



Brauchen wir die Diagnose “Metabolisches Syndrom”?

- Pro -

M. Hanefeld

Zentrum für Klinische Studien Dresden, GWT-TUD GmbH

Hanefeld@gwtonline-zks.de

Was ist ein Syndrom?

- Griechisch: συνδρομο, von συν~, syn~ - zusammen ~, mit ~ und δρομοζ, dromos – der Weg, Lauf
- Ist das gleichzeitige Vorliegen verschiedener Merkmale, zum Beispiel Krankheitssymptome, mit meist einheitlicher Ätiologie und unbekannter Pathogenese, somit ein Symptomenkomplex.
- In der Medizin gibt es häufig den Fall, dass mehrere Symptome regelmäßig in Kombination auftreten, was bei der Diagnose einer bestimmten Krankheit helfen kann. In Abgrenzung davon versucht der Begriff Syndrom, keine Aussage über den Krankheitswert der Besonderheiten zu machen.

Die Entstehung des Syndrombegriffes in der griechischen und hellenistischen Medizin

- Aus einer natur-philosophischen Betrachtungsweise wurden Erklärungsmodelle entwickelt, die sich um eine rein rationale Erfassung medizinischer Phänomene bemühte.
- Da die Krankheitsursachen zumeist unbekannt blieben, konzentrierte sich die Hippokratische Medizin vor allem auf Zusammenhänge und die Prognose.



Wurzeln des Metabolischen Syndroms



Kurfürst Christian II - Hans Steyer 1610



Erste Hinweise auf das Metabolische Syndrom

E.P. Joslin in:

The prevention of diabetes mellitus

JAMA 1921; 76: 79-84

G. Maranon in:

Über Hypertonie und Zuckerkrankheit.

Z Inn Med 1922; 43: 169-176

E. Kylin in:

Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie-Syndrom

Z Inn Med 1923; 44: 105-127

Weitere Quellen:

H. Himsworth in:

Diabetes mellitus, a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types

Lancet 1936; 127:30

J. Vague in:

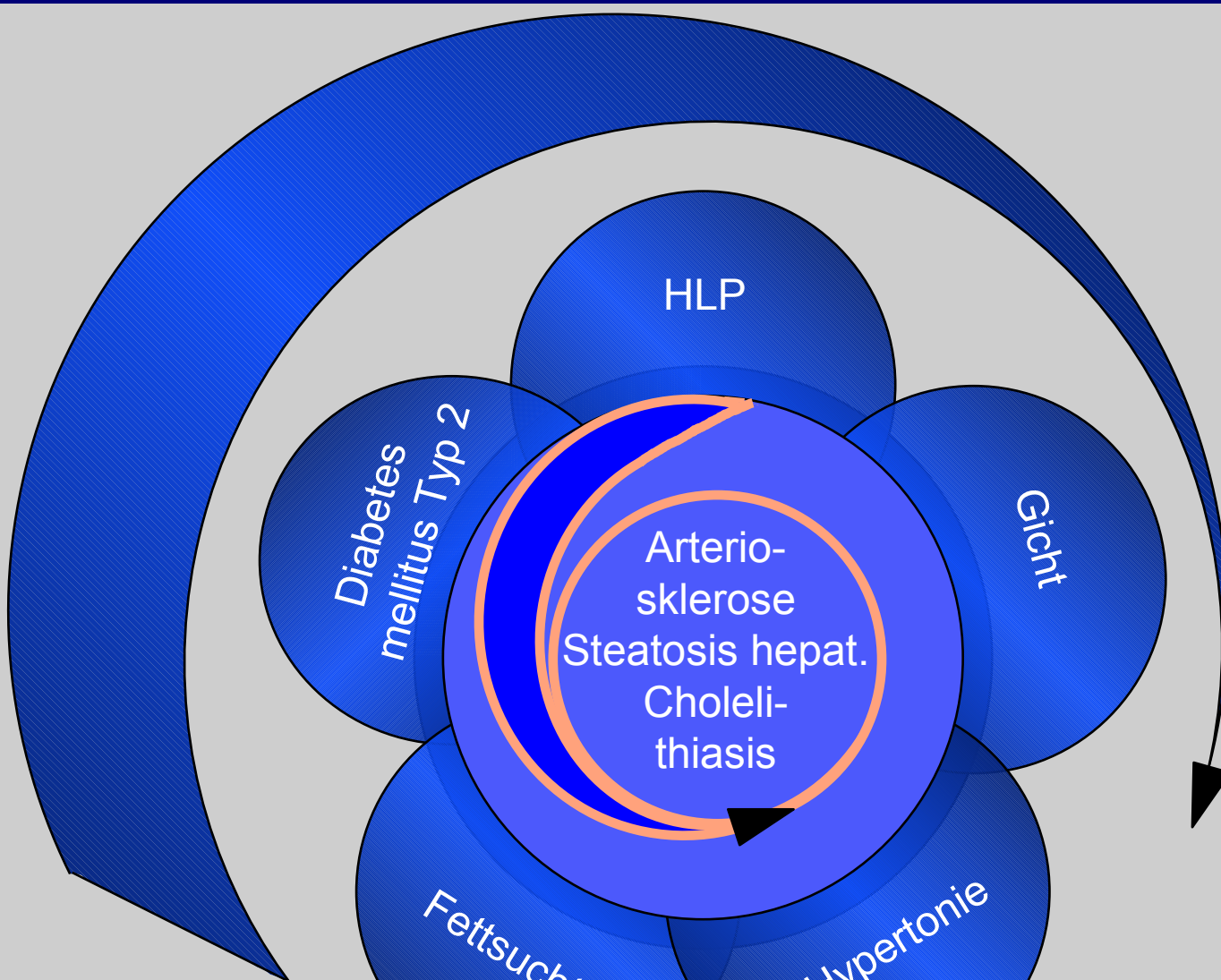
The degree of masculin differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease

Am J Clin Nutr 1956; 4: 20-34

J.P. Camus in:

Goutte, Diabete, Hyperlipemie un Trisyndrome metabolique

Rev Rhum 1966; 33: 10



Überernährung,
Bewegungsmangel,
soziokulturelle
Faktoren,
genetische Disposition

M. Hanefeld, W. Leonhardt 1981

Das Metabolische Syndrom

„Wir verstehen darunter das gemeinsame Vorkommen von Fettsucht, Hyper- und Dyslipoproteinämien, maturity onset Diabetes (Typ II), Gicht und Hypertonie, verbunden mit erhöhter Inzidenz von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, Fettleber und Cholelithiasis, das bei Überernährung, und Bewegungsmangel auf dem Boden einer genetischen Disposition auftritt.

Läßt sich diese Arbeitshypothese bestätigen, dann kann davon eine einheitliche Diagnostik und Prävention dieser gesundheitspolitisch so bedeutsamen Krankheitsgruppe abgeleitet werden.“

Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition

G.M. Reaven *Ann Rev Med* 1993; 44:121-131

,...it is likely that the defect in insulin action and/or the associated hyperinsulinaemia will lead to an increase in plasma triglycerides and a decrease in high density lipoprotein-cholesterol concentration, and high blood pressure ...associated with resistance to insulin-mediated glucose uptake comprise a syndrome...'

Weitere Entwicklungsetappen des Konzeptes „Metabolisches Syndrom“

- **Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP:** *Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia (1991) 34*
- **Björntorp P:** *Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? Int Med (1991) 230*
- **Bouchard C et al.:** *Genetics of causes and manifestations of the metabolic syndrome. In: Diabetes, obesity and hyperlipidemia. (1993) Crepaldi G (ed.)*
- **Yudkin JS et al.:** *Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. Metabolism (2004)53:852-7*

Synonyma des Metabolischen Syndroms

- Wohlstandssyndrom (Mehnert H)
- Plurimetabolic Syndrome (Crepaldi G)
- Hormonal Metabolic Syndrome (Björntorp P)
- Syndrome X (Reaven GM)
- Insulin Resistance Syndrome (De Fronzo RA, Haffner S)
- Hyperinsulinemia / Insulin Resistance (Standl E, Zimmet P)
- Deadly Quartet (Kaplan NM)

Das Metabolische Syndrom im 21. Jahrhundert

Definitionen des Metabolischen Syndroms nach WHO, AHA/NHLBI und IDF

WHO (1999)	AHA/NHLBI (2005)	IDF (2005)
<p>NGT: 2 der folgenden Kriterien + Insulinresistenz (höchste Quartile des HOMA-IR Index)</p> <p>IFG/IGT: 2 der Kriterien</p>	<p>3 oder mehr der folgenden Kriterien:</p>	<p>Zentr. Adipositas def. als:</p> <p>Taille: ♂ ≥ 94cm, ♀ ≥ 80cm</p> <p>+ 2 der folgenden Kriterien:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidämie: TG ≥ 1,7 mmol/l u./o. HDL-C ↓: ♂ < 0,9, ♀: < 1,0 mmol/l • Hypertonie: ≥ 140/90 mmHg • Adipositas: BMI > 30 kg/m² WHR ♂ > 0,9; ♀ > 0,85 • Mikroalbuminurie: ≥ 20 µg/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyzeridämie: ≥ 1,7 mmol/l o. Therapie • HDL-C ↓: ♂ < 1,04, ♀ < 1,29 mmol/l o. Therapie • Hypertonie: ≥ 130/85* mmHg o. Therapie • zentr. Adipositas: ♂ ≥ 102cm; ♀ ≥ 88cm BU • Nüchtern PG: ≥ 5,6 mmol/l o. Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyzeridämie: ≥ 1,7 mmol/l o. Therapie • HDL-C ↓: ♂ < 1,04, ♀ < 1,29 mmol/l o. Therapie • Hypertonie: ≥ 130/85* mmHg o. Therapie • Nüchtern PG: ≥ 5,6 mmol/l (oGTT empfohlen)

(* systolisch und/oder diastolisch)

THE MYTH OF THE METABOLIC SYNDROME EDITORIAL

There is no question that a number of associated clinical features congregate in individuals who are at increased risk of heart disease. They cluster together for a reason and it is important to seek an explanation for this at a physiopathological level. So must we also seek to understand the interactions between arterial disease, insulin resistance, blood pressure, lipids and glucose, and the impact of these risk factors at a population level.

THE METABOLIC SYNDROME TIME FOR A CRITICAL APPRAISAL

Joint statement from the American Diabetes Association and
the European Association for the Study of Diabetes

CONCLUSION

As a construct that denotes risk factor clustering, the metabolic syndrome has been a useful paradigm. That is, it draws attention to the fact that some CVD risk factors tend to cluster in patients so predisposed. The teaching point implied by the term, and explicitly stated by ATP III, is that the identification of one of the risk variables in a patient should prompt a search for others.

Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies

Sattar N et al. Lancet 2008

„Interpretation: Metabolic syndrome and its components are associated with type 2 diabetes but have weak or no association with vascular risk in elderly populations, suggesting that attempts to define criteria that simultaneously predict risk for both cardiovascular disease and diabetes are unhelpful. Clinical focus should remain on establishing optimum risk algorithms for each disease.”

AHA/NHLBI Scientific Statement: Diagnosis and Management of the MS

- The metabolic syndrome consists of multiple, interrelated risk factors of metabolic origin that appear to directly promote the development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).
- It is strongly associated with type 2 diabetes mellitus or the risk for this disease.
- Obesity and insulin resistance are the most important of these *underlying risk factors*.
- Prospective studies show that the MS confers a 2 fold increase in the relative risk for ASCVD events, and in individuals without established diabetes, a 5 fold increase in the risk for developing diabetes as compared with people without the syndrome.

Krankheiten als klinische Manifestation des Metabolischen Syndroms

- Androide Fettsucht
- IGT/Typ-II-Diabetes
- Dyslipoproteinämie (Lipidtrias)
- Hypertonie
- Hyperurikämie/Gicht
- Prämatüre Atherosklerose/KHK
- Androgenismus b.Frauen
- Hypogonadismus b. Männern
- Osteoporose
- Hyperkoagulation
- Fibrinolysedefekte
- Schlaf-Apnoe
- Fettleber
- Albuminurie
- Intima Media Verdickung der Aa.

Ein „big bang“ in der Prävalenz des Metabolischen Syndroms

Metabolic syndrome – a global challenge

IMS Dresden 2008

- E. Standl, Germany: „The metabolic syndrome – a perspective from the ESC/EASD Guidelines to improve diabetes and cardiovascular care in Europe“
- M. Serrano-Rios, Spain: „The metabolic syndrome in Spain“
- P. Aschner, Venezuela: „The metabolic syndrome in Latin America“
- S. Shera, Pakistan: „The metabolic syndrome in Pakistan: impact of lifestyle changes“
- P. Kempler, Hungary: „The metabolic syndrome and risk of diabetes in Hungarian population“
- H. Drexel, Austria: „The metabolic syndrome and physical activity“
- M. Hanefeld, Germany: „The metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes: The DIG-Study“
- T. Temelkova-Kurktschiev, Bulgaria: „The metabolic syndrome in Bulgaria“

Altersabhängige Häufigkeiten von Metabolischem Syndrom, Diabetes und KHK in der US-Bevölkerung nach NCEP (2002) und WHO

Age	'98 WHO (N=35.8M)	'99 WHO (N=41.3M)	NCEP (N=48.4M)	DM (N=14.0M)	CHD (N=12.2M)
20-29 years (36M)	4.9%	4.9%	6.0%	0.5%	1.9%
30-39 years (42M)	11.0%	11.1%	14.2%	2.0%	3.4%
40-49 years (42M)	19.3%	21.2%	24.6%	5.0%	4.5%
50-59 years (30M)	28.5%	32.4%	36.5%	12.9%	7.5%
60-69 years (20M)	35.3%	42.0%	48.1%	17.7%	11.9%
70-79 years (16M)	35.0%	44.3%	48.4%	18.4%	16.1%
80+ years (9M)	22.4%	27.7%	43.3%	15.5%	17.9%

Prevalence (%) of single traits and of the overall MetS in the DIG population by NCEP_{III}-criteria

traits	prevalence (%)		
	total	males	females
hypertension	91.3	91.3	91.4
hypertriglyceridemia	55.4	56.5	54.1
obesity *	49.8	44.4	55.9
low HDL-C	9.3	10.0	8.4
only diabetes	2.4	2.6	2.2
+ one trait	20.5	21.5	19.3
+ two traits	35.3	36.4	34.1
+ three traits *	27.2	25.1	29.5
+ four traits	4.0	4.2	3.8
overall MetS	74.4	73.2	75.8

*difference by gender $p \leq 0.001$ χ^2 -Test

Odds ratios (95% CI) for AVD of different phenotypes of MetS in the DIG population by sex

Phenotype	Total population	Males	Females
Triads			
DM+HBP+LHDL	5.67 (2.84-11.31)	4.25 (1.92-9.41)	10.90 (2.51-47.46)
DM+HBP+HTG	5.64 (2.29-13.87)	4.96 (1.80-13.71)	8.78 (1.21-63.91)
DM+HBP+Obes	6.17 (2.51-15.16)	6.11 (2.22-16.85)	9.19 (1.26-66.82)
DM+LHDL+HTG	1.14 (0.82-1.58)	0.85 (0.55-1.31)	1.78 (1.07-2.96)
DM+LHDL+Obes	0.90 (0.59-1.37)	0.54 (0.29-1.01)	1.76 (0.97-3.19)
DM+HTG+Obes	0.96 (0.79-1.17)	0.91 (0.71-1.17)	1.20 (0.86-1.68)
Quartets			
DM+ HBP+LHDL+HTG	1.21 (0.87-1.69)	0.90 (0.58-1.39)	1.90 (1.13-3.20)
DM+HBP+LHDL+Obes	0.95 (0.62-1.46)	0.56 (0.30-1.04)	1.92 (1.05-3.50)
DM+HBP+HTG+Obes	1.01 (0.82-1.23)	0.93 (0.72-1.21)	1.29 (0.92-1.79)
DM+LHDL+HTG+Obes	0.86 (0.54-1.38)	0.47 (0.23-0.95)	1.85 (0.97-3.52)
Quintet			
DM+HBP+LHDL+HTG+Obes	0.92 (0.57-1.47)	0.49 (0.24-1.00)	2.03 (1.06-3.87)
Overall MetS	1.41 (1.12-1.78)	1.38 (1.04-1.82)	1.67 (1.08-2.59)

Gibt es eine einheitliche
Pathogenese?

MYTHS

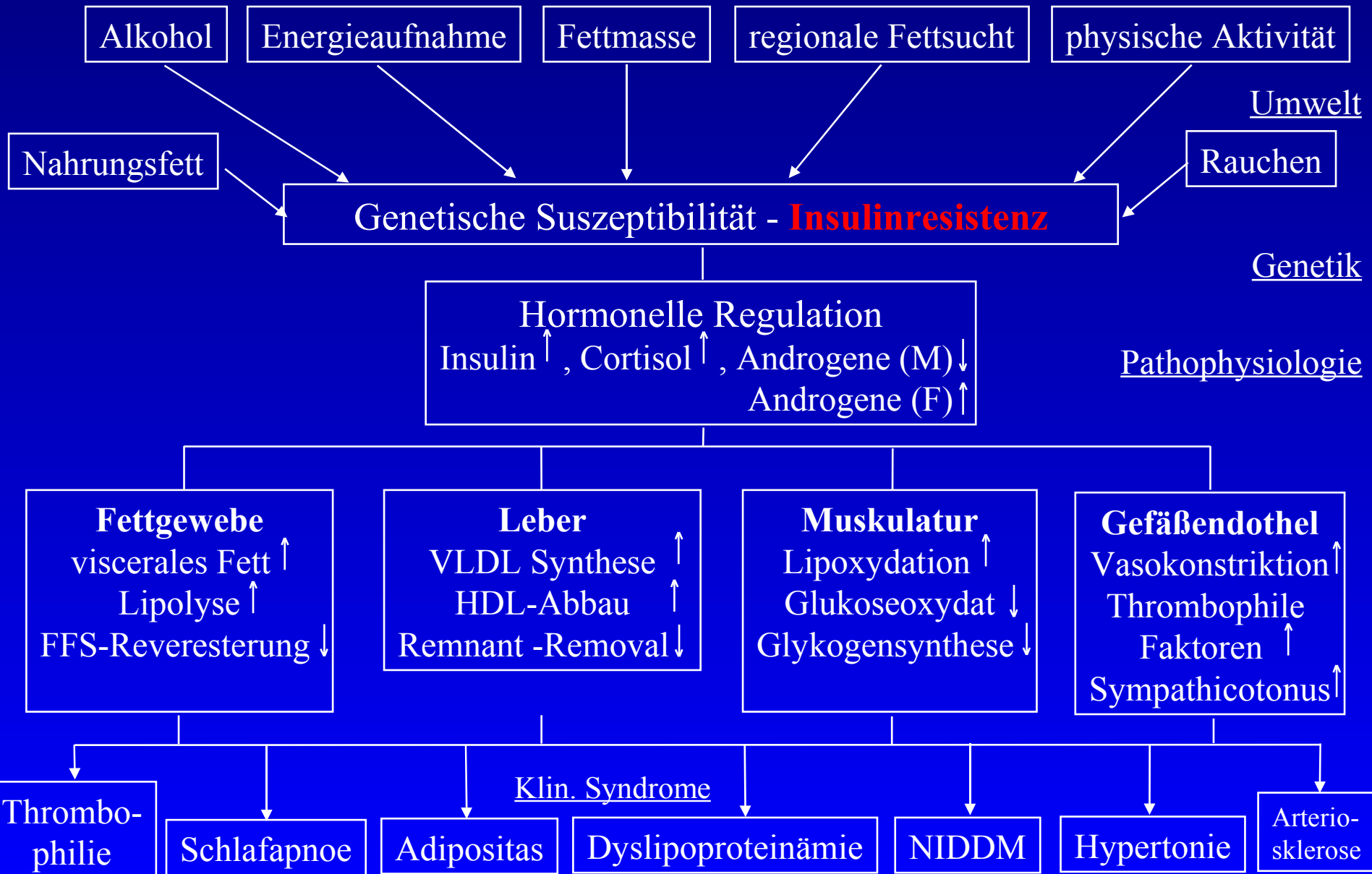
"If one wanted to hypothesize that insulin resistance is the central defect, then the variable expression of the components of Syndrome X are inexplicable."

"One can speculate endlessly about the validity and cause of Syndrome X. In the final analysis, proof of its existence and elucidation of its cause and pathogenesis which require intervention studies with specific therapeutic agents."

Lebovitz H in "New Aspects in Diabetes" 1992

Übersicht der Ursachen und Konsequenzen des Metabolischen Syndroms

(modifiziert nach C. Bouchard)



Neue Antworten zur Pathogenese des Metabolischen Syndroms

- Insulinresistenz ist nicht der einzige Defekt
- Anomalien der frühen und späten Insulinsekretionsphase sind ebenfalls wichtig
- die intraabdominelle Fettsucht und Anomalien des Fettsäuremetabolismus sind ebenfalls primäre Defekte
- subklinische Inflammation verbindet MS und Gefäßkomplikationen
- Zentrale Rolle der Limbo-Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse für Energiebalance und Ausbildung des Fettgewebes.

Diskussions-Entwurf
für eine

Praxis-Leitlinie METABOLISCHES SYNDROM

Tab. 1 Definition/Diagnose eines MVS

Ein Metabolisches Syndrom liegt in Anlehnung an ATP III vor, wenn mindestens 3 der aufgeführten Kriterien erfüllt sind:

abdominale Adipositas		
Taillenumfang	Männer > 102 cm Frauen > 88 cm	
erhöhte Triglyzeride	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	oder spezifische Therapie
erniedrigtes HDL-C	Männer < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) Frauen < 1,3 mmol/l (50 mg/dl)	oder spezifische Therapie
erhöhter Blutdruck	≥ 130/85 mmHg	oder behandelte Hypertonie
erhöhte Glukose		
nüchtern* im Plasma	≥ 6,1 mmol/l (110 mg/dl)	oder
kapillär	≥ 5,5 mmol/l (100 mg/dl)	oder
2-h-pp im oGTT**	≥ 7,8 mmol/l (140 mg/dl)	oder behandelter D. m. Typ 2

- * Die Nüchtern-Glukose wird im Plasma (Natriumfluorid-Röhrchen) bestimmt, da zur Diagnosestellung die Plasmaplukose international üblich ist (p. AQA). **CAVE: Es gelten andere Grenzwerte als im Kapillarblut!**
- ** Bei einer erhöhten Nüchtern-Plasmaplukose > 6,1 – 7,0 mmol/l ist ein oGTT indiziert, aber nicht notwendig für die Diagnose eines Metabolischen Syndroms.
Über 7,0 mmol/l legt bereits ein D. m. Typ 2 vor, ein oGTT ist dann nicht mehr indiziert.

Entwicklung der Leitlinie MVS durch die FK Diabetes Sachsen

- Vorlage integrativer Praxisleitlinien zum MVS auf der Grundlage anerkannter Leitlinien zu **Adipositas, Hypertonie, Fettstoffwechsel-störungen und Diabetes** als Diskussionsentwurf
- Leitlinie als Handlungskorridor für Klinik und Praxis unter Beachtung von Schnittstellen (ambulanter und stationärer Versorgung)



- Implementation of the concept in the daily practice of physicians
- Create public awareness for a simple approach to present a cluster of diseases by life-style intervention and changes in health behavior
- Initiate controlled studies with focus on life style modification
- Establish the metabolic syndrome as a simple guide of integrated diagnostics and treatment

Ein einfacher Score für die Diagnose Metabolisches Syndrom

Bauchumfang	
Frauen: cm	Bauchumfang bis 88 cm -> 0 Punkte Bauchumfang über 88 cm -> 1 Punkt
Männer cm	Bauchumfang bis 102 cm -> 0 Punkte Bauchumfang über 102 cm -> 1 Punkt

Blutdruck	
systolisch: mmHg	Systolisch unter 130 und diastolisch unter 85 mmHg -> 0 Punkte Systolisch ab 130 oder diastolisch ab 85 mmHg -> 1 Punkt
diastolisch: mmHg	

Blutzucker	
mmol/l	Unter 5,6 mmol/l -> 0 Punkte Ab 5,6 mmol/l -> 1 Punkt

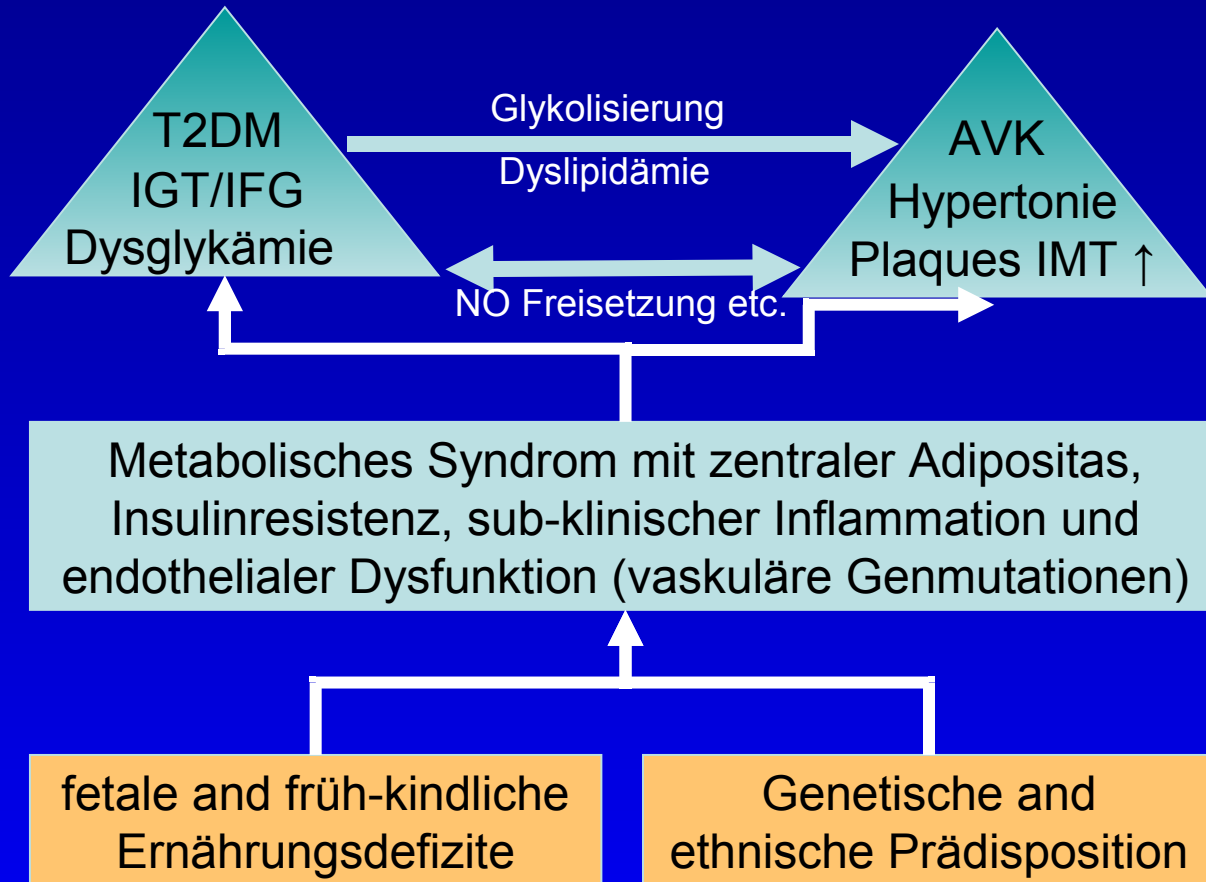
Gesamtpunkte	
Bauchumfang	
Blutdruck	
Blutzucker	
Gesamt	
Auswertung	
0 oder 1 Punkt: kein metabolisches Syndrom	
2 Punkte: erhöhtes Risiko für MS	
3 Punkte: es besteht ein MS	



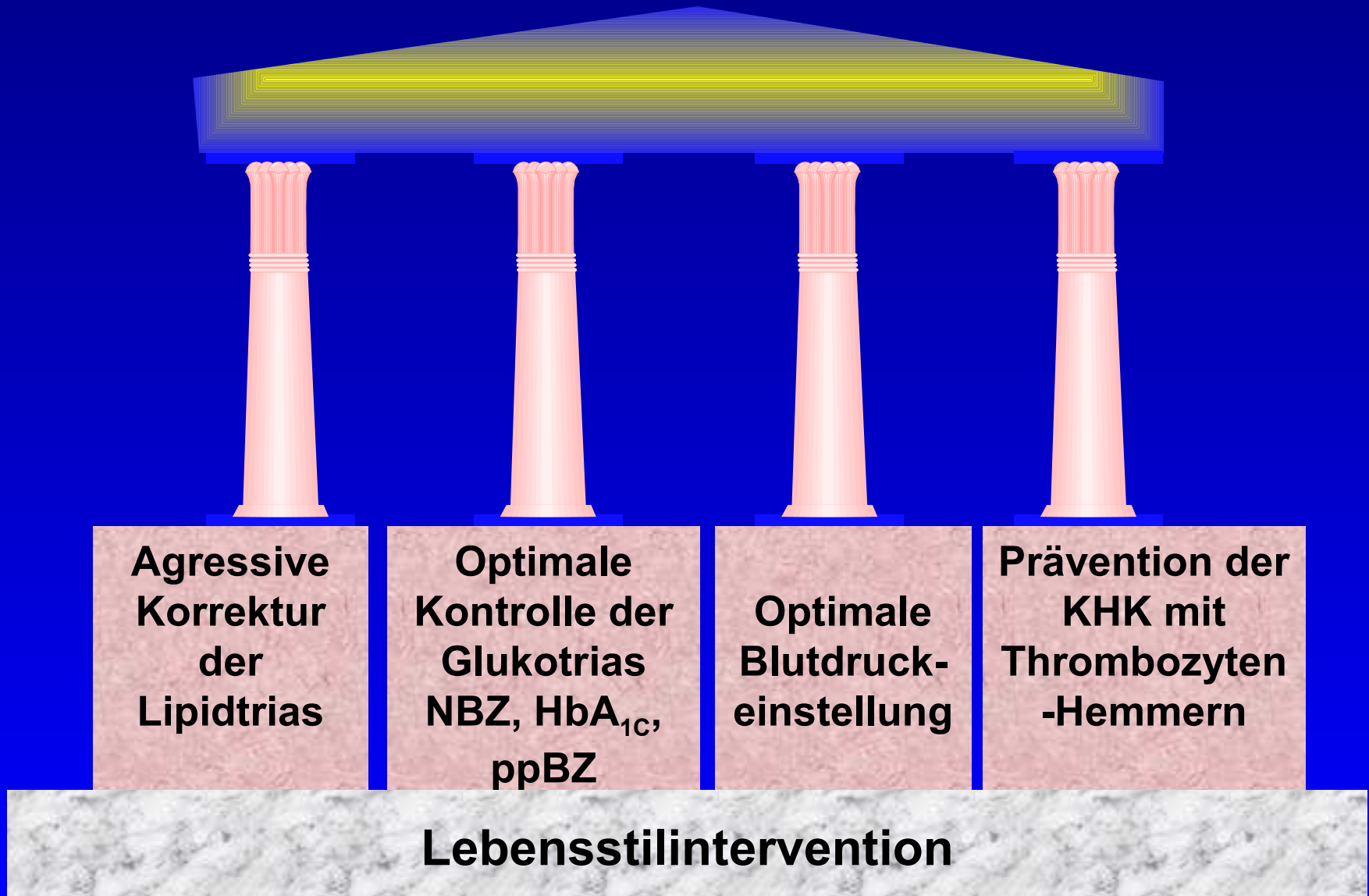
Blutfette		
	Männer	Frauen
Triglyceride	Ab 1,7 mmol/l	Ab 1,7 mmol/l
HDL-Cholesterin	Mindestens 1,0 mmol/l	Mindestens 1,3 mmol/l

Therapeutische Konsequenzen

Metabolisches Syndrom als „Common Soil“ für Diabetes und vaskuläre Erkrankungen



Das Optimum wird durch eine Quadriga erreicht



Versorgungsstrukturen bei MVS

Erkennung und Behandlung durch

- Hausärzte, Internisten, Kinderärzte

Problempatienten und refraktäre Fälle durch

- Schwerpunktpraxis, Stoffwechselambulanz in enger Kooperation mit Kardiologen und Angiologen

Nach Ausschöpfung ambulanter Möglichkeiten durch

- Stoffwechselstationen in enger Kooperation mit Kardiologen und Angiologen

Ziel: enge Verzahnung von ambulanter, stationärer und rehabilitativer Medizin in einem gut abgestimmten Netzwerk oder einem zukünftigen komplexen DMP

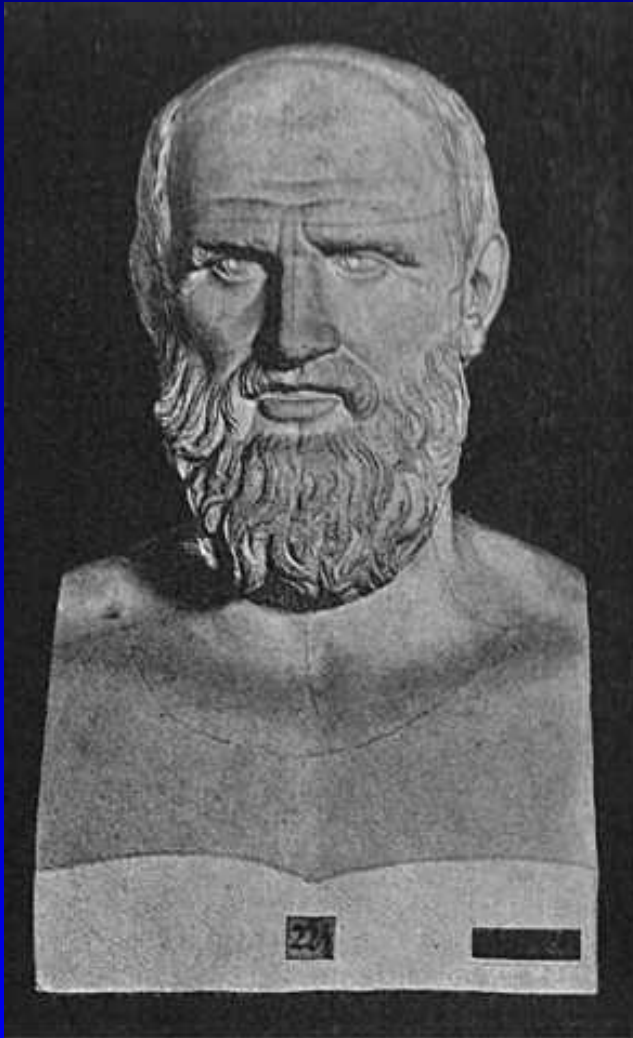


Erziehung zu einem gesunden Lebensstil in einem intakten psychosozialen Umfeld beginnt in der Kindheit und hat hier ihre besten Chancen.

Cui bono

Das metabolische Syndrom liefert einen simplen Algorithmus zur Diagnostik und ganzheitlichen Therapie eines eng verflochtenen Krankheits-Clusters mit deletären Folgen für das Gefäßsystem

Um eine Kostenexplosion durch eine Lawine von Neuerkrankungen zu verhindern, brauchen wir ein ganzheitliches Konzept für Diagnostik und Therapie des Metabolischen Syndroms



Hippokrates von Kos:

„Das Leben ist kurz, die Kunst ist lang, der rechte Augenblick ist knapp bemessen, der Versuch trügerisch, die Entscheidung schwierig“

(Aphorismi I, Oeuvres IV, S. 458)

Perspektive des Metabolischen Syndroms

- Big bang in einer alternden Gesellschaft mit Überernährung und wenig körperlicher Aktivität
- Anstieg der Häufigkeit von MS auch bei jüngeren Menschen
- Pandemie des MS macht dieses zur wichtigsten Quelle für Typ 2 Diabetes und Arteriosklerose