustina, A., Chanson, P., Bronstein, M. D., Klibanski, A., Lamberts, S., Casanueva, F. F., . . . Melmed, S. (2010). A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(7), 3141-3148. doi:10.1210/jc.2009-2670
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., . . . Costa, F. (2005). Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, *112*(17), 2735-2752. doi:10.1161/circulationaha.105.169404
- Hannon, A. M., Thompson, C. J., & Sherlock, M. (2017). Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*, *17*(2), 8. doi:10.1007/s11892-017-0838-7
- Hansen, T. K., Møller, J., Thomsen, K., Frandsen, E., Dall, R., Jørgensen, J. O., & Christiansen, J. S. (2001). Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *281*(6), E1326-1332. doi:10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1326
- Iglesias, P., Rodríguez Berrocal, V., & Díez, J. J. (2018). Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine*, *61*(3), 407-421. doi:10.1007/s12020-018-1645-x

- Jaffrain-Rea, M., Minniti, G., Moroni, C., Esposito, V., Ferretti, E., Santoro, A., . . . Cassone, R. (2003). Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 148(2), 193-201. doi:10.1530/eje.0.1480193
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., & Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*, 9(1), 48. doi:10.1186/1741-7015-9-48
- Kasuki, L., Rocha, P. D. S., Lamback, E. B., & Gadelha, M. R. (2020). Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 63(6), 630-637. doi:10.20945/2359-3997000000193
- Katznelson, L. (2009). Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary*, 12(2), 136-142. doi:10.1007/s11102-008-0104-8
- Katznelson, L., Laws, E. R., Jr., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., & Wass, J. A. (2014). Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(11), 3933-3951. doi:10.1210/jc.2014-2700
- Kinoshita, Y., Fujii, H., Takeshita, A., Taguchi, M., Miyakawa, M., Oyama, K., . . . Takeuchi, Y. (2011). Impaired glucose metabolism in Japanese patients with acromegaly is restored after successful pituitary surgery if pancreatic β -cell function is preserved. *European Journal of Endocrinology*, 164(4), 467-473. doi:10.1530/eje-10-1096
- Klingberg, S., Mehlig, K., Dangol, R., Björkelund, C., Heitmann, B. L., & Lissner, L. (2021). Loss of height predicts total and cardiovascular mortality: a cohort study of northern European women. *BMJ Open*, 11(8), e049122. doi:10.1136/bmjopen-2021-049122
- Kuker, A. P., Shen, W., Jin, Z., Singh, S., Chen, J., Bruce, J. N., & Freda, P. U. (2021). Body Composition Changes with Long-term Pegvisomant Therapy of Acromegaly. *J Endocr Soc*, 5(3), bvab004. doi:10.1210/jendso/bvab004
- Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, J. A., & Karavitaki, N. (2017). Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*, 20(1), 4-9. doi:10.1007/s11102-016-0754-x
- Lin, E., Wexler, T. L., Nachtigall, L., Tritos, N., Swearingen, B., Hemphill, L., . . . Miller, K. K. (2012). Effects of growth hormone deficiency on body composition and biomarkers of cardiovascular risk after definitive therapy for acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 77(3), 430-438. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04361.x
- Marie, P. (1886). Sur deux cas d'acromegalie hypertrophie singuliere, non congenitale des extremités superieures, inferieures, et cephalique. *Rev. de méd*, 6, 297-333.
- Marquez, Y., Tuchman, A., & Zada, G. (2012). Surgery and radiosurgery for acromegaly: a review of indications, operative techniques, outcomes, and complications. *Int J Endocrinol*, 2012, 386401. doi:10.1155/2012/386401
- Mazziotti, G., Floriani, I., Bonadonna, S., Torri, V., Chanson, P., & Giustina, A. (2009). Effects of Somatostatin Analogs on Glucose Homeostasis: A Metaanalysis of Acromegaly Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5), 1500-1508. doi:10.1210/jc.2008-2332
- Mazziotti, G., Maffezzoni, F., Frara, S., & Giustina, A. (2017). Acromegalic osteopathy. *Pituitary*, 20(1), 63-69. doi:10.1007/s11102-016-0758-6
- Mazziotti, G., Marzullo, P., Doga, M., Aimaretti, G., & Giustina, A. (2015). Growth hormone deficiency in treated acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*, 26(1), 11-21. doi:10.1016/j.tem.2014.10.005
- Melmed, S. (2006). Acromegaly. *New England Journal of Medicine*, 355(24), 2558-2573. doi:10.1056/nejmra062453
- Melmed, S. (2009). Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*, 119(11), 3189-3202. doi:10.1172/jci39375
- Melmed, S., Bronstein, M. D., Chanson, P., Klibanski, A., Casanueva, F. F., Wass, J. A. H., . . . Giustina, A. (2018). A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(9), 552-561. doi:10.1038/s41574-018-0058-5

- Mestron, A., Webb, S., Astorga, R., Benito, P., Catala, M., Gaztambide, S., . . . Gilabert, M. (2004). Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology*, *151*(4), 439-446. doi:10.1530/eje.0.1510439
- Moebus, S., Hanisch, J., Aidelsburger, P., Bramlage, P., Wasem, J., & Jöckel, K.-H. (2007). Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovascular Diabetology*, *6*(1), 22. doi:10.1186/1475-2840-6-22
- Moebus, S., & Stang, A. (2007). Das metabolisches Syndrom—ein umstrittenes diagnostisches Konzept. *Herz kardiovaskuläre Erkrankungen*, *32*(7), 529-540.
- Molitch, M. E. (1992). Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *21*(3), 597-614.
- Neuhauser, H., Thamm, M., & Ellert, U. (2013). Blutdruck in Deutschland 2008–2011. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *56*(5-6), 795-801. doi:10.1007/s00103-013-1669-6
- Olarescu, N. C., Ueland, T., Godang, K., Lindberg-Larsen, R., Jørgensen, J. O., & Bollerslev, J. (2014). Inflammatory adipokines contribute to insulin resistance in active acromegaly and respond differently to different treatment modalities. *Eur J Endocrinol*, *170*(1), 39-48. doi:10.1530/eje-13-0523
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., . . . Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 18014. doi:10.1038/nrdp.2018.14
- Parkinson, C., Drake, W. M., Wieringa, G., Yates, A. P., Besser, G. M., & Trainer, P. J. (2002). Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, *56*(3), 303-311. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01460.x
- Parolin, M., Dassie, F., Vettor, R., & Maffei, P. (2020). Acromegaly and ultrasound: how, when and why? *Journal of Endocrinological Investigation*, *43*(3), 279-287. doi:10.1007/s40618-019-01111-9
- Peter, R. S., Fromm, E., Klenk, J., Concin, H., & Nagel, G. (2014). Change in height, weight, and body mass index: longitudinal data from Austria. *Am J Hum Biol*, *26*(5), 690-696. doi:10.1002/ajhb.22582
- Petersenn, S., Christ-Crain, M., Droste, M., Finke, R., Flitsch, J., Kreitschmann-Andermahr, I., . . . Stalla, G. (2017). Diagnostik und Therapie der Akromegalie. *Der Internist*, *58*(11), 1171-1182. doi:10.1007/s00108-017-0331-z
- Petroff, D., Tönjes, A., Grussendorf, M., Droste, M., Dimopoulou, C., Stalla, G., . . . Schöfl, C. (2015). The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(10), 3894-3902. doi:10.1210/jc.2015-2372
- Pippitt, K., Li, M., & Gurgle, H. E. (2016). Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician*, *93*(2), 103-109.
- Pivonello, R., Auriemma, R. S., Grasso, L. F., Pivonello, C., Simeoli, C., Patalano, R., . . . Colao, A. (2017). Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*, *20*(1), 46-62. doi:10.1007/s11102-017-0797-7
- Puglisi, S., & Terzolo, M. (2019). Hypertension and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *48*(4), 779-793. doi:10.1016/j.ecl.2019.08.008
- Reid, T. J., Jin, Z., Shen, W., Reyes-Vidal, C. M., Fernandez, J. C., Bruce, J. N., . . . Freda, P. U. (2015). IGF-1 levels across the spectrum of normal to elevated in acromegaly: relationship to insulin sensitivity, markers of cardiovascular risk and body composition. *Pituitary*, *18*(6), 808-819. doi:10.1007/s11102-015-0657-2
- Reyes-Vidal, C., Fernandez, J. C., Bruce, J. N., Crisman, C., Conwell, I. M., Kostadinov, J., . . . Freda, P. U. (2014). Prospective Study of Surgical Treatment of Acromegaly: Effects on

- Ghrelin, Weight, Adiposity, and Markers of CV Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 4124-4132. doi:10.1210/jc.2014-2259
- Reyes-Vidal, C. M., Mojahed, H., Shen, W., Jin, Z., Arias-Mendoza, F., Fernandez, J. C., . . . Freda, P. U. (2015). Adipose Tissue Redistribution and Ectopic Lipid Deposition in Active Acromegaly and Effects of Surgical Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2946-2955. doi:10.1210/jc.2015-1917
- Riedel, M. (1992). Die Akromegalie: Ihre Erforschung im Vorfeld der modernen Endokrinologie. *Medizinhistorisches Journal*, 27(3/4), 320-339. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/25805039>
- Ronchi, C. L., Giavoli, C., Ferrante, E., Verrua, E., Bergamaschi, S., Ferrari, D. I., . . . Beck-Peccoz, P. (2009). Prevalence of GH deficiency in cured acromegalic patients: impact of different previous treatments. *Eur J Endocrinol*, 161(1), 37-42. doi:10.1530/eje-09-0222
- Ronchi, C. L., Varca, V., Beck-Peccoz, P., Orsi, E., Donadio, F., Baccarelli, A., . . . Arosio, M. (2006). Comparison between Six-Year Therapy with Long-Acting Somatostatin Analogs and Successful Surgery in Acromegaly: Effects on Cardiovascular Risk Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1), 121-128. doi:10.1210/jc.2005-1704
- Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, 20(2). doi:10.1007/s11906-018-0812-z
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 43(1), 1-23. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009
- Sardella, C., Urbani, C., Lombardi, M., Nuzzo, A., Manetti, L., Lupi, I., . . . Bogazzi, F. (2014). The beneficial effect of acromegaly control on blood pressure values in normotensive patients. *Clinical Endocrinology*, 81(4), 573-581. doi:10.1111/cen.12455
- Schaffert, S., & Werder, K. V. (2001). *Akromegalie — Vom Symptom zu Diagnose und Therapie: Eine klinische Monographie mit Patientenberichten*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1-6.
- Schneider, H. J., Kosilek, R. P., Günther, M., Roemmler, J., Stalla, G. K., Sievers, C., . . . Würtz, R. P. (2011). A Novel Approach to the Detection of Acromegaly: Accuracy of Diagnosis by Automatic Face Classification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 2074-2080. doi:10.1210/jc.2011-0237
- Schneider, H. J., Sievers, C., Saller, B., Wittchen, H. U., & Stalla, G. K. (2008). High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical Endocrinology*, 69(3), 432-435. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03221.x
- Schöfl, C., Petroff, D., Tönjes, A., Grussendorf, M., Droste, M., Stalla, G., . . . Schopohl, J. (2017). Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary*, 20(6), 635-642. doi:10.1007/s11102-017-0827-5
- Serri, O., Beauregard, C., & Hardy, J. (2004). Long-Term Biochemical Status and Disease-Related Morbidity in 53 Postoperative Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 658-661. doi:10.1210/jc.2003-030915
- Sesnilo, G., Fairfield, W. P., Katznelson, L., Pulaski, K., Freda, P. U., Bonert, V., . . . Klibanski, A. (2002). Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(4), 1692-1699. doi:10.1210/jcem.87.4.8364
- Sheaves, R. (1999). A history of acromegaly. *Pituitary*, 2(1), 7-28. doi:10.1023/a:1009913719680
- Starnoni, D., Daniel, R. T., Marino, L., Pitteloud, N., Levivier, M., & Messerer, M. (2016). Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*, 158(11), 2109-2121. doi:10.1007/s00701-016-2903-4
- Sternberg, M. (1897). *Die Akromegalie*. Wien: Alfred Hölder, 1-116.

- Toogood, A. A., & Stewart, P. M. (2008). Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37(1), 235-261, x. doi:10.1016/j.ecl.2007.10.004
- Van Haute, F. R. B., Taboada, G. F., Corrêa, L. L., Lima, G. A. B., Fontes, R., Riello, A. P., . . . Gadelha, M. R. (2008). Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *European Journal of Endocrinology*, 158(4), 459-465. doi:10.1530/eje-07-0753
- Verga, A. (1864). Caso singolare de prosopectasia. *Reale Ist Lombardo Sci Lettere Bendiconti Cl Sci Mat Naturali*, 1, 111-117.
- Vila, G., Jørgensen, J. O. L., Luger, A., & Stalla, G. K. (2019). Insulin Resistance in Patients With Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 509. doi:10.3389/fendo.2019.00509
- Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., Lyra, R., & Naves, L. A. (2017). Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*, 20(1), 22-32. doi:10.1007/s11102-016-0772-8
- Walter, M. (2009). Interrelationships Among HDL Metabolism, Aging, and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(9), 1244-1250. doi:10.1161/atvbaha.108.181438
- Webb, S. M., & Badia, X. (2016). Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*, 103(1), 106-111. doi:10.1159/000375451
- WHO. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.*, 1-47.
- Yonenaga, M., Fujio, S., Habu, M., Arimura, H., Hiwatari, T., Tanaka, S., . . . Arita, K. (2018). Postoperative Changes in Metabolic Parameters of Patients with Surgically Controlled Acromegaly: Assessment of New Stringent Cure Criteria. *Neurologia medico-chirurgica*, 58(4), 147-155. doi:10.2176/nmc.oa.2017-0215

Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich während der gesamten Zeit meiner Dissertation unterstützt haben und mir beratend zur Seite gestanden sind.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Stalla, welcher mir den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten mit der Stellung des Dissertationsthemas sowie mit der Möglichkeit der Datenerhebung, in der von ihm zu Beginn der Dissertation geleiteten, endokrinologischen Ambulanz, erst ermöglichte.

Darüber möchte ich mich herzlich bei meiner Mitbetreuerin Dr. Anastasia Athanasoulia-Kaspar bedanken, ohne deren Beistand, Anregungen und fachliche Betreuung diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Vielen Dank auch an Herrn Crispin für seine Hilfsbereitschaft in all meinen Fragen zur statistischen Auswertung.

Auch bei allen Mitarbeitenden der beiden Ambulanzen, in welchen ich Daten erheben durfte, möchte ich mich für die Hilfe und Weisung vor Ort bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern Birgitt, Martin, Bettina und Manfred und Schwestern Gwenhwyfar, Laetitia und Mona sowie meinem Ehemann Joachim, welche mir das Studium erst ermöglicht haben und mich während der gesamten Zeit bestärkt und motiviert, sowie durch konstruktive Kritik bei der Fertigstellung der Dissertation unterstützt haben.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Hipp, Xenia Alessandra

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms sowie Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Akromegalie-Patienten – eine retrospektive, nicht-interventionelle, bizentrische Kohortenstudie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 28.10.2024

Ort, Datum

Xenia Alessandra Hipp

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Publikationsliste

Poster-Präsentation:

Prevalence of metabolic syndrome and predictors for the development of metabolic syndrome in patients with acromegaly -

A retrospective, non-interventional, bicentric cohort study

Mit Prof. Dr. med. Günter K. Stalla, Dr. med. Matthias K. Auer und Dr. med. Anastasia P. Athanasoulia-Kaspar

8. ENEA Workshop – Precision Pituitary Medicine am 08.12.2023 in München