

Die Rolle der Entzündung

Kommentar

Die hier abgebildeten vier Wohlstandsbürger haben zweifelsohne ein erhöhtes Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Krankheit zu sterben. Wen von ihnen es letztlich jedoch treffen wird, ist keineswegs offensichtlich. Die mit freiem Auge erkennbare Adipositas wird oft durch die unsichtbaren Risikofaktoren Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie begleitet. Sie spielt in diesem „tödlichen Quartett“ gewissermaßen die erste Geige.

Worin genau besteht die Verbindung zwischen Adipositas und Herz-Kreislauf-Krankheit? Geringgradige, aber chronische Entzündungsmechanismen, die unter anderem durch erhöhte Produktion von Biomarkern wie Interleukinen im Fettgewebe gekennzeichnet sind, stellen ein wichtiges Bindeglied dar. Diese sogenannte „subklinische Entzündung“ ist auch mit erhöhtem Risiko für Typ 2-Diabetes, Morbus Alzheimer oder Krebs verbunden. Ebenso wie andere Risikofaktoren kann sie durch Gewichtsverlust, körperliche Bewegung und ausgewogene Ernährung günstig beeinflusst werden.

Fazit: Neue Daten zur subklinischen Inflammation deuten darauf hin, dass bei der Entstehung Adipositas-assoziiierter Erkrankungen viele Mechanismen eine Rolle spielen. Es ist zu erwarten, dass nur die Messung von Biomarkerprofilen, die diese Komplexität adäquat abbilden, zu einer verbesserten Identifikation von Hoch-Risiko-Personen führt.



Dr. Christian Herder

Deutsches Diabetes-Zentrum DDZ
Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf



Das „Tödliche Quartett“

© Sheila Eames - Fotolia.com

Ursache Nr. 1 für tödliche Herz-Kreislauf-Krankheiten ist das klinisch stumme „Metabolische Syndrom“. Mit neuen Biomarkern lassen sich Diagnostik und Früherkennung erheblich verbessern.

Nach wie vor sterben in den Industrienationen die meisten Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Doch die eigentliche Todesursache Nr. 1 ist eine dahinter stehende Wohlstandskrankheit, die kaum Beschwerden verursacht: das Metabolische Syndrom. „Metabolisch“ steht dabei für Störungen des Stoffwechsels, der Begriff „Syndrom“ beschreibt das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Krankheitszeichen.

Die vier Symptome des Metabolischen Syndroms sind eine bauchbetonte Fettleibigkeit (Adipositas) sowie erhöhte Blutdruck-, Blutfett- und Blutzuckerwerte. Jeder der genannten Befunde ist bereits per se ein Risikofaktor für andere Erkrankungen, aber das Zusammentreffen aller vier Faktoren erhöht die Mortalität so stark, dass Ärzte bei dieser Konstellation vom „tödlichen Quartett“ sprechen.

1923 beschrieb der schwedische Arzt Kylin das Syndrom erstmals als ein Zusammentreffen von Bluthochdruck, Diabetes und Schilddrüsenfunktionsstörungen. 1946 wurde die Adipositas als Merkmal mit aufgenommen, 1998 stellte die WHO die Insulin-Resistenz in den Vordergrund, und 2001 kam die ATP III-Studie zu dem Schluss, dass vor allem das Bauchfett ein

möglicher Auslöser der Insulin-Resistenz sei. 2005 versuchten die *International Diabetes Federation* und die *American Heart Association* erstmals, die verschiedenen Definitionen zusammenzufassen. Die entscheidende Abschätzung der Bauchfettmasse blieb dabei strittig. Deshalb nahm eine Gruppe von fünf Fachgesellschaften im Jahr 2009 den Bauchumfang in die Definition auf (siehe Tabelle).

Epidemie des 21. Jahrhunderts

Wie auch immer man das Metabolische Syndrom im Detail charakterisiert, eines ist sicher: Seine Häufigkeit nimmt mit dem Lebensalter des Einzelnen und mit dem allgemeinen Wohlstand eines Landes zu. In Industrienationen wie Deutschland oder den USA ist derzeit etwa jeder Vierte über 45 und jeder Zweite über 60 betroffen. Durch den immer höheren Lebensstandard in bevölkerungsreichen Schwellenländern rollt in den nächsten Jahrzehnten weltweit eine regelrechte Lawine auf uns zu; so soll es allein in China bereits knapp 100 Millionen Typ 2-Diabetiker und 150 Millionen gefährdete Personen geben.

Statistiker sprechen von einer der größten Epidemien des 21. Jahrhunderts. Angesichts dieser eminenten medizinischen

und volkswirtschaftlichen Bedeutung ist es an der Zeit, die Diagnostik präziser und spezifischer zu gestalten. Wichtig wäre vor allem, die in der Tabelle aufgeführten Kriterien nicht isoliert nebeneinander zu stellen, sondern auf Basis von statistisch begründeten Gewichtungen einen aussagekräftigeren Score zu berechnen, wie dies bei Risiko-Indizes für Herzinfarkt bereits geschieht (z.B. PROCAM-Score). Allerdings haben solche einfachen Rechenverfahren den Nachteil, dass sie meist auf indirekten Surrogatmarkern wie Gewicht oder Blutdruck basieren. Gesucht sind aber Biomarker, die die Ursachen einer Krankheit aufzudecken helfen. Im Fall des Metabolischen Syndroms ist der entscheidende Faktor nach Einschätzung der

de Tests kann man deren Ursachen detaillierter aufschlüsseln. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses steht derzeit die Fehlsekretion von Hormonen aus der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) und dem Fettgewebe.

Neue Biomarker

Das Pankreas versucht, die verminderte Insulinwirkung durch Steigerung der Produktion auszugleichen. Dabei wird die Vorstufe Proinsulin, die beim Gesunden nur in Spuren im Serum auftritt, vermehrt ausgeschüttet, und folglich sind erhöhte Proinsulin-Serumspiegel ein einfach zu messender und sicherer Marker für eine Insulin-Resistenz. Die Bildung von Insulin-Rezeptoren steht unter der Kontrolle von

lassen sich laborchemisch erfassen. Beispielhaft herausgegriffen sei das Entzündungsgeschehen an der Innenwand geschädigter Blutgefäße (Endothel): Mechanischer Stress durch Bluthochdruck, Einlagerung von Cholesterin und durch andere bekannte Risikofaktoren führen zur Zellzerstörung und locken Abwehrzellen an, deren erhöhte Aktivität über biochemische Marker im Blut verfolgt werden kann. Gut etabliert ist das C-reaktive Protein, das zur Bestimmung des kardialen Risikos mit hochsensitiven Tests (hsCRP) gemessen werden muss. Ein vielversprechender neuer Marker ist die Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (PLAC) aus Makrophagen und T-Lymphozyten, deren Ansteigen im Serum eine drohende Plaque-Ruptur, also den Übergang von einer Angina pectoris zum akuten Herzinfarkt anzeigen soll.

Vor dem Hintergrund dieser komplexen Pathomechanismen wird klar, dass das mit einfachen Scores diagnostizierte Metabolische Syndrom zu unscharf definiert ist, um wirkliche Kausalzusammenhänge mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes Typ 2 aufzudecken. Als erster Schritt zur Erkennung der Hoch-Risikogruppe ist die Definition jedoch sehr brauchbar, damit die Bestimmung aufwändiger Biomarkerprofile auf die wirklich gefährdeten Patienten eingeschränkt werden kann. Die Anforderung dieser neuen Tests beim Laborfacharzt ist einfach, die Herausforderung liegt in der korrekten Interpretation und Einschätzung ihrer Wertigkeit. 🌸

Kriterium	Grenzwert	Die bislang jüngste Definition des Metabolischen Syndroms stammt aus dem Jahr 2009 (1). Die fünf beteiligten Fachgesellschaften bezeichneten allerdings auch die hier aufgeführten Grenzwerte nur als „gemeinsame Übergangslösung“. Der Konsensus lässt insbesondere die strittige Frage der Bestimmung des Übergewichts (Body Mass Index vs. Körperrumfangsmaße) offen und gesteht keinem der in der Tabelle aufgeführten Kriterien eine Priorität (<i>prerequisite for diagnosis</i>) zu. Es wird lediglich gefordert, dass drei von fünf Kriterien für die Diagnose erfüllt sein müssen. (1) Alberti K, Eckel R, Grundy S et al: Harmonizing the Metabolic Syndrome. <i>Circulation</i> 2009;120:1640-1645
Erhöhter Triglyceridspiegel	150 mg/dl	
Erniedrigter HDL-Chol.-Spiegel	Männer 40 mg/dl	
	Frauen 50 mg/dl	
Erhöhter Blutdruck	systolisch 130 mm Hg	
	diastolisch 85 mm Hg	
Erhöhter Nüchtern-Blutzucker	100 mg/dl	
Erhöhter Bauchumfang *	Männer 90 bis 102 cm	
	Frauen 80 bis 88 cm	

genannten Gremien die Insulinresistenz, also eine Stoffwechselstörung, bei der physiologische Insulinkonzentrationen keine ausreichende Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel haben.

Die abgeschwächte Insulin-Wirkung wird labordiagnostisch am einfachsten mit dem HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) erkannt. Setzt man für junge gesunde Personen das Verhältnis von Blutzucker und Insulin-Serumspiegel im Nüchternzustand auf einen Mittelwert von 1,0, dann liegen die Grenzwerte für eine gesicherte Insulin-Resistenz über 3,6. Durch weiterführenden

Hormonen, die in den Fettzellen gebildet werden. Hierzu gehört insbesondere das Adiponektin, dessen Sekretion wiederum vom Füllungszustand der Fettzellen abhängt: Sind sie leer, wird viel Adiponektin gebildet, sind sie überfüllt, so versiegt die Produktion. Niedrige Adiponektin-Spiegel weisen deshalb ebenso wie erhöhtes Proinsulin auf eine Insulinresistenz und einen drohenden Diabetes Typ 2 hin. Auch körperliche Aktivität trägt interessanterweise zum Anstieg des Adiponektin-Spiegels bei und hat somit eine schützende Wirkung.

Nicht nur die Ursachen, sondern auch die Folgen des Metabolischen Syndroms



Priv.-Doz. Dr. F.-W. Tiller
Bavaria Health Center
www.labor-bavariahaus.de