

Die neuesten Erkenntnisse zum metabolischen Syndrom

Am Sonntag, den 03.04.05 diskutierten und berichteten Experten zum Thema Adipositas und metabolisches Syndrom: eine interdisziplinäre Herausforderung. Prof. Andreas F. H. Pfeiffer (Berlin) hielt das Eingangsreferat zur Definition und Entstehung des metabolischen Syndroms.

Die abdominale Adipositas ist stärker mit metabolischen Risikofaktoren assoziiert als ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI). Die Körpergewichtskomponente des metabolischen Syndroms kann daher am besten durch einfache Messung des Taillenumfangs bestimmt werden.

Sind drei der Hauptkriterien erfüllt, ist die Diagnose metabolisches Syndrom zu stellen. Damit verknüpft ist ein vierfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Das metabolische Syndrom nimmt altersabhängig zu und findet sich in westlichen Industrienationen bei etwa 30-40 % der 60-jährigen Bevölkerung.

Definition des metabolischen Syndroms

- **Abdominale Adipositas:**
Taillenumfang bei Männern > 102 cm
Taillenumfang bei Frauen > 88 cm
- **Triglyceride ≥ 150 mg/dl**
- **HDL-Cholesterin:**
für Männer < 40 mg/dl
für Frauen < 50 mg/dl
- **Blutdruck $\geq 130/\geq 85$ mmHg**
- **Nüchternblutglukose > 110 mg/dl**

Inzwischen aber auch bei Kindern, da Adipositas und Bewegungsmangel in diesem Alter zunehmen.

Die Entstehung des metabolischen Syndroms ist eng verknüpft mit der Adipositas, insbesondere abdominale Adipositas, und dem Phänomen der Insulinresistenz. Zwei Hauptkomponen-

ten scheinen hierzu wesentlich beizutragen:

- Einerseits eine vermehrte Zytokin-Produktion aus dem Fettgewebe und andererseits eine vermehrte Fetteinlagerung in Nicht-Fettzellen, insbesondere die Skelett- und Muskelzellen, Hepatozyten, Endothelzellen und Betazellen. Die Zytokin-Produktion von Interleukin-6, Interleukin-1-Beta, TNF-Alpha und anderen nimmt mit dem Körpergewicht zu, bedingt erhöhte CRP-Werte und ist unmittelbar mit einer Zunahme des Diabetes und des kardiovaskulären Risikos verknüpft. Zytokine scheinen eine direkte Schädigung von Betazellen und Endothel zu bedingen, ein detailliertes Verständnis der Zytokin-Wirkung fehlt allerdings noch. In welchem Ausmaß es mit Zunahme des Körpergewichts zu einer vermehrten Zytokin-Produktion kommt, hängt im Wesent-

mellitus. Mit der Fetteinlagerung in den Hepatozyten einhergehend ist eine Insulinresistenz der Leber mit erhöhter Glukoneogenese und verminderter Glukogenspeicherung.

Fettzellen produzieren darüber hinaus eine Vielzahl weiterer Faktoren wie Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems und den Fibrinolysehemmer PAI-1, die sowohl die Hypertonie wie

Erzielt man mit einem solchen Basisprogramm nicht mindestens 5 kg Gewichtsreduktion in drei Monaten, kann die adjuvante Gabe eines Medikamentes in Erwägung gezogen werden – dies gilt für Patienten mit einem BMI über 30 kg/qm bzw. über 27 kg/qm und begleitenden Risikofaktoren bzw. assoziierten Erkrankungen. Ausgeschlossen sind Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie Patienten über 65 Jahre, bei denen keine

Medikamente zur Gewichtsreduktion

Orlistat (Xenical)	Lipaseinhibitor
Sibutramin (Reductif[®])	Wiederaufnahmehemmer von Serotonin und Noradrenalin

die Fibrinolysestörung erklären können.

Medikamente erst nach dem Basisprogramm

PD Dr. Andreas Hamann (Bad Nauheim) setzte sich kritisch mit der modernen Pharmakotherapie der Adipositas auseinander. Eine medikamentöse gewichtsreduzierende Behandlung sollte entsprechend den Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) erst dann eingesetzt werden, wenn ein mindestens dreimonatiges Basisprogramm absolviert wurde; das Basisprogramm beinhaltet Beratung und Schulung

bzw. nur unzureichende Erfahrungen mit der medikamentösen Gewichtsreduktion bestehen.

Der Einsatz beider Substanzen erhöht die Chance, das therapeutische Ziel von 5 % bzw. 10 % Gewichtsverlust zu erreichen. Es finden sich erhebliche interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie mit Orlistat und Sibutramin: nimmt ein Patient nicht mindestens 2 kg im ersten Monat unter der medikamentösen Therapie ab, sollte gemäß den Empfehlungen der Leitlinie die Verordnung nicht fortgesetzt werden.

Erwartungen sind meist viel zu hoch

Weder Orlistat noch Sibutramin stellen den entscheidenden Durchbruch in der Behandlung adipöser Diabetiker dar. Eine medikamentöse Senkung des Körpergewichts um deutlich mehr als 10 kg zusätzlich zur nichtmedikamentösen Thera- ►

bezüglich kalorienreduzierter Ernährung mit verminderter Fettanteil, Anleitung und Motivation zu vermehrter körperlicher Bewegung sowie verhaltenstherapeutische Hilfestellungen zur langfristigen Stabilisierung von veränderter Lebensweise und erzielter Gewichtsreduktion.

lichen von genetischen Faktoren ab.

- Die zweite Hauptkomponente scheint eine Einlagerung von Triglyceriden in Nicht-Fettzellen darzustellen. Die Fettleber oder NASH ist ein bekanntes Phänomen bei Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes

pie, was für viele Adipöse sogar noch eher dem unteren Bereich der meist überzogenen Erwartungshaltung entspricht, ist gegenwärtig nicht in Sicht.

Von den zahlreichen neuen Substanzen zur medikamentösen Adipositas-Therapie erscheint Rimonabant vielversprechend – es handelt sich um einen selektiven Cannabinoid-Rezeptor-(CB-1)-Antagonisten, der über einen im Wesentlichen zentralen Effekt zu einer signifikanten Gewichtsabnahme infolge Verminderung von Appetit und Nahrungsaufnahme führt. CB-1-Rezeptoren wurden auch im Fettgewebe identifiziert, so dass evtl. auch periphere Effekte für die Wirkung von Rimonabant eine Rolle spielen können.

Andreas Hauner betonte, daß eine pharmakologische Behandlung der Krankheit Adipositas nur Sinn macht, wenn sie in ein Gesamtkonzept von Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie eingebettet ist.

Möglichkeit und Grenzen von körperlicher Aktivität als Strategie in der Prävention und Therapie der Adipositas wurden von Herrn PD Dr. med. Arno Schmidt-Trucksäss (München) sehr anschaulich dargestellt.

In den westlichen Industrienationen geht die tägliche körperliche Alltagsaktivität weiter deutlich zurück. Bewegungsmangel oder fehlende körperliche Aktivität liegen bei über 80 % aller Menschen über 30 Jahren vor – damit einhergehend kommt es zu einer Prävalenz der Adipositas mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und Erhöhung des Krebsrisikos.

Der Stabilisierung des Körpergewichtes kommt also eine sehr große Bedeutung zu. Prospektive epidemiologische Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte körperliche Alltagsaktivität oder

gezielte Mehraktivität mit einer verminderten Gewichtszunahme bzw. Gewichtsreduktion über einen Zeitraum von 10 Jahren assoziiert ist. Dies zeigt sich in Interventionsprogrammen bei übergewichtigen Menschen, die von einer erhöhten körperlichen Aktivität profitieren. Bleibt die erhöhte körperliche Aktivität allerdings nur auf die direkte Interventionsphase beschränkt, hat dies langfristig hinsichtlich der nachfolgenden Gewichtsentwicklung keine positive Bedeutung.

Im Vordergrund steht also die regelmäßige Bewegung im täglichen Leben und nicht die sportliche Leistung unter Wettkampfbedingungen. Körperliche Aktivität kann am Arbeitsplatz, zu Hause oder auch in öffentlichen Gebäuden in das Bewegungsprogramm eingebaut werden.

Unabhängig vom Körpergewicht sind die günstigen Effekte körperlicher Aktivität auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zu berücksichtigen. Körperliches Training hat einen Einfluss auf die Endothel-Dysfunktion bei Patienten mit KHK, günstige Effekte auf die Koronar-Morphologie und auf die Entzündungskonstellation.

Arno Schmidt-Trucksäss unterstrich die Bedeutung der Intensivierung körperlicher Aktivität in zukünftigen Präventions- und Interventionsprogrammen.

Was bringt Low Carb?

Herr Prof. H. Hauner (München) nahm Stellung zur Frage der leitliniengerechten Strategie der Adipositas-Therapie: Hat „Low Carb“ einen Platz in der Behandlung?

Seit über 30 Jahren wird von den Fachgesellschaften empfohlen, möglichst wenig tierisches Fett, dafür aber reichlich Kohlenhydrate zu

verzehren; empfohlen wird üblicherweise ein tägliches Energiedefizit von 500-800 kcal., dieses Defizit soll vor allem durch eine Reduktion der Nahrungsfette erreicht werden. Entsprechend den Leitlinien ist damit eine Senkung des Ausgangsgewichtes um 5-10 % innerhalb von 6 Monaten möglich.

Studien aus den letzten zwei Jahren an adipösen Patienten konnten jetzt aber zeigen, dass das Körpergewicht unter kohlenhydratarmer Ernährung stärker abnimmt als unter der empfohlenen konventionellen, fettreduzierten Diät – dies gilt allerdings nur für die ersten sechs Monate, nach einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Allerdings sanken in einer Studie un-

ter der Leitung von Frederick Samaha vom Philadelphia Veterans Affairs Medical Center (USA) durch die kohlenhydratarme Ernährung (Atkins-Diät) die Triglyceride stärker und die HDL-Cholesterin-Konzentration verminderte sich weniger als durch fettarmes Essen, da das Energiedefizit dabei größer war.

Gut für kurzfristige Gewichtsreduktion

Die bisher publizierten Studien zeigen, dass kohlenhydratarme Diäten sich zur kurzfristigen Gewichtsreduktion eignen, derzeit gibt es jedoch keine kontrollierten Studien, die zeigen, dass kohlenhydratarme Diäten auch ein erfolgreiches Halten des Gewichtes über Jahre ermöglichen. ▶

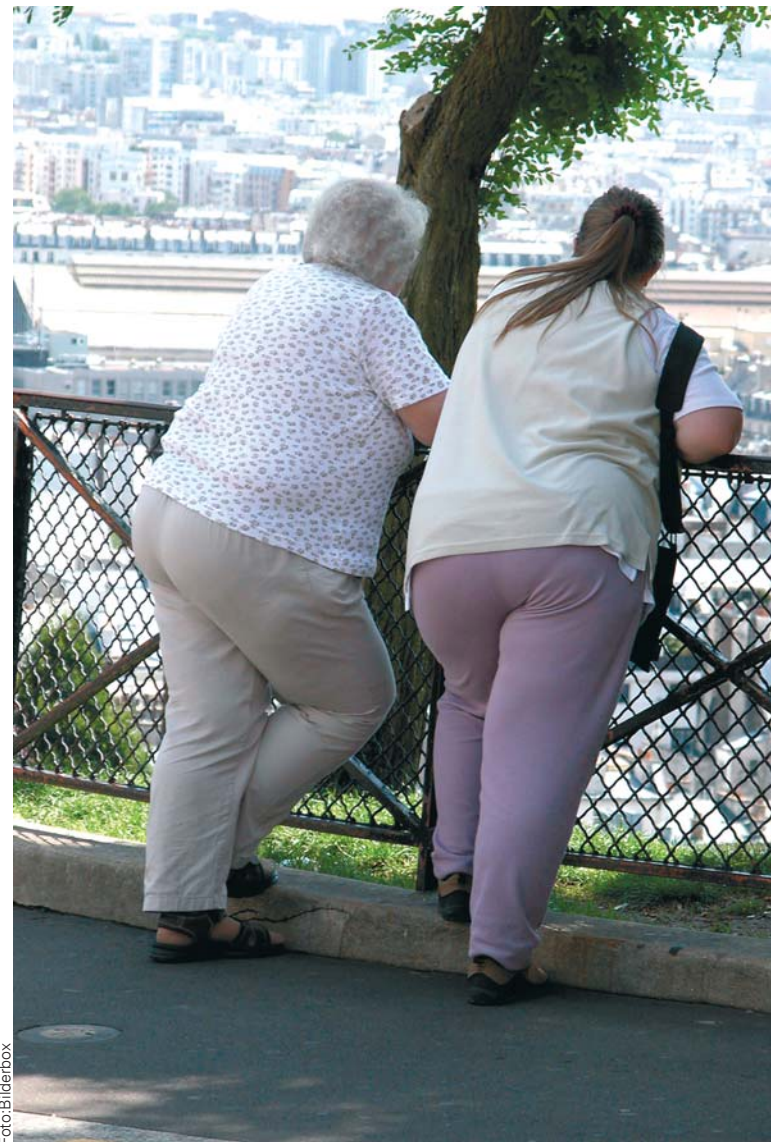


Foto: Bilderbox

Der Bewegungsmangel nimmt zu und mit ihm die Prävalenz der Adipositas – mit allen bekannten Folgen

Ebenso fehlen Daten zu Nebenwirkungen bei mittel- bis langfristiger Anwendung. Da kohlenhydratarme Diäten mit einer hohen Konzentration an gesättigten Fetten einhergehen und damit atherogen sind, bestehen hinsichtlich des LDL-Cholesterins besondere Bedenken.

Ruhig mal verschiedene Methoden ausprobieren

Aufgrund der jetzt vorliegenden Studien erscheint eine „Low Carb-Diet“ auf lange Sicht keine Alternative zur „Low-Fat-Diet“ zu sein.

Hans Hauner schlägt vor, dass übergewichtige Patienten für die initiale Gewichts-senkung ruhig verschiedene Methoden zur Gewichtsreduktion ausprobieren können, um die persönlich effektivste Diät herauszufinden.

Konsequente Behandlungsstrategien der Dyslipidämie bei Adipositas und metabolischem Syndrom stellte Herr Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Düsseldorf) vor.

Er betonte, dass die individuelle Therapieempfehlung auf der Berechnung des globalen koronaren Risikos basiert. Bei asymptomatischen Individuen mit Adipositas oder metabolischem Syndrom sollte zunächst geklärt werden, ob neben einer eventuellen koronaren Herzerkrankung andere klinische Formen arteriosklerotischer Gefäßveränderungen vorliegen (symptomatische Veränderungen der Carotiden, arterielle periphere Verschlusskrankheit, Bauch-aortenaneurysma) und es sollte nach anderen begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren gefahndet werden.

Ein hoher HDL-Cholesterin-Spiegel von über 60 mg/dl bzw. 1,55 mmol/l sollte in der Form bei der Therapie-

entscheidung berücksichtigt werden, dass in der entsprechenden Bilanz ein Risikofaktor abgezogen werden kann. Weiter zu berücksichtigen sind positive Familienanamnese (dies bezieht sich auf einen Herzinfarkt bei Verwandten 1. Grades im Alter unter 55 Jahren bei Männern und unter 65 Jahren bei Frauen), gegenwärtiges Zigarettenrauchen und Alter (Männer über 45 Jahre und Frauen über 55 Jahre).

Wesentlicher Zielwert bei der Therapie der Dyslipidämie ist das LDL-Cholesterin.

Bei Nichtdiabetikern mit Komponenten des metabolischen Syndroms wird zur Festlegung des therapeutischen Zielwertes des LDL-Cholesterins im Plasma das globale 10-Jahres-Risiko bestimmt (Errechnung z. B. aus den PROCAM-Daten, www.chd-taskforce.de).

- Bei einem Risiko über 20 % oder klinischer Manifestation arteriosklerotischer Gefäßveränderungen sollte ein LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) bzw. bei niedrigen Ausgangswerten eine Reduktion von mindestens 30-40 % erreicht werden.
- Bei einem Risiko zwischen 10 und 20 % oder mindestens zwei weiteren, oben angegebenen, kardiovaskulären Risikofaktoren wird ein LDL-Cholesterin-Spiegel von < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) als Zielwert empfohlen.
- Individuen mit nur einem weiteren Risikofaktor haben meist ein Risiko < 10 %, demzufolge wird ein LDL-Cholesterin bis zu 160 mg/dl (4,1 mmol/l) akzeptiert.
- Falls ein klinisch manifester Diabetes mellitus vorliegt, wird dies bei den allermeisten Emp-

fehlungen als ein Risiko mit koronarem Äquivalent angesehen, d. h. es wird ein Zielwert für das LDL-Cholesterin von < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) empfohlen.

Aufgrund neuer Studien ist kürzlich bei Hochrisikopatienten (z. B. akutes Koronarsyndrom oder KHK mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren) als therapeutisches Ziel ein LDL-Cholesterin-Spiegel < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) als gerechtfertigte therapeutische Option bewertet worden.

Therapeutisches Vorgehen bei Hyperlipidämie

Bestimmte Zielwerte für Plasmalipide sollten entsprechend des o. a. individuellen globalen kardiovaskulären Risikos durch nicht-medikamentöse oder pharmakologische Maßnahmen erreicht werden.

Zur Basistherapie gehört eine Gewichtsreduktion von 7-10 % des Körpergewichts über 6-12 Monate durch eine um 500-1.000 kcal. energiereduzierte Diät; dazu kommt eine Steigerung der körperlichen Aktivität in Form von moderater täglicher körperlicher Betätigung von mindestens 30 Minuten mit ggf. mehreren intermittierenden kurzen Belastungen von 10-15 Minuten Dauer.

Bei der medikamentösen Therapie gelten folgende praktische Empfehlungen:

- Bei einer Hypercholesterinämie mit Triglyceriden < 200 mg/dl sind Statine das Mittel der Wahl.
- Besteht eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie, sollte nach Ausschöpfen der nichtpharmakologischen Maßnahmen zunächst mit einem Fibrat begonnen werden.

■ Bei einer kombinierten Hyperlipidämie, d. h. erhöhte LDL-Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel über 150 mg/dl (1,7 mmol/l) ist das primäre Therapieziel die Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels in den Zielbereich bei paralleler Ausschöpfung der nichtpharmakologischen Maßnahmen; falls dann noch die Triglyceride bei über 200 mg/dl (2,3 mmol/l) liegen, sollte die Therapie z. B. mit einem Fibrat bei Hochrisikopatienten kombiniert werden.

■ Bei Kombination von Statinen (Einmalgabe am Abend) und Fibraten (Einnahme am Morgen) sollte das zugegebene Medikament zunächst in geringer Dosis vorsichtig titriert werden. Eine Kontrolle des CK-Wertes und der Transaminasen ist zunächst nach 3 bis 4 Wochen und danach in sechswöchigen Abständen für die ersten 3 bis 6 Therapiemonate zu empfehlen. Kontraindiziert ist die Kombination von Statinen mit Gemfibrozil. Neben einer Kombination mit einem Fibrat wird auch die kombinierte Behandlung eines Statins mit Niacin (besonders retardierte Form) empfohlen, insbesondere bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen Veränderung aller drei Lipidfraktionen, d. h. auch einem niedrigen HDL-Cholesterin-Spiegel.

Das polyzystische Ovarialsyndrom

Abschließend berichtete PD Dr. O. E. Janssen (Essen) über die pathophysiologischen und therapeutischen Zusammenhänge zwischen polyzystischem Ovarialsyndrom und ►

metabolischem Syndrom; es handelt sich um eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen, unter der in Deutschland etwa eine Million Frauen leiden.

Nach dem Rotterdam-Konsensus von 2003 liegt nach Ausschluss anderer endokriner Erkrankungen ein PCOS vor, wenn zwei der drei Kriterien: polyzystische Ovarien – Oligo- oder Anovulation – Hyperandrogenismus, erfüllt sind. Dieser großzügigen Definition entsprechend imponiert das PCOS als heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlich stark ausgeprägter Klinik. Als vierte Komponente findet sich bei der Mehrzahl der PCOS-Patientinnen auch eine Adipositas (Deutschland: mehr als 50 %, USA: mehr als 70 %) und noch häufiger, zum Teil sogar bei normalgewichtigen Patientinnen, eine Insulinresistenz (Deutschland: mehr als 70 %, USA: mehr als 90 %).

Aufgrund der prävalenten Adipositas und Fettstoffwechselstörungen findet

sich trotz eines jungen Durchschnittsalters um 27 Jahre schon bei über 30 % deutscher PCOS-Patientinnen ein manifestes metabolisches Syndrom (USA: mehr als 50 %).

Die Berücksichtigung der Insulinresistenz des PCOS eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten.

Auch wenn die Insulinresistenz nicht die alleinige Ursache für die Entstehung eines PCOS darstellt, so verstärkt die begleitende Hyperinsulinämie durch eine Steigerung der ovariellen und adrenalen Androgen-Produktion den Circulus vitiosus des PCOS.

Die Erfolge der Metformin-Behandlung sind mittlerweile in über 40 internationalen Studien und diversen Metaanalysen dokumentiert. Metformin verbessert die Hyperandrogenämie, die Ovulations- und Schwangerschaftsrate und senkt das LDL-Cholesterin und den Blutdruck. Metformin verbesserte

auch in einigen Studien die Schwangerschaftsrate bei Clomifen-Induktion und im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation, gleichzeitig fand sich unter Metformin ein vermindertes Risiko für ein Überstimulationssyndrom und von Mehrlingsschwangerschaften.

Metformin wirkt direkt am Ovar

Die positiven Effekte der Metformin-Therapie werden zum größten Teil auf die Senkung der Hyperinsulinämie zurückgeführt. Es konnte ein direkter Effekt des Metformins auf die ovarielle und adrenale Androgenbildung gezeigt werden. Erste Daten verschiedener Arbeitsgruppen zeigen, dass diese ovarielle und adrenale Komponente möglicherweise entscheidend ist, da auch nicht-insulinresistente PCOS-Patientinnen von einer Metformin-Gabe profitieren, zum Teil sogar mit

besserem Erfolg als adipöse Patientinnen.

Unter bestimmten Voraussetzungen und in der Hand von damit vertrauten Zentren ist Metformin bei einigen Indikationen (Adipositas, Akne, Kinderwunsch) trotz der fehlenden Zulassung daher international als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des PCOS anerkannt.

Aufgrund fehlender Daten ist die Fortführung der Metformin-Gabe in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Erste Studien zum Einsatz von Metformin bei schwangeren PCOS-Frauen ergaben keine erhöhten Raten an Entwicklungsverzögerungen oder Missbildungen der Embryonen oder Föten. Es zeigte sich sogar eine Reduzierung der Fälle von Gestationsdiabetes und Frühaborte.

Derzeit wird die Fortführung der Metformin-Gabe in der Schwangerschaft nicht empfohlen, kann aber im Ausnahmefall als Heilversuch und nur nach entsprechender Aufklärung in Zusammenarbeit von Gynäkologe und Internist bei Frauen mit bereits stattgehabtem Frühabort in Erwägung gezogen werden.

Prinzipiell eignen sich auch Glitazone zur Verbesserung der Insulinresistenz bei PCOS, sie sind aufgrund fehlender Daten bei Kinderwunsch aber nicht zu empfehlen und in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert.

Abgerundet wurde die Vormittagssitzung von einer interessanten Kasuistik eines Patienten mit metabolischem Syndrom, die von Frau Dr. Alexandra Öffner (München) interaktiv mit TED-Abfrage vorgestellt wurde. Sie zeigte sehr schön, wie komplex die Therapiestrategien bei diesem Patientenkollektiv sein müssen.

Dr. med. Cornelia Jaurisch-Hanke

