

Vom metabolischen Syndrom zum vasculären Ereignis

**B. Zirm, D. Neuhauser, Abteilung für Innere Medizin
LKH Bad Radkersburg
Ärztliche ARGE für Lebensstilmedizin
Kurzentrum Bad Radkersburg**



Einleitung:

Das metabolische Syndrom repräsentiert einen heterogenen Cluster von Stoffwechselerkrankungen und Hypertonie, die eng miteinander assoziiert sind. Daraus entstehen Erkrankungen wie Typ II Diabetes und cardiovasculäre Ereignisse, die häufig mit akutem Coronarsyndrom oder apoplektischen Insult enden. Der Vorläufer liegt in der Erkrankung des Endothels, in der sogenannten endothelialen Dysfunktion. Das Endothel stellt flächenmäßig das größte Organ im Körper dar und entspricht entfaltet in etwa der Größe eines Fußballplatzes.

Bei der Entstehung des metabolischen Syndroms sind die Risikofaktoren überwiegend im gestörten Zuckerstoffwechsel, im erhöhten Blutdruck und in einer Hyperlipidämie zu finden.

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 Glucosetoleranz, 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.

Die Definition des metabolischen Syndroms ist nach den großen Fachgesellschaften (National Education Program – NCEP, der International Diabetes Federation – IDF und WHO) nicht ident und wurden in den letzten Jahren modifiziert (Tabelle 1).

WHO (1999)	NCEP (2002)	IDF (2005)
Path. Glukosetoleranz (IFG,IGT), Diabetes bzw. Insulinresistenz + 2 der folgenden Kriterien	3 oder mehr der folgenden Kriterien	Zentrale Adipositas (definiert als Taillenumfang 94 bzw. 80 cm) + 2 der folgenden Kriterien
Dyslipidämie TG: 150 mg/dl und/oder HDL-C: >35 mg/dl (Männer); <39 mg/dl (Frauen)	Hypertriglyzeridämie ≥150 mg/dl	Hypertriglyzeridämie ≥150 mg/dl o. Therapie
Hypertonie ≥140/90 mmHg	HDL-C <40 mg/dl (Männer); <50 mg/dl (Frauen)	HDL-C <40 mg/dl (Männer); <50 mg/dl (Frauen)
Adipositas BMI: >30 kg/m ² WHR: >0,9 (Männer); >0,85 (Frauen)	Hypertonie ≥130/85 mmHg	Hypertonie ≥130/85 mmHg o. Therapie
Mikroalbuminurie ≥20 µg/min	Zentrale Adipositas Bauchumfang >102 cm (Männer); >88 cm (Frauen)	Nüchtern-PG ≥100 mg/dl (oGTT empfohlen)
	Nüchtern-PG ≥110 mg/dl	

Tabelle 1

Die endotheliale Dysfunktion:

Die Bedeutung des Endothels für die lokale Regulation des Gefäßtonus ist unbestritten. Der wichtigste Mediator der endothelialabhängigen 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 nicht invasiver 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 möglich umfassenden Schutz zu bieten.

Das endotheliale L-Arginin – NO-System wird durch die Schubspannung, also die Blutflussänderung ausgelöst bzw. durch Rezeptor-Agonisten 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 (Abb. 1).

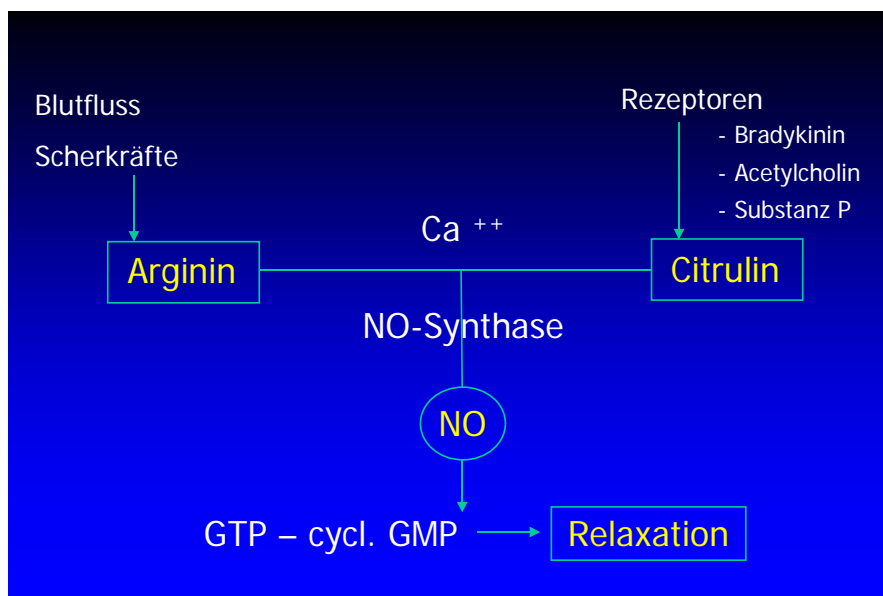


Abb. 1

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 (Abb. 2).

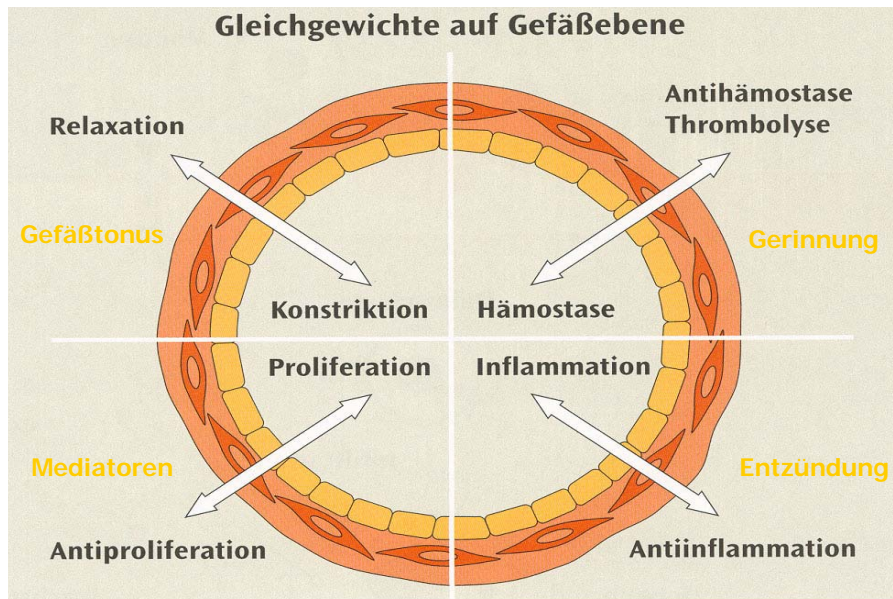


Abb. 2

Im speziellen sind Leptin, Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α) 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.

Fettverteilung im Körper:

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

Die viscerale 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 viscerale Fettmasse. Neben der Fettverteilung wie „Apfeltyp oder Birnentyp“ beeinflussen Hormone wie Östrogene und Androgen das Fettverteilungsmuster. Durch veränderte Energiezufuhr wird vor allem die subkutane Fettmasse, weniger die viscerale Fettmasse beeinflusst. Erst bei deutlichem Gewichtsverlust von etwa 10 % des Ausgangsgewichtes kommt es zu einer Abnahme der visceralen Fettmasse (Abb. 3).

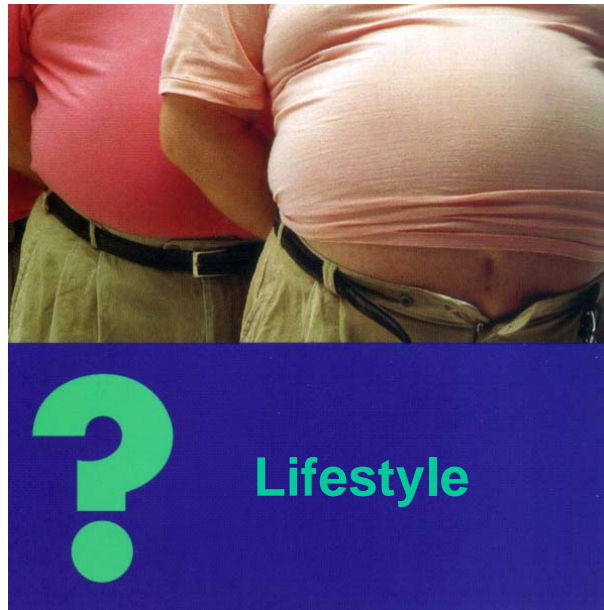


Abb. 3

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 werden 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 Ursache eine verminderte Affinität des Insulinrezeptors und eine geringere Insulinrezeptorexpression im visceralen Adipozyten diskutiert wird. Weiters zeigen sich Unterschiede zwischen subkutanem und visceralem Fettgewebe hinsichtlich der Empfindlichkeit visceraler Adipozyten für die katecholamininduzierte 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 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 Plaqueverkleinerung, zu einer Plaquestabilisierung oder zu einer geringeren Rupturgefahr führen (Abb. 4).

Stabiler Plaque

Plaqueruptur

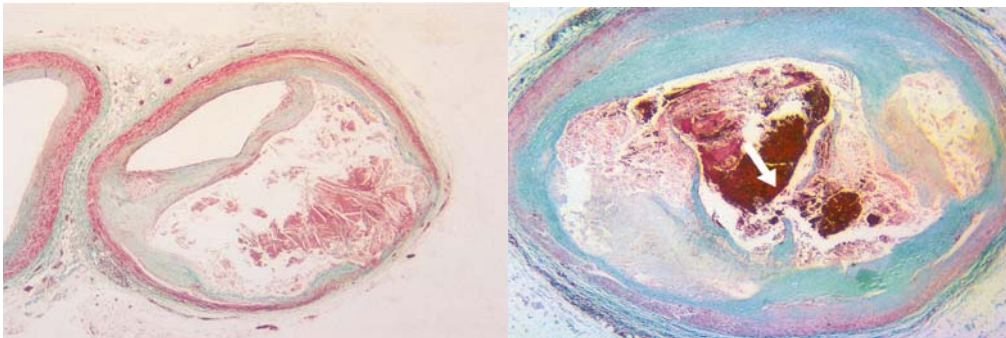


Abb. 4

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 Vit. 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 Riesenmolekülbildung führen.

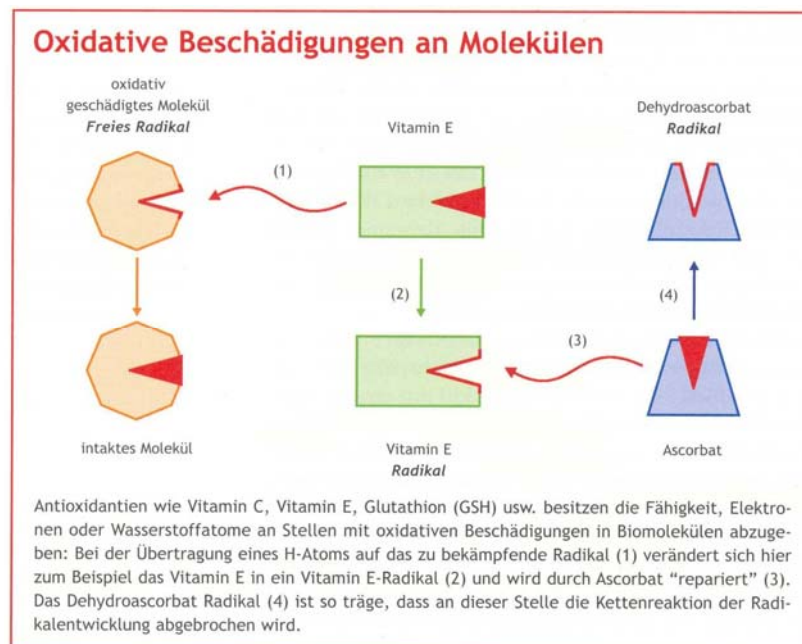


Abb. 5 – Modell nach Ivkovic – Müller - Schubert

Therapie des metabolischen Syndroms

Die Therapieansätze liegen in der Veränderung des Lebensstils. Die viscerale 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.

Aus der jüngsten Ausgabe der Todesursachen in Österreich (Österreichischen Statistischen Zentralamtes) 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.

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 Diabetische Gesellschaft vorliegen, einzusetzen.

Ein wesentlicher Ansatzpunkt liegt in einer Senkung der Blutfette. Vor allem bei bereits vorhandenen Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle

Verschlusskrankheit oder cerebrale 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-Hemmer, AT1-Blockern, Calciumantagonisten, Beta-Blockern der neuen Generation und Vasodilatoren, wobei hier eine individuelle Abstimmung mit zusätzlichen Erkrankungen zu erfolgen hat.

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 apoplektischem Insult.

Prim. Dr. Bernd Zirm
Ärztliche Arbeitsgemeinschaft für Lebensstilmedizin
Vorstand der Abteilung für Innere Medizin
Ärztlicher Direktor, LKH Bad Radkersburg
Dr. Schwaiger Straße 1
8490 Bad Radkersburg
E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at