

Das Metabolische Syndrom

Empfehlungen für die kardiologische Rehabilitation

3

A. Wirth
 A. Pfeiffer
 A. Steinmetz
 C. Albus
 Birna Bjarnason-Wehrens
 C. Cordes
 I.-W. Franz
 E. Hoberg
 M. Karoff
 G. Klein
 D. Willemsen
 T. Witt
 H. Völler

Zusammenfassung

Das metabolische Syndrom besteht aus einem Cluster von kardiovaskulären Risikofaktoren, denen eine Insulinresistenz und/oder viszerale Adipositas zugrunde liegt. Im Fettgewebe werden eine Reihe von Substanzen produziert (zum Beispiel Hormone, Zytokine), die eine Insulinresistenz und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms begünstigen. Dem viszeralen Fett kommt dabei aufgrund besonderer biochemischer Eigenschaften und seiner Lokalisation im Körper eine Sonderrolle zu. Klinische Komponenten des metabolischen Syndroms sind eine viszerale Fettvermehrung, ein erhöhter Blutdruck, erhöhte Triglyceride, niedriges HDL-Cholesterin und ein erhöhter Blutzucker.

Da die Insulinresistenz und alle Komponenten eines metabolischen Syndroms kardiovaskuläre Risikofaktoren sind, implementieren sie ein hohes Gesundheitsrisiko für atherosklerotische Erkrankungen; Auswirkungen sind vorwiegend bei koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall, kaum hingegen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit zu erwarten.

Die Therapie des metabolischen Syndroms besteht im Regelfall in einer Änderung der Lebensweise. Da Fehlernährung und körperliche Inaktivität die Hauptursachen sind, stellt eine Kor-

rektur der Lebensweise eine ursächliche und damit sehr effektive Behandlung dar. Die Ernährung sollte energiearm sein durch Reduktion von Fetten und Zuckern und vermehrtem Konsum an Ballaststoffen. Gesättigte Fettsäuren sollten durch einfach- und mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden. Der glykämische Index sollte niedrig sein, insbesondere bei Diabetikern. Die körperliche Aktivität ist auf einen Energieverbrauch von mindestens 1.500 kcal/Woche zu steigern, was am besten mit einem Ausdauertraining gelingt; ein zusätzliches Krafttraining ist wünschenswert. Art, Dauer und Intensität der Bewegungstherapie richten sich nach individuellen Gegebenheiten; eingeschränkt sind sie oft durch die Adipositas. Da Eßgewohnheiten und Bewegung verinnerlichte Verhaltensweisen sind, bedarf es einer begleitenden Verhaltensänderung im Gruppensetting.

Führt eine Lebensstiländerung nicht zum Therapieerfolg, ist eine Pharmakotherapie indiziert. Diese ist oft bei Patienten mit metabolischem Syndrom anders gewichtet als bei Patienten ohne metabolisches Syndrom. Das Therapieziel ist insbesondere dann gefährdet, wenn nur der avisierte Risikofaktor verbessert und die Insulinresistenz verschlechtert wird.

Während der Rehabilitationsmaßnahme sind die einzelnen

Komponenten des metabolischen Syndroms zu kontrollieren und mit dem Patienten zu besprechen mit dem Ziel, eine langfristige Perspektive zu erarbeiten. Am Ende der Rehabilitationsmaßnahme erfolgt eine sozialmedizinische Beurteilung. Insbesondere eine extreme Adipositas schränkt die Leistungsfähigkeit auf vielfältige Art ein.

Schlüsselwörter: Metabolisches Syndrom – Adipositas – Insulinresistenz – Kardiovaskuläre Risikofaktoren – Rehabilitation – Atherosklerose

Einleitung

Das metabolische Syndrom ist eine „Wohlstandskrankheit“ par excellence und betrifft zirka 25 % der deutschen Bevölkerung. Die rasche Zunahme in jüngster Zeit ist vor allem durch die Änderung des Lebensstils in den Industrienationen sowie eine zunehmende Lebenserwartung zu erklären [77].

Der Begriff „metabolisches Syndrom“ bezeichnet ein Cluster von verschiedenen Krankheiten mit arteriosklerotischer Potenz. Obwohl der Begriff erst in den letzten Jahren Eingang in die klinische Medizin gefunden hat, ist die zugrundeliegende Vorstellung nicht neu. Die Vermutung, daß mehrere Krankheiten mit Risikocharakter – mehr als zufällig – gemeinsam auftreten und zu Krankheiten wie Herzinfarkt und Schlaganfall führen können, ist seit vielen Jahren bekannt.

Bereits 1923 umriß Kylin ein Syndrom, das später von Reaven und Kaplan [40] mit den Begriffen „Syndrom X“ beziehungsweise „deadly quartett“ belegt wurde. In Deutschland führte Hanefeld 1981 den Begriff „metabolisches Syndrom“ ein.

Nach der gängigen pathophysiologischen Vorstellung basiert das metabolische Syndrom in der Regel auf einer Insulinresistenz. Lange Zeit verstand man darunter die beeinträchtigte Wirkung von Insulin hinsichtlich der Glukoseaufnahme. Goldstandard für die Beurteilung dieses Insulineffekts ist eine verminderte Glukoseverschwinderate im Glukose-Clamp-Test, der vorwiegend die muskuläre Glukoseaufnahme widerspiegelt.

Der Begriff „Insulinresistenz“ wurde in den letzten Jahren auch auf andere metabolische Effekte, zum Beispiel hinsichtlich des Lipid- oder Proteinstoffwechsels, erweitert. Heute wird angenommen, daß es sich beim metabolischen Syndrom um einen inflammatorischen Zustand handelt, der die Gerinnung, die Fibrinolyse, die Komplementaktivierung, die Antioxidation, die Immunantwort

und eine Reihe von Hormonen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse tangiert.

Dem metabolischen Syndrom liegt meistens eine Insulinresistenz zugrunde.

Ein weiterer Pathomechanismus des metabolischen Syndroms ist die abdominale Adipositas, die Vague 1947 erstmals beschrieb. Seit der Zweitbeschreibung durch Kissebah 1982 gilt es als gesichert, daß das viszerale Fett über verschiedene Mechanismen zu einer Insulinresistenz führt. Pathogenetisch stehen dabei die aus dem viszeralen Fett abgegebenen freien Fettsäuren, die Fettspeicherung in der Skelettmuskulatur und der Leber sowie verschiedene Adipokine, zum Beispiel Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha, Interleukin-(IL)-6, Adiponektin, im Vordergrund.

Die viszerale Adipositas hat für das metabolische Syndrom eine ähnliche Bedeutung wie die Insulinresistenz.

Eine zunehmende Körpermasse ist, in Abhängigkeit von der Fettverteilung, mit Veränderungen unterschiedlicher physiologischer Funktionen verbunden. Während die intraabdominelle Fettverteilung maßgeblich zur Entwicklung von arterieller Hypertonie, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz, einem Diabetes mellitus sowie einer Dyslipidämie beiträgt, führt die generalisierte Adipositas vorwiegend zur Zunahme des Blutvolumens und einer Hypertrophie der linksventrikulären Muskulatur sowie deren Folgen.

Definitionen

Weltweit existieren heute vier verschiedene etablierte Definitionen. Die älteste Definition wurde durch die World Health Organisation (WHO), eine neuere durch ein Expertengremium des National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) und zwei ganz neue wurden durch die International Diabetes Federation (IDF) und die Ame-

rican Heart Association (AHA)/ National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) vorgenommen. Die Definitionen differieren unter anderem deshalb, da verschiedene Arbeitsgruppen miteinander konkurrieren (Lipidologen versus Diabetologen).

Definition der WHO

Die Definition der WHO von 1998 [2] beinhaltet unter anderem eine gestörte Glukosetoleranz und eine Mikroalbuminurie, zwei Faktoren, die vorwiegend aus Gründen der Praktikabilität keinen Eingang in die neueren Definitionen gefunden haben, aber eng mit der Insulinresistenz in Verbindung stehen.

Definition nach NCEP ATP III beziehungsweise AHA/NHLBI

Seit der Publikation des NCEP ATP III im Jahr 2001 hat sich diese Definition schnell weltweit verbreitet [22]. Im November 2005 gab eine Arbeitsgruppe ähnlicher Zusammensetzung eine Stellungnahme über die Definition der AHA und des NHLBI ab [31]. Folgendes ist dabei beachtenswert (Tabelle 1):

Adipositas: Entscheidend ist nicht ein erhöhter Bodymass-Index (BMI), sondern ein erhöhter Taillenumfang. Eine Reihe von Untersuchungen belegen, daß der Taillenumfang mit kardiovaskulären Risikofaktoren besser korreliert als der BMI [44]. Der Taillenumfang gilt als relativ gutes Maß für die Masse an intraabdominalem, viszeralem Fett. Dieses Fettkompartiment, mit einem Anteil von 5 bis 10 % an der Gesamtfettmasse, nimmt auf Grund seiner Lokalisation (venöse Drainage in die Pfortader) und seiner biochemischen Eigenschaften eine Sonderrolle ein.

Der Taillenumfang wird in Atemmittellage beim stehenden Patienten zwischen Rippenunterrand und Beckenkamm horizontal gemessen.

Triglyzeride: Grenzwert ist 150 und nicht 200 mg%, wie bei Fettstoffwechsel-Störungen üblicherweise angenommen. Dies ba-

- Zentrale Adipositas: Taillenumfang bei Frauen ≥ 88 cm, bei Männern ≥ 102 cm
- Triglyzeride ≥ 150 mg% oder spezifische Therapie
- HDL-Cholesterin ≤ 50 mg% bei Frauen, ≤ 40 mg% bei Männern oder spezifische Therapie
- Blutdruck ≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch oder anti-hypertensive Therapie
- Nüchternplasmaglukose ≥ 100 mg% oder bekannter Typ-2-Diabetes

Tab. 1: Definition des metabolischen Syndroms nach Kriterien der AHA/NHLBI [31]. Drei von fünf Kriterien müssen für die Diagnose vorhanden sein.

| Obligat | Fakultativ |
|----------------------------------|--|
| Taillenumfang | Bioelektrische Impedanzanalyse |
| BMI | Insulin |
| Nüchternblutzucker | C-Peptid |
| Blutdruck | Orale Glukosebelastung |
| Gesamtcholesterin | Fibrinogen |
| Triglyzeride | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 |
| HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin | Small-dense-LDL |
| | Oberbauchsonographie („non-alcoholic fatty liver disease“) |

Tab. 2: Diagnostik bei Vorliegen einer KHK und/oder Verdacht auf metabolisches Syndrom.

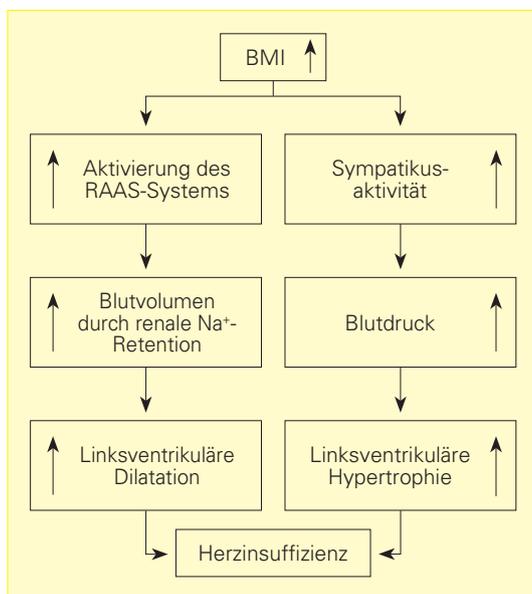


Abb. 1: Adipositas und Herzinsuffizienz („cardiomyopathy of obesity“). RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

siert auf der Tatsache, daß das kardiovaskuläre Risiko bei Existenz eines metabolischen Syndroms schon bei Plasmakonzentrationen ab 150 mg% erhöht ist.

HDL-Cholesterin: Die Grenzwerte sind für Frauen und Männer unterschiedlich; für Frauen wird er mit 50 mg% höher angesetzt. Ein erhöhtes LDL-Cholesterin gilt nicht als Komponente des metabolischen Syndroms. Small-dense-LDL, Apolipoprotein B und Very-low-density-lipoproteins-(VLDL-)Remnants gehen nicht in die Definition ein, wenngleich sie mit der Insulinresistenz in Verbindung stehen.

Blutdruck: Ein erhöhter Blutdruck korreliert eng mit der Insulinresistenz und mit Faktoren des metabolischen Syndroms. Aus diesem Grund wird der Grenzwert ebenso niedrig wie beim Diabetes mellitus, mit 130/85 mmHg, angesetzt.

Blutzucker: Der Grenzwert für einen erhöhten Nüchternblutzucker betrug bei der früheren NCEP-Definition 110 mg%, bei der neueren AHA/NHLBI-Definition wird er mit 100 mg% im kapillaren Venenblut angegeben. Ein manifester Diabetes mellitus kann, muß aber nicht vorliegen.

Liegen drei dieser fünf Komponenten vor, besteht ein metabolisches Syndrom.

Definition nach IDF

Die IDF verbreitete im April 2005 über das Internet eine weitere Definition. Sie ähnelt der NCEP-beziehungswise AHA/NHLBI-Definition sehr stark, weicht aber in folgenden Punkten ab:

Taillenumfang: Zur Definition eines metabolischen Syndroms müssen zwar grundsätzlich drei der fünf genannten Kriterien erfüllt sein, das Vorliegen eines erhöhten Taillenumfangs gilt allerdings als *conditio sine qua non*. Die Autoren stellen damit die Bedeutung des viszeralen Fetts für die Entstehung einer Insulinresistenz mit den entsprechenden metabolischen Folgen in den Mittelpunkt. Die Grenzwerte für den Taillenumfang liegen deut-

lich niedriger als in der NCEP-beziehungswise AHA/NHLBI-Definition und sind für verschiedene Rassen unterschiedlich festgelegt. Basierend auf diesen niedrigen Grenzwerten würde sich die Prävalenz eines metabolischen Syndroms nahezu verdoppeln. Jeder zweite Bundesbürger würde ein metabolisches Syndrom aufweisen, was einer Herabsetzung der Risikobedeutung gleichkäme [30]. Auf Grund der genannten Einwände ist diese Definition weniger empfehlenswert.

Epidemiologie und Diagnostik

Die Zahl übergewichtiger Menschen nimmt ständig zu und wird von einer Prävalenz des metabolischen Syndroms von nahezu 25 % in den Industrienationen begleitet [23, 35, 56]. Bereits jeder Fünfte weist einen BMI > 30 kg/m² auf [52, 53]. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) ist bereits jeder Zweite betroffen. Die Häufigkeit hängt sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht ab. Mit dem Alter steigt die Prävalenz erheblich, im jüngeren Alter sind vor allem Männer, ab dem 50. Lebensjahr vor allem Frauen betroffen. Der Anteil von Kindern und Jugendlichen mit einem metabolischen Syndrom beträgt in manchen Populationen bereits bis zu 20 %; mit einer weiteren Zunahme ist in den nächsten Jahren zu rechnen [55].

Nach den Ergebnissen der NHANES-(National Health and Nutrition Examination Survey-) III- und der Botnia-Studie liegt die kardiovaskuläre Morbidität (KHK, Schlaganfall) beim metabolischen Syndrom dreimal und die Gesamt mortalität doppelt so hoch wie bei Personen ohne metabolisches Syndrom [23, 36].

Diagnostik

Für die Diagnostik eines metabolischen Syndroms sind Anamnese, Laboruntersuchungen und gegebenenfalls technische Untersuchungen erforderlich (Tabelle 2).

Bei der Aufnahmeuntersuchung erhebt der Arzt eine Ernährungsanamnese, indem er nach typischen Gewohnheiten fragt, was sowohl die Nahrungsmittelauswahl als auch das Essverhalten betrifft. Hilfreich sind dabei Tabellen zur Verzehrhäufigkeit („food frequency tables“). Sie bieten Vorteile im Vergleich zu Ernährungsprotokollen, da diese – durch die Aufzeichnung von Nahrungsmitteln über mehrere Tage – häufig zu einem „underreporting“ der Patienten führen und die Auswertung einen höheren Aufwand erfordert.

Pathophysiologie

Kardiale Manifestation

Adipöse Menschen besitzen nicht nur eine erhöhte Fettmasse, sondern auch eine erhöhte Muskelmasse, die einen vermehrten Sauerstoffverbrauch mit konsekutiver Vermehrung des Blutvolumens und Erhöhung des Herzzeitvolumens sowie der Vorlast zur Folge haben [15]. Die hierzu notwendige, gesteigerte diastolische Füllung des linken Ventrikels führt zu dessen Größenzunahme und gleichzeitig zur Zunahme des Wandstress [48]. Da die Linksherzdilatation von der Hypertrophie der Muskulatur begleitet wird, entsteht eine exzentrische Hypertrophie [43]. Diese mündet schließlich in eine systolische Dysfunktion, wenn die Volumenlast nicht mehr kompensiert werden kann [41].

Adipöse Menschen können auch ohne Hypertonie eine Herzinsuffizienz entwickeln: „cardiomyopathy of obesity“.

Ist bei Adipösen zusätzlich der periphere Widerstand erhöht, resultiert aus der Kombination von arterieller Hypertonie und Adipositas die konzentrische Hypertrophie [17]. Diese geht mit einer reduzierten Compliance einher und erlaubt trotz gesteigertem Füllungsvolumen keine kompensatorische Kammerfüllung mehr, so daß es zum klinischen Bild der diastolischen Herzinsuffizienz kommt (Abbildung 1) [19].

Arterielle Hypertonie

Personen mit einem BMI > 30 kg/m² beziehungsweise erhöhtem Taillenumfang zeigen ein im Vergleich zu Normalgewichtigen zweifach erhöhtes Risiko, einen Hypertonus zu entwickeln [67]. Die bei erhöhtem Körpergewicht vermehrte Freisetzung von Katecholamin führt sowohl zur Steigerung der Herzfrequenz als auch zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes [30]. Diese Steigerung der Sympathikusaktivität ist nach neuen Erkenntnissen eine direkte Folge der Freisetzung von Leptin aus dem Fettgewebe [50]. Darüber hinaus trägt die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems infolge der sympathikusstimulierten Reninfreisetzung zur Volumenexpansion bei [68]. Zudem ist bekannt, daß Angiotensin II in Adipozyten gebildet und bei Übergewichtigen überexprimiert wird [28]. Ob die Hyperinsulinämie, als Folge der bei Adipositas vorliegenden Insulinresistenz, durch eine direkte Stimulation der tubulären Natriumresorption wie auch indirekt über eine weitere Stimulation des Sympathikus zur Volumenretention und damit zur Entwicklung der Hypertonie beiträgt, ist Gegenstand der Diskussion [16].

Lipidstoffwechsel

Im Mittelpunkt der Veränderungen des Fettstoffwechsels steht die Erhöhung der freien Fettsäuren. Diese führen zu einer vermehrten hepatischen Synthese von Triglyceriden und konsekutiv zu einer Verminderung von HDL-Cholesterin, vermittelt über die hepatische Lipase und das Cholesterinester-Transferprotein. Dabei kommt es insbesondere zu einer Reduktion von antiatherogenem HDL-2-Cholesterin. Diese Adaptation erfolgt bei einem BMI > 30 kg/m² drei- bis sechsmal so häufig [6].

Die erhöhte Aktivität der hepatischen Lipase geht nicht nur mit einem erhöhten HDL-Umsatz und damit erniedrigten HDL-Werten einher, sondern auch mit einer beschleunigten Konversion von LDL, das heißt erhöhten LDL- und atherogenen Small-dense-LDL-Werten [34]. Weniger prägend ist also die

Zunahme des LDL-Cholesterins, entscheidender ist vielmehr die qualitative Veränderung der LDL-Fraktion.

Glukosestoffwechsel

Die Insulinresistenz beim metabolischen Syndrom geht mit einer verminderten Glukoseaufnahme in der Skelettmuskulatur und einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion einher. Die damit verbundene Blutzuckererhöhung steigert die Insulinproduktion mit der Folge einer Hyperinsulinämie. Ein protektiver Faktor aus dem Fettgewebe, das Adiponektin, wird bei vermehrter Fettmasse weniger produziert, was zu einem gesteigerten kardiovaskulären und Diabetesrisiko führt [57]. Adiponektin verbessert die Insulinsensitivität und besitzt vaskulärprotektive Eigenschaften. Durch die zunehmende Fettmasse sind somit die Sensitivität auf Insulin erniedrigt und die Glukosetoleranz gestört. Bei gesteigerter Lipolyse kommt es zur Freisetzung freier Fettsäuren, die eine reduzierte Insulinaufnahme in der Leber bewirken [25].

Hämostasestörung

Beim metabolischen Syndrom besteht sowohl eine Hyperkoagulabilität als auch eine verminderte Fibrinolyseaktivität. Erhöhte Spiegel von Plasminogenaktivatorinhibitor 1 und Fibrinogen führen zu prothrombotischen Effekten im arteriellen und venösen Gefäßsystem [39].

Proinflammation

Durch das vermehrte Fettgewebe werden inflammatorische Antworten verstärkt, wobei TNF-alpha und IL-6 eine besondere Rolle spielen [64]. IL-6, als proinflammatorisches Zytokin, stimuliert die Produktion von C-reaktivem Protein (CRP) in der Leber, was mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet ist [60]. Diese proinflammatorischen Substanzen verstärken zudem die Insulinresistenz.

Teil II, Das Metabolische Syndrom folgt in der nächsten Ausgabe der herzmedizin.