

# Vom metabolischen Syndrom zum vaskulären Ereignis



*Prim. Dr. Bernd Zirm (Bild), Ass. Dr. Daniel Neuhauser*

In den letzten Jahrzehnten haben zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen eine Vielzahl von Risikofaktoren aufgespürt, die das Gefäßsystem nachhaltig schädigen und damit Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördern.

Das metabolische Syndrom ist ein heterogener Cluster von Stoffwechselerkrankungen und Hypertonie und repräsentiert ein Risikonezwerk, dessen Einzelkomponenten ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen wie Typ-II-Diabetes oder kardiovaskuläre Ereignisse anzeigen, die häufig mit einem akuten Koronarsyndrom oder apoplektischen Insult enden.

Nach zahlreichen zum Teil widersprüchlichen Publikationen zur Beurteilung des metabolischen Syndroms als eigenständigen Risikofaktor bezüglich des kardiovaskulären Systems bescheinigen Analysen zuletzt einen positiven Zusammenhang zwischen dem Bestehen eines metabolischen Syndroms und dem kardiovaskulären Risiko, unabhängig von den Einzelkomponenten. Es gibt Hinweise, dass die Kombination der Faktoren ein größeres Risiko birgt als

die der Einzelkomponenten. Wichtig ist zu beachten, dass sich die Gefahr durch die einzelnen Risikofaktoren nicht addiert, sondern multipliziert oder sogar potenzieren kann.

Die Pathogenese des metabolischen Syndroms ist multifaktoriell, vor allem in der zu Grunde liegenden, meist vorhandenen Adipositas, zum anderen auch in der Insulinresistenz begründet. Vor allem die viscerale Adipositas, die gestörte Glukosetoleranz, die atherogene Dyslipidämie mit einer Hypertriglyceridämie, erhöhtes Cholesterin und erniedrigtes HDL sind Ausgangspunkt für pathologische Mechanismen, die am Gefäßendothel beginnen. Daneben finden wir häufig Nikotinkonsum, wenig Bewegung und falsche Ernährung.

Einen ersten Schritt einer allgemein gültigen Definition zur Zusammenfassung der einzelnen Risikofaktoren setzte 1988 G. N. Reaven, indem er das „Syndrom X“ definierte. Die Definition des metabolischen Syndroms ist nach den großen Fachgesellschaften nicht ident und wurde in den letzten Jahren mehrmals modifiziert.

In den verschiedenen Definitionen finden sich alle bekannten Faktoren, unterschiedlich ist hierbei die Stellung der Insulinresistenz. Diese repräsentiert zum Teil das zentrale Hauptelement (Syndrom X; World Health Organisation – WHO, 1999), zum Teil fehlt sie gänzlich (National Cholesterol Education Program – NCEP, 2002); oder ihre zentrale Stellung wurde von der visceralen Adipositas verdrängt (International Diabetes Federation – IDF, 2005).

Zuletzt wurde meist die aus kardiologischer und lipidologischer Sicht entstandene Definition nach der NCEP benutzt. Zur Feststellung eines metabolischen Syndroms müssen mindestens drei von fünf Untersuchungsergebnissen, die Taillenumfang, Triglyceride, HDL-Cholesterin, Blutdruck und Nüchtern-Blutglukose berücksichtigen, vorhanden sein.

Strenger gefasst ist die von der IDF 2005 vorgestellte Definition, bei der die viscerale Adipositas am Anfang steht und als wichtigster Befund beim metabolischen Syndrom vorausgesetzt wird. Zur Definition des metabolischen Syndroms gehört demnach immer eine zentrale Adipositas und zusätzlich müssen zwei oder mehrere von vier weiteren Untersuchungsbefunden gegeben sein.

Bei der IDF-Definition gehen zusätzlich ethnische und geographische Unterschiede ein. Der Grenzwert für den Bauchumfang wird derzeit populations- und länderspezifisch festgelegt (Tabelle 1).

Tabelle 1

**Definition metabolisches Syndrom (IDF 2005)**

**1. Zentrale Adipositas**

Taillenumfang von 94 cm oder mehr für Männer, 80 cm oder mehr für Frauen

**2. Zusätzlich zwei oder mehrere der folgenden vier Untersuchungsbefunde**

- Triglyceride > 150 mg/dl oder eine spezifische Therapie dieser Fettstoffwechselstörung
- HDL-Cholesterin < 40 mg/dl für Männer, < 50 mg/dl für Frauen oder eine spezifische Behandlung dieser Fettstoffwechselstörung
- RR systolisch > 130 mmHg systolisch oder > 85 mmHg diastolisch oder Behandlung einer bekannten Hypertonie

Nüchtern-Plasmaglukose > 100 mg/dl oder ein bekannter Typ-II-Diabetes

Abbildung 1

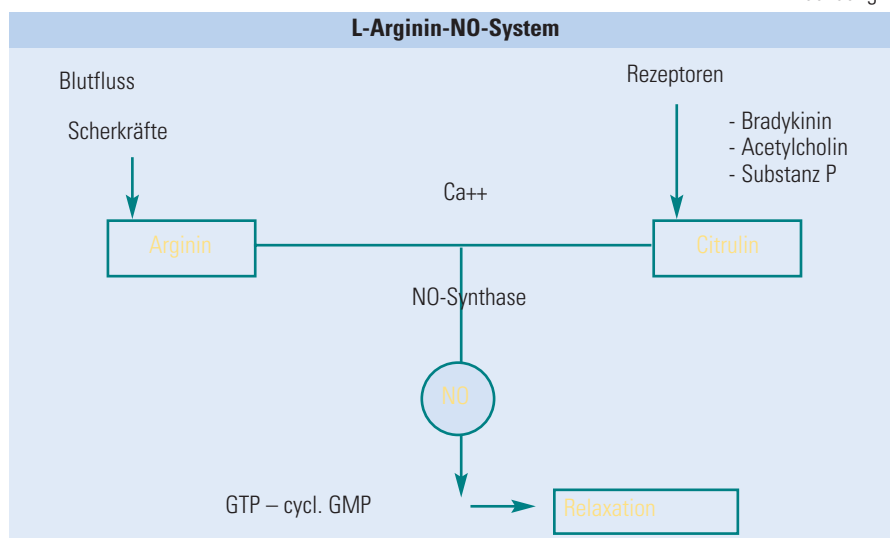
## Die endotheliale Dysfunktion

Die Bedeutung des Endothels für die lokale Regulation des Gefäßtonus ist unbestritten. Der wichtigste Mediator der endothelabhängigen Vasodilatation ist Stickstoffmonoxid (NO). Darüber hinaus hat NO auch multidisziplinäre Aufgaben wie die Inhibition von Leukozytenadhäsion und Plättchenaggregation sowie die Proliferationshemmung glatter Muskelzellen. Stickstoffmonoxid wird daher zurecht als antiatherogenes Molekül bezeichnet. Kommt es zu einer Verminderung der NO-Aktivität wird vereinfacht von Endotheldysfunktion gesprochen. Die klinische Forschung der letzten Jahre konzentrierte sich auf die Entwicklung nichtinvasiver Methoden, um Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Syndromen und Endothelfunktion zu untersuchen (z. B. Flussvermittelnde Vasodilatation – FMD), andererseits wurde an der Verbesserung von Medikamenten gearbeitet, um dem Gefäßsystem einen möglichst umfassenden Schutz zu bieten.

Das endotheliale L-Arginin-NO-System wird durch die Schubspannung, also die Blutflussänderung ausgelöst bzw. durch Rezeptoragonisten wie Bradykinin stimuliert. NO diffundiert dabei zur glatten Gefäßmuskulatur und führt diese zur Dilatation, wobei die lösliche Guanylatzyklase und die Bildung von zyklischen GMP der Auslöser sind (Abbildung 1).

Beim metabolischen Syndrom ist die Regulation des Gefäßtonus, die Zelladhäsion als atherogener Faktor sowie die erhöhte Gefäßpermeabilität gestört. Dazu kommen weiters eine Verschiebung im Hämostase-Thrombolyse-Gleichgewicht sowie Entzündungsfaktoren, die durch Inflammation die Gleichgewichte auf Gefäßebene negativ beeinflussen (Abbildung 2).

Im speziellen sind Leptin, Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) sowie Interleukin 6 an der Entzündung maßgeblich beteiligt. Diese endokrin wirksamen Moleküle werden aus dem Fettgewebe sezerniert und wirken inflammatorisch bzw. proinflammatorisch. Unter anderem ist dies auch in einem erhöhten CRP (high sensitive CRP) nachweisbar. Das fibrinolytische System ist zudem massiv gestört, sodass durch den NO-Mangel die Hämostase und damit die Plaquebildung forciert wird. Daneben



spielen Proteine des Renin-Angiotensin-Systems eine negative Rolle. Es scheint daher in der Biologie des visceralen Fettes auch die Grundlage der endothelialen Dysfunktion verankert zu sein.

einer Abnahme der visceralen Fettmasse (Abbildung 3).

## Fettverteilung im Körper

Für die klinisch praktischen Zwecke stellt die Messung des Taillenumfangs in Kombination mit der Messung der subkutanen Hautfaltendecke eine ausreichend gute Methode dar, um Patienten mit hohem Risiko für Adipositas assoziierte Begleiterkrankungen zu identifizieren. Neben der Blickdiagnose des klassischen Typ des Pyknikers stehen bildgebende Verfahren wie CT oder MRT zur Beurteilung des visceralen Fettes zur Verfügung. Dies sollte aber nur für wissenschaftliche Zwecke eingesetzt werden.

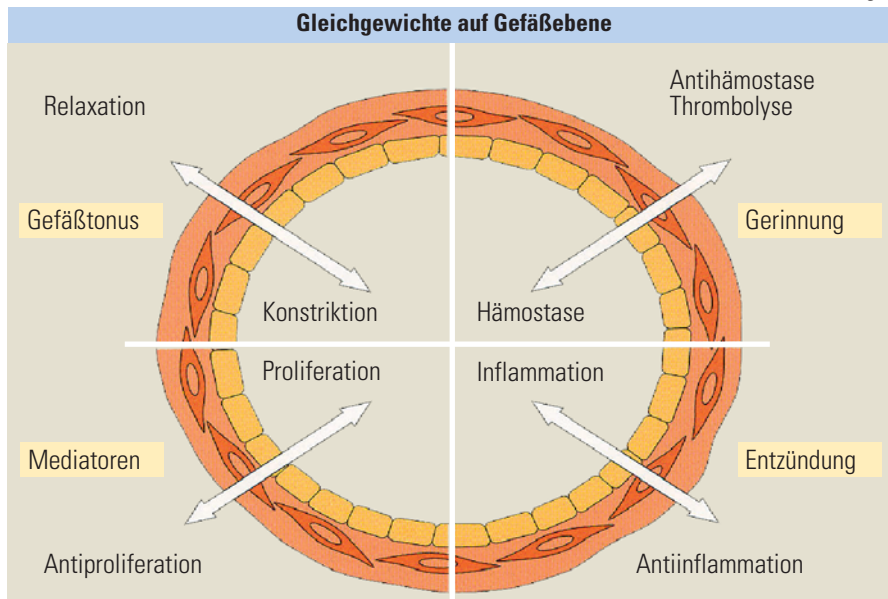
Die viscerele Fettmasse unterliegt sowohl bei schlanken, als auch bei übergewichtigen Patienten nur geringen Schwankungen, während die subkutane Fettmasse sehr variabel ist und stärker von externen Faktoren bestimmt zu sein scheint. Neben der genetischen Disposition bestimmen Alter, Geschlecht und Energiebilanz die Fettverteilung und damit die viscerele Fettmasse. Neben der Fettverteilung wie „Apfeltyp oder Birnentyp“ beeinflussen Hormone wie Östrogen und Androgen das Fettverteilungsmuster. Durch veränderte Energiezufuhr wird vor allem die subkutane Fettmasse, weniger die viscerele Fettmasse beeinflusst. Erst bei deutlichem Gewichtsverlust von etwa 10% des Ausgangsgewichtes kommt es zu

## Viscerale Adipositas und Insulinresistenz

Zwischen visceraler Adipositas und Insulinresistenz gibt es klinische Hinweise, wobei bei Zunahme der visceralen Fettmasse die Insulinresistenz zunehmen dürfte. Als Mechanismen für den Zusammenhang wird die anatomische Lokalisation des visceralen Fettgewebes diskutiert, wobei Adipokine und Metaboliten aus dem visceralen Fettgewebe in das Pfortadersystem freigesetzt werden und damit unverdünnt in die Leber gelangen. Durch die metabolischen Besonderheiten des visceralen Fettgewebes haben Adipozyten des visceralen Fettgewebes eine geringere Insulinsensitivität als subkutane Fettzellen. Dies betrifft vor allem die antilipolytischen Effekte von Insulin, wobei als Ursachen eine verminderte Affinität des Insulinrezeptors und eine geringere Insulinrezeptorexpression im visceralen Adipozyten diskutiert werden. Weiters zeigen sich Unterschiede zwischen subkutanem und visceralem Fettgewebe hinsichtlich der Empfindlichkeit visceraler Adipozyten für die catecholamininduzierte Lipolyse. Vor allem scheint hier eine exklusive funktionelle Aktivität des Beta-3-Adrenorezeptors im visceralen Fettgewebe vorzuliegen, woraus eine signifikant höhere lipolytische Aktivität abzuleiten ist.

Das Fettgewebe ist letztlich auch als endokrines Organ zu betrachten, da unter anderem das Sättigungshormon Leptin in diesem Organ synthetisiert

Abbildung 2



und sezerniert wird. Daneben ist eine Vielzahl bioaktiver Peptide am Werk, die unter dem Gesamtbegriff Adipokine laufen.

Neben den pathologischen Mechanismen, die vor allem durch viscerales Fett auftreten können, erscheint das Fettgewebe als Quelle für endotheliale Vorläuferzellen, so genannte Progenitorzellen zu dienen. Weiters dürften Substanzen, wie einzelne AT-2-Rezeptorantagonisten zu einer Stimulation der EPC-Zellen führen. Bei Einsatz von AT-2-Blockern käme es dann zu einer Verbesserung der endothelialen Funktionsstörung und damit zu einer Vermehrung endothelialer Stammzellen, die wiederum Reparaturfunktionen und damit einen Schutz für das Endothel darstellen. Letztlich könnte dies zu einer Plaquestabilisierung oder

zu einer geringeren Rupturgefahr führen (Abb. 4).

**Oxidativer Stress und Sauerstoffradikale**

Die Basis der Energiebereitstellung sind Redox-Reaktionen zur Umwandlung von Energie, die aus Nahrungsmitteln dem Körper angeboten werden. Das Grundprinzip dieser Form der Energieumwandlung ist das Aufnehmen und Abgeben von Elektronen, wobei der oxidierte Stoff als Elektronendonator Elektronen an das Oxidationsmittel – Elektronenakzeptor – abgibt. Wichtig ist dabei, dass die Oxidation auch eine Reduktion erfahren muss, wobei Sauerstoff als Oxidationsmittel gilt. Beim ständigen Ablauf von Oxidation und Reduktion entstehen Sauerstoffradikale, die wiederum enzymatisch gesteuert werden müssen. So sind die Enzyme-Glutation-Peroxidase und Katalase sowie Superoxiddismutase (SOD) dafür verantwortlich, dass die Sauerstoffradikale in

Schach gehalten werden. Treten diese gehäuft auf, entsteht zu hoher oxidativer Stress (Betriebsunfall). Vor allem bei einer Verarmung an NO bilden sich Radikale sowie endotheliale Oxidasen, die wiederum durch das körpereigene Abwehrsystem (antioxidatives System) in Schach gehalten werden müssen. Zu diesen Abwehrsystemen gehören vor allem Enzyme und Vitamine, diese haben unter anderem eine Scavengerfunktion, wobei Vitamin C und E starke Radikalfänger sind (Abb. 5). Beim metabolischen Syndrom sowie beim Diabetes mellitus Typ II finden sich Radikale und die gefürchtete Peroxidbildung. Auch LDL wird oxidiert, es entsteht das sogenannte ox-LDL, welches wiederum zur Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und Plaquebildung wesentlich beiträgt. Bei der Reaktion eines aggressiven Sauerstoffradikals mit einer Fettsäure wird diese selbst zum freien Radikal und kann wiederum ein benachbartes Fettsäuremolekül angreifen. Damit kommt es zu Kettenreaktionen, die zu einer Polymerisation der Fettsäuren und damit zur Riesenkülbildung führen.

**Therapie des metabolischen Syndroms**

Die Therapieansätze liegen in der Veränderung des Lebensstils. Die viscerele Fettakkumulation, die Fettstoffwechselstörung, die Zuckerstoffwechselstörung, die Insulinresistenz sowie die Hypertonie sind in der Komplexität Erkrankungen, die zwar im Einzelnen behandelt, im Gesamten aber über den Lebensstil verändert werden können.

Wichtigster Punkt bei der Behandlung ist die Unterbrechung des Teufelskreises, der zum metabolischen Syndrom geführt hat: die Reduktion des Übergewichtes durch eine langfristige Änderung des Lebensstils mit weniger und gesünderen

Abbildung 3



Abbildung 4

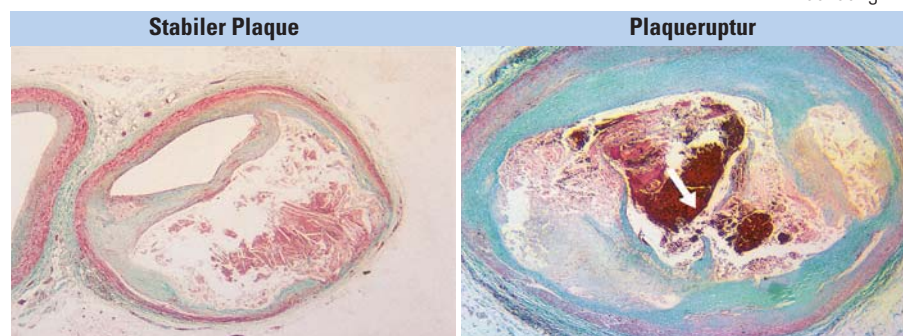
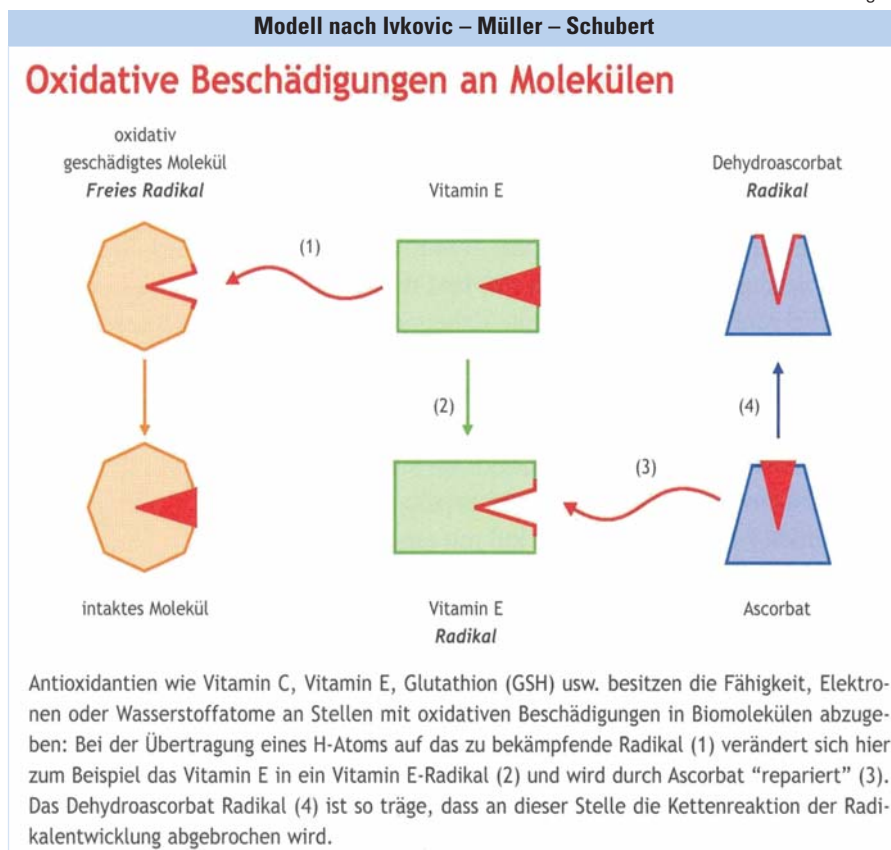


Abbildung 5



bleibt zur Zeit abzuwarten, nicht zuletzt auch durch die Hindernisse bezüglich der Verschreibbarkeit dieser Präparate.

Ein wesentlicher Ansatzpunkt liegt in einer Senkung der Blutfette. Vor allem bei bereits vorhandenen Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrale Erkrankungen sind Fettsenker frühzeitig einzusetzen.

Nicht zu vergessen sind aber auch Thrombozytenaggregationshemmer, wie die Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel, da wir bei diesen Patienten auch immer Störungen im Hämostasegleichgewicht haben. Als selbstverständlich gilt das Einstellen des Nikotinabusus, dem leider nicht alle Patienten folgen.

Die antihypertensive Therapie umfasst die übliche Reihe von ACE-Hemmern, AT1-Blockern, Kalziumantagonisten, Betablockern der neuen Generation und Vasodilatoren, wobei hier eine individuelle Abstimmung mit zusätzlichen Erkrankungen zu erfolgen hat.

### Metabolisches Syndrom und Herzinsuffizienz

Das metabolische Syndrom assoziiert mit Hypertonie, diabetischer Kardiomyopathie sowie der koronaren Herzkrankheit und deren Komplikationen. Die gemeinsame Endstrecke dieser Faktoren ist die manifeste Herzinsuffizienz. Im Rahmen eines Diabetes mellitus wird eine eigenständige diabetische Kardiomyopathie beschrieben mit abnormer myokardialer Funktion und Struktur bei unauffälligen Koronararterien und Fehlen einer Hypertonie bzw. signifikanter Vitien.

Eine Aktivierung des RAA-Systems, gesteigerter oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion spielen hierbei eine Rolle. Das Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken steigt um 8%, wenn der HbA<sub>1c</sub>-Wert um 1% ansteigt. Daher soll prinzipiell bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein oraler Glukosetoleranztest bzw. eine HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung sowie eine pro-BNP Bestimmung durchgeführt werden.

Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, autonome diabetische Neuropathie, Hyperglykämie und Hyperinsulinismus

Fetten sowie mehr Bewegung. Hierbei wird das Übel an der Wurzel gepackt.

Aus der jüngsten Ausgabe der Todesursachen in Österreich (Österreichisches Statistisches Zentralamt) zeigt sich, dass vor allem Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus Typ II im Vormarsch sind. Beunruhigend ist, dass der Osten Österreichs und hier vor allem die südoststeirischen Bezirke, das Burgenland, Teile von Niederösterreich und Wien zu den Spitzenreitern gehören und hier eine Kumulation von schlechtem Lebensstil der Bevölkerung vorliegen dürfte. Bei einer auch noch so guten Pharmakotherapie scheint der Ansatz vor allem in Bewegung und Ernährung zu liegen. Auf dieser Schiene treffen sich natürlich auch Prävention und Therapie.

Bezüglich Gewichtsabnahme konnte in Studien zuletzt besonders auch der mediterranen Diät bescheinigt werden, zu einer Gewichtsreduktion und vor allem auch dauerhaften Stabilisierung des Körpergewichtes beizutragen. Sie kann auch zu einer deutlicheren Abnahme des Nüchterninsulins, der Nüchternglukose und der Insulinresistenz führen als andere Diäten. Hervorzuheben sind auch die niedrigen Drop-Out-Raten.

Eine orthomolekulare Supplementierungstherapie mit antioxidativen Vitaminen, Zink sowie Omega-3-Fettsäuren kann helfen, das Risiko für Folge- und Begleiterkrankungen zu mindern. Zusätzlich wird das Co-Enzym Q10 unterstützend empfohlen. Es beugt den muskultropen Nebenwirkungen der Statine vor.

### Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie sind vor allem Metformin, die Insulinsensitizer, die Alpha-Glukosidasehemmer und die Endocannabinoid-Antagonisten zu nennen. Daneben sind alle Antidiabetika, wie sie in Form der Richtlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft vorliegen, einzusetzen.

Ergebnisse neuer großer Studien räumen Substanzen wie Rimonabant und den Glitazonen eine potenzielle Bedeutung sowohl in der multifaktoriellen Therapie des metabolischen Syndroms, als auch in der Verhinderung der Progression der Glucosestoffwechselstörung zum manifesten Diabetes mellitus ein.

Wieweit diese Erkenntnisse das therapeutische Regime beeinflussen werden,

gelten als gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung einer Herzinsuffizienz.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das metabolische Syndrom als eine heterogene Gruppe von assoziierten Stoffwechselerkrankungen und dem Auftreten von Hypertonie zu einem erhöhten Typ-II-Diabetesrisiko sowie zu kardiovaskulären Erkrankungen führen kann. Dabei treten über längere Zeit unbemerkt Veränderungen am Endothel als sogenannte endotheliale Dysfunktion auf, die später über einen chronischen NO-Mangel die Hypertonie durch Vasokonstriktion verstärken und die pathologischen Prozesse am Gefäßendothel verschlechtern. Durch die ständige Sauerstoffradikalbildung entstehen Oxidationsprozesse, die von den Körpersystemen nicht mehr reduziert werden können.

Das viscerale Fettgewebe gibt vermehrt Zytokine ab, die wiederum zu einer Insulinresistenz und damit zum Endprodukt Diabetes mellitus führen. Diese Erkrankung wiederum ist häufig der Ausgangspunkt für koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und apoplektischen Insult.

*Prim. Dr. Bernd Zirm  
LKH Bad Radkersburg  
Ärztlicher Direktor, Vorstand der  
Abteilung für Innere Medizin  
Ärztliche ARGE für Lebensstilmedizin  
Kurzentrum  
Dr.-Schwaiger-Straße 1  
A-8490 Bad Radkersburg  
[bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at](mailto:bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at)*