

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die Rolle von Aldosteron im
Knochenstoffwechsel**

Tomaschitz A, Kienreich K

Fahrleitner-Pammer A, Pilz S

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2012; 19 (3), 108-114

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Die Rolle von Aldosteron im Knochenstoffwechsel

A. Tomaschitz¹, K. Kienreich², A. Fahrleitner-Pammer², S. Pilz^{2,3}

Kurzfassung: Das Steroidhormon Aldosteron wird in der Zona glomerulosa (ZG) der Nebennierenrinde produziert. Kalzium spielt als gemeinsamer „Second Messenger“ eine zentrale Rolle in der durch Angiotensin II, ACTH und Kalium regulierten Aldosteronsynthese. Zahlreiche Studien der vergangenen Jahre dokumentierten die bedeutende Rolle des Aldosterons in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen.

Effekte von Aldosteron auf den Knochenstoffwechsel wurden bisher kaum untersucht. In humanen fetalen und adulten Knochenzellen wurde jedoch eine ausgeprägte Expression des Mineralokortikoidrezeptors (MR) detektiert. In experimentellen Tierstudien wurden sowohl eine spezifische Aldosteron-MR-Interaktion im Knochengewebe als auch die osteoprotektive Wirkung der MR-Blockade mit Spironolaktone beobachtet. Aldosteron kann durch die Hemmung der alkalischen Phosphatase indirekt eine gesteigerte Osteoblastenproliferation induzieren. Die wechselseitige Beeinflussung von Aldosteron und Parathormon (PTH) könnte eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen und des Knochenstoffwechsels spielen. PTH kann sowohl über die Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle als auch durch Bindung an den PTH/PTH-rP-Rezeptor der Zona-glomerulosa-Zellen eine Stimulation der Aldosteronsynthese induzieren. Dies bestätigt sich mit einem signifikanten Rückgang der Plasmaaldosteronkonzentration nach einer Parathyreoidektomie bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus. In Tiermodellen der Herzinsuffizienz führt der relative Aldosteronüberschuss über eine verstärkte renale Kalziumexkretion zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus, der durch die gesteigerte Kalziummobilisation aus dem Knochengewebe zu einem erhöhten Frakturrisiko in dieser

Patientengruppe beiträgt. Der im Rahmen des primären Hyperaldosteronismus beobachtete sekundäre Hyperparathyreoidismus kann durch eine Hemmung der Aldosteronwirkung/Aldosteronsynthese supprimiert werden.

Zusammenfassend ergeben sich zunehmend Hinweise, dass Aldosteron sowohl direkt, über eine Interaktion mit dem MR, als auch indirekt, über ein Wechselspiel mit dem Parathormon, potenzielle Effekte auf den Knochenstoffwechsel induziert. Weitere experimentelle und interventionelle Studien sind erforderlich, um mögliche osteoprotektive Effekte durch Modulation der Aldosteron-MR- und Aldosteron-PTH-Interaktion zu evaluieren.

Schlüsselwörter: Aldosteron, Parathormon, Knochenstoffwechsel

Abstract: Aldosterone and Bone Metabolism. The expression of aldosterone synthesis, which is the key enzyme of the aldosterone production within the adrenal zona glomerulosa, is mainly regulated by angiotensin II, potassium, and adrenocorticotropic hormone. The elevation of intracellular calcium concentration is the central mechanism of signal transduction for aldosterone synthesis. In the past years, numerous studies pointed to an important role for aldosterone-mediated cardiovascular damage. The impact of aldosterone-induced effects on bone tissue and metabolism however has been rarely investigated. Mineralocorticoid receptor mRNA has been identified in both human foetal osteoblasts at bone-forming sites and in adult osteoblasts, respectively. The detection of (1) a specific MR-aldosterone interaction in bone tissue and (2) osteo-protective effects of the MR-blockade both implicate an impact of aldosterone-me-

diated effects on bone metabolism. Moreover, the bidirectional interactions between aldosterone and parathyroid hormone have potential effects on the cardiovascular system and bone metabolism. Activation of both the PTH/PTH-rP receptor and voltage-gated L-type calcium channels mediate PTH-dependent calcium entry in zona glomerulosa cells resulting in an enhanced aldosterone synthesis. This is in line with significantly decreased circulating aldosterone levels followed by parathyroidectomy in patients suffering from primary hyperparathyroidism. In animal models of heart failure, relative aldosterone excess induces a pronounced renal calcium loss, which in turn activates the parathyroid Ca-sensing receptors and aggravates secondary hyperparathyroidism. In patients with chronic heart failure elevated PTH levels stimulate both aldosterone synthesis and bone resorption, which results in a higher fracture risk within this patient group. Compared with essential hypertensive patients, subjects with primary aldosteronism have higher PTH levels that are significantly reduced after either MR-blockade treatment or adrenalectomy.

In summary, the identification of a specific aldosterone-MR interaction in bone tissue and the bidirectional interaction between aldosterone and PTH represent both potential mechanisms for aldosterone-mediated effects on bone metabolism. Further studies are urgently warranted to (1) elucidate the mechanisms behind mineralocorticoid effects on bone and (2) evaluate osteoprotective effects of MR-blockade in various risk groups. **J Miner Stoffwechs 2012; 19 (3): 108–114.**

Key words: aldosterone, parathyroid hormone, bone metabolism

■ Einleitung

1953 gelang es den Forschern Sylvia Simpson und James Tait, die molekulare Struktur eines Steroidhormons aus 500 kg Rindernebennierengewebe zu isolieren [1, 2]. Dieses Hormon wurde aufgrund seiner Effekte auf die Harnelektrolytausscheidung als Elektrokortin bezeichnet. Da Elektrokortin an der Position C-18 seines Steroidskeletts eine Aldehydgruppe aufweist, die für die typischen „mineralokortikoiden Effekte“ dieses

Hormons verantwortlich ist, wurde der Name des Hormons auf Aldosteron geändert.

Das Mineralokortikoid Aldosteron wird in der Zona glomerulosa (ZG) der Nebennierenrinde produziert. Ein wesentlicher Kontrollmechanismus der Aldosteronsynthese ist die Modulation des Cholesterintransports in die innere Mitochondrienmembran der ZG-Zellen durch das „steroidogenic acute regulatory“- (StAR-) Protein [3]. Durch zahlreiche enzymatische Reaktionen, katalysiert durch Dehydrogenasen und Oxidasen, wird Aldosteron über die Zwischenprodukte Pregnenolon, Progesteron und Deoxykortikosteron (DOC) gebildet. Die Konversion von DOC zu Aldosteron wird schließlich durch die Aldosteronsynthese, die in der inneren Mitochondrienmembran der ZG-Zellen lokalisiert ist und durch das CYP11B2-Gen kodiert wird, katalysiert. Die Expression von CYP11B2 wird wesentlich durch Angiotensin II (AngII), extrazelluläres Kalium und ACTH reguliert [4]. Experimentelle Untersuchungen weisen auf zahlreiche weitere Regulatoren der Aldosteron-

Eingelangt am 20. Dezember 2011; angenommen nach Revision am 3. Jänner 2012
Aus der ¹Abteilung für Kardiologie, der ²Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, und dem ³Department of Epidemiology and Biostatistics and EMGO Institute for Health and Care Research (S. P.), VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Andreas Tomaschitz, Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: andreas.tomaschitz@medunigraz.at, andreas.tomaschitz@gmx.at

synthese hin, u. a. das atriale natriuretische Peptid, Dopamin, Serotonin, Adrenomedullin und Adipokine. Über spezifische G-Proteine kann Angiotensin II über die Phospholipase C (und die Aktivierung der Proteinkinase C) die Kalziumkonzentration in den ZG-Zellen steigern und über die Phosphorylierung von Ca^{2+} -Calmodulin-abhängigen Proteinkinasen zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (z. B. ATF-1) des CYP11B2-Gens führen [5]. Kalium hingegen führt über eine Depolarisation der ZG-Zellmembran zu einer Aktivierung von spannungsabhängigen L- und T-Typ-Kalzium- (Ca^{2+} -) Kanälen, die wiederum über einen schnellen Anstieg der zellulären Kalziumkonzentration zu einer Aktivierung von Ca^{2+} -Calmodulin-abhängigen Proteinkinasen, welche die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren des CYP11B2-Gens bewirken, führen. Auch ACTH kann über eine Induktion des Kalziumeinstroms in die ZG-Zellen die Aldosteronsynthese stimulieren. Kalzium spielt daher als „Second Messenger“ eine zentrale Rolle in der AngII-, ACTH- und Kalium-regulierten Aldosteronsynthese.

In den vergangenen Jahren konnte auch eine extra-adrenale Synthese des Aldosterons, z. B. in Herz, Gefäßen und ZNS, entdeckt werden. Lokal synthetisiertes Aldosteron dürfte dabei v. a. durch einen para- und autokrinen Mechanismus auf die Zielzellen einwirken [6–8]. Die physiologische und pathophysiologische Bedeutung der organspezifischen Aldosteronsynthese ist jedoch bisher nur unzureichend erforscht.

Erst 1973 konnte das Team um Edelmann den Mineralokortikoidrezeptor (MR), der mit hoher Affinität Aldosteron bindet, erstmalig in Rattennierengewebe nachweisen [9]. Durch seine Interaktionen mit dem MR im Bereich des distalen Tubulus- und Sammelrohrsystems ist Aldosteron durch die Initiierung der renalen Natriumrückresorption über den Amilorid-sensitiven epithelialen Natriumkanal (ENaC) wesentlich an der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes beteiligt. Weitere klassische Zielorgane der Aldosteronwirkung sind das Kolon und die Schweißdrüsen. Die Bindung des MR-Hormonkomplexes an das sog. „hormone response element“ (HRE) der DNA in den Zielzellen kann zu einer Aktivierung oder Suppression der Transkription Aldosteron-regulierter Gene führen [10]. Da jedoch zahlreiche (z. B. vaskuläre) Aldosteron-induzierte Effekte sehr schnell ablaufen (< 15 min) und nicht durch Cycloheximid, einen Inhibitor der Gentranskription, inhibiert werden, wurde die Existenz sog. nicht-genomischer Aldosteroneffekte postuliert. Die partielle Inhibition dieser schnellen Aldosteroneffekte durch den MR-Blocker Spironolaktone spricht für eine Mitbeteiligung der membranbeständigen Rezeptoren (z. B. GPR-30) [11].

Auch in zahlreichen nicht-epithelialen Zellen, z. B. in Gefäßmuskel-, Endothel- oder Herzmuskelzellen, konnte eine MR-Expression nachgewiesen werden. Auch Glukokortikoide können mit einer vergleichbaren Affinität wie Aldosteron an den MR binden. In epithelialen Geweben wird jedoch durch die von der 11β -HSD2 katalysierte Konversion des Kortisols zu Kortison eine überschießende Aktivierung des MR durch Glukokortikoide verhindert [12]. Da die 11β -HSD2 jedoch in nicht-epithelialen Geweben deutlich geringer exprimiert wird, kann hier von einer gesteigerten Bindung und Aktivierung des MR durch Glukokortikoide (neben Aldosteron) ausgegangen werden. Die physiologische Bedeutung der MR-Aktivierung durch

Glukokortikoide ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Kompliziert wird die MR-Hormoninteraktion zusätzlich durch (1) die lokale Balance zwischen Aldosteron und Glukokortikoiden, (2) ein komplexes Wechselspiel zwischen Angiotensin II und Aldosteron sowie (3) eine veränderte Aldosteron- und Glukokortikoid-MR-Interaktion bei Zunahme des oxidativen Stresses (z. B. im Rahmen einer Gewebsschädigung) [13].

Der Nachweis sog. nicht-klassischer, extrarenaler MR-induzierter Effekte unterstreicht die zunehmend anerkannte zentrale Bedeutung des Steroidhormons Aldosteron bei der Regulation zahlreicher physiologischer und pathophysiologischer Prozesse im kardiovaskulären System. Mehrere experimentelle Studien konnten die Aktivierung von proinflammatorischen (z. B. MCP-1, Adhäsionsmoleküle, IL-6) und profibrotischen (PAI-1) Mediatoren durch Aldosteron dokumentieren [14, 15].

In den vergangenen Jahren haben Beobachtungsstudien auf die bedeutende Rolle des Aldosterons in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzerkrankung hingewiesen. In populationsbasierten Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die individuell unterschiedliche Aldosteronproduktion wesentlich mit der Entstehung und Progression der arteriellen Hypertonie zusammenhängt [16]. In der „Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study“ (LURIC-Studie) wurde die Aldosteron-Renin-Ratio als Ausdruck einer vom Renin-Angiotensin-System losgelösten, autonomen Aldosteronsynthese als bedeutender Prädiktor des arteriellen Blutdrucks identifiziert [17]. Zusätzlich zu einer genetisch determinierten Aldosteronsynthese spielen auch Umweltfaktoren, z. B. ein exzessiver Kochsalzkonsum, eine wesentliche Rolle als Mediator Aldosteron-induzierter Organschäden [4].

Schon 1953 erkannte der polnische Internist Michał Lityński (1906–1989; Wola Hospital, Warschau) erstmals den Zusammenhang zwischen einer malignen Hypertonie und einer tumorösen Proliferation von ZG-Zellen der Nebennierenrinde [18]. Im englischen Sprachraum wurde der primäre Hyperaldosteronismus als inadäquat gesteigerte adrenale Aldosteronproduktion erstmals 1955 durch Jerome Conn beschrieben [19]. Vor der Central Society for Clinical Research präsentierte Conn den Fall einer 34-jährigen Patientin mit einer therapieresistenten Hypertonie und laborchemischen Hypokaliämie. Beide Befunde waren auf ein Aldosteron-produzierendes Adenom zurückzuführen.

In den vergangenen Jahren wurde die Prävalenz des PHA bei Hypertonikern auf 13 % und bei therapieresistenter Hypertonie auf bis zu 23 % deutlich nach oben korrigiert [20]. Dabei sind rund 60 % der PHA-Fälle auf eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie und rund 30 % auf ein Aldosteron-produzierendes Adenom (Conn-Syndrom) zurückzuführen. Familiäre Formen (familiärer PHA Typ I–III) sind hingegen selten. Der PHA ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulärer Herzerkrankung, Herzinfarkt, linksventrikulärer Hypertrophie, Niereninsuffizienz und zerebrovaskulärem Insult verbunden [21–23]. Die systematische Anwendung der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR) als Goldstandard-Screeningtest dürfte der wesentliche Grund für die zunehmende Häufung der detektierten PHA-Fälle sein [24]. Eine

gesteigerte ARR spricht dabei für eine vom Renin-Angiotensin-System losgelöste, autonome adrenale Aldosteronsekretion. Gegenwärtig fehlen jedoch prospektive Untersuchungen, die den Nutzen einer PHA-Diagnostik und der daraus abgeleiteten Therapie evaluieren. Zudem sind die Schwellenwerte sowohl des PHA-Screenings als auch verschiedener Tests der Diagnosebestätigung unzureichend validiert, um einen absoluten Aldosteronüberschuss im Sinne eines PHA von einem sog. Niedrig-Renin-Hypertonus zu differenzieren [25]. Auch sollten bei der Interpretation des ARR-Screenings zahlreiche Faktoren (z. B. laborchemische Methodik, laufende antihypertensive Therapie etc.), die zu einer signifikanten Änderung der ARR beitragen und damit zu falsch-positiven oder falsch-negativen Screeningergebnissen führen können, berücksichtigt werden [25].

Zahlreiche Beobachtungs- und Interventionsstudien konnten eindrucksvoll auf die kardiovaskuläre Bedeutung des relativen Aldosteronüberschusses abseits des klassischen PHA hinweisen. In den placebokontrollierten Studien RALES, EPHESUS und EMPHASIS-HF dokumentierten Pitt et al. bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz eine ausgeprägte Reduktion der Mortalität durch Einnahme der MR-Blocker Spironolakton und Eplerenon [26–28]. Die Mehrheit der Studienteilnehmer wies jedoch zirkulierende Aldosteronkonzentrationen im Normalbereich, daher vermutlich jenseits eines primären Hyperaldosteronismus, auf. Trotzdem kommt es durch Aldosteron zu einer Vermehrung von Bindegewebe in Herz, Gefäßen und Niere, welche in weiterer Folge auch zu einer linksventrikulären Hypertrophie, koronaren Herzkrankheit und Nierenschädigung führen kann [3, 4]. Zunehmend zeigt sich, dass Aldosteron-induzierte proinflammatorische und profibrotische Effekte an der Pathogenese der Insulinresistenz, endothelialen Dysfunktion, Albuminurie und der maladaptiven kardiovaskulären und renalen Remodelingprozesse beteiligt sind [29]. In der prospektiven DIAST-CHF-Studie waren höhere Serumaldosteronkonzentrationen bei Studienteilnehmern mit normaler linksventrikulärer Funktion mit einem höheren Risiko für eine konzentrische LV-HT assoziiert [30]. In der LURIC-Studie waren im „physiologischen Normbereich“ gelegene Plasmaaldosteronwerte mit einem erhöhten Risiko für einen tödlichen Schlaganfall und einen plötzlichen Herztod assoziiert [31, 32]. Aldosteron muss daher als neuer und gewichtiger Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit gesehen werden [33]. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine in erster Linie genetisch determinierte, schon geringfügig gesteigerte Aldosteronsekretion mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht [3].

■ Aldosteron und Knochen

Zahlreiche *In-vitro*-, *In-vivo*-, aber auch klinische Studien haben die bedeutende Rolle der Steroidhormone in der Knochenentwicklung und im Knochenstoffwechsel gezeigt [34]. Steroidhormone beeinflussen die Zelldifferenzierung, Zellproliferation und die Regulation der Expression zahlreicher Gene (z. B. kodierend für die alkalische Phosphatase, Osteocalcin, Osteopontin), die für den Knochenstoffwechsel von entscheidender Bedeutung sind. Die spezifische Rolle des Aldosterons im Knochenstoffwechsel wurde im Vergleich zu den kardiovaskulären Effekten dieses Steroidhormons nur wenig beleuchtet. Trotzdem

wies schon Jerome Conn auf eine potenzielle Rolle des Aldosterons bei der Regulation des Elektrolyttransfers zwischen dem Knochengewebe und dem extrazellulären Raum hin [35].

Agarwal et al. konnten in primären, aus Rattencalvaria isolierten Osteoblasten eine signifikante Hemmung der AP-Aktivität durch Aldosteron und damit eine gesteigerte Osteoblastenproliferation nachweisen [36]. Die spezifischen Effekte des Mineralokortikoids auf das Knochengewebe können durch MR-Blocker inhibiert werden und unterstreichen mögliche genomische Effekte dieses Hormons im Knochengewebe. In weiterer Folge konnten Bland et al. die mRNA des MR auch in humanen Osteoblasten („osteoblast-like cells“) nachweisen [37]. Die zusätzliche Expression der 11 β -HSD2 im Knochengewebe impliziert die Existenz spezifischer, Kortisol-unabhängiger, Aldosteron-induzierter Effekte auf den Knochenstoffwechsel [38]. In Osteosarkomzellen von Ratten konnte zudem eine spezifische MR-Aldosteron-Interaktion beobachtet werden [37]. Da der MR auch im fetalen Knochengewebe (bis zur 16. Gestationswoche) nachgewiesen werden kann, dürfte Aldosteron auch bei der Knochenentwicklung eine wichtige Rolle spielen [39]. Im neonatalen humanen Knochengewebe konnte eine ausgeprägte MR-Expression sowohl an den Osteoblasten der Spongiosa als auch an den Osteozyten der Kortikalis (und Spongiosa) detektiert werden [40]. Auch im Knorpelgewebe der neonatalen Rippe konnte eine MR-Expression nachgewiesen werden. Rund 30 % der Chondrozyten in der Ruhe- als auch Proliferationszone und nahezu 100 % der Chondrozyten im Bereich der Hypertrophie- und Mineralisationszone exprimieren den MR. Weitere Erkenntnisse sollten entsprechende Untersuchungen des Knochengewebes an MR-Knockout-Tiermodellen bringen. Auch Osteon-formierende Zellen der Kortikalis des Darmbeinkamms bei Erwachsenen (gewonnen durch eine Biopsie) zeigten eine deutliche MR-Expression. Eine ausgeprägte MR-Expression (Koexpression mit dem GR [GR α und GR β]) konnte v. a. in endostalen Osteozyten, den Osteozyten innerhalb der Spongiosa, und in Osteoblasten gezeigt werden [40].

Untersuchungen von Effekten einer MR-Blockade auf den Knochenstoffwechsel sind bisher kaum publiziert. Moghetti et al. verglichen den Effekt der Therapie mit einem GnRH-Agonisten, einer GnRH-Flutamid-Kombination und einer GnRH-Spironolakton-Kombination auf den Knochenstoffwechsel von 41 PCOS-Patienten [41]. Nach 6 Monaten konnte im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen bei der GnRH-Spironolakton-Gruppe keine signifikante Reduktion der Knochenmineraldichte im Bereich der LWS und der Hüfte nachgewiesen werden. Zudem konnte in der GnRH-Spironolakton-Gruppe kein signifikanter Abfall der AP beobachtet werden. In einer weiteren Studie bei Patientinnen mit einer Hyperandrogenämie wurde jedoch ein signifikanter Abfall der Knochenmineraldichte nach einjähriger Kombinationstherapie mit Linestrol und Spironolakton beobachtet [42]. Es wurde spekuliert, dass die Effekte jener der MR-Blockade auf das Knochengewebe möglicherweise durch Östrogen moduliert werden könnten und Spironolakton daher v. a. im Rahmen der Hypoöstrogenämie osteoprotektiv wirkt.

Eine mögliche Rolle des Aldosterons im Knochenstoffwechsel wurde auch durch die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten GWAS-Analyse zahlreicher mit Frakturereignissen

assoziiierter Risikofaktoren (Phänotypen) unterstrichen. Gupta et al. dokumentierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Aldosteron-induzierten Effekten („aldosterone signaling“) an epithelialen Zellen und verschiedenen pathogenetischen Mechanismen der Osteoporoseentstehung [43].

Zunehmende Evidenz weist auf klinisch relevante Interaktionen zwischen Aldosteron und PTH hin [44]. Die wechselseitige Beeinflussung beider Hormone könnte eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen und im Knochenstoffwechsel spielen. Der Hintergrund des Wechselspiels zwischen beiden Hormonen ist derzeit nur teilweise nachvollziehbar. Da der primäre Hyperparathyreoidismus (PHPT) *per se* mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist, könnte das Wechselspiel zwischen Aldosteron und PTH zu einer zusätzlichen negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels in dieser Patientengruppe führen.

Schon vor mehr als 30 Jahren beschrieben einzelne Fallberichte einen Rückgang der Plasma-Aldosteronkonzentration nach einer Parathyreoidektomie bei Patienten mit einem PTH-Exzess [45]. Studien bei Patienten mit einem PHPT konnten mehrheitlich einen signifikanten Rückgang der Aldosteronkonzentration nach einer Parathyreoidektomie beobachten [46–51]. Dabei wurde postuliert, dass sich Aldosteron und PTH bei Patienten mit einem PHPT gegenseitig stimulieren [52, 53]. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung konnten Brunaud et al. einen signifikanten Rückgang der Aldosteronkonzentration bei 134 Patienten mit einem PHPT beobachten [54].

Experimentelle Studien weisen auf mögliche stimulierende Effekte des PTH auf die adrenale Aldosteronsynthese hin. Klin et al. beobachteten, dass der PTH-induzierte Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration in den ZG-Zellen über eine Aktivierung des G-Protein-Adenylatcyclase-cAMP-Systems, Proteinkinase C und spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanäle erfolgt [55]. Zudem konnte die Expression eines PTH/PTH-rP-Rezeptors an/in ZG-Zellen nachgewiesen werden [56–58]. PTH kann durch Aktivierung des PTH/PTH-rP-Rezeptors an/in ZG-Zellen intrazelluläre Signalkaskaden der Aldosteronsynthese, z. B. die zelluläre Adenylatcyclase/cAMP-abhängige Proteinkinase, Phospholipase C/ Proteinkinase C und cAMP-abhängige Signalkaskaden, aktivieren [59, 60]. Damit ergibt sich eine zunehmende Evidenz, dass PTH durch Steigerung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zu einer gesteigerten Aldosteronsynthese und damit zu (1) einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und (2) einer Einschränkung des Knochenstoffwechsels beitragen kann.

Die neurohormonelle Aktivierung ist ein zentraler Mechanismus für die Pathogenese kardiovaskulärer Schäden im Rahmen der linksventrikulären Funktionseinschränkung. Dabei finden sich bei Patienten mit einer zunehmenden Herzinsuffizienz signifikant häufiger erhöhte Aldosteron-, Angiotensin-II-, Renin-, Kortisol-, Katecholamin- und PTH-Konzentrationen [61, 62]. Auch im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz wurde ein potenzielles Wechselspiel zwischen Aldosteron und PTH beobachtet.

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen in Tiermodellen der Herzinsuffizienz konnten Weber et al. eine bedeutende

Interaktion zwischen der Aldosteron- und PTH-Achse beobachten [63–65]. Nach einer intravenösen Verabreichung von Aldosteron und 0,9-%-NaCl-Lösung (= Modell des relativen Aldosteronüberschusses: Aldosteronsalz induziert schädigende Effekte durch eine inadäquate Rückregulation der Aldosteronsynthese [33, 66]) bei Ratten wurde eine gesteigerte renale Kalzium- und Magnesium-Exkretion beobachtet. Die daraus resultierende Hypokalziämie (und Hypomagnesiämie) führte über die Aktivierung der „Ca-sensing“-Rezeptoren der NSD zu einer gesteigerten PTH-Sekretion und folglich zu einer gesteigerten Gewebeskalkifizierung sowie Kalziummobilisation aus dem Knochengewebe. Die Folge ist eine Verminderung der Knochenmineraldichte und Knochenstärke. Durch die zusätzliche Gabe eines MR-Blockers konnten Weber et al. jedoch eine deutliche Abschwächung der renalen Kalzium- und Magnesiumausscheidung und über Abnahme der intrazellulären Kalziumkonzentration einen Rückgang von Parametern des oxidativen Stresses bei Kardiomyozyten beobachten [67].

Die kalziuretischen Effekte des relativen Aldosteronüberschusses in Kombination mit einem gesteigerten Salzkonsum könnten die hohe Prävalenz des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit einer CHF erklären [68–70]. Diese Spirale der Aldosteron-PTH-Sekretion könnte damit auch zu einem erhöhten Knochenbruchrisiko bei CHF-Patienten beitragen. Van Diepen konnte beispielsweise bei über 16.000 Patientinnen mit einer CHF ein erhöhtes Frakturrisiko, z. B. im Bereich der Hüfte, beobachten [71]. Umgekehrt ist sowohl eine MR-Blockertherapie als auch eine Parathyreoidektomie bei Aldosteronsalz-behandelten Ratten mit einer Stabilisierung der Knochendichte verbunden [65, 72]. Dies wurde von Runyan et al. bei Aldosteronsalz-behandelten Ratten eindrucksvoll bestätigt. Dabei konnte eine kombinierte Hydrochlorothiazid-Spironolaktontherapie den renalen Kalzium- und Magnesiumverlust signifikant reduzieren, die PTH-Achse stabilisieren und den konsekutiven Knochenmasseverlust durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus im Rahmen der Aldosteronsalztherapie verhindern [63]. Der Effekt von MR-Blockern auf die Knochendichte beim Menschen ist jedoch bisher kaum untersucht worden. Eine Untersuchung bei männlichen CHF-Patienten ergab, dass die Therapie mit Spironolaktone invers mit dem totalen Frakturrisiko assoziiert ist (Odds Ratio: 0,575; 95%-CI: 0,346–0,955; $p = 0,0324$) [73]. Potenziell osteoprotektive Effekte einer MR-Blockade bei Patienten mit einer CHF müssen daher in weiteren RCTs evaluiert werden.

Schließlich gibt es auch bei Patienten mit einem absoluten Aldosteronüberschuss (PHA) Hinweise auf potenzielle Interaktionen zwischen Aldosteron und PTH. In mehreren Studien wurden bei PHA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem essenziellen Hypertonus signifikant höhere PTH-Spiegel beobachtet [74, 75]. Die Gabe des MR-Blockers Spironolaktone hingegen trug bei PHA-Patienten zu einer signifikanten Steigerung der Serumkalzium-Konzentration und zum Abfall der PTH-Konzentration bei. Es wird spekuliert, dass Aldosteron im Rahmen des PHA, ähnlich wie im Rahmen des sekundären Hyperaldosteronismus in Zuge der CHF, durch kalziuretische Effekte zu einer Stimulation der PTH-Produktion in den NSD führt. In weiterer Folge kann das PTH wiederum zu einer verstärkten Stimulation der Aldosteronsekretion beitragen.

In der „Graz Endocrine Causes of Hypertension“- (GECOH-) Studie wurden die Effekte einer MR-Blockade und einer Adrenalektomie auf die zirkulierende PTH-Konzentration und den Kalziumstoffwechsel evaluiert [76, 77]. Dabei wurde bei Patienten mit einem PHA der Trend zu einer gesteigerten Kalzium-Kreatinin-Ratio, die möglicherweise die kalziuretischen Effekte des Aldosterons reflektiert, entdeckt. Zudem war das Serumkalzium bei PHA-Patienten im Vergleich zu Patienten mit einem essenziellen Hypertonus deutlich reduziert, während PTH im Sinne eines sekundären Hyperaldosteronismus im Rahmen des absoluten Aldosteronüberschusses erhöht war. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von rund 4 Monaten waren sowohl die Adrenalektomie (im Falle eines APA) als auch die MR-Blockade (im Falle einer IHA) mit einer Vitamin-D-unabhängigen, deutlichen Reduktion des PTH-Spiegels verbunden. Ob diese Spirale negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel der PHA-Patienten hat, wurde bisher noch nicht untersucht. In Abbildung 1 werden die möglichen Mechanismen der Interaktion und deren klinische Relevanz zwischen Aldosteron und PTH zusammengefasst [79].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Schlussfolgerungen/Relevanz für die Praxis

Weitere experimentelle und interventionelle Studien sind notwendig, um (1) klinisch relevante Effekte des Aldosterons auf den Knochenstoffwechsel zu detektieren und (2) kardio-vaskulo-protective Effekte einer MR-Blockade in verschiedenen Risikogruppen zu evaluieren. Derzeit ist lt. „Arbeitsgruppe 2008 der Endocrine Society – Internationale Richtlinien zur Behandlung des asymptomatisch (milden) PHPT“ („Arbeitsgruppe 2008 – PHPT“) bei Patienten mit einem asymptomatischen PHPT meist keine Indikation zu einer konservativen oder chirurgischen Therapie (Parathyreoidektomie) gegeben, obwohl zahlreiche Studien sowohl auf ein höheres kardiovaskuläres Risiko als auch höheres Frakturrisiko dieser Patientengruppe hinweisen [78]. Ziel der kürzlich in Graz implementierten EPATH-Studie (Eplerenone in hyperPARaTHyroidism Study; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; ÖNB: Jubiläumsfondprojekt 14621) ist es daher, die Effekte einer Blockade der Aldosteronwirkung mit Eplerenon auf (1) die PTH-Hormonsekretion, (2) den Knochenstoffwechsel und (3) verschiedene kardiovaskuläre Surrogat-Parameter bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus zu evaluieren.

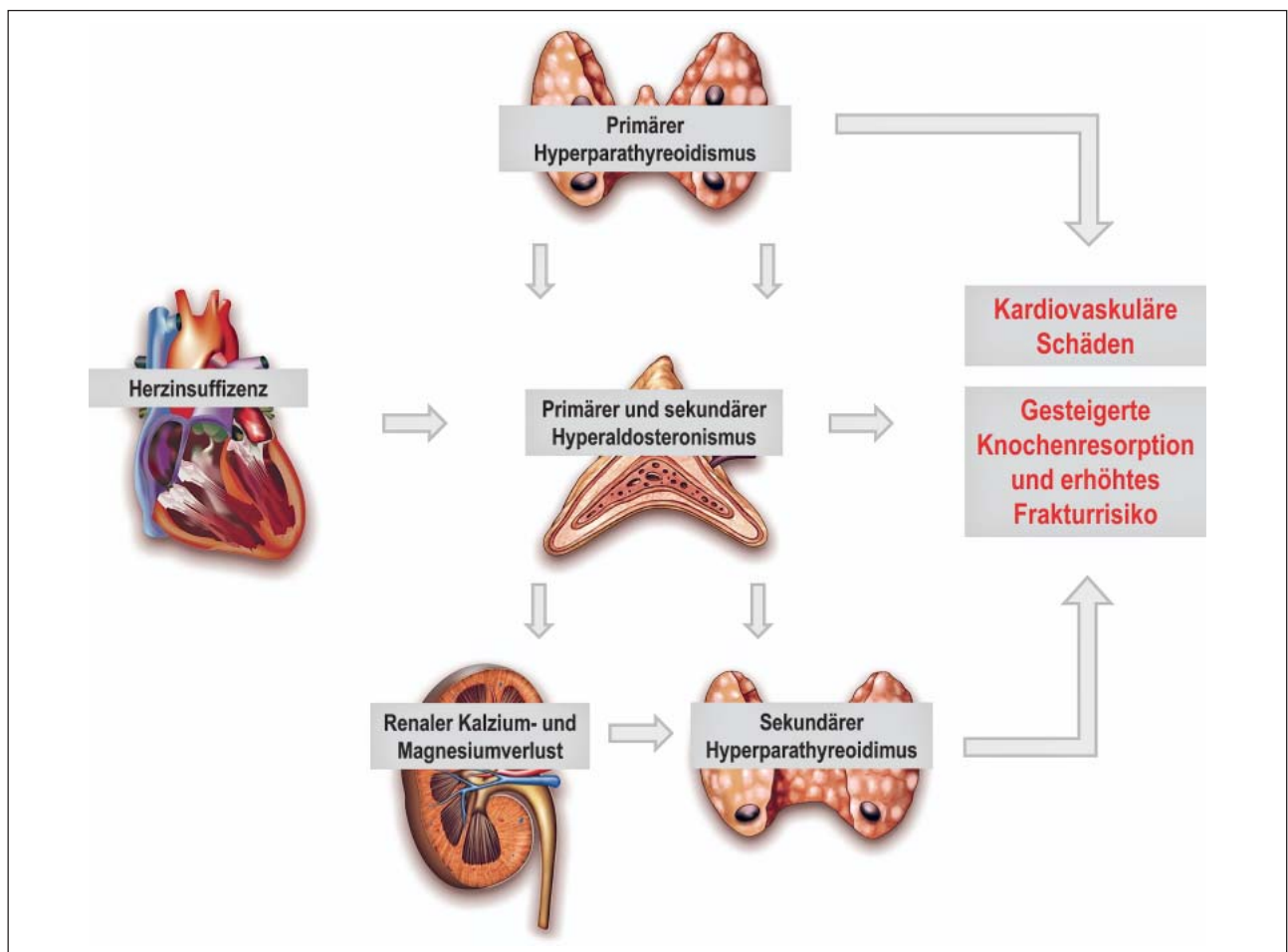


Abbildung 1: Effekte einer Aldosteron- und Parathormondysregulation auf das kardiovaskuläre System und den Knochenstoffwechsel. Aldosteron kann sowohl direkt (über die Aktivierung des Mineralokortikoidrezeptors) als auch indirekt über die Wechselwirkung mit dem Parathormon zu einem höheren kardiovaskulären Risiko beitragen. Dabei gibt es auch Hinweise, dass das Interaktion zwischen Aldosteron und Parathormon zu einer Verstärkung der Knochenresorption und damit zu einem höheren Knochenbruchrisiko beitragen könnte.

Literatur:

- Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia* 1953; 9: 333–5.
- Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, et al. Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids. *Experientia* 1954; 10: 132–3.
- Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, et al. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev* 2008; 29: 133–54.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Aldosterone and arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 83–93.
- Spät A, Hunyady L. Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 2004; 84: 489–539.
- Davies E, MacKenzie SM. Extra-adrenal production of corticosteroids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30: 437–45.
- Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, et al. Corticosteroid synthesis in the central nervous system. *Endocr Res* 1996; 22: 463–70.
- Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 1995; 25: 170–3.
- Funder JW, Feldman D, Edelman IS. Specific aldosterone binding in rat kidney and parotid. *J Steroid Biochem* 1972; 3: 209–18.
- Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268–75.
- Grossmann C, Gekle M. New aspects of rapid aldosterone signalling. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 308: 53–62.
- Funder JW, Pearce PT, Smith R, et al. Mineralocorticoid action: target-tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 537–5.
- Funder JW. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology* 2010; 51: 5098–102.
- Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802–10.
- Fiebeler A, Schmidt F, Müller DN, et al. Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor- κ B activation in angiotensin II-induced cardiac injury. *Hypertension* 2001; 37: 787–93.
- Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–41.
- Tomaschitz A, März W, Pilz S, et al. Aldosterone/renin ratio determines peripheral and central blood pressure values over a broad range. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2171–80.
- Kucharz EJ. [Michał Lityński – a forgotten author of the first description on primary hyperaldosteronism]. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 57–8.
- Conn JW, Louis LH. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med* 1956; 44: 1–15.
- Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension* 2007; 50: 447–53.
- Milliez P, Gierd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
- Rossi GP, Bi Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–7.
- Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcome in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295: 2638–45.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
- Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio – a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res* 2010; 42: 382–91.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150: 776–83.
- Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2012; 33: 203–12.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1237–47.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Association of plasma aldosterone with cardiovascular mortality in patients with low estimated GFR: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 403–14.
- Tomaschitz A, Pilz S, März W. Arterial hypertension and cardiovascular disease – absolute aldosterone excess is the tip of the iceberg. *LaboratoriumMedizin* 2011; 35.
- Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 217–40.
- Rovner DR, Streeten DH, Louis LH, et al. Content and uptake of sodium and potassium in bone. Influence of adrenalectomy, aldosterone, dexamethasone and spironolactone. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23: 938–44.
- Agarwal MK, Mirshahi F, Mirshahi M, et al. Evidence for receptor-mediated mineralocorticoid action in rat osteoblastic cells. *Am J Physiol* 1996; 270: C1088–95.
- Bland R, Worker CA, Noble BS, et al. Characterization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity and corticosteroid receptor expression in human osteosarcoma cell lines. *J Endocrinol* 1999; 161: 455–64.
- Eyre LJ, Rabbitt EH, Bland R, et al. Expression of type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in rat osteoblastic cells: pre-receptor regulation of glucocorticoid responses in bone. *J Cell Biochem* 2001; 81: 453–62.
- Condon J, Gosden C, Gardener D, et al. Expression of type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and corticosteroid hormone receptors in early human fetal life. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4490–7.
- Beavan S, Horner A, Bord S, et al. Colocalization of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in human bone. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1496–504.
- Moggetti P, Castello R, Zamberlan N, et al. Spironolactone, but not flutamide, administration prevents bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1250–4.
- Prezelj J, Kocijancic A. Antiandrogen treatment with spironolactone and leuprorelin decreases bone mineral density in eumenorrheic women with androgen excess. *Horm Metab Res* 1994; 26: 46–8.
- Gupta M, Cheung CL, Hsu YH, et al. Identification of homogeneous genetic architecture of multiple genetically correlated traits by block clustering of genome-wide associations. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1261–71.
- Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a complex and clinically relevant relationship. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 373–4.
- Barkan A, Marilus R, Winkelsberg G, et al. Primary hyperparathyroidism: possible cause of primary hyperaldosteronism in a 60-year-old woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 144–7.
- Pacifici R, Perry HM 3rd, Shieber W, et al. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 119–23.
- Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 77–81.
- Sotornik I, Stríbrná J, Hronová J, et al. [Changes in plasma renin and aldosterone after parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism]. *Cas Lek Cesk* 1993; 132: 45–9.
- Jespersen B, Brock A, Charles P, et al. Unchanged noradrenaline reactivity and blood pressure after corrective surgery in primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 479–86.
- Jespersen B, Randlov A, Abrahamsen J, et al. Effects of PTH(1–34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1356–67.
- Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism. *J Hypertens* 1988; 6: 747–52.
- Martin HE, Serebrin R. Effect of adrenal and parathyroid on electrolyte excretion in rat. *Horm Metab Res* 1970; 2: 228–32.
- Ferriss JB, Brown JJ, Cumming AM, et al. Primary hyperparathyroidism associated with primary hyperaldosteronism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 103: 365–70.
- Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009; 146: 1035–41.
- Klin M, Smogorzewski M, Khilnani H, et al. Mechanisms of PTH-induced rise in cytosolic calcium in adult rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1994; 267: G754–63.
- Kitazawa S, Fukase M, Kitazawa R, et al. Immunohistochemical evaluation of parathyroid hormone-related protein in human lung cancer and normal tissue with newly developed monoclonal antibody. *Cancer* 1991; 67: 984–9.
- Burton PB, Moniz C, Quirke P, et al. Parathyroid hormone-related peptide in the human fetal uro-genital tract. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 69: R13–7.
- Moseley JM, Hayman JA, Danks JA, et al. Immunohistochemical detection of parathyroid hormone-related protein in human fetal epithelia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 478–84.
- Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, et al. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E209–13.
- Rosenberg J, Pines M, Hurwitz S. Response of adrenal cells to parathyroid hormone stimulation. *J Endocrinol* 1987; 112: 431–7.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, et al. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J* 1998; 19: 1552–63.
- Runyan AL, Chokar VS, Sun Y, et al. Bone loss in rats with aldosteronism. *Am J Med Sci* 2005; 330: 1–7.
- Chokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Loss of bone minerals and strength in rats with aldosteronism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2023–6.
- Law PH, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 142–6.
- Pratt JH. Central role for ENaC in development of hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3154–9.
- Chokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005; 111: 871–8.
- Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; 103: 197–207.
- Schmid C, Kiowski W. Hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1998; 104: 508–9.

70. Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, et al. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. *Am J Med Sci* 2006; 331: 30–4.
71. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, et al. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation* 2008; 118: 1946–52.
72. Vidal A, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H286–94.
73. Carbone LD, Cross JD, Raza SH, et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 135–8.
74. Rossi E, Sani C, Perazzoli F, et al. Alterations of calcium metabolism and of parathyroid function in primary aldosteronism, and their reversal by spironolactone or by surgical removal of aldosterone-producing adenomas. *Am J Hypertens* 1995; 8: 884–93.
75. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649–54.
76. Pilz S, Tomaschitz A, Stepan V, et al. Graz Endocrine Causes of Hypertension (GECOH) study: a diagnostic accuracy study of aldosterone to active renin ratio in screening for primary aldosteronism. *BMC Endocr Disord* 2009; 9: 11.
77. Pilz S, Keinreich K, Drechsler C, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E75–9.
78. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335–9.
79. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 10–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)