

Risikofaktor metabolisches Syndrom

Dr. med. André Weissen

Facharzt FMH für Innere Medizin, Riehen

Résumé

Le «syndrome métabolique» représente une combinaison très répandue de désordres métaboliques et d'hypertension artérielle; son développement nécessite une prédisposition génétique ainsi qu'une mauvaise alimentation (sur-alimentation avant tout) et un manque d'exercice. Selon la définition actuelle, on parle de syndrome métabolique lorsqu'en cas d'obésité abdominale, deux au moins des 4 facteurs de risque suivants sont présents: élévation de la pression artérielle, hyperglycémie, hypertriglycéridémie ou faible taux de HDL-cholestérol. Le diagnostic de «syndrome métabolique» signifie, chez les sujets concernés, un risque de diabète quadruplé et un risque de pathologie cardiovasculaire doublé par rapport à la population générale.

Zusammenfassung

Eine weit verbreitete Kombination von Stoffwechselkrankheiten und Hypertonie wird durch das «metabolische Syn-

drom» repräsentiert, das sich bei entsprechender genetischer Prädisposition unter den Bedingungen von falscher Ernährung (v. a. Überernährung) und Bewegungsmangel entwickelt. Nach der aktuellen Definition wird ein metabolisches Syndrom dann diagnostiziert, wenn bei Nachweis einer abdominalen Adipositas mindestens 2 weitere Komponenten aus den 4 Risikofaktoren erhöhter Blutdruck, Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie oder niedriges HDL-Cholesterin nachweisbar sind. Bei der Diagnose «metabolisches Syndrom» steigt das Diabetesrisiko um das Vierfache, das kardiovaskuläre Risiko um das Doppelte an.

Das «metabolische Syndrom» (MetS) ist eine heterogene Kombination von Stoffwechselkrankheiten und Hypertonie, die eng miteinander assoziiert und mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden sind. Als Grundlagen für die Diagnose gelten in allen aktuellen Definitionen die Adipositas, speziell die abdominale Adipositas, die gestörte Glukosetoleranz, atherogene Dyslipidämie und erhöhter Blutdruck. Das MetS ist ein zuverlässiger Prädiktor assoziierter

Stoffwechselerkrankungen und eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Die Diagnose ist einfach zu stellen. Der klassische Phänotyp des Pyknikers mit Bauch erlaubt oft eine Blickdiagnose. Der Nachweis des MetS signalisiert ein erhöhtes Diabetes- und Gefässrisiko, das entsprechende Interventionsmassnahmen erfordert.

Geschichte

Eine erste Beschreibung des Zusammenhangs von Adipositas und erhöhten Blutfetten stammt von Nicolaes Tulp (1593–1674); und es war kein Geringerer als G.B. Morgagni, der den Zusammenhang zwischen viszeraler Fettsucht, Hypertonie, Gicht, Schlafapnoe und Arteriosklerose beschrieb. Der Spanier G. Maranon veröffentlichte 1922 seine Untersuchungen «Über Hypertonie und Zuckerkrankheit». Nach dem 2. Weltkrieg waren es vor allem französische Autoren, die die zentrale Rolle der «maskulinen Adipositas» als Schrittmacher des MetS herausarbeiteten, wobei bemerkenswert ist, dass in allen diesen Arbeiten die Gicht / Hyperurikämie als Komponente des MetS beschrieben wird. Bereits 1965 hatten Avogaro et al. die

Verflechtung von Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes und Hypertonie in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit als «pluri-metabolic syndrome» beschrieben. Der Begriff «metabolisches Syndrom» taucht erstmalig in den 60er- und 70er-Jahren in der deutschen Literatur auf. G. Reaven wies 1988 neu auf die Existenz eines sog. «Syndrome X» hin, als dessen gemeinsame Ursache er die Insulinresistenz annahm. Dazu schrieb er 1993, dass «Insulinresistenz zu einem Anstieg der Plasmatriglyzeride und einem Abfall des HDL-Cholesterins sowie hohem Blutdruck führt», was somit ein Syndrom darstellt. Die Adipositas kommt darin interessanterweise nicht vor.

Die Entwicklung am Ende des vergangenen Jahrhunderts wurde vor allem in den USA durch die Arbeiten zur Schlüsselrolle der Insulinresistenz dominiert. Durch die bahnbrechenden Arbeiten von Björntorp und McGarry wurde aber bald deutlich, dass der viszeralen Adipositas eine Schrittmacherrolle für die Insulinresistenz und die Komponenten des MetS zukommt. Die Forschung zu Beginn des neuen Jahrhunderts fokussiert sich nun besonders auf 3 neue Aspekte: Fettzellhormone, subklinische

Entzündung sowie soziokulturelle Faktoren und Depression. Während noch vor 10 Jahren die viszerale Adipositas vor allem aus der Perspektive des Glukose-Fettsäure-Zyklus gesehen wurde, rückten in den letzten Jahren vor allem prodiabetogene und proinflammatorische Adipozytokine in den Vordergrund sowie Adiponectin als der grosse Gegenspieler.

Yudkin et al. und Ridker et al. konnten die enge Verbindung von viszeraler Adipositas, subklinischer Inflammation und koronarer Herzkrankheit nachweisen. Deshalb wird die «low-grade inflammation» heute als eine wichtige Facette des MetS diskutiert. Besondere Beachtung fanden in letzter Zeit psychosoziale Faktoren und, im Zusammenhang damit, depressive Verstimmungen

als Umweltfaktoren, die mit einer hohen Prävalenz des MetS verbunden sind.

Definitionen und Grenzwerte

Erst im Jahre 1991 wurde der Begriff «metabolisches Syndrom» wieder von Ferrannini et al. in Zusammenhang mit dem «insulin resistance syndrome» in einer Übersichtsarbeit verwendet. Dem folgte eine Lawine von Publikationen, die in der angloamerikanischen Literatur aber vorwiegend auf die Insulinresistenz als «common soil» ausgerichtet waren. Die aktuelle Definition nach ATP III (s. Tabelle 1) wurde ergänzt durch weitere Präzisierungen zu den einzelnen Komponenten. Danach wird erhöhter Blutdruck auch dann angenommen,

Tabelle 1

Kriterien für ein «metabolisches Syndrom» nach ATP III: Erhöhter Bauchumfang plus mind. 2 weitere Komponenten		
	Mann	Frau
Bauchumfang	> 102 cm	> 88 cm
Blutdruck	≥ 130 / 85 mmHg	≥ 130 / 85 mmHg
Plasmatriglyzeride	≥ 1,7 mmol/l	≥ 1,7 mmol/l
HDL-Cholesterin	< 1,0 mmol/l	< 1,3 mmol/l
Nüchternglukose	≥ 6,1 mmol/l	≥ 6,1 mmol/l

wenn der Patient Antihypertensiva erhält. Gleiches gilt für die Diagnose Dyslipidämie, wenn der Patient lipidsenkende Medikamente erhält, und für Hyperglykämie im Falle blutzuckersenkender Pharmaka.

Der Unterschied zu früheren Definitionen besteht vor allem in der Wertung und den Kriterien für Adipositas. Die jetzige Definition sieht die zentrale (viszerale, abdominale) Adipositas als Hauptkomponente des MetS, zu der mindestens zwei weitere Komponenten für die Diagnose MetS erforderlich sind. Der BMI wurde als Bezugsgrösse herausgenommen. Hinsichtlich des Bauchumfangs sind nationale Variationen, die die Realitäten der Bevölkerung berücksichtigen, in der Diskussion.

Therapie

Das MetS – oft auch als Wohlstandskrankheit bezeichnet – ist in allen Ländern mit einem Überfluss an Nahrungsmitteln und abnehmender körperlicher Belastung weit verbreitet – mit rasch steigender Tendenz. Wie beim Typ-2-Diabetes wird eine rasche Zunahme besonders im Kindes- und Jugendalter registriert. Die Epidemiologie von MetS,

Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit lässt eine auffällige Paralleltät erkennen.

Daraus leitet sich als Konsequenz eine einheitliche Prävention mit Lebensstilintervention als entscheidender Strategie zur Eindämmung des MetS und seiner Folgekrankheiten ab. Diese muss im frühen Kindesalter und in der Familie beginnen. Es dreht sich alles um falsche Ernährung und Bewegungsmangel. Bemühungen um Verhaltensmodifikation bei älteren Erwachsenen waren übrigens bisher leider wenig erfolgreich.

Ein Medikament, das dieses Syndrom verhindert, wäre ein Traum, der aber vielleicht nie Wirklichkeit wird. Verschiedene Substanzen wurden schon getestet, aber die Ergebnisse waren immer wieder enttäuschend. Es ergab sich bisher höchstens ein minimaler Vorteil gegenüber alleiniger Lebensstilveränderung. Und mit einem Medikament anstelle von persönlichen Verhaltensänderungen wurden noch gar keine Versuche gemacht, wohl zu Recht, denn es kann ja wohl nicht sein, dass Betroffene einfach schlemmen und faulenzeln können, dann eine Pille schlucken und schon ist alles wieder gut.

Es bleibt also nichts anderes übrig, als neben Lifestyle-Änderungen die einzelnen Komponenten des MetS (Adipositas, Diabetes, Hypertonie, Dyslipidämie) unabhängig voneinander kunstgerecht zu behandeln.

Adipositas und Bewegungsmangel

Das viszerale Bauchfett ist ausgesprochen stoffwechselaktiv. Dieses Fett reagiert ganz rasch auf Stoffwechseländerungen, aber eben in alle Richtungen. Das ist der Grund, warum mit nur vorübergehenden Diät-Massnahmen kaum etwas zu erreichen ist. Nur eine dauernde Umstellung der Ernährungsgewohnheiten hat anhaltenden Erfolg. Auch mit dem einseitigen Weglassen einzelner Nahrungsmittelgruppen kann man nichts erreichen.

Ein Medikament, das dafür sorgt, dass man essen kann, was man will, und trotzdem das Idealgewicht behält, ist schon seit längerem ein Menschheitstraum, zumindest in der sog. industrialisierten Welt, wo Übergewicht und Bewegungsmangel schon fast epidemische Ausmasse erreicht haben. Seit Jahrzehnten werden immer wieder Versuche mit Appetitzüglern gemacht. Diese ha-

ben aber noch nie längerfristige Erfolge gebracht. Und die Nebenwirkungen sind gefürchtet, z. T. sogar gefährlich.

Etwas besser steht es um Orlistat, einer Substanz, die die Fettaufnahme im Darm reduziert. Aber ganz ohne eigenen Beitrag funktioniert auch das nicht, denn man sollte unbedingt die Fettzufuhr niedrig halten, weil sich sonst ölige Durchfälle als Nebenwirkung unangenehm bemerkbar machen. Langzeitstudien, welche belegen, dass es dank Orlistat zu weniger Patienten mit MetS kommt, gibt es allerdings (noch) nicht. Also eher ein Hilfsmittel und sicher nicht die Lösung des Problems.

Das zweite Standbein in der Vorbeugung und Behandlung des MetS ist die körperliche Aktivität. Einerseits erhöht Bewegung den Kalorienverbrauch. Schon dies allein ist eine Massnahme zur Gewichtsreduktion. Bewegung kann aber noch mehr. Sie löst im Körper verschiedene Stoffwechselprozesse aus, welche gezielt gegen die schlechten Auswirkungen des Bauchfetts wirken. Bewegung hat also eine direkte und – über die Gewichtsreduktion – auch eine indirekte Verbesserung des MetS zur Folge.

Es muss nicht Sport im engeren Sinn sein. Natürlich soll jeder, der Spass am

Sport hat, diesen auch betreiben. Aber auch der Sportmuffel soll sich unbedingt mehr bewegen. Das beginnt schon im Alltag mit Treppensteigen statt Liftfahren, zu Fuss oder mit dem Velo zur Arbeit gehen, oder die Fernbedienung des Fernsehers versorgen und jedes Mal beim Zappen aufstehen. Man kann sich auch einen Hund zutun und mit ihm zweimal täglich in den Wald gehen. Die Experten empfehlen 5x wöchentlich mässige Anstrengungen von 30–60 Minuten. Die müssen auch nicht am Stück sein, viermal 10 Minuten zu Fuss bis zur Tramstation laufen, zählt 40 Minuten.

Bariatrische Chirurgie

Immer häufiger in den letzten Jahren wird die schwere Adipositas mit chirurgischen Massnahmen angegangen. Diese Eingriffe werden unter dem Begriff der «Bariatrischen Chirurgie» zusammengefasst. Die Krankenkassen müssen in gewissen Fällen die Kosten von bariatrischen Eingriffen übernehmen, nämlich unter folgenden Bedingungen: In einer Kostengutsprache muss dem Vertrauensarzt der Kasse bestätigt werden, dass der BMI über 40 kg/m^2 liegt, der Patient weniger als

65 Jahre alt ist, adäquate konservative Therapieversuche während 2 Jahren erfolglos waren und die Operation an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt wird. Bei vorliegenden Komorbiditäten (z. B. Diabetes, Schlafapnoe u. a.) wird die Operation bereits ab einem BMI von 35 kg/m^2 übernommen.

Die einfachste Methode ist das Magenband, das auch wieder rückgängig gemacht werden kann. Die Langzeitergebnisse sind allerdings weniger gut als beim Magenbypass, welcher heute als Goldstandard gilt. Die Magenbandoperation hat ausser dem Gewichtsverlust kaum weitere Einflüsse auf die Endokrinologie und den Diabetes mellitus Typ 2.

Die Vorteile des Magenbypasses bei schwer übergewichtigen Diabetikern führen dazu, dass in verschiedenen Publikationen bereits von einer möglichen Heilung des Diabetes durch diese Operation gesprochen wurde. Eine kürzliche Metaanalyse fand bei 62% der Operierten eine totale Diabetes-Remission von 2 Jahren und länger. Es ist aber wohl nicht eine wirkliche Heilung, sondern nur eine gewichtsabhängige Verschiebung des Wiederauftretens des Diabetes, da dieser ja genetisch angelegt ist und sich daran nichts ändert.

Diese Remission selbst ist auch nicht nur der Gewichtsreduktion zu verdanken. Bei vielen operierten Diabetikern ist der Diabetes nämlich bereits wenige Tage nach der Operation verschwunden. Inzwischen weiss man, dass für diesen Effekt die gastrointestinalen Hormone, die Inkretine, verantwortlich sind. Risikolos sind diese Eingriffe aber nicht, gemäss Literatur liegt die Letalität bei 0.2 – 0.8%, Werte, die aber nicht über jeden Zweifel erhaben sind. Zusätzlich ist bekannt, dass es nach bariatrischen Eingriffen zu einer deutlich erhöhten Suizidrate kommt. Die früher befürchteten Mangelzustände durch die verminderte Nahrungsaufnahme sind aber kaum ein Problem. Es kommt bei heutigen Operationsmethoden nämlich nicht mehr zu einer echten Malabsorption.

Diabetes mellitus Typ 2

Die Störung des Glukosestoffwechsels mit dem Endpunkt Diabetes mellitus Typ 2 ist wohl die gewichtigste Hauptkomponente des MetS. Die WHO spricht davon, dass diese Form der Zuckerkrankheit die «Epidemie des 21. Jahrhunderts» werden wird. Bei der Behandlung stehen natürlich Gewichtsreduktion und

Bewegung im Vordergrund. Ist der Diabetes einmal voll ausgebrochen, kommen neben der Diät die verschiedensten Medikamente zur Anwendung, bis hin zur regelmässigen Selbstinjektion mit Insulin.

Tabletten, die das Auftreten der Zuckerkrankheit verhindern oder zumindest hinausschieben können, gibt es bisher nicht. Wie oben schon beschrieben, wurden hiezu einige Studien durchgeführt. Zu drei Medikamenten (Metformin, Acarbose und Orlistat) liegen auch aussagekräftige Ergebnisse vor. Die Resultate fielen zwar auf den ersten Blick günstig aus, allerdings sind diese Verbesserungen im Alltag doch nur marginal. Von einem Durchbruch kann nicht gesprochen werden. Ein Einsatz dieser Medikamente zur Prävention gegen einen drohenden Diabetes ist sicher noch nicht gerechtfertigt.

Neue Aspekte der Diabetesbehandlung

Eine ausführliche Vorstellung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 würde den Rahmen dieser Review deutlich sprengen. Das Gleiche gilt natürlich auch für die Hypertonie und die Dyslipidämie. Ich werde nur ein

paar wenige Aspekte herausgreifen, die derzeit im Fokus des Interesses stehen – wie oben die bariatrische Chirurgie bei der Behandlung der morbiden Adipositas.

Zwei neuere Wirkstoffgruppen stehen derzeit im Vordergrund der Diskussion: die Glitazone und Substanzen, welche auf die Inkretine wirken. Die Glitazone (Rosiglitazon, Pioglitazon) waren bisher eher umstritten, obwohl sie eine gute Wirkung gegen die Insulinresistenz haben. Insbesondere die Frage nach den ungünstigen kardiovaskulären Nebenwirkungen scheint sich inzwischen geklärt zu haben. Diese sind offenbar nicht auf einen Klasseneffekt zurückzuführen, sondern treten nur bei Rosiglitazon auf. Pioglitazon zeigt diese Nebenwirkung nicht, im Gegenteil, neueste Studien belegen, dass Pioglitazon die kardiovaskulären Ereignisse sogar reduziert und die Lebenserwartung verbessert.

Das Inkretinhormon GLP-1 wirkt direkt auf die Insulinausschüttung aus den pankreatischen Inselzellen. Anders als bei den Sulfonylharnstoffen ist dieser Einfluss aber direkt abhängig vom aktuellen Glukosespiegel. Ist dieser hoch, erfolgt eine stärkere Freisetzung von eigenem Insulin ins Blut. Liegt der Blutzucker

aber im Normbereich, so wird kein zusätzliches Insulin ausgeschüttet.

Logischerweise ist dadurch das Hypoglykämierisiko minimal. Zudem kommt es nicht zu einer Gewichtszunahme, im Gegenteil. Die beiden Angriffswege, langwirkendes Inkretinanalogen (Exenatide, Liraglutid) resp. DDP 4-Hemmer (Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin), sind die beiden derzeit gängigen Strategien, um dies auszunutzen. Insulinanaloga sind dabei eindeutig wirksamer, müssen allerdings subkutan injiziert werden im Gegensatz zu den DDP 4-Hemmern, die peroral eingenommen werden können.

Unter den Diabetologen wird derzeit heiss diskutiert, ob die bisher übliche Starttherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff nicht besser ersetzt werden sollte durch eine Dreierkombination von Metformin + Pioglitazon + Inkretinanalogen / DDP 4-Hemmer.

Hypertonie

Bluthochdruck ist als Risikofaktor für Blutgefässerkrankungen, Myokardinfarkt oder Hirnschlag einschlägig bekannt. Es gibt diverse grundverschiedene Medikamente, welche einen

erhöhten Blutdruck senken können. Bisher wird aber auch die Hypertonie isoliert behandelt, d. h. es gibt keine Unterschiede in der Behandlung, ob die Druckerhöhung in Rahmen eines MetS oder unabhängig davon vorliegt. Dabei gibt es aber schon Besonderheiten, welche eine Überlegung wert sind. Zum Beispiel gibt es Antihypertensiva, die für Diabetiker nicht so gut geeignet sind (Thiazide, Betablocker) und somit beim MetS vielleicht besser gemieden werden.

Von den ACE-Hemmern und Sartanen heisst es auf der anderen Seite, dass sie nicht nur blutzuckerneutral sind, sondern dass sie auch noch eine spezielle Nierenschutzwirkung haben. Somit scheinen sie bei Patienten mit MetS und Hypertonie besonders gut geeignet zu sein. Eine neue Substanz aus der Gruppe der Sartane (Telmisartan) hat möglicherweise sogar zusätzlich eine direkte blutzuckersenkende Wirkung. Vielleicht ergibt sich hier ein Weg, wie bei einem Patienten mit MetS und hohem Blutdruck, aber noch ohne Diabetes, das Auftreten der Zuckerkrankheit verzögert werden könnte, wer weiss.

Dyslipidämie

Atherogene Veränderungen der Blutfettspiegel sind einerseits ein unabhängiger Risikofaktor für Gefässleiden, andererseits eine typische Hauptkomponente beim MetS. Zur Behandlung haben sich die Statine als erste Wahl durchgesetzt. Sie sind recht gut wirksam, gut verträglich und unterstützen die anderen Massnahmen gegen das MetS. Bisher konnte aber nicht nachgewiesen werden, ob die medikamentöse Verbesserung der Lipidspiegel auch auf die übrigen Symptome des MetS eine günstige Wirkung hat.